

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4950380号  
(P4950380)

(45) 発行日 平成24年6月13日(2012.6.13)

(24) 登録日 平成24年3月16日(2012.3.16)

(51) Int.Cl.

F 1

<b>A61K 31/7076</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 31/7076
<b>A61K 9/16</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 9/16
<b>A61K 9/19</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 9/19
<b>A61K 47/26</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 K 47/26
<b>A61P 7/02</b>	<b>(2006.01)</b>	A 61 P 7/02

請求項の数 9 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-502063 (P2000-502063)
(86) (22) 出願日	平成10年6月29日 (1998.6.29)
(65) 公表番号	特表2001-509512 (P2001-509512A)
(43) 公表日	平成13年7月24日 (2001.7.24)
(86) 國際出願番号	PCT/SE1998/001287
(87) 國際公開番号	W01999/002542
(87) 國際公開日	平成11年1月21日 (1999.1.21)
審査請求日	平成17年6月15日 (2005.6.15)
審判番号	不服2010-2006 (P2010-2006/J1)
審判請求日	平成22年1月29日 (2010.1.29)
(31) 優先権主張番号	9702680-1
(32) 優先日	平成9年7月11日 (1997.7.11)
(33) 優先権主張国	スウェーデン(SE)

(73) 特許権者	300022113 アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド A s t r a Z e n e c a U K L i m i t e d イギリス国 ロンドン ダブリュー2 6 ビーディー, キングダム・ストリート 2
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸
(72) 発明者	ジョアン・ブロードヘッド イギリス国レスター・シア州エル・イー11 ・5アール・エイチ. ラフバラ. ベイクウェルロード. アストラチャーンウッド

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】新規な製剤

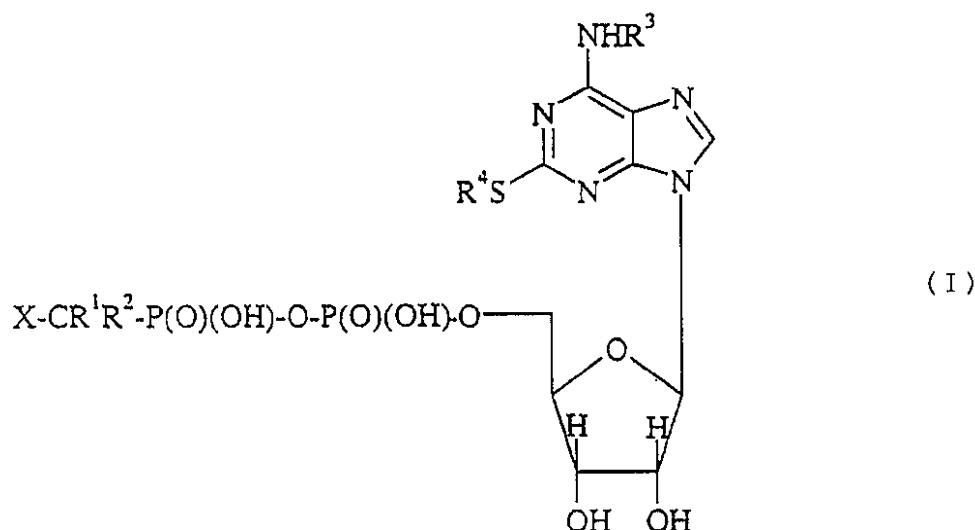
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヌクレオチド類似体および1つまたは2つ以上のガラス形成改変物質を含む医薬組成物であつて、

前記ヌクレオチド類似体が下記式(I)の化合物または医薬的に許容しうるその塩であり、

## 【化1】



(式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して水素またはハロゲンを表し、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立してフェニルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルを表し、後者は場合によってO R<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルチオ、N R<sup>6</sup> R<sup>7</sup>、フェニル、C O O R<sup>8</sup>およびハロゲンから選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換され、

R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は独立して水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルを表し、さらにXは酸性部分を表す)、

