

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-189753

(P2004-189753A)

(43) 公開日 平成16年7月8日(2004.7.8)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/436	A 6 1 K 31/436	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/107	A 6 1 K 9/107	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/12	A 6 1 K 47/14	
	審査請求 未請求 請求項の数 23 O L (全 29 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2004-62679 (P2004-62679)	(71) 出願人	597011463
(22) 出願日	平成16年3月5日 (2004.3.5)		ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
(62) 分割の表示	特願2000-534187 (P2000-534187) の分割		スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ ユトラーセ 35
原出願日	平成11年3月4日 (1999.3.4)	(74) 代理人	100062144
(31) 優先権主張番号	9804742.6		弁理士 青山 稔
(32) 優先日	平成10年3月6日 (1998.3.6)	(74) 代理人	100072730
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 小島 一晃
(31) 優先権主張番号	9805104.8	(74) 代理人	100067035
(32) 優先日	平成10年3月10日 (1998.3.10)		弁理士 岩崎 光隆
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	ミヒャエル・アンビュール
(31) 優先権主張番号	9805199.8		スイス、ツェーハー-4313メーリン、 バーンホフシュトラーセ93アー番
(32) 優先日	平成10年3月11日 (1998.3.11)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サイクロスポリン類またはマクロライド含有エマルジョン前濃縮物

(57) 【要約】

【課題】 バイオアベイラビリティの改善されたサイクロスポリンまたはマクロライド含有医薬剤の提供。

【解決手段】 サイクロスポリンまたはマクロライドと、特定の第2成分（例えば、クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、ポリエチレングリコールグリセリルC6-C10脂肪酸エステルなど）、親油性成分および界面活性剤を含有する担体媒体を含む、エマルジョンまたはマイクロエマルジョン前濃縮物の形態を有する医薬組成物を調製する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 1) サイクロスポリンまたはマクロライドおよび以下のものを含む担体媒体
- 2) (i) クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、
 (ii) ポリエチレングリコールグリセリル C₆ - C₁₀ 脂肪酸エステル、
 (iii) グリセリルジ C₆ - C₁₆ 脂肪酸エステル、
 (iv) グリセリルモノ C₆ - C₁₄ 脂肪酸エステル、
 (v) C₆ - C₁₆ 脂肪酸エステルのモノ、ジグリセリドの混合物
 (vi) プロピレングリコールモノ C₆ - C₁₂ 脂肪酸エステル、
 (vii) 脂肪酸およびアルコール、
 (viii) N - メチルピロリドン、
 (ix) グリセロールトリアセテート、
 (x) ベンジルアルコール、
 (xi) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル
 からなる群から選択される第 2 成分、
- 3) 親油性成分、そして
- 4) 界面活性剤
- を含むが、ただし、成分 2) が
- (a) クエン酸トリエチルからなる場合、該組成物はエタノールを含まないか、実質的に含まない、および / または
- (b) C₈ - C₁₀ 脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物からなる場合、該組成物は C₆ - C₁₂ 脂肪酸トリグリセリドを含まないか、実質的に含まない、
 経口投与用エマルジョン前濃縮物の形の組成物。

10

20

【請求項 2】

- 1) サイクロスポリンまたはマクロライドおよび以下のものを含む担体媒体
- 2) (i) クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、
 (ii) ポリエチレングリコールグリセリル C₆ - C₁₀ 脂肪酸エステル、
 (iii) グリセリルジ C₆ - C₁₆ 脂肪酸エステル、
 (iv) グリセリルモノ C₆ - C₁₄ 脂肪酸エステル、
 (v) C₆ - C₁₆ 脂肪酸エステルのモノ、ジグリセリドの混合物
 (vi) プロピレングリコールモノ C₆ - C₁₂ 脂肪酸エステル、
 (vii) 脂肪酸およびアルコール、
 (viii) N - メチルピロリドン、
 (ix) グリセロールトリアセテート、
 (x) ベンジルアルコール、
 (xi) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル
 からなる群から選択される第 2 成分、
- 3) 親油性成分、そして
- 4) 界面活性剤
- を含むが、ただし、成分 2) が
- (a) クエン酸トリエチルからなる場合、該組成物はエタノールを含まないか、実質的に含まない、および / または
- (b) クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリエチルまたはグリセロールトリアセテートからなる場合、サイクロスポリンが存在しない、および / または
- (c) C₈ - C₁₀ 脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物からなる場合、該組成物は C₆ - C₁₂ 脂肪酸トリグリセリドを含まないか、実質的に含まない、
 経口投与用エマルジョンまたはマイクロエマルジョン前濃縮物の形の組成物。

