

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6077001号
(P6077001)

(45) 発行日 平成29年2月8日 (2017.2.8)

(24) 登録日 平成29年1月20日 (2017.1.20)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/436 (2006.01) A 6 1 K 31/436
A 6 1 K 47/34 (2017.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/14 (2006.01) A 6 1 K 9/14
A 6 1 P 37/06 (2006.01) A 6 1 P 37/06

請求項の数 18 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2014-547437 (P2014-547437)	(73) 特許権者	514148155
(86) (22) 出願日	平成24年12月13日 (2012.12.13)		エヴェロン バイオサイエンス、イ ンク、
(65) 公表番号	特表2015-513311 (P2015-513311A)		EVERON BIOSCIENCES, INC.
(43) 公表日	平成27年5月7日 (2015.5.7)		アメリカ国 ニューヨーク 14206 バッファロー ハイストリート73
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/069544	(74) 代理人	100107984
(87) 国際公開番号	W02013/090602		弁理士 廣田 雅紀
(87) 国際公開日	平成25年6月20日 (2013.6.20)	(74) 代理人	100102255
審査請求日	平成27年11月20日 (2015.11.20)		弁理士 小澤 誠次
(31) 優先権主張番号	13/324,407	(74) 代理人	100096482
(32) 優先日	平成23年12月13日 (2011.12.13)		弁理士 東海 裕作
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100188352
			弁理士 松田 一弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラパマイシン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a. 疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと、

b. 親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと、

c. ラパマイシンと

を含む、乾燥し、流動性及び圧縮性のある組成物であって、

ラパマイシンと、

i. a : b の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 2 0 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの混合物、

ii. a : b の w / w 比率が 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が 2 7 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマ

10

20

ーの混合物、

iii. a : b の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 7 , 7 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iv. a : b の w / w 比率が 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 4 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 2 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、並びに

v. a : b の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物

からなる群から選択される混合物とを含む、前記組成物。

【請求項 2】

i. (a) : (b) の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物と、

ii. ラバマイシンと
を含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

ラバマイシンと、

i. w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 2 0 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

ii. w / w 比率が 1 : 3 以上である平均分子量が 2 7 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iii. w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 7 7 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iv. w / w 比率が 1 : 3 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 4 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 2 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド)

10

20

30

40

50

- ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの混合物、及び

v . w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの混合物

からなる群から選択される混合物とを含む、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの混合物を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの総重量を基準として、少なくとも 5 重量%の親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの総重量を基準として、少なくとも 1 0 重量%の親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーを含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

Carr 指数が 2 0 未満である、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

Carr 指数が 1 0 未満である、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

Carr 指数が 5 未満である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

安定化剤をさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 1】

安定化剤がクエン酸である、請求項 1 0 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

乾燥し、流動性及び圧縮性のあるラパマイシン組成物を調製するための方法であって、

a . (i) 疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと、(ii) 親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーと、(iii) ラパマイシンとを有機溶媒中で混合して有機混合物を形成するステップ、及び

b . 前記有機混合物を乾燥させるステップ
を含み、

ポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーが、

i . a : b の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 2 0 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーの混合物、及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ

10

20

30

40

50

(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

ii. a : b の w / w 比率が 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が 2 7 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iii. a : b の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 7 , 7 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iv. a : b の w / w 比率が 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 4 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 2 0 % である親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、並びに

v. a : b の w / w 比率が 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % である親水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物

からなる群から選択される、
方法。

【請求項 1 3】

ステップ (a) が、

i. w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 2 0 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

ii. w / w 比率が 1 : 3 以上である平均分子量が 2 7 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 9 0 % である疎水性のポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iii. w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 7 7 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iv. w / w 比率が 1 : 3 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 4 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 2 0 % であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、及び

v . w / w 比率が 1 : 4 以上である平均分子量が 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーと平均分子量が 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物

からなる群から選択される混合物を混合することを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

有機溶媒が、アルコール及びハロゲン化炭化水素からなる群から選択される、請求項 1 2 又は 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

有機溶媒がエタノールである、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 6】

有機溶媒がジクロロメタンである、請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 7】

少量の水が有機溶媒に加えられる、請求項 1 2 ~ 1 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 8】

水が、有機溶媒水混合物の 2 5 重量 % 未満を占める、請求項 1 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2011年12月13日に出願した米国特許出願第13/324,407号明細書の優先権を主張するものであり、同文献の開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

一態様において、本発明は、ラパマイシンと、疎水性及び親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物とを含む、乾燥し、流動性及び圧縮性のあるラパマイシン組成物を対象とする。他の態様において、本発明は、この組成物を製造する方法を対象とする。