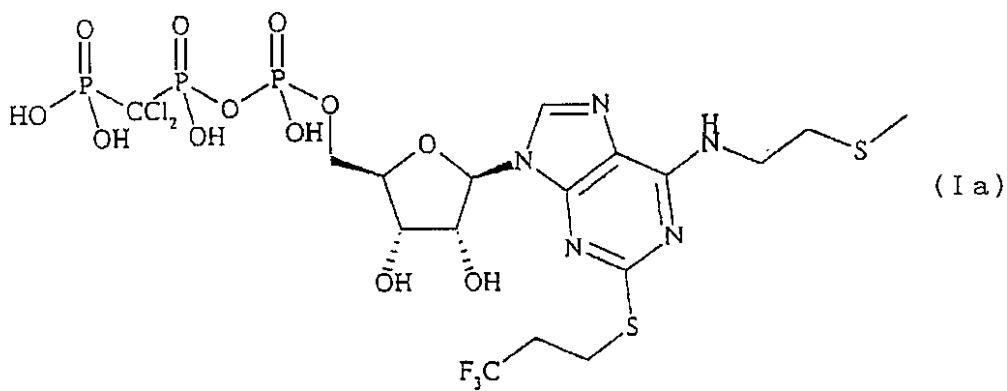
前記ガラス形成改変物質が、スクロース、トレハロース、ラクトースおよびソルビトルからなる群より選択され、

凍結乾燥形態、噴霧乾燥形態または真空乾燥形態であることを特徴とする医薬組成物。

## 【請求項2】

スクレオチド類似体が、下記式(Ia)の化合物または医薬的に許容しうるその塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【化2】



## 【請求項3】

再構成形態の請求項1または2に記載の医薬組成物。

## 【請求項4】

ガラス形成改変物質がスクロースである請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項5】

治療で使用する請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

急性冠状動脈症候群または経皮経管冠状動脈形成の治療に使用する請求項1～4のいず

50

れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

狭心症治療に使用する請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

血小板凝集疾患の治療に使用する請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

組成物の成分を混合し、さらにそれら成分を凍結して凍結混合物を乾燥させるか、またはそれら成分を噴霧乾燥させることを含む請求項 1 に記載の医薬組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、凍結乾燥に適した医薬組成物およびその組成物の製造方法を提供する。

【0002】

凍結乾燥は、例えば不均化および / または加水分解のために、水の存在下で保存したとき凍結乾燥以外の方法では分解する医薬化合物の耐保存性組成物を製造するために用いられる周知の方法である。そのような医薬化合物の例にはヌクレオチドが含まれる。問題は、凍結乾燥ではそのような医薬化合物を含有する組成物から全ての水が除去されるわけではないということである。凍結乾燥後に残存する水は保存中にその組成物を不安定にさせる可能性がある。

したがって、凍結乾燥させたとき長期保存に対して安定な医薬化合物（例えばヌクレオチド）の組成物が要求される。

【0003】

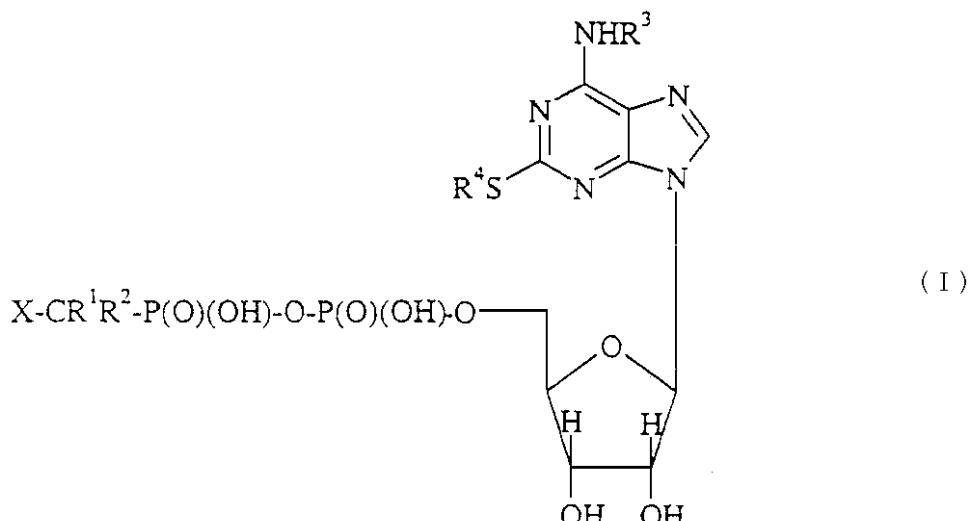
本発明に従えば、ヌクレオチド類似体および 1 つまたは 2 つ以上のガラス形成改変物質を含む医薬組成物が提供される。

ヌクレオチドは五炭糖に結合したプリンまたはピリミジン塩基を含む化合物で、この場合五炭糖の 1 つまたは 2 つ以上のヒドロキシ基はモノホスフェートまたはポリホスフェートによって磷酸化されている。本発明で用いられるヌクレオチド類似体は、一般にヌクレオチドを構成する 3 つの部分のうちの 1 つまたは 2 つ以上が、例えば 1 つまたは 2 つ以上の置換基の結合によって、および / または骨格原子の 1 つまたは 2 つ以上の置換によって変成されている化合物である。

