

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4886517号
(P4886517)

(45) 発行日 平成24年2月29日 (2012.2.29)

(24) 登録日 平成23年12月16日 (2011.12.16)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/675 (2006.01) A 6 1 K 31/675
A 6 1 K 47/20 (2006.01) A 6 1 K 47/20
A 6 1 K 47/02 (2006.01) A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/26 (2006.01) A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 9/19 (2006.01) A 6 1 K 9/19

請求項の数 3 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-533996 (P2006-533996)
 (86) (22) 出願日 平成16年9月28日 (2004.9.28)
 (65) 公表番号 特表2007-507506 (P2007-507506A)
 (43) 公表日 平成19年3月29日 (2007.3.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/031650
 (87) 国際公開番号 W02005/032515
 (87) 国際公開日 平成17年4月14日 (2005.4.14)
 審査請求日 平成19年7月9日 (2007.7.9)
 (31) 優先権主張番号 60/507,750
 (32) 優先日 平成15年10月1日 (2003.10.1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591013229
 バクスター・インターナショナル・インコーポレイテッド
 BAXTER INTERNATIONAL
 L INCORPORATED
 アメリカ合衆国 60015 イリノイ州
 、ディアフィールド、ワン・バクスター・
 パークウェイ (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新たな用途の薬学的調製物およびその調製物を製造するためのプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イ Fosfamid をその水中での飽和濃度を超える含量で非経口投与するための水性薬学的調製物の製造においてイ Fosfamid の溶解度促進剤としてのメスナの使用であって、イ Fosfamid のメスナに対する重量比は、1 : 0.25 ~ 1 : 4 の範囲にあり、ここで、該調製物は、エーテル化 - シクロデキストリンを含まない、使用。

【請求項 2】

前記水性薬学的調製物は、補助剤を含み、該補助剤は、塩化ナトリウムおよびマンニトールからなる群より選択される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

pH が、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、および炭酸緩衝剤からなる群より選択される緩衝剤によって pH 6 ~ 8 に設定される、請求項 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2003年10月1日に提出された仮出願番号第60/505,750号からの優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、非経口投与のための、保存安定性の濃縮および/または高濃縮(過飽和)水

性薬学的調製物、保存安定性の濃縮および/または高濃縮(過飽和)水性薬学的イフォスファミド(I f o s f a m i d e)調製物中へのイフォスファミドの溶解度を増大するための、メルカプトエタンスルホネート-ナトリウム(メスナ(M e s n a))の使用、ならびにそれらを製造するためのプロセスに関する。

【背景技術】

【0003】

(技術状態)

イフォスファミド(I f o s f a m i d e) (2-(クロルエチルアミノ)-3-(2-クロルエチル)-テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン-2-オキシド)は、時々他の細胞増殖抑制剤と組み合わせて、種々の腫瘍疾患に対して投与される、アルキル化細胞増殖抑制剤である。メスナ(M e s n a) (メルカプトエタンスルホネート-ナトリウム)は、イフォスファミドの副作用を減少させるために、イフォスファミドと同時投与される(特許文献1および特許文献2;特許文献3を参照のこと)。

10

【0004】

水へのイフォスファミドの溶解度は、限度があり、室温では、最大で約140mg/mL(飽和濃度)である。補助剤の添加は、時々、例えば10%(重量/容積)の下までイフォスファミドの溶解度を低下させ得、その結果、低濃度においてさえ、溶解度増加剤の使用が、透明な注射可能溶液を得るために必要である。

【0005】

濃縮および/または高濃縮イフォスファミド溶液は、希釈溶液と比較して、操作することに重要な利点を有する。イフォスファミドの投薬量は、患者の体表または体重に依存し、一般的に、3gと5gとの間にあるが、個々の場合に、10gより多くもあり得る。患者に特異的な投薬の調製を正確にするために、容易に操作され、かつ標準的な注入溶液に添加され得る、体積が有利である。例えば、20%(重量/容積)活性成分の濃縮イフォスファミド溶液については、15mL~25mLが調製されなければならない、これによって、十分に高度に正確な投薬、および単回投与の容易な操作を可能にする。これとは対照的に、現在販売されている4%(重量/容積)含量のイフォスファミド溶液は、75mL~125mLで調製されなければならない、個々の場合、250mLほどでなければならない。

20

【0006】

前述の溶解度の限度に基づいて、粒子および結晶を含まない、非経口的使用のための、>10%(重量/容積)の濃度のイフォスファミド溶液は、溶解度増加剤が添加される場合にのみ可能である。注射可能溶液としての提示形態に基づいて、これらの溶解度増加剤は、いずれの生理学的問題も含んではならない。先行技術では、溶解度増加剤として尿素が示唆されている(特許文献4を参照のこと)。しかし、尿素は、イフォスファミドの神経性の副作用を増大させると考えられる。

