

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6086539号
(P6086539)

(45) 発行日 平成29年3月1日(2017.3.1)

(24) 登録日 平成29年2月10日(2017.2.10)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K 47/34	(2017.01)
A 61 K 47/12	(2006.01)
A 61 K 47/04	(2006.01)
A 61 K 47/26	(2006.01)
	A 61 K 47/10
	A 61 K 47/34
	A 61 K 47/12
	A 61 K 47/04
	A 61 K 47/26

請求項の数 36 (全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-544816 (P2013-544816)
(86) (22) 出願日	平成23年12月16日 (2011.12.16)
(65) 公表番号	特表2013-545819 (P2013-545819A)
(43) 公表日	平成25年12月26日 (2013.12.26)
(86) 國際出願番号	PCT/US2011/065422
(87) 國際公開番号	W02012/083138
(87) 國際公開日	平成24年6月21日 (2012.6.21)
審査請求日	平成26年12月10日 (2014.12.10)
(31) 優先権主張番号	61/423, 937
(32) 優先日	平成22年12月16日 (2010.12.16)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/509, 154
(32) 優先日	平成23年7月19日 (2011.7.19)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	517007116 プラットフォーム ブライトワークス ト ウー, リミテッド アメリカ合衆国 テキサス 77005, ヒューストン, カロリーナ ウエイ 2632
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】非経口投与のためのアゾール医薬製剤ならびにその調製方法およびアゾール化合物に対して感受性の疾患の処置としてのその使用方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非経口用アゾール抗真菌剤および第1の溶媒を含む静脈内投与のための薬学的組成物であつて、該第1の溶媒は、a)ベンジルアルコールおよび/もしくは酸性化工タノールから選択されるアルコール成分、ならびにb)ポリエチレングリコール(P E G)を含み、ここで該アゾール抗真菌剤は、該第1の溶媒中に溶解され、該組成物は、非イオン性界面活性剤を含まず、5%未満の水を含むか、または、水を含まない、組成物。

【請求項 2】

前記第1の溶媒は、エタノールおよびベンジルアルコールの両方を含む、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記第1の溶媒は、酸性化工タノールを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記酸性化工タノールは、エタノールと酸との組み合わせとしてさらに規定され、そして前記第1の溶媒は、1~5のpHを有する、請求項3に記載の組成物。

【請求項 5】

前記第1の溶媒は、3~4のpHを有する、請求項4に記載の組成物。

【請求項 6】

前記酸は、H C 1、クエン酸、酢酸もしくはグルタミン酸である、請求項4に記載の組成物。

20

【請求項 7】

PEGのアルコールに対する比は、27～2である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 8】

PEGのアルコールに対する比は、12～8である、請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

前記PEGは、PEG-100、PEG-200、PEG-300、PEG-400およびPEG-800からなる群より選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項 10】

前記ポリエチレングリコールは、PEG-400である、請求項9に記載の組成物。

【請求項 11】

前記第1の溶媒は、10%～90% (v/v) PEGを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 12】

前記第1の溶媒は、30%～90% (v/v) PEGを含む、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記第1の溶媒は、40%～80% (v/v) PEGを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 14】

前記アルコール成分は、前記第1の溶媒のうちの1%～99%である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 15】

前記アルコール成分は、前記第1の溶媒のうちの5%～60%である、請求項14に記載の組成物。

【請求項 16】

前記アルコール成分は、前記第1の溶媒のうちの10%～40%である、請求項15に記載の組成物。

【請求項 17】

前記アゾール抗真菌剤は、イミダゾール、トリアゾールもしくはチアゾールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項 18】

前記アゾール抗真菌剤は、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾールもしくはアバフンジンである、請求項17に記載の組成物。

【請求項 19】

前記アゾール抗真菌剤は、イトラコナゾールである、請求項18に記載の組成物。

【請求項 20】

前記アゾール抗真菌剤は、ポサコナゾールである、請求項18に記載の組成物。

【請求項 21】

前記組成物は、3mg/ml～25mg/mlの間の前記アゾール抗真菌剤を含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 22】

前記第1の溶媒は、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈される、請求項1～21のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記注入液は、デキストロース水溶液である、請求項22に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物は、前記注入液において希釈した後に、1mg/ml～5mg/mlの間の前

10

20

30

40

50

記アゾール抗真菌剤を含む、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物は、室温において少なくとも 12 時間にわたって安定である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 26】

3%未満の水を含むか、または、水を含まないとさらに規定される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 27】

1%未満の水を含むか、または、水を含まないとさらに規定される、請求項 26 に記載の組成物。

10

【請求項 28】

水を本質的に含まないとさらに規定される、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は、a) ベンジルアルコールおよび / もしくは酸性化工タノールから選択されるアルコール成分と、b) ポリエチレングリコール (PEG) とを混合して、第 1 の溶媒を形成する工程、ならびに前記アゾール抗真菌剤を該第 1 の溶媒中に溶解する工程を包含する、方法。

【請求項 30】

前記第 1 の溶媒を、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈する工程をさらに包含する、請求項 29 に記載の方法。

20

【請求項 31】

前記アゾール抗真菌剤に対して感受性の疾患を有する患者を処置するための、請求項 22 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、治療上有効な量の該組成物が、該患者に静脈内投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 32】

前記患者はヒトである、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記疾患は、真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患である、請求項 31 に記載の組成物。

30

【請求項 34】

前記疾患は、カンジダ属 (Candida) 感染、アスペルギルス属 (Aspergillus) 感染もしくはケカビ目 (Mucorales) 感染である、請求項 33 に記載の組成物。

【請求項 35】

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置において使用するための、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 36】

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置のための医薬の調製における、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の背景)

本願は、2010年12月16日に出願された米国仮特許出願第 61/423,937 号および2011年7月19日に出願された米国仮特許出願第 61/509,154 号の利益を主張する。これらの出願の全体が本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(1. 発明の分野)

本発明は、一般に、酵母および糸状菌生物での全身感染のための処置、ならびに具体的

50

には、この一般的なクラスの抗感染剤に対して感受性である、真菌感染が挙げられるが、これらに限定されないような感染の処置において、一般にアゾールといわれ、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール、ケトコナゾールおよび関連化合物（メベンダゾールが挙げられるが、これらに限定されない）を含むこの一般的なクラスの抗増殖（抗真菌）剤の非経口投与のための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

（2. 関連技術の説明）

抗真菌アゾール薬剤であるイトラコナゾール（ITZA）およびポサコナゾール（POSA）は、トリアゾール化合物と一般にいわれる一般的なクラスの薬剤に属し、酵母および種々の糸状菌の両方に対するそれらの効力について印象的な評判を博してきた（参考文献1～28）。臨床医学におけるこのようなアゾールの導入は、HIV感染免疫不全状態の個体および非HIV感染免疫不全状態の個体の両方において、全身的な真菌感染のコントロールを大いに改善してきた。これら化合物は、種々の真菌感染（たとえば、アスペルギルス症、プラストミセス症、ヒストプラズマ症、およびカンジダ症）、ならびに足の爪および手の爪に局在した真菌感染（爪真菌症）に対して活性であり、皮膚および生殖器（主に「酵母感染」といわれる）の感染に対して活性である。それらはまた、悪性疾患のための放射線療法もしくは化学療法の後に真菌感染を発症する可能性がある発熱および低い白血球数を有する免疫不全状態の患者を、経験的にかつ先制して処置するために使用される。本開示の目的で、示されかつ考察されるデータの大部分は、上記ファミリーの2つのメンバーに関するに過ぎない。なぜならそれは、類似の臨床的欠点を有するからである（すなわち、イトラコナゾール（ITZA）およびポサコナゾール（POSA））。これらは、別段特定されなければ、ITZAという表示の下で、まとめて言及される。

10

20

【0004】

投与：通常推奨される用量は、単一用量もしくは2～3の分割された1日用量において、アゾールファミリーの異なるメンバー間で変動する。カプセル剤は、十分な食餌とともに摂取されるべきである。なぜなら、脂質含有食品は、吸収を改善するからである。

【0005】

ITZAおよびPOSAは、腸管から迅速に吸収されると想定される。ITZAは、平均バイオアベイラビリティー約50%を有する一方で、POSAは、栄養状態および腸管吸収に影響を及ぼす複数の他の要因に依存して、「変動する」バイオアベイラビリティーを有する（参考文献24、29）。このように、腸管吸収は、非常に変動し、腸の微小環境、pH、摂取した食品の脂質含有量およびこの時点で部分的に理解されているに過ぎない種々の他のパラメーターに依存する（参考文献30）。不運なことに、腸管吸収に関する詳細で正確なデータ、およびこの変動する吸収を決定する要因の完全な知識は、利用不能であり、バイオアベイラビリティー全体にさらに影響を及ぼす肝臓の初回通過代謝（hepatich first-pass metabolism）において考えられる個体間変動に関するデータも利用不能である。これら要因の影響は、IV参照製剤が存在しないことに起因して評価できない。

30

【0006】

水性溶液中のITZAの不十分な溶解性および物理的不安定性から、慣用的な臨床投与のために、および詳細な薬物動態調査のために使用され得る有用な非経口ITZA製剤の開発が妨げられてきた。溶解させたIV調製物の欠如から、最適な投与スケジュールの開発が機能せず、従って、ITZAおよびその関連アナログの最適な臨床的使用が妨げられてきた。同様に、利用可能なPOSA製剤は、ITZAのものを反映する関連する範囲の物流的問題、すなわち、肝臓の初回通過抽出の程度が変動することによってさらにひどくなる、不安定かつ予測不能な腸管吸収（これは、最適な吸収を可能にする腸管pHおよび腸管脂質含有量に依存する）のある経口懸濁物に制限されている（24、29、30）。

40

【0007】

臨床の頓挫は、これら、他の全ての点では優れた抗真菌剤と関連する実際的な問題にわ

50

たって起こっている；一方では、それらの広い抗真菌スペクトルは、免疫不全状態の患者における確立された糸状菌感染のますます良好なコントロールに、および上記化合物が先制的もしくは「予防的」様式において使用される場合に、高リスク患者集団において臨床的に判明した糸状菌感染の低下に寄与した。その他方で、経口用量送達後の全身曝露において一貫性がないことは、特に、全身の真菌（特に、糸状菌）感染の早期処置相（ここで、上記広い抗真菌スペクトルは、感染制御を迅速に確立するために最高に重要である）においてやっかいである。

【0008】

腸管吸収が当てにならないので、経口的抗真菌剤の使用は、免疫不全患者の多くのカテゴリー（HIV感染に苦しんでいるものが挙げられる）において、悪性疾患のための化学療法を受けている患者において、および造血幹細胞移植（ここで移植片対宿主病の発生は、腸の機能をさらに損ない得るので、薬物バイオアベイラビリティーを妨げ得る）の後に、明らかに最適状態に及ばない。このような患者において、低塩酸症もしくは無塩酸症、ならびに／または下痢を生じる付随した薬物の送達はまた、経口薬物の腸管吸収に影響を及ぼし得る。さらに、日和見真菌感染を獲得した患者における抗真菌剤の治療上の血中濃度および組織濃度を迅速に達成する能力は、非常に重要である。これら理由の全てから、ITZA、POSAおよび後のアゾール世代の非経口製剤の開発が、非常に望まれている（参考文献31）。

【0009】

1回のIV ITZA点滴、続いて、経口薬物投与を受けた健康なボランティアにおけるデータから開発され、その後に、日和見真菌感染を有するHIV感染患者において確認された薬物動態モデルに基づいて、2日間にわたって1日に2回の200mgの「負荷相」、続いて、さらに5日間にわたって同じ用量の1日に1回の投与において与えられたITZAのIV投与レジメンは、28日間にわたるカプセル剤として、または14日間にわたる経口液剤としてのいずれかで与えられた経口ITZAで達成されたものに類似のITZA濃度を生じると結論づけられた（参考文献32）。これらの熟考は、臨床医学に導入されかつ全身真菌感染を有する患者における使用について米国FDAによって認可された、IV投与のための微結晶性ITZA懸濁物の開発をもたらした。しかし、安定性の問題に起因して、この製剤は、2009年初期において米国市場から供給業者によって自主回収された。

【0010】

ITZAおよびPOSAの経口投与と関連する問題は、未だ変わっておらず、これらアゾールの非経口投与形態の要求が臨床的に非常に望まれ続けている一方で、その必要性は未だ満たされていない。溶解度の問題は、これら両方のアゾールアナログの非経口的に受容可能な製剤の開発をこれまで妨げてきた。さらに、ITZAおよびPOSAの両方で得られる近年の薬物動態データは、血漿濃度を注意深くモニタリングしながらの（経口）投与が、確立された真菌感染のコントロールを改善することを示す。このような知見は、上記薬物が、高い正確性かつ完全な投与確実性で、しかし肝臓の初回通過排除の懸念ならびに確立された至適栄養状態の継続した必要性および受容可能な全身的な薬物バイオアベイラビリティーを確実にする必須の再現可能な腸管吸収を促進するように上記患者の損なわれていない腸管機能なくして、高リスク患者において投与され得るように、上記薬物を溶解しあつ可溶化するための非経口的溶媒系技術の開発をさらに促進するはずである（参考文献31）。このような非経口投与形態はまた、感染コントロールをさらに改善するために、種々の投与スケジュールのより完全な調査を可能にする。

【0011】

不十分にしか溶解しない薬物の溶解度を増大させる以前のアプローチとしては、界面活性剤の添加が挙げられる。特許文献1は、1種以上の非イオン性界面活性剤、より好ましくは、ポリソルベート80を使用して、ドセタキセルを可溶化するための製剤を記載する。同様に、特許文献2は、界面活性剤、最も好ましくは、ポリソルベート80を要するアゾール抗真菌剤の水性溶媒系を開示する。界面活性剤が人に対して有毒効果を有すること

10

20

30

40

50

は既に確立されている（参考文献 33、34、35）。非イオン性界面活性剤は、酵素活性を変化させ得、皮膚を刺激し得、そして血球の透過性を改変し得る（33）。Cremophor ELTM（ポリオキシエチル化ヒマシ油（polyoxyethylate castor oil）（非イオン性界面活性剤））は、アナフィラキシー過敏反応、高脂血症、および神経毒性を引き起こすことが見いだされた（36）。ポリソルベート 80 はまた、重篤なアナフィラキシー反応を誘導した（37）。従って、非イオン性界面活性剤の利用を要しない溶媒系の製剤は有益である。

【0012】

可溶化剤（例えば、非イオン性界面活性剤）の毒性を考慮すれば、不十分にしか溶解しない薬物において溶解度を増大させるための以前のアプローチはまた、上記毒性界面活性剤を希釈する手段として水の添加も含んでいた。例えば、特許文献 2（これは、アゾール抗真菌剤についての溶媒系を記載し、上記溶媒系において水（より好ましい実施形態において、60～80 体積%の水）を利用し、このことは、界面活性剤関連毒性を弱める目的であると述べられている（例えば、段落 [0034] を参照のこと））を参照のこと。しかし、アゾールは、非常に親油性であり、水の存在は、熱力学的に不安定な脂質エマルジョンを生じ得、上記薬物の安定性を明らかに低下させ得る。さらに、脂質エマルジョンは、凝集、フロック形成、および合体しやすい（38）。上記エマルジョンの均一性が大いに妨害される場合、上記薬物送達は、損なわれる。より重要なことには、妨害されたエマルジョンが、重篤な有害反応（血漿由来脂肪塞栓症が挙げられる）を引き起こし得る（39）。従って、重大な病状の患者の処置安全性を担保し最適化する目的において、非イオン性界面活性剤を本質的に含まずかつ最小限の水分含有量を有する非経口薬物送達システムを提供することが必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0013】

【特許文献 1】米国特許出願公開第 2009/0118354 号明細書

【特許文献 2】米国特許出願公開第 2009/0253712 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

（発明の要旨）

本発明は、薬学的製剤、およびより具体的な実施形態である、アゾール含有薬学的薬剤（例えば、イトラコナゾール（ITZA）および関連の抗感染剤）の非経口製剤に関する。本発明の非経口製剤は、酵母、糸状菌、および薬物のこの一般的なクラスに属する化合物に感受性である他の生物での全身感染の処置および／もしくは抑制のために有用である。上記非経口製剤は、経口調製物の上記望ましくない、不安定なバイオアベイラビリティーおよび推定不能な肝臓の初回通過抽出を回避し、真に可溶化されることに鑑みれば、上記薬剤は、薬学的に活性な薬剤の粒状物（より一般には、コロイドといわれる）、またはミクロ粒状懸濁物もしくは微結晶性懸濁物の脈管内送達で経験した欠点をいまや有しない。

【0015】

本発明は、酵母、糸状菌ならびにヒトおよび家畜における他の感染性因子によって引き起こされる脈管内もしくは他の全身（もしくは表面（topical））処置のために利用され得る、アゾール化合物の薬学的に安定で非経口的に受容可能な新規製剤を提供する。本発明の製剤は、共溶解力（cosolvency）の原理に基づく。本発明の好ましい共溶媒組成物は、薬学的に受容可能であり、非毒性であり、かつ室温において何時間にもわたって安定である。

【0016】

本発明に従う好ましい製剤は、最終希釈物として、臨床的に受容可能な水性非経口注入液（例えば、生理食塩水（normal saline）もしくはデキストロース水溶液）と混合され得る。本発明に従う好ましい製剤は、標的として連続して増殖している糸状

10

20

30

40

50

菌および酵母の種々の系統を利用して、組織培養物において完全なインビトロ活性を保持する。このことは、本発明の従う本発明者らの製剤が、可溶化されるときに、それらの活性を失わないことを示す。本発明の製剤は、基本形の投与形態として静脈内経路を使用して、脈管内で使用され得、そしてマウスモデルにおいて脈管内投与で首尾良く使用されて、臨床的に適切な用量において、得られる血漿濃度が、刊行された文献において反映されたとおりの経口利用可能な製剤の臨床の慣用的投与において得られる血漿濃度との比較に基づいて、活性範囲にあることが実証された。本発明の好ましい製剤で上記マウスモデルにおいて得られる予備的な薬物動態は、上記アゾールファミリーの種々のメンバーの投与後少なくとも1時間にわたって検出可能な（静真菌性（fungistatic））濃度を生じた。

10

【0017】

よって、本発明の一実施形態は、イトラコナゾール（ITZA）と、アルコール（例えば、ベンジルアルコールおよび／もしくはエタノール（EtOH））、ならびに低く安定なpH（好ましくは、1～5の範囲にある）を得るための、酸（例えば、HClもしくは有機酸）を含む第1の溶媒とを含み、そして最終的には、非極性／親油性環境を提供／摸倣するためにポリエチレングリコール（PEG）、好ましくは、ポリエチレングリコール-400（PEG-400）を含む非経口的使用のためのイトラコナゾール含有組成物に關し、ここで上記組成物は、非イオン性界面活性剤を本質的に含まないか、またはこのような界面活性剤が、非毒性である非常に少量において含まれるかのいずれかであり、そしてさらに、上記組成物は、5%未満の水、好ましくは、3%未満の水およびなより好ましくは、1%未満の水を有するか、または最も好ましくは、本質的に水を含まない。その毒性効果に起因して特に望ましくない非イオン性界面活性剤としては、Cremophor ELTM、ポリソルベート80、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、Brrij 35、Brrij 58、Brrij 78、Brrij 99、直鎖状の一級アルコールエトキシレート（例えば、NEODOL）、Lubrol PX、Emulgen 913、ノノキシノール-9、Triton X-100、ポリオキシエチレン-10-オレイルエーテル、ポリオキシエチレン-10-ドデシルエーテル、N,N-ジメチル-ドデシルアミン-N-オキシドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0018】

