

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3558344号
(P3558344)

(45) 発行日 平成16年8月25日(2004.8.25)

(24) 登録日 平成16年5月28日(2004.5.28)

(51) Int. Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 31/135

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/127

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

請求項の数 3 (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願平5-510650
 (86) (22) 出願日 平成4年12月10日(1992.12.10)
 (65) 公表番号 特表平7-501813
 (43) 公表日 平成7年2月23日(1995.2.23)
 (86) 国際出願番号 PCT/FI1992/000339
 (87) 国際公開番号 WO1993/011757
 (87) 国際公開日 平成5年6月24日(1993.6.24)
 審査請求日 平成11年11月18日(1999.11.18)
 (31) 優先権主張番号 9126209.7
 (32) 優先日 平成3年12月10日(1991.12.10)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者
 オリオン－ユビチュメ オサケ ユキチュ
 ア
 フィンランド共和国、エスエフーＯ２２０
 Ｏ エスポー、オリオンチエ 1
 (74) 代理人
 弁理士 朝日奈 宗太
 (74) 代理人
 弁理士 佐木 啓二
 (74) 代理人
 弁理士 河村 洵
 (74) 代理人
 弁理士 日野 真美

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非経口的に用いる薬物製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複合体からなるリポソームからなり、該複合体が構成要素である 2 - ヒドロキシプロピルシクロデキストリンと、活性薬物がトレミフェン、デスメチルトレミフェン、タモキシフェンおよびデスメチルタモキシフェンからなる群より選択されるまたはその薬学的に許容しうる非毒性塩である構成要素である活性薬物からなる非経口薬物製剤。

【請求項 2】

構成要素である 2 - ヒドロキシプロピルシクロデキストリンが 2 - ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリンである請求の範囲第 1 項記載の製剤。

【請求項 3】

薬物がトレミフェンまたはその非毒性の薬学的に許容しうる塩である請求の範囲第 1 または 2 項記載の製剤。

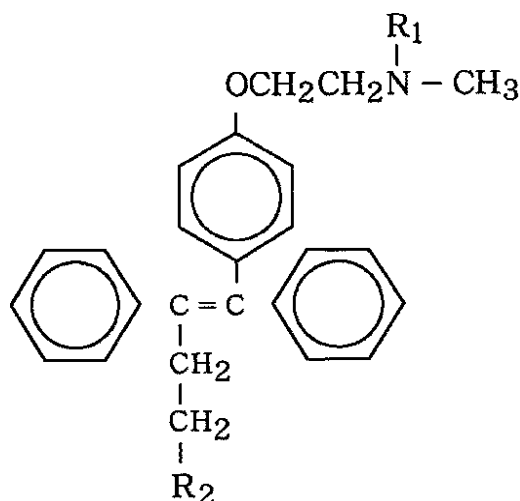
【発明の詳細な説明】

本発明は非経口投与に用いる、抗エストロゲン類、とくにはトリフェニルブテン部分からなる抗エストロゲン類の薬物製剤 (drug formulations) に関する。

トレミフェン (toremifene)、デスメチルトレミフェン (desmethyl toremifene)、デスメチルタモキシフェン (desmethyl tamoxifen) およびタモキシフェン (tamoxifen) は全てガン治療に有用な置換トリフェニルブテン類の具体的な化合物である。これらは米国特許第4696949号明細書、米国特許第4990538号明細書および米国特許第4356516号明細書に言及される。前記化合物は全て式：

10

20



10

(式中、 R_1 は CH_3 またはHを表し、 R_2 はHまたはClを表す)で示されうる。

前記の化合物は以下に示される R_1 および R_2 を有する；

R_1	R_2		
トレミフェン	CH_3	Cl	
デスメチルトレミフェン	H	Cl	
タモキシフェン	CH_3	H	
デスメチルトアモキシフェン	H	H	

20

これらの抗エストロゲン類の共通の特徴はそれらが水に溶けにくいことである。したがって、これらの薬物の非経口投与は単に有効成分の水溶液によっては達成することができない。