【0004】

本発明で用いられるヌクレオチドは、好ましくは WO 94/18216 号で開示された化合物で、以下の式 (I) の化合物または医薬的に許容しうるその塩である：

【化 2】



式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は独立して水素またはハロゲンであり、

R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立してフェニル、またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>-アルキルであり、これはOR<sup>5</sup>、

10

20

30

40

50

$C_1 \sim C_6$  - アルキルチオ、 $NR^6R^7$ 、フェニル、 $COOR^8$ およびハロゲンから選ばれる 1つまたは2つ以上の置換基によって場合によって置換され、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ は独立して水素または $C_1 \sim C_6$  - アルキルであり、  
Xは酸性部分を表す。

## 【0005】

式(I)の化合物は、互変異性体、鏡像異性体および偏左右異性体形態での存在が可能で、それらは全て本発明の範囲内に包含される。

式(I)の化合物の医薬的に許容しうる塩には、アルカリ金属塩(例えばナトリウムおよびカリウム塩)；アルカリ土類金属塩(例えばカルシウムおよびマグネシウム塩)；第II群元素の塩(例えばアルミニウム塩)；およびアンモニウム塩；適切な有機塩基との塩、例えばヒドロキシルアミン；低級アルキルアミン(例えばメチルアミンまたはエチルアミン)との塩；置換低級アルキルアミン(例えばヒドロキシ置換アルキルアミン)との塩；または窒素複素環状単環化合物(例えばピペリジンまたはモルホリン)との塩；およびアミノ酸(例えばアルギニン、リジンなど)との塩またはそのN-アルキル誘導体；またはアミノ糖(例えばN-メチル-D-グルカミンまたはグルコサミン)との塩が含まれる。無毒な生理学的に許容しうる塩が好ましいが、他の塩も、例えば生成物を単離または精製する場合に有用である。

## 【0006】

式(I)の化合物の定義にいうアルキル基には、直鎖、分枝もしくは環状の飽和もしくは不飽和アルキル基が含まれる。

$R^1$ および $R^2$ が表すことができるハロゲンにはF、Cl、BrおよびIが含まれる。好ましくは $R^1$ および $R^2$ は同じで、より好ましくはクロロを表す。

好ましくは $R^3$ および $R^4$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルで、場合によってOR<sup>5</sup>、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ、 $NR^6R^7$ 、フェニル、 $COOR^8$ およびハロゲンから選ばれる1つまたは2つ以上の置換基によって置換されている。 $R^3$ および $R^4$ を置換することができるハロゲンにはF、Cl、BrおよびIが含まれ、特にフルオロが好ましい。

## 【0007】

特に好ましい化合物は、 $R^3$ が場合によって $C_1 \sim C_6$ アルキルチオで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すものである。 $R^3$ が表すことができる特定のアルキル基にはエチル、プロピルおよびブチルが含まれ、特にエチルが好ましい。 $R^3$ が表すことができる特定の置換アルキル基には2-(メチルチオ)エチルが含まれる。

好ましくは $R^4$ は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、場合によって1つまたは2つ以上の(例えば3つの)ハロゲン原子で置換される。 $R^4$ が表すことができる特定の基にはプロピルおよび3,3,3-トリフルオロプロピルが含まれる。

Xが表すことができる酸性部分にはプロンステッド-ローリ酸(すなわちプロトン供与体として機能する部分)が含まれる。酸性部分はモノ酸でもポリ酸でもよい。記載することができる特定の酸性部分には- $P(O)(OH)_2$ 、- $SO_3H$ および- $CO_2H$ が含まれる。