【背景技術】

【0003】

ラパマイシン、又はシロリムスは、イースター島由来の土壌試料中で、ストレプトミセス・ハイグロスコピクス (*Streptomyces hygroscopicus*) という細菌の産生物として最初に発見されたマクロライドである。主に免疫抑制薬として市販されているものの、より最近では、この薬物についていくつかの追加的な適応が報告されている。これらの適応のうちいくつかにおいて、ある特定の細胞型において保持され得るラパマイシンの量を増加させることが有用と思われる。

【0004】

ある特定の細胞型における活性材料の取込みを増強するために、疎水性物質含有量が 5 0 重量 % 以上のある特定のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーを医薬用賦形剤として使用することが、いくつかの刊行物に記載されている。例えば、米国特許第 5,840,319 号明細書；米国特許第 6,060,518 号明細書；Alakhov et al., "Hypersensitization of Multidrug Resistant Human Ovarian Carcinoma Cells by Pluronic P85 Block Copolymer", *Bioconjugate Chem.* 7, 209-216 (1996)；及びBatrakova et al., "Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into copolymer micelles: in vivo evaluation of anti-cancer activity", *British Journal of Cancer* 74: 1545-1552 (1996)を参照されたい。この効果は、そのような細胞における A B C 媒介性流出機構 (ABC mediated efflux mechanism) の阻害により達成されると考えられる。米国特許第 6,387,406 号明細書を参照されたい。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

残念なことに、そのような疎水性のブロックコポリマー（ポロキサマーとしても公知であり、Pluronicの商品名で販売されている）は、生理的温度で、水溶液中で凝集することが見いだされている（米国特許第 6 , 3 8 7 , 4 0 6 号明細書、実施例 3 4 を参照されたい）。生理的条件下でのこうした凝集は、米国特許第 6 , 3 8 7 , 4 0 6 号明細書に記載されているように、そのような疎水性のポロキサマーをある特定の親水性のポロキサマーとブレンドすることにより、排除することができる。

【 0 0 0 6 】

親水性及び疎水性のコポリマーのこうした混合物を使用することによりある特定の薬物の有効性が大きく向上することは、臨床試験において示されている。例えば、Valle et al.; “A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronics, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction”; Invest New Drugs; DOI 10.1007/s10637-010-9399-1; published 24 February 2010には、SP1049C（ドキシソルピシンと疎水性のPluronic L61と親水性のPluronic F127とを含む組成物）が、評価可能な患者集団（ITT 製剤（ITT formulation）中 4 3 %）において 4 7 % の奏功率を示した第II相試験が記載されている。これに対し、Ezdinli et al. “Chemotherapy of Advanced Esophageal Carcinoma”; Cancer 46:2149-2153; 1980には、進行食道癌患者を対象とした第II相試験において単独療法として評価した際にアドリアマイシン（遊離ドキシソルピシン製剤）が引き出した奏功率はわずか 5 % であったことが示されている（2152ページ、第 1 カラムの第 1 段落全体を参照されたい）。

【 0 0 0 7 】

残念なことに、Pluronic L61をPluronic F127と水溶液中で（活性材料と共に）混合し、この混合物を凍結乾燥させて蠟状のペレットを形成することにより調製された、Valleの研究において用いられた疎水性及び親水性のブロックコポリマーの製剤は、水溶液中で速やかに溶解しない。米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 6 4 9 3 号明細書を参照されたい。したがって、そのような組成物は、典型的な医療場面において使用する場合には注意が必要であり、その理由は、蠟状のポリマー混合物が液体の適用媒体（典型的には生理食塩水）に完全に溶解してから患者に投与することを確実にするには時間をかけなくてはならないからである。米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 6 4 9 3 号明細書には、そのような蠟状の混合物は、糖又は類似の材料、好ましくは乳糖を、乾燥するとポリマー組成物を形成するこのような材料を水溶液に含ませることにより、ポリマーマトリックス中に組み込めば、水性媒体に速やかに溶解する、ということが開示されている。

【 0 0 0 8 】

米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 6 4 9 3 号明細書には、水性媒体に速やかに溶解する混合物が開示されているが、当該組成物の蠟状の性質は、丸剤又は他の類似の投与形態での使用には不適当となる。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 9 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 5 , 8 4 0 , 3 1 9 号明細書

【 特許文献 2 】 米国特許第 6 , 0 6 0 , 5 1 8 号明細書

【 特許文献 3 】 米国特許第 6 , 3 8 7 , 4 0 6 号明細書

【 特許文献 4 】 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 1 9 6 4 9 3 号明細書

【 非特許文献 】

【 0 0 1 0 】

【 非特許文献 1 】 Alakhov et al., “Hypersensitization of Multidrug Resistant Human Ovarian Carcinoma Cells by Pluronic P85 Block Copolymer”, Bioconjugate Chem. 7, 209-216 (1996)