30

40

【請求項 3】

- 1) サイクロスポリンまたはマクロライドおよび以下のものを含む担体媒体
- 2) (i) クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、

50

(ix)グリセロールトリアセテート、
からなる群から選択される第2成分、

3)(i)エステル交換エトキシ化植物油親油性成分、

(ii)混合モノ、ジ、トリグリセリド

(iii)プロピレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステル、そして

(iv)脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物

からなる群から選択される親油性成分

4)界面活性剤

を含むが、ただし、成分2)がクエン酸トリエチルからなる場合、該組成物はエタノール
を含まないか、実質的に含まない、

10

経口投与用エマルジョンまたはマイクロエマルジョン前濃縮物の形の組成物。

【請求項4】

1)サイクロスポリンまたはマクロライドおよび以下のものを含む担体媒体

2)

a)(i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、

(ix)グリセロールトリアセテート、
からなる群から選択される第2成分、

および

b)(ii)ポリエチレングリコールグリセリル $C_6 - C_{10}$ 脂肪酸エステル、

(iii)グリセリルジ $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸エステル、

(iv)グリセリルモノ $C_6 - C_{14}$ 脂肪酸エステル、

(v) $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸エステルのモノ、ジグリセリドの混合物

(vi)プロピレングリコールモノ $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸エステル、

(vii)脂肪酸およびアルコール、

(viii)N-メチルピロリドン、

(x)ベンジルアルコール、

(xi)アルキレンポリオールエーテルまたはエステル

からなる群から選択される第2成分、

3)親油性成分、そして

4)界面活性剤

30

を含む、

経口投与用エマルジョン前濃縮物の形の組成物。

【請求項5】

1)サイクロスポリンまたはマクロライドおよび以下のものを含む担体媒体

2)

(i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、

(ii)ポリエチレングリコールグリセリル $C_6 - C_{10}$ 脂肪酸エステル、

(iii)グリセリルジ $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸エステル、

(iv)グリセリルモノ $C_6 - C_{14}$ 脂肪酸エステル、

(v) $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸エステルのモノ、ジグリセリドの混合物

(vi)プロピレングリコールモノ $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸エステル、

(vii)脂肪酸およびアルコール、

(viii)N-メチルピロリドン、

(ix)グリセロールトリアセテート、

(x)ベンジルアルコール、

(xi)アルキレンポリオールエーテルまたはエステル

からなる群から選択される第2成分、

3)親油性成分、そして

4)界面活性剤

5)組成物の総重量の約0.05から1重量%で含まれる、パルミチン酸アスコルビル、ブ
チルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)およびトコフェ

40

50

ロールから選択される 1 個またはそれ以上の抗酸化剤を含むが、ただし、成分 2) が

(a) クエン酸トリエチルからなる場合、該組成物はエタノールを含まないか、実質的に含まない、および/または

(b) $C_8 - C_{10}$ 脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物からなる場合、該組成物は $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸トリグリセリドを含まないか、実質的に含まない、