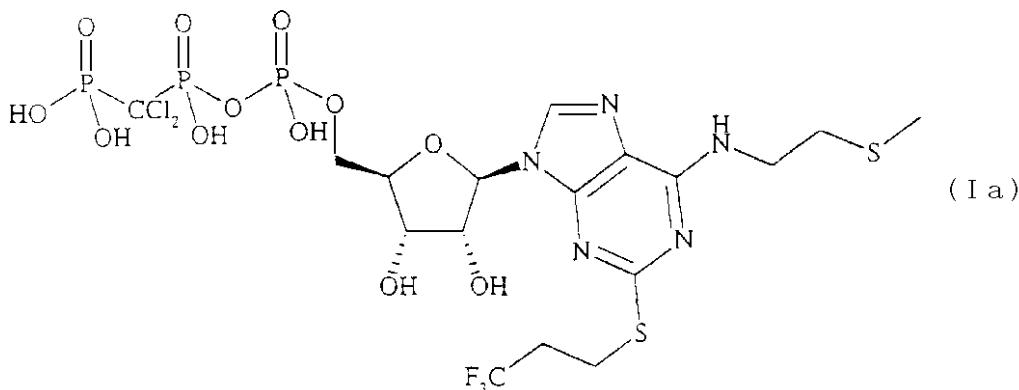
好ましくはXは- $P(O)(OH)_2$ である。

## 【0008】

本発明の特に好ましい実施態様では、本ヌクレオチド類似体は、下記式(Ia)の化合物(これはN-[2-(メチルチオ)エチル]-2-[3,3,3-トリフルオロプロピル]チオ]-5-アデニル酸で、ジクロロメチレンビスホスホン酸との一無水物)、または医薬的に許容しうるその塩、特に四ナトリウム塩である。

## 【0009】

## 【化3】



10

式(Ⅰ)の化合物はWO 94/18216号で開示された方法を用いて製造することができる。

**【0010】**

式(Ⅰ)の化合物は、哺乳類で薬理学的活性を示し、P<sub>2T</sub>レセプター拮抗剤として機能するが故に有用である。したがって、本発明の組成物は治療、特に補助治療に有用で、血小板活性化、凝集および脱顆粒の抑制物質、血小板離解の促進物質、抗血栓剤として使用するのが望ましく、または以下の場合に使用するのが望ましい：不安定狭心症の治療もしくは予防、冠状動脈形成術(PTCA)、心筋梗塞、周囲血栓崩壊、アテローム性動脈硬化症の原発性動脈血栓合併症(例えば血栓性または塞栓性卒中)、一過性虚血発作、末梢血管疾患、血栓崩壊を伴うまたは伴わない心筋梗塞、アテローム性動脈硬化症における介入(例えば血管形成術、動脈内膜切除術、ステント設置、冠状動脈および他の血管移植術)による動脈性合併症、外科的損傷もしくは機械的損傷(例えば事故による外傷もしくは外科手術による外傷後の組織の救済)の血栓性合併症、皮膚および筋肉弁を含む再生手術、分散性血栓/血小板減少性部分を伴う疾患(例えば播種性血管内凝固)、血栓性血小板減少性紫斑、溶血性尿毒症症候群、敗血症の血栓形成性合併症、成人呼吸切迫症候群、抗ホスホリピド症候群、ヘパリン誘発血小板減少症および前子癪/子癪、または静脈性血栓症(例えば深部静脈血栓症)、静脈塞栓症、血液学的疾患(例えば血小板血症、鎌状血球病を含む骨髄増殖性疾患)；またはインビボ(例えば心肺バイパス、体外膜酸素付加時)での機械的誘発性血小板活性化の予防(微小血栓塞栓予防)、インビトロでの(例えば血液製剤(例えば血小板濃縮物)の保存で使用する場合の)機械的誘発性血小板活性化の予防、または、例えば腎透析および血漿しゃ血時のシャント塞栓の予防、血管損傷/炎症(例えば血管炎、動脈炎、糸球体腎炎、炎症性腸管疾患および器官移植拒絶)に続く血栓症の予防、片頭痛のような症状、レイノー現象、血小板が血管壁の潜在的炎症症状進行の一因となっている疾患(例えばアテローム性プラーク形成/進行、狭窄/再狭窄)、並びに血小板および血小板由来因子が免疫学的疾患の進行で示唆されるような他の炎症性疾患(例えば喘息)の予防。

**【0011】**

本発明にしたがえば、さらに上記疾患の治療を目的とする本発明の組成物の使用が提供される。特に本発明の組成物は、急性冠状動脈症候群、心筋梗塞、血栓性脳卒中、一過性虚血発作、末梢血管症および狭心症(特に不安定狭心症)の治療に有用である。本発明はまた上記疾患の治療法を提供する。その治療法は、そのような疾患をもつ患者に治療的に有効な量の本発明の組成物を投与することを含む。

**【0012】**

本発明での使用に適したガラス形成改変物質は、一般に室温より高い、より具体的に乾燥状態で約50℃より高いガラス転移温度を有するものである。これは、周囲条件下での保存に際して乾燥組成物がガラス状態にあるようにするためである。適切な改変物質の例には、糖(例えばスクロース、トレハロース、ラクトースまたはソルビトール)またはポリマー(例えばデキストランまたはポリビニルピロリドン(PVP))が含まれる。特に