30

上記薬学的に活性なアゾール薬剤は、上記複合溶媒ビヒクル中に溶解される。投与の前に、上記組成物は、好ましくは、容易に入手可能な水性注入液（例えば、0.9% 塩化ナトリウム（NS）、または5%もしくは10%のデキストロース水溶液（それぞれ、D5WおよびD10W）を含む二次希釈剤で希釈される。得られる安定な、最終使用製剤は、室温（RT）において溶解された、何時間にもわたって安定なままであり、便利な取り扱いおよび上記患者への投与を促進する、上記溶解された薬学的に活性な薬剤を含む。

【0019】

本発明の新規な溶媒ビヒクルは、ITZAおよびPOSAに限定されないが、他の水に不溶性の薬物（優先的には、拡張されたアゾールファミリーのメンバー）の非経口投与を促進するために使用され得る。よって、本発明の別の実施形態は、以下を含む非経口使用のための組成物を包含する：水に不溶性の、もしくは不十分にしか水に溶解しない／親油性の薬学的に活性な薬剤；ならびに第1の溶媒であって、上記第1の溶媒は、アルコール（例えば、ベンジルアルコールおよび／もしくは酸性化EtOH）および酸性環境を提供するための酸、ならびに非タンパク質の（non-proteic）親油性環境を提供するためのPEG（好ましくは、PEG-400）を含む、第1の溶媒。上記薬剤は、上記第1の溶媒に溶解される。上記組成物は、必要に応じて、哺乳動物（好ましくは、ヒトもしくは（大きな）家畜）へのその後の全身投与を促進するために、水性注入液を含む第2の希釈剤をさらに含む。

40

【0020】

本発明はまた、非経口的使用のために、不十分にしか水に溶解しない／親油性の薬学的

50

に活性な薬剤を調製するための方法を包含する。上記方法は、一次溶媒中の、それ自体実質的に水に不溶性である薬学的に活性な薬剤の溶液（「ストック溶液」）を提供する工程；および上記薬学的に活性な薬剤を第2の臨床的に受容可能な注入液中で希釈して、最終臨床使用の製剤を生成する工程を包含する。本発明の一実施形態によれば、上記一次溶媒は、PEGと、酸性化アルコール（例えば、EtOHおよび／もしくはベンジルアルコール）とを合わせることによって調製され、上記薬剤（例えば、ITZAもしくはPOSA）は、そこに溶解される。上記薬学的に活性な薬剤を、上記複合の第1の溶媒中に溶解した後に、上記方法は、上記一次ストック製剤と、第2の希釈剤（例えば、水性注入液）とを混合して、アゾール治療に対して感受性であると理解される全身の病気（例えば、真菌感染）のための臨床的処置法としてその臨床的投与を促進する工程をさらに包含し得る。
特に好みの実施形態において、PEGの、アルコールに対する比は、27～2（およびより好みの、12～8の間）の範囲にあり、約1～5（より好みの、3～4）のpHを有する。

【0021】

本発明はまた、アゾールに対して感受性もしくは応答性の疾患を処置するための方法を包含し、上記方法は、治療上有効な溶解した量のITZA、POSAもしくは他のアゾールを含有する薬学的組成物を患者に非経口投与する工程であって、上記組成物は、薬学的に活性なアゾール誘導体；第1の溶媒であって、上記第1の溶媒は、アルコールおよび安定な生理学的pH未満の（低い）pHを提供するための酸、ならびに親油性環境を提供するためのPEGを含み、ここで上記アゾールは、上記第1の溶媒に溶解される、第1の溶媒；ならびに第2の希釈剤であって、上記第2の希釈剤は、臨床的に受容可能なおよび一般に入手可能な水性注入液を含む第2の希釈剤、を含む工程を包含する。

【0022】

本発明のなお別の実施形態は、アゾールを哺乳動物に非経口投与するための方法に関し、上記方法は、水性製剤を提供する工程であって、ここで薬学的に活性な薬剤それ自体が非常に制限された水への溶解性を有する工程（共溶解力アプローチの利用を介して、上記薬学的に活性な薬剤は、一次複合溶媒を生成するために臨床に適切な濃度で安定な様式において溶解される）；上記アゾールを上記一次希釈剤に溶解して、ストック製剤を提供する工程；上記ストック製剤と第2の希釈剤とを混合して、臨床的に受容可能な注入液を形成する工程；および上記注入液を上記哺乳動物に投与する工程を包含する。好みの、上記アルコールは、EtOHもしくはベンジルアルコールであり、上記酸は、HClおよびクエン酸、酢酸、もしくはグルタミン酸である一方で、上記親油性環境は、PEG（例えば、PEG-100、PEG-200、PEG-300、PEG-400、PEG-800など）によって寄与される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

アゾール薬学的薬剤および第1の溶媒を含む非経口投与に適した薬学的組成物であって、該第1の溶媒は、a) ベンジルアルコールおよび／もしくは酸性化エタノールから選択されるアルコール成分、ならびにb) ポリエチレングリコール（PEG）を含み、ここで該アゾール薬剤は、該第1の溶媒中に溶解され、該組成物は、非イオン性界面活性剤を本質的に含まず、5%未満の水を含む、組成物。

（項目2）

前記第1の溶媒は、エタノールおよびベンジルアルコールの両方を含む、項目1に記載の組成物。

（項目3）

前記第1の溶媒は、酸性化エタノールを含む、項目1に記載の組成物。

（項目4）

前記酸性化エタノールは、エタノールと酸との組み合わせとしてさらに規定され、そして前記第1の溶媒は、約1～約5のpHを有する、項目3に記載の組成物。

（項目5）

10

20

30

40

50

前記第1の溶媒は、約3～約4のpHを有する、項目4に記載の組成物。

(項目6)

前記酸は、HCl、クエン酸、酢酸もしくはグルタミン酸である、項目4に記載の組成物

。

(項目7)

PEGのアルコールに対する比は、27～2である、項目1に記載の組成物。

(項目8)

PEGのアルコールに対する比は、12～8である、項目7に記載の組成物。

(項目9)

前記PEGは、PEG-100、PEG-200、PEG-300、Peg-400およびPEG-800からなる群より選択される、項目1に記載の組成物。

10

(項目10)

前記ポリエチレングリコールは、PEG-400である、項目9に記載の組成物。

(項目11)

前記第1の溶媒は、10%～90% (v/v) PEGを含む、項目1に記載の組成物。

(項目12)

前記第1の溶媒は、30%～90% (v/v) PEGを含む、項目11に記載の組成物。

(項目13)

前記第1の溶媒は、40%～80% (v/v) PEGを含む、項目1に記載の組成物。

(項目14)

20

前記アルコール成分は、前記第1の溶媒のうちの1%～99%である、項目1に記載の組成物。

(項目15)

前記アルコール成分は、前記第1の溶媒のうちの5%～60%である、項目14に記載の組成物。

(項目16)

前記アルコール成分は、前記第1の溶媒のうちの10%～40%である、項目15に記載の組成物。

(項目17)

30

前記アゾール薬学的薬剤は、イミダゾール、トリアゾールもしくはチアゾールである、項目1に記載の組成物。

(項目18)

前記アゾール薬学的薬剤は、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾールもしくはアバフンジンである、項目17に記載の組成物。

(項目19)

前記アゾール薬剤は、イトラコナゾールである、項目18に記載の組成物。

40

(項目20)

前記アゾール薬剤は、ポサコナゾールである、項目18に記載の組成物。

(項目21)

前記組成物は、3mg/ml～25mg/mlの間の前記アゾール薬学的薬剤を含む、項目1に記載の組成物。

(項目22)

前記第1の溶媒は、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈される、項目1～21のいずれか1項に記載の組成物。

(項目23)

50

前記注入液は、デキストロース水溶液である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 4)

前記組成物は、前記注入液において希釈した後に、1 mg / ml ~ 5 mg / ml の間の前記アゾール薬剤を含む、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記組成物は、室温において少なくとも 1 2 時間にわたって安定である、項目 2 2 に記載の組成物。

(項目 2 6)

3 % 未満の水を含むとさらに規定される、項目 1 に記載の組成物。

(項目 2 7)

10

1 % 未満の水を含むとさらに規定される、項目 2 6 に記載の組成物。

(項目 2 8)

水を本質的に含まないとさらに規定される、項目 2 7 に記載の組成物。

(項目 2 9)

項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物を調製するための方法であって、該方法は、a) ベンジルアルコールおよび / もしくは酸性化工タノールから選択されるアルコール成分と、b) ポリエチレングリコール (P E G) とを混合して、第 1 の溶媒を形成する工程、ならびに前記アゾール薬剤を該第 1 の溶媒中に溶解する工程を包含する、方法。

(項目 3 0)

20

前記第 1 の溶媒を、生理食塩水、デキストロース水溶液、および脂質ベースの注入エマルジョン液からなる群より選択される注入液で希釈する工程をさらに包含する、項目 2 9 に記載の方法。

(項目 3 1)

アゾール薬学的薬剤に対して感受性の疾患有する患者を処置するための方法であって、該方法は、治療上有効な量の、項目 2 2 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の組成物を該患者に非経口投与する工程を包含する、方法。

(項目 3 2)

前記患者はヒトである、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

30

前記疾患は、真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記疾患は、カンジダ属 (C a n d i d a) 感染、アスペルギルス属 (A s p e r g i l l u s) 感染もしくはケカビ目 (M u c o r a l e s) 感染である、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記組成物は、脈管内に、鞘内に、皮下に、筋肉内に、もしくは表面に投与される、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 6)

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置において使用するための、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物または項目 2 9 ~ 3 0 のいずれか 1 項に従って調製された組成物。

40

(項目 3 7)

真菌性、酵母性もしくは糸状菌性の疾患の処置のための医薬の調製における、項目 1 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の組成物または項目 2 9 ~ 3 0 のいずれか 1 項に従って調製された組成物の使用。

【0023】

本発明の他の目的および利点は、以下の説明に一部示され、一部は、この説明から明らかであるか、または本発明の実施から学習され得る。

【図面の簡単な説明】

【0024】

50

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明の特定の局面をさらに示すために含まれる。本発明は、これら図面のうちの1つ以上を、本明細書に提示される具体的実施形態の詳細な説明と組み合わせて参考することによって、よりよく理解され得る。

【図1A】図1A～1Eは、4mg/mL ITZAを含む、ベンジルアルコール・酸性化EtOH/PEG-400(すなわち、基本形の一次溶媒ビヒクルH3)の好ましい一次溶媒製剤の、室温におけるイトラコナゾールの安定性(図1A)および40におけるイトラコナゾールの安定性(図1B)を示すグラフである。図1Cは、室温での溶媒H3/生理食塩水(1:1)(終濃度約2.0mg/mL)中での室温でのイトラコナゾールの安定性を示す。種々のロットのイトラコナゾールは、適切であれば、反復実験において溶解し、試験した。X軸は、上記それぞれの図面において時間(日数および時間数単位)を表し、Y軸は、実際の薬物濃度(mg/mL単位)を表す。図1Dおよび図1Eは、11.7%EtOHを有しベンジルアルコールを欠くH3改変版である、H3DおよびH3G中でのITZA安定性を示す。図1Dおよび図1Eは、最終希釈剤としてNSまたはD5WまたはD10Wの非存在下もしくは存在下での、それぞれ、H3改変溶媒であるH3DおよびH3G中でのITZAの安定性を示す。10

【図1B】図1A～1Eは、4mg/mL ITZAを含む、ベンジルアルコール・酸性化EtOH/PEG-400(すなわち、基本形の一次溶媒ビヒクルH3)の好ましい一次溶媒製剤の、室温におけるイトラコナゾールの安定性(図1A)および40におけるイトラコナゾールの安定性(図1B)を示すグラフである。図1Cは、室温での溶媒H3/生理食塩水(1:1)(終濃度約2.0mg/mL)中での室温でのイトラコナゾールの安定性を示す。種々のロットのイトラコナゾールは、適切であれば、反復実験において溶解し、試験した。X軸は、上記それぞれの図面において時間(日数および時間数単位)を表し、Y軸は、実際の薬物濃度(mg/mL単位)を表す。図1Dおよび図1Eは、11.7%EtOHを有しベンジルアルコールを欠くH3改変版である、H3DおよびH3G中でのITZA安定性を示す。図1Dおよび図1Eは、最終希釈剤としてNSまたはD5WまたはD10Wの非存在下もしくは存在下での、それぞれ、H3改変溶媒であるH3DおよびH3G中でのITZAの安定性を示す。20

【図1C】図1A～1Eは、4mg/mL ITZAを含む、ベンジルアルコール・酸性化EtOH/PEG-400(すなわち、基本形の一次溶媒ビヒクルH3)の好ましい一次溶媒製剤の、室温におけるイトラコナゾールの安定性(図1A)および40におけるイトラコナゾールの安定性(図1B)を示すグラフである。図1Cは、室温での溶媒H3/生理食塩水(1:1)(終濃度約2.0mg/mL)中での室温でのイトラコナゾールの安定性を示す。種々のロットのイトラコナゾールは、適切であれば、反復実験において溶解し、試験した。X軸は、上記それぞれの図面において時間(日数および時間数単位)を表し、Y軸は、実際の薬物濃度(mg/mL単位)を表す。図1Dおよび図1Eは、11.7%EtOHを有しベンジルアルコールを欠くH3改変版である、H3DおよびH3G中でのITZA安定性を示す。図1Dおよび図1Eは、最終希釈剤としてNSまたはD5WまたはD10Wの非存在下もしくは存在下での、それぞれ、H3改変溶媒であるH3DおよびH3G中でのITZAの安定性を示す。30

【図1D】図1A～1Eは、4mg/mL ITZAを含む、ベンジルアルコール・酸性化EtOH/PEG-400(すなわち、基本形の一次溶媒ビヒクルH3)の好ましい一次溶媒製剤の、室温におけるイトラコナゾールの安定性(図1A)および40におけるイトラコナゾールの安定性(図1B)を示すグラフである。図1Cは、室温での溶媒H3/生理食塩水(1:1)(終濃度約2.0mg/mL)中での室温でのイトラコナゾールの安定性を示す。種々のロットのイトラコナゾールは、適切であれば、反復実験において溶解し、試験した。X軸は、上記それぞれの図面において時間(日数および時間数単位)を表し、Y軸は、実際の薬物濃度(mg/mL単位)を表す。図1Dおよび図1Eは、11.7%EtOHを有しベンジルアルコールを欠くH3改変版である、H3DおよびH3G中でのITZA安定性を示す。図1Dおよび図1Eは、最終希釈剤としてNSまたはD5WまたはD10Wの非存在下もしくは存在下での、それぞれ、H3改変溶媒であるH40

50

20

30

40

50

3 D および H 3 G 中での I T Z A の安定性を示す。

【図 1 E】図 1 A ~ 1 E は、4 mg / mL I T Z A を含む、ベンジルアルコール - 酸性化 E t O H / P E G - 4 0 0 (すなわち、基本形の一次溶媒ビヒクル H 3) の好ましい一次溶媒製剤の、室温におけるイトラコナゾールの安定性 (図 1 A) および 4 0 におけるイトラコナゾールの安定性 (図 1 B) を示すグラフである。図 1 C は、室温での溶媒 H 3 / 生理食塩水 (1 : 1) (終濃度約 2 . 0 mg / mL) 中での室温でのイトラコナゾールの安定性を示す。種々のロットのイトラコナゾールは、適切であれば、反復実験において溶解し、試験した。X 軸は、上記それぞれの図面において時間 (日数および時間数単位) を表し、Y 軸は、実際の薬物濃度 (mg / mL 単位) を表す。図 1 D および図 1 E は、11 . 7 % E t O H を有しベンジルアルコールを欠く H 3 改変版である、H 3 D および H 3 G 中での I T Z A 安定性を示す。図 1 D および図 1 E は、最終希釈剤として N S または D 5 W または D 1 0 W の非存在下もしくは存在下での、それぞれ、H 3 改変溶媒である H 3 D および H 3 G 中での I T Z A の安定性を示す。
10

【図 2】図 2 は、上記安定性研究において使用される高速液体クロマトグラフィー (H P L C) アッセイに関して、曲線下面積 (A U C) (曲線下面積、クロマトグラムにおけるピークの実際の測定面積を示すために使用される用語) に対するイトラコナゾール濃度の標準曲線の例であり、また、動物もしくはヒトへの薬物の投与後数時間にわたる時間に対する血漿濃度曲線下面積の標準曲線の例である。X 軸は、濃度 (mg / mL 単位) を示し、Y 軸は、A U C を示す。類似の標準曲線を、薬理学研究について作成した。

【図 3 A】図 3 A ~ 3 D は、実施例 1 の下で記載された溶解度 / 安定性研究における H P L C アッセイから得たクロマトグラムを示す。注入したサンプル体積は、10 μl であった。図 3 A はブランクサンプルであり、溶媒のみ、薬物なしである。図 3 B は、I T Z A 含有サンプルであり、使用した条件下で約 4 . 7 ~ 5 . 5 分の保持時間を有する I T Z A 特異的ピークを示す。図 3 C および図 3 D は、P O S A で得られた類似のクロマトグラフィーデータを示し、P O S A の保持時間は、2 . 5 ~ 3 分である。
20

【図 3 B】図 3 A ~ 3 D は、実施例 1 の下で記載された溶解度 / 安定性研究における H P L C アッセイから得たクロマトグラムを示す。注入したサンプル体積は、10 μl であった。図 3 A はブランクサンプルであり、溶媒のみ、薬物なしである。図 3 B は、I T Z A 含有サンプルであり、使用した条件下で約 4 . 7 ~ 5 . 5 分の保持時間を有する I T Z A 特異的ピークを示す。図 3 C および図 3 D は、P O S A で得られた類似のクロマトグラフィーデータを示し、P O S A の保持時間は、2 . 5 ~ 3 分である。
30

【図 3 C】図 3 A ~ 3 D は、実施例 1 の下で記載された溶解度 / 安定性研究における H P L C アッセイから得たクロマトグラムを示す。注入したサンプル体積は、10 μl であった。図 3 A はブランクサンプルであり、溶媒のみ、薬物なしである。図 3 B は、I T Z A 含有サンプルであり、使用した条件下で約 4 . 7 ~ 5 . 5 分の保持時間を有する I T Z A 特異的ピークを示す。図 3 C および図 3 D は、P O S A で得られた類似のクロマトグラフィーデータを示し、P O S A の保持時間は、2 . 5 ~ 3 分である。

【図 3 D】図 3 A ~ 3 D は、実施例 1 の下で記載された溶解度 / 安定性研究における H P L C アッセイから得たクロマトグラムを示す。注入したサンプル体積は、10 μl であった。図 3 A はブランクサンプルであり、溶媒のみ、薬物なしである。図 3 B は、I T Z A 含有サンプルであり、使用した条件下で約 4 . 7 ~ 5 . 5 分の保持時間を有する I T Z A 特異的ピークを示す。図 3 C および図 3 D は、P O S A で得られた類似のクロマトグラフィーデータを示し、P O S A の保持時間は、2 . 5 ~ 3 分である。
40

【図 4】図 4 は、N S 中の最終使用溶媒製剤 (基本形の H 3 酸性化 E t O H ± ベンジルアルコール / P E G - 4 0 0 溶媒ビヒクル) の溶血能を示すグラフである。溶媒：血液の種々の組み合わせを分析した。

【図 5】図 5 は、A s p e r g i l l u s f u m i g a t u s の単離物に対する最終使用製剤中の I T Z A の静真菌活性を示す写真であり、付随する表は、この溶媒ビヒクル系に溶解された場合の、種々の酵母および糸状菌の株に対する、上記アゾールファミリーの異なるメンバー間の差異を示す。
50

