(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第6771671号
(P6771671)

(45)発行日　令和2年10月21日(2020.10.21)　(24)登録日　令和2年10月1日(2020.10.1)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 31/4166	(2006.01)	A61K	31/4166	
A61P 43/00	(2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 11/06	(2006.01)	A61P	11/06	
A61P 11/00	(2006.01)	A61P	11/00	
A61P 19/02	(2006.01)	A61P	19/02	

請求項の数 15　(全 30 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2019-530370(P2019-530370)
(86)(22)出願日　平成29年8月18日(2017.8.18)
(65)公表番号　特表2019-524891(P2019-524891A)
(43)公表日　令和1年9月5日(2019.9.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/047609
(87)国際公開番号　WO2018/035459
(87)国際公開日　平成30年2月22日(2018.2.22)
審査請求日　平成31年4月3日(2019.4.3)
(31)優先権主張番号　62/377,427
(32)優先日　平成28年8月19日(2016.8.19)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　519055238
フォアシー　ファーマシューティカルズ　カンパニー　リミテッド
台湾　１１５，タイペイ　シティ，ナンカン　ディストリクト，パーク　ストリート，ナンバー　３，１７エフ.
(74)代理人　110002572
特許業務法人平木国際特許事務所
(72)発明者　リー，ユーホワ
アメリカ合衆国　１９３５０　ペンシルベニア州，ランデンバーグ，リッジウッド　ドライブ　１１６

最終頁に続く

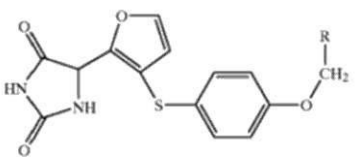
(54)【発明の名称】医薬組成物及び使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式(I)の化合物若しくはその塩又は前述のものの水和物;及び非置換の又は置換されたベータ-シクロデキストリンを含む医薬組成物であって、Rが、フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ビフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、及び3-トリフルオロメチルフェニルからなる群から選択される医薬組成物。

【化１】

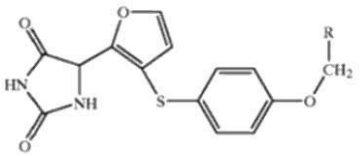


式(I)

【請求項２】

前記式(I)の化合物の前記ベータ-シクロデキストリンに対するモル比が、1:1～1:50である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項３】
前記式(I)の化合物の室温における脱イオン水中の溶解性を、同一条件下における前記ベータ-シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の溶解性と比較して、少なくとも1.5倍増加させる、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項４】
哺乳類における前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティを、ベータ-シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティより少なくとも50%増加させる、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項５】
前記式(I)の化合物が単独で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能なCmaxより、少なくとも2倍大きい前記化合物のCmaxを誘起する、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項６】
前記ベータ-シクロデキストリンが、水溶性の、非置換の又は置換された、ベータ-シクロデキストリンである、請求項1に記載の医薬組成物。
【請求項７】
前記ベータ-シクロデキストリンが、メチルベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリンからなる群から選択される、請求項6に記載の医薬組成物。
【請求項８】
式(I)の化合物若しくはその塩又は前述のものの水和物; 非置換の又は置換されたベータ-シクロデキストリン;及びL-アルギニンを含む、医薬組成物であって、Rが、フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ビフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、及び3-トリフルオロメチルフェニルからなる群から選択される医薬組成物。
【化２】



式(I)

【請求項９】
前記式(I)の化合物の前記ベータ-シクロデキストリンに対するモル比が、1:1～1:50である、請求項8に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
前記式(I)の化合物の室温における脱イオン水中の溶解性を、同一条件下における前記ベータ-シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の溶解性と比較して、少なくとも1.5倍増加させる、請求項8に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
哺乳類における前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティを、ベータ-シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティより少なくとも50%増加させる、請求項8に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
前記式(I)の化合物が単独で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能なCmaxより、少なくとも2倍大きい前記化合物のCmaxを誘起する、請求項8に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
前記ベータ-シクロデキストリンが、メチルベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシプ

ロピルベータ-シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリンからなる群から選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項１４】

さらに賦形剤を含み、前記賦形剤が、クエン酸、PEG-4000、PVP K40、PVP K10、NaCMC、及びD-マンニトールからなる群から選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項１５】

5-{3-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオンの化合物(IVO);及びヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、2017年8月19日に出願された米国仮特許出願第62/377427号の優先権を主張する。この仮出願の内容は、ここに参照により本出願に組み込まれる。

本発明は、5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン又はその類似体とシクロデキストリンとの組合せの組成物、及びその使用方法に関する。5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン又はその類似体とシクロデキストリンとの組成物は、5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン又はその類似体の水への溶解性を増加させ、それにより経口バイオアベイラビリティを強化する。その上、本発明は、マトリックスメタロプロテイナーゼ-12の阻害に反応性であるか又は反応性であると考えられる疾患又は状態の処置における、5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン又はその類似体をシクロデキストリンとともに含む医薬組成物の使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン又はその類似体の一連の化合物は、米国特許出願第20060041000号に開示された。これらの化合物は、マクロファージエラスターゼの阻害剤として使用されるよう設計された。全てのこれらの化合物はヒダントイン誘導体であり、マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)阻害剤としてのその使用に関して、in vitroにおいて試験された。

【０００３】

米国特許出願第20060041000号に示されるように、試験された全ての化合物は、望ましい活性及び好ましい選択性プロファイルを示す。MMP-12に関するIC50は、1～300nMの範囲に入り、したがって、これらは全て活性であると考えられる。上述の化合物の大部分は、10μMにおいてMMP-1及びMMP-7に関する阻害を示さない。MMP-12に関するそれらの選択性は、MMP-2、MMP-3、MMP-9及びMMP-13を超えて50～1000倍の範囲である。これらの化合物は、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、関節炎、がん、心疾患及び腎炎などの、MMP-12により媒介される疾患又は状態の処置に使用される可能性を持つと思われる。しかしながら、限定されたMMPに関するIC50データを除いて、詳細にわたり提供された更なる生物学的データはなかった。加えて、NMR及びMSデータを除いて、他の物理的及び化学的な特性データは提供されなかった。

【０００４】

したがって、これらの化合物の特徴を理解し、MMPの阻害による様々な疾患の有望な処置のために、5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン又はその類似体を使用する好適な製剤を開発することが望ましい。

【０００５】

米国特許出願第20060041000号の教示に基づき、MMP阻害アッセイを水性緩衝液中(50mMのＨｅｐｅｓ、10mMのCaCl2、0.05%のBrij35、pH7.5)で実行したところ、これらの化合物は相当な水溶性を有していなくてはならないことが示された。しかしながら、予期しなか

ったことだが、これらの化合物は非常に低い水性溶解性を有することが発見された。5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン及びその類似体は、水中だけではなく、酸性環境でも低溶解性を呈する。したがって、従来の固体剤形で経口的に投与されると、低バイオアベイラビリティが予期される可能性がある。

したがって、これらの化合物の製剤、例えばこれらの化合物を経口、鼻腔内及び/又は舌下などの非侵襲的な投与に好適なものにする製剤を開発する必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

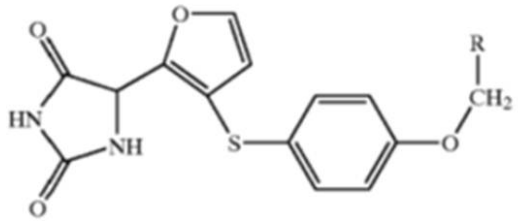
【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

本発明は、式(I)の化合物若しくはその塩又は前述のものの水和物及びシクロデキストリンの組合せを含む組成物又は製剤を提供する。

【０００７】

【化１】



式(I)

また、式(I)の化合物又はその塩を含有する組成物を生成する方法、及び式(I)の化合物又はその塩を含有する医薬組成物を、動物又はヒトの対象に投与することを含む、式(I)の化合物又はその塩に反応性である疾患又は症状を処置する方法も提供される。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

本発明の1つの目的は、式(I)の化合物の水への溶解性を増加させることである。したがって、本発明は、式(I)の化合物及びシクロデキストリンの組合せを含む医薬組成物を含む、式(I)の化合物の溶解性を改善する方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【０００９】

本発明は、式(I)の化合物及びシクロデキストリンを含む組成物を提供する。組成物は、式(I)の化合物の水中溶解性を著しく増加させる。

【００１０】

本発明に基づいて、式(I)の化合物は、Rが、フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ビフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、及び3-トリフルオロメチルフェニルからなる群から選択される。

【００１１】

薬学的に許容される塩などの塩、及びその溶媒和物もまた、本明細書に提供される記載により意図されることが理解される。したがって、式(I)の化合物の全ての塩及び非塩の形態並びに前述のものの溶媒和物は、本発明及び本明細書に提供される式(I)の化合物の記載に包含される。

【００１２】

本発明に基づいて、本明細書の組成物に使用されるシクロデキストリンは、水溶性の、非置換の又は置換された、アルファ-シクロデキストリン(ACD)、ベータ-シクロデキスト