20

30

40

50

好ましい適切な改変物質の例にはスクロースが含まれる。本発明の組成物中に存在する改変物質の量は組成物を安定化するために十分な量でなければならない。本発明はさらに、凍結乾燥、噴霧乾燥、または真空乾燥形態の、および再構成形態の医薬組成物を提供する。

【0013】

本発明にしたがえば、さらに本発明の組成物の製造方法が提供されるが、この方法は、組成物の成分を混合し、さらに混合成分を凍結して凍結混合物を乾燥させるか、または（例えば温風中に）噴霧することを含む。

本発明の組成物の利点は、実施例で示すように長期保存に対してより安定であるということである。

乾燥製剤の水分含有量は好ましくは5重量%未満、より好ましくは3重量%未満である。

【0014】

本発明の医薬組成物は、場合によって医薬的に許容しうる賦形剤、例えばキレート剤または金属イオン封鎖剤、抗酸化剤、浸透圧調節剤、pH調節剤および/または緩衝剤（例えば“Review of Excipients and pH's for Parenteral Products used in the United States”（Yu-Chang John Wang & P.R. Kowal, J. Parenteral Drug Association, 34: 452-462 (1980)）で開示されたものの1つまたは2つ以上）をさらに含む。

【0015】

本発明の医薬組成物の製造方法は、医薬分野で普通に用いられている凍結乾燥技術、真空乾燥技術または噴霧乾燥技術のいずれの技術を用いても実施できる。

本発明の好ましい方法はバイアル凍結乾燥法である。この方法は、滅菌バイアルに本発明の組成物の濾過滅菌溶液を充填することを含む。凍結乾燥用滅菌栓は、（例えば-30から-50の温度で）凍結してその後凍結状態で真空乾燥させるバイアルに部分的に挿入される。乾燥後、この栓は凍結乾燥ユニットからバイアルを取り外す前に完全に挿入される。

【0016】

使用に際し（ただし投与前に）、本発明の医薬組成物は医薬的に許容しうる希釈剤で一般に再構成される。注射または輸液用の医薬的に許容しうる希釈剤の例には、水、生理食塩水（例えば注射用には0.9%w/v塩化ナトリウム溶液）およびデキストロース（例えば輸液用には5%w/vデキストロース溶液）が含まれる。好ましくは希釈剤としては水が用いられる。

【0017】

再構成後に得られる本発明の医薬組成物溶液は等張液とするべきであろう。

好ましい実施態様では、本発明の組成物のpHは6から10、より好ましくは7~9である。

再構成した場合本発明の医薬組成物は、好ましくは静脈内注射、皮下注射または筋肉内注射によって投与されるが、静脈内注射が好ましい。

【0018】

水を添加することによって患者への即時投与に適した形態で活性成分水溶液を系中で製造することができるよう、本発明の組成物は適切に対応させた医薬品用使用装置、例えば注射器、バイアルまたはアンプルに充填することができる。本発明を以下の実施例によつてさらに詳しく説明する。

【0019】

実施例1

表1に挙げた凍結乾燥組成物を以下のように製造する。各バッチについて、成分を規定した容積の水に溶解し、バーチス・ジェニシス（Virtis Genesis）25 E L凍結乾燥装置に静置した。それらを-40から-50で凍結し、続いて-35から-40で60~80時間一次乾燥に付した。棚温度を徐々に35まで高め、さらにこの温度を12~14時間維持することによって乾燥を完了させた。真空は、一次乾燥および二次乾燥を通して100mトルに維持した。

10

20

30

40

50

化合物 I a は、N - [ 2 - ( メチルチオ ) エチル ] - 2 - [ ( 3 , 3 , 3 - トリフルオロブロピル ) チオ ] - 5 - アデニル酸と称され、ジクロロメチレンビスホスホン酸との一無水物である。