抗ガン性の抗エストロゲン類の非経口製剤が明らかに必要とされる。注射可能な高濃度のトレミフェン製剤は、以下のばあいにより重要な臨床における利点をもつであろう。

1) 組織において高濃度に到達しようと試みるばあい。これはトレミフェンと細胞毒性薬物を組合せて患者に投与するばあいとくに必要である。デグレゴリオ (DeGregorio) ら (ジェイ・クリニカル・オンコロジー (J Clinical Oncology)、7巻、No9、1989年:1359~1364頁) によって示されるように、高血漿濃度は低濃度より多薬物耐性 (multidrug resistance) をくつがえす (reversing) 際により有効である。注射可能な製剤は患者を長期間の治療にさらすことなく血液および組織における高いピーク濃度を可能にする；

30

2) 腫瘍に局所的に (locally) 投与するばあい。これは腫瘍において達成されるべき高かつ有効な濃度を可能にする；

3) トレミフェンが疼痛のあるのう胞に直接注射されうる、のう胞性乳房痛のような良性のエストロゲン - 依存性病変に局所的に (topically) 用いられるばあい；

4) 触知できかつ皮下の乳ガン転移部に局所的にトレミフェンをいきわたらせる (spread) ばあい；

5) 表在性の膀胱ガン治療のために膀胱内用の点滴を投与するばあい。この適用においてトレミフェンは他の抗ガン剤とそれらの有効性を高めるためによく併用されうる；

6) あるタイプの卵巣ガン治療に腹腔内用の溶液を投与するばあい；

40

7) 他の局所の、エストロゲン - 依存性病変を抗エストロゲンで治療するばあい。

本発明による非経口薬物製剤は、エマルジョン、シクロデキストリン - 薬物複合体 (complex) の水溶液およびリポソームを含む。

薬物の分解性 (dissolution properties) は薬物物質とシクロデキストリン類との複合体形成により著しく改良されうる。(α、βおよびγシクロデキストリン類およびそれらの誘導体を含む)シクロデキストリン類は、全てグルコースの環状オリゴマー類である。シクロデキストリン類は、薬物との封入複合体を形成することができ、薬物分子がシクロデキストリン分子の求親油空隙 (lipophile-seeking cavities) に包含される。したがってシクロデキストリン類は親油性薬物を水性媒体に効果的に可溶化する。薬学分野におけるシクロデキストリン類の用途は、たとえばドラッグ・デベロップメント・アンド・イン

50

ダストリアル・ファーマシイ (Drug Development and Industrial Pharmacy)、17 (11)、1503～1549頁、1991年に記載されている。

しかしながら、前記の抗エストロゲン類について、活性薬物物質と2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリン類との複合体形成にもとづく非経口薬物製剤はこの分野においては知られていない。本発明の目的の1つはトレミフェン、デスメチルトレミフェン、タモキシフェンおよびデスメチルタモキシフェンからなる群より選択される活性薬物物質またはその薬学的に許容しうる非毒性塩を含む、2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、好ましくは2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- Γ -シクロデキストリン複合体にもとづく非経口製剤であり、該複合体は水溶液中に存在する。

10

前記の抗エストロゲン類のエマルジョンは、薬物または該薬物のシクロデキストリン複合体を薬学的に許容しうる乳化剤に分散し、適宜安定剤を加えることにより調製されうる。また、前記の薬物の非経口投与は該薬物またはその塩を含有するリポソームの水溶液により達成されてもよい。リポソームは、水性コンパートメントを囲む脂質二重層により形成される、水性媒体における球状粒子である。脂質表面は一枚膜状 (unilamellar) か多重層状 (multilamellar) のどちらであってもよい。リポソームに疎水性薬物物質または親水性薬物物質のどちらを入れてもよい。

本発明の別の目的はリポソームに入れられるような薬物物質にもとづく非経口製剤である。このようなりポソームは、薬物または薬物-シクロデキストリン複合体を構成要素であるリン脂質、好ましくはDMPG (ジミリストイルホスファチジルグリセロール) および/またはPOPC (= 1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホリルコリン) とともに、クロロホルム-メタノール混合物に溶解し、その溶媒を蒸発し、残渣を水に溶解してホモジナイゼーションを行なうことにより調製されうる。

20

本発明の別の目的は、トレミフェン、デスメチルトレミフェン、タモキシフェンおよびデスメチルタモキシフェンからなる群より選択される活性薬物物質またはその薬学的に許容しうる非毒性塩を含む、2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、好ましくは2-ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル Γ -シクロデキストリン複合体にもとづく非経口製剤であり、該複合体はリポソームに入れられる。