リン(BCD)、又はガンマ-シクロデキストリン(GCD)である。いくつかの実施形態では、ベータ-シクロデキストリンは、メチルベータ-シクロデキストリン(MBCD)、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン(HPBCD)、及びスルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリン(SBEBCD)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ベータ-シクロデキストリンは、メチルベータ-シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンである。いくつかの実施形態では、ガンマ-シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピルガンマ-シクロデキストリン(HPGCD)である。好ましい一実施形態では、シクロデキストリンは、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン(HPBCD)又はメチルベータ-シクロデキストリン(MBCD)である。

【００１３】

本発明に基づいて、式(I)の化合物とシクロデキストリンとを組み合わせることを含む、式(I)の化合物の水中における溶解性を改善する方法が提供される。一実施形態では、式(I)の化合物及びシクロデキストリンの包接錯体を形成することを含む、式(I)の化合物の水への溶解性を増加させる方法が提供される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物の溶解性は、シクロデキストリンとの包接錯体として脱イオン水中に室温で存在する場合、同一条件下における非錯体の形態での式(I)の化合物の溶解性と比較すると、少なくとも2倍増加する。用語「室温」は、本明細書で定義される時、摂氏約20～25℃で、平均23℃である。他の実施形態では、組成物中の式(I)の化合物の水性溶解性などの溶解性は、式(I)の化合物単独の、少なくとも5倍～2,000倍又はそれ以上増加する。溶解性比較は、本明細書に詳述される特定の方法及び条件のいずれかなどの、当業者に公知の方法により評価され得る。

【００１４】

本発明に基づいて、式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティは、シクロデキストリンと共に存在する場合、シクロデキストリンを含まない場合の式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティより少なくとも50%大きい。経口バイオアベイラビリティ、及びその比較は、本明細書に記載される特定の方法のいずれかを含む、当技術分野で公知の方法により評価され得る。

【００１５】

本発明に基づいて、化合物が単独で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能な濃度より、化合物のより大きい最高濃度(Cmax)を全身的に誘起する、式(I)の化合物及びシクロデキストリンの組成物が提供される。一実施形態では、式(I)の化合物の組成物は、化合物が単独で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能な濃度より、化合物に関して少なくとも1.5倍以上大きいCmaxを全身的に誘起する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物のCmaxは、シクロデキストリンと共に動物又はヒトに投与される場合、単独で同一条件下で投与される式(I)の化合物のCmaxより、少なくとも2倍大きい。

【００１６】

本発明に基づいて、化合物がシクロデキストリンの非存在下で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能な血漿濃度対時間曲線下面積(AUC)より、化合物のより大きいAUCを誘起する、式(I)の化合物及びシクロデキストリンの組成物が提供される。一実施形態では、式(I)の化合物とシクロデキストリンとの組成物は、本化合物がシクロデキストリンの非存在下で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能なAUCより、化合物の少なくとも2倍以上大きいAUCを誘起する。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物のAUCは、シクロデキストリンと共に動物に投与される場合、シクロデキストリンの非存在下で同一量及び同一条件下で投与される式(I)の化合物のAUCより、少なくとも2倍大きい。

【００１７】

本発明に基づいて、化合物がシクロデキストリンの非存在下で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能な最高血漿レベルに到達する時間(Tmax)に比べて、化合物のTmaxにおいて変化を誘起する、式(I)の化合物及びシクロデキストリンの組成物が提供される。別の実施形態では、式(I)の化合物とシクロデキストリンとの組成物は、本化合物がシクロデキストリンの非存在下で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能な最

高血漿レベル（Tmax)に比べて、化合物のTmaxを1又は2分の１に減少させる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物のTmaxは、シクロデキストリンと共に個体に投与される場合、シクロデキストリンの非存在下で同一量及び同一条件下で投与される式(I)の化合物のTmaxに比べて、少なくとも2分の１以下である。いくつかの実施形態では、シクロデキストリンを伴う式(I)の化合物は、少なくとも1、2、及び3時間又はそれ以上のいずれかで、Tmaxを減少させる。

【００１８】

本発明に基づいて、式(I)の化合物及びシクロデキストリンを含む組成物であって、式(I)の化合物のシクロデキストリンに対するモル比が、1:1～1:300、好ましくは1:1～1:50、より好ましくは1:1～1:10である、組成物が提供される。一実施形態では、組成物は、式(I)の化合物及びシクロデキストリンの錯体であって、シクロデキストリンの空洞内に、式(I)の化合物の少なくとも一部分が、少なくとも部分的に挿入されて、包接錯体を形成する、錯体を含む。別の実施形態では、組成物は、シクロデキストリン及び式(I)の化合物の物理的混合物を含み、この物理的混合物は、シクロデキストリンの空洞内に少なくとも部分的に挿入された式(I)の化合物の少なくとも一部分を含まないか又は実質的に含まない。別の実施形態では、a)式(I)の化合物、若しくはその塩、又は前述のものの溶媒和物;b)シクロデキストリン;及びc)添加剤を含む組成物が提供される。一実施形態では、添加剤は、薬学的に許容される賦形剤である。別の実施形態では、添加剤は、水溶液における式(I)の化合物の溶解性を更に増加させる。添加剤は、液体、固体又は半固体の形態であり得る。いくつかの実施形態では、添加剤は、クエン酸、PEG-4000、PVP K40、PVP K10、NaCMC、L-アルギニン、リジン、及びD-マンニトールからなる群から選択されるが、これらに限定されない。好ましい一実施形態では、添加剤はL-アルギニンであり、別の好ましい実施形態では、添加剤はリジンである。

【００１９】

式(I)の化合物及びシクロデキストリンを含む組成物は、本明細書で付加的薬剤とも表される付加的な製剤成分を更に含んでもよい。本明細書に記載される製剤のいくつかの実施形態では、製剤は担体を更に含み;本明細書に記載される製剤のいくつかの他の実施形態では、製剤は抗酸化剤を更に含む。

【００２０】

本発明に基づいて、(a)式(I)の化合物、若しくはその塩、又は前述のものの溶媒和物;(b)シクロデキストリン;及び(c)担体を含む組成物は、固体製剤である。いくつかの実施形態では、製剤は半固体である。いくつかの実施形態では、製剤は液体である。

【００２１】

[実施例]

以下の実施例は、本発明の組成物及び方法を説明する。実施例は、本発明を限定するものではなく、有用な制御放出性の薬物送達組成物をいかに作製するかを教示するために提供される。

【００２２】

[実施例1]

式(I)の化合物の合成

式(I)の化合物、すなわち、5-[3-(4-ベンジルオキシフェニルチオ)-フラ-2-イル]-イミダゾリジン-2,4-ジオン及びその類似体の合成を、米国特許出願第20060041000号に開示される方法に基づいて実施した。以下の化合物、

IVE:5-{3-[4-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン、

IVH:5-{3-[4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン、

IVO:5-{3-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン、

IVP:5-{3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4

-ジオン、
IVQ:5-{3-[4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン
を合成し、特徴付けした。
【００２３】
[実施例2]
5-{3-[4-(3-メトキシベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(IVE)の水性溶解性に対する異なるシクロデキストリンの効果
表1に、様々な市販のシクロデキストリン(CD)を列挙する。化合物IVEの水性溶解性に対する様々なCDの効果を試験するために、表2に記載される以下の各水溶液1mLを調製した。これらの各溶液に過剰のIVEを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰のIVEは、溶解性を得る時に常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。表2は、ACD及びHPGCDはいずれも化合物IVEの水性溶解性をそれほど改善しないが、MBCD、SBEBCD、及びHPBCDは、化合物IVEの水性溶解性を著しく強化できることを示す。これらの結果は、ベータシクロデキストリンのみが、化合物IVEの溶解性を改善できることを示す。化合物の大きさは包接錯体を形成することを可能にし、より高い水性溶解性をもたらすことができる。化合物IVOの水性溶解性に対する強化効果は、MBCD>SBEBCD>HPBCD>HPGCD>ACDの順序である。この実施例中で最も効果的な溶解性改善剤は、MBCDである。
【００２４】
【表１】

表1. 市販のシクロデキストリン

シクロデキストリンの種類	商標名	グルコピラノース単位の数	略語	分子量	水への溶解性 (25℃) (mg/mL)
メチルベータ-シクロデキストリン	CAVASOL(登録商標)W7 M Pharma	7	MBCD	1310	>750
ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン	KLEPTOSE(登録商標)HPB Pharma	7	HPBCD	1400	>750
スルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリン	Captisol(登録商標)	7	SBEBCD	2163	>500
ヒドロキシプロピルガンマ-シクロデキストリン	CAVASOL(登録商標)W8 HP Pharma	8	HPGCD	1574	>750
アルファ-シクロデキストリン	CAVAMAX(登録商標)	6	ACD	973	145

【００２５】

【表２】

表2. 異なるCDの溶液中の化合物IVEの溶解性

CD濃度	IVEの濃度(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 濃度	ACD
0 mg/ml	0.023	0.023	0.023	0.023	0 mg/ml	0.023
100 mg/ml	0.744	3.251	0.059	0.815	40 mg/ml	0.053

【００２６】

[実施例3]

5-{3-[4-(2-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(IVP)の水性溶解性に対する、異なるシクロデキストリンの効果