【 非特許文献 2 】 Batrakova et al., “Anthracycline antibiotics non-covalently incorporated into copolymer micelles: in vivo evaluation of anti-cancer activity”; 50

British Journal of Cancer 74: 1545-1552 (1996)

【非特許文献3】Valle et al.; "A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-gyl coprotein-targeting pluronics, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction"; Invest New Drugs; DOI 10.1007/s10637-010-9399-1; published 24 February 2010

【非特許文献4】Ezdinli et al. "Chemotherapy of Advanced Esophageal Carcinoma"; Cancer 46:2149-2153; 1980

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

10

したがって、疎水性ポリキサマー（このコポリマーは、室温で液体である）が呈するABC媒介性流出阻害を有効利用できるラパマイシンの医薬製剤であって、生理的条件下で凝集せず、錠剤及び他の乾燥した適用形態の作製に適している製剤が必要である。

【0012】

したがって、本発明の目的は、そのような疎水性ポリキサマーを含み、自由流動性及び圧縮性の粉末の形態であるラパマイシン組成物を提供することである。

【0013】

本発明のさらなる目的は、このラパマイシン組成物を製造する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

20

【0014】

一態様において、本発明は、

a. 疎水性のポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、

b. 親水性のポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、

c. ラパマイシンと

を含む、乾燥し、流動性及び圧縮性のある組成物を対象とする。

【0015】

別の態様において、本発明は、乾燥し、流動性及び圧縮性のあるラパマイシン組成物を製造するための方法であって、

30

a.

i. 疎水性のポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、

ii. 親水性のポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、

iii. ラパマイシンと

を有機溶媒中で混合して有機組成物を形成するステップ、及び

b. 該有機組成物を乾燥させるステップ

を含む方法を対象とする。

40

【発明を実施するための形態】

【0016】

一態様において、本発明は、

a. 疎水性のポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、

b. 親水性のポリ（エチレンオキシド）-ポリ（プロピレンオキシド）-ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、

c. ラパマイシンと

を含む、乾燥し、流動性及び圧縮性のある組成物を対象とする。

【0017】

50

好ましくは、本組成物は、ラバマイシンと、

i . a : b の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 2 0 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 9 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

ii . a : b の w / w 比率が約 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が約 2 7 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 9 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iii . a : b の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 7 , 7 0 0 であり疎水性物質の重量百分率が約 3 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、

iv . a : b の w / w 比率が約 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 4 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 2 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物、並びに

v . a : b の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % である疎水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % である親水性のポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物

からなる群から選択される混合物とを含む。

【 0 0 1 8 】

最も好ましくは、本組成物は、

i . (a) : (b) の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの混合物と、

ii . ラバマイシンとを含む。

【 0 0 1 9 】

本明細書において用いられる場合、語句「 ~ 以上 (or higher) 」は、ブロックコポリマーの比と一緒に用いられるときは、その比における 2 番目の数字が、提示されている数字より大きくてもよいことを意味するように意図したものである。したがって、例えば、語句「 1 : 4 以上」は、 1 : 5 を含めることを意図したものではあるが、 1 : 2 を含めることを意図したものではない。

【 0 0 2 0 】

本明細書において用いられる場合、用語「ラバマイシン」は、ラバマイシンの薬学的に

10

20

30

40

50

許容される塩を含めることを意図したものである。

【 0 0 2 1 】

加えて、本明細書において用いられる場合、用語「約」は、分子量又は重量パーセント組成などの値と一緒に用いられるときは、書かれている値、及び、本発明の特性を有する組成物をもたらすものとして当業者であれば認識するであろう値の範囲を意味することを意図したものである。

【 0 0 2 2 】

さらに、本明細書において用いられる場合、用語「疎水性物質の重量パーセント」は、ブロックコポリマー中に含有されるポリ(プロピレンオキシド)の重量パーセントを意味することを意図したものである。したがって、「疎水性の」ブロックコポリマーは、ポリ(エチレンオキシド)より高い重量パーセントのポリ(プロピレンオキシド)を含有するであろうし、「親水性の」ブロックコポリマーは、ポリ(プロピレンオキシド)より高い重量パーセントのポリ(エチレンオキシド)を含有するであろう。

【 0 0 2 3 】

本発明の組成物において用いられるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマーは、BASF Corporation社からPluronicの商標で市販されている。とりわけ、上の説明は、次に挙げるPluronicに適用される：

Pluronic L61：平均分子量が2000であり疎水性物質の重量パーセントが90%であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー。

Pluronic L81：平均分子量が2750であり疎水性物質の重量パーセントが90%であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー。

