

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-525105

(P2016-525105A)

(43) 公表日 平成28年8月22日(2016.8.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-526594 (P2016-526594)	(71) 出願人	505258715
(86) (22) 出願日	平成26年7月16日 (2014.7.16)		ベーリンガー インゲルハイム フェトメ
(85) 翻訳文提出日	平成28年1月18日 (2016.1.18)		ディカ ゲーエムベーハー
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/065204		Boehringer Ingelhei
(87) 国際公開番号	W02015/007760		m Vetmedica GmbH
(87) 国際公開日	平成27年1月22日 (2015.1.22)		ドイツ国 55216 インゲルハイム
(31) 優先権主張番号	13177268.3		アム ライン ビンゲル シュトラーセ
(32) 優先日	平成25年7月19日 (2013.7.19)		173
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100086771
			弁理士 西島 孝喜
		(74) 代理人	100088694
			弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人	100094569
			弁理士 田中 伸一郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 防腐エーテル化シクロデキストリン誘導体含有液体水性医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体；1種以上の水溶性防腐剤(好ましくはソルビン酸又はその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸又はその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される)；及び水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を含む防腐液体水性医薬組成物に関する。液体水性医薬組成物は、水溶液中でピモベンダン等の医薬的に活性な化合物の許容できる溶解性をもたらすし、それによってエーテル化シクロデキストリン誘導体の存在下で水溶性防腐剤がそれらの有効性を保持し、経口投与形での使用を可能にする。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体；
- 1種以上の水溶性防腐剤であって、

好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、

さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される、水溶性防腐剤；

及び

- 水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物であって、

好ましくは、15～25 の範囲の水中での前記少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の溶解性は以下：

前記少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、該化合物を可溶化するために化合物1グラム当たり100mLより多くの水を使用しなければならない場合は水難溶性であり；化合物1グラム当たり1000mLより多くの水を使用しなければならない場合は非常に水難溶性であり；化合物1グラム当たり10,000mLより多くの水を使用しなければならない場合は水不溶性である；のように定義され：かつ

好ましくはコルチコステロイド、特にプレドニゾンとそのプロドラッグ酢酸プレドニゾン、及びフルオロキノロン、特にシプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、ロメフロキサシン、グレパフロキサシン、ゲミフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン及びトロバフロキサシンを互いに独立に、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物から除外することを条件とする、医薬的に活性な化合物；

を含んでなる防腐液体水性医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物がさらに少なくとも1種の水溶性抗酸化剤を含み、前記水溶性抗酸化剤は、好ましくはアスコルビン酸若しくはその医薬的に許容できる塩、特にアスコルビン酸ナトリウム；クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその医薬的に許容できる塩、さらに好ましくはクエン酸ナトリウム；エリトルピン酸；フマル酸；リンゴ酸；モノチオグリセロール；リン酸；メタ重亜硫酸ナトリウム；メタ重亜硫酸カリウム；プロピオン酸；亜硫酸水素ナトリウム；亜硫酸ナトリウム；レスベラトロール、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸誘導体、特に没食子酸プロピル、又はその組合せ、最も好ましくはアスコルビン酸若しくはその医薬的に許容できる塩、クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその医薬的に許容できる塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、又はメタ重亜硫酸カリウムから成る群より選択される、請求項 1 に記載の液体医薬組成物。

【請求項 3】

前記医薬組成物がさらに少なくとも1種の水溶性ポリマー、好ましくは少なくとも1種の水溶性ポリマー及び少なくとも1種の水溶性抗酸化剤を含む、請求項 1 又は 2 に記載の液体医薬組成物。

【請求項 4】

前記1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体が、 -、 -、及び -シクロデキストリンエーテル、好ましくは下記化学式I

10

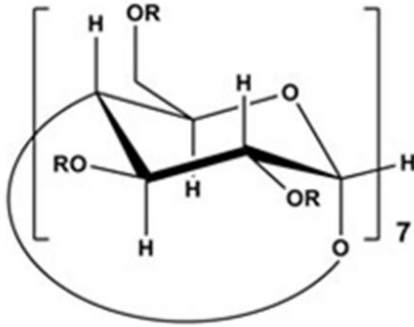
20

30

40

50

【化1】



10

(1),

(式中、残基Rは、互いに独立にヒドロキシアルキル基であり、残基Rの一部は任意に互いに独立にアルキル基であってよい)
を有するエーテル化 β -シクロデキストリンから成る群より選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

【請求項5】

前記1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体が、ヒドロキシエチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、好ましくはヒドロキシプロピル β -シクロデキストリンである、請求項1～4のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

20

【請求項6】

前記少なくとも1種の水溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース、HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタート並びにその組合せ又はコポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)から選択される、請求項3～5のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

【請求項7】

30

前記少なくとも1種の医薬的に活性な化合物が：

(i)ベンズイミダゾール誘導体、好ましくは置換ベンズイミダゾール誘導体、さらに好ましくはチアベンダゾール、フベリダゾール、オキシベンダゾール、パルベンダゾール、カンベンダゾール、メベンダゾール、フェンベンダゾール、フルベンダゾール、アルベンダゾール、オクスフェンダゾール、ノコダゾール、アステミソール及びピモベンダン、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグ、最も好ましくはピモベンダン及びその医薬的に許容できる塩；又は

(ii)オキシカム誘導体、好ましくは置換オキシカム誘導体、さらに好ましくはアンピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム及びメロキシカム、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグ、最も好ましくはメロキシカム及びその医薬的に許容できる塩；又は

40

(iii)イミダゾリノン誘導体、好ましくは置換イミダゾリノン誘導体、さらに好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグ、最も好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)及びその医薬的に許容できる塩；又は

(iv)グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、好ましくは置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、さらに好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩、ここで、前記医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベ

50

ンジル)-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との結晶性錯体であり、好ましくは前記1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである；

から選択される、請求項1～6のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

【請求項8】

前記組成物が、前記1種以上の水溶性防腐剤を0.05g/100mL～3.0g/100mL、さらに好ましくは0.10g/100mL～1.0g/100mL、最も好ましくは0.20g/100mL～0.40g/100mLの範囲で含有する、請求項1～7のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

【請求項9】

前記水溶性防腐剤と抗酸化剤の比が0.1～10、特に0.1～1.5、最も好ましくは0.2～0.8である、請求項2～8のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

10

【請求項10】

a)少なくとも1種の医薬的に活性な化合物であって、

置換ベンズイミダゾール又はその医薬的に許容できる塩の形態にある化合物、好ましくはチアベンダゾール、フベリダゾール、オキシベンダゾール、バルベンダゾール、カンベンダゾール、メベンダゾール、フェンベンダゾール、フルベンダゾール、アルベンダゾール、オクスフェンダゾール、ノコダゾール、アステミソール若しくはピモペンダン、又はその医薬的に許容できる塩、さらに好ましくはピモペンダン又はその医薬的に許容できる塩；

或いは置換オキシカム又はその医薬的に許容できる塩の形態にある化合物、好ましくはアンピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム及びメロキシカム、又はその医薬的に許容できる塩、さらに好ましくはメロキシカム又はその医薬的に許容できる塩；

20

或いは置換イミダゾリノン又はその医薬的に許容できる塩の形態にある化合物、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルホルニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)又はその医薬的に許容できる塩；

或いは置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体又はその医薬的に許容できる塩の形態にある化合物、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩、ここで、前記医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベン

30

ジル)-4-(-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは前記1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである；

b)1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体であって、エーテル化 -シクロデキストリンの形態にある前記誘導体、好ましくはヒドロキシエチル- -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、さらに好ましくはヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン(HP CD)；

c)1種以上の水溶性防腐剤であって、好ましくはソルビン酸若しくはその塩、安息香酸若しくはその塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、安息香酸若しくはその塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、最も好ましくはソルビン酸若しくはその塩である、水溶性防腐剤；

40

d)任意で、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸又はその医薬的に許容できる塩；クエン酸(無水及び/又は一水和物)又はその医薬的に許容できる塩；メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム又はレスベラトロール；及び

e)任意で、少なくとも1種の水溶性ポリマーであって、5,000～500,000g/モル、好ましくは10,000～300,000g/モル、さらに好ましくは15,000～200,000g/モル、さらに好ましくは

50

20,000 ~ 200,000g/モルのモル質量を有し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又はメチルセルロース、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)である前記水溶性ポリマー；
を含んでなる請求項3 ~ 9のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

【請求項11】

前記組成物が、

- a) 0.1g/100mL ~ 0.25g/100mLのピモベンダン又はその医薬的に許容できる塩；或いはメロキシカム又はその医薬的に許容できる塩；或いは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)又はその医薬的に許容できる塩；或いは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩；ここで、前記医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは前記1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである；
- b) 20g/100mL ~ 35g/100mLのヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン；
- c) 0.05g/100mL ~ 0.30g/100mLのヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)；
- d) 0.20g/100mL ~ 0.40g/100mLの水溶性防腐剤、好ましくはソルビン酸又はその塩；
- e) 0.3g/100mL ~ 1.0g/100mLの抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸又はその塩
- を含む、請求項3 ~ 10のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

10

【請求項12】

前記組成物のpHが2 ~ 10、好ましくは3 ~ 10、さらに好ましくは3 ~ 8、さらに好ましくは3 ~ 7、さらに好ましくは2.5 ~ 5、さらに好ましくは3 ~ 5、さらに好ましくは3.4 ~ 5、最も好ましくは3.4 ~ 4である、請求項1 ~ 11のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

20

【請求項13】

前記組成物が、経口及び/又は非経口投与用、好ましくは経口投与用である、請求項1 ~ 12のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

【請求項14】

治療が必要な対象、好ましくは動物、特にコンパニオンアニマル、さらに好ましくはウマ、イヌ又はネコ、モルモット、ハムスター、ウシ、ヤギ、ヒツジ、特にネコ又はイヌの、下記適応症：心疾患、特に肥大型心筋症、さらに特に心不全(HF)、うっ血性心不全(CHF)、急性CHF、非代償性心内膜症(DCE)、拡張型心筋症(DCM)、無症候性(潜在性)CHF、無症候性DCM、肥大型心筋症(HCM)、拘束型心筋症(RCM)、並びにHCM、RCM、DCM及び/又はUCMに起因する心不全の中から選択される疾患の治療方法で使用するための、請求項1 ~ 13のいずれか1項に記載の液体医薬組成物。

30

【請求項15】

請求項1 ~ 13のいずれか1項に記載の医薬組成物の製造方法であって、

- 少なくとも1種の医薬的に活性な化合物、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤、任意で1種以上の抗酸化剤及び任意で少なくとも1種の水溶性ポリマーを水に添加し、攪拌しながら混合する工程、
- pH調整剤を用いてpH値を調整する工程、