## 【 0 0 2 0 】

【表 1 】

表 1

バッチ	成 分	重量／容積による分量%	
		化合物 I a	水
1	化合物 I a	3.7%w/v	
	水	2mlまで添加	10
2	化合物 I a	1.85%w/v	
	スクロース	13.12%w/v	
	水	3mlまで添加	
3	化合物 I a	3.7%w/v	
	スクロース	11.28%w/v	
	水	3mlまで添加	
4	化合物 I a	3.33%w/v	
	スクロース	3.33%w/v	20
	水	3mlまで添加	
5	化合物 I a	10%w/v	
	スクロース	10%w/v	
	水	3mlまで添加	
6	化合物 I a	3.33%w/v	
	ソルビトール	11.17%w/v	
	水	3mlまで添加	30
7	化合物 I a	3.33%w/v	
	乳糖	11.17%w/v	
	水	3mlまで添加	
8	化合物 I a	3.33%w/v	
	トレハロース	11.17%w/v	
	水	3mlまで添加	
9	化合物 I a	1.67%w/v	
	トレハロース	13.03%w/v	40
	水	3mlまで添加	

## 【 0 0 2 1 】

ここで類似体は式 ( I a ) の化合物のナトリウム塩である。

各バッチを続いて 40 および 75 % 相対湿度で保存し、表 2 に示したように分解を受けた。

## 【 0 0 2 2 】

【表 2 】

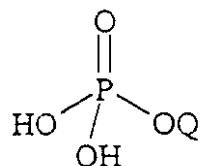
表 2

バッチ	保存時間	不純物A	不純物B	総不純物
1	0	0.08	0.16	0.82
	4	0.50	0.44	1.59
	12	0.82	0.57	1.99
	26	1.32	0.67	2.67
2	0	0.06	0.08	0.82
	4	0.07	0.07	0.70
	12	0.06	0.07	0.72
	26	0.08	0.07	0.77
3	0	0.07	0.07	0.72
	4	0.07	0.07	0.72
	12	0.08	0.07	0.74
	26	0.13	0.08	0.83
4	0	0.09	0.11	0.51
	4	0.2	0.11	0.63
	12	0.35	0.12	0.80
5	0	0.18	0.11	0.77
	4	0.19	0.12	0.62
	12	0.33	0.12	0.77
6	0	0.05	0.07	0.38
	4	0.2	0.08	0.56
	12	0.35	0.19	0.73
7	0	0.09	0.11	0.5
	4	0.17	0.1	0.64
	12	0.26	0.10	0.73
8	0	0.09	0.11	0.49
	4	0.24	0.1	0.69
	12	0.47	0.11	0.87
9	0	0.09	0.08	0.56
	4	0.14	0.08	0.54
	12	0.30	0.08	0.71

【0023】

ここで、各不純物の量は重量%であり、不純物Aは式(Ib)

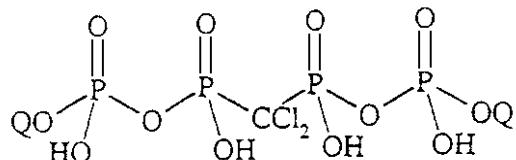
【化4】



(I b)

の化合物であり、不純物 B は式 ( I c )

【化 5】

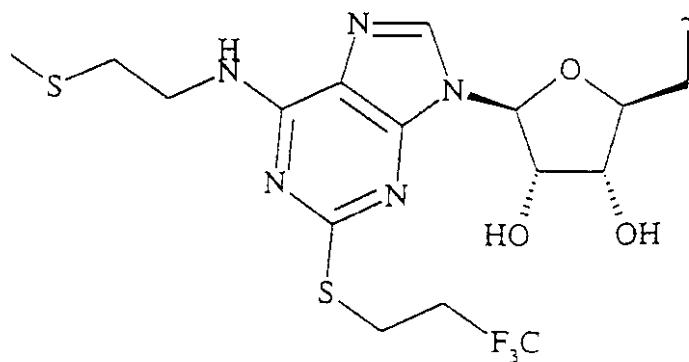


(I c)

10

(式中、Q は式

【化 6】



20

である)の化合物である。

【0024】

表2のデータは、本発明の組成物は類似体のみを含む組成物よりも長時間の保存に対して 30  
より安定であることを明瞭に示している。

---

フロントページの続き

## (51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 9/10 (2006.01)  
C 0 7 H 19/20 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 1 0 1  
C 0 7 H 19/20

## 合議体

審判長 横尾 俊一  
審判官 内藤 伸一  
審判官 上條 のぶよ

## (56)参考文献 国際公開第96/40265 (WO, A1)

特開昭58-74696 (JP, A)  
特開昭50-5523 (JP, A)  
特開平5-293354 (JP, A)  
国際公開第95/22347 (WO, A1)  
国際公開第97/17068 (WO, A1)  
特表平8-506335 (JP, A)  
特表2001-507022 (JP, A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/395-33/44  
A61K 9/00 - 9/72  
A61K 47/00 -47/48  
A61P 1/00 -43/00