30

【0007】

溶解度増加剤として、理論上、T e n s i d e(例えば、T w e e n 80またはP o l o x a m e r)が考慮され得る。しかし、これらを使用できる能力は、限定されるか、またはある場合では、それらの血液学的特徴のせいで禁じられる。

40

【特許文献1】米国特許第4,770,870号明細書

【特許文献2】米国特許第4,220,660号明細書

【特許文献3】独国特許出願DE 2806866

【特許文献4】WO 99/18973

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

この理由のために、尿素および/またはT e n s i d eの添加を必要としない、保存安定性の濃縮および/または高濃縮薬学的イフォスファミド調製物に対する必要性が存在する。

50

【課題を解決するための手段】

【0009】

(発明の要旨)

驚くべきことに、メルカプトエタンスルホネート - ナトリウム (メスナ) の使用によって、高濃縮 (過飽和) イフォスファミド水性溶液が、成功裏に調製され得、この溶液の濃度は、水へのイフォスファミドの飽和濃度より実質的に上であることが見出された。室温での約 140 mg/ml の飽和濃度および約 5 での約 190 mg/ml の飽和濃度は、メスナの使用によって、十分なゆとりで上回ることができる。溶解度増加剤としてメスナを使用することによって、約 10% (重量/容積) ~ 50% (重量/容積) の濃度範囲のイフォスファミドの物理的特性に関して、保存安定性濃度のイフォスファミドを、うまく製造することができる。

10

【0010】

上述の量および濃度を超えるイフォスファミド含有量を有する溶液は、本明細書中で以下において、高濃度および/または過飽和といわれ、それによって、用語「過飽和」とは、本発明に従う調製物が、保存安定性であり、かつイフォスファミドの高い濃度にも拘らず、イフォスファミドの沈殿を含まないことを意味する。

【0011】

濃縮および/または高濃縮イフォスファミド溶液の製造における溶解度増加剤としてのメスナの使用は、先行技術に記載されてもいないし、先行技術によって示唆されてもいない。

20

【0012】

本発明に従うメスナの使用は、イフォスファミドに対する溶解度増加剤としてメスナを使用して、水中でのイフォスファミドの飽和濃度より上の濃度 (すなわち、 10% (重量/容積) より上の濃度) の、活性剤イフォスファミドの水性濃縮物の製造を可能にする。好ましくは、 10% (重量/容積) ~ 50% (重量/容積) より多いイフォスファミド濃度を有する調製物が形成される。同時に、溶液温度は、 0 と 30 との間、好ましくは 2 と 20 との間、特に好ましくは 5 と 15 との間から選択される。

【0013】

濃縮物の製造は、必要とされる量のメスナ (例えば、 $5 \text{ g} \sim 50 \text{ g} / 100 \text{ ml}$ 、好ましくは $10 \text{ g} \sim 20 \text{ g} / 100 \text{ ml}$) および必要に応じて適切な緩衝剤 (リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、炭酸緩衝剤、好ましくはリン酸緩衝剤) を、注射用水 (Water for Injection (WFI)) 中に溶解し、次に、対応する量のイフォスファミドを、室温または好ましくは冷却したメスナ溶液に添加することによって行われ、これによって、イフォスファミド対メスナの比は、 $1:0.25 \sim 1:4$ であり、好ましくは $1:0.5 \sim 1:2$ であり、より好ましくは $1:0.8 \sim 1:1.2$ であり、最も好ましくは $1:1.0 \sim 1:1.2$ である。この比は、溶液中の物質の重量比を指す。その溶液は、ホモジナイズされ、濾過によって滅菌され、そして無菌条件下で充填される。製造は、窒素下で行われる。これらの溶液はまた、その薬学的調製物のより長期間の貯蔵寿命を得るために、凍結乾燥され得る。実施例に示される補助剤に加えて、上記溶液は、さらなる物質 (例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ラクトース、ポリエチレングリコール、エタノール、グルコース、二糖類、シクロデキストリン) も含み得る。

30

40

【0014】

用語「冷却」溶液温度とは、約 0 ~ およそ室温下 (約 21 より下)、好ましくは、約 2 ~ 約 20 以下、より好ましくは、約 5 ~ 約 15 、さらにより好ましくは、約 5 ~ 約 10 を意味する。

【0015】

本発明は、以下の実施形態によってより詳細に示されるが、それらの実施形態に制限されるべきでない。

【実施例】

【0016】

50

(実施例1)

(20% (重量/容積)メスナ含量を有する、20% (重量/容積)イフォスファミド濃縮物)