【図6-1】図6A～6Fは、実施例3の下で記載されるとおりに抽出し、その後、HPLC分析に供した血漿サンプルのクロマトグラムを示す。図6Aは、プランクの血漿サンプルを示し、図6Bは、上記新たな基本形の製剤中のITZAを加えた血漿サンプルを示し、図6Cは、薬理学研究からのクロマトグラムを示し、ここで、3～4分間にわたって総体積約100μl IV中、概算5mg/kgにおいて、イトラコナゾールをマウスに注射した。上記サンプルを、薬物投与の20分後に採取した。図6D～6Fは、代替のアゾールとしてPOSAで行ったインビトロ安定性およびインビボ実験からのクロマトグラムを示す。

【図6-2】図6A～6Fは、実施例3の下で記載されるとおりに抽出し、その後、HPLC分析に供した血漿サンプルのクロマトグラムを示す。図6Aは、プランクの血漿サンプルを示し、図6Bは、上記新たな基本形の製剤中のITZAを加えた血漿サンプルを示し、図6Cは、薬理学研究からのクロマトグラムを示し、ここで、3～4分間にわたって総体積約100μl IV中、概算5mg/kgにおいて、イトラコナゾールをマウスに注射した。上記サンプルを、薬物投与の20分後に採取した。図6D～6Fは、代替のアゾールとしてPOSAで行ったインビトロ安定性およびインビボ実験からのクロマトグラムを示す。

【図7A】図7Aおよび図7Bは、それぞれ、5mg/kg ITZA(7A)、および5mg/kg POSA(7B)を3～4分間にわたってマウスに注射した場合の経時的な血漿濃度の変化を示すグラフである。X軸は、投与後時間(分単位)を示す。Y軸は、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血漿において計算されたITZAもしくはPOSAの濃度を示す。上記グラフは、臨床的に適切な血漿濃度が、上記示された状況において非経口的に注射された場合に、これら製剤で達成され得ることを実証する。

【図7B】図7Aおよび図7Bは、それぞれ、5mg/kg ITZA(7A)、および5mg/kg POSA(7B)を3～4分間にわたってマウスに注射した場合の経時的な血漿濃度の変化を示すグラフである。X軸は、投与後時間(分単位)を示す。Y軸は、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 血漿において計算されたITZAもしくはPOSAの濃度を示す。上記グラフは、臨床的に適切な血漿濃度が、上記示された状況において非経口的に注射された場合に、これら製剤で達成され得ることを実証する。

【発明を実施するための形態】

【0025】

(好ましい実施形態の詳細な説明)

本発明は、非経口投与され得る、(好ましくは、アゾールとして記載される化合物の一般的なクラスに属する)抗感染薬剤を含む新規な製剤に関する。本発明は、溶解した薬物が室温(RT)において24時間を超えても物理的にかつ化学的に安定なままであるような、複雑な、薬学的に受容可能なビヒクル中に真に可溶化された薬物を提供する。本発明は、ヒトおよび動物において重要な、臨床的に適切な効果を、上記提唱される複合溶媒ビヒクルからの過度の毒性なしに得るために必要な用量において、上記薬物の非経口投与を可能にする。本発明の好ましい実施形態は、代替の製剤中に可溶化させた上記ITZAおよび関連アゾール薬物の脈管内、もしくは腔内、もしくは鞘内の投与を可能にし、薬物投与の臨床的安全性および効力を増大させ、さらなる代替の投与スケジュールの外挿を可能にする。結果として、これら薬剤に対して感受性である感染の改善されたコントロールが達成され得る。

【0026】

ITZAは、経口投与される抗真菌剤である(トリ)-アゾールの代表例として、ヒトおよび家畜において以前から広範囲に調査されてきた(参考文献1～29、32、40～42);上記薬物は、臨床的状況および実験的状況の両方において、十分に記録された抗感染特性を有する。しかし、本発明より前には、可溶化されたITZA、POSAおよびトリアゾールもしくは単純に、アゾール化合物のいずれかで言及されるこの多様なファミリーの化合物質の他のメンバーの受容可能な非経口製剤は、一貫して利用可能ではなかつたが、非経口投与は、これらアゾールの微結晶性懸濁物の使用を可能にすることによって

10

20

30

40

50

達成された。このような製剤の変動し、かついくらか信頼性に欠ける安定性は、変動性の推定不能の結果を与えてきた。従って、ボリコナゾールがそのような製剤として現在市販されている一方で、ITZAは、その製造業者によって米国の市場から自主回収され、POS Aは、製造業者による臨床的に有用な非経口製剤を提供しようとする試みが繰り返されているものの、未だ利用不能なままである。

【0027】

ITZAおよびPOS Aの真に可溶化された非経口製剤は、複数の理由から、経口調製物を一貫して摂取することができない免疫不全状態の患者（例えば、急性白血病および他の悪性疾患のための（集中的な）従来の化学療法の後に、ならびに移植後早期の相の薬物関連恶心、嘔吐、下痢、および胃腸粘膜炎、ならびに付随した医薬の投与が経口薬物バイオアベイラビリティーを損ない得る一方で、後に、腸の移植片対宿主病およびその治療の発生が類似の状況を生じ得る、（同種異系）造血幹細胞移植の後に、一般に経験するもの）において全身の感染性障害の処置として有用である。このような患者において、非経口薬物投与は、経口製剤では単純には達成できない正確性で、上記送達された薬剤の全身薬物送達／薬物動態の完全なコントロールを与える（参考文献31）。不運なことに、ITZAは、ヒト投与と適合性である生理学的に受容可能な水性溶媒／注入液において極めて低い溶解度を有する、不十分に水に溶解性の薬剤である。本発明より前は、唯一現在利用可能な投与形態は、経口調製物である（カプセル剤および経口懸濁物）一方で、IV用途に以前利用可能であった微結晶性懸濁物は、その推定不能な薬学的挙動に起因して、FDAの認可のすぐ後にその供給業者によって、回収されてしまった。本発明者らの知見までは、真に可溶化した形態のITZAは、決して利用可能ではなかったが、コロイド性の、もしくはヒドロキシプロピル- - -シクロデキストリン中の微結晶性の懸濁物だけが利用可能であった（参考文献42）。

10

【0028】

本発明は、共溶解力の原理に基づいて、ITZAおよびPOS Aを、それらの抗感染活性に影響を及ぼすことなく可溶化するための新規な一連の複合希釈ビヒクルを使用する。さらに、好ましい溶媒は、提唱される濃度および使用される総用量において、ヒトにとって、ならびに哺乳動物において、最も好ましくは、ヒトおよび家畜において他の脈管内投与にとって非毒性でありかつ安全である。

20

【0029】

30

以下の実施例において考察されるように、新規なビヒクルが発見された。上記ビヒクルは、臨床的に活性なアゾールの安定で、薬学的に受容可能な可溶化を達成し、それによって、これら薬物を脈管内に投与するのを安全にする。感度の高いかつ特異的なHPLCアッセイを最初に確立し、これのことから、5～10ng/ml程度の低い濃度においてITZAを再現可能に定量することを可能にした。並行して、抽出技術を開発して、ITZAおよびPOS AをIV投与後の血液血漿から回収した。新たに製剤化したビヒクル中の薬物の安定性研究を開始して、溶血能および抗感染活性のインビトロ研究のために最良な製剤を同定する一助とした。最後に、上記安定で新たな最終使用製剤（ITZAおよびPOS Aを、上記基本形の溶媒ビヒクル中に溶解し、NSもしくはデキストロース水溶液で希釈した）のうちの2つを、5.0mg/kg体重（BW）においてマウスにIV注射した。再現可能な結果から、臨床的に適切な静真菌性濃度が、これら動物におけるこれら新規な薬物製剤のIV投与後に得られ得ることが示される。さらに、上記新たな製剤は、上記抗感染範囲に明らかにある血漿薬物濃度を生じた。このことは、本発明の好ましい製剤が、ヒトおよび家畜における感染性障害の脈管内処置に使用され得ることを実証する。

40

【0030】

実施例に示されるように、いくつかのアゾールは、非毒性複合溶媒系を利用して、脈管内使用のために首尾良く製剤化された。臨床的に受容可能な注入液である生理食塩水（NS）、それぞれ、5%および10%のデキストロース水溶液（D5WおよびD10W）と混合した非毒性一次溶媒ビヒクルを使用して、室温において24時間を超えても安定な製剤を生成した。ITZA製剤（例えば、二次／最終水性希釈剤の添加前）は、室温におい

50

て数日間安定であり、取り扱いやすく、信頼性があり容易に制御される、一貫した全身用量投与を提供し、定義によれば、100%のバイオアベイラビリティーを保持する（参考文献31）。

【0031】

本発明の好ましい実施形態において、ITZAは、上記一次ビヒクルもしくは溶媒としての酸性化工タノールおよびPEG400と組み合わされたベンジルアルコールを使用して溶解される。これら溶媒は、二次／最終水性希釈剤（例えば、慣用的に利用可能な水性注入液である0.9%塩化ナトリウム（NS）、D5W、およびD10W）においてさらに混和性である。このような最後の希釈剤／注入液は、任意の病院において慣用的に利用可能であるビヒクルの代表例である。IV投与の前に、ITZAおよびPOSAは、約3～6mg/mLの濃度において溶解され、次いで、二次／最終希釈剤と、使用濃度約1.5～3mg/mLへと混合される。10

【0032】

ITZAは非常に親油性である一方で、酸性化アルコール／PEG400溶媒ビヒクルの使用は、ITZAを迅速に溶解させ、同様の体積において使用される上記二次水性希釈剤中のさらなる希釈のために上記薬剤を直ぐに安定化する。上記製剤の安定性は、物理的沈殿もしくは化学的分解に起因する薬物活性の目に見えるほどの喪失なしでの長期の注入を可能にし、同様に、全身の日和見真菌感染の処置において以前には考えられなかったこと、つまり、「薬局営業時間」によって課される制限に拘わらず、反復投与を患者に休みなく投与する機会を提供する。このことは、これら薬剤での処置による患者利益を最大にするように、新たな投与スケジュールを調査するという非常に自由な考え方を可能にし、これは、感染コントロールを迅速に最適化する一助となる定常状態組織薬物濃度を達成するための迅速な「負荷」も可能にする。20

【0033】

実施例において示されるように、上記種々の記載される複合溶媒ビヒクルを、2mg/mL未満から少なくとも30mg/mLまでの範囲に及ぶ濃度において、ITZAを溶解するために首尾良く使用した。この広い範囲は、インピボで抗真菌濃度を生じて、これら薬物に感受性である感染を処置するために必要な用量の投与を網羅する。さらに、この範囲は、上記それぞれの薬物の経口利用可能な対応物を利用して、以前の調査によって証明されているように、全身の糸状菌および他の感染症に罹患している患者において有効な血漿濃度を達成するために十分である。30

【0034】

実験動物において得られるデータから、安定なITZA製剤およびPOSA製剤が、全身真菌感染の非経口的処置を可能にすることが実証されている。定義によるこれら調製物は、100%薬物バイオアベイラビリティーを一貫して提供し（参考文献31）、そしてこれは、推定不能なバイオアベイラビリティーおよび最適状態に及ばない処置効力に寄与する、推定不能なかつ非常に変動しやすい腸管吸収および考えられる肝臓の初回通過抽出の両方の回避を可能にする。ゆっくりとしたIV注射の後、上記血漿ITZA濃度は、ヒト患者からの酵母および糸状菌の種々の単離物に対するその活性のインピトロ研究によって、ならびにこのような感染について経口対応薬剤で処置され、かつITZAおよびPOSAの薬物動態研究に供されている患者の研究に基づいて、有効と確立された範囲に明らかに達しかつ長時間にわたってそれを保持する（参考文献32、42、45）。40

【0035】

種々の生物学的および化学的方法を使用して、好ましいアゾール薬物製剤が、RTにおいて数日間にわたって約4mg/mLにおいて安定であることを実証した。実施例において示されるように、1つのこのような製剤は、少なくとも7日間にわたって約4mg/mLの「ストック製剤」濃度として安定である一方で、別の製剤は、少なくとも4日間にわたって安定であり、それらのうちの両方が、酵母および糸状菌のいくつかの異なる株に対してインピトロでアッセイされる場合に、完全な抗真菌活性を保持している。これら生物学的アッセイにおいて、市販のITZAを、DMSO中に溶解し、上記インピトロ分析の50

ための陽性参照として使用した。さらに、上記好ましい溶媒ビヒクルは、溶血アッセイにおいてアッセイされる場合、非毒性である。上記新規な I T Z A 製剤のうちの 2 種を使用して、臨床的に適切な抗真菌濃度が、5 mg / kg 体重の I V 注射後にマウスモデルにおいて血漿中少なくとも 1 時間にわたって維持されることを実証した。このことは、それぞれ、I T Z A については約 10 ~ 11 時間、および P O S A については 25 ~ 35 時間という、公知の血漿半減期（参考文献 24、32、42、45）と合わされる場合に、これら薬剤での感染の安全かつ有効な処置を確実にするはずである。

【 0 0 3 6 】

本発明の好ましい実施形態は、その後全身投与の前に水性の二次希釈剤（例えば、注入溶液）で希釈される、酸性化工タノールおよび／もしくはベンジルアルコール、ならびに P E G を使用するが、ヒト投与にとって安全である他の非毒性溶媒ビヒクルが、使用され得る。1つの好ましい溶媒である E t O H は、ヒトにおける投与のために種々の薬理学的に活性な薬剤を溶解するために以前から使用されてきており、メタノール中毒のための解毒剤として慣用的に使用されている（参考文献 46）。企図された得られる用量および濃度では、ヒトにおけるこのような溶媒の使用による、重篤な臨床的有害作用は未だ経験されていない。酸性化因子としての H C l の代わりとして、有機酸（例えば、酢酸）を使用して、その pH を思い切り変化させることもまた可能であり、それによって、上記薬理学的に活性な薬剤の可溶化が可能になり得る。生理食塩水（N S）、およびデキストロース水溶液（5 ~ 10 %、w / v）、ならびに水性脂質エマルジョンの臨床的使用は、流体および電解質のバランスを正しくし、非経口栄養物を供給するための確立された慣用的手段である。生理食塩水およびデキストロース水溶液もまた、I V 使用前の種々の水溶性医薬のための（最終）希釈剤として広く使用されている。ベンジルアルコールを、新生児において使用され得る任意の溶媒ビヒクルの一部として使用することについては懸念があったので（参考文献 47 ~ 51）、本発明者らは、ベンジルアルコールを含まない代替の複合溶媒ビヒクルを設計した。本発明者らの長期化した溶解性 - 安定性 - およびインビオ動物実験、ならびにインビトロ抗真菌活性アッセイは、これら代替の、ベンジルアルコールを含まない溶媒ビヒクルの有用性を実証する。

【 0 0 3 7 】

本発明の組成物は、多くの用途を有する。示されるように、本発明の好ましい製剤は、哺乳動物における真菌性、酵母性および糸状菌性の感染（特に、カンジダ属（C a n d i d a）、アスペルギルス属（A s p e r g i l l u s）もしくはケカビ目（M u c o r a l e s）性の感染）の処置において特に有用である。特定の感染（最も顕著なのは、H i s t o p l a s m a S p p. および A s p e r g i l l u s S p p. によって引き起こされるもの）は、I T Z A によって首尾良くコントロールされ得、さらに、P O S A は、免疫不全状態の患者におけるムコール症の処置において特に価値があった。本発明の好ましい非毒性の薬学的に受容可能な、水混和性の脈管内 I T Z A 製剤は、上記経口標準調製物の投与を種々の程度で特徴付ける、推測不能かつ不安定な腸管吸収および初回通過肝臓排除 / 代謝による処置の失敗のリスクを排除する。上記脈管内投与経路 / 製剤を使用する潜在的な利益は、嚥下の能力が損なわれ、よって、経口栄養からの利益を得られない重篤な病気の患者（例えば、新生物疾患のための放射線療法および／もしくは化学療法の後に口腔粘膜炎および胃腸管粘膜炎に罹患している患者、ならびに同種異系幹細胞移植後に胃腸移植片対宿主病に罹患している患者（同様の臨床的難題が存在する））において最も明らかである。上記利益はまた、その対応する経口薬物製剤で経験するよりも少ない臨床的副作用を含むと予測される。なぜなら、脈管内投与は、と、上記薬物の最適化された薬物動態でバイオアベイラビリティーの完全なコントロールを与え、従って、望ましくない薬物 - 薬物相互作用および不完全な腸管吸収に二次的な処置失敗、ならびに低い代謝薬物クリアランスと対になった予測外に高い腸管吸収を有する患者における偶然の過剰投与に起因する副作用のリスクを最小にするからである。

【 0 0 3 8 】

本発明の新規な複合溶媒ビヒクルはまた、異なる投与スケジュール（例えば、長期の I

10

20

30

40

50

V注入、および反復IV投与)を調査して、アゾール薬物ベースの治療の処置結果を最適化するために使用され得る。さらに、本発明は、種々の全身(感染性)疾患に対する上記アゾール薬物の異なる用量スケジュールの利益を、不定な様式において、経口アゾールの代謝に影響を及ぼす、推定不能な腸管薬物吸収および肝臓の初回通過効果による混乱する有害効果なくして調査することを可能にする。最後に、根底にある異なる疾患および異なる年齢カテゴリーを有する患者間で報告されてきた非常に変動性の腸管吸収(参考文献42)、ならびに上記患者が接觸状態であるかもしくは絶食状態であるか(参考文献30、42、45)について議論する必要性を取り除くことは明らかである。そして最後に、本発明は、POSA投与後に記載されてきた「飽和可能な」腸管薬物吸収を心配する必要性もまた緩和する(参考文献29)。非経口調整物の利用可能性は、より用量集中型の(dose-intensive)スケジュールが、重篤に免疫不全状態の患者における甚だしい感染(例えば、造血幹細胞移植後直ぐの副鼻腔肺アスペルギルス症(sino-pulmonary Aspergillosis)およびムコール症)をコントロールするために企図される場合、特に重要である。この特定の状況において、薬物バイオアベラビリティーおよび薬物動態の両方のしっかりととしたコントロールが、非常に複雑な医学的状況(ここで上記感染のコントロールを迅速に確立することは、最重要である)における明らかに生命を脅かす急激に進行する感染性の合併症のコントロールの機会を最大限にしながら、薬物の臨床的副作用のコントロールを介して、上記患者の安全性を確実にするために最重要である。

【0039】

10

さらに、上記新たな製剤の安定性は、この製剤を異なる投与スケジュール(長期の注入のものおよび複数投与スケジュールのものが挙げられる)を評価するために特に適したものにし、アゾール薬物(特に、ITZAおよびPOSA)の優れた治療能力をさらに実現する。上記安定な可溶化はまた、感染の腹膜、胸膜および軟膜への拡がりの処置としてアゾール薬物の腔内および/もしくは鞘内の適用を可能にし得るが、上記注入物の低いpHおよび患者の発作閾値を変化させ得る髄膜炎症に寄与し得るベンジルアルコールの(考えられる)含有量に対して、ある種の注意が払われなければならない。