を含み、好ましくは、前記少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の添加後に前記1種以上の水溶性防腐剤を添加する、方法。

40

【請求項16】

- a) 請求項1 ~ 13のいずれか1項に記載の防腐液体水性医薬組成物；及び
- b) 心疾患、好ましくは心不全及び/又は肥大型心筋症の予防及び/又は治療のため、該予防又は治療が必要な対象に前記医薬組成物を使用すべきという情報を含む添付文書を含む、パーツのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

発明の分野

本発明は、医学、特に獣医学の分野に関する。特に、本発明は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤及び少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を含んでなる新規の防腐液体水性医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

シクロデキストリンは、6、7又は8個の(-1,4)結合D-グルコピラノシド単位を含有し、結果としてアルファ()-、ベータ()-及びガンマ()-シクロデキストリンとなる環状オリゴ糖である。一般に、シクロデキストリンは、水溶性薬物-シクロデキストリン錯体の形成を通じて種々の難溶性薬物/分子を可溶化できる医薬品賦形剤である(Loftsson T et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, 101(9): 3019-3032)。さらに詳細には、水溶液中のシクロデキストリンは、水不溶性又は水難溶性薬物分子の凍結乾燥成分を、疎水性であるシクロデキストリンの空洞中に取り込むことによって、該薬物と包接錯体を形成する(Brewster ME et al., Advanced Drug Delivery Reviews 2007, 59: 645-666)。しかしながら、非包接薬物-シクロデキストリン錯体が形成されることもある。シクロデキストリン濃度が高くなるほど、シクロデキストリン分子の凝集体及び自己組織化錯体の形成が増える。シクロデキストリン含有医薬組成物に伴うさらなる態様は自己組織化錯体の形成及び/又は凝集体の形成である(Messner M et al., International Journal of Pharmaceutics 2011, 408: 235-247)。該凝集体を可溶化及び安定化する賦形剤には、小イオン化分子、例えば有機酸及び塩基の塩がある。

シクロデキストリンを含む医薬組成物に伴う実質的な問題は、微生物の成長に備えて防腐される医薬組成物を製造することである。該防腐組成物は、複数回投与組成物を含有する容器の貯蔵に特に重要である。典型的な防腐剤を含む組成物は、標準的防腐剤有効性試験(例えばUSP <51>又はPharm. Eur. 5.1.3)に対処又は合格できないので、該防腐剤は該組成物中で通常濃度では相対的に有効でない。防腐剤はシクロデキストリンと錯体を形成し、結果として無効状態にされるか又は防腐剤としての有効性が減じると考えられる。従って、防腐剤は錯体形成によってその完全な活性を失う。防腐剤とシクロデキストリンとの間のこれらの錯体の形成は活性薬物の可溶性をさらに減じる(Loftsson T et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 1992, 18(13): 1477-1484)。

【0003】

特定のエーテル化-シクロデキストリン誘導体は、難溶性薬物の溶解性を改善することが知られている(WO 85/02767参照)。しかしながら、WO 85/02767には、10%濃度までのエーテル化-シクロデキストリン誘導体の使用が記載されているだけである。薬物とエーテル化-シクロデキストリン誘導体のモル比は1:6~4:1が企図された。上記比内でのフルベンダゾールの溶解度は30だけ増加した。しかしながら、当該処方は、ピモベンダン等の置換ベンズイミダゾール誘導体を含む医薬組成物の調製には適さない。

【0004】

さらなる従来技術は以下の通りである。

US 2004/152664は、シクロデキストリン誘導体とプレドニゾロンを含む組成物に関する。

WO 2004/089418は、4~7のpHの水溶性製剤を含むフルオロキノロンを扱う。

EP 1 920 785は、ピモベンダンとシクロデキストリンの錯体を含む液体製剤を開示する。Brewster ME et al.(Advanced Drug Delivery Reviews 2007, 59(7): 645-666)は、医薬可溶化剤としてのシクロデキストリンを記述する。

Bassani VL et al.(Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, 1996, 25(1-3): 149-152)は、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリン錯体形成によるアルペンダゾールの水溶性の向上に言及する。

Piel Gと共同研究者らの論文(Sciences Techniques et Pratiques STP Pharma Pratiques 1999, 9(3): 257-260)は、アルペンダゾールとシクロデキストリンの非経口及び経口製剤の開発を対象にする。

10

20

30

40

50

これは非経口用医薬組成物の開発を可能にするが、非防腐組成物の短い有効期間のため、それは経口用の複数回投与医薬組成物の開発は不可能である。厳しい耐性問題のリスクのため、また注射後の皮下組織の炎症が肉腫の発症の危険因子であると考えられるペットオーナーによる心配のためにも、経口医薬組成物の開発が非常に要望されている。

経口投与することができ、かつ動物が許容し、結果として動物、特にイヌ、ネコ及びウマ等のコンパニオンアニマルに対して薬物を使用しやすくする薬物(十分に良い食味)を調製することは、一部の動物の強い味覚のため特に困難である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従って、本発明の根底にある目的は、上述したように従来技術の問題を克服する医薬組成物を提供することである。特に、美味なpH値(例えば pH3)で水難溶性医薬活性化合物を含有する医薬組成物を提供して、それが必要な対象に妥当な形で投与すべきである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の概要

従って、

- 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体；

- 1種以上の水溶性防腐剤

(好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、

さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される)；

及び

- 水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物(好ましくは、15~25 の範囲の水中での少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の溶解性は以下：

少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、化合物を可溶化するために化合物1グラム当たり100mLより多くの水を使用しなければならない場合は水難溶性であり；化合物1グラム当たり1000mLより多くの水を使用しなければならない場合は非常に水難溶性であり；化合物1グラム当たり10,000mLより多くの水を使用しなければならない場合は水不溶性である；

のように定義され；かつ

好ましくはコルチコステロイド、特にプレドニゾロンとそのプロドラッグ酢酸プレドニゾロン(US 2004/152664参照)、及びフルオロキノロン、特にシプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、ロメフロキサシン、グレパフロキサシン、ゲミフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トロパフロキサシン等(WO 2004/089418参照)を互いに独立に、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物から除外することを条件とする)を含んでなる防腐液体水性医薬組成物を提供する。

【0007】

本発明は、治療が必要な対象、好ましくは動物、特にコンパニオンアニマル、さらに好ましくはウマ、イヌ又はネコ、モルモット、ハムスター、ウシ、ヤギ、ヒツジ、特にネコ又はイヌの、下記適応症：心疾患、特に肥大型心筋症、さらに特に心不全(HF)、うっ血性心不全(CHF)、急性CHF、非代償性心内膜症(DCE)、拡張型心筋症(DCM)、無症候性(潜在性)

10

20

30

40

50

CHF、無症候性DCM、肥大型心筋症(HCM)、拘束型心筋症(RCM)、並びにHCM、RCM、DCM及び / 又はUCMに起因する心不全の中から選択される疾患の治療方法で使用するための液体医薬組成物にも関する。

【0008】

医薬組成物の製造方法であって、

- 少なくとも1種の医薬的に活性な化合物、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤、任意で1種以上の抗酸化剤及び任意で少なくとも1種の水溶性ポリマーを水に添加し、攪拌しながら混合する工程、

- pH調整剤を用いてpH値を調整する工程

(好ましくは、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の添加後に1種以上の水溶性防腐剤を添加する)

を含んでなる方法にも関する。

本発明の対象は、

a)本発明の防腐液体水性医薬組成物；

及び

b)心疾患、好ましくは心不全及び / 又は肥大型心筋症の予防及び / 又は治療のため、該予防又は治療が必要な対象に医薬組成物を使用すべきという情報を含む添付文書を含む、パーツのキットでもある。

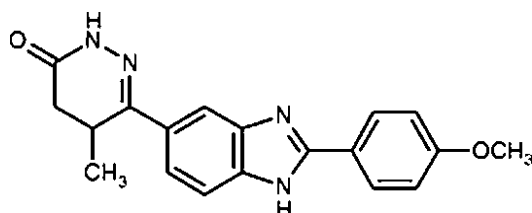
【0009】

本発明の医薬組成物が従来技術の欠点を克服できることは全く予想外である。ピモベンダン等の従来技術から知られている水に難溶性又は不溶性の医薬的に活性な化合物を含んでなる経口投与用の液体水性医薬組成物は、普通に達成される医薬的に活性な化合物の低濃度のため通常は好適でない。

既知の医薬的に活性な化合物は、参照によってその内容全体をここに援用するEP 0 008 391に開示されているピモベンダン(4,5-ジヒドロ-6-[2-(4-メトキシフェニル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-5-メチル-3(2H)-ピリダジノン)であり、下記式を有する。

【0010】

【化1】



【0011】

ピモベンダンは、動物、特にイヌにおいて例えば拡張型心筋症(DCM)又は非代償性心内膜症(DCE)に由来するうっ血性心不全(CHF)の治療用の周知化合物である(WO 2005/092343)。さらに、ピモベンダンはネコの肥大型心筋症の治療にも使用される(WO 2010/060874)。ピモベンダンは、ヒトの心血管治療用薬物製品としても認可されている。

EP 0 439 030及びWO 2005/08467に既に記載されているように、ピモベンダン薬物は水に溶けない：1gの薬物は10,000mLより多くの水に溶ける。pH7では、ピモベンダンは溶解度は、100mL当たりたった0.1mgである。

水溶液中のピモベンダンの溶解度は、pHに左右される。ピモベンダンの溶解度は、pH1~2.5では、さらに高いpH値(pH 3.0)よりかなり高い。しかしながら、該製剤の局所耐性及び食味並びに化学的安定性は許容できない。これは、約2.5以下のpHによってしか達成できない溶液中の薬物濃度を目標用量が必要とするという事実のためである。しかしながら、動物が嚥下しなければならない低体積とするためには、単純な水溶液中pH 3.0で可能であるより濃度が相当高くなければならない。従って、1.5mg/mLまでのピモベンダンを含むピモベンダン製剤は、pH7での溶解度を、経口投与用の従来技術の製剤では今まで達成されなかった約1000~1500倍に高める必要がある。

10

20

30

40

50

【0012】

それどころか、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を含んでなる本発明の防腐液体水性医薬組成物は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体の助けを借りて、ピモベンダン等の医薬的に活性な化合物の水溶液中での許容できる溶解度をもたらす。それによって、経口投与形の使用を可能にする、医薬的に活性な化合物の許容できる濃度が存在する。

さらに、存在する1種以上の水溶性防腐剤は、本発明の医薬組成物の所要の有効期間にわたって微生物防腐の許容できる効力を保証する。

さらに、かつ絶対的に予想外に、上記水溶性防腐剤は、エーテル化シクロデキストリン誘導体の存在下でそれらの有効性を保持する。すなわち、含まれる水溶性防腐剤は、シクロデキストリン成分の存在下で実質的な防腐効力を有する。