経口投与用エマルジョン前濃縮物の形の組成物。

【請求項 6】

存在する抗酸化剤が - トコフェロールである、請求項 5 記載の組成物。

【請求項 7】

10

1) サイクロスポリンまたはマクロライドおよび以下のものを含む担体媒体

2) (i) クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、

(ii) ポリエチレングリコールグリセリル $C_6 - C_{10}$ 脂肪酸エステル、

(iii) グリセリルジ $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸エステル、

(iv) グリセリルモノ $C_6 - C_{14}$ 脂肪酸エステル、

(v) $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸エステルのモノ、ジグリセリドの混合物

(vi) プロピレングリコールモノ $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸エステル、

(vii) 脂肪酸およびアルコール、

(viii) N - メチルピロリドン、

(ix) グリセロールトリアセテート、

20

(x) ベンジルアルコール、

(xi) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル

からなる群から選択される第 2 成分、

3) 親油性成分、そして

4) 界面活性剤

を含むが、ただし、成分 2) が

(a) クエン酸トリエチルからなる場合、該組成物はエタノールを含まないか、実質的に含まない、および/または

(b) $C_8 - C_{10}$ 脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物からなる場合、該組成物は $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸トリグリセリドを含まないか、実質的に含まない、

30

腎臓または心臓移植における経口投与のためのエマルジョンまたはマイクロエマルジョン前濃縮物の形の組成物の使用。

【請求項 8】

サイクロスポリンまたはマクロライドを、組成物の 1 から 15 重量%の量で含む、請求項 1 から 7 記載の使用または組成物。

【請求項 9】

担体媒体の 5 から 50 重量%の量の第 2 成分、5 から 85 重量%の量の親油性成分および 5 から 80 重量%の量の界面活性剤を含む、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の使用または組成物。

【請求項 10】

40

該組成物のサイクロスポリンまたはマクロライド、第 2 成分、親油性成分および界面活性剤の相対的比率は、該組成物 1 重量部対 1 から 10 重量部の水の比率まで水で希釈されたとき、200 nm より小さい平均サイズの粒子を有する水中油型マイクロエマルジョンが本質的に形成されるものである、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の使用または組成物。

【請求項 11】

サイクロスポリンがサイクロスポリン A である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の使用または組成物。

【請求項 12】

第 2 成分が N - メチルピロリドンである、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の使用または組成物。

50

【請求項 13】

界面活性剤が(i)天然または水素化植物油とエチレンオキシドの反応産物、および(ii)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される、請求項1から12のいずれかに記載の使用または組成物。

【請求項 14】

サイクロスポリンまたはマクロライド：第2成分：親油性成分：界面活性剤の比が、重量をベースにして1：0.1から10：1から10：1から10である、請求項1から13のいずれかに記載の使用または組成物。

【請求項 15】

親水性共界面活性剤が更に存在する、請求項1から14のいずれかに記載の使用または組成物。 10

【請求項 16】

親水性共界面活性剤がポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーである、請求項15記載の使用または組成物。

【請求項 17】

第2成分と親水性共界面活性剤が、重量をベースにして1：0.1から5の比率で合わさった、請求項15または16記載の使用または組成物。

【請求項 18】

ポリエチレングリコールと第2成分の混合物を使用する、請求項1から17のいずれかに記載の使用または組成物。 20

【請求項 19】

単位投与形である、請求項1から18のいずれかに記載の使用または組成物。

【請求項 20】

請求項2から19のいずれかに記載の医薬組成物を経口投与することを含む、サイクロスポリンまたはマクロライド治療中の患者のサイクロスポリンまたはマクロライドのバイオアベイラビリティの可変性を減少する方法。

【請求項 21】

サイクロスポリンまたはマクロライド治療を必要とする患者に、請求項1から20のいずれかに記載の組成物を組成物を経口投与することを含む、医薬組成物を経口投与する方法。 30

【請求項 22】

サイクロスポリンまたはマクロライド治療を必要とする患者に経口投与するための医薬の製造における、請求項2から20のいずれかに記載の組成物の使用。

【請求項 23】

自己免疫または炎症性状態の処置および予防のための、または移植拒絶の処置および予防のための、または多剤耐性の処置のための医薬の製造における、請求項1から16のいずれかに記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、新規ガレヌス組成物、特に活性成分が難溶性の活性剤、例えばマクロライド、または特に環状ポリN-メチル化ウンデカペプチド、またはサイクロスポリン類(Cyclosporin)である新規ガレヌス組成物に関する。例えば、イギリス特許公報2222770および2257359Aおよび世界中の対応特許参照。 40