【0040】

20

最後に、当業者に明らかであるように、本発明の溶媒ビヒクルは、ITZAおよびPOSAでの使用に限定されず、他の不十分にしか水に溶解しない、生物学的に活性な薬剤(一般的なクラスのアゾール化合物の全ての他のメンバーに対して特に強調される)のための非経口溶媒系を作るために類似の様式で利用され得る。例示的な抗真菌アゾールとしては、以下が挙げられる:a)イミダゾール(例えば、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾールおよびチオコナゾール)、b)トリアゾール(例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾール)、ならびにc)チアゾール(例えば、アバフンジン)。これらは、この技術で可溶化され得るアゾール含有抗生物質のうちのいくつかの例であり、これらに限定されない。このアプローチで可溶化され得る他の薬物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない:甲状腺機能亢進症薬物(hyperthyroid drugs)(例えば、カルビマゾール)、細胞傷害性薬剤(例えば、エピポドフィロトキシン誘導体、タキサン、ブレオマイシン、アントラサイクリン)、ならびに白金化合物およびカンプトテシンアナログ。それらはまた、他の抗真菌抗生物質(例えば、不十分にしか水に溶解しないエキノカンジン、ポリエン(例えば、アンホテリシンBおよびナタマイシン)、ならびに抗細菌剤(例えば、ポリミキシンBおよびコリスチン)、抗ウイルス薬物および鎮静剤/麻酔剤(例えば、ベンゾジアゼピン)および抗精神病薬を含み得る。従って、より広い意味において、本発明は、アゾールもしくはトリアゾール化合物といわれる薬学的に活性な化学物質の群の多様なメンバーの例として、ITZAおよびPOSAに加えて、多くの不十分にしか水に溶解しない、薬理学的に活性な薬剤を安全に可溶化および投与する方法を

30

40

50

提供する。

【0041】

よって、本発明の一実施形態は、上記アゾール医薬、ならびに酸性化 E t O H および／もしくはベンジルアルコール、ならびに P E G (例えば、P E G - 4 0 0) を含む第1の溶媒を含む、非経口的使用のためのアゾール含有組成物に関し、ここで上記組成物は、非イオン性界面活性剤を本質的に含まず、5 % 未満の水を含む。さらにより好ましい実施形態において、上記アゾール組成物は、3 % 未満の水、もしくは1 % 未満の水を含み、最も好ましくは、水を本質的に含まない。上記アゾール薬物は、上記第1の複合溶媒に溶解され、投与前に、上記組成物は、好ましくは、水性注入液を含む第2の希釈剤と混合されて、哺乳動物 (好ましくは、大きな家畜および最も好ましくは、ヒト) への便利な臨床的投与を可能にする。
10

【0042】

好ましくは、上記アルコール (例えば、E t O H もしくはベンジルアルコール) は、上記第1の溶媒のうちの1 ~ 2 5 % の間を構成し、上記酸は、上記第1の溶媒のうちの1 ~ 1 0 % を構成する。その結果、生理学的 pH 未満の (s u b p h y s i o l o g i c a l) pH が、上記溶媒において得られ (好ましくは、pH 4 未満) ; 最終的に、上記 P E G は、より好ましくは、上記第1の複合溶媒のうちの1 0 ~ 9 0 % (v / v) の間を構成する。

【0043】

本発明は、P E G を有する酸性化 E t O H および／もしくはベンジルアルコールに限定されない。他の溶媒 (例えば、有機酸) は、上記 pH を実質的に変化させるために使用され得る。有用な注入液としては、生理食塩水およびデキストロース水溶液が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、上記注入液は、脂質ベースの注入エマルジョン液 (例えば、非経口栄養物のために使用されるもの) であり得る。
20

【0044】

上記注入液での希釈の前に、上記組成物は、好ましくは、1 ~ 3 0 m g / m L の間の上記アゾール薬物を含み、より好ましくは、2 m g / m L ~ 6 m g / m L の間の上記薬剤を含む。好ましくは、上記未希釈の組成物は、少なくとも2 4 時間にわたって安定であり、さらにより好ましくは、室温 (R T) において3 日間より長く安定である。

【0045】

特に好ましい実施形態において、上記二次希釈剤は、水性注入液 (例えば、生理食塩水) であり、上記最終組成物は、上記二次 (最後の) 希釈剤中で混合した後に、1 m g / m L ~ 5 m g / m L の間の I T Z A を含む。この希釈された組成物は、少なくとも1 2 時間にわたって安定であるが、好ましくは、R T において2 4 時間より長く安定である。
30

【0046】

本発明の新規な溶媒ビヒクルは、I T Z A に限定されないが、不十分にしか水への溶解度を有さない他の薬物 (好ましくは、アゾールもしくはトリアゾール化合物と一般にいわれる化合物の一般的ファミリーの他のメンバーが挙げられるが、それらはまた、他の薬学的に活性な、不十分にしか水に溶解しない薬剤を含む) の非経口投与を促進するためにも使用され得る。示されるように、このような薬物としては、細胞傷害性薬剤 (例えば、エピポドフィロトキシン誘導体、タキサン、ブレオマイシン、アントラサイクリン、ならびに白金化合物) が挙げられるが、これらに限定されない。それらとしてはまた、抗生物質 (例えば、不十分にしか水に溶解しないポリエン (例えば、アンホテリシン B およびナタマイシン) および他の抗真菌剤 (例えば、エキノカンジンと一般に言われる群のメンバー) ならびに抗細菌剤 (例えば、ポリミキシン B およびコリスチン) 、抗ウイルス剤 (肝炎およびレトロウイルス感染などの感染を処置するために一般に使用されるヌクレオシドアナログが挙げられるが、これらに限定されない) が挙げられる。さらに、それらとしては、鎮静薬、および催眠薬 / 麻酔薬 (例えば、ベンゾジアゼピン、プロポフォール、および抗精神病剤) が挙げられる。よって、本発明の別の実施形態は、以下を含む、非経口使用のための組成物を包含する : 水に不溶性もしくは不十分にしか水に溶解しない / 親油性の
40

、薬学的に活性な薬剤および第1の溶媒であって、上記第1の溶媒は、酸性化アルコール、pH低下剤（酸）、ならびに親油性微小環境に寄与するポリエチレングリコール（PEG、好ましくは、平均分子量400ダルトンを有する）を含む、第1の溶媒。上記薬学的に活性な薬剤は、上記第1の複合溶媒ビヒクルに溶解する。上記組成物は、必要に応じて、第2の希釈剤（例えば、水性注入液）をさらに含み、上記第2の希釈剤は、留置カテーテルを介して哺乳動物（好ましくは、ヒトもしくは家畜）へ投与しやすくする。

【0047】

本発明はまた、非経口使用のための、不十分にしか水に溶解しない／親油性の、薬学的に活性な薬剤を調製するための方法を包含し、上記方法は、1) 共溶解力の原理に基づいて、複合溶媒系を提供する工程、および2) 上記薬学的に活性な薬剤を上記一次溶媒ビヒクルに溶解して、ストック製剤を生成する工程を包含する。好ましくは、上記一級アルコールは、EtOHであり、上記pH低下成分は、酸（例えば、塩酸および／もしくはクエン酸）であり、これは、さらに、PEGと混合され、上記薬学的に活性な薬剤は、ITZA、POSAもしくは代わりの上記（トリ-）アゾールファミリーの後の世代の代表物である。上記方法は、上記ストック製剤と第2の水性希釈剤（例えば、水性注入液）とを混合して、安全かつ便利な臨床的薬物投与を促進する工程をさらに包含し得る。EtOHおよびベンジルアルコールに加えて、他のアルコール、およびより弱い（例えば、有機）酸（例えば、酢酸）が、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、上記一次溶媒を形成するために使用され得る。

【0048】

本発明はまた、アゾール含有抗真菌（例えば、ITZA/POSA）処置に感受性である（もしくは応答性である）疾患を処置するための方法を包含し、上記方法は、以下の工程を含む：治療上有効な量の完全に可溶化したアゾール薬物組成物を哺乳動物に対して全身的に、非経口投与する工程であって、上記組成物は、以下を含む：アゾール薬物（例えば、ITZAもしくはPOSA）；第1の溶媒であって、上記第1の溶媒は、酸性化アルコールおよびPEGを含み、ここで上記薬物は、この複合溶媒ビヒクルに溶解されている、第1の溶媒；および二次希釈剤であって、上記二次希釈剤は、上記溶解した薬物を、哺乳動物に全身的に安全に投与することを実現可能にする臨床的に受容可能な水性注入液を含む、二次希釈剤。処置され得る疾患としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：酵母種もしくは糸状菌種（Histoplasma spp.）のいずれかによって引き起こされるものを含む真菌感染、および新生生物疾患（例えば、白血病、リンパ腫、ホジキン病、骨髄増殖性もしくは骨髄異形成性障害）、または自己免疫疾患および器官移植拒絶。好ましくは、上記組成物は、脈管内に投与されるが、上記薬剤がまた、他の経路の中でも、鞘内に、胸膜内に、もしくは腹腔内に投与され得ることは、想定可能である。適切な軟膏基剤と混合したかもしくはその中で懸濁した後、上記組成物はまた、表面適用され得る（例えば、（局所的な）皮膚もしくは膣感染の処置において）。上記患者は、任意の動物であり得る。より好ましくは、上記動物は、哺乳動物であり、最も好ましくは、ヒトである。

【0049】

用語「治療上有効な量」とは、本願で使用される場合、好ましくは、第1の用量で始まって、もしくは代わりに、治療上の所望の効果が、反復される（全身）投与の適切な相の後に達成され得るように、上記組成物の十分量が、所望の治療上の効果を達成するために添加されることを意味する。上記使用される実際の量は、多くの要因に基づいて変動し、上記要因としては、例えば、疾患のタイプ、患者の年齢、性別、健康状態、種および体重、用途および使用の長さ、ならびに当業者に公知の他の要因が挙げられる。

【0050】

本発明のさらに別の実施形態は、アゾール薬物（例えば、ITZAもしくはPOSA）を患者に非経口投与するための方法に関し、上記方法は、以下の工程を含む：1) 共溶解力の原理に基づく複合の第1の溶媒を提供する工程；2) 上記ITZAもしくはPOSAを、一次溶媒ビヒクルに溶解して、ストック製剤を生成する工程；3) 上記ストック製剤

10

20

30

40

50

と第2の希釈剤とを混合して、注入液を形成する工程；ならびに4)上記注入液を上記患者に投与する工程。好ましくは、上記複合の第1の溶媒ビヒクルは、酸性化アルコールから構成され、より好ましくは、それは、HClおよび／もしくはクエン酸と混合されたEtOHであり、そして上記第2の成分は、PEG400である。しかし、EtOH、ベンジルアルコールおよびHClに加えて、他のアルコールおよび酸が使用され得、そして本発明者らの実験において記載されるもの以外の代わりの分子量のPEGは、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、上記一次希釈剤を形成するために置換され得る。

【0051】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すために含められる。以下の実施例において開示される技術は、本発明の実施においてよく機能することが本発明らによって発見された技術を表し、従って、その実施のための好ましい様式を構成すると見なされ得ることは、当業者によって認識されるべきである。しかし、当業者は、本開示に鑑みて、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、開示される具体的実施形態において多くの変更が行われ得、同様のもしくは類似の結果をなお得できることを認識するべきである。10

【実施例】

【0052】

(実施例1 - 非経口投与に受容可能なイトラコナゾール製剤)

本実施例は、非毒性でありかつ非経口投与に適した溶媒ビヒクルを使用する、ITZAの安定な製剤の首尾良い設計を実証する。必要な溶解度／安定性を計算し、調製物を、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)技術で評価した。ヒトおよび家畜における脈管内投与もしくは腔内投与もしくは鞘内投与に適切な種々の溶媒におけるITZAの所望の溶解度および安定性を規定し、生理学的に受容可能なビヒクルにおけるITZAの溶解度を、共溶解力の合理的な原理を使用して増強した。20

【0053】

(材料および方法)

(化学物質)

プロピレングリコール、cremophor EL、Tween 80、6N 塩酸、2M クエン酸およびベンジルアルコールを、Sigma(St. Louis, MO)から得た。ポリエチレングリコール 400、2-ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、デキストロースおよび酢酸を、Fisher(Pittsburgh, PA)から購入した。エタノールは、Decon Labs. Inc. 製(King of Prussia, PA)であり、イントラリピッドは、Fresenius Kabi 製(Uppsala, Sweden)であった。30

【0054】

(HPLCアッセイ)

上記HPLCシステムは、以下を含んだ：分析用カラム(4- μm ビーズを有するNova-pak C18; 150 mm × 3.9 mm; Waters Corp., Milford, MA)、オートサンプラー(モデルWaters 717プラスオートサンプラー)、1 mL/分を送達するように設定したポンプ(モデルWaters 600Eシステムコントローラ)およびUV検出器(モデルWatersTM 486 Tunable Absorbance 検出器)(ITZAおよびPOSAについては261 nm、MBZSAについては273 nm、KZSAについては230 nmならびにFZSAについては259 nmに設定した)。ITZA、KZSAおよびMBZSAについての移動相は、脱気剤としてヘリウムを60%スパージングした、H₂O + 0.05%ジエチルアミン中の60%アセトニトリルの混合物であった。FZSAについての移動相は、H₂O + 0.05%ジエチルアミン中の30%アセトニトリルであった。10~30 μL の体積を、ITZAおよびそのアナログの定量のためにHPLCに注入した。40

【0055】

(溶解度研究)

50

I T Z A およびそのアナログを、37において30分間にわたってインキュベートして種々の溶媒中に溶解し、室温へと冷却し、14,000 r p mにおいて1分間にわたって遠心分離した。上記上清を、H P L C を使用して分析して、I T Z A およびそのアゾールアナログの最大溶解度を決定した。

【0056】

(安定性研究)

その長期の安定性を決定するために、溶媒 H 3 (2 . 3 6 m g / m l クエン酸、3 . 4 2 % ベンジルアルコール、6 8 . 5 % P E G 4 0 0 、 2 6 . 5 5 % エタノールおよび 0 . 0 5 9 N 塩酸) 中に溶解した I T Z A (4 m g / m l) を、室温において 2 ヶ月間にわたって、もしくは 4 0 において 1 ヶ月にわたってのいずれかで貯蔵した。上記溶媒 H 3 中の I T Z A を、密封したチューブ中でインキュベートした。 10

【0057】

その短期間の安定性を決定するために、溶媒 H 3 または溶媒 H 3 / 食塩水 (1 : 1) 中の I T Z A およびそのアナログを、室温においてインキュベートし、0 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間および 24 時間後に分析した。 20

【0058】

短期間および長期間両方の安定性研究のために、種々の時点での三連のサンプルを、適切な希釈後に H P L C によって定量分析した。

【0059】

(pH アッセイ)

溶媒 H 3 / 食塩水 (2 m g / m l I T Z A もしくはそのアナログありもしくはなし) の pH を、決定した。溶媒のみもしくは種々の薬物ありの溶媒の三連のサンプルを、分析した。 20

【0060】

(動物実験)

S w i s s W e b s t e r マウスを、I T Z A およびそのアナログの薬物動態研究のために使用した。静脈の拡張を、加熱ランプを使用してマウスを温めることによって達成した。拡張後、上記マウスを、マウス抑制容器内に収容し、1 . 5 m g / m l I T Z A もしくはそのアナログの溶液 (約 1 0 0 μ L) を、上記マウスの側面尾静脈へと 3 ~ 4 分間かけてゆっくりと I V 注射した。マウスを回復させ、血液サンプルを、種々の時点で気化器によるイソフルラン / 酸素での全身麻酔下で心臓穿刺を介して得た。血漿を、3 , 2 0 0 r p m において 5 分間、4 での血液サンプルの遠心分離によって得た。血漿タンパク質を、アセトニトリル (血漿の 2 倍体積) を添加することによって沈殿させた。上記混合物を、30 秒間にわたってボルテックスし、5 分間にわたって 14 , 0 0 0 r p m において遠心分離した。上記上清を貯蔵し、上記 H P L C へと注入して、それぞれの薬物濃度を決定した。 30

【0061】

(基本形の溶媒ビヒクリおよび一次ストック溶液の調製)

これら実施例において参考される複合ベンジルアルコール / E t O H / H C l / P E G / I T Z A 溶液 (「一次ストック溶液」) を、以下のとおりに調製した。 40

【0062】

第 1 の工程において、種々の単一の溶媒中の最大 I T Z A 溶解度を決定した。この目的のために、I T Z A およびそのアナログを、種々の溶媒に溶解し、37において30分間にわたってインキュベートし、室温へと冷却し、14,000 r p m において1分間にわたって遠心分離した。上記上清を、H P L C を使用して分析して、上記それぞれの薬剤の最大溶解度を決定した。その結果を、以下の表 1 に示す。

【0063】

【表 1 - 1】

表 1 - 種々の個々の溶媒におけるイトラコナゾールの最大溶解度

	mg/mL	
酢酸	144.34	
50 % 酢酸	12.92	
25 % 酢酸	0.30	
10 % 酢酸	0.86	
生理食塩水	0.48	
ポリオキシエチル化ヒマシ油	0.89	10
プロピレングリコール	0.14	
2 M クエン酸	3.22	
エタノール	0.41	
6 N HCl	7.41	
PEG 400	2.51	
PEG 300	1.81	
PEG 200	1.45	
イントラリピッド	0.15	
ベンジルアルコール	>128.26	

【0064】

20

第2の工程において、複合溶媒ビヒクル（H3）におけるITAの溶解度を決定した。

【0065】

【表 1 - 2】

溶媒 H3

成分	終濃度	
クエン酸	2.36 mg/mL	
ベンジルアルコール	3.42 %	30
PEG 400	68.5 %	
EtOH	26.55 %	
HCl	0.059 N	

【0066】

室温での上記ベンジルアルコール含有溶媒H3におけるITAの最大溶解度を、約31.4 mg / mLであると決定した。

【0067】

この相の拡大において、いくつかの複合溶媒におけるITAの最大溶解度を、上記共溶解力原理に従って決定した。

40

【0068】

【表1-3】

溶媒B

成分	終濃度
クエン酸	2 mg/mL
ベンジルアルコール	2.9 %
Tween 80	8 %
PEG 400	58 %
EtOH	30.5 %
HCl	0.05 N

【0069】

溶媒Bにおけるイトラコナゾールの最大溶解度は、29mg/mLであった。

10

【0070】

【表1-4】

溶媒J

成分	J1	J2	J3	J4	J5
終濃度					
クエン酸	2 mg/mL				
ベンジルアルコール	2.9 %				
10% ヒドロキシプロピル-β-	7 %	10 %	15 %	20 %	25%
シクロデキストリン	(10% シクロデキストリン(v/v)が100%といわれる)				
PEG 400	58 %				
EtOH	30.5 %	27.5 %	22.5 %	17.5 %	12.5%
HCl	0.05 N				

【0071】

溶媒Jにおけるイトラコナゾールの溶解度は、以下であった：

20

【0072】

30

30

30

【表1-5】

溶媒 ITZA (mg/mL)

J1	18.13
J2	15.99
J3	10.11
J4	6.09
J5	3.54

10

【0073】

【表1-6】

溶媒 K

成分	終濃度
ベンジルアルコール	1.9 %
イントラリピッド	4.9 %
PEG 400	39.2 %
EtOH	20.6 %
酢酸	33.3 %

20

【0074】

R T で溶媒 K におけるイトラコナゾールの最大溶解度は、 11.1 mg / mL であった。
。

【0075】

【表1-7】

溶媒 L

30

成分	終濃度
HP-β-シクロデキストリン	32 %
PEG 400	60 %
H2O	8 %
HCl	0.05 N

40

【0076】

溶媒 L における ITZA の最大溶解度は、 5 mg / mL であった。

【0077】

ベンジルアルコールなしの H 3 改変版ビヒクリ (H 3 D および H 3 G) におけるアゾール溶解を行い、結果を表 2 にまとめた。上記 H 3 D 製剤および H 3 G 製剤は、以下のとおりであった。

【0078】

【表1-8】

溶媒 H3D および溶媒 H3G

溶媒組成	H3D	H3G
クエン酸 (mg/mL)	2.36	2.36
エタノール(%)	17.7	11.8
HCl	0.059	0.059
PEG-400	80.7	86.6

【0079】

【表2-1】

表2**HPLC 条件****フロー mL/分, 60% スパージング****HPLCへ 10ul 注入**

溶媒	薬物	λ	RT	AUC	[薬物] 平均	
					mg/mL	mg/mL
H3D	ITZA	261 nm	4.737	9580865	19.1	19.0
			4.737	9472072	18.9	
H3G			4.738	9631929	19.2	19.3
			4.739	9718954	19.4	
H3D	KZSA	230 nm	2.627	5138394	15.4	15.3
			2.631	5082173	15.2	
H3G			2.634	4954869	14.8	14.9
			2.632	5034867	15.1	
H3D	MBZSA	273 nm	1.286	3368622	6.4	6.4
			1.287	3381501	6.5	
H3G			1.287	3105982	5.9	5.9
			1.286	3110974	5.9	

【0080】

【表2-2】

H3D	FZSA	259 nm	1.842	774441	38.6	36.1	
			1.846	673647	33.5		
H3G			1.846	569780	28.4	30.3	
			1.849	647381	32.2		
H3D	POSA	261 nm	2.489	3399423	33.8	35.34	10
			2.491	3527182	35.08		
			2.493	3733502	37.14		
H3G			2.494	3080892	30.62	32.17	
			2.496	3405758	33.86		
			2.496	3222914	32.04		

FZSA; フルコナゾール, ITZA; イトラコナゾール, MBZSA; メベンダゾール,
KZSA; ケトコナゾール, POSA; ポサコナゾール.