本発明の防腐液体医薬組成物は、経口投与用に製剤化し得るので、注射後の皮下組織の炎症のような非経口投与の欠点である副作用を回避することができる。さらに、本組成物は、非経口投与の場合のように、獣医が投与しなくてよい。

また本発明の医薬組成物中に存在する高濃度の十分美味なエーテル化シクロデキストリン誘導体のため、動物患者に投与する場合の食味が良いらしいことが分かる。

さらに、水溶性ポリマー及び/又は抗酸化剤等のいくつかの賦形剤の添加は、使用できる医薬的に活性な化合物の濃度をさらに高め及び/又は水溶性防腐剤の防腐有効性を妨げることなく液体医薬組成物をさらに安定化するために有利であることが分かった。

【0013】

発明の詳細な説明

本発明の実施形態をさらに詳細に述べる前に、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用する場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、明白にそうでないと指示していない限り、複数の言及を包含する。

特に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、この発明が属する技術分野の当業者が普通に理解するのと同じ意味を有する。全ての所与の範囲及び値は、特に指定しないか又は当業者が知らない限り1~5%変動し得るので、通常は説明及び請求項から用語「約」を省略した。ここに記載のものと同様又は等価ないずれの方法及び材料をも本発明の実施又は試験で使用できるが、今は好ましい方法、装置、及び材料を記載する。本明細書に記載の全ての出版物は、本発明に関連して使用できる物質、賦形剤、担体、及び方法論を該出版物に報告されたように説明及び開示する目的で参照することによってここに援用される。ここに記載のいずれも、本発明が先行発明の理由で該開示に先行する権利を与えられないとの承認と解釈すべきでない。

本発明は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体及び少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を含んでなる医薬組成物が、上記欠点が生じることなく、防腐可能であり、特に含まれる水溶性防腐剤がシクロデキストリン成分の存在下で実質的な防腐効力を有するという驚くべき予想外の観察に基づいている。

【0014】

本発明によれば、防腐液体水性医薬組成物が提供される。用語「水性」は、医薬組成物が溶媒として水を含み、それによって1種以上の追加溶媒が任意に存在してもよいという意味に理解するものとする。好ましい一実施形態によれば、水は該医薬組成物の唯一の溶媒である。

液体水性医薬組成物は、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を含む。欧州薬局方によれば、15~25 の範囲の水中の化合物の溶解性は以下のように定義される。

化合物1グラム当たりの溶媒 (mL)

非常に容易に溶ける	< 1
容易に溶ける	1 ~ 10
可溶性	> 10 ~ 30
ほとんど溶けない	> 30 ~ 100

10

20

30

40

50

難溶性	> 100 ~ 1,000
非常に難溶性	> 1,000 ~ 10,000
水不溶性	> 10,000

【0015】

従って、本発明によれば、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である。好ましくは、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、化合物を可溶化するために化合物1グラム当たり100mLより多くの水を使用しなければならない場合は水難溶性であり；化合物1グラム当たり1,000mLより多くの水を使用しなければならない場合は非常に水難溶性であり；化合物1グラム当たり10,000mLより多くの水を使用しなければならない場合は水不溶性である。

10

少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、好ましくはベンズイミダゾール誘導体である。ベンズイミダゾール誘導体は、好ましくは置換ベンズイミダゾールである。本明細書で使用する用語「置換ベンズイミダゾール」は、限定するものではないが、チアベンダゾール、フベリダゾール、オキシベンダゾール、バルベンダゾール、カンベンダゾール、メベンダゾール、フェンベンダゾール、フルベンダゾール、アルベンダゾール、オクスフェンダゾール、ノコダゾール、アステミソール(astemisol)及びピモペンダン、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグを意味する。最も好ましくは、本明細書で使用する用語ベンズイミダゾール誘導体は、ピモペンダン、又はその任意の医薬的に許容できる塩を意味する。

20

【0016】

別の態様では、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、好ましくはオキシカム誘導体である。オキシカム誘導体は、好ましくは置換オキシカムである。本明細書で使用する用語「置換オキシカム」は、限定するものではないが、アンピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム及びメロキシカム、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグを意味する。最も好ましくは、本明細書で使用する用語オキシカム誘導体は、メロキシカム、又はその任意の医薬的に許容できる塩を意味する。

30

別の態様では、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、好ましくはイミダゾリノン誘導体である。イミダゾリノン誘導体は、好ましくは置換イミダゾリノンである。本明細書で使用する用語「置換イミダゾリノン」は、限定するものではないが、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグを意味する。最も好ましくは、本明細書で使用する用語イミダゾリノン誘導体は、1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)、又はその任意の医薬的に許容できる塩を意味する。

40

別の態様では、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物は、好ましくはグルコピラノシル置換ベンゼン誘導体である。グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体は、好ましくは置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体である。本明細書で使用する用語「置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体」は、限定するものではないが、1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、その医薬的に許容できる塩、誘導体、代謝物又はプロドラッグを意味する。最も好ましくは、本明細書で使用する用語グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体は、1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩を意味し、この医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらにはL-プロリンである。

【0017】

本発明の液体水性医薬組成物は、ここに開示する少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を、特に置換ベンズイミダゾール、さらに特にピモペンダンの形態で、好ましくは0.01

50

g/100mL ~ 1g/100mL、さらに好ましくは0.05g/100mL ~ 0.5g/100mL、最も好ましくは0.1g/100mL ~ 0.25g/100mLの範囲で含有する。

経口医薬組成物に許容できるpH値では、ここに開示する医薬的に活性な化合物、好ましくはピモベンダン等の置換ベンズイミダゾールの低い水溶性のため、製剤に1種以上の可溶化賦形剤を添加する必要がある。

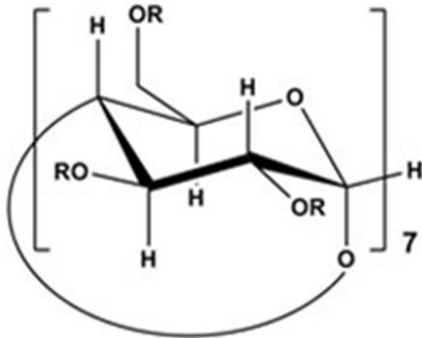
本発明では該可溶化賦形剤は1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体である。

本発明の液体水性医薬組成物は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体を、1種のエーテル化シクロデキストリン誘導体当たり好ましくは5g/100mL ~ 40g/100mL、さらに好ましくは10g/100mL ~ 35g/100mL、最も好ましくは20g/100mL ~ 35g/100mLの範囲で含有する。

本明細書で使用する用語「エーテル化シクロデキストリン誘導体」としては、限定するものではないが、 α -、 β -又は γ -シクロデキストリンエーテルが挙げられる。好ましくは、本明細書で使用する1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体は、エーテル化 α -シクロデキストリン、さらに好ましくは下記化学式Iのエーテル化 α -シクロデキストリンを意味する。

【0018】

【化2】



(I),

【0019】

式中、残基Rは、互いに独立にヒドロキシアルキル基であり、残基Rの一部は任意に互いに独立にアルキル基であってよい。好ましくは、残基Rが互いに独立にヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル又はジヒドロキシプロピル基である、式Iの部分的エーテル化 α -シクロデキストリンを使用する。任意に、残基Rの一部が例えばメチル又はエチル基であってよい。

α -シクロデキストリン分子に7~14個のメチル基を有する部分的メチル化 α -シクロデキストリンは、DE 31 18 218から知られているので、その使用は本発明に該当しない。

例えばメチル、エチル等のアルキル基のみを含む α -シクロデキストリンの部分的エーテルは、好ましくは以下に定義するように0.05~0.2という低い置換度を有する場合に特に本発明に適し得る。

さらに好ましくは、本明細書で使用する1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体は、ヒドロキシエチル α -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル α -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル α -シクロデキストリン、スルホブチル-エーテル α -シクロデキストリンである。

最も好ましくは、本明細書で使用する1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体は、欧州薬局方ではヒドロキシプロピルベータデクスと呼ばれるヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン(HP- β -CD)である。医薬品グレードのヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン(HP- β -CD)は、例えば商標Cavasol(登録商標)W7 HP Pharmaで市販され、Wacker, Germanyから注文可能である。

【0020】

α -シクロデキストリンは、7個のアンヒドログルコース単位から成る環構造を有する化

合物であり；それはシクロヘプタアミロースとも呼ばれる。7個の各グルコース環は、2、3、及び6位に、エーテル化していてもよい3個のヒドロキシ基を含有する。本発明に従って用いられる部分的にエーテル化された1種以上の α -シクロデキストリン誘導体では、これらのヒドロキシ基の部分のみがヒドロキシアルキル基でエーテル化され、任意でさらにアルキル基でエーテル化される。対応するアルキレンオキシドとの反応によって遂行できるヒドロキシアルキル基でエーテル化するときには、置換度はモル置換(MS)として、すなわち、アンヒドログルコース単位当たりのアルキレンオキシドのモルで表現される(米国特許第3,459,731号、4段と比較せよ)。本発明により使用する α -シクロデキストリンのヒドロキシアルキルエーテルでは、モル置換は好ましくは0.05~10、さらに好ましくは0.2~2である。約0.40~約1.50のモル置換が特に好ましい。アルキル基によるエーテル化は、グルコース単位当たりの置換度(DS)として直接表現することができ、上述したように完全置換では3である。本発明の範囲内では、好ましくは、ヒドロキシアルキル基に加えて、アルキル基、特にメチル又はエチル基をも0.05~2.0、さらに好ましくは0.2~1.5の置換度まで含む部分的エーテル化 α -シクロデキストリンを使用する。最も好ましくは、アルキル基による置換度は約0.5~約1.2である。

10

可溶化賦形剤としてヒドロキシプロピル α -シクロデキストリン(HP- α -CD)は非常に有利な効果を示し、結果としてピモベンダン又はその医薬的に許容できる塩等の使用すべき医薬的に活性な化合物の溶解度の最大の増加をもたらした。

【0021】

使用期間中の溶液中の微生物の成長を防止するため、1種以上の水溶性防腐剤を液体水性医薬組成物に添加する。従って、本発明の液体水性医薬組成物は1種以上の水溶性防腐剤を含む。1種以上の水溶性防腐剤は、好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される。さらに好ましい実施形態では、1種以上の水溶性防腐剤は、ソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される。ソルビン酸若しくはその塩が特に好ましい。

20

30

【0022】

本発明の液体水性医薬組成物は、好ましくは0.05g/100mL~3.0g/100mL、さらに好ましくは0.10g/100mL~1.0g/100mL、最も好ましくは0.20g/100mL~0.40g/100mLの範囲で1種以上の水溶性防腐剤を含有する。