抗エストロゲン-2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリン複合体の調製：

測定された量の2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンをシェーカーで振とうしながら蒸留水に溶解した。このようにしてえられた透明な溶液を沸点で大過剰の抗エストロゲンを用いて平衡させた。ほぼ透明な溶液を除去したのち過剰の抗エストロゲンは沈殿しはじめた。その溶液を室温で一晩おき過剰の沈殿した抗エストロゲンを遠心分離により除去した。

30

2-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンの水溶液における抗-エストロゲンの溶解度のHPLCによる測定

十分に自動化されたHPLC装置 (ヒューレット-パッカード (Hewlett-Packard)、米国) は、ポンプ1090、自動サンプラーおよび注入容量10 μ lの自動インジェクター (79847A) ならびに固定された波長のUVデテクター、280nm (79881A) からなった。クロマトグラムおよびピーク領域はインテグレーター3393を用いて記録した。分離は35 $\times$ 4.6mmのステンレススチールカラム (3- μ m球状オクタデシルシランが結合したシリカ粒子が充填されたカラム; HS-3 C-18、(パーキン-エルマー (Perkin-Elmer)、米国) で室温で行なった。

40

移動相はpH7.4の0.004Mのジメチルオクチルアミンを含有する0.05Mの水性リン酸緩衝液：アセトニトリルの混合物からなった。流速は0.8ml/分であった。

リポソームの調製

1) シクロデキストリン-薬物複合体にもとづき、構成要素を有機溶液に溶解して調製したリポソーム

2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (12mg)、POPC (32mg)、コレステロール (4mg)、DMPG (ジミリストイルホスファチジルグリセロール) (8mg) およびクエン

50

酸トレミフェン (2mg) をクロロホルム - メタノール (2:1) に溶解し蒸発させた。残渣を水に溶解し音波処理 (ラブソニック (Labsonic) U、50W) によりホモジナイズした。溶液の安定性は良好であり; 混濁は室温で1カ月後も観察されなかった。

2) シクロデキストリン - 薬物複合体にもとづき、水に直接構成要素を溶解しホモジナイズすることにより調製したリボソーム

2 - ヒドロキシプロピル - β - シクロデキストリン (24mg)、DMPG (ジミリストイルホフファチジルグリセロール) (16mg) およびクエン酸トレミフェン (2mg) を同時に水2mlに溶解し音波処理 (ラブソニック U、50W) によりホモジナイズした。最終溶液はさきの溶液と同程度に透明であった。これらの2つの溶液の平均粒子径は約100nm (ニコンプ (Nicom) 370/HPL ハイ・パワー・レーザー・オプション (high power laser option)) であった。溶液は室温での1週間の貯蔵後も安定であった。

10

3) シクロデキストリン複合体にもとづかなかったリボソーム

これらの溶液の調製は構成要素を直接水に溶解することにより試みられた。透明またはわずかに乳光の溶液がえられた組成物は水2mlに溶解され音波処理 (50W) によりホモジナイズされたクエン酸トレミフェン (2mg)、DMPG (16または32mg) のみであったが、前記溶液の安定性は十分なものではなかった; 溶液は室温での1カ月の貯蔵でわずかに不透明になり、たとえばクエン酸トレミフェン (2mg)、DMPG (32mg) およびコレステロール (4mg) の組成物を水2mlに溶解しホモジナイズすることはできなかった。

これらの結果は構成要素であるシクロデキストリンが存在しなければ、とくに薬物およびリン脂質を直接水に加えるばあい、安定なリボソームは達成されえないことを示す。

20

しかしながら、シクロデキストリンのないリボソームは、シクロデキストリン含有リボソームについて前述したように、クロロホルム / エタノール (2:1) にまず成分を加えることにより調製されうる。

溶解度の結果

製 剤

トレミフェンの溶解度

トレミフェンのmg

シクロデキストリン-水の溶液のml

500mg	β -HPC/mlの水溶液	87.7
250mg	β -HPC/mlの水溶液	53.0
125mg	β -HPC/mlの水溶液	21.7
63mg	β -HPC/mlの水溶液	14.1
25mg	β -HPC/mlの水溶液	7.4
0mg	β -HPC/mlの水溶液	0.3