【0081】

(結論:)

標準化条件の下のこれら実験に基づいて、以下を結論づけた：

1) RTでのITZAの最高の一貫した(consistent)溶解度、および安定性は、系H3改変版において見いだされた。ここで

2) イトラコナゾールは、好ましくは、低い、生理学的なpH未満のpH(上記溶媒ビヒクル中に酸性アルコール成分の包含を要する)において、複合溶媒中に溶解した。

3) 100% v/vに釣り合わせることは、生理学的に受容可能なアルコール(例えば、EtOH)を含めることから利益を得る。そして

4) ビヒクル中にベンジルアルコールを含めることから、より高度に安定な溶解度が達成された。

5) 次に、上記溶媒ビヒクルは、キャリアとして親油性環境を摸倣するために、PEG-400を含めることから利益を得る。

6) 最後に、上記好ましい複合溶媒ビヒクルは、臨床的に受容可能な注入液(生理食塩水もしくはデキストロース水溶液が挙げられるが、これらに限定されない)での最終希釈工程を可能にするはずである。

【0082】

(安定性調査)

次の工程において、臨床的に適切なストック濃度のみでの、および類似の体積の臨床的に受容可能な注入液での希釈後の好ましい複合溶媒におけるITZA(約4mg/mLで)の安定性を、室温において決定した。

【0083】

以下の表3Aは、室温における安定性研究の結果を示し、表3Bは、40における安定性の結果を列挙する。

【0084】

【表 3 A】

表 3A

室温での親溶媒 H3 における ITZA (約 4 mg/mL) の安定性

時間	ITZA (mg/mL)	安定性 (%)
0	3.84	100
24 時間	3.81	99
48 時間	3.69	96
72 時間	3.66	95
96 時間	3.38	88
7 日間 (1週間)	3.48	91
9 日間	3.22	84
11 日間	2.97	77
14 (2週間)	3.18	83
18 日間	3.05	80
21(3週間)	3.05	79
28(4週間)	2.89	75
35(5週間)	2.96	77
49(7週間)	3.02	79
63(9週間)	2.89	75

【0085】

【表 3 B】

表 3B

40°Cでの溶媒H3におけるITZA(約4 mg/mL)の加速された安定性

時間	ITZA (mg/mL)	安定性 (%)
0	3.84	100 104 98 92 89 84 79 76 80 78
3 時間	3.98	
6 時間	3.76	
24 時間	3.52	
30 時間	3.43	
48 時間	3.23	
54 時間	3.04	
72 時間	2.91	
78 時間	3.05	
4 日間	2.99	
7 日間	2.68	70 70 58 59 58 56 55 54 45 37
8 日間	2.68	
9 日間	2.23	
10 日間	2.28	
11 日間	2.21	
14 日間	2.16	
16 日間	2.10	
18 日間	2.09	
21 日間	1.74	
25 日間	1.43	
28 日間	1.15	30 40
32 日間	0.93	

【0086】

前述のデータはまとめられ、それぞれ、図1Aおよび図1Bにグラフとして示される。

【0087】

以下の表4は、再び、室温(RT)での溶媒H3/生理食塩水(1:1)(終濃度約2.0 mg/mL)におけるイトラコナゾールの安定性について得られた結果を示し、データは、図1Cにグラフとして示される。

【0088】

【表4】

表4

時間(時間)	ITZA (2.0 mg/mL)	安定性 (%)	
0	2.04	100	
2	1.97	97	
4	1.97	97	
6	2.06	101	
8	2.07	102	10
14	2.25	109	
24	1.92	93	

【0089】

結論：最終希釈溶液として生理食塩水を使用したところ、2 mg / mL の ITZA は、RTにおいて少なくとも 24 時間にわたって 90 % より高く安定である。

【0090】

表5は、異なる溶媒 H3 改変版の組成を示す。

【0091】

表5

表5

H3 溶媒	H3	H3A	H3B	H3C	H3D	H3G	
クエン酸 (mg/mL)	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	2.36	
ベンジル アルコール (%)	3.42	0	0	0	0	0	
PEG400 (%)	68.50	71.8	74.8	77.7	80.7	86.6	30
EtOH (%)	26.55	26.55	23.6	20.6	17.7	11.8	
HCl (N)	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	0.059	

【0092】

表6は、種々の H3 溶媒ビヒクルにおける ITZA の安定性研究および結果を示す。

【0093】

【表6-1】

表6

H3D 4 mg/mL	RT 0 時間	AUC	mg/mL	平均	安定性 %
4 mg/mL	4.479	449672	3.67	3.53	100
	4.785	402066	3.29		
	4.79	445398	3.64		
	4.796	456125	3.72	3.62	102
	4.795	438574	3.58		10
	4.793	434752	3.55		
	4.826	425075	3.47	3.55	101
	4.827	443570	3.62		
	4.836	436146	3.56		
	4.855	420642	3.44	3.50	99
4 mg/mL	4.855	448469	3.66		
	4.883	414950	3.39		
	4.904	431148	3.52	3.49	99
	4.899	410046	3.35		20
	4.906	439278	3.59		
	5.025	421172	3.44	3.44	97
	5.028	428925	3.50		
	5.031	412739	3.37		

【0094】

【表6-2】

溶媒 H3G	時間(時間)	RT*, 分	AUC	[ITZA] mg/mL	平均 [ITZA] mg/mL	安定性 (%)
溶媒 H3G	0	4.934	436392	3.56	3.50	100
		4.926	427328	3.49		
		4.928	422232	3.45		
	2	4.955	469614	3.83	3.77	108
		4.957	451645	3.69		
		4.959	463700	3.78		
	4	4.974	449754	3.67	3.65	104
		4.975	442904	3.62		
		4.982	446950	3.65		
	6	5.008	428473	3.50	3.52	101
溶媒 H3G		5.007	421334	3.44		
		5.014	443857	3.62		
	8	5.061	441077	3.60	3.42	98
		5.06	398111	3.26		
		5.065	416459	3.40		
	24	4.754	450275	3.68	3.59	103
		4.755	427042	3.49		
		4.761	443023	3.62		

RT*, 保持時間

【0095】

溶液におけるITZAの安定性に対する代わりの最終希釀剤(N S、D 5 W、D 10 W)の試験。以下の表7Aは、H3改変版(すなわち、ベンジルアルコールの非存在下で種々の量のEtOHを含む異なる複合溶媒ビヒクル)におけるアゾールの溶解度および安定

性を示す。図 7 A は、ベンジルアルコールの非存在下で 17.7% EtOH を含む H3D における ITZA の安定性を示し、表 7 B は、H3 改変版 H3G (11.7% EtOH を含み、ベンジルアルコールを含まない) における ITZA 安定性を示す。表 7 A および表 7 B は、図 1 D および図 1 E においてグラフとしてまとめられたデータを示す。

【0096】

【表 7 A】

表 7A

ITZA

時間 日数	H3D	H3D/ 食塩水	H3D/5% デキストロース		10
			H3D/10% デキストロース		
0	100	100	100	100	
1	94	107	100	98	
2	95	107	103	98	
3	93	110	108	102	
4	94	102	99	99	
5	98	90	93	105	

【0097】

【表 7 B】

表 7B

ITZA

時間 日数	H3G	H3G/ 食塩水	H3G/5% デキストロース		30
			H3G/10% デキストロース		
0	100	100	100	100	
1	103	95	102	102	
2	100	94	109	102	
3	89	80	94	98	
4	103	70	99	107	
5	106	38	42	31	

【0098】

以下の表 8 は、上記の安定性実験に関する ITZA の標準曲線の分析を示し、データは、図 2 においてグラフとして示される。

【0099】

【表8】

表8

11.8.2010

標準	[ITZA]	平均		
		RT	AUC	
20 mg/mL	4.879	2577682	2504326	10
	4.883	2551820		
	4.886	2383477		
10 mg/mL	4.883	1356911	1285407	
	4.888	1197158		
	4.886	1302151		
5 mg/mL	4.839	598440	589708	
	4.846	619476		
	4.846	551207		
1 mg/mL	4.853	118515	125813	20
	4.857	116128		
	4.892	142795		

【0100】

(最終的な所望の溶解度の計算)

ITZAの臨床的および薬学的に適切な溶解度範囲を、ヒトにおいて有意な抗真菌効力を有することが公知の用量から外挿することによって計算した。このような臨床研究は、FDA承認の経口調製物を使用して行った。上記利用されたITZA処置スケジュールは、代表的には、所望の抗真菌効果が得られるまで、200～500mgの範囲にある経口用量を1日に1回もしくは2回処方する。一般に、より高い用量の最初の負荷用量、もしくはパルス添加(pulses)は、数日間にわたって、1日に2～3回投与され得、続いて、より低い一日維持用量が投与され得る(参考文献29、42)。臨床的に最も有効な/最適なITZA用量スケジュールは、知られていないが、約10～12時間という見かけ上の最終半減期(apparent terminal half-life)に基づいて、1日に1回もしくは2回の(維持)用量投与が、所望の抗真菌効果を達成するために十分であることは、一般に想定されてきた。他の抗微生物剤と類似して、および特に、POSAと類似して、おそらく、1)最適な抗真菌(抗感染)活性を得るために用量/血漿/組織濃度-効果関係がある、ならびに2)有害事象および抗感染効力の両方に對して用量スケジュール依存性があるようである。POSAおよび治療的な用量範囲を達成するために2～3日間(もしくは約60時間)にわたって反復「負荷用量」が必要であることを参照することは、免疫不全状態の患者において全身の糸状菌感染の迅速なコントロールが必要なことに関してやっかいなことであり、信頼性のある可溶化された用量製剤が必要であることを強調している(参考文献10、32)。さらに、用量強度を増大させることによってPOSAの組織レベルの飽和を加速させようとする何らかの試みは、その推定不能なバイオアベイラビリティー(50～60%の範囲にある)および用量強度の増加に伴う腸管薬物吸収の見かけ上の飽和が原因で、部分的に成功するに過ぎない(参考文献29)。

【0101】

2～6mg/mLにおいて、RTで少なくとも3日間(72時間)にわたって安定(90%)であり、等量の二次水性希釈剤(例えば、好ましい最終希釈剤として生理食塩水(NS)もしくはデキストロース水溶液)で希釈した場合に、得られる使用製剤が2mg

/ mLにおいて、RTで少なくとも24時間にわたって安定である、ストック製剤を提供する溶媒系が見出された。

【0102】

上記の図面は、好ましい複合溶媒系H3に基づき、約4mg/mLのITZAを含み、そしてNSもしくはデキストロース水溶液でそれぞれ約2mg/mLへと希釈した場合に、上記ストック製剤および最終使用製剤の両方において、RTでの可溶化したITZAの安定性を実証する。具体的には、ITZAは、上記H3の改変版複合溶媒ビヒクルにおいて溶解し、次いで、NSもしくは5%および10%のデキストロース水溶液で適切な濃度へと希釈した。このような複合溶媒系は、長期の(12±数時間)注入時間の診査に適切であるのみならず、反復注入が所望される場合に、便利な医薬品取り扱いをも可能にする。このような長期の安定性は、薬局におけるおよび実際の患者投与前の医療チームによる調製時間および取り扱いの大きなゆとりを残す。具体的には、2~5mg/kg体重の処置用量が所望される場合、本発明者らの好ましい複合溶媒ビヒクルH3(その改変版が記載される)中の2~10mg/mLの範囲にあるITZAのストック製剤は、類似の体積のNSもしくは他の慣用的に利用可能な注入液中で適切に希釈されて、所望の最終使用濃度を達成し得る。次いで、臨床医は、上記製剤が、より制限された物理的安定性を有し、そして/または化学分解されやすい場合に必要とされ得る注入物のバッグを交換する必要性がなく、短期間もしくは長期間のいずれかにわたって、ITZAを注入するように選択し得る。さらに、薬局「営業時間」が、通常の日中の営業に制限されるかという心配がないはずである。なぜなら、上記最終使用製剤は、昼勤務の間に調製され得るからであり、溶液でのその長期の安定性から、これは依然として、夜間の投与を便利に可能にするからである。10

【0103】

(生理学的に受容可能な溶媒における増大した溶解度)
ITZAの溶解度を、いくつかの個々のビヒクルにおいて決定した。簡潔には、既知量のITZA薬物(散剤として製剤(Sigma Inc., St Louis, MO))を、1~4時間にわたってRTでそれぞれの溶媒中に平衡化した。アリコートを取り出し、濾過し、HPLC用に調製して、室温での最大溶解度を決定した。各ビヒクルにおけるITZA溶解度に基づいて、異なる溶媒を、増強された安定な溶解度に達するようにしようとして、共溶解力原理に従って混合した。上記薬物を可溶化する個々の溶媒の能力に部分的に基づいて、異なる複合溶媒系を概算と比較して評価して、慣用的に入手可能な注入液(例えば、生理食塩水(NS; 0.9% NaCl)もしくは5~10% デキストロース水溶液)と混合され得、かつ臨床状況において有用である安定なストック製剤に達した。間欠的投与、もしくは稀な場合には、長期の注入のいずれかは、好ましい投与様式であるという仮説を立てた(すなわち、臨床的に受容可能な体積(好ましくは、1,000mL総体積未満もしくは約500mL/m²の体表面積[BSA])において注入され得、かつRTで少なくとも(8~)12時間安定であり得る溶解した薬物濃度を上記溶媒ビヒクルが受容することを要する注入スケジュールを選択すること)。上記ストック製剤を次いで、最終希釈剤(すなわち、NSまたはD5WもしくはD10W)で希釈して、安定な使用製剤を得た。上記最終使用製剤の所望の範囲は、安全かつ便利に脈管内に注入され得る最終体積を生じるように、1~5mg/mLの間であった。30

【0104】

ヒト投与に適合性であるいくつかの水混和性の生理学的に受容可能なビヒクルを試験した(表1)。候補溶媒は、酢酸、生理食塩水、デキストロース水溶液、ポリオキシエチル化ヒマシ油、プロピレングリコール、クエン酸、エタノール、HCl、PEG 400、ベンジルアルコール、および最終的に、DMSOを含んだ。ベンジルアルコールおよび酢酸は、最良の一次溶媒であったのに対して、ITZAは、水性溶媒中には非常に不十分にしか可溶性でなかった。しかし、最終的には、上記注入物を、慣用的な臨床上の取り扱いと適合性にするために第2/最終水性希釈剤を使用する必要がある。いくつかの複合溶媒ビヒクルを設計し、試験した; 好ましい溶媒ビヒクル(まとめて、「H3」といわれる)4050

を、酸性化アルコールおよびPEG400に基づいて構成した。酸性化アルコールの添加は、そのpHを正常な生理学的レベルより下に有意に低下させることを達成することを意図し、このことは、上記薬物を、酸性化した親油性注入物に可溶化したままにするのに寄与する（上記注入物は、PEG400の添加によってさらに占められた）。これら複合溶媒ビヒクルは、ヒトおよび家畜について反復用量を投与した場合に有意な抗真菌／抗微生物活性を有すると以前に示された用量の注入に容易に受け入れられる濃度において、ITZAの安定な溶解性を可能にし（参考文献10、27、29、40～42、45）、上記薬物は、RTで少なくとも24時間にわたって溶液中で安定なままであることが実証された（図1）。

【0105】

10

（HPLCアッセイ）

上記HPLCシステムを、Woestenberghs et al（参考文献52）から改変した。簡潔には、上記システムは、Waters 717プラスオートサンプラー、流量1.0ml/分に設定したポンプモデル600Eシステムコントローラー（Waters）を装備した、平均4μmのビーズサイズ；150mm×3.9mmを有するC18 Nova-Pak分析用カラム（Waters, Milford, MA）を利用した。検出器は、HPLC用のWaters MillenniumTMソフトウェアパッケージ（Waters, Milford, MA）と繋げたWatersモデル486 Tunable Fluorescence Detectorであった。上記検出器を、イトラコナゾール（ITZA）については261nm、メベンダゾール（MBZA）については273nm、ケトコナゾール（KZSA）については230nm、およびフルコナゾール（FZSA）については259nmに設定した。ITZA、KZSAおよびMBZAについての均一濃度移動相は、H₂O+0.05%ジエチルアミン中の60%アセトニトリルの混合物であった。FZSAについての均一濃度移動相は、H₂O+0.05%ジエチルアミン中の30%アセトニトリルであった。10～30μLの標準化体積を、上記それぞれのアゾールアナログの定量のために、上記HPLCカラムへと注入した。以下の表9は、HPLC分析に使用したパラメーターをまとめた。

20

【0106】

【表9】

表9. HPLCパラメーター

30

薬物	移動相*	流量 (ml/分)	波長 (nm)
イトラコナゾール	A	1.0	261
ポサコナゾール	A	1.0	261
フルコナゾール	B	1.0	259
メベンダゾール	A	1.0	273
ケトコナゾール	A	1.0	230

*A - 60:40 アセトニトリル：水 + 0.05% ジエチルアミン

B - 30:70 アセトニトリル：水 + 0.05% ジエチルアミン

【0107】

40

ITZAの予測保持時間は、4.7～5.5分であり、表8に示されるように、予測どおり、どの特定のアゾール化合物がアッセイされたかについていくぶん変動した。POS Aの保持時間は、2.5～3分であった。

【0108】

HPLCアッセイは、UVスペクトルにおける蛍光検出を利用して、溶液（無タンパク質混合物およびタンパク質含有液体（例えば、臨床的に得られるサンプル（例えば、血漿））の両方）中の低濃度のITZA（アゾール化合物）についての正確で感度の高い検出システムを提供する。ITZAおよびPOS Aの検出に関しては、上記ITZA分子の固有の吸収および最大発光に基づいて、波長261を選択した。これは、どの特定のアゾールアナログを試験したかに関して変動した（表9）。

50

【0109】

全ての化学物質は、別段示されなければ、HPLCグレードであった。移動相の流量は、1.0 ml / 分であった。分析システムは、(参考文献52)によって記載されるように、ITZAで以前に確立された抽出およびHPLCの経験に基づいた。