上記水溶性防腐剤は、シクロデキストリン錯体から医薬的に活性な化合物を追い出さない。さらに、かつ絶対的に予想外に、エーテル化シクロデキストリン誘導体の存在下で上記水溶性防腐剤はそれらの有効性を保持する。

従って、上述した水溶性防腐剤は、特に獣医学で経口及び/又は非経口使用、好ましくは経口使用に適した防腐シクロデキストリン含有医薬組成物の提供を可能にする。

40

従って、一態様によれば、本発明は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤、及びここに開示する少なくとも1種の医薬的に活性な化合物(特に置換ベンズイミダゾール、さらに特にピモベンダンの形態)を含んでなり、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体が、 α -、 β -、及び/又は γ -シクロデキストリンエーテルから成る群より選択される、防腐液体水性医薬組成物に関する。

さらなる態様によれば、本発明は、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤、及びここに開示する少なくとも1種の医薬的に活性な化合物(特に置換ベンズイミダゾール、さらに特にピモベンダンの形態)を含んでなり、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体がエーテル化 α -シクロデキストリンである、上述

50

した通りの防腐液体水性医薬組成物に関する。好ましくは、当該エーテル化 β -シクロデキストリンはヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、又はジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンである。さらに好ましくは、当該エーテル化 β -シクロデキストリンは、欧州薬局方でヒドロキシプロピルベータデクスと呼ばれるヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン(HP- β -CD)である。

本発明の防腐液体水性医薬組成物は、1種以上の賦形剤を含んでよい。1種以上の賦形剤は、抗酸化剤、水溶性ポリマー、緩衝剤、pH調整剤、着色剤又は香料を含めた矯味成分から成る群より選択可能である。

好ましくは少なくとも1種の水溶性抗酸化剤及び/又は少なくとも1種の水溶性ポリマーを使用してよい。さらに好ましくは、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤及び少なくとも1種の水溶性ポリマーを賦形剤として添加する。

【0023】

好ましい実施形態では、本発明の液体水性医薬組成物は、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤及び/又は少なくとも1種の水溶性ポリマー、さらに好ましくは少なくとも1種の水溶性抗酸化剤及び少なくとも1種の水溶性ポリマーを含む。

従って、好ましい実施形態によれば、本発明は、下記

- 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、
- 1種以上の水溶性防腐剤

(好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、

さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される)；

- 水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物 (好ましくはコルチコステロイド、特にプレドニゾンとそのプロドラッグ酢酸プレドニゾン(US 2004/152664参照)、及びフルオロキノロン、特にシプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、ロメフロキサシン、グレパフロキサシン、ゲミフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トロパフロキサシン等(WO 2004/089418参照)を、互いに独立に、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である医薬的に活性な化合物から除外することを条件とする)；及び

- 少なくとも1種の水溶性抗酸化剤

を含んでなる防腐液体水性医薬組成物に関する。

【0024】

本発明によれば、水溶性防腐剤を安定化するためには水溶性防腐剤と抗酸化剤の組合せが特に好ましいので、液体水性医薬組成物が少なくとも1種の水溶性抗酸化剤を含むのが好ましい。水溶性である抗酸化剤は少数しか知られておらず、フリーラジカルスカベンジャー、還元剤及び/又はキレート剤のように問題になる。使用可能な水溶性抗酸化剤は、アスコルビン酸若しくはその医薬的に許容できる塩、特にアスコルビン酸ナトリウム；クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその医薬的に許容できる塩、特にクエン酸ナトリウム；エリトルビン酸；フマル酸；リンゴ酸；モノチオグリセロール；リン酸；メタ重亜硫酸ナトリウム；メタ重亜硫酸カリウム；プロピオン酸；亜硫酸水素ナトリウム；亜硫酸ナトリウム；レスベラトロール、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸誘導体、特に没食子酸プロピル、又はその組合せ、好ましくはアスコルビン酸若しくはその医薬的に許容できる塩、クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその医薬的に許容できる塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、又はメタ重亜硫酸カリウムを含む。アスコルビン酸又はその医薬

的に許容できる塩が特に好ましい。

【0025】

1種以上の水溶性防腐剤を含む防腐剤系は、好ましくは酸又はその塩の形態であり、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤は、医薬組成物中の医薬的に活性な化合物の濃度に悪影響を与えることなく、上記液体水性医薬組成物を防腐するのに特に有効であることが分かった。従って、好ましい実施形態では、本発明の液体水性医薬組成物は1種以上の水溶性防腐剤及び少なくとも1種の水溶性抗酸化剤を含む。

特にソルビン酸又はその塩は有利な特性を示し、シクロデキストリンを含有しない溶液中より高濃度ではあるが、液体水性医薬組成物を十分に防腐することが分かった。抗菌防腐の観点から、2.5~4.5、特に3.5のpH範囲は、(1)酸性範囲内である点(防腐剤がなくとも向上した抗菌活性)及び(2)ソルビン酸について4.75の酸解離定数(pKa)値より大きく下回っている点で有利である。pKa値未満のpH値でのみ、ほとんどのソルビン酸が、細菌及び真菌の細胞膜を通る拡散に必要なプロトン化(無電荷)状態で存在する。

さらに、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤の存在は、本発明の医薬組成物にプラス効果を及ぼす。

水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸又はその塩は、製剤中の1種以上の水溶性防腐剤、例えばソルビン酸又はその塩を化学的に安定化することが分かった。さらに、1種以上の水溶性防腐剤の溶解度は、少なくとも1種の抗酸化剤が存在すれば高められる。試験は、アスコルビン酸の添加によって約0.25%(m/V)だけソルビン酸の溶解度が増すことを示した。

さらに、ソルビン酸及びソルビン酸カリウム等の一部の水溶性防腐剤は、酸化に感受性なので、好ましくは少なくとも1種の抗酸化剤を添加すべきである。

少量の抗酸化剤は本発明の医薬組成物に有益であり得る。

さらなる態様では、本発明の液体水性医薬組成物は、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤を好ましくは0.2g/100mL~2.0g/100mL、特に0.3g/100mL~1.0g/100mLの範囲で含む。

さらなる態様では、本発明の液体水性医薬組成物は、好ましくは0.1~10,7、特に0.1~1.5、最も好ましくは0.2~0.8である、水溶性防腐剤と抗酸化剤の比を含む。

【0026】

本発明によれば、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体の助けを借りて溶解する医薬的に活性な化合物の濃度が、少なくとも1種の水溶性ポリマーの添加によってさらに上昇し得ることが分かった。

水溶性ポリマーは防腐剤の有効性に影響を与えないことが分かった。さらに、上記自己組織化錯体の形成及び/又は凝集体の形成は、該凝集体を可溶化及び安定感する賦形剤、例えばセルロース誘導体等の水溶性ポリマーによって、さらに低減され、或いは完全に防止され得る。

さらに、製剤に該水溶性ポリマーを含めて、経口溶液の粘度を例えばプラスチックシリンジからの容易な投与に最適化することができる。

本発明によれば、少なくとも1種の水溶性ポリマーは、好ましくは5,000~500,000g/モル、さらに好ましくは10,000~300,000g/モル、さらに好ましくは15,000~200,000g/モル、さらに好ましくは20,000~200,000g/モルのモル質量を有する。前記水溶性ポリマーの例はヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース, HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセタート並びにその組合せ又はポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)である。

【0027】

本発明の液体水性医薬組成物は、任意で少なくとも1種の水溶性ポリマーを好ましくは0.01g/100mL~0.75g/100mL、さらに好ましくは0.02g/100mL~0.50g/100mL、最も好ましくは0.05g/100mL~0.30g/100mLの範囲で含有する。

従って、好ましい実施形態によれば、本発明は、下記

10

20

30

40

50

- 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体；
- 1種以上の水溶性防腐剤

(好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、

さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから選択される)；

- 水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物 (好ましくはコルチコステロイド、特にプレドニゾロンとそのプロドラッグ酢酸プレドニゾロン(US 2004/152664参照)、及びフルオロキノロン、特にシプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、ロメフロキサシン、グレパフロキサシン、ゲミフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トロパフロキサシン等(WO 2004/089418参照)を、互いに独立に、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である医薬的に活性な化合物から除外することを条件とする)；

- 少なくとも1種の水溶性ポリマー

を含んでなる防腐液体水性医薬組成物に関する。

【0028】

本発明によれば、経口用医薬組成物のpHは、好ましくは2~10、さらに好ましくは3~10、さらに好ましくは3~8、さらに好ましくは3.1~8、さらに好ましくは3~7、さらに好ましくは3.2~7、さらに好ましくは2.5~5、最も好ましくは3~5のpH値を有する。3.3~6、特に3.4~5、特に3.4~4のpHが特に好ましい。最低の好ましいが、まだ許容できるpH値を利用することによって、ここに開示する医薬的に活性な化合物、例えばピモベンダン等の溶解度をより高いpH値における溶解度に比べてさらに高めることができる。より高いpH値に比した医薬的に活性な化合物のより良い溶解性に加えて、より低いpH値範囲は、防腐剤効力の改善というさらなる利点を有する。防腐剤効力の改善の結果、十分な防腐剤効果を達成するのに必要とされる、所与の防腐剤の濃度をより低くする。

【0029】

さらなる好ましい実施形態によれば、本発明は、下記

- 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体；
- 1種以上の水溶性防腐剤

(好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、

さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択される)；

- 水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である少なくとも1種の医薬的に活性な化合物 (好ましくはコルチコステロイド、特にプレドニゾロンとそのプロドラッグ酢酸プレドニゾロン(US 2004/152664参照)、及びフルオロキノロン、特にシプロフロキサシン、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、ロメフロキサシン、グレパフロキサシン、ゲミフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、ト

ロバフロキサシン等(WO 2004/089418参照)を、互いに独立に、水難溶性、非常に水難溶性又は水不溶性である医薬的に活性な化合物から除外することを条件とする)；

- 少なくとも1種の水溶性抗酸化剤；及び
- 少なくとも1種の水溶性ポリマー

を含んでなる防腐液体水性医薬組成物に関する。

【0030】

さらなる態様によれば、本発明は、少なくとも1種の置換ベンズイミダゾール若しくはその医薬的に許容できる塩又は置換オキシカム若しくはその医薬的に許容できる塩又は置換イミダゾリノン若しくはその医薬的に許容できる塩又は置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体若しくはその医薬的に許容できる形及び/若しくは塩の形態の少なくとも1種の医薬的に活性な化合物と、エーテル化 -シクロデキストリンの形態の1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体と、1種以上の水溶性防腐剤と、任意で少なくとも1種の水溶性ポリマーと、任意で少なくとも1種の水溶性抗酸化剤とを含んでなる、上述した通りの液体水性医薬組成物に関する。