溶液の組成：

イフォスファミド	2000.0mg
メスナ	2000.0mg
リン酸緩衝剤	1000.0mg
水(WFI)	6540.0mg

製造において、注射用水の90%を、約5 ~ 10 に冷却し、この注射用水にリン酸緩衝剤を溶解する；次にメスナを添加し、均一に溶解する。最後に、イフォスファミドを上記溶液に溶解し、オルトリン酸を使用してpHを7.4に設定する。このように得られた溶液を、冷却注射用水を用いて特定の重量にし、無菌濾過し、そして無菌条件下で注射バイアル中に充填する。滅菌および充填は、冷却下では行わない。

10

【0017】

(実施例2)

(5% (重量/容積)メスナを有する、20% (重量/容積)イフォスファミド濃縮物)

溶液の組成：

イフォスファミド	2000.0mg
メスナ	500.0mg
リン酸緩衝剤	1000.0mg
水(WFI)	8040.0mg

20

この溶液を、実施例1の手順に従って同様に製造する。

【0018】

(実施例3)

(5% (重量/容積)メスナを有する、20% (重量/容積)イフォスファミド濃縮物、凍結乾燥物およびその凍結乾燥物の再構成物)

充填前かつ再構成後の溶液の組成：

イフォスファミド	2000.0mg
メスナ	500.0mg
マンニトール	500.0mg
水(WFI)	8040.0mg

30

製造において、順番に、メスナ、イフォスファミドおよびマンニトールを、約5 ~ 10 に予冷した注射用水の約90%に添加し、それによって、各々を、透明な溶液が得られるまでホモジナイズする。続いて、この溶液を無菌濾過し、注射バイアル中に無菌条件下で凍結乾燥のための特定の重量まで充填する。凍結乾燥を、適切な凍結乾燥デバイスおよび以下の凍結乾燥プロセスを使用して行う：例えば、

凍結	-45 で1時間
	-45 に維持して3.5時間；
主乾燥	0.4mbar、-45 ~ -15 で1.5時間以内
	0.4mbar、-15 で120時間；
乾燥後	0.4mbar、4時間かけて20 に上昇させる
	最大減圧、20 で6時間；

40

上記注射バイアルを、窒素下で密封する；

凍結乾燥物の組成：

イフォスファミド	2000.0mg
メスナ	500.0mg
マンニトール	500.0mg

凍結乾燥物の再構成。

【0019】

50

再構成については、上記凍結乾燥物を、8 ml の注射用水または適切な注入溶液（例えば、等張塩溶液、注入用のグルコース溶液、リンガー乳酸溶液など）と混合し、その結果、イフォスファミドの約 20%（重量/容積）の溶液が形成される。次いで、この濃縮物を、注入調製物用の添加物として個々の投薬量で使用することができる。その結果、凍結乾燥物の製造およびその凍結乾燥物の再構成は、補助剤（例えば、マンニトール、グルコース、二糖類または当該分野で公知の類似の凍結乾燥充填剤）を添加して行うことができる。

【0020】

(実施例 4)

(5%（重量/容積）メスナを有する、12%（重量/容積）イフォスファミド濃縮物) 10

イフォスファミド	3 g
メスナ	1.25 g
水	24.5 g。

【0021】

(実施例 5)

(10%（重量/容積）メスナを有する、25%（重量/容積）イフォスファミド濃縮物) 20

イフォスファミド	6.25 g
メスナ	2.5 g
水	23.75 g。

【0022】

(実施例 6)

(20%（重量/容積）メスナを有する、50%（重量/容積）イフォスファミド濃縮物)

イフォスファミド	12.5 g
メスナ	5.0 g
水	17.5 g。

【0023】

実施例 4、5 および 6 の製造を、実施例 1 の記載と同様に行う。イフォスファミドに対するメスナの溶解度増加特性は、広範囲の濃度および比率にわたって示される。緩衝剤（例えば、リン酸緩衝剤）の添加は、溶解度の増加に大きく影響しない。しかし、活性剤の分解を最小にし、かつ溶液の十分な保存能力を得るために、緩衝剤の添加は、調製物の化学的安定化のために必要である。それとは別に、メスナは、溶解度増加剤として、結晶化を防ぐ物理的安定化を提供する。 30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08

(73)特許権者 501453189

バクスター・ヘルスケア・ソシエテ・アノニム
 BAXTER HEALTHCARE S.A.
 スイス国 8 1 5 2 グラットパーク (オブフィコン), サーガウアーシュトラッセ 1 3 0

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ロウッサラー, パーソールド

アメリカ合衆国 イリノイ 6 0 0 1 5, ディアフィールド, ワン バクスター パークウェ
 イ, バクスター インターナショナル インコーポレイテッド 気付

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 特表2006-508917(JP,A)

特開平05-246856(JP,A)

特開平02-004796(JP,A)

特開昭54-101432(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00- 9/72

A61K 31/00- 33/44

A61K 47/00- 47/48

A61P 1/00- 43/00

CA/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)