

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3689791号
(P3689791)

(45) 発行日 平成17年8月31日(2005.8.31)

(24) 登録日 平成17年6月24日(2005.6.24)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/34
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 35/00A 6 1 K 31/34
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/26
A 6 1 P 35/00

請求項の数 1 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平6-500903
 (86) (22) 出願日 平成5年11月26日(1993.11.26)
 (65) 公表番号 特表平8-503689
 (43) 公表日 平成8年4月23日(1996.4.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR1993/001166
 (87) 国際公開番号 W01994/012171
 (87) 国際公開日 平成6年6月9日(1994.6.9)
 審査請求日 平成12年9月12日(2000.9.12)
 (31) 優先権主張番号 92/14501
 (32) 優先日 平成4年12月2日(1992.12.2)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(73) 特許権者
 アベンテイス・ファルマ・ソシエテ・アノ
 ニム
 フランス国エフー92160アントニイ・
 アベニュー レイモンドーアロン20
 (74) 代理人
 弁理士 小田島 平吉
 (72) 発明者
 ボベ, ジヤン-マルク
 フランス国エフー91370ペリエール
 ルービュイソン・スクワールデポエツト3
 (72) 発明者
 ド・ランテイ, パトリック
 フランス国エフー75009パリ・リュド
 モブージュ29

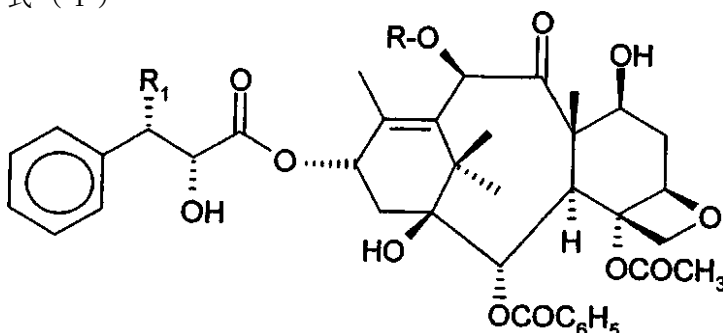
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タキソイドに基づく新規な組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)



[式中、

R₁はtert-ブトキシカルボニルアミノ基を示し、

Rは水素原子を示す]

の化合物を含有する注入溶液の調製のための2区画アンプル又はバイアルを有する注射可能な組成物であって、

一方が、液体界面活性剤中に溶解された状態の式(I)の化合物を含有する溶液からなり、

他方が、エタノール、グルコース、グリセリン、プロピレングリコール、グリシン、ソル

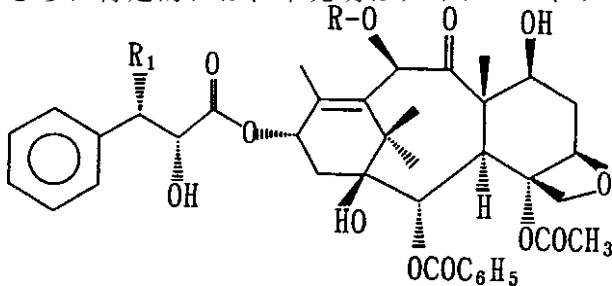
ビトール、ベンジルアルコール及びポリエチレングリコールより選ばれる添加剤を含有する水溶液からなり、

該添加剤が界面活性剤に対して6～38% (w/w) からなる割合で存在する、注入溶液の調製のための中間組成物である注射可能な組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は抗腫瘍及び抗白血病活性を有する治療薬に基づく新規な製薬学的形態に関する。

さらに特定のには、本発明はタキソール、タキソテレ又は以下の一般式：



10

の誘導体などのタキソイドを含む新規な注射可能形態に関する。

式 (I) において、R は水素原子又はアセチル基を示し、記号 R₁ は tert-ブトキシカルボニルアミノ又はベンゾイルアミノ基を示す。これらの誘導体全体の中で、R がアセチル基を示し、R₁ がベンゾイルアミノ基を示す誘導体、又は R が水素原子を示し、R₁ が tert-ブトキシカルボニルアミノ基を示す誘導体の2種の誘導体が好ましい。

20

これらの2種の化合物の第1の化合物はタキソールの名前でより広く知られており、第2の化合物はタキソテレ (Taxotere) の名前で知られている。

これらの生成物は生体内で悪性腫瘍に対する実質的活性を示し、それが他のすべての抗癌治療に耐性の疾患の処置においてそれらを研究することを可能にできた。

不運なことにこれらの生成物の水溶性は非常に低く、界面活性剤及びエタノールに基づく注射用の調剤の製造が必要であった。エタノールは式 (I) に対応する分子を溶解することができる最良の製薬学的溶剤である。

例えば1990年8月1日の Journal of the National Cancer Institute, vol. 82, No. 15, pages 1247-1259 に発表された Rowinsky, Lorraine, Cazenave 及び Donehower による出版物によると、約 6 mg/ml のタキソールを含む“原液 (stock solution)”と呼ばれる最初の溶液は：