従って、本発明は、好ましくは下記

a) 少なくとも1種の医薬的に活性な化合物(置換ベンズイミダゾール若しくはその医薬的に許容できる塩の形態、好ましくはチアベンダゾール、フベリダゾール、オキシベンダゾール、パルベンダゾール、カンベンダゾール、メベンダゾール、フェンベンダゾール、フルベンダゾール、アルベンダゾール、オクスフェンダゾール、ノコダゾール、アステミソール若しくはピモベンダン、又はその医薬的に許容できる塩、さらに好ましくはピモベンダン若しくはその医薬的に許容できる塩)；

b) 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体(エーテル化 -シクロデキストリンの形態、好ましくはヒドロキシエチル- -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン、さらに好ましくはヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン(HP CD))；

c) 1種以上の水溶性防腐剤(好ましくはソルビン酸若しくはその塩、安息香酸若しくはその塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、最も好ましくはソルビン酸若しくはその塩)；

d) 任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸若しくはその塩；クエン酸(無水及び/又は一水和物若しくはその塩)；メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム又はレスベラトロール；及び

e) 任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性ポリマー(5,000~500,000g/モル、好ましくは10,000~300,000g/モル、さらに好ましくは15,000~200,000g/モル、さらに好ましくは20,000~200,000g/モルのモル質量を有し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又はメチルセルロース、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース))

を含んでなる、上述した通りの液体水性医薬組成物に関する。

【0031】

従って、本発明は、好ましくは下記

a) 少なくとも1種の医薬的に活性な化合物(置換オキシカム若しくはその医薬的に許容できる塩の形態、好ましくはアンピロキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、ピロキシカム、テノキシカム及びメロキシカム、若しくはその医薬的に許容できる塩、さらに好ましくはメロキシカム若しくはその医薬的に許容できる塩)；

b) 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体(エーテル化 -シクロデキストリンの

形態、好ましくはヒドロキシエチル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、さらに好ましくはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)；

c)1種以上の水溶性防腐剤（好ましくはソルビン酸若しくはその塩、安息香酸若しくはその塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、最も好ましくはソルビン酸若しくはその塩）；

d)任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸若しくはその塩；クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその塩；メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム又はレスベラトロール；及び

e)任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性ポリマー（5,000～500,000g/モル、好ましくは10,000～300,000g/モル、さらに好ましくは15,000～200,000g/モル、さらに好ましくは20,000～200,000g/モルのモル質量を有し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又はメチルセルロース、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)）を含んでなる、上述した通りの液体水性医薬組成物に関する。

【0032】

従って、本発明は、好ましくは下記

a)少なくとも1種の医薬的に活性な化合物（置換イミダゾリノン若しくはその医薬的に許容できる塩の形態、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)若しくはその医薬的に許容できる塩）；

b)1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体（エーテル化-β-シクロデキストリンの形態、好ましくはヒドロキシエチル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、さらに好ましくはヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)）；

c)1種以上の水溶性防腐剤（好ましくはソルビン酸若しくはその塩、安息香酸若しくはその塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、最も好ましくはソルビン酸若しくはその塩）；

d)任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸若しくはその塩；クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその塩；メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム又はレスベラトロール；及び

e)任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性ポリマー（5,000～500,000g/モル、好ましくは10,000～300,000g/モル、さらに好ましくは15,000～200,000g/モル、さらに好ましくは20,000～200,000g/モルのモル質量を有し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又はメチルセルロース、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)）を含んでなる、上述した通りの液体水性医薬組成物に関する。

【0033】

従って、本発明は、好ましくは下記

10

20

30

40

50

- a) 少なくとも1種の医薬的に活性な化合物（置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体若しくはその医薬的に許容できる塩の形態、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、若しくはその医薬的に許容できる塩、さらに好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩、ここで、医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである) ;
- b) 1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体（エーテル化 β -シクロデキストリンの形態、好ましくはヒドロキシエチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ジヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、さらに好ましくはヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン(HP- β -CD)）；
- c) 1種以上の水溶性防腐剤（好ましくはソルビン酸若しくはその塩、安息香酸若しくはその塩、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム；パラベン及びその塩、好ましくはメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、ブチルパラベンナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、さらに好ましくはソルビン酸若しくはその塩、好ましくはソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム；安息香酸若しくはその塩、好ましくは安息香酸ナトリウム；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；塩化セチルピリジニウム；メタ重亜硫酸ナトリウム；酢酸ナトリウム；又はその組合せから成る群より選択され、最も好ましくはソルビン酸若しくはその塩）；
- d) 任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸若しくはその塩；クエン酸(無水及び/又は一水和物)若しくはその塩；メタ重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム又はレスベラトロール；及び
- e) 任意であるが、好ましい実施形態によれば、少なくとも1種の水溶性ポリマー（5,000~500,000g/モル、好ましくは10,000~300,000g/モル、さらに好ましくは15,000~200,000g/モル、さらに好ましくは20,000~200,000g/モルのモル質量を有し、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又はメチルセルロース、さらに好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)）
- を含んでなる、上述した通りの液体水性医薬組成物に関する。

【0034】

本発明の液体水性医薬組成物は、好ましくは下記：

- a) 0.01g/100mL~1g/100mLの置換ベンズイミダゾール若しくはその医薬的に許容できる塩、好ましくはピモベンダン若しくはその医薬的に許容できる塩、又は置換オキシカム若しくはその医薬的に許容できる塩、好ましくはメロキシカム若しくはその医薬的に許容できる塩、又は置換イミダゾリノン若しくはその医薬的に許容できる塩、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)若しくはその医薬的に許容できる塩、又は置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体又はその医薬的に許容できる形及び/若しくは塩、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩（ここで、医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである)）；
- b) 5g/100mL~40g/100mLの1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、好ましくはヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン；
- c) 0.05g/100mL~3.0g/100mLの少なくとも1種の水溶性防腐剤、好ましくはソルビン酸又はその塩；
- d) 任意であるが、好ましい実施形態によれば、0.2g/100mL~2.0g/100mLの少なくとも1種

の水溶性抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸又はその塩；及び

e)任意であるが、好ましい実施形態によれば、0.01g/100mL～0.75g/100mLの少なくとも1種の水溶性ポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)を含む。

【0035】

別の態様によれば、本発明の液体水性医薬組成物は好ましくは下記：

- a)0.1g/100mL～0.25g/100mLのピモベンダン若しくはその医薬的に許容できる塩又はメロキシカム若しくはその医薬的に許容できる塩又は1-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)若しくはその医薬的に許容できる塩又は1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩(ここで、医薬的に許容できる形は、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである)；
- b)20g/100mL～35g/100mLのヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン；
- c)0.05g/100mL～0.30g/100mLのヒドロキシプロピルメチルセルロース(ヒプロメロース)；
- d)0.20g/100mL～0.40g/100mLの水溶性防腐剤、好ましくはソルビン酸又はその塩；
- e)0.3g/100mL～1.0g/100mLの抗酸化剤、好ましくはアスコルビン酸又はその塩

を含み、

任意に、組成物のpHは、2～10、好ましくは3～10、さらに好ましくは3～8、さらに好ましくは3～7、さらに好ましくは2.5～5、さらに好ましくは3～5、さらに好ましくは3.4～5、最も好ましくは3.4～4である。

動物患者に投与する場合の食味に関しては、本液体水性医薬組成物は良く許容される。

【0036】

液体水性医薬組成物は、ここに開示する通りのピモベンダン等の医薬的に活性な化合物の水溶液中における許容できる溶解性を与え、これにより最小濃度の医薬的に活性な化合物が存在して経口投与形での使用を可能にする。例えば、ピモベンダンの最小濃度は、好ましくは1.5mg/mL=0.15%(m/V)である。さらに、貯蔵期間中、たとえあったとしても、医薬的に活性な化合物の結晶の成長は無視できるほどしかない。さらに、存在する1種以上の水溶性防腐剤は、抗菌防腐の許容できる効力を保証する。さらに、3.0 pH 6.0の範囲の加速安定性試験によれば、活性成分の長期の化学的安定性が良いことが分かった。

当業者は、ここに開示する通りのベンズイミダゾール誘導体、特にピモベンダン等の医薬的に活性な化合物の有効な薬用量を知っており、それが必要な動物患者等の患者に投与すべきこの薬用量を容易に調整することができる。これに関連して一般的ガイダンスを有するため、一般的治療に有効な目標用量は、特にネコのHCMの治療では、動物の体重1kg当たり1日2回約0.1mg～0.5mgのピモベンダン、好ましくは動物の体重1kg当たり1日2回約0.3mgのピモベンダンである。

本発明の液体水性医薬組成物は、経口及び/又は非経口投与を意図し、特に経口溶液を提供し得る。

本発明の好ましい実施形態によれば、液体水性医薬組成物は医薬的に活性な化合物(置換ベンズイミダゾール、好ましくはピモベンダン、又は置換オキシカム、好ましくはメロキシカム、又は置換イミダゾリノン、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-ホルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)又は置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩の形態、ここで、医薬的に許容できる形は好ましくは、1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである)を、5mg/mLまで、好ましくは1.5～4mg/mL、さらに好ましくは1.5～3mg/mLの治療的に有効な量で含む。

10

20

30

40

50

【0037】

さらなる態様によれば、本発明は、強心、降圧、抗炎症及び抗血栓物質が治療効果を有する疾患の治療及び/又は予防方法、好ましくは心疾患、特に肥大型心筋症を患う対象に向けた方法であって、該治療が必要な該対象に、治療的に有効な量の、ここに記載する任意の液体水性医薬組成物を投与する工程を含んでなる方法にも関する。

好ましくは、本発明の液体水性医薬組成物は、動物の体重1kg当たり約0.075mg～約0.5mgの治療的に有効な量で、置換ベンズイミダゾール誘導体、好ましくはピモベンダン、又は置換オキシカム、好ましくはメロキシカム、又は置換イミダゾリノン、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)又は置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩の形態(ここで、医薬的に許容できる形は好ましくは、1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである)で投与され、さらに好ましくは動物の体重1kg当たり約0.2mg～約0.4mgの医薬的に活性な化合物(置換ベンズイミダゾール誘導体、好ましくはピモベンダン、又は置換オキシカム、好ましくはメロキシカム、又は置換イミダゾリノン、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)又は置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩の形態、ここで、医薬的に許容できる形は好ましくは、1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである)、なおさらに好ましくは動物の体重1kg当たり1日2回約0.3mgの医薬的に活性な化合物(置換ベンズイミダゾール誘導体、好ましくはピモベンダン、又は置換オキシカム、好ましくはメロキシカム、又は置換イミダゾリノン、好ましくは1-(4-クロロフェニル)-4-(4-モルホリニル)-2,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-オン(イメピトイン)又は置換グルコピラノシル置換ベンゼン誘導体、好ましくは1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼン、又はその任意の医薬的に許容できる形及び/若しくは塩、ここで、医薬的に許容できる形は好ましくは、1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β -D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンと1種以上のアミノ酸との間の結晶性錯体であり、好ましくは1種以上のアミノ酸はプロリン、さらに好ましくはL-プロリンである)が投与される。好ましくは、1日当たり2回の用量を投与すべきである(1日2回投与)。