【0110】

血漿サンプル中のITZAをアッセイする場合に、クロマトグラムにおける内因性血漿タンパク質の分析干渉を回避するために、アセトニトリルでのタンパク質物質の沈殿を利用して、抽出 / 精製工程を行った。簡潔には、血漿タンパク質を、最終体積比1:2の血漿 : アセトニトリルになるまでアセトニトリルを添加することによって、沈殿させた。上記混合物を30秒間にわたってボルテックスし、5分間にわたって14,000 rpmにおいて、エッペンドルフ微小遠心管に入れて遠心分離にかけた。上記脱タンパク質上清(ITZAを含む)を、上記HPLCに注入して、薬物濃度を決定した。

10

【0111】

上記HPLCアッセイからの信頼できるITZAクロマトグラムの例を、図3Aおよび図3Bに示す。図3は、上記(無タンパク質)安定性研究におけるHPLCアッセイから得た2つのクロマトグラムを示す。上記注入したサンプル体積は、10 μLであった。HPLC条件は、上に記載される。これらパネルにおいて、上記分析された薬物は、安定性研究に由来した。ここでITZAは、上記基本形のH3溶媒ビヒクル(a)に溶解し、最終希釈剤(b)としてNSを使用してさらに希釈した。C18 Nova-Pakカラムを利用する上記条件の下でのHPLC保持時間は、4.7~5.5分であった。上記アッセイは、無タンパク質溶液中、0.1 μg / mL ~ 100 μg / mLまで線形であった。すなわち、上記種々の溶媒系を、製剤実現性および安定性研究において利用した(図2)。図2は、上記安定性研究において使用される高速液体クロマトグラフィー(HPLC)アッセイについての、曲線下面積(AUC)(曲線下面積、クロマトグラムにおけるピークの実際測定された面積、および同様に、動物もしくはヒトへの薬物の投与後数時間にわたる時間に対する血漿濃度の曲線の下の面積を示すために使用される用語)に対するITZA濃度の標準曲線である。X軸は、濃度(μg / mL単位)を示し、Y軸は、AUCを示す。類似の標準曲線を、薬理学研究のために作成した。以下もまた参照のこと。上記複合のH3G溶媒ビヒクルを使用した場合に、上記安定性研究におけるPOSAで得た対応するクロマトグラムを、図3dに示す。

20

【0112】

このHPLCアッセイは、一貫して、高い回収率および正確性と、計画した実験にとつては十分な約10~20ng / mLというより低い感度限界を生じた。このHPLC技術を、異なるアゾールアナログをアッセイすることによって必要とされるもの以外はさらなる改変を加えずに、全ての安定性研究のために標準化し、使用した(表9)。インビポ血漿薬理学研究については、クロマトグラムにおける内因性血漿タンパク質由来ピークの出現は、アセトニトリルによるタンパク質沈殿に基づく、上記記載される抽出 / 精製工程の追加を要した。血漿(「タンパク質含有溶液」)中のITZAおよびPOSAの濃度の分析については、以下の実施例3を参照のこと。

30

【0113】

(実施例2 - 新規複合溶媒ビヒクルのうちのいくつかのインビトロ安定性および他の特性の実証)

40

本実施例において、安定なITZAおよびPOSA製剤(ヒトへの投与に適している)を、評価した。複合溶媒ビヒクル中のITZAの化学的および物理的安定性を確立した。さらに、これら複合溶媒ビヒクル中のITZAの溶解度を、上記最終使用水性希釈剤が、臨床的に容易に入手可能である注入溶液の代表としてNSもしくは5%および10%のデキストロース水溶液であった場合に、確立した。本実施例はまた、これら製剤のうちの1つのさらに詳しいインビトロ特性(そのpH、溶血能、ならびに複数の酵母、および免疫不全状態のヒトおよび家畜において病原性であることが公知の他の糸状菌/真菌株に対する細胞傷害性活性が挙げられる)を調査して、これら基本形の溶媒系が、ヒトおよび他の

50

哺乳動物におけるアゾール化合物に対して感受性の感染の治療として、全身（例えば、脈管内）投与に適していることを確立した。

【0114】

（溶解度研究）

粉末として過剰のITZAを、RTで複数の化学溶媒（表1）に添加した。各混合物を、間欠的にボルテックスし、暗所環境に置き、可溶化の証拠について最大4時間にわたって視覚的にチェックした。遠心分離して固体粒子を除去した後、少量のサンプルを引き続いた時間間隔後に採取し、上記ITZA濃度を、記載されるようにHPLCによって決定した。

【0115】

100mg/mLより高い最大平衡ITZA溶解度が、RTで1時間以内に、純粋酢酸およびベンジルアルコールにおいて達成された。

【0116】

希酢酸、H₂O、生理食塩水、5%デキストロース、ポリオキシエチル化ヒマシ油、ブロピレングリコール、2Mクエン酸、エタノール、HC1、PEG400におけるITZAの溶解度、および20%大豆脂質エマルジョン（イントラリピッドTM）におけるITZAの溶解度は、ほんの僅かであった（表1）。これら後者の個々の溶媒は、さらなる研究は考慮されなかった。

【0117】

第2の工程において、複合溶媒ビヒクルにおける溶解度を共溶解力原理に基づいたとおりに調査した。これら実験に基づいて、本発明者らは、上記溶媒ベースは、好ましくは、最大5%までのベンジルアルコールを含み得ること、および酸性化した非水性の親油性環境が、クエン酸およびHC1と混合した上記（臨床的に受容可能な）共溶媒EtOHおよびPEG（-400）を最適に使用して、上記二次水性希釈剤が添加される場合に溶液中でITZAを維持するために必要な、低い生理学的pH未満のpHが作られ得ることを結論づけた。従って、継続した調査のために好ましい一次溶媒ビヒクルは、EtOH（6~27%、v/v）、HC1（0.059N）、およびクエン酸（1~5%）±ベンジルアルコール（0~5%、v/v）と、PEG400（10~90%、v/v）とから構成された。

【0118】

上記の複合溶媒ビヒクル（基本形の溶媒ビヒクル）中の2~6mg/mLのITZA濃度において、上記ITZAは、RTで3日もしくは72時間より長く、安定（90%を超える）であった。溶媒/ITZAの一次ストック溶液を、NSもしくはデキストロース水溶液で、それぞれ、1~3mg/mLへと希釈した場合、ITZAは、安定なままであり、95%より多くが、12時間より長く回収された（図1、図3）。これら知見に基づいて、可溶化したITZAが、臨床的な慣用的取り扱いおよびこれら基本形の溶媒ビヒクル中の投与を可能にするのに十分安定であると決定した。本願の目的で、2つの好ましい複合溶媒ビヒクルをさらに企図し、研究した；第1に、約2~4%（v/v）ベンジルアルコールに基づくもの、および第2に、ヒトの早産児においてベンジルアルコール曝露に関連した報告された毒性についての懸念（参考文献47~51）から、好ましい二次希釈剤として10%デキストロース水溶液を使用する、ベンジルアルコールを欠き、代わりにPEG400中の酸性化EtOHの混合物に完全に基づいた製剤。

【0119】

（種々のアゾール製剤の安定性）

上記種々の製剤の物理的および化学的な安定性を、例として、上記の好ましい製剤のうちのいくつかを使用して、以下のとおりに研究した：

ITZAを、酸性化EtOH/PEG-400を含むベンジルアルコール（基本形のITZAストック溶媒ビヒクル）中に最終ストック濃度2~6mg/mLに溶解し、RTでおよび40°でインキュベートした。得られたITZA濃度を、可溶化直後に採取したサンプルにおいてHPLCによって測定し、次いで、8時間にわたって1時間ごとに測定し

10

20

30

40

50

、次いで、それぞれの溶媒系における可溶化 / 分解の初速度に依存して、最大数日間（数週間）にわたって徐々に時間間隔を増して測定した。

【0120】

上記 I T Z A 溶解度は、異なる一次溶媒の間で顕著に異なった。100 mg / mL を超える溶解度は、ベンジルアルコールおよび氷酢酸を使用して達成された。上記酸性化工タノール / P E G 4 0 0 は、最終水性希釈剤である N S 中での後の希釈の助けとなった。その結果、上記薬物は、それらが全身血液循環へと投与される場合に、直ぐに沈殿することなく臨床状況において安全にかつ便利に投与され得る（上記基本形の I T Z A / 酸性化 EtOH - P E G 溶媒）。これら都合の良い一次ストック溶媒ビヒクルを、長期研究においてさらに調査した。なぜなら、これら製剤が、RT で長期間（少なくとも 3 日間もしくは 72 時間）にわたって記録してすらいかなる顕著な I T Z A 分解をも有しなかったからである。対照的に、氷酢酸および H C 1 はともに、I T Z A の優れた溶解度を提供したが、上記薬物は、任意の二次水性共溶媒 / 希釈剤を利用したら直ぐに沈殿し始めた。I T Z A は親油性であるので、酸性化 EtOH / P E G 4 0 0 を含むベンジルアルコールは、純粋に水性のビヒクル（N S もしくは 5 % デキストロース）中のその後の希釈を、顕著な沈殿も急激な化学分解もなしで可能にすると仮説をたてた。これら複合溶媒中の上記 I T Z A 「ストック」濃度は、維持された安定性で、および 1.5 ~ 3 mg / mL の所望の最終使用濃度への希釈後に、EtOH、P E G - 4 0 0 もしくはベンジルアルコールの高用量を生じることなく、臨床的に活性な薬物用量の投与を可能にするとともに、最低でも 2 ~ 6 mg / mL で維持された（図 1、図 3）。上記最終使用製剤の溶血能は、最小であるが、また、無視できる程度の量の EtOH を上記レシピエントへ提供するはずである。従つて、8 ~ 12 時間ごとに 200 ~ 500 mg という仮説としての臨床的 I T Z A 用量においてすら、上記種々の共溶媒の患者の総用量は、あきらかに受容可能な限度内にある。

【0121】

まとめると、好ましい酸性化 EtOH ± ベンジルアルコール - P E G 4 0 0 溶媒系における I T Z A の安定性は、優れていた： RT で 3 日間よりも長い期間の後、上記薬物のうちの少なくとも 90 % は、HPLC によってアッセイした場合、なお溶液中にあってさえもインタクトであった。

【0122】

（インピトロでの溶血研究）

Parthasarathy et al. から単純化した手順を使用して、いくつかの選択した製剤の溶血能を試験し、これら最も最適化された製剤の LD₅₀ 値を、以前に記載されるように構成した（参考文献 53）。簡潔には、ヘパリン化血液を、等体積の A1 sev er 溶液と混合した。この混合物を、P B S 中で 2 回洗浄し、次いで、10 %（体積対体積、v / v）赤血球 / P B S 溶液を調製し、I T Z A なしの漸増量の好ましい溶媒（P E G 4 0 0 を含む酸性化 EtOH ± ベンジルアルコール ± N S という基本形の溶媒ビヒクル）と混合した。これらの得られた混合物を、4 時間にわたって 37 °C でインキュベートした。上記インキュベーションの最後に、上記細胞を、10,000 × g において、エッペンドルフ微小遠心管中でペレット化し、N S 中で 2 回洗浄した後、上記ペレットを再懸濁し、蒸留水を使用して溶解した。上記上清中のヘモグロビンの放出（すなわち、溶血）を、波長 550 nm において分光光度的に決定した。最大溶解を、低浸透圧ショックによって溶解した参照赤血球溶液に対して測定した。次いで、好ましいストック製剤および最終使用製剤の溶血能を、記載されるように評価した。結果を、上記溶媒ビヒクルの濃度に対するインタクトな赤血球の割合（総体積 %）としてプロットした。上記総体積 % を、上記赤血球懸濁物の添加後の混合物中の上記溶媒系の体積 % として定義した。これを、非経口投与後の血流中の上記薬物製剤の希釈を摸倣するために行った。インタクトで健康な赤血球を、上記溶媒ビヒクルと混合した後に、それらのヘモグロビンを細胞内に保持し得るものとして定義した（参考文献 53）。

【0123】

図 4 に示されるように、好ましいストック製剤は、完全なビヒクルを臨床的投与に適切

10

20

30

40

50

な割合において使用した場合、非常に低い溶血誘導能力を示した。

【0124】

完全なビヒクル（基本形の酸性化エタノール／PEG400溶媒ビヒクルおよびNS）を用いた反復実験から得られたデータを、図4にまとめる。図4は、上記最終使用製剤の溶血能を示すグラフである（黒四角）。X軸は、試験した総体積の割合としての溶媒系を示す。Y軸は、%溶血を示す。結論として、酸性化エタノール±PEG400を含むベンジルアルコール／NS完全（最終使用）ビヒクルを使用する好ましいH3溶媒は、非常に低い溶血能を有したので、哺乳動物（好ましくは、ヒト）脈管内（ならびに腔内、例えば、腹腔内もしくは胸腔内、および鞘内）投与に対して完全に安全であるはずである。

【0125】

（ITZAのインピトロ細胞傷害性）

ITZAありおよびなしでの、選択された溶媒系の抗微生物／抗真菌能を、酵母および異なる糸状菌種両方のいくつかの単離物に対して決定した。上記知見は、上記ITZA、POS A、KTZAおよびFZSAが、抗真菌活性を保持する一方で、MBZSAは、予測どおり、このような活性を有しなかったことを確認する（以下の表）。上記改変版溶媒系は、それ自体では、糸状菌増殖および酵母増殖に対して何ら効果がない。

【0126】

【表10】

表10

10

A. 酵母

20

試験した薬物希釈範囲 38 µg/mL ~ 0.03 µg/mL

<i>Candida cruzei</i> (ATCC 株 6258)		<i>Candida parapsilosis</i>	
薬物	MIC	薬物	MIC
ITZA	0.07	ITZA	0.03
MBZSA	全て増殖した（薬物効果なし）	MBZSA	全て増殖した
FZSA	全て増殖した	FZSA	1.2
ITZA ^(参考文献2)	0.3	ITZA ^(参考文献2)	0.15
KZSA	0.15	KZSA	0.03
ITZA* 0.15		ITZA* 0.07	

30

【0127】

ITZA（参考文献2）は、基本的な試験ビヒクル中に溶解したITZAの第2のバッチである。

40

【0128】

ITZA*は、陽性コントロールとしてDMSO中に溶解したITZAのコントロールロットである。

【0129】

増殖コントロール（陰性コントロール、培地のみの中で増殖した菌類（fungae））は、優れた増殖を示した。溶媒ビヒクルを含み薬物のない培地中での*Candida*増殖はまた、優れた増殖を示した。

【0130】

B. 糸状菌

50

2種の硝子状糸状菌 (hyaline molds) を、48時間で標準の読み取り (read out) で試験した：

【0131】

【表10A】

試験した薬物範囲: 75 µg/mL ~ 0.07 µg/mL

Aspergillus fumigatus (ATCC 株 90906) *Aspergillus fumigatus* (臨床実験室単離物)

薬物	MIC	薬物	MIC	
ITZA	1.2	ITZA	0.6	10
MBZSA	全て増殖した(薬物効果なし)	MBZSA	5	
FZSA	全て増殖した	FZSA	全て増殖した	
ITZA(^{参考文献} 2)	0.6	ITZA(^{参考文献} 2)	0.3	
KZSA	20	KZSA	20	

ITZA* 0.6	ITZA* 0.3	20
-----------	-----------	----

ITZA(参考文献2)およびITZA*の説明については、上記を参照のこと。

【0132】

A. 長期間の糸状菌試験

上記新たな製剤系における化合物の抗真菌活性をさらに決定するために、本発明者らは、ケカビおよび*Aspergillus*のさらなる株に対する種々の薬剤の効力を調査し (9/ - 16 ~ 9/20 / 2010) (The Rhizomucorは、患者単離物からの臨床単離物であった)、使用した*Aspergillus fumigatus* (ATCC 株 90906) を、以前に記載される実験からの再使用であった。さらに、感受性試験を、標準化された試験法を使用して設定した (CLSI M38A)。上記使用される薬物を、先に記載した H3 最終使用製剤中に提供した。全ての薬物を、RPMI-MOPS 培地 (Yeast One, Sensititer Lot 151416SA, 有効期限 2011年1月) 中に希釈した。

【0133】

先のように、2種の異なる糸状菌を、48時間での標準読み取りで試験した：

【0134】

【表 10 B】

薬物希釈範囲 75 µg/mL ~ 0.07 µg/mL.

Aspergillus fumigatus (ATCC 株 90906) 接合菌 (臨床実験室単離物, MDACC)

薬物	MIC	薬物	MIC
ITZA	1.2	ITZA	2.5
MBZSA	全て増殖した (阻害なし)	MBZSA	全て増殖した
FZSA	全て増殖した	FZSA	全て増殖した
ITZA(^{参考文献} 2)	0.3	ITZA(^{参考文献} 2)	2.5
KZSA	10	KZSA	38
ITZA*	0.3	ITZA*	2.5

全ての糸状菌増殖コントロール(アゾール薬物添加なしの溶媒ビヒクルでのコントロールを含む)

は、先に記載されるように、阻害なしで増殖した。

ITZA(参考文献2)およびITZA*の説明については、上記を参照のこと。

【0135】

20

簡潔には、感受性試験を、標準化方法論 (C L S I M 3 8 A 標準) を使用して設定した。薬物を、R P M I - M o p s 培地 (Y e a s t O n e B r o t h (S e n s i t i t e r , 製品 Y 3 4 6 2 , T r e k D i a g n o s t i c S y s t e m s , C l e v e l a n d , O H) S e n s i t i t e r ロット番号 1 5 1 4 1 6 S A - 有効期限 2 0 1 1 - 0 1) 中に希釈した。酵母の 2 種の異なる株を試験し、上記標準化した評価 / 読み取りを、各培養の開始後 2 4 時間で行った。上記試験を 2 回反復し、全てのM I C (最小阻害濃度) 値を、3 回の実験の平均として報告する。

【0136】

【表 1-1-1】

表 11. 改変版 H3 滅媒における POSA の安定性

【0137】

H3d 中の POSA		H3G 中の POSA		H3d 中の POSA		H3G 中の POSA	
	AUC		AUC	平均 mg/mL	0 時間にに対する %	平均 mg/mL	0 時間にに対する %
0 時間	RT 2.554	AUC 400826	RT 3.82	3.78	100 0 時間	2.564	193985 1.75
	2.554	393993	3.75			2.565	196323 1.77
2 時間	RT 2.558	AUC 397597	RT 3.78	3.79	100 2 時間	2.564	199974 1.81
	2.571	385911	3.67			2.581	196729 1.77
4 時間	RT 2.608	AUC 400438	RT 3.81			2.583	201970 1.83
	2.575	408252	3.89			2.618	207424 1.88
6 時間	RT 2.631	AUC 419180	RT 4.00	4.24	112 4 時間	2.621	200171 1.81
	2.609	433947	4.15			2.643	238841 2.20
8 時間	RT 2.678	AUC 475363	RT 4.56	4.45	118 6 時間	2.645	213853 1.95
	2.635	438783	4.20			2.648	212355 1.93
24 時間	RT 2.932	AUC 451738	RT 4.32			2.703	213037 1.94
	2.682	501635	4.82			2.696	205638 1.86
	2.687	437332	4.18			2.701	187614 1.68
	2.932	421950	4.03			2.703	209511 1.90
	2.932	400269	3.81	3.83	101 24 時間	2.909	196815 1.78
	2.932	393804	3.75			2.912	198214 1.79
	2.934	411463	3.92			2.92	211982 1.93