化合物IVPの水性溶解性に対する様々なCDの効果を試験するために、表3に記載される以下の各水溶液1mLを調製した。これらの各溶液に過剰のIVPを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰のIVPは、常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。表3は、ACD及びHPGCDはいずれも化合物IVPの水性溶解性をそれほど改善しないが、MBCD、SBEBCD、及びHPBCDは、化合物IVPの水性溶解性を著しく強化できることを示す。これらの結果は、ベータシクロデキストリンのみが、化合物IVPの溶解性を改善できることを示す。化合物の大きさは包接錯体を形成することを可能にし、より高い水性溶解性をもたらすことができる。化合物IVPの水性溶解性に対する強化効果は、MBCD>SBEBCD>HPBCD>HPGCD>ACDの順序である。この実施例中で最も効果的な溶解性改善剤は、MBCDである。

【００２７】

【表３】

表3. 異なるCDの溶液中の化合物IVPの溶解性

CD濃度	IVPの濃度(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 濃度	ACD
0 mg/ml	0.064	0.064	0.064	0.064	0 mg/ml	0.064
100 mg/ml	0.727	6.269	0.001	0.805	40 mg/ml	0.015

【００２８】

[実施例4]

5-{3-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]-フラ-2-イル}-イミダゾリジン-2,4-ジオン(IVO)の水性溶解性に対する、異なるシクロデキストリンの効果

化合物IVOの水性溶解性に対する様々なCDの効果を試験するために、表4に記載される以下の各水溶液1mLを調製した。これらの各溶液に過剰のIVOを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰のIVOは、常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HP

LCで検査した。表4は、ACD及びHPGCDはいずれも化合物IVOの水性溶解性を改善することはなく、一方、MBCD、SBEBCD、及びHPBCDが、化合物IVOの水性溶解性を著しく強化できることを示す。これらの結果は、ベータシクロデキストリンのみが、化合物IVOの溶解性を改善できることを示す。化合物の大きさは包接体錯体を形成することを可能にし、より高い水性溶解性をもたらすことができる。化合物IVOの水性溶解性に対する強化効果は、MBCD>SBEBCD>HPBCD>HPGCD>ACDの順序である。この実施例中で最も効果的な溶解性改善剤は、MBCDである。

【００２９】

【表４】

表4. 異なるCDの溶液中の化合物IVOの溶解性

CD濃度	化合物IVOの濃度(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 濃度	ACD
0 mg/ml	0.026	0.026	0.026	0.026	0 mg/ml	0.026
25 mg/ml	0.037	0.244	0.009	0.094	5 mg/ml	0.037
50 mg/ml	0.083	0.477	0.016	0.116	10 mg/ml	0.030
75 mg/ml	0.108	0.673	0.006	0.156	15 mg/ml	0.026
100 mg/ml	0.184	1.066	0.002	0.174	20 mg/ml	0.013
150 mg/ml	0.312	1.695	0.004	0.315	30 mg/ml	0.010
200 mg/ml	0.467	1.784	0.003	0.761	40 mg/ml	0.017

【００３０】

[実施例5]

5-{3-[4-(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2イル}イミダゾリジン-2,4-ジオン(IVQ)の水性溶解性に対する、異なるシクロデキストリンの効果

化合物IVQの水性溶解性に対する様々なCDの効果を試験するために、表5に記載される以下の各水溶液1mLを調製した。これらの各溶液に過剰のIVQを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰のIVQは、常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。表5は、ACD及びHPGCDはいずれも化合物IVQの水性溶解性をそれほど改善しないが、MBCD、SBEBCD、及びHPBCDは、化合物IVQの水性溶解性を著しく強化できることを示す。これらの結果は、ベータシクロデキストリンのみが、化合物IVQの溶解性を改善できることを示す。化合物の大きさは包接体錯体を形成することを可能にし、より高い水性溶解性をもたらすことができる。化合物IVQの水性溶解性に対する強化効果は、MBCD>SBEBCD>HPBCD>HPGCD>ACDの順序である。この実施例中で最も効果的な溶解性改善剤は、MBCDである。

【００３１】

【表５】

表5. 異なるCDの溶液中の化合物IVQの溶解性

CD濃度	IVQの濃度(mg/mL)					
	HPBCD	MBCD	HPGCD	SBEBCD	ACD 濃度	ACD
0 mg/ml	0.138	0.138	0.138	0.138	0 mg/ml	0.138
100 mg/ml	1.215	5.776	N.D.	0.641	40 mg/ml	0.111

【００３２】

[実施例6]

溶媒蒸発法による、化合物IVOとHPBCDとの錯体の調製。

およそ10.0gの化合物IVOをメスフラスコ中に量り分け、超音波処理を使用することにより660mLのメタノール(MeOH)に完全に溶解し(15.2mg/mL)、澄んだ溶液を得た。この溶液を0.45μMの濾過膜で濾過して潜在的な残りの結晶固体を除去した後、およそ30.05gのHPBCD(Ashland)を、25:75(w/w)のIVO:HPBCDの比で溶液に添加した。この試料を60分間撹拌して澄んだ溶液を形成し、その後、噴霧乾燥して固体分散体を得た。噴霧乾燥により得られた試料を、真空条件下において30℃で24時間更に乾燥した。偏光顕微鏡(PLM)(図1)及び粉末X線回折(XRPD)(図2)の結果に基づいて、噴霧乾燥法により調製された化合物の錯体IVO:HPBCD(1:3、w/w)は非晶質であり、化合物IVO/HPBCD ASD-01と名称付けされた。図1(左)は、IVO単独は複屈折であることを示し、すなわちIVOが結晶体であることが示される。図1(右)は、IVO/HPBCD錯体が複屈折を呈さないことを示す。図2は、IVO/HPBCD錯体が、結晶回折シグナルを呈さないことを示す。IVO/HPBCDは、包接錯体の形態において最も起こりやすく、すなわち、シクロデキストリンの空洞内に、式(I)の化合物の少なくとも一部分が、少なくとも部分的に挿入されている。包接錯体の形成は、IVOを、結晶体から非晶質状態へと変化させる。

【００３３】

【表６】

表6. IVO/HPBCD ASD-01の詳細

名称	ASD
式	IVO: HPBCD =25:75 (w/w)
重量	35gの白色固体粉末
収率(%)	87.5

【００３４】

【表７】

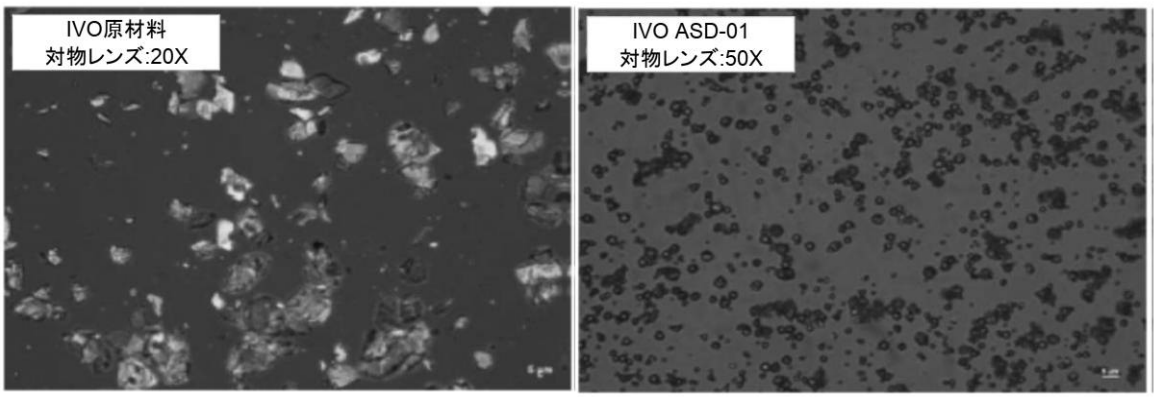
表7. 噴霧乾燥パラメータの設定及び結果

パラメータ設定	実際のデータ
比(IVO:ポリマー、w/w)	IVO: HPBCD: =25:75
ノズルオリフィスの大きさ(mm)	0.6
設定された空気速度(m^3/分)	0.40
実際の空気速度(m^3/分)	0.40
設定された入口温度(℃)	80
実際の空気温度(℃)	79.4
チャンバ出し温度(℃)	57.4
サイクロン入り温度(℃)	45.9
上方チャンバ(mBar)	3.7
サイクロン圧力(mBar)	20.5
設定されたノズル気流(L/分)	6.8
実際のノズル気流(L/分)	7.6
サイクロンサイズ	中型
冷却気流(m^3/分)	0.1

