

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5089004号
(P5089004)

(45) 発行日 平成24年12月5日(2012.12.5)

(24) 登録日 平成24年9月21日(2012.9.21)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	9/19 (2006.01)	A 6 1 K	9/19
A 6 1 K	47/40 (2006.01)	A 6 1 K	47/40
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10

請求項の数 1 (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願2002-88076 (P2002-88076)
 (22) 出願日 平成14年3月27日(2002.3.27)
 (62) 分割の表示 特願平11-503686の分割
 原出願日 平成10年6月2日(1998.6.2)
 (65) 公開番号 特開2002-332234 (P2002-332234A)
 (43) 公開日 平成14年11月22日(2002.11.22)
 審査請求日 平成17年6月2日(2005.6.2)
 審判番号 不服2010-10878 (P2010-10878/J1)
 審判請求日 平成22年5月21日(2010.5.21)
 (31) 優先権主張番号 9713149.4
 (32) 優先日 平成9年6月21日(1997.6.21)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(73) 特許権者 593141953
 ファイザー・インク
 アメリカ合衆国10017ニューヨーク州
 ニューヨーク市イースト・フォーティーセ
 カンド・ストリート235
 (74) 代理人 100096666
 弁理士 室伏 良信
 (72) 発明者 ハーディング, ヴァレリー・デニス
 イギリス国 ケント シーティー13・9
 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲー
 ト・ロード, ファイザー・セントラル・リ
 サーチ

最終頁に続く

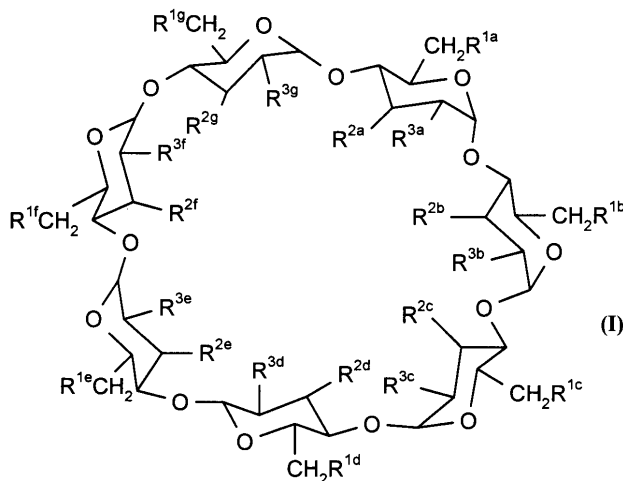
(54) 【発明の名称】 ポリコナゾールを含有する薬剤製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ポリコナゾールと、式I；

【化1】



【式中、R^{1a-g}、R^{2a-g}、及びR^{3a-g}は独立的にOH又はO(CH₂)₄SO₃Hを表す；

但し、 R^{1a-g} の少なくとも1つは $O(CH_2)_4SO_3H$ を表す]で示されるシクロデキストリン誘導体のナトリウム塩[存在する各 $O(CH_2)_4SO_3H$ がナトリウム塩である]とを含む薬剤製剤であって、

当該式Iのシクロデキストリン誘導体の分子当りの $O(CH_2)_4SO_3H$ 基の平均数は6.1~6.9の範囲内であり、

当該式Iのシクロデキストリン誘導体が1:1から1:10までのポリコナゾール:シクロデキストリン誘導体のモル比率で存在し、および、

当該製剤は凍結乾燥されている、

当該製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンを含む新規なポリコナゾール薬剤製剤に関する。

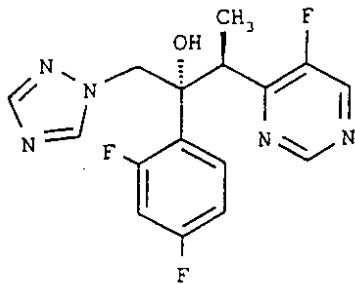
【0002】

【従来の技術】

ポリコナゾールはヨーロッパ特許出願第0440372号に開示されている(実施例7参照)。これは下記構造を有し；

【0003】

【化2】



真菌感染症の治療に有用である。ポリコナゾールは低い水溶性(0.2 mg/ml @ pH 3)を有し、水中で不安定である(加水分解のレトロ-アルドール生成物の組換えから不活性エナンチオマーが形成される)。したがって、十分な貯蔵寿命を有する静脈内注射製剤の開発は困難である。これらの問題は、この化合物が例えば油、界面活性剤又は水混和性補溶媒のような慣用的手段によって一般に可溶化されないことを意味する半極性(log D = 1.8)であることによって拡大される。