Pluronic L92：平均分子量が3650であり疎水性物質の重量パーセントが80%であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー。

Pluronic F87：平均分子量が7700であり疎水性物質の重量パーセントが30%であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー。

Pluronic F108：平均分子量が14,600であり疎水性物質の重量パーセントが20%であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー。

Pluronic F127：平均分子量が12,600であり疎水性物質の重量パーセントが30%であるポリ(エチレンオキシド) - ポリ(プロピレンオキシド) - ポリ(エチレンオキシド)ブロックコポリマー。

【 0 0 2 4 】

したがって、本発明の乾燥し、流動性及び圧縮性のある賦形剤組成物は、次に挙げる混合物：

- i . w / w 比率が約 1 : 4 以上であるPluronic L61とPluronic F127の混合物、
- ii . w / w 比率が約 1 : 3 以上であるPluronic L81とPluronic F127の混合物、
- iii . w / w 比率が約 1 : 4 以上であるPluronic L92とPluronic F87の混合物、
- iv . w / w 比率が約 1 : 3 以上であるPluronic L92とPluronic F108の混合物、

又は

v . w / w 比率が約 1 : 4 以上であるPluronic L92とPluronic F127の混合物を、ラパマイシンと共に含むことができる。

【 0 0 2 5 】

本組成物は、広範な親水性ポリキサマー対疎水性ポリキサマー比を有することができる。一実施形態において、本組成物は、親水性ポリキサマー対疎水性ポリキサマーの比 1 : 3 ~ 1 : 25 を有し、この比には 1 : 3 ~ 1 : 25 のすべての整数値（例えば、1 : 3、

10

20

30

40

50

1 : 4、1 : 5、1 : 6 など、最大 1 : 25) が含まれる。適当な賦形剤は、疎水性と親水性ポロキサマーの総重量を基準として少なくとも約 5 重量%の親水性ポロキサマー（例えば、F127）を含む（1 : 19 w / w 比率）ことになり、一般的には、少なくとも約 10 重量%の親水性ポロキサマーを含む（1 : 9 w / w 比率）ことになる。

【0026】

本発明の組成物は、広範な総ポロキサマー（疎水性ポロキサマーと親水性ポロキサマー）対ラパマイシン比を有することができる。一般に、当該比は、すべて重量ベースで、一般的には約 100 : 1 ~ 約 1 : 1 であり、典型的には約 75 : 1 ~ 約 2 : 1 であり、好ましくは約 60 : 1 ~ 約 20 : 1 であり、より好ましくは約 50 : 1 ~ 40 : 1 である。

【0027】

本発明のラパマイシン組成物は、Carr 指数が約 20 未満、好ましくは約 10 未満、最も好ましくは約 5 以下である、乾燥した流動し圧縮性を有する粉末である。これほどの流動性は、有機溶媒ではなく水を用いて作製された同一のブロックコポリマー混合物がはるかに高い Carr 指数を呈することを考えると、予想外である。結果的に、当該組成物は、予想外に望ましい圧縮性を呈する。

【0028】

さらに、用いられる疎水性ポロキサマーは液体であるが用いられる親水性ポロキサマーは蠟状の固体であることを考えると、当該組成物が自由流動性を有することは、予想外である。

【0029】

本発明のラパマイシン組成物は、治療用量を患者にもたらしことができるように十分な量の活性成分を含み、その量は、当業者が容易に決定できる。正確な用量は、対象の年齢、サイズ、性別、及び状態、並びに治療しようとする障害の重症度などによって異なるであろうし、医師の裁量に任されるであろうということは、理解されよう。

【0030】

ポロキサマー賦形剤を混合したものとラパマイシンに加え、本発明の医薬組成物は、他の薬学的に許容される賦形剤、例えば、糖、ポリアルコール、可溶性ポリマー、塩、及び脂質をさらに含有することができる。用いることができる適当な糖及びポリアルコールとしては、限定するものではないが、乳糖、ショ糖、マンニトール、及びソルビトールが挙げられる。用いることができる可溶性ポリマーの実例（illustrative）は、ポリオキシエチレン、ポロキサマー、ポリビニルピロリドン、及びデキストランである。有用な塩としては、限定するものではないが、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、及び塩化カルシウムが挙げられる。用いることができる脂質としては、限定するものではないが、脂肪酸エステル、糖脂質、及びリン脂質が挙げられる。典型的には、そのような追加的な賦形剤は、乾燥したポリオキサマー（polyoxamer）/ラパマイシン組成物とブレンドされる。