【0038】

上記の任意の該治療が必要な対象/患者は哺乳動物、好ましくはコンパニオンアニマルである。本明細書で使用する用語「動物」には、限定するものではないが、イヌ、ネコ、モルモット、ハムスター、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ等のコンパニオンアニマルが含まれる。好ましくは、該治療が必要な対象は、イヌ、ウマ又はネコ、最も好ましくはネコ又はイヌである。

本発明の液体水性医薬組成物は、好ましくは下記適応症：心不全(HF)、うっ血性心不全(CHF)、急性CHF、非代償性心内膜症(DCE)、拡張型心筋症(DCM)、無症候性(潜在性)CHF、無症候性DCM、肥大型心筋症(HCM)、拘束型心筋症(RCM)、並びにHCM、RCM、DCM及び/又はUCMに起因する心不全の中から選択される疾患の治療に必要な患者の治療方法用である。

さらに好ましくは、本発明の液体水性医薬組成物は、下記適応症：心不全(HF)、うっ血性心不全(CHF)、急性CHF、非代償性心内膜症(DCE)、拡張型心筋症(DCM)、無症候性(潜在性)CHF、無症候性DCM、肥大型心筋症(HCM)、拘束型心筋症(RCM)、並びにHCM、RCM、DCM及び/又はUCMに起因する心不全の中から選択される疾患の治療が必要な対象、好ましくは動物、特にコンパニオンアニマル、さらに好ましくはウマ、イヌ又はネコ、モルモット、ハムスター、ウシ、ヤギ、ヒツジ、特にネコ又はイヌの治療方法用である。

【0039】

本発明は、上記定義通りの液体水性医薬組成物の、好ましくは上記適応症の中から選択される疾患の治療が必要な対象の疾患の治療又は予防用医薬組成物を調製するための使用にも関する。

好ましい実施形態では、上記方法用の上記定義通りの液体水性医薬組成物は、経口及び/又は非経口投与、好ましくは経口投与用である。

本発明の対象は、下記：

- a) 上記防腐液体水性医薬組成物；及び
- b) 心疾患、好ましくは心不全及び/又は肥大型心筋症の予防及び/又は治療のため、該予防又は治療が必要な対象に医薬組成物を使用すべきという情報を含む添付文書を含むパーツのキットでもある。

10

生成中、驚くべきことに、ここに開示する通りの少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の添加後に1種以上の水溶性防腐剤を添加するのが好ましいことが分かった。少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の前にシクロデキストリン混合物に1種以上の水溶性防腐剤を添加する場合、溶液は濁ってくる可能性がある。1種以上の水溶性防腐剤を少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の後に添加すると、生成溶液は清澄なままである。

【0040】

さらなる態様によれば、本発明は、ここに記載の液体水性医薬組成物の生成のための製造方法にも関する。医薬組成物の製造方法は下記工程：

- 少なくとも1種の医薬的に活性な化合物、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤、任意で1種以上の抗酸化剤及び任意で少なくとも1種の水溶性ポリマーを水に添加し、攪拌しながら混合する工程、
- pH調整剤を用いてpH値を調整する工程

20

(好ましくは少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の添加後に1種以上の水溶性防腐剤を添加する)を含む。

【0041】

この点で、製造方法は、従来技術から知られている液体医薬組成物の製造方法から随意に選択できるが、但し、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物の添加後に1種以上の水溶性防腐剤を添加することを考慮すべきである。

30

以下、代表的な方法について述べるが、本発明を限定するものと解釈すべきでない。

まず最初に、水を秤量する。任意に、少なくとも1種の水溶性ポリマーを、好ましくは少しずつ水に、少なくとも1種の水溶性ポリマーが溶解するまで攪拌しながら添加して、第1液体混合物(1a)を得る。或いは、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体を水に攪拌しながら添加して第1液体混合物(1b)を得る。或いはかつ任意に、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体を、少なくとも1種の水溶性ポリマーを含有する第1液体混合物(1a)に、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体が溶解するまで攪拌しながら添加して第1液体混合物(1c)を得る。次に、好ましくは攪拌しながら該第1液体混合物(1b)又は(1c)の超音波処理を任意で行なってよい。得られた第1液体混合物(1b)又は(1c)を室温で、好ましくは攪拌せずに、1分以上インキュベートする。その後、少なくとも1種の医薬的に活性な化合物を、好ましくは少しずつ、それが溶解するまで攪拌しながら添加して第2液体混合物(2)を得る。引き続き、得られた第2液体混合物(2)に、1種以上の水溶性防腐剤を好ましくは少しずつ、それらが溶解するまで攪拌しながら添加して第3液体混合物(3)を得る。任意で、所望により、1種以上の抗酸化剤並びにさらなる賦形剤を、好ましくは少しずつ第3液体混合物(3)に攪拌しながら添加して第4液体混合物(4)を得る。次に、第4液体混合物(4)の超音波処理を、好ましくは攪拌しながら、任意で行なう。得られた第4液体混合物(4)を、室温で、好ましくは攪拌せずに、1分以上インキュベートする。引き続き、得られた第4液体混合物(4)のpH値を判定し、必要ならば、pH調整剤を用いて所望のpH値に調整して本発明の液体水性医薬組成物を得る。

40

【0042】

50

少なくとも1種の医薬的に活性な化合物、1種以上のエーテル化シクロデキストリン誘導体、1種以上の水溶性防腐剤、並びに1種以上の抗酸化剤及び少なくとも1種の水溶性ポリマーは、上記で既に説明した通りのものである。pH調整剤は、好ましくは塩酸及び/又は水酸化ナトリウムである。

使用量は、使用する少なくとも1種の医薬的に活性な化合物並びに意図した治療、投与経路及び治療すべき患者によって決まる。当業者は、自らの一般知識によって所要量を容易に選択及び調整することができる。

以下、上記発明を図によって説明する。しかしながら、図面は単に例示として意図され、本発明を限定するものとみなすべきでないことを明白に指摘する。

以下に示す図面から本発明のさらなる利点、特徴、特性及び態様が明らかになる。

10

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】ピモベンダンの溶解度を25%(m/V)のシクロデキストリンを含有する溶液中の防腐剤、シクロデキストリンのタイプ及びpH値の関数として示す概略図である。

【図2】ピモベンダンの溶解度をポリマー、塩又は錯体形成剤のタイプ及び濃度の関数として示す概略図である。

【図3】ピモベンダンの溶解度をヒドロキシプロピル-シクロデキストリンの濃度並びにソルビン酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の存在の関数として示す概略図である。

【発明を実施するための形態】

20

【0044】

図1は、水溶性防腐剤であるそれぞれ塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、ソルビン酸、ソルビン酸ナトリウム、安息香酸、及び安息香酸ナトリウムの関数としてピモベンダンの溶解度を表示する概略図を示す。最後の列は参照コントロールを表し、防腐剤を含まない(“無”)それぞれの溶液である。

“ ”と略記したヒドロキシプロピル-シクロデキストリンと共に3.5、4.5、5.5、7、及び9のpH値で各水溶性防腐剤を使用し、“ ”と略記したヒドロキシプロピル-シクロデキストリンと共に、3.5、4.5、5.5、及び7のpH値で各水溶性防腐剤を使用した。溶液は25%(m/V)のシクロデキストリンを含有する。図中の各列は、防腐剤、シクロデキストリンのタイプ及びpH値の関数として決定されたピモベンダンの溶解度を示す。

30

図1では、ピモベンダンの最高溶解度はpH=3.5で生じることが分かる。さらに、ピモベンダンは、ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンよりヒドロキシプロピル-シクロデキストリンでよく溶ける。最高ピモベンダン溶解度はソルビン酸ナトリウムで達成され、溶解度は、防腐剤が存在しない参照コントロールの結果と比べて有意に高い。

【0045】

図2は、ピモベンダンの溶解度をポリマー、塩又は錯体形成剤のタイプ及び濃度の関数として示す概略図である。錯体形成度を判定するため、ピモベンダンの溶解度に関して3種の異なるポリマー、3種の異なる塩及び1種のキレート剤を試験した。

溶液のpHは4.5だった。メトローズ(Metolose)はヒドロキシプロピルメチルセルロース=HPMC=ヒプロメロースである。KluceI ELFはヒドロキシプロピルセルロース=HPCである。化学名の後の数は%(m/V)での添加濃度を表す。

40

参照値の一貫性[例えば“ソルビン酸ナトリウム”対“ソルビン酸ナトリウム(反復)"]は、異なる試行間で結果が一致し、妥当性チェックとして役立つことを示している。

図2では、HPMCの添加がピモベンダンの溶解度の有意な増加をもたらすことが分かる。塩又はエドト酸二ナトリウムの添加は、ピモベンダンの溶解度を有意には高めない。

【0046】

図3は、ピモベンダンの溶解度をヒドロキシプロピル-シクロデキストリンの濃度並びにソルビン酸ナトリウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)の存在の関数として示す概略図である。従って、図3は、ソルビン酸ナトリウム及びHPMCがピモベンダンの溶解度に及ぼす効果、並びにピモベンダン溶解度に及ぼすヒドロキシプロピル-シ

50

クロデキストリンの濃度の効果をも示した。1.0%(m/V)の濃度のソルビン酸ナトリウム及び0.1%(m/V)のHPMCを使用した。全ての溶液で塩酸を用いてpH値を4.5に設定した。

図3では、結果は、ソルビン酸ナトリウムがピモベンダンの溶解度を有意に高めることを確認することが分かる。さらに、結果は、HPMCがピモベンダンの溶解度を有意に高めることをも確認する。HPMCとソルビン酸ナトリウムの両方の使用は、ピモベンダンの溶解度を有意に高める。

以下、記載の発明を実施例で実証する。しかしながら、実施例及び説明は単に例示として意図されるもので、本発明を限定するものとみなすべきでないことを明白に指摘する。以下に本発明を例示医薬組成物の形で説明する。しかしながら、本発明は、記載の組成物に限定されず、他の成分、量及び添加剤が可能である。