【0004】

ヨーロッパ特許出願第0440372号は、これに開示される化合物がシクロデキストリンによって製剤化されうるが；この場合に、誘導体化されない又は代謝されないシクロデキストリンが身体に対して有害な影響を及ぼすので、シクロデキストリンが特に非経口的投与されるときに薬剤賦形剤として不適切であると述べている。

【0005】

国際特許出願WO91/11172は、式Aのスルホアルキルエーテルシクロデキストリン誘導体を開示している：

【0006】

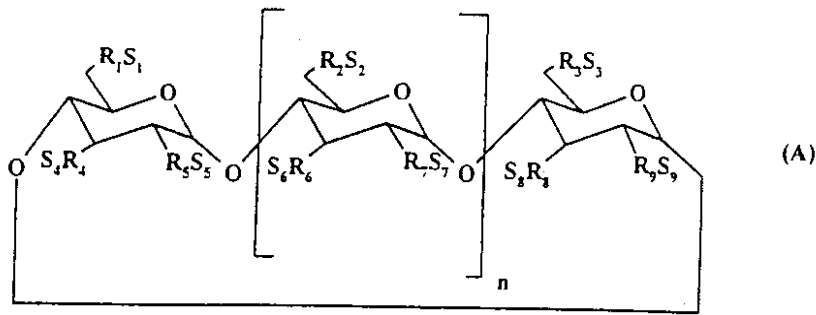
【化3】

10

20

30

40



式中、

n は 4、5、又は 6 であり；

$R_1 \sim R_9$ は独立的に O^- 又は $O - (C_2 - C_6 \text{アルキレン}) - SO^-$ を表す、但し、 R_1 と R_2 の少なくとも一方は $O - (C_2 - C_6 \text{アルキレン}) - SO^-$ である；

$S_1 \sim S_9$ は独立的に製薬的に受容されるカチオン（例えば、 H^+ 又は Na^+ ）を表す。

【0007】

【発明が解決しようとする課題および課題解決手段】

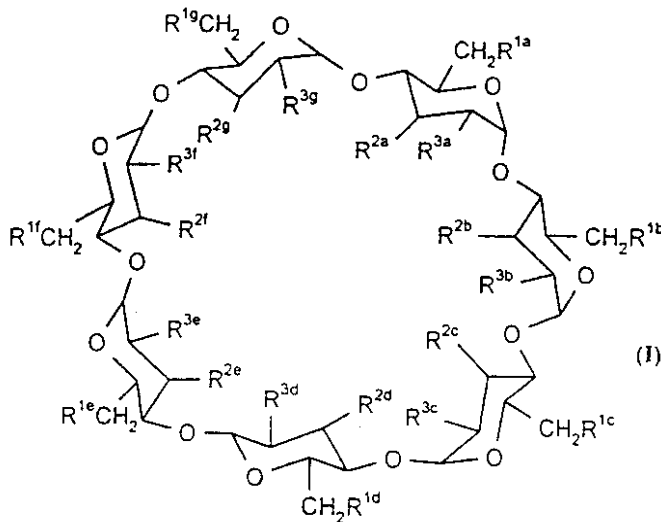
国際特許出願 WO 91 / 11172 に開示されている種類のスルホアルキルエーテルシクロデキストリン誘導体による分子カプセル封入によって、特に n が 5（ α -シクロデキストリン誘導体）であり、そのシクロデキストリン環がスルホブチル基によって置換されている場合に、水中のポリコナゾール溶解性が上昇されることが、今回判明した。