【００３５】

【化２】

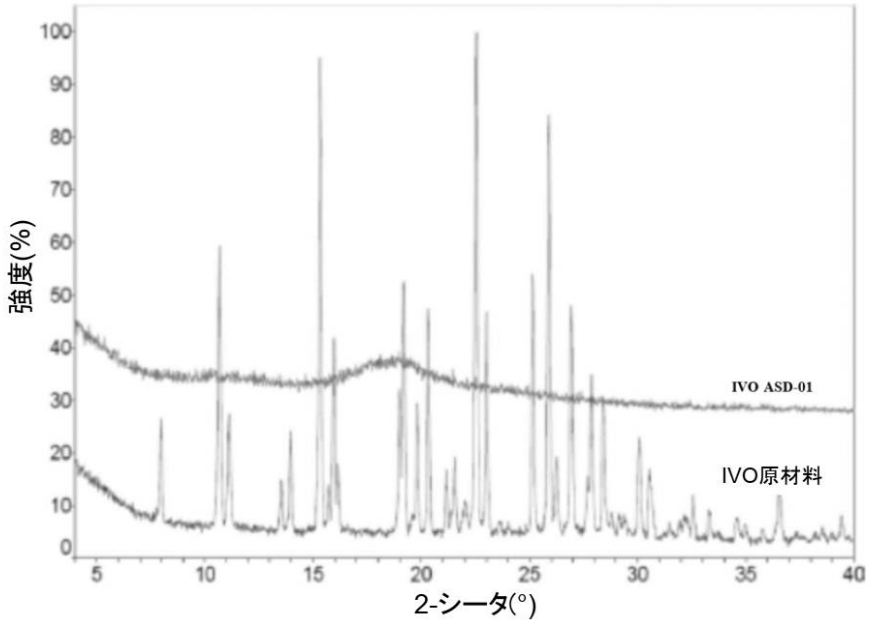
図1.原材料及びASD-01のPLM



【００３６】

【化３】

図2.原材料及びIVO/HPBCD ASD-01のXRPD



【００３７】

[実施例7]

IVO ASD-01に関する比較溶解性試験

過剰のIVO、450mgのHPBCD、150mgのIVO+450mgのHPBCDの物理的混合物及び600mgのASD-1を、1.5mlのDI水中で調製し、次にこれらの試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。試料を、3時間及び24時間遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。同一の試験条件で、IVO ASD-01は、物理的混合物より、かなり高い水中溶解性を示した(表8)。

【００３８】

【表８】

表8. 比較溶解性試験の結果

組成物	3時間の溶解性(mg/ml)	24時間の溶解性(mg/ml)	24時間の平衡におけるpH
450mg HPBCD	−	−	7.06
過剰の化合物IVO	0.002	0.011	8.09
150mgの化合物IVO+450mgのHPBCDの物理的混合物	2.400	2.207	6.88
600mgの化合物IVO ASD-01	20.734	21.621	5.72

【００３９】

[実施例8]

IVOの溶解性に対する、付加的な賦形剤の効果

本研究は、付加的な賦形剤を添加することによる相乗的効果があるかどうかを調査する

ためのものであった。表9に記載されるように、1mLの30mg/ml MBCD水溶液中に、0;0.125%;0.25%;0.5%;0.75%、1.5%及び2%の付加的な賦形剤を含有する各水溶液を調製した。これらの各溶液に過剰の化合物IVOを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰の化合物IVOは、常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。表9に示されるように、L-アルギニン(L-ARG)のみが、30mg/mlのMBCD溶液中で、IVOの著しい溶解性改善を示す。IVOの溶解性は、クエン酸及びPEG-400の濃度増加に伴い減少し、一方、PVP K40、PVP K10、NaCMC、及びD-マンニトールに関して効果は観察されなかった。

【００４０】

【表９】

表9. 30mg/mlのMBCD溶液中の、化合物IVOの溶解性に対する賦形剤効果

賦形剤濃度 (w/v)	化合物IVOの溶解性(mg/mL)						
	クエン酸	PEG-4000	PVP K40	PVP K10	NaCMC	L-ARG	D-マンニトール
0%	0.18	0.18	0.18	0.18	0.16	0.18	0.18
0.125%	-	-	0.20	0.18	0.17	0.70	0.20
0.25%	0.15	0.16	0.19	0.18	0.17	0.93	0.18
0.50%	0.13	0.15	0.18	0.18	0.16	1.24	0.18
0.75%	0.09	0.17	0.18	0.18	0.16	1.60	0.19
1%	0.09	0.15	0.19	0.18	0.16	1.83	0.19
1.50%	0.07	0.15	0.19	0.18	0.18	2.06	0.18
2%	0.01	0.01	0.19	0.17	0.19	2.33	0.19

【００４１】

[実施例9]

化合物IVOの水性溶解性に対する、L-アルギニンの効果

DI水中に重量で0.15%～2.5%のL-ARGを含有する、1mLの各水溶液を調製した。これらの各溶液に過剰の化合物IVOを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰の化合物IVOは、常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。表10は、L-ARGのみでは、化合物IVOの水性溶解性を、わずかに改善でき、それは実施例8において観察されたものよりかなり少ないことを示す。これは、MBCD及びL-アルギニンを組み合わせることによる相乗的効果があることを示す。1つの可能性は、L-アルギニンが、IVOとMBCDとの間の包接錯体の形成を促進する助けとなり得ることである。

【００４２】

【表１０】

表 10. L-アルギニンを含有する溶液中の、化合物 IVO の溶解性

L-アルギニン(%w/w)	化合物IVO(ug/ml)
0	1.146
0.15	11.07
0.31	15.10
0.5	25.33
0.63	34.20
1.25	46.79
2.5	85.84

【００４３】

[実施例10]

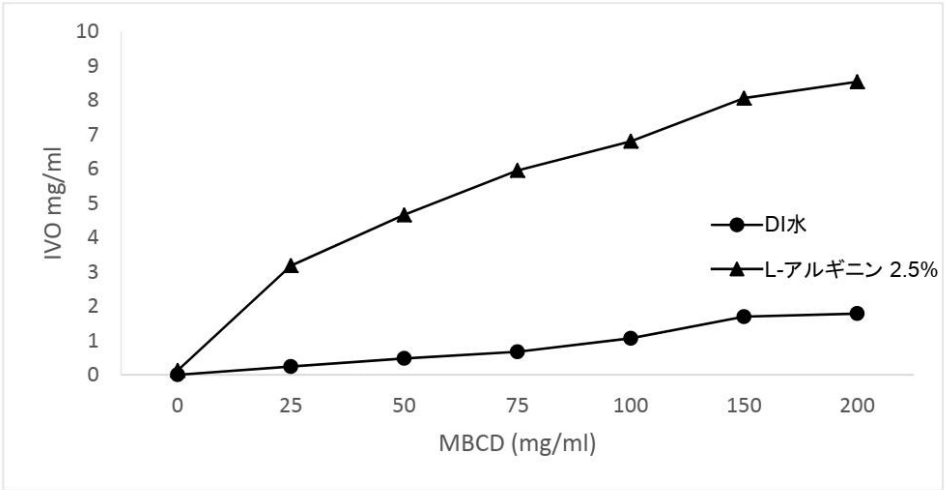
2.5%のL-ARG溶液中の、化合物IVOの溶解性に対するCDの効果

2.5%のL-ARG溶液中に0;25;50;75;100;150及び200mg/mLのCDを含有する、1mLの各水溶液を調製した。これらの各溶液に過剰の化合物IVOを添加し、この試料を、オービタル振盪機上で、室温で24時間、200rpmで振盪した。過剰の化合物IVOは、常に全ての試料中に存在した。24時間後、試料を遠心分離した。必要に応じて上清のアリコートを希釈し、HPLCで検査した。図3、4、及び5は、L-ARGが、全ての3β-CD誘導体と共に、溶解性改善に対する相乗的効果を呈することを示す。L-アルギニンの添加は、MBCD、HPBCD、及びSBEBCD水溶液中のIVOの溶解性を、それぞれ、5、18、及び20倍を超えて強化した。