【表 1 1 - 2】

4時間	4.23	114	4時間	3.98	114	4時間	4.23	114	4時間	3.98	114	4時間		
6時間														
8時間			8時間			8時間			8時間			8時間		
24時間			24時間			24時間			24時間			24時間		
2.613	416905	4.33	2.612	452197	4.33	2.616	456664	4.37	2.637	430900	3.98	2.638	418489	4.33
2.641	459396	4.37	2.688	387222	3.68	2.691	365952	3.47	2.691	376511	3.57	2.929	392249	3.73
2.929	371428	3.52	2.933	388985	3.70									

【0138】

(実施例3 - I V 投与後の血漿中の定量的ITZAおよびPOSA分析および薬理学)
 本実施例は、H3の好ましい改変版複合溶媒ビヒクル中にあり血液もしくは血漿と混合されたITZAが、定量的抽出技術およびHPLCアッセイを使用して、天然の薬物として回収され得ること、ならびに上記ITZAおよびPOSAの濃度が、5mg/kgの用量のIV投与後に1時間超にわたって真菌毒性範囲内にあるままであることを実証する。本実施例は、マウスにおける、好ましい製剤中のITZAおよびPOSAの非経口投与後の血漿薬物動態は、経口ITZAおよびPOSAの発表された薬理学に基づいて予測され得るものと一致することをさらに示す。本発明者らの予備的インビボ実験におけるITZAの約30分という予測半減期は、経口ITZAの使用について報告された10時間超よ

り顕著に短いようである（参考文献42、45）。しかし、1回のIV用量後の30分の半減期は、最初の血液から組織への分布の半減期を反映し、これは、予測される最終排除半減期（terminal elimination half-life）より顕著に短い可能性が非常に高い（参考文献52）。さらに、経口薬物投与は、何時間にもわたるゆっくりとした腸管吸収をもたらし得、その結果、得られた観察される血漿濃度排除曲線／半減期は、腸管から血液への吸収の正味の効果と、血液から組織への分布、そして最終的には、代謝的分解を反映する（これらの全ては、全身循環に達する前に、門脈を介して肝臓へと通過する薬物の初回通過排除によってさらに混乱が増す）。

【0139】

従って、これら異なるデータセットは、直接比較することはできないが、短時間のIV注射後の30分という排除半減期は、同じ方法で投与される多くの他の親油性薬物と一致している。興味深いことには、上記POSAは、異なるパターンを示した；4分間にわたる5mg/kgのIV注射の後、達したピーク濃度は、約3.2~3.3μg/mLであり、半減期6~7時間であった。これは、経口投与後の15~30時間という予測半減期とは対照的である。さらに、ヒトにおける反復経口投与と、マウスにおいて与えられた単一非経口用量との間の直接比較はないが、上記データは、1回の注射後に、得られた血漿濃度が以前に静真菌性として実証されてきた濃度範囲に到達し、長期間にわたって、この濃度範囲に留まることを明らかに実証する。

【0140】

（血漿中のITZAの定量的抽出）

ヒト血漿および全血の1mLを、ヒト血漿および血液を加えた種々の量の再製剤ITZA（最終使用製剤、すなわち、生理食塩水と1:1混合したストック製剤）（上記再製剤薬物は、総最終体積の3%未満を構成する）と混合して、0.2~3.0μg/mLの薬物濃度を得た。次いで、上記薬物を、上記血漿サンプルから抽出し、実施例1に記載されるようにHPLCによって分析した。簡潔には、1mL血漿を、1~2体積のアセトニトリルと混合して、豊富な血漿タンパク質を沈殿させ、遠心分離後に、上記タンパク質を除去し、次いで、上記ITZA（代わりのアゾール化合物に対して）を、上記のそれぞれの波長において分光光度的に検出して、上記薬物をHPLCによって分析した。9μg/mLにスパイク添加した（spiked）ヒト血漿からの上記ITZA/POSA回収を、約90%であると計算した。先に述べられたように、上記HPLCアッセイは、約0.1μg/mL~100μg/mLまでの区間において線形であった。

【0141】

（非経口ITZAおよびPOSA：Swiss Websterマウスにおける実験プロトコル）

特定されなければ、類似の実験を、ITZAの代わりとしてPOSAを使用して行った；両方の性別のSwiss Websterマウス（体重25~30g）を、インビボ薬理学実験（Harlan-Sprague-Dawley, Houston, TX）のために使用した。上記動物に到着後最短7日間を与えて新たな環境に順応させ、実験期間の前およびその期間中、市販の飼料および水道水に自由にアクセスできるようにした。上記動物を、USDA、NIH、およびDHHHSの要件を満たす国際実験動物管理公認協会（AAALAC）承認の施設に収容した。

【0142】

5mg/kg BWの上記ITZA用量を、鎮静を要することなくゆっくりとした（3~4分間）IVボーラス注射として上記マウスに投与され得る適切な試験用量であると決定したが、標準の漏斗型ケージにおいて動物を最小限に物理的に拘束して行われ得る。

【0143】

上記ITZAを、好ましい溶媒として上記のH3溶媒系中、4~5mg/mLのストック濃度へと製剤化し、次いで、NS（比1:1）で希釈した。よって上記意図された用量（5.0mg/kg BW）は、総体積約100μLにおいて尾静脈に注射され得る。上記最終使用製剤のITZA濃度を、全ての薬物投与の前にHPLCによって確認した。鎮

10

20

30

40

50

静薬の予備投薬は、ITZA代謝を改変し得るミクロソーム肝臓酵素の考えられる誘導を回避するために、この実験において上記マウスに使用しなかった。従って、上記動物を麻酔せず、上記薬物注射の間およびその直後に、物理的に拘束したのみであった。

【0144】

血液サンプル(0.5~1.0mL)を、心臓穿刺を介してヘパリン化チューブへと、上記薬物注入前の選択された時点で採取し(「ブランク」)、そしてITZA濃度の決定のためには薬物注射後5分から1時間まで、そして上記POSA実験においては5分から約7時間にわたって採取した。上記マウスを、全身麻酔のために2%~4%イソフルランに曝した。血液サンプルを、心臓穿刺を介して得、ヘパリン化微小遠心チューブに直ぐに入れた。上記血液を、2,000×gにおいて10分間にわたって室温で遠心分離にかけ、血漿を、記載されるように分離し、抽出されるまで-80°で貯蔵し、その後、HPLCによって24時間以内にアッセイした。10

【0145】

(血漿中のITZAおよびIV薬物薬理学結果)

血漿タンパク質のアセトニトリル沈殿を使用する血漿からの上記薬物抽出は、内因性血漿タンパク質成分からの干渉を回避し、薬物の最大量を回収するためには必須であった。ブランク血漿(a)、ITZAスパイク添加血漿(b)、および現在の薬物動態研究から得られたある血漿サンプル(c)からの信頼できるクロマトグラムを、図6に示す。この図は、実施例3に基づいて記載されるように抽出され、次いでHPLCに供された血漿サンプルのクロマトグラムを示す。図6aは、ブランク血漿サンプルを示し、図6bは、好み複合溶媒製剤(H3)中にITZAが9μg/mLになるようにスパイク添加した血漿サンプルを示し、図6cは、マウスに5mg/kgにおいてITZAを注射した場合の薬理学研究からのクロマトグラムを示す。上記クロマトグラムは、薬物注射の20分後に採取したサンプルに由来した。さらに、図6dは、ブランクマウス血漿サンプルを示し、図6eは、好み複合溶媒ビヒクリH3G中にPOSAが5μg/mLになるようにスパイク添加した血漿サンプルを示し、図6fは、上記のインビボ実験において5mg/kgでPOSAを注射した20分後に採取したマウス血漿サンプルからの実際のクロマトグラムを示す。20

【0146】

上記C18 Nova-Pakカラム(実施例1を参照のこと)を使用した場合、このシステムにおけるITZA保持時間は、4.7~5.5分であり、上記POSA保持時間は、2.4~3分であった。上記技術でのITZAの回収は、9μg/mLの薬物においてインビトロでスパイク添加したヒト血漿から約90%であった。上記アッセイは、0.1μg/mLから100μg/mLまでの濃度範囲においてスパイク添加したヒト血漿サンプルからの薬物抽出後に線形であった。10~30μLをクロマトグラフに注入した場合、感度限界は、約10~20ng/mLであった。ここでの制限因子は、出発サンプルのサイズであると認識されるはずである。なぜなら、個々のマウスから500μLよりも多くの血液を得ることは技術的に非常に困難であるからである。本発明者らの記録したデータは、可溶化したITZAのIV注射が、薬学的に活性な薬物が非経口投与される場合に予期され得るものと類似である血漿クリアランスパターンを与え、インタクトなITZAが、薬物投与後の少なくとも1時間にわたって得られる血液サンプルから回収され得るという事実を実証することを意図する。ヒトもしくは家畜において感染を処置するときの臨床的状況においてアゾール治療を最適化することが望ましければ、上記HPLC法の正確さおよび再現可能な正確さが、より大きな体積サンプルを抽出および分析することによって、そして上記HPLCシステムにおいて2mL注入ループというより大きな部品を利用することによって顕著に改善され得ることが極めて想定可能である。最後に、上記注入したサンプルにおけるより高い実際のITZA濃度を、それを上記HPLCに注入する前により小さな体積において溶出サンプルをエバポレート/再構成することによって得ることは、可能である。標準曲線を、薬理学実験のために10ng/mL~50μg/mLの範囲において作成した(示さず)ところ、良好な線形相関($r = 0.9999$)が、上記304050

実際の血漿 I T Z A 濃度と、上記測定されたクロマトグラフィーピーク A U C 値との間で得られた。

【 0 1 4 7 】

得られたデータは、利用した新規な I T Z A (アゾール) 製剤が、マウスにおいて 5 m g / k g B W の I T Z A もしくは P O S A を注射した後に検出可能な静真菌性 I T Z A (アゾール) 血漿濃度を与えることを示す(図 7 A および図 7 B)。図 7 A および図 7 B は、5 m g / k g の I T Z A および P O S A をマウスに投与した場合の、最大 1 時間までの経時的な血漿濃度における変化を示すグラフである。X 軸は、投与後時間(分単位)を示す。Y 軸は、 μ g / mL 血漿あたりのアゾール濃度を示す。I T Z A および P O S A の見かけ上のインビボ半減期は、それぞれ、この製剤について使用した条件下で、30 分および 6 ~ 7 時間の範囲にある。10

【 0 1 4 8 】

上記注射は十分に寛容され、上記アゾールをゆっくりと 3 ~ 4 分間にわたって注射して、不整脈もしくは顕著な急性溶血事象のような考えられる有害作用(これらのうちのいずれも、これら実験においては記録されなかった)を回避した。

【 0 1 4 9 】

まとめると、上記データは、I T Z A、P O S A および他の化学的に関連するアゾール化合物の新規で薬学的に受容可能な安定な製剤が、これら薬剤に対して感受性である微生物によって引き起こされる感染の処置において、脈管内投与のために使用され得ることを立証する。上記再製剤されたアゾールは、それらの抗菌活性を保持し、これは、上記インビトロ実験において使用された酵母および種々の糸状菌の株によって例示され、上記新たな基本形の溶媒ビヒクル中に製剤化された I T Z A (アゾール) に曝された場合にそれらの増殖が阻害されることが実証される。好ましい溶媒ビヒクルは、脈管内投与と生理学的に適合性である。そして、上記ビヒクルを、この溶媒系における I T Z A および P O S A の注射が、十分に許容されかつごくわずかな急性の溶媒系毒性しか付与しなかったことをマウスモデルにおいて実証するために例示として使用した。マウスにおけるこの製剤の注射(5.0 m g / k g B W)から、注射後の最初の 1 時間にわたる排除曲線の傾きから外挿して、1 時間を十分超えて、静真菌性の範囲において維持された I T Z A / P O S A 血漿濃度が得られた。20

【 0 1 5 0 】

H 3 の好ましい改変版最終使用製剤についてのデータは、I T Z A および P O S A に対して感受性である感染の臨床的治療での非経口投与のために、I T Z A を再導入し、P O S A を導入することが今や実現可能であることを結論として実証し、そしてまた、P O S A が、安全かつ完全に溶解され得、脈管内投与を介して全身循環へと導入され得ることを実証する。これは、大いに改善された抗真菌活性の推定可能で再現可能な達成を生じると予期され得る。これら結果はまた、上記複合溶媒ビヒクルからのわずかな通常の器官毒性の妥当な予期を与える。特に、重篤な過敏性反応が、これら製剤では完全に回避され得ることは可能で有り、これら複合ビヒクル H 3 D および H 3 G が有利である場合、上記薬物が早産児に投与されるか、または上記個体がベンジルアルコールを適切に代謝する能力を損ない得る、最適状態に及ばない肝臓代謝活性を有する重篤な病気の成人に投与されるとても、懸念する理由はないはずである。3040

【 0 1 5 1 】

上記新規な溶媒系は、アゾールベースの抗微生物(抗感染)治療の臨床的安全性を改善するのみならず、腸管の障害および付随して適切な経口栄養を維持できないことに起因して、経口投与された薬物の最適状態に及ばないバイオアベイラビリティーを有し得る免疫不全状態の患者において、真菌および他の感染の処置においてこれら重要な薬物の使用をさらに最適化することをも可能にする。本発明の実施形態はまた、全身真菌感染の増大したりスクがある患者(例えば、造血幹細胞移植より前に前処置(conditioning treatment)を受けている患者)を抗癌化学療法で処置する場合に使用され得る。50

【 0 1 5 2 】

本明細書で開示され、特許請求される組成物および／もしくは方法の全ては、本開示に鑑みて、過度の実験なく作製され、行われ得る。本発明の組成物および方法は、好ましい実施形態に関連して記載されてきたものの、バリエーションが、本発明の概念、趣旨および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される上記組成物および／または方法、および方法の工程もしくは一連の工程に適用され得ることは、当業者に明らかである。より具体的には、化学的および生理学的にともに関連する特定の薬剤が、本明細書に記載される薬剤の代わりに使用され得る一方で、同じもしくは類似の結果が達成されることは明らかである。当業者に明らかな、全てのこのような類似の置換および改変は、本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内にあるとみなされる。

10

【 0 1 5 3 】**参考文献**

以下の参考文献は、本明細書に示される例示的、手順的または他の詳細の補充となる例示的、手順的または他の詳細を提供する程度まで、本明細書に具体的に参考として援用される。

【 0 1 5 4 】

【表 1 2 - 1】

1. Baddley JW, Marr KA, Andes DR, Walsh TJ, Kauffman CA, Kontoyiannis DP, Ito JI, Balajee SA, Pappas PG, Moser SA. Patterns of susceptibility of Aspergillus isolates recovered from patients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol.* 2009;47(10):3271-3275.
2. Campo M, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive fusariosis in patients with hematologic malignancies at a cancer center: 1998-2009. *J Infect. Dis.* 2010;60(5):331-337. 10
3. Chen SC, Playford EG, Sorrell TC. Antifungal therapy in invasive fungal infections. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(5):522-530.
4. Dutkiewicz R, Hage CA. Aspergillus infections in the critically ill. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(3):204-209.
5. Evans SE. Coping with Candida infections. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(3):197-203.
6. Glockner A, Karthaus M. Current aspects of invasive candidiasis and aspergillosis in adult intensive care patients. *Mycoses.* 2010; e-pub. 20
7. Hicheri Y, Toma A, Maury S, Pautas C, Mallek-Kaci H, Cordonnier C. Updated guidelines for managing fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(9):1049-1060.
8. Hsu LY, Ng ES, Koh LP. Common and emerging fungal pulmonary infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):557-577.
9. Ito JI, Kriengkauykit J, Dadwal SS, Arfons LM, Lazarus HM. Approaches to the early treatment of invasive fungal infection. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(9):1623-1631. 30
10. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):115-119.

【0 1 5 5】

【表 1 2 - 2】

11. Kim A, Nicolau DP, Kuti JL. Hospital costs and outcomes among intravenous antifungal therapies for patients with invasive aspergillosis in the United States. *Mycoses*. 2010; e-pub.
12. Lehrnbecher T, Attarbaschi A, Duerken M, Garbino J, Gruhn B, Kontny U, Luer S, Phillips R, Scholz J, Wagner HJ, Wiesel T, Groll AH. Posaconazole salvage treatment in paediatric patients: a multicentre survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1043-1045. 10
13. Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in glucocorticoid-treated patients. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S271-281.
14. Lortholary O, Obenga G, Biswas P, Caillot D, Chachaty E, Bienvenu AL, Cornet M, Greene J, Herbrecht R, Lacroix C, Grenouillet F, Raad I, Sitbon K, Troke P. International retrospective analysis of 73 cases of invasive fusariosis treated with voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4446-4450. 20
15. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;15;50(8):1101-1111.
16. Person AK, Kontoyiannis DP, Alexander BD. Fungal infections in transplant and oncology patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(2):439-459. 30
17. Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, Houston S, Rosso F, Montoya JG, Patton P, Del Busto R, Aguado JM, Fisher RA, Klintmalm GB, Miller R, Wagener MM, Lewis RE, Kontoyiannis DP, Husain S. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006;81(3):320-326.
18. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad, II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis*. Dec 2005;5(12):775-785. 40
19. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, Pedicone L, Patino H, Durrant S.

【0 1 5 6】

【表 1 2 - 3】

Posaconazole or Fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-347.

20. Vehreschild JJ, Ruping MJ, Wisplinghoff H, Farowski F, Steinbach A, Sims R, Stollorz A, Kreuzer KA, Hallek M, Bangard C, Cornely OA. Clinical effectiveness of posaconazole prophylaxis in patients with acute myelogenous leukaemia (AML): a 6 year experience of the Cologne AML cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(7):1466-1471. 10

21. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, Jafri H, Arrieta AC, Klein NJ, Lutsar I. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(10):4116-4123.

22. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection (IFI) after allo hematopoietic cell transplantation (HCT). *Blood.* Sep 8.

23. Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, Schiller GJ. Efficacy, Safety, and Breakthrough Infections Associated with Standard Long-Term Posaconazole Antifungal Prophylaxis in Allogeneic Stem-Cell Transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010, e-pub. 20

24. Greer ND. Posaconazole (Noxafil): a new triazole antifungal agent. *Baylor Univ Med Center Proc.* 2007;20:188-196.

25. Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Ruesga M, et al. Antifungal activity of posaconazole compared with fluconazole and amphotericin B against yeasts from oropharyngeal candidiasis and other infections. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2005;55(3):317-9. 30

26. Dodds Ashley ES, Alexander BD Posaconazole. *Drugs of today* 2005;41(6):393-400.

27. Groll AH, Walsh TJ Antifungal efficacy and pharmacodynamics of posaconazole in experimental models of invasive fungal infections. *Mycoses* 2006;49 Suppl 1:7-16.

28. Notheis G, Tarani L, Costantino F, et al. Posaconazole for treatment of refractory invasive fungal disease. *Mycoses* 2006;49 Suppl 1:37-41. 40

29. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003;47(9):2788-95.