【0008】

したがって、本発明によると、ポリコナゾール又はその製薬的に受容される誘導体と、式 1：

【0009】

【化 4】



【式中、 R^{1a-g} 、 R^{2a-g} 、及び R^{3a-g} は独立的に OH 又は $O(CH_2)_4SO_3H$ を表す；但し、 R^{1a-g} の少なくとも 1 つは $O(CH_2)_4SO_3H$ を表す】

で示されるシクロデキストリン誘導体又はその製薬的に受容される塩とを含む薬剤製剤を提供する。

【0010】

特に重要な製薬的に受容される塩は $O(CH_2)_4SO_3H$ 基の塩、例えばナトリウム塩のようなアルカリ金属塩である。

好ましくは、式 I の分子当りの $O(CH_2)_4SO_3H$ 基の平均数は 6.1 ~ 6.9 の範囲内であり、例えば 6.5 である。このことは分子カプセル封入を強化して、ポリコナゾールの強化された溶解性を生じる。置換度を高めることはシクロデキストリンのキャピティ

10

20

30

40

50

の周囲の立体障害を高め、錯体形成効率を減ずると考えられるので、この効果は予期されなかった。

【0011】

存在する各 $O(C_2H_5)_4SO_3H$ がアルカリ金属塩（例えばナトリウム塩）の形状であることが好ましい。このことはポリコナゾールに対するアフィニティを高めるが、この効果は、ポリコナゾールが荷電されていないので、予測できない。

【0012】

好ましくは、この製剤は非経口投与用、例えば i.v. 投与用である。

ポリコナゾール - シクロデキストリン誘導体錯体の水性安定性は凍結乾燥によってさらに強化される。本発明に用いられるシクロデキストリン誘導体は、完成した凍結乾燥製品が安定性に不利な影響を与えずに高レベルの水分（3.0%まで）を受容することを可能にする。さらに、このようなシクロデキストリン誘導体の使用はポリコナゾールの不活性なエナンチオマーの形成を制御し、最少にする。

【0013】

一般に、本発明による静脈内及び筋肉内水性製剤では、ポリコナゾールは $5\text{ mg/ml} \sim 50\text{ mg/ml}$ 、例えば $10\text{ mg/ml} \sim 30\text{ mg/ml}$ の濃度で存在する。式 I のシクロデキストリン誘導体は 1:1 から 1:10 まで、例えば 1:2 ~ 1:7、特に 1:2 ~ 1:3 のポリコナゾール:シクロデキストリン誘導体のモル比率で存在する。製剤は使用前の貯蔵のために凍結乾燥（フリードライイング）することができ、必要時に水によって構成することができる。

【0014】

次の実施例では、スルホブチルエーテル - シクロデキストリンはシクロデキストリン分子当り 6.5 の平均スルホブチルエーテル置換度を有し、各スルホブチルエーテル単位はそのナトリウム塩として存在する。

【0015】

【実施例】

実施例 1 ポリコナゾールの i.v. 製剤

【0016】

【表 1】

成分	規格	mg/ml
ポリコナゾール	Pfizer	10,000
スルホブチルエーテルβ-シクロデキストリン	Pfizer	160,000
注射用水	Ph. Eur.	1000ml
		になるまで
	全体量	1000ml

方法

1. 絶えず攪拌しながら、注射水の最終量の 80% にスルホブチルエーテル - シクロデキストリン (SBECD) を加えて、SBECD の全てが溶解するまで攪拌を続ける。
2. ポリコナゾールを加えて、攪拌しながら溶解させる。
3. 注射水によって溶液を全体量にする。
4. 得られた溶液を滅菌 0.2 mm ナイロンフィルターに通して濾過して、滅菌容器に入れる。
5. 20 ml 量を滅菌フリーズドライイング・バイアルに入れて、栓をする。凍結乾燥する。

フロントページの続き

合議体

審判長 内藤 伸一

審判官 平井 裕彰

審判官 大久保 元浩

- (56)参考文献 特開平4 - 2 1 1 0 7 8 (J P , A)
特表平6 - 5 1 1 5 1 3 (J P , A)
特表平5 - 5 0 4 7 8 3 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K31/506

A61K47/40