【実施例】

【0047】

実施例1

製造方法

下表1では、本発明の例示医薬組成物を詳細に示す。

【0048】

【表1】

表1：本発明の例示医薬組成物

成分	含有量 [g/100mL]	機能
ピモベンダン	0.15~0.25	医薬的に活性な化合物
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	15~35	エーテル化 シクロデキストリン
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.05~2.5	水溶性ポリマー
ソルビン酸及び/又は ● ソルビン酸カリウム ● 安息香酸ナトリウム ● メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1~1.0	水溶性防腐剤
アスコルビン酸及び/又は ● アスコルビン酸ナトリウム ● メタ重亜硫酸ナトリウム ● クエン酸 ● クエン酸ナトリウム	0.05~1.0	抗酸化剤
塩酸0.1M	加えてpH3.1~4.0へ	pH調整
水	加えて100mLへ	溶媒

【0049】

目標pH値3.5の単一小スケールバッチ(100mL)用の本発明の例示医薬組成物の作製手順は一般的説明書の形では以下の通りである。

精製水を秤量する。マグネチックスターラーを加える。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)を秤量し、少しずつ精製水に攪拌しながら加える。

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンを100mLのガラス瓶に量り入れ、HPMC溶液を、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが溶解するまで攪拌しながら加える。

室温で攪拌せずに10分間インキュベートさせる。

ピモベンダンを秤量し、ピモベンダンが溶解するまで攪拌しながら少しずつ加える。

ソルビン酸を秤量し、ソルビン酸が溶解するまで攪拌しながら少しずつ加える。

アスコルビン酸及び任意でフリーラジカルスカベンジャー(例えばBHA又は没食子酸プロピ

10

20

30

40

50

ル)を秤量し、アスコルビン酸及び任意のフリーラジカルスカベンジャーが溶解するまで
 攪拌しながら窒素雰囲気下で少しずつ加える。

室温で攪拌せずに10分間インキュベートさせる。

pHを判定し、必要ならば、3.50に調整する。

【 0 0 5 0 】

実施例2

抗菌効力

適用した試験基準は、Pharm. Eur. 7(14日及び28日で試験)に従う経口製剤用の抗菌活
 性の評価に対する基準である。Ph. Eur. 7, Method 5.1.3 "Efficacy of Antimicrobial
 Preservation" USP 34, and Method <51> Antimicrobial Effectiveness Testingの合否
 基準を下表2に列挙する。

【 0 0 5 1 】

【表 2】

表2：Pharm. Eur. 7及びUSP 34に従う経口製剤に対する抗菌活性の評価基準

微生物の タイプ	Ph. Eur. 7 Method 5.1.3.		USP 34 Method <51>	
	表示日数後の微生物の対数減少			
	14日	28日	14日	28日
細菌	> 3	14日から 増加せず ¹⁾	> 1.0	14日から 増加せず ²⁾
真菌	> 1	14日から 増加せず ¹⁾	初期計算 カウントから 増加せず ²⁾	初期計算 カウントから 増加せず ²⁾

1)Ph. Eur.について：増加せず = 数が増加せず

2)USPについて：増加せず = 参照値より0.5 log₁₀単位以下高い

【 0 0 5 2 】

試行で試験した製剤を下表3に示す。

下記微生物を試験した：緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)、大腸菌(*Escherichia coli*)、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)、アスペルギルス・ブラシリエンシス(*Aspergillus brasiliensis*)、チゴサッカロミセス・ルーキシィ(*Zygosaccharomyces rouxi*)。

【 0 0 5 3 】

【表 3】

成分	製剤番号																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	濃度 [g/100mL]																			
ピモベンダン	0.15																			
HP-β-CD	25																			
HPMC	0.1																			
ソルビン酸	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.2	0.2	0.4	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
ソルビン酸 カルシウム	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ソルビン酸 カリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
安息香酸 ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	0.8	-	-
塩化ベンザル コニウム	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1
アスコルビ ン酸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	-	-	-	-	-	0.05	-	0.05
HCl適量	加えてpH3.5へ																			
精製水	加えて100mLへ																			

10

20

30

40

50

行なった試験では、表2に示したように、USP 34 Method <51> 基準は、全ての微生物に対して全ての溶液で満たされることが分かった。

【0055】

実施例3

下表4に示す組成を用いて製剤例を作製した。

【0056】

【表4】

表4

成分	製剤番号								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	濃度[g/100mL]								
ピモベンダン	-	-	-	-	-	-	-	0,15	0,15
1-シアノ-2-(4-シクロプロピル-ベンジル)-4-(β-D-グルコピラノース-1-イル)-ベンゼンL-プロリン	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
イメピトイン	-	-	-	0,1	0,1	0,1			
メロキシカム	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-
ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン	25	25	25	25	25	25	25	25	25
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	-	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
ソルビン酸	0,3	-	0,3	0,3	-	0,3	0,3	-	-
メチルパラベン	-	-	-	-	-	-	-	0,18	0,18
プロピルパラベン	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,02
HCl適量加えて	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 3,5	pH 5,0
精製水	加えて100mLへ								

【0057】

下記手順を利用してサンプルを調製した。

1. 全量の水を容器に量り入れる。
2. 全量のヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)をビーカーに量り入れ、攪拌水にゆっくり加える。完全に溶解するまで攪拌する。
3. 全量のヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(HP-β-CD)をビーカーに量り入れ、攪拌混合物にゆっくり加える。完全に溶解するまで攪拌する。
4. 少なくとも10分間溶液を放置する。
5. 全量の薬物をビーカーに量り入れ、攪拌混合物にゆっくり加える。完全に溶解するまで攪拌する。
6. 全量のソルビン酸をビーカーに量り入れ、攪拌混合物にゆっくり加える。完全に溶解するまで攪拌する。
7. 溶液を少なくとも10分間放置する。
8. HCl又はNaOHでpHを目標値に調整する。
9. 溶液を一晩放置し、HCl又はNaOHでpHを目標値に再調整する。

溶液は下記密度及び外観を有することが分かった。

10

20

30

50

【 0 0 5 8 】

【 表 5 】

表5

製剤／溶液	密度[g/mL]	外観
1	1.082	清澄、無色、粒子なし
2	1.096	清澄、無色、粒子なし
3	1.076	清澄、無色、粒子なし
4	1.075	清澄、無色、粒子なし
5	1.094	清澄、無色、粒子なし
6	1.085	清澄、無色、粒子なし
7	1.074	清澄、淡黄色、粒子なし
8	1.080	清澄、無色、粒子なし
9	1.082	清澄、無色、粒子なし

10

【 0 0 5 9 】

【表 6】

表6：試験溶液に対する微生物の結果：大腸菌(細菌)、緑膿菌(細菌)及び黄色ブドウ球菌(細菌)

微生物	コロニー形成単位/g				
	溶液 番号	Innoc.	7日	14日	28日
大腸菌	1	540 000	< 100	< 100	該当データなし
	2	540 000	7300	500	該当データなし
	3	540 000	< 100	< 100	該当データなし
	4	540 000	< 100	< 100	該当データなし
	5	540 000	48 000	2900	該当データなし
	6	540 000	< 100	< 100	該当データなし
	7	420 000	< 100	該当データなし	該当データなし
	8	試験できず ¹⁾			
	9	試験できず ¹⁾			
緑膿菌	1	440 000	< 100	< 100	該当データなし
	2	440 000	< 100	< 100	該当データなし
	3	440 000	< 100	< 100	該当データなし
	4	440 000	< 100	< 100	該当データなし
	5	440 000	²⁾	16 000	該当データなし
	6	440 000	< 100	< 100	該当データなし
	7	500 000	< 100	該当データなし	該当データなし
	8	試験できず ¹⁾			
	9	試験できず ¹⁾			
黄色ブドウ球菌	1	350 000	< 100	< 100	該当データなし
	2	350 000	< 100	< 100	該当データなし
	3	350 000	< 100	< 100	該当データなし
	4	350 000	< 100	< 100	該当データなし
	5	350 000	< 100	< 100	該当データなし
	6	350 000	< 100	< 100	該当データなし
	7	320 000	< 100	該当データなし	該当データなし
	8	試験できず ¹⁾			
	9	試験できず ¹⁾			

1) 濾過と試験開始の間の急速な微生物の成長のため試験を開始できなかった

2) 高カウントのため結果は信頼できない

【 0 0 6 0 】

10

20

30

40

【表7】

表7：試験溶液に対する微生物の結果：

チゴサッカロミセス・ルーキシイ(*Z. rouxii*)(酵母菌)、

カンジダ・アルビカンス(*C. albicans*)(酵母菌)

及びアスペルギルス・ブラシリエンシス(*A. brasiliensis*)(カビ菌)

微生物	コロニー形成単位/g					
	溶液 番号	Innoc.	7日	14日	28日	
カンジダ・ アルビカンス	1	380 000	< 100	< 100	該当データなし	
	2	380 000	530 000	790 000	該当データなし	
	3	380 000	< 100	< 100	該当データなし	
	4	380 000	< 100	< 100	該当データなし	
	5	380 000	500 000	660 000	該当データなし	
	6	380 000	< 100	< 100	該当データなし	
	7	370 000	< 100	該当データなし	該当データなし	
	8	試験できず ¹⁾				
	9	試験できず ¹⁾				
スルシン ギホル ペル シ ス ホ ブ	1	120 000	< 100	100	該当データなし	
	2	120 000	290 000	190 000	該当データなし	
	3	120 000	7800	< 100	該当データなし	
	4	120 000	10 000	600	該当データなし	
	5	120 000	830 0000	740 000	該当データなし	
	6	120 000	3000	700	該当データなし	
	7	290 000	600	該当データなし	該当データなし	
	8	試験できず ¹⁾				
	9	試験できず ¹⁾				

10

20

30

¹⁾ 濾過と試験開始の間の急速な微生物の成長のため試験を開始できなかった

【0061】

表6及び7の結果から、水溶性防腐剤としてのソルビン酸の使用によって良い抗菌効力が達成されることが分かる。水溶性防腐剤を含まない溶液(番号2及び5)は、Ph. Eur. に従う抗菌活性の評価基準を満たさない。メチルパラベン及びプロピルパラベンを含む溶液(番号8及び9)は、微生物の成長が非常に速かったため、抗菌効力の試験をできなかった。

【0062】

実施例4：

少量の抗酸化剤、例えばアスコルビン酸は、驚くべきことに抗菌防腐効力の向上をもたらした：

40

【0063】

【表 8】

表8：抗菌防腐効力の試験における製剤組成

成分	製剤番号			
	1	2	3	4
	濃度[g/100 L]			
ピモベンダン	0,15	0,15	0,15	0,15
ヒドロキシプロ ピル-β-シクロ デキストリン	25	25	25	25
ヒドロキシプロ ピルメチルセル ロース	0,1	0,1	0,1	0,1
ソルビン酸	0,3	0,3	0,3	0,3
アスコルビン酸	0.20	0.35	0.50	0.70
HCl適量加えて	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5	pH 3.5
精製水	加えて100mLへ			