【００４４】

【化４】

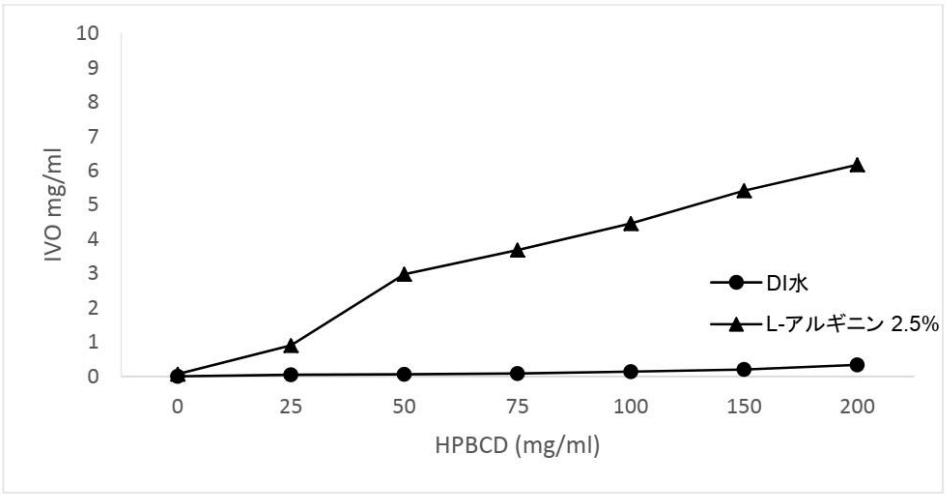
図3. 2.5%のL-ARG溶液中のIVOの溶解性に対するMBCDの効果



【００４５】

【化５】

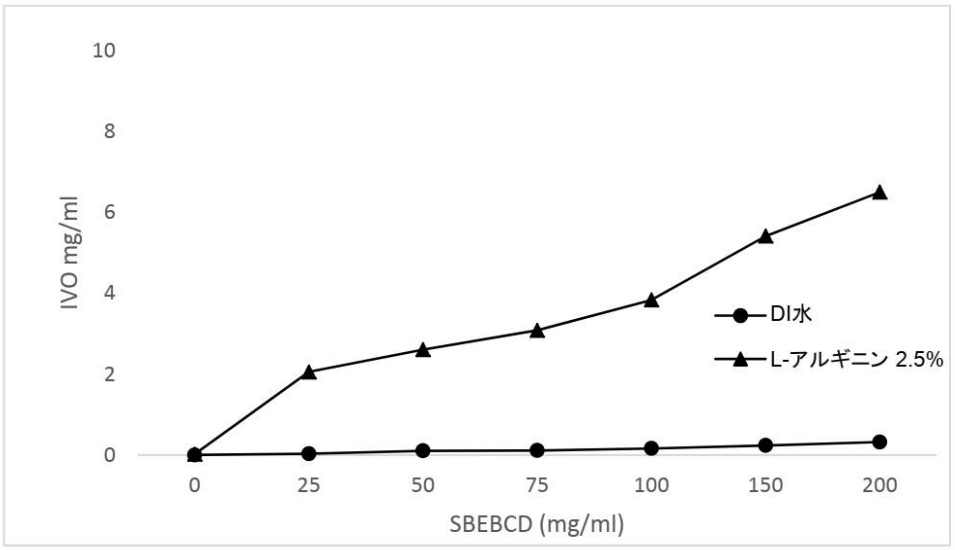
図4. 2.5%のL-ARG溶液中のIVOの溶解性に対するHPBCDの効果



【００４６】

【化６】

図5. 2.5%のL-ARG溶液中のIVOの溶解性に対するSBEBCDの効果



【００４７】

[実施例11]

ビーグル犬におけるIVO製剤の薬物動態研究

導入

【００４８】

この実施例は、雄のビーグル犬に対する、IVOを含有する異なる製剤の単回の経口投与又は静脈内注射後の、IVOの薬物動態(PK)を記載する。

【００４９】

材料

試験動物:種:イヌ;系統:ビーグル;性別:雄;全数:合計3匹の雄を研究用に選択した;体重:8～13kg;供給元:Marshalls BioResources(New York、NY、USA)全ての生存中の記録をCTPS、QPS Taiwanに保存した。

【００５０】

研究材料

非微粒子化IVO懸濁剤

非微粒子化IVO(PT-C12071028-F13001)を、経口投与を介して、懸濁剤として動物に投与した。懸濁剤を、10%(w/v)ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPBCD)中で調製した。第1の投薬群に、20mg/kgの投薬量を使用した。

【００５１】

微粒子化IVO懸濁剤

微粒子化IVO(D-1405FP1321-01)を、経口投与を介して、懸濁剤として動物に投与した。懸濁剤を、10%(w/v)HPBCD中で調製した。第2の投薬群に、20mg/kgの投薬量を使用した。

【００５２】

カプセル剤中の非微粒子化IVO

非微粒子化IVO(PT-C12071028-F13001)を、経口投与を介して、カプセル剤として動物に投与した。カプセル剤は、試験施設において各投薬日にゼラチンカプセルに充填された。第3の投薬群に、20mg/kgの投薬量を使用した。

【００５３】

カプセル剤中の微粒子化IVO

微粒子化IVO(D-1405FP1321-01)を、経口投与を介して、カプセル剤として動物に投与した。カプセル剤は、試験施設において各投薬日にゼラチンカプセルに充填された。第4の投薬群に、20mg/kgの投薬量を使用した。

【００５４】

非微粒子化IVOのIV

非微粒子化IVO(PT-C12071028-F13001)を、DMSOに溶解し、IV注射を介して動物に投与した。第5の投薬群に、4mg/kgの投薬量を使用した。

【００５５】

方法

研究設計

投薬及び採血

本研究を、交差法に設計した。3匹の雄イヌは、本薬物動態研究において、非微粒子化IVO懸濁剤の単回投薬(20mg/kgのIVO、第1の投薬)、微粒子化IVO懸濁剤の1回投薬(20mg/kgのIVO、第2の投薬)、カプセル剤中の非微粒子化IVOの1回投薬(20mg/kgのIVO、第3の投薬)、カプセル剤中の微粒子化IVOの1回投薬(20mg/kgのIVO、第4の投薬)及び非微粒子化IVOのIVの1回投薬(4mg/kgのIVO、第5の投薬)を、各処置の間に休薬期間(≧3日間)を伴い、継続的に受けた。雄イヌから、投薬前並びに投薬後の0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間に第1の投薬群、第2の投薬群、第3の投薬群及び第4の投薬群の動物から、さらに、投薬前並びに投薬後5分及び投薬後の0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間に第5の投薬群の動物から、抗凝固薬としてK_2EDTAが入れてある管に、血液を採取した。血液試料を直ちに氷上に置き、採血の60分以内に遠心分離(1500×g、4℃において10分間)にかけた。血漿試料を、QPS Taiwanに移すまで、CTPS、QPS Taiwanに、-60℃以下で保管した。投薬及び採血時間の要約を表11に示す。

【００５６】

【表１１】

表11. 投薬及び採血

投薬日	処置の種類	雄の動物の数[a、b]	経路	投薬量 (mg/kg)	採血時間[c]
1	非微粒子化IVO懸濁剤	3	PO	20	
5	微粒子化IVO懸濁剤	3	PO	20	投薬前、投薬後0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間
11	カプセル剤中の非微粒子化IVO	3	PO	20	
15	カプセル剤中の微粒子化IVO	3	PO	20	
20	非微粒子化IVOのIV	3	IV	4	投薬前、投薬後5分並びに投薬後0.25、0.5、1、2、4、6、8、12及び24時間

[a] 同一のイヌが、交差法で、各投薬の間に３日間を超える休薬期間を入れて、異なる処置を用いて投与された。
[b] 動物 ID は、13M00001、13M00007 及び 13M00012 である。
[c] 抗凝固薬は K_2EDTA であった。

【００５７】
血漿生化学分析法
血漿試料を、IVOに関して5.000ng/mLのLLOQを用いて、有効とされたLC-MS/MS法を使用してQPS Taiwanにおいて分析した。最低標準より低い血漿濃度は、定量下限未満(BQL)として報告された。
【００５８】
データ分析
PKパラメータ
PKパラメータを、個々のプロファイルに関してPhoenix(登録商標)WinNonlin(登録商標)6.3(Pharsight Corporation、Mountain View、CA、USA)を使用して、非コンパートメント分析を使用して、QPS Taiwanにおいて決定した。観察された最高血漿濃度(C_{max})及びC_{max}の時間(T_{max})を、データから直接決定した。時間0～投薬後24時間までの血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{0\sim24時間}$)及び時間0から無限大まで外挿した血漿濃度-時間曲線下面積($AUC_{0\sim\infty}$)を、線形台形法により決定した:

$$AUC_{0\sim24時間}=(t_2-t_1)\times(C_1+C_2)/2$$

【００５９】

$$AUC_{0\sim\infty}=AUC_{最終}+C_{最終}/\lambda$$

を使用して、無限大まで外挿した。
【００６０】
可能であれば、以下の式に基づいて、見かけの終点消失半減期($t_{1/2}$)を算出し、ここでλは、終点消失速度定数である:

$$t_{1/2}=\ln(2)/\lambda$$

【００６１】
λの算出におけるデータ点の組み入れに関する選択基準は、終点相を表す少なくとも3つのデータ点が回帰する傾向があることと、丸めた時に$r^2\geqq0.85$であることを必要とした。半減期は、これらの基準が満足されない場合は、未決定(ND)と定義された。総クリアランス(CL)、無限大まで外挿した平均滞留時間($MRT_{0\sim\infty}$)、分布容積(Vz)及び経口バイオアベイラビリティ(F)を、以下の式に基づいて決定した:

$$CL=投薬量/AUC_{0\sim\infty、IV}$$

$$MRT_{0\sim\infty}=AUMC_{0\sim\infty}/AUC_{0\sim\infty}$$

$$Vz=投薬量/(\lambda\times AUC_{0\sim\infty})$$

$F=(AUC_{0\sim\infty,po}/投薬量_{po})/(AUC_{0\sim\infty,IV}/投薬量_{IV})$

【００６２】

名目上の試料採取時間を、AUC、CL及び$t_{1/2}$の算出に使用した。名目上の投薬量を、全ての試験物-処置群において、投薬量正規化した$AUC_{0\sim\infty}$に使用した。

【００６３】

データ報告慣例

血漿PKデータ分析

個々の血漿濃度又は平均の血漿濃度を、小数第3位まで報告した。平均血漿濃度を、SAS(登録商標)を使用して算出し、小数第3位まで報告した。BQLであった個々の濃度を、PKパラメータの算出用にゼロに設定した。

【００６４】

個々の血漿濃度を、小数第3位までの値を使用して、WinNonlin(商標)に入力した。以下を除いて、999までの値を有するPKパラメータを有効数字3桁まで報告し、1000以上の値を整数で報告した:

【００６５】

T_{max}値を、値が1時間以上である場合、小数第1位まで報告し、値が1時間未満である場合、小数第2位まで報告する。

【００６６】

λ値を、小数第3位まで報告する。

【００６７】

CV%値を、小数第1位まで報告する。

【００６８】

丸め

表中に示されるコンピューター処理データは、この実施例への組み入れのため適切に丸められた。結果として、この実施例におけるデータからの値の算出は、場合によっては、わずかな差異を生み出す。