【0031】

典型的には、本発明の組成物は、アルカリ環境におけるラパマイシンの分解を防止する安定化剤をさらに含む。製剤がアルカリ性にならないようにするいかなる薬学的に許容される pH 調整剤を用いてもよい。そのような安定化剤の例としては、アスコルビン酸、乳酸、及びクエン酸が挙げられ、クエン酸がとりわけ好ましい。

【0032】

本発明の乾燥し、流動性及び圧縮性のあるラパマイシン組成物は、

a . (i) 疎水性のポリ（エチレンオキシド）- ポリ（プロピレンオキシド）- ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、(ii) 親水性のポリ（エチレンオキシド）- ポリ（プロピレンオキシド）- ポリ（エチレンオキシド）ブロックコポリマーと、(iii) ラパマイシンとを有機溶媒中で混合して有機混合物を形成するステップ、及び

b . 該有機混合物を乾燥させるステップ

を含む方法により調製できる。

【0033】

好ましくは、本組成物は、

(A) ラバマイシンを、

i. a : b の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 2 0 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 9 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー、

ii. a : b の w / w 比率が約 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が約 2 7 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 9 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー、

iii. a : b の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 7 , 7 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー、

iv. a : b の w / w 比率が約 1 : 3 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 4 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 2 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー、並びに

v. a : b の w / w 比率が約 1 : 4 以上である (a) 平均分子量が約 3 6 5 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 8 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー及び (b) 平均分子量が約 1 2 , 6 0 0 であり疎水性物質の重量パーセントが約 3 0 % であるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマー

からなる群から選択されるポリ (エチレンオキシド) - ポリ (プロピレンオキシド) - ポリ (エチレンオキシド) ブロックコポリマーの組合せと有機溶媒中で混合して有機混合物 (mixture) を形成すること、及び

(B) 該有機混合物を乾燥させること
により形成される。

【0034】

最も好ましくは、当該組成物は、

a. ラバマイシンを、

i. w / w 比率が約 1 : 4 以上である Pluronic L61 と Pluronic F127 の混合物、

ii. w / w 比率が約 1 : 3 以上である Pluronic L81 と Pluronic F127 の混合物、

iii. w / w 比率が約 1 : 4 以上である Pluronic L92 と Pluronic F87 の混合物、

iv. w / w 比率が約 1 : 3 以上である Pluronic L92 と Pluronic F108 の混合物、

及び

v. w / w 比率が約 1 : 4 以上である Pluronic L92 と Pluronic F127 の混合物

からなる群から選択される 1 又は 2 以上の構成要素と、有機溶媒を用いて混合して有機組成物を形成すること、及び

b. 該有機組成物を乾燥させること
により調製される。

【0035】

用いることができる好ましい有機溶媒としては、アルコール、とりわけエタノール、及び、ハロゲン化炭化水素、とりわけジクロロメタンが挙げられる。混合は、室温及び室圧で (at room temperature and pressure) 典型的に実施されるが、それより高い又は低い温度及び / 又は圧力を用いてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

ある特定の実施形態において、少量の水を有機溶媒とブレンドすることが有用である場合がある。典型的には、そのような状況においては、水は、水 / 有機溶媒混合物の約 2 5 重量 % 未満、好ましくは約 1 0 重量 % 未満を占める。

【 0 0 3 7 】

いかなる従来の乾燥方法も利用できる。好ましい乾燥方法は、真空中での乾燥、及び、噴霧乾燥である。これらの方法を利用する際は、それらを行うための従来の手法のいずれを用いてもよい。

【 0 0 3 8 】

ある特定の実施形態において、ラパマイシンは、ポロキサマー / 有機溶媒混合物が乾燥される前にラパマイシンを当該混合物に加えることにより、混合されたポロキサマー賦形剤中に組み込むことができる。他の実施形態において、ラパマイシン組成物は、ラパマイシンを、予め形成された流動性の粉末賦形剤とブレンドすることにより、形成できる。

【 0 0 3 9 】

本発明は、次に記載する本発明の実施例によりさらに例証できるが、これらの実施例は、単に例証の目的で含めるものであり、特に指示がない限り、本発明の範囲を限定することを意図したものではないことは理解されよう。本明細書、実施例、及び特許請求の範囲におけるすべてのパーセント、比、及び部数は、特に明記しない限り、重量ベースであり、近似値である。

[実施例]