【表 1 2 - 4】

30. Dodds-Ashley E. Management of drug and food interactions with azole antifungal agents in transplant recipients. *Pharmacotherapy*. 2010;30(8):842-854.
31. Benet LZ, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman Gilman A, Goodman LS, Rall TW, Murad F. (Eds.). *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th Edition. MacMillan Publishing Co. New York, NY. 1985; P. 8. 10
32. Zhou H, Goldman M, Wu J, Woestenborghs R, Hassell AE, Lee P, Baruch A, Pesco-Koplowitz L, Borum J, Wheat LJ. A pharmacokinetic study of intravenous itraconazole followed by oral administration of itraconazole capsules in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol*. 1998;38(7):593-602.
33. Cserháti T. Alykl ethoxylated and alkylphenol ethoxylated nonionic surfactants: interaction with bioactive compounds and biological effects. *Environ Health Perspec*. 1995;103(4):358-364. 20
34. Dimitrijevic D, Shaw AJ, Florence AT. Effects of some non-ionic surfactants on transepithelial permeability in Caco-2 cells. *J Pharm Pharmacol*. 2000;52(5):157-162.
35. Warisnoicharoen W, Lansley AB, Lawrence MJ. Toxicological evaluation of mixtures of nonionic surfactants, alone and in combination with oil. *J Pharm Sci*. 2003;92(4):850-868.
36. Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *Eur J Cancer*. 2001;37(13):1590-1598. 30
37. Coors EA, Seybold H, Merk HF, Mahler V. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(6):593-599.
38. Tamilvanan, S. Oil-in-water lipid emulsions: implications for parenteral and ocular delivering systems. *Prog Lipid Res*. 2004;43(6):489-533.
39. Driscoll, D. Safety of parenteral infusions in the critical care setting. *Advanced Studies in Medicine*. 2002;2(9):338-342.
40. Boothe DM, Herring I, Calvin J, Way N, Dvorak J. Itraconazole disposition after single oral and intravenous and multiple oral dosing in healthy cats. *Am J Vet Res*. 1997;58(8):872-77. 40

【0 1 5 8】

【表 1 2 - 5】

41. Davis JL, Salmon JH, Papich MG. Pharmacokinetics and tissue distribution of itraconazole after oral and intravenous administration to horses. *Am J Vet Res* 2005;66(10):1694-1701.
42. Willems L, Van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solutions and intravenous formulations; a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharm Ther.* 2001;26(3):159-169. 10
43. Spiegel A.J. Noseworthy M.N. Use of nonaqueous solvents in parenteral products. *J. Pharm. Sci.* 1963;52:917-927.
44. Yalkowsky S.H., Roseman T.J. Solubilization of drugs by cosolvents. In: Yalkowsky S.H. (Ed.): Techniques of solubilization of drugs. 1981; Pp. 91-134. Marcel Dekker Inc., New York, NY.
45. Van de Velde VJ, Van Peer AP, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, Van Rooy P, De Beule KL, Cauwenbergh GF. Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole. *Pharmacotherapy* 1996;16(3):424-428. 20
46. Robertson R: Common poisonings. In: Wyngarden JB, and Smith LH (Eds.) *Cecil. Textbook of Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, PA. 1988. Pp. 140-145.
47. Neonatal deaths associated with use of benzyl alcohol. MMWR Weekly Report 1982;31:290-91. 30
48. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Benzyl alcohol: toxic agent in neonatal units. *Pediatrics* 1983;72:356-58.
49. Brown WJ, Bulst NR, Gipson H, Huston RK, Kennaway NG. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet* 1982;1(8283):1250.
50. Menon PA, Thach BT, Smith CH, Landt M, Roberts JL, Hillman RE, Hillman LS. Benzyl alcohol toxicity in a neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 1984;1(4):288-92.
51. LeBel M, Ferron L, Masson M, Pichette J, Carrier C. Benzyl alcohol metabolism and elimination in neonates. *Dev Pharmacol Ther.* 1988;11(6):347-56. 40
52. Woestenborghs R, Lorreyne W, Heykants J. Determination of itraconazole in plasma and animal tissues by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1987;413:332-337.

【表 1 2 - 6】

53. Parthasarathy R, Sacks PG, Harris D, Brock H, Mehta K. Interaction of liposome-associated all-trans-retinoic acid with squamous carcinoma cells. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1994;34(3):527-34.

54. Gibaldi M, Perrier D. Noncompartmental Analysis based on statistical moment theory. In: *Pharmacokinetics*, 2d Ed, Rev. and expanded, New York, NY, Marcel Dekker, 1982;409-416.

10

【0160】

(本願において使用される略語)

A A A L A C - 国際実験動物管理公認協会

A T C C - アメリカンティッシュカルチャーコレクション (American Tissue Culture Collection), Rockville, MD。

A U C - 曲線下面積（クロマトグラムにおけるピークの実際に測定された表面積を示し、また、総全身薬物曝露の尺度として、動物もしくはヒトへの薬物の投与後数時間にわたる時間に対する血漿濃度の曲線下の面積を示すために使用される用語）

B S A - 体表面積

20

B W - 体重

C L S I - 米国臨床・検査標準協会（本明細書では、実験室での微生物感受性試験の標準を提供する）

D₅W - 5% デキストロース水溶液D₁₀W - 10% デキストロース水溶液

D M S O - ジメチルスルホキシド

D N A - デオキシリボ核酸

D H H S - 米国保健福祉省

E t O H - エタノール

F D A - 米国食品医薬品局

30

F Z S A - フルコナゾール

H C l - 塩酸

H P L C - 高速液体クロマトグラフィー

イントラリピッドTM - 大豆油から主に作製され、_から入手可能な非経口栄養のために市場で取引される水性脂質エマルジョンの商標名。上記ダイズ脂質エマルジョンを、続く研究において溶媒として使用する前に凍結乾燥した。そしてこれは、本文で「脂質」と言及される。

I T Z A - イトラコナゾール

K Z S A - ケトコナゾール

L i p o s y nTM - 大豆油から主に作製され、Abbott (Abbott Park, IL) から入手可能な非経口栄養のために市場で取引される水性脂質エマルジョンの商標名。上記ダイズ脂質エマルジョンを、続く研究において溶媒として使用する前に凍結乾燥した。そしてこれは、本文で「脂質」と言及される。

40

M B Z A - メベンダゾール

M I C - 最小阻害濃度

N C I - 米国国立がん研究所

N I H - 米国国立衛生研究所

n m - ナノメートル

N S - 生理食塩水（水中 150 mM NaCl）

P B S - リン酸緩衝化食塩水（ダルベッコ製剤、pH 7.4）

50

P E G - および P E G - 4 0 0 / P E G 4 0 0 - ポリエチレングリコール - 4 0
0 (すなわち、平均分子量 4 0 0 ダルトンを有する)

P G - プロピレングリコール

P O S A - ポサコナゾール

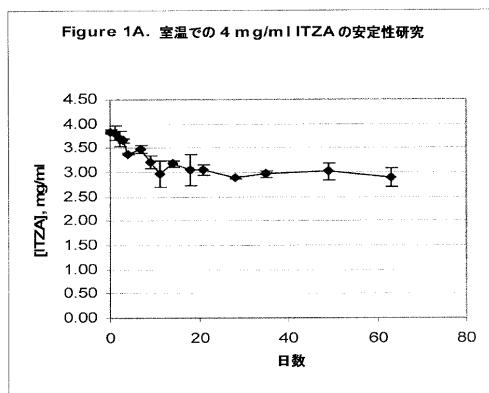
R P M I - M o p s - M o p s 緩衝液 (3 - (N - モルホリノ) プロパンスルホン酸、
p H 7 . 2) で緩衝化した標準化された組織培養培地

R T - 室温 (2 2)

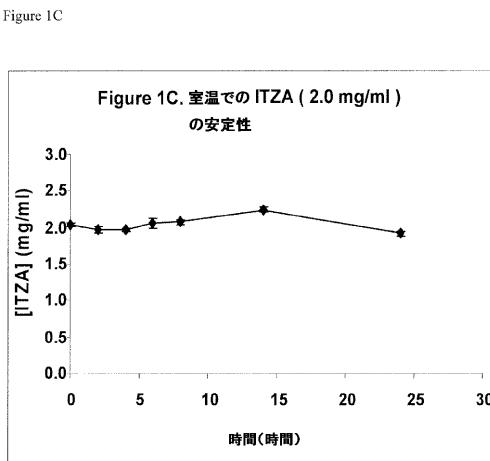
R T - H P L C アッセイにおける保持時間 ; 示される場合、別個に使用される

U S D A - 米国農務省

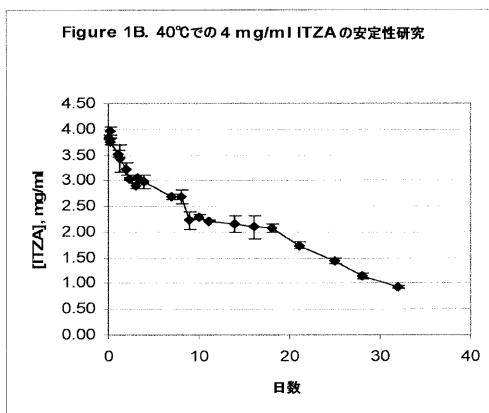
【図 1 A】



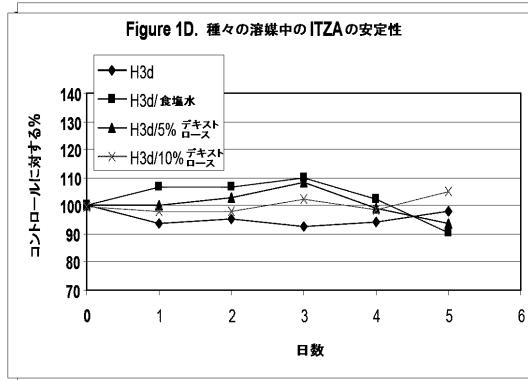
【図 1 C】



【図 1 B】

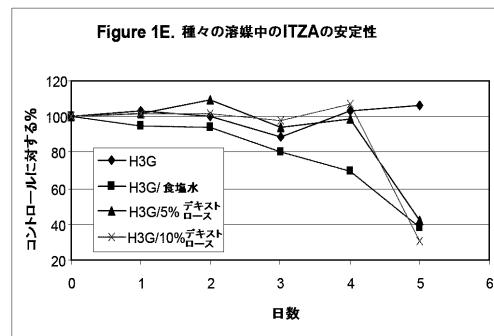


【図1D】

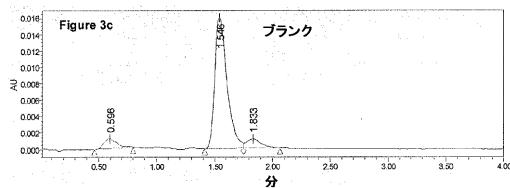


【図1E】

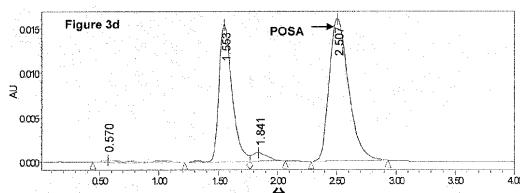
Figure 1E



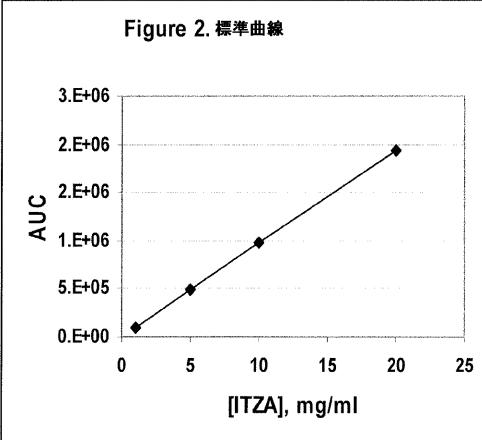
【図3C】



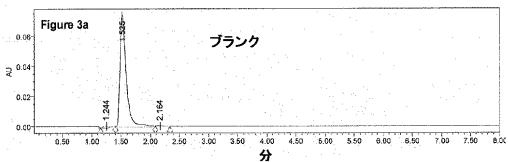
【図3D】



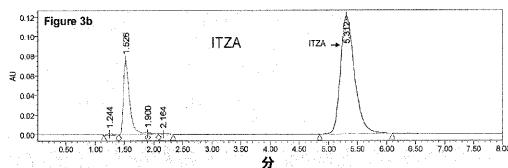
【図2】



【図3A】

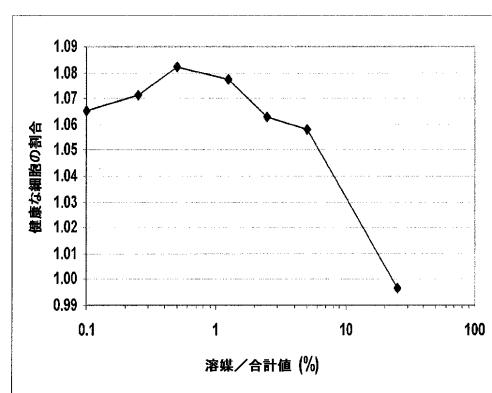
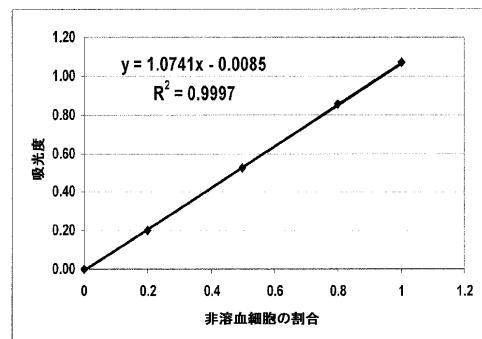


【図3B】



【図4】

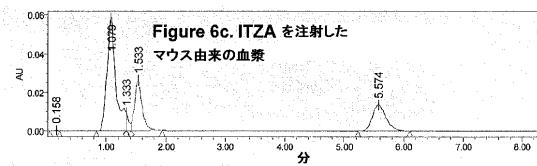
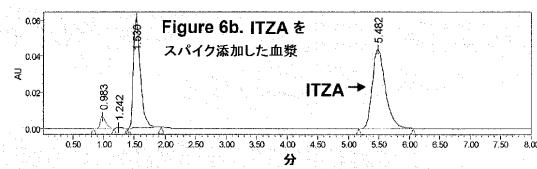
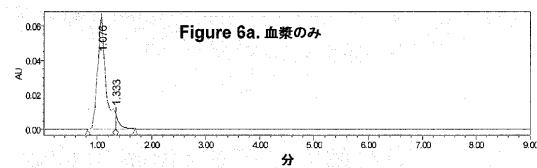
Figure 4A および B



【図6-1】

Figure 6.

ITZA (6 B, C) および POSA (6 E, F) をそれぞれ含む血漿からのクロマトグラム



【図6-2】

Figure 6D 血漿のみ

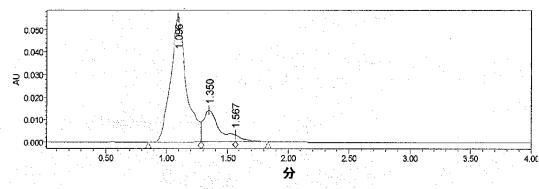


Figure 6E POSA をスパイク添加した血漿(2.502分でPOSAをスパイク添加)

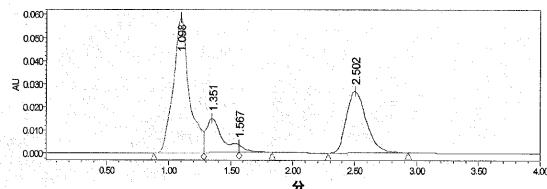
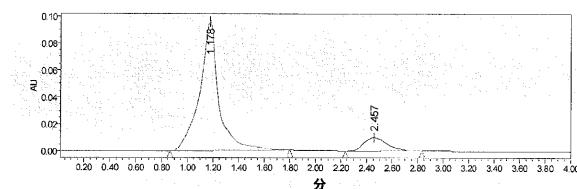
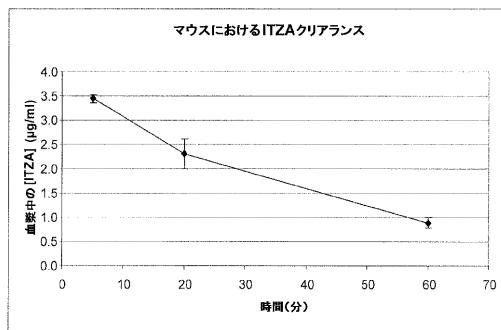


Figure 6F. 5 mg/kgでPOSAを注射したマウスに由来する血漿(2.457分でPOSA)



【図7A】

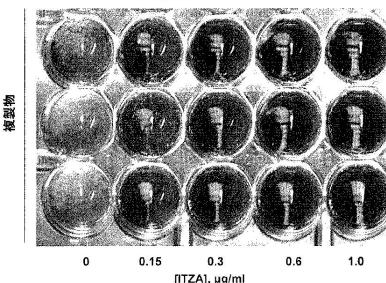
Fig 7A 5 mg/kg でマウスに注射した後の、H3G 溶媒中のITZAのクリアランス



【図5】

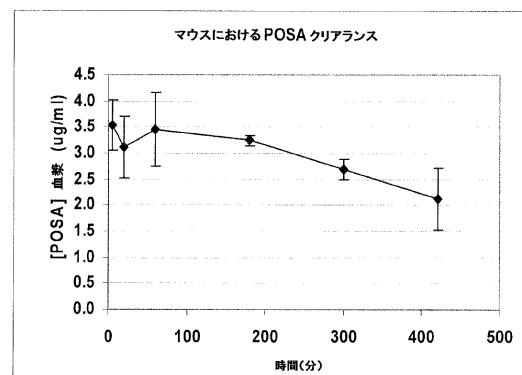
Figure 5. 72時間のインキュベーション後の *A. fumigatus* の増殖に対する

ITZAの影響



【図7B】

Fig. 7B 5 mg/kg IV の注射後のマウスにおけるPOSAクリアランス



<i>Candida crusei</i> (ATCC 株 6258)		<i>Candida parapsilosis</i>	
薬物	MIC	薬物	MIC
ITZA	0.07	ITZA	0.03
MBZSA	全て増殖した	MBZSA	全て増殖した
FZSA	全て増殖した	FZSA	1.2
KZSA	0.15	KZSA	0.03
ITZA*	0.15	ITZA*	0.07

ITZA* は、陽性コントロールとしてDMSO中に溶解したITZAのコントロールロットである。
増殖コントロール(陰性コントロール、培地のみの中で増殖した菌類)は、優れた増殖を示した。
溶媒ビニールを含み薬物を含まない培地中での *Candida* 増殖もまた、優れた増殖を示した。

糸状菌

試験した薬物希釈範囲 : 75 μg/ml ~ 0.07 μg/ml

<i>Aspergillus fumigatus</i> (ATCC 株 90905)		<i>Aspergillus fumigatus</i> (臨床実験室単離物)	
薬物	MIC	薬物	MIC
ITZA	1.2	ITZA	0.6
MBZSA	全て増殖した	MBZSA	5
FZSA	全て増殖した	FZSA	全て増殖した
KZSA	20	KZSA	20
ITZA*	0.6	ITZA*	0.3

ITZA* は、陽性コントロールとしてDMSO中に溶解したITZAのコントロールロットである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アンダーソン, ボージ エス.

アメリカ合衆国 テキサス 77005, ヒューストン, キャロライナ ウェイ 2632

(72)発明者 タランド, ジエフリー

アメリカ合衆国 テキサス 77096, ヒューストン, ブレイズ バレー 4706

(72)発明者 バルデス, ベニニョ シー.

アメリカ合衆国 テキサス 77459, ミズーリ シティ, ジェティー テラス サークル 4110

審査官 鈴木 理文

(56)参考文献 国際公開第2010/117089 (WO, A1)

特表2008-534610 (JP, A)

国際公開第2004/014431 (WO, A1)

特開昭63-192714 (JP, A)

国際公開第2009/031642 (WO, A1)

特開平01-242525 (JP, A)

特開2002-322056 (JP, A)

国際公開第2010/120755 (WO, A1)

再公表特許第2004/066998 (JP, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 1 0

A 6 1 K 9 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 4 9 6

A 6 1 K 4 7 / 0 4

A 6 1 K 4 7 / 1 2

A 6 1 K 4 7 / 2 6

A 6 1 K 4 7 / 3 4

A 6 1 P 3 1 / 1 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)