30

— 50 体積%のエタノール

— 50 体積%の Cremophor EL

から成る溶剤混合物中で製造される。

注射の間にこの溶液は塩化ナトリウム又はデキストロースを含む灌流液 (perfusion liquid) と混合される。物理的観点から、及び化学的観点から安定な混合物を得るために、この文献の著者等は灌流溶液中の活性成分の濃度を約 0.03～0.6 mg/ml の濃度に制限するべきであると記載している (前述の出版物 1251 ページ、第1欄、第3章を参照されたい)。

40

現在十分な投薬量の活性成分を注射できることが望まれており、それに関し、医師は灌流液中の 0.3～1 mg/ml の活性化合物濃度を注射することを望んでいる；この投薬量より多いと、本質的に Cremophor の故にアナフィラキシーショック現象が現れ、それは抑制が困難である (Rowinsky による出版物、1250 ページ、第2欄、最終章を参照されたい)。

さらにこの出版物によると、そのような濃度 (0.3～1 mg/ml) を得るために活性成分と同時に以下の濃度の以下のそれぞれの化合物、100 ml の灌流溶液当たり約 8 g のエタノール及び特に Cremophor を含む溶液を注射することが必要である。処置は多くの場合高投薬量の活性成分の投与を必要とし、溶液中の活性成分の濃度は比較的低く、大容積の注射は処置の間にアナフィラキシー顕症 (anaphylactic manifestations) の

50

他にアルコール中毒の顕症を引き起こす効果を有する。

第91, 08527号として出願されたフランス特許出願によると、完全に新規な製薬学的形態の利用によりエタノールの濃度を実質的に減少させるか、又は別の場合Cremophor及びエタノールを灌流溶液から完全に除去できることが見いだされた。

それに関し、この特許出願の第1の実施態様に従うと、活性成分を含む原液を、タキサン種類の活性成分と生体親和性の最良の溶剤であるエタノール及び特にTween及びMontanoxの名前で販売されているポリソルベート、又は例えばCremophorもしくはEmulphorの名前で販売されているエチレンオキシド及び脂肪酸グリセリド（水添又は他のひまし油）のエステルーエーテルから選ばれる界面活性剤から成る溶剤の混合物中で製造した。

10

原液は活性成分をエタノールに溶解し、次いで徐々に界面活性剤を加えることにより製造した。かくして約50%の界面活性剤を含む混合物中で10~100mg/mlの活性成分を含む溶液が製造できた。次いでこの溶液に含まれるエタノールを真空下における蒸発により、又は他のいずれかの適した手段により、少なくとも部分的に除去した。

原液の製造のための第2の方法に従うと、活性成分を直接界面活性剤に溶解した。発明を実行するより良い方法に従い、特に1~2%のエタノールを含む界面活性剤の溶液を製造し、例えばプロペラミル又は碎解タービン(disintegrating turbine)を用いて攪拌しながらこの溶液に活性成分を連続的に加えた。少量のエタノールの存在は数個の利点を与え、媒体の粘度は低く、粉末の湿潤ならびに溶液の最終的濾過を強化する。

20

エタノール含有率の低い原液は5%より低いエタノールを含むのが好ましく、2%より低いエタノールを含むのもより好ましい。この溶液は安定であり、かくして最高200mg/ml、及び好ましくは最高80mg/mlの活性成分を界面活性剤中に含むことができる。

この発明に従うとタキソール原液は界面活性剤中に6~20mg/mlの濃度の活性成分を含む。タキソテレ原液は界面活性剤中に好ましくは20~80mg/mlの濃度の活性成分を含む。

場合により少量のエタノールを含む界面活性剤中のこれらの溶液は灌流溶液に溶解することができたが、例えば渦動型の装置などを用いた非常に激しい攪拌を用いてであった。この型の装置はすべての病院に存在するわけではないので、上記の組成物の溶解を容易にすることが必要であり、これが本発明の目的である。

30

原液を灌流溶液に溶解するための他の解決は、混合物を約40℃に加熱することにある。

しかしこの場合、式(I)の化合物は部分的に分解する。

従って本発明は、界面活性剤中のタキサン類の誘導体の溶液と、灌流溶液における中間溶液の溶解を実質的に促進する添加剤を含む水溶液の間の中間溶液を製造することから成る。

これらの添加剤は、タキサン類の誘導体を含む乳化剤と水の間形成されるゲル化相を破壊する、又はその形成を避けることができる添加剤の範囲から選ばれる。

このゲル化相を破壊又はその形成を避けることができる添加剤の中に、分子量が約200と等しいか又はそれより小さい誘導体を挙げることができる。これらの化合物の中で、少なくとも1個のヒドロキシル官能基、又は1個のアミン官能基を有する化合物、例えばアミノ酸がさらに好ましい。