【００６９】

結果及び考察

本研究のための投薬群及び採血スケジュールを表11に要約する。全てのIVO-処置群に関するPKパラメータを表12に示す。

【００７０】

【表１２】

表 12. 異なるIVO製剤の単回の経口投与又はIV注射後の、雄イヌにおけるIVOのPKパラメータ

IVO血漿薬物動態パラメータ(N=3)

	非微粒子化IVO懸濁剤(20mg/kg)		微粒子化IVO懸濁剤(20mg/kg)		カプセル剤中の非微粒子化IVO(20mg/kg)		カプセル剤中の微粒子化IVO(20mg/kg)		非微粒子化IVO(4mg/kg)のIV	
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD
T_{max}[a](時間)	4.0 (2.0-4.0)		4.0 (2.0-4.0)		4.0 (4.0-4.0)		1.0 (0.50-2.0)		0.08 (0.08-0.08)	
C_{max} (ng/mL)	1037	198	2524	223	200	147	272	35.9	6818	1362
$AUC_{0\sim24時間}$ (時間×ng/mL)	13105	3227	29085	4014	1807	1648	1922	130	26959	5191
$AUC_{0\sim\infty}$ (時間×ng/mL)	15876	6692	35021	9135	1808	1696	1993	200	27856	5988
λz(1/時間)	0.118	0.064	0.095	0.040	0.215	0.026	0.149	0.033	0.152	0.029
t1/2(時間)	7.6	5.1	8.2	3.3	3.3	0.4	4.8	1.2	4.7	1.0
$MRT_{0\sim\infty}$ (時間)	–	--	--	–	--	--	–	--	6.6	1.2
Vz (L/kg)	– –	--	--	– –	--	--	– –	--	0.972	0.059
CL (L/時間/kg)	–			–			–		0.148	0.028
F (%)[b]	11.1	2.79	25.1	4.00	1.43	1.45	1.46	0.23	--	--

--: 適用されない。

[a] 中央値(範囲)。

[b] F(%)を、$(AUC_{0\sim\infty,po}/投薬量_{po})/(AUC_{0\sim\infty,IV}/投薬量)$として算出した。

【００７１】

合計3匹の雄ビーグル犬に、プロトコールに従って、交差設計で、各投薬の間に少なくとも3日間の休薬期間を入れて、5種類のIVO製剤を投薬した。研究の転帰に対して潜在的に重大な影響を与えるインシデントは見られなかった。

【００７２】

IVOの定量化可能レベルは、全ての投薬前試料において見られなかった。非微粒子化IVO懸濁剤(第1の投薬群)、微粒子化IVO懸濁剤(第2の投薬群)、カプセル剤中の非微粒子化IVO(第3の投薬群)及びカプセル剤中の微粒子化IVO(第4の投薬群)の経口投与後に、IVOのC_{max}が、それぞれ、2.0～4.0時間、2.0～4.0時間、全て4時間及び0.5～2.0時間以内に観察された。平均C_{max}値は、第1、第2、第3及び第4の投薬群において、それぞれ、1037、2524、200及び272ng/mLであった。

【００７３】

経口投与後に、第1、第2、第3及び第4の投薬群において、それぞれ、IVOの平均$AUC_{0\sim24時間}$値は、13105、29085、1807及び1922時間×ng/mLであり、IVOの平均$AUC_{0\sim\infty}$値は、15876、35021、1808及び1993であった。血漿レベルは、第1、第2、第3及び第4の投薬群において、それぞれ、7.6、8.2、3.3及び4.8時間の$t_{1/2}$で低下した(表12)。

【００７４】

4mg/kgの投薬量レベルにおける非微粒子化IVOのIV急速投薬後に、IVOのC_{max}は、最初の試料採取時、投薬後0.08時間に観察され、6818ng/mLの平均値であった。IVOの平均の$AUC_{0\sim24時間}$及び$AUC_{0\sim\infty}$値は、それぞれ、26959及び27856時間×ng/mLであった。血漿レベ

ルは、4.7時間の$t_{1/2}$で低下した。平均全身クリアランスは0.148L/時間/kgであり、平均Vzは0.972L/kgであった。平均$MRT_{0 \sim \infty}$は6.6時間であった(表12)。非微粒子化IVO懸濁剤、微粒子化IVO懸濁剤、カプセル剤中の非微粒子化IVO及びカプセル剤中の微粒子化IVOの経口投与後に、IVOの経口バイオアベイラビリティ(F)は、それぞれ、11.1%、25.1%、1.43%及び1.46%であった。

【００７５】

結論

動物に、IVOを、静脈内又は経口の製剤として単回投与により投薬した。研究結果は、懸濁剤-処置群におけるIVOの吸収速度及び薬物曝露は、カプセル剤-処置群における吸収速度及び薬物曝露より大きいことを示した。非微粒子化IVO懸濁剤、微粒子化IVO懸濁剤、カプセル剤中の非微粒子化IVO及びカプセル剤中の微粒子化IVOの経口投与後に、経口バイオアベイラビリティ(F)は、それぞれ、11.1%、25.1%、1.43%及び1.46%であった。

【００７６】

[実施例12]

非ナイーブ型の雄ビーグル犬に対する単回経口(PO)投与後の、IVO経口製剤の並行相対的経口バイオアベイラビリティ研究

研究の目的

本研究の目的は、非ナイーブ型の雄ビーグル犬に対する単回経口投与後の、20mg/kgにおける非微粒子化IVO懸濁剤の参照製剤と比較した、2種のIVO製剤の相対的経口バイオアベイラビリティ(カプセルに充填され、150mg/イヌで投薬した)を決定することであった。血漿試料を、全ての動物から投薬後24時間までに採取し、IVOの濃度をLC-MS/MS法により決定した。

【００７７】

動物福祉

本研究の全ての適用部分は、動物の飼養及び福祉に関する以下の規定及びガイドラインに従った:

【００７８】

「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」、National Research Council-ILAR、2011年改訂に報告されたAAALAC International及びNIHのガイドライン。中華人民共和国、Ministry of Science & Technology、「Regulations for the Administration of Affairs Concerning Experimental Animals」、1988年。

【００７９】

材料及び方法

試験物及び参照標準情報

試験製剤及び参照標準粉末が、スポンサーにより供給された。詳細及び分析証明書(CoA)を以下に列挙する:

【００８０】

【表１３】

化合物ID	バッチNo.	遊離形態における分子量	塩形態における分子量	純度(%)	保管条件
IVO-d9（内部標準）	QP111102	403.50	403.50	>99	RT
IVO（生化学分析標準）	PT-C12071028-F13001	394.44	394.44	98.9	RT

化合物ID	バッチ	遊離形態における分子量	塩形態における分子量	塩因子*	純度(%)
IVO（1群、非微粒子化API）	PT-C12071028-F13001	394.44	394.44	1.00	98.9

*塩因子=塩形態における分子量/遊離形態における分子量

製剤ID	バッチ	効力(%)（%薬物負荷）	純度(%)	補正因子
IVO ASD-01（2群）	YF00892-003-141219-01	24.19	99.20	4.167
IVO顆粒剤（3群）	YF00892-006-141224-01	23.81	99.01	4.242

補正因子=(塩形態における分子量/遊離形態における分子量)/純度/効力

【００８１】

試験システム、研究設計及び動物飼養

試験システム

9匹の非ナイーブ型の雄ビーグル犬(7.40～9.78kg)を、本研究に使用した。動物を、認可された販売業者(Marshall Bioresources、北京、中国)から入手し、各動物は、識別用に耳に固有の皮膚刺青番号を有した。

【００８２】

研究設計

【００８３】

【表１４】

群	雄の数	動物ID	試験物	製剤	投薬経路	目標投薬量レベル	目標投薬量容積(mL/kg)	目標投薬量濃度(mg/mL)
1	3	D101 D102 D103	IVO 懸濁剤	懸濁剤(参照) ビヒクル: 注射用の水中における10%(w/v)ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPBCD)	PO	20 mg/kg	4.0	5.0
2	3	D201 D202 D203	IVO ASD-01	カプセル剤(試験)	PO	150 mg/イヌ	NA	NA
3	3	D301 D302 D303	IVO 顆粒剤	カプセル剤(試験)	PO	150 mg/イヌ	NA	NA