10

20

【0064】

【表 9】

表9：真菌チゴサッカロミセス・ルーキシイ(*Zygosaccharomyces rouxii*)、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)及びアスペルギルス・ブラシリエンシス(*Aspergillus brasiliensis*)に対して各種濃度のアスコルビン酸を用いたPharm. Eur. Method 2.6.12.に従う微生物学的結果

30

微生物	製剤番号／インキュベーション期間(日)							
	1		2		3		4	
	14d	28d	14d	28d	14d	28d	14d	28d
チゴサッカロミセス・ルーキシイ	a	a	a	a	a	a	a	a
カンジダ・アルビカンス	b	a	a	a	a	a	a	a
アスペルギルス・ブラシリエンシス	c	c	c	b	b	b	b	a

40

コード：a：<LOQ CFU/mL、b：LOQ-1000 CFU/mL、c：>1000-10 000 CFU/mL、
ここで、CFU=コロニー形成単位、LOQ=定量下限

【0065】

上記結果はアスコルビン酸等の抗酸化剤の濃度上昇に伴う防腐効力の上昇を実証する。

実施例5：

EP 1 920 785、段落[0067]に記載の製剤を作製した(表10参照)。

【0066】

表10

50

【表 10】

材料	mg/10ml	
	製剤#1	製剤#2
ピモベンダン	10.0	7.5
クレブトース(Kleptose)HP(HP β CD)	3300.0	3000.0
リン酸水素二ナトリウム十二水和物	17.6	17.6
リン酸二水素ナトリウム二水和物	8.0	8.0
メチルパラベン	20.0	10.0
プロピルパラベン	5.0	5.0
エデト酸二ナトリウム	5.0	5.0
注射用水	10mlへ適量	10mlへ適量

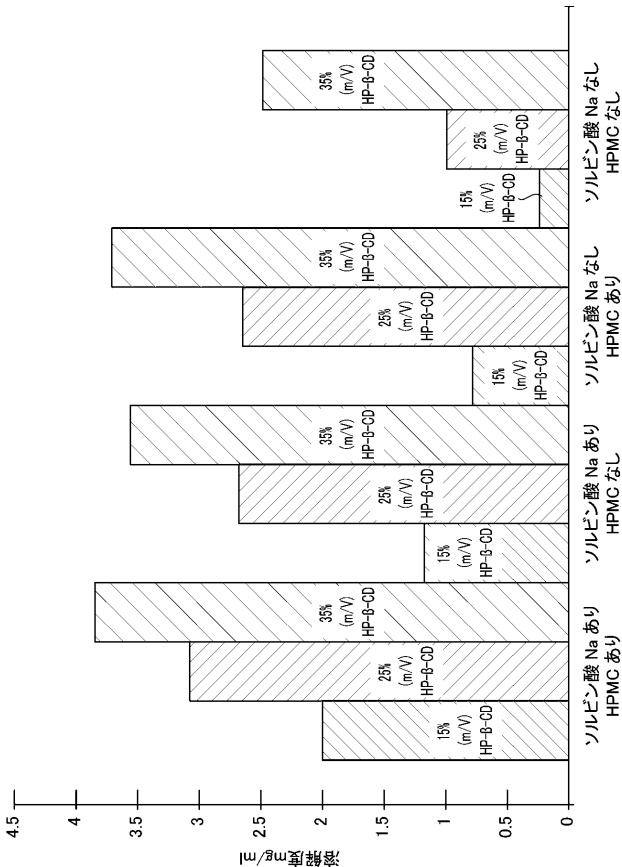
10

【0067】

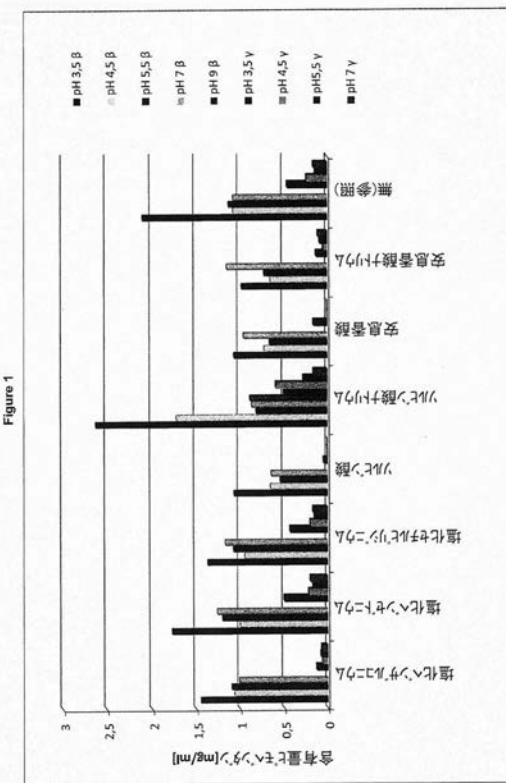
両製剤は清澄、無色であり、粒子を示さなかった。製剤#1は、8.2の測定pHを有する。製剤#2は、7.6の測定pHを有する。

20

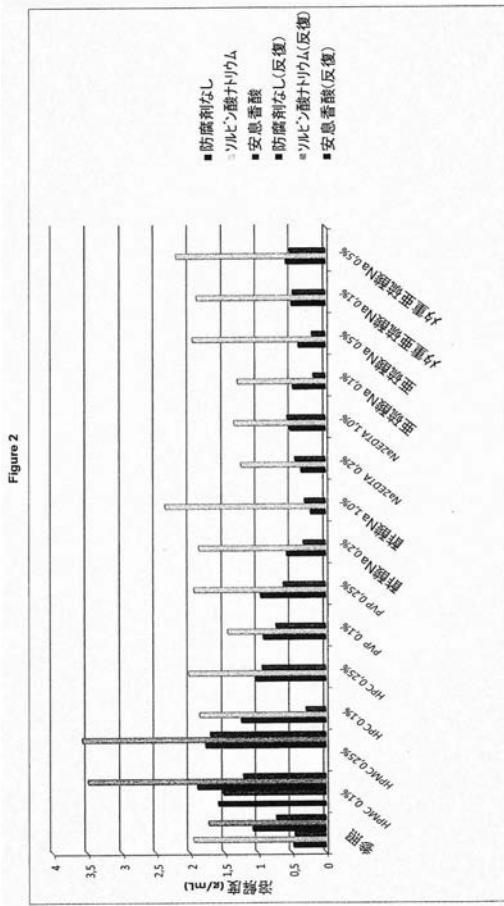
【図 3】



【図 1】



【 図 2 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/065204

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K47/40 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2004/152664 A1 (CHANG CHIN-MING [US] ET AL) 5 August 2004 (2004-08-05) claims 1-22 examples	1-6,8,9, 12-16 1-16
X Y	----- WO 2004/089418 A1 (DSM IP ASSETS BV [NL]; BABU MANOJ MAZHUVANCHERIL [US]; TAPAN NIRANJAN) 21 October 2004 (2004-10-21) examples claims	1-3,6,8, 9,12-16 1-16
X Y	----- EP 1 920 785 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM VETMED [DE]) 14 May 2008 (2008-05-14) examples claims 1-23	1,2,4,5, 7-10, 12-16 1-16
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 August 2014		14/08/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schüle, Stefanie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/065204

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BREWSTER ET AL: "Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ELSEVIER, vol. 59, no. 7, 24 August 2007 (2007-08-24), pages 645-666, XP022211985, ISSN: 0169-409X, DOI: 10.1016/J.ADDR.2007.05.012 the whole document</p> <p>-----</p>	1-16
Y	<p>BASSANI V L ET AL: "ENHANCED WATER-SOLUBILITY OF ALBENDAZOLE BY HYDROXYPROPYL-ss-CYCLODEXTRIN COMPLEXATION", JOURNAL OF INCLUSION PHENOMENA AND MOLECULAR RECOGNITION IN CHEMISTRY, KLUWER, DORDRECHT, NL, vol. 25, no. 1-3, 1 March 1996 (1996-03-01), pages 149-152, XP008076331, ISSN: 0923-0750, DOI: 10.1007/BF01041557 the whole document</p> <p>-----</p>	1-16
Y	<p>PIEL G ET AL: "DEVELOPMENT OF A PARENTERAL AND AN ORAL FORMULATION OF ALBENDAZOLE WITH CYCLODEXTRINS", SCIENCES TECHNIQUES ET PRATIQUES STP PHARMA PRATIQUES, PARIS, FR, vol. 9, no. 3, 1 January 1999 (1999-01-01) , pages 257-260, XP008076739, ISSN: 1157-1497 the whole document</p> <p>-----</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/065204

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004152664	A1	05-08-2004	US 2004152664 A1
			WO 2005072745 A2
			05-08-2004
			11-08-2005
WO 2004089418	A1	21-10-2004	CA 2522115 A1
			EP 1613356 A1
			JP 2006523687 A
			MX PA05011115 A
			US 2005085446 A1
			WO 2004089418 A1
			21-10-2004
EP 1920785	A1	14-05-2008	AR 063587 A1
			AU 2007316712 A1
			BR P10718541 A2
			CA 2668733 A1
			CL 2007003201 A1
			CN 101534864 A
			EP 1920785 A1
			EP 2089060 A1
			JP 2010508372 A
			KR 20090084925 A
			NZ 577067 A
			TW 200829571 A
			US 2008207629 A1
			WO 2008055871 A1
			ZA 200902085 A
			04-02-2009
			15-05-2008
			19-11-2013
			15-05-2008
			11-04-2008
			16-09-2009
			14-05-2008
			19-08-2009
			18-03-2010
			05-08-2009
			24-02-2012
			16-07-2008
			28-08-2008
			15-05-2008
			28-04-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	9/04
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	31/4375 (2006.01)	A 6 1 K	31/4375
A 6 1 K	31/5383 (2006.01)	A 6 1 K	31/5383
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/5415 (2006.01)	A 6 1 K	31/5415
A 6 1 K	31/542 (2006.01)	A 6 1 K	31/542
A 6 1 K	31/7034 (2006.01)	A 6 1 K	31/7034

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100137626
弁理士 田代 玄

(72)発明者 アヴェン ミヒャエル
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

(72)発明者 ルーカス ティム
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ピンガー シュトラーセ 1 7
3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング
コーポレート パテント内

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB01 BB36 BB37 CC04 CC11 CC13 CC32 DD23Z DD37S
DD41R DD41S DD42S DD43S DD44R DD49R DD58S DD61R DD61S DD63S
EE06 EE26 EE32 EE39E FF15 FF61 GG46
4C086 AA01 AA02 BC28 BC39 BC41 BC50 BC82 BC89 BC90 CB05
CB09 CB22 CB29 DA10 EA01 GA02 GA04 GA07 GA08 GA10
GA12 MA03 MA05 MA17 MA52 MA55 NA02 ZA36 ZA37 ZA38
ZB11 ZB35 ZC61