【 実施例 1 】

【 0 0 4 0 】

A B C 流出機構の阻害剤としてのPluronicの効果。

M C F - 7 A D R アドリアマイシン抵抗性細胞のコンフルエントな単層を洗浄し、トリプシン (trypsin) - E D T A でトリプシン処理し、p H 7 . 2 の P B S で洗浄した。洗浄後の細胞を、チューブ 1 本当たり 5×10^5 細胞 (5 0 0 マイクロリットル) として、5 m l のポリスチレンチューブ中に撒いた。チューブを 1 2 0 0 R P M で遠心分離し、P B S をデカントした。次いで細胞を、以下の表 1 に列挙するとおり、5 0 0 n M のローダミン 123 と多様な濃度の Pluronic とを含有する P B S に再懸濁させたが、この際、Pluronic を含有しない参照試料及び 0 . 0 5 % の L61 を含有する参照試料を、各試験組に含めた。すべての試料を調製し、3 連で試験したが、提示されている結果は、その平均を表すものである。細胞は、3 7 ° C にて 5 % C O ₂ で 4 5 分間インキュベートした。インキュベーションの後、試料を 4 ° C に冷却し、1 2 0 0 R P M で遠心分離し、4 m l の冷 P B S で 1 回洗浄し、5 0 0 マイクロリットルの冷 P B S に再懸濁させた。1 ウェル当たり 3 0 0 マイクロリットルの細胞懸濁液を 9 6 ウェルのポリスチレンプレート中に移し、 E_{485} 4 8 5 n m、及び発光 E_{530} 5 3 0 n m で蛍光を測定した。Pluronic を含有しない試料の蛍光に対する、Pluronic でインキュベートした試料の蛍光の増加を、ローダミン 123 の取込みの増強と解釈する。この増強を、Pluronic L61 の 0 . 0 5 % 溶液によりもたらされた効果に対して正規化する。

【 0 0 4 1 】

【表 1】

表1:PluronicがMCF/ADR細胞中へのローダミン123の取込みに及ぼす効果

Pluronic	Pluronic濃度[%]							等価濃度*	効力**
名称	0.0005	0.0015	0.005	0.015	0.05	0.15	0.5		
	相対的なローダミン123の取込み増強								
L31	0.011	0.000	0.044	0.261	0.455	0.588	0.657	0.13%	4
L61	0.014	0.055	0.483	0.854	1.000	1.053		0.007%	70
L62	0.047	0.007	0.088	0.602	1.183			0.014%	35
L64		0.021	0.032	0.167	0.646	0.907		0.04%	11
L81	0.055	0.253	0.938	1.228	1.091			0.003%	162
P84		0.008	0.001	0.026	0.316	0.925		0.09%	6
P85		0.009	0.035	0.065	0.215	0.469	0.564	0.5%	1
L92	0.012	0.092	0.669	1.251				0.004%	115
L101		0.028	0.206	0.999	1.095			0.01%	53
P103		0.039	0.137	0.292	1.367			0.024%	21
P104		0.000	0.059	0.106	0.171	0.290	0.690	0.4%	1
L121		0.039	0.079	0.260	0.849	0.947		0.03%	15
P123		0.000	0.010	0.053	0.634	1.115	1.141	0.05%	11

*等価濃度:0.5%のPluronic P85と等価な効力のポリマー濃度であり、実験データの内挿から決定した

**0.5%のPluronic P85に対する、ローダミン123の取込み増強における効力

【0042】

上の結果から、POE-POP-POEという構造の多元ポリマー(multiple polymer)は、MCF-7 ADR細胞へのローダミン123の取込み増強をもたらすことが実証され、これらの細胞におけるABC流出機構が阻害されると解釈される。とりわけ有効なPluronicは、L81、L92、及びL61である。

【実施例2】

【0043】

Pluronic混合物の付着性

以下に列挙するPluronicの混合物を、メタノール又はジクロロメタンのいずれかを溶媒として用い、下記の手順を用いて調製した。以下の表2に記載されているように、正確に計量された量のPluronicを、目盛付きのプラスチックバイアルに入れた。無水のエタノール又はジクロロメタンのいずれか5mLを各バイアルに加え、均質になるまで材料を混合した。次いで、この混合物をSpeedVacシステムに入れ、こぼれないように試料を遠心分離しながら、減圧下で溶媒を除去した。残りの材料をガラス棒で粉碎して、固体を粉末に変換させた。続いて、各バイアルから材料を、逆さまにしたバイアルをタッピングすることにより別の計量された容器中に移し、移された量を重量ベースで決定した。材料は、質量の少なくとも95%が移されていれば非付着性とみなした。結果を以下の表2に列挙する。