 β -HPC=2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン

500mg	Γ -HPC/mlの水溶液	125.4
250mg	Γ -HPC/mlの水溶液	61.1
125mg	Γ -HPC/mlの水溶液	36.3

 Γ -HPC=2-ヒドロキシプロピル- Γ -シクロデキストリン

タモキシフェンの溶解度

タモキシフェンのmg

シクロデキストリン-水の溶液のml

500mg	β -HPC/mlの水溶液	67.4
250mg	β -HPC/mlの水溶液	43.3
125mg	β -HPC/mlの水溶液	23.5
63mg	β -HPC/mlの水溶液	13.3
25mg	β -HPC/mlの水溶液	6.1
0mg	β -HPC/mlの水溶液	<1.0

デスメチルトレミフェンの溶解度

デスメチルトレミフェンのmg

シクロデキストリン-水の溶液のml

125mg	β -HPC/mlの水溶液	21.0
-------	---------------------	------

前記トレミフェン製剤の薬物動態は、静脈内に投与されるばあい、経口的に投与されたトレミフェンの薬物動態によく類似している。しかしながら、最初の数分間および1~2時間のあいだ、静脈的に投与された薬物の濃度は高いが、経口投与されたばあい、薬物は胃腸管からまだ完全に吸収されていない。

エマルジョンの調製：

薬物を市販の脂肪エマルジョン (fat emulsion) に溶解することにより調製したエマルジョン

使用した市販の脂肪エマルジョンはエマルサン (Emulsan) (登録商標) 20% (製造業者レイラス・カビ・インフュージョン・リミテッド (Leiras-Kabi Infusion Ltd)、フィンランド共和国) であった。異なる量のクエン酸トレミフェンをエマルサン溶液に溶解し音波処理 (ラプソニックU、50W) によりホモジナイズした。トレミフェン濃度は10mg/ml、14mg/mlおよび20mg/mlであった。ホモジナイゼーションを行なったのちサンプルを0.2 μ m、0.45 μ mおよび1.2 μ mのフィルターによりろ過した。

10

20

30

40

50

トレミフェンの濃度は278nmの波長を用いる分光光度法 (spectrophotometric method) を用いてろ液から測定した。サンプルをメタノールに溶解し0.02mg/mlの濃度に希釈した。結果を以下の表に示す。

ろ過前の濃度 [mg/ml]	フィルターの サイズ [μm]	ろ過後の濃度 [mg/ml]
10	0.2	4.4
	0.45	4.0
	1.2	4.4
14	0.45	4.3
	1.2	3.7
20	0.45	3.6
	1.2	3.6

前記の結果は、トレミフェンの溶解度はエマルジョン液滴にトレミフェンを被包することによりかなり高められうることを示す。

10

20

フロントページの続き

- (72)発明者 ヤローネン、ハリュ ゲースタ
フィンランド共和国、エスエフー２０６００ ツルク、フルチンカツ ４ アー
- (72)発明者 ハイキレー、テルツ マリタ
フィンランド共和国、エスエフー２０７００ ツルク、ヴオリカツ ７ アー ペー３３
- (72)発明者 ヤローネン、ハンヌ ウオレビ
フィンランド共和国、エスエフー２０７２０ ツルク、ラクナチエ ６０ アー ６
- (72)発明者 カンガス、ラウリ ベイコ マッチ
フィンランド共和国、エスエフー２１２８０ ライシオ、パサンチエ ３ ベー
- (72)発明者 ラミンタウスタ、リスト アルヴォ サカリ
フィンランド共和国、エスエフー２０９００ ツルク、メルトイステンチエ
- (72)発明者 クルケラ、カウコ オイヴァ アンテロ
フィンランド共和国、エスエフー２０９００ ツルク、パムピンクヤ １ セー

審査官 田名部 拓也

- (56)参考文献 特開平０２－００９８２５（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－２４６５１５（ＪＰ，Ａ）
特開昭５８－２１６１２９（ＪＰ，Ａ）
特開昭５７－０９３９０９（ＪＰ，Ａ）
特開昭６０－２０８９１０（ＪＰ，Ａ）
Helen W., Mechanism of lipid peroxidation by tamoxifen and 4-hydroxytamoxifen introduced into liposomes, FEBS, １９９０年，２７４／１，２，１０７－１１０
Armstrong, R. Douglas, Separation of tamoxifen geometric isomers and metabolites by bonded-phase, Journal of Chromatography, １９８７年，４１４／１，１９２－１９６

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷，ＤＢ名)

A61K 31/135
A61K 9/107
A61K 9/127
CA(STN)
REGISTRY(STN)