40

そのような化合物の例として：

- エタノール
- グルコース
- グリセロール
- プロピレングリコール
- グリシン
- ソルビトール
- マンニトール

50

ーベンジルアルコール
ーポリエチレングリコール類
を挙げることができる。

塩化ナトリウムなどの無機塩も用いることができる。

用いられる添加剤の量は添加剤の性質の関数として変化し、それは界面活性剤の重量に対して6重量%より多いのが好ましく、15重量%より多いポリオール類、例えばグリセロール、グルコース又はソルビトールがより好ましい。

希釈添加剤の水溶液を有する界面活性剤中のタキソイドの溶液は、アンプル、びん、又は使用の直前に灌流袋(perfusion bag)中に注射する時に2つの溶液を混合することができる2区画装置(double compartment device) 10
で与えられるのが好ましい。

次いでタキソテレ又はタキソール灌流を、注射することが望まれている活性成分の量の関数としてあらかじめ決められた速度で人間に注射する。先行技術の溶液の場合に観察されたアナフィラキシーショック現象はこれらの溶液の場合には観察されない。

かくしてこれらの最後の灌流は、人間に注射される界面活性剤の量を、先行技術と比較して約80%減少させることを可能にした。

本発明の制限と考えるべきではない以下の実施例を用いて本発明をさらに完全に記載する。

実施例 1

特許出願第91, 08527号に従うタキソイド溶液の製造 20

32gのタキソテレを340mlの無水エタノールに溶解し、次いで830gのPolysorbate 80を加える。エタノールを回転蒸発器を用い、30℃において15mmHg(2000Pa)の圧力で2時間蒸発させる。

得られる溶液は安定であり、40mg/mlのタキソテレを含む。

1mlのこの溶液を、重量により70%の水及び30%のグリセロールを含む水溶液3mlと混合する。手動で攪拌した後、全体が溶解する。水/グリセロール混合物を水のみに置換した場合、攪拌の後に不均一なゲルの形成が観察される。2mlのグリセロール水溶液を加えるのみによっても同じ結果、すなわち流動性溶液が得られる。

実施例 2

グリセロール溶液を35重量%のグルコースを含むグルコース水溶液で置換して実施例 1 30
を繰り返す。手動で攪拌した後、溶液は流動性である。

実施例 3～4

Polysorbateを種々の界面活性剤で置換し、実施例1を再現し、結果を下表に示す：

試験	界面活性剤	希釈混合剤	観察
3	Crémophor EL	水-グリセロール(64/36)	流動性
4	Crémophor RH40	水-グリセロール(64/36)	流動性
C 1	Crémophor EL	水	ケーキング
C 2	Crémophor RH40	水	ケーキング

実施例 5～12

1gのPolysorbate 80及び1gの下表に示す希釈混合物を混合する以外は実施例1と同じ条件下で方法を行い：得られる液相の性質を観察する。

10

20

30

40

試験	希釈混合物 (重量%)	割合 添加剤-Tween 80 (重量%)	混合物 の外観
5	水 : 62 グリセロール : 38	グリセロール : 27.5 Tween 80 : 72.5	流動性
6	水 : 62 ソルビトール : 38	ソルビトール : 27.5 Tween80 : 72.5	流動性
7	水 : 62 PEG200 : 38	PEG200 : 27.5 Tween80 : 72.5	流動性
8	水 : 62 グルコース : 38	グルコース : 27.5 Tween80 : 72.5	流動性
9	水 : 62 プロピレン : 38 グリコール	プロピレン : 27.5 グリコール Tween80 : 72.5	流動性
10	水 : 78 Nacl : 22	Nacl : 15.4 Tween80 : 84.6	流動性
11	水 : 62 グリセロール : 19 グルコース : 19	グリセロール : 13.8 グルコース : 13.8 Tween80 : 72.4	流動性
12	水 : 62 グリセロール : 15.2 グルコース : 15.2 Nacl : 7.6	グリセロール : 11.0 グルコース : 11.0 Nacl : 5.5 Tween80 : 72.5	流動性

実施例 13 ~ 14

6 g の Polysorbate 80 の溶液に x g の添加剤及び 4 ml の水を加え、媒体の流動性を観察する。

結果を下表に示す：

10

20

30

40

50

試験	添加剤	結 果
1 3	ベンジルアルコール 0. 5 g	流動性
1 4	グリシン 0. 4 g	流動性
1 5	グリコール 1. 9 0 g	流動性
1 6	エタノール 0. 6 0 g	流動性
1 7	グリセロール 0. 5 3 g	流動性
	エタノール 0. 5 3 g	

フロントページの続き

- (72)発明者 ゲラン, ジル
フランス国エフー9 5 6 0 0 オボン・アベニユーエドゥアールーデタイユ1 7
- (72)発明者 ブイヤー, ミシエル
フランス国エフー9 2 3 3 0 ソ・リュデユドクトゥールールー1 2

審査官 川口 裕美子

- (56)参考文献 特開昭6 3 - 0 3 0 4 7 9 (J P, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)
- A61K 31/33 - 33/34
 - A61K 9/00 - 9/72
 - A61K 47/00 - 47/48
 - CA(STN)