【0044】

【表 2】

表2

番号	疎水性		親水性		比率	エタノール	ジクロロメタン
		[g]		[g]	(w/w)	付着性	付着性
1	L61	0.11	F127	0.89	1:8	なし	なし
2	L61	0.20	F127	0.80	1:4	なし	なし
A1	L61	0.25	F127	0.75	1:3	あり	あり
A2	L61	0.33	F127	0.67	1:2	あり	あり
3	L81	0.11	F127	0.89	1:8	なし	なし
4	L81	0.20	F127	0.80	1:4	なし	なし
B1	L81	0.25	F127	0.75	1:3	あり	あり
B2	L81	0.33	F127	0.67	1:2	あり	あり
5	L92	0.10	F87	0.90	1:9	なし	なし
6	L92	0.11	F87	0.89	1:8	なし	なし
7	L92	0.20	F87	0.80	1:4	なし	なし
C1	L92	0.25	F87	0.75	1:3	あり	あり
C2	L92	0.33	F87	0.67	1:2	あり	あり
8	L92	0.10	F108	0.90	1:9	なし	なし
9	L92	0.11	F108	0.89	1:8	なし	なし
10	L92	0.20	F108	0.80	1:4	なし	なし
D1	L92	0.25	F108	0.75	1:3	なし	あり
D2	L92	0.33	F108	0.67	1:2	あり	あり
11	L92	0.10	F127	0.90	1:9	なし	なし
12	L92	0.11	F127	0.89	1:8	なし	なし
13	L92	0.20	F127	0.80	1:4	なし	なし
14	L92	0.25	F127	0.75	1:3	なし	なし
E1	L92	0.33	F127	0.67	1:2	あり	あり

【0045】

上の結果から、本発明の組成物は、流動性のある、非付着性の粉末であることが実証される。

【実施例 3】

【0046】

Pluronic混合物の圧縮性（Carr指数により示す）

上で作製した非付着性の組成物のそれぞれのかさ密度（ ρ_B ）、タップ密度（ ρ_T ）を測定し、Carr指数 $C = 100 * (1 - \rho_B / \rho_T)$ を計算した。対照として、水を溶媒として用いて同一の組成物を調製し、続いてこの水溶液を凍結乾燥させた。当該組成物のCarr指数を、同様に計算した。当該測定の結果を以下の表 3 に示す。

【0047】

10

20

30

40

【表 3】

表3

番号	疎水性	[g]	親水性	[g]	比率 (w/w)	Carr指数		
						エタノール	ジクロロメタン	水
1	L61	0.11	F127	0.89	1:8	5.26	10.00	22.3
2	L61	0.20	F127	0.80	1:4	16.67	9.09	28.0
3	L81	0.11	F127	0.89	1:8	0.00	5.00	16.8
4	L81	0.20	F127	0.80	1:4	0.00	8.00	22.0
5	L92	0.10	F87	0.90	1:9	5.00	0.00	20.0
6	L92	0.11	F87	0.89	1:8	5.00	0.00	31.4
7	L92	0.20	F87	0.80	1:4	9.09	8.70	28.6
8	L92	0.10	F108	0.90	1:9	8.70	5.00	13.0
9	L92	0.11	F108	0.89	1:8	8.70	10.00	13.6
10	L92	0.20	F108	0.80	1:4	8.33	5.00	23.2
11	L92	0.10	F127	0.90	1:9	5.26	5.00	10.0
12	L92	0.11	F127	0.89	1:8	5.00	5.00	16.0
13	L92	0.20	F127	0.80	1:4	5.26	5.00	24.6
14	L92	0.25	F127	0.75	1:3	0.00	13.04	28.9

【0048】

上の結果から、本発明の方法により作製した粉末の方が、予想外に低いCarr指数を呈し、したがって圧縮性が高いということが示される。

【実施例4】

【0049】

ラパマイシン組成物の調製

1グラムのラパマイシンを25mlのエタノールに溶解した。その後、この溶液を、20%のF-127のエタノール/水混合物(97/3 V/V)溶液200mlに溶解した5グラムのL-92と混合した。この溶液を、常に攪拌しながら20~25℃で30分間インキュベートした。speed vacを使用してエタノールを除去し、高真空を用いて製剤をさらに乾燥させた。

【0050】

製剤の組成：

F-127 40.0g

L-92 5.0g

ラパマイシン 1.0g

【実施例5】

【0051】

F-127とL-92とクエン酸とを用いたラパマイシン組成物の調製

1グラムのラパマイシンを25mlのエタノールに溶解した。その後、この溶液を、20%のF-127のエタノール/水混合物(97/3 V/V)溶液200mlに溶解した5グラムのL-92及び2グラムのクエン酸と混合した。この溶液を、常に攪拌しながら20~25℃で30分間インキュベートした。speed vacを使用してエタノールを除去し、高真空を用いて製剤をさらに乾燥させた。