【００８４】
動物飼養
動物室を、10～20回の換気/時間を用いて湿度(目標とされた平均範囲40%～70%)及び温度(目標とされた平均範囲18℃～26℃)に制御し、監視した。動物室は、研究活動により中断が必要とされた時を除いて、12時間の明/暗サイクルであった。
【００８５】
動物は、生存中、National Research Council「Guide for the Care and Use of Laboratory Animals」に準拠した、ステンレス鋼製メッシュカゴに個々に収容された。
【００８６】
動物は、1日2回食餌を与えられた。ストックイヌは、およそ220グラムの認定されたイヌ用食餌(Certified Dog Diet)(Beijing Vital Keao Feed Co.、Ltd.北京、中国)を毎日与えられた。これらの量は、群若しくは個々の摂食量、群若しくは個々の体重変化及び/又は認定された食餌における変化に基づいて、必要に応じて調節された。
【００８７】
絶食群(PO投薬群)に関して、動物は、経口投薬日の前に、午後(午後3:30～4:00)に食餌を与えられ、残った食物は約午後7:00に片付けられた。食物は、本プロトコールに規定されない限り、投薬後4時間まで控えられた。絶食動物は、投薬日に1回、およそ220グラムの量で食餌を与えられた。
【００８８】
動物に、逆浸透精製し塩素殺菌した水を、自動給水システムにより適宜給餌した。
【００８９】
食餌中の栄養成分及び環境汚染物質を、販売業者又は独立した研究所によりそれぞれ慣例的に分析した。分析報告及びロット番号は、試験施設に記録されている。
【００９０】
動物用飲料水を、独立した研究所により、部屋ごとに、汚染物質に関して分析した。水質分析報告は、試験施設においてVeterinary Operation部に記録されている。
【００９１】
製剤調製
懸濁製剤の調製:
注射用の、水中の10%(w/v)ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン中の5mg/mLの濃度における1群用のIVO懸濁剤を、投薬日に調製した。使用されたビヒクル及び投薬製剤の調製手順の詳細な情報は、研究フォルダに記録された。
【００９２】
カプセル製剤の調製:

ゼラチンカプセル剤(大きさ:0#)が、本研究において2及び3群に対して使用された。
a.動物は投薬日に秤量され、7.91kgの動物D303を選択したことを除いて、10±1kgの範囲の体重を選択した。
b.製剤の150mgのAPIを、カプセルに充填した。
c.1匹のイヌ当たり合計3個のカプセル剤を、投薬した。
【００９３】
カプセル剤重量の詳細を表13に示す。
【００９４】
【表１５】

表 13. カプセル剤重量

試験物	薬物経路	群	動物番号	カプセル剤重量(mg)	合計(mg)
カプセル剤中のIVO ASD-01	PO	2	D201	212.19	625.11
				202.77	
				210.15	
			D202	211.31	625.05
				204.84	
				208.90	
			D203	209.47	625.13
				208.33	
				207.33	
カプセル剤中のIVO顆粒剤		3	D301	212.09	636.39
				214.13	
				210.17	
			D302	216.87	636.30
				213.64	
				205.79	
			D303	206.79	637.51
				207.84	
				222.88	

【００９５】
投与
IVO製剤を、SOPに基づいて経口的に投与した:
経口的懸濁製剤:
経管投薬を、6mLのビヒクル(経管チューブのおよそ3倍の容積)を使用して行った。全てのチューブは、流量が同等であるように、等しい大きさであり等しい長さに切断された。
【００９６】
経口的カプセル製剤:
a.イヌの下顎を下に引き下ろし、カプセル剤をのどの奥に置いた。次に、親指又は人差し指を使用することにより、カプセル剤を咽頭に押し込んだ。
b.カプセル剤の嚥下を容易にするために、各カプセル剤投与後に、6mLの水を動物に与えた。
c.カプセル剤を投与した後、イヌののどを穏やかになでることにより嚥下を誘起した。
d.投与後、カプセル剤が嚥下されたことを確実にするためにイヌの口を念入りに調べた。
【００９７】
動物を各投薬量投与の前に秤量し、個々の動物の体重を表14に示す。
【００９８】

【表１６】

表 14. 動物体重

試験物	薬物経路	群	動物番号	体重(kg)
IVO(非微粒子化API)	PO	1	D101	8.63
			D102	8.77
			D103	7.40
カプセル剤中のIVO ASD-01		2	D201	9.35
			D202	9.08
			D203	9.78
カプセル剤中のIVO顆粒剤		3	D301	9.29
			D302	9.33
			D303	7.91

【００９９】

試料採取及び調製

連続的な血液試料(10μLの0.5M K2-EDTA中のおよそ0.8mL)を、非鎮静状態の動物から、橈側皮静脈から静脈穿刺を介して、投薬前(0)、投薬後の0.25(15分)、0.5(30分)、1、2、4、6、8、12及び24時間に採取した。実際の試料採取時間を研究フォルダに記録した。投薬の最初の1時間以内に採取された試料に関して、±1分の予定時間が許容された。残りの時点に関して、予定時間の5%以内に取られた試料は許容され、プロトコール逸脱とは考えられなかった。

【０１００】

採取後、血液試料を、採血後1時間以内に、2～8℃で3000×gにおける10分間の遠心分離の前に、数回穏やかに上下を逆にして、直ちに濡れた氷上に置いた。次に、血漿試料を、ラベル付きのポリプロピレン微小遠心管内に移し、即座に冷凍し、ドライアイスに載せて生化学分析部に移し、冷凍庫装置中で冷凍保管して、生化学分析まで-60℃以下に維持した。

【０１０１】

臨床的観察

1日に2回(およそ午前9:30及び午後3:30)、動物を、死亡並びに疼痛及び苦痛の徴候に関して観察した。総体的な健康状態及び外観に関するケージそばの観察を1日1回行った。投薬日に、動物を、各採血時点の前及び後に観察した。研究持続中の全体にわたり注記された他とは異なる観察はいずれも、研究フォルダに記録された。

【０１０２】

試料分析

血漿試料を、LC/MS-MS法を使用することにより分析した。血漿中のIVOに関する定量下限(LLOQ)は2.00ng/mLであり、定量上限(ULOQ)は3000ng/mLであった。

【０１０３】

薬物動態データ分析

IVOの血漿濃度-時間プロファイルに、WinNonlinソフトウェアプログラム(バージョン6.2.1)を使用して、非コンパートメント薬物動態分析を施した。

【０１０４】

平均滞留時間(MRT)、時間ゼロから最終定量化可能時点までの血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)(AUC0-最終)及び時間ゼロから無限大までのAUC(AUC0-inf)を、対数線形台形法を使用して算出した(「Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts & Applications」、第3版、3.7.2.章、141～146頁、Swedish Pharmaceutical Press; 2002におけるGabrielsson J.and Weiner D.Non-compartmental analysisを参照されたい)。

【０１０５】

時間値を除く全ての値を、有効数字3桁まで報告した。時間値を、小数第2位まで報告した。

【０１０６】

実際と名目上の試料採取時間との間にずれがなかったため、全ての薬物動態パラメータを算出するために、名目上の試料採取時間を使用した。

【０１０７】

結果

臨床的観察

空のカプセル殻を伴う約10mLの淡黄色嘔吐粘液が、2群の動物D203に関して投薬後1時間に観察された。本研究中に、他の研究動物に関して異常な効果は観察されなかった。

【０１０８】

投薬濃度検証

1群の投薬濃度検証は101%の精度を示した。

【０１０９】

薬物動態

IVOの薬物動態パラメータを表15に示す。

【０１１０】

【表１７】

表 15. IVO 製剤の薬物動態パラメータ

製剤	IVO 懸濁剤 (20mg/kg)	IVO ASD-01 (カプセル剤、150mg/イヌ)	IVO顆粒剤 (カプセル剤、150mg/イヌ)
投薬量(mg/kg)	20.2	16.0	17.1
C_{max}(ng/mL)	1453	3947	1071
T_{max}(時間)	4.00	1.67	3.33
$AUC_{0\sim最終}$(ng×時間/mL)	12630	20100	7077
$AUC_{0\sim inf}$(ng×時間/mL)	12963	20233	6215
$AUC_{0\sim最終}$/投薬量(ng×時間	625	1249	410
$MRT_{0\sim最終}$(時間)	6.66	4.52	7.17
$MRT_{0\sim inf}$(時間)	7.20	4.65	5.82
相対的F%($AUC_{0\sim最終}$に基づく)	NC	200	65.5

【０１１１】

結論

絶食状態における非ナイーブ型の雄ビーグル犬に対する、20mg/kgにおける非微粒子化IVO懸濁剤の単回経口投与後に、最高血漿濃度(Cmax)は、投薬後4.00±3.46時間(Tmax)に生じて、1453±90.7ng/mLであった。血漿曝露、AUC0～inf及びAUC0～最終は、それぞれ、12963±4191及び12630±3948ng×時間/mLであった。

【０１１２】

絶食状態における非ナイーブ型の雄ビーグル犬に対する、150mg/イヌにおけるカプセル剤中のIVO ASD-01の単回経口投与後に、最高血漿濃度(Cmax)は、投薬後1.67±0.58時間(Tmax)に生じて、3947±1740ng/mLであった。血漿曝露、AUC0～inf及びAUC0～最終は、それぞれ、20233±8545及び20100±8391ng×時間/mLであった。

【０１１３】

絶食状態における非ナイーブ型の雄ビーグル犬に対する、150mg/イヌにおけるカプセル剤中のIVO顆粒剤の単回経口投与後に、最高血漿濃度(Cmax)は、投薬後3.33±2.31時間(Tmax)に生じて、1071±597ng/mLであった。血漿曝露、AUC0～inf及びAUC0～最終は、それぞれ、6215±NC及び7077±3749ng×時間/mLであった。

【０１１４】

参照製剤と比較して、カプセル剤中のIVO ASD-01は、より迅速に(Tmax=1.67)吸収され、一方、カプセル剤中のIVO顆粒剤は、参照製剤と比較して、同様の3.33時間におけるTmaxを示した。IVOの全身的曝露(AUC)及び最高血漿濃度(Cmax)は、カプセル剤中のIVO ASD-0