【0052】

製剤の組成：

F-127 40.0 g

L-92 5.0 g

ラパマイシン 1.0 g

クエン酸 2.0 g

【実施例6】

【0053】

F-127とL-92とクエン酸とを用いたラパマイシン組成物の調製

1グラムのラパマイシンを25mlのエタノールに溶解した。その後、この溶液を、20%のF-127のエタノール/水混合物(97/3 V/V)溶液200mlに溶解した5グラムのL-92及び2グラムのクエン酸と混合した。この溶液を、常に撹拌しながら20~25℃で30分間インキュベートした。speed vacを使用してエタノールを除去し、高真空を用いて製剤をさらに乾燥させた。この溶液を蒸留水に溶解し、凍結乾燥させた。

【0054】

製剤の組成：

F-127 40.0 g

L-92 5.0 g

ラパマイシン 1.0 g

クエン酸 2.0 g

【実施例7】

【0055】

製剤の溶解性及び安定性

実施例4~6に従って調製した固形製剤23mgを、1mlの水を加えることにより再構成した。すべての試料の溶解性を、ボルテックスにかけながら試料を混合することにより試験した。溶解後の試料を、目視検査した。結果を表4に示す。

【0056】

【表4】

表4

実施例	再構成した溶液の観察(時間)			
	0	2	3	8
4	清澄	清澄	清澄	混濁
5	清澄	清澄	清澄	清澄
6	清澄	清澄	清澄	清澄

【0057】

この結果から、本発明の圧縮性のラパマイシン製剤は速やかに溶解するであろうということが示される。この結果からは、クエン酸の安定化効果も実証される。

【実施例8】

【0058】

ラパマイシン製剤のバイオアベイラビリティ

上の実施例5に記載されている方法及び成分を用いて、ある量の「ポリマー状ラパマイシン」を調製した。対照として、製剤化されていないラパマイシンを含む「遊離ラパマイシン」組成物も調製した。

【0059】

ポリマー状ラパマイシン製剤を、非近交系の雌のICRマウスの2つの群に、単回投与として(経口又は静脈内のいずれかで)投与した。遊離ラパマイシンは、第3群のみに経

口投与した。

【 0 0 6 0 】

定期的に、すなわち以下の表 5 に示してある時点で、各群のマウス 3 匹から血液試料を採取した。全血を E D T A - 血液チューブ中に回収し、数回上下逆転させてから、実験期間を通じて、遮光容器 (dark container) 中の氷上で 0 にて保存した。実験の終了時点で、すべての試料は、保存のために - 7 0 に置いた。ラパマイシンは光感受性であることから、製剤化した薬物及び血液試料は、実験期間を通じて常に遮光した。

【 0 0 6 1 】

個々のマウスのデータを用いて薬物動態学的解析を実施したが、この解析のために、PK Solutionsソフトウェア (Version 2.0) を用いて、各群について平均値及び平均値の標準誤差 (S E M) を計算した。当該解析の結果を以下の表 5 に要約する。

【 0 0 6 2 】

【表 5】

表5:異なる時点における全血中のラパマイシンの濃度

	ポリマー状 ラパマイシン 静脈内、0.4 mg/kg	ポリマー状 ラパマイシン 経口4mg/kg	遊離ラパマイシン 経口4mg/kg
時間(時間)	濃度(ng/ml)	濃度(ng/ml)	濃度(ng/ml)
0.04	958	測定せず	測定せず
0.25	532	656	ND
0.5	476	500	ND
1	316	400	ND
2	247	480	ND
4	217	200	ND
8	76	173	ND
16	50	11	ND
24	21	16	ND

ND:検出せず

【 0 0 6 3 】

上のデータは、ポリマー状ラパマイシン製剤が、ラパマイシンの安定性とバイオアベイラビリティの両方を顕著に増強し、当該薬物の経口投与を可能にすることを示している。

フロントページの続き

- (74)代理人 100131093
弁理士 堀内 真
- (74)代理人 100150902
弁理士 山内 正子
- (74)代理人 100177714
弁理士 藤本 昌平
- (74)代理人 100141391
弁理士 園元 修一
- (74)代理人 100198074
弁理士 山村 昭裕
- (72)発明者 ピエトルジンスキー グルツェゴルツ
カナダ国 ケベック エイチ１エヌ １ピー２ デュガス６２３０
- (72)発明者 アラクホフ バレリー
カナダ国 ケベック エイチ９イー １ケーシー アイルビザード テラスボードン１
- (72)発明者 パテル キショール
カナダ国 ケベック エイチ９ケー １エス７ ピエフェフォンス デラモランディエール４９８
８

審査官 今村 明子

- (56)参考文献 特表２００８－５３２９５３（ＪＰ，Ａ）
特表２００２－５０２８２５（ＪＰ，Ａ）
特表２００９－５２７５０５（ＪＰ，Ａ）
特表平１１－５０９２２３（ＪＰ，Ａ）
特開平１０－２５９１３１（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
B 0 1 F 1 7 / 0 0