1に関して、参照製剤のAUC及びCmaxよりかなり高かった。カプセル剤中のIVO顆粒剤は、参照製剤と比較して、より低い経口吸収を示した。

IVO ASD-01及びIVO顆粒剤の相対的バイオアベイラビリティは、参照製剤と比較して、それぞれ、200%及び65.5%であった。

【０１１５】

[実施例13]

ビーグル犬における、カプセル剤中のIVO/HPBCD ASDとカプセル剤中のIVO APIとの比較

非微粒子化IVO経口懸濁剤(20mg/kg)の製剤を参照として使用した。懸濁剤を、10%(w/v)ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HPBCD)中で調製した。実施例11及び12に示されるように、20mg/kgの投薬量を使用した(IVO懸濁剤)。

【０１１６】

カプセル剤中のIVO APIを、実施例11において参照と共に試験した。25:75(w/w)の比におけるIVO:HPBCD錯体を、実施例6に記載される手順に基づいて調製した。カプセル剤中のIVO/HPBCD ASDを、実施例12において参照と共に試験した。

【０１１７】

表16は、ビーグル犬に経口的に投薬した3種の異なる製剤のPKパラメータを示す。IVO APIは、高度に結晶性であり、非常に低い水性溶解性を有する。カプセル剤中のIVO API製剤(他物質を含まず、APIは経口カプセルに充填された)は、参照製剤のAUC及びCmaxより低いAUC及びCmaxを示した。対照的に、改善された経口製剤、カプセル剤中のIVO/HPBCD ASDは、著しく増加した水性溶解性を示す。結果として、IVOの経口吸収(AUC)及びCmaxは、表16に示されるように、イヌにおいてカプセル剤中のIVO APIと比較すると、カプセル剤中のIVO/HPBCD錯体ASDを使用して、それぞれ、およそ17倍及び18倍著しく増加した。

【０１１８】

【表１８】

表 16: ビーグル犬における、カプセル剤中の IVO/HPBCD ASD とカプセル剤中の IVO API とのPK 比較

研究	実施例11		実施例12	
製剤	試験	参照	試験	参照
記載	カプセル剤中のAPI	IVO懸濁剤	カプセル剤中のASD	IVO懸濁剤
投薬量(mg/kg)	20.0	20.0	16.0	20.2
C_{max} (ng/mL)	200	1037	3947	1453
T_{max}(時間)	4.0	4.0	1.7	4.0
$AUC_{0\sim inf}$(時間×ng/mL)	1808	15876	20233	12963
$AUC_{0\sim inf}$/投薬量	90.4	793.8	1264.6	641.7
C_{max}/投薬量	10.0	51.9	246.7	71.9
$AUC_{0\sim inf}$比 (ASD/API) [a]	17			
C_{max}比 (ASD/API) [a]	18			

[a] 比は、参照製剤のパラメータを用いた正規化後に算出された。

【０１１９】

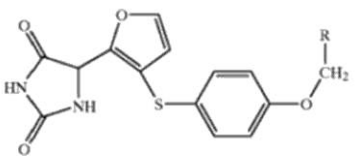
参照製剤と比較して、カプセル剤中のIVO/HPBCD ASD-01は、より迅速に(Tmax=1.7)吸収され、一方、カプセル剤中のIVO APIは、参照製剤と比較して、同一の4時間におけるTmaxを示した。全般に、HPBCDは、IVOの水中溶解性を著しく改善し、全身的吸収を強化することができる。

（付記）

（付記１）

式(I)の化合物若しくはその塩又は前述のものの水和物;及びシクロデキストリンを含む医薬組成物。

【化７】



式(I)

（付記２）

前記式(I)の化合物の前記シクロデキストリンに対するモル比が、約1:1～約1:50である、付記1に記載の医薬組成物。

（付記３）

前記式(I)の化合物の室温における脱イオン水中の溶解性を、同一条件下における前記シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の溶解性と比較して、少なくとも1.5倍増加させる、付記1に記載の医薬組成物。

（付記４）

哺乳類における前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティを、シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティより少なくとも約50%増加させる、付記1に記載の医薬組成物。

（付記５）

前記式(I)の化合物が単独で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能なCmaxより、少なくとも約2倍大きい前記化合物のCmaxを誘起する、付記1に記載の医薬組成物。

（付記６）

前記シクロデキストリンが、水溶性の、非置換の又は置換された、アルファ-シクロデキストリン、ベータ-シクロデキストリン、又はガンマ-シクロデキストリンである、付記1に記載の医薬組成物。

（付記７）

前記ベータ-シクロデキストリンが、メチルベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリンからなる群から選択される、付記6に記載の医薬組成物。

（付記８）

前記式(I)の化合物中のRが、フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ビフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、及び3-トリフルオロメチルフェニルからなる群から選択される、付記1に記載の医薬組成物。

（付記９）

前記シクロデキストリンの空洞内に、前記式(I)の化合物の少なくとも一部分が、少なくとも部分的に挿入されている、付記1に記載の医薬組成物。

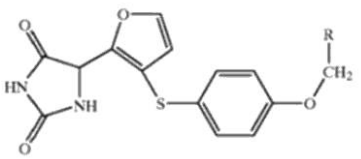
（付記１０）

前記式(I)の化合物及び前記シクロデキストリンの物理的混合物を含む、付記1に記載の医薬組成物。

（付記１１）

式(I)の化合物若しくはその塩又は前述のものの水和物;シクロデキストリン;及び賦形剤を含む、医薬組成物。

【化８】



式(I)

（付記１２）

前記賦形剤が、L-アルギニンである、付記11に記載の医薬組成物。

（付記１３）

前記式(I)の化合物の前記シクロデキストリンに対するモル比が、約1:1～約1:50である、付記11に記載の医薬組成物。

（付記１４）
前記式(I)の化合物の室温における脱イオン水中の溶解性を、同一条件下における前記シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の溶解性と比較して、少なくとも1.5倍増加させる、付記11に記載の医薬組成物。
（付記１５）
哺乳類における前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティを、シクロデキストリンを含まない前記式(I)の化合物の経口バイオアベイラビリティより少なくとも約50%増加させる、付記11に記載の医薬組成物。
（付記１６）
前記式(I)の化合物が単独で同一量及び同一条件下で投与される場合に達成可能なCmaxより、少なくとも約2倍大きい前記化合物のCmaxを誘起する、付記11に記載の医薬組成物。
（付記１７）
前記シクロデキストリンが、水溶性の、非置換の又は置換された、アルファ-シクロデキストリン、ベータ-シクロデキストリン、又はガンマ-シクロデキストリンである、付記11に記載の医薬組成物。
（付記１８）
前記ベータ-シクロデキストリンが、メチルベータ-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテルベータ-シクロデキストリンからなる群から選択される、付記17に記載の医薬組成物。
（付記１９）
前記式(I)の化合物中のRが、フェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-ビフェニル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,5-ジメトキシフェニル、4-クロロフェニル、3-クロロフェニル、2-クロロフェニル、4-メチルフェニル、3-メチルフェニル、2-メチルフェニル、及び3-トリフルオロメチルフェニルからなる群から選択される、付記11に記載の医薬組成物。
（付記２０）
前記賦形剤が、L-アルギニン、クエン酸、PEG-4000、PVP K40、PVP K10、NaCMC、及びD-マンニトールからなる群から選択される、付記11に記載の医薬組成物。
（付記２１）
前記シクロデキストリンの空洞内に、前記式(I)の化合物の少なくとも一部分が、少なくとも部分的に挿入されている、付記11に記載の医薬組成物。
（付記２２）
前記式(I)の化合物、前記シクロデキストリン、及び前記賦形剤の物理的混合物を含む、付記11に記載の医薬組成物。
（付記２３）
5-{3-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオンの化合物(IV0);及びシクロデキストリンを含む医薬組成物であって、前記シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンである、医薬組成物。
（付記２４）
前記式(I)の化合物の前記シクロデキストリンに対する重量比が、1:3である、付記23に記載の医薬組成物。
（付記２５）
5-{3-[4-(3-メチル-ベンジルオキシ)フェニルチオ]フラ-2-イル}イミダゾリジン-2,4-ジオンの化合物(IV0);シクロデキストリン;及び賦形剤を含む医薬組成物であって、前記シクロデキストリンが、ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリンであり;前記賦形剤が、L-アルギニンである、医薬組成物。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61P 13/12	***(2006.01)***	A61P	13/12
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00
A61K 47/69	***(2017.01)***	A61K	47/69
A61K 47/18	***(2006.01)***	A61K	47/18
A61K 47/40	***(2006.01)***	A61K	47/40

(72)発明者 ホアン, チアティン
台湾 ２２１, ニュー タイペイ シティ, シージー ディストリクト, イーシン ストリート, レーン ５９, ナンバー２９, ４エフ.
(72)発明者 マオ, ジョン
アメリカ合衆国 ９４０６６ カリフォルニア州, サンブルーノ, スカイクレスト ドライブ ８０４

審査官 飯濱 翔太郎

(56)参考文献 米国特許第０７１７９８３１（ＵＳ, Ｂ１）
米国特許第０４７２７０６４（ＵＳ, Ａ）
Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, ２００８年 ６月, Vol.3, No.2, P.89-98, 特にAbstract, conclusion

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ ９／００－ ９／７２
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）