【0002】

該イギリス特許公報に記載のように、サイクロスポリン類は、安定性、医薬バイオアベイラビリティおよび患者内および患者間用量反応の可変性の問題を含む、一般的投与に関する、および特にガレヌス組成物に関する非常に特異的な問題点を有する。

【0003】

これらおよび関連する問題点に対処するために、イギリス特許公報2222770およ 50

び2257359Aにおいて、サイクロスポリン類を活性成分として含み、とりわけ、エマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン、または、エマルジョン、例えばマイクロエマルジョン前濃縮物の形をとるガレヌス組成物を記載する。このような組成物は、典型的に1)親水性成分、2)親油性成分および3)界面活性剤を含む。

【0004】

本発明により、特に興味深いバイオアベイラビリティ特性を有し、患者内および患者間バイオアベイラビリティの可変性が減少した、難溶性活性成分の特に安定なエマルジョン、例えばマイクロエマルジョン、またはエマルジョン、例えばマイクロエマルジョン前濃縮物ガレヌス組成物が、以後、“第2成分”と呼ぶ(i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、(ii)ポリエチレングリコールグリセリル脂肪酸エステル、(iii)グリセリルジ脂肪酸エステル、(iv)グリセリルモノ脂肪酸エステル、(v)脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物、(vi)プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、(vii)脂肪酸およびアルコール、(viii)N-メチルピロリドン、(ix)グリセロールトリアセテート、(x)ベンジルアルコールおよび(xi)アルキレンポリオールエーテルまたはエステル、例えば、ポリグリコライズドグリセリドからなる群から選択される少なくとも1個の成分を使用して得られることが、驚くべきことに発見された。

10

【0005】

本発明により、このようなエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン系が、本技術分野の教示と対照的に、実際、第2成分として上記に特記の組成物を含んで、実際に製剤できることを驚くべきことに発見した。

20

【0006】

本発明は、一つの態様において

- 1)難溶性活性剤および以下のものを含む担体媒体
- 2)第2成分、
- 3)親油性成分、そして
- 4)界面活性剤。

【0007】

第2成分は、例えば：

- i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチルおよび/または
- ii)ポリエチレングリコールグリセリル脂肪酸エステル、例えば、モノおよび/またはジおよび/またはトリ脂肪酸エステル、例えば、5から10[CH₂-CH₂-O]ユニット、例えば7ユニットを有する、例えばC₆-C₁₀、例えばC₈-C₁₀、例えば、Cetiol(登録商標)HEまたはLabrasol(登録商標)、および/または
- iii)グリセリルジ脂肪酸エステル、例えば、C₆-C₁₆、例えば、C₈-C₁₀、例えば、C₈、例えばSunfat(登録商標)GDC-N、および/または
- iv)グリセリルモノ脂肪酸エステル、例えば、C₆-C₁₄、例えば、C₈-C₁₀、例えば、Imwitor(登録商標)308、またはImwitor(登録商標)310、および/または
- v)脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物、例えば、C₆-C₁₆、例えば、C₈-C₁₀、例えば、Imwitor(登録商標)742またはCapmul(登録商標)MCM、および/または
- vi)プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、例えば、C₆-C₁₂、例えば、C₈-C₁₂、例えば、Lauroglycol(登録商標)90、Sefsol(登録商標)218またはCapryol(登録商標)90、および/または
- vii)脂肪酸およびアルコール、例えば、C₆-C₂₀、飽和またはモノまたはジ不飽和、例えば、オレイン酸、オレイルアルコール、リノレン酸、カプリン酸、カプリル酸、カプロン酸、テトラデカノール、ドデカノール、デカノールおよび/または
- viii)N-アルキルピロリドン、例えば、N-メチルピロリドン、例えば、Pharmasolve(登録商標)、および/または
- ix)グリセロールトリアセテート、例えば、トリアセチン、および/または
- x)ベンジルアルコール、および/または
- xi)アルキレンポリオールエーテルまたはエステル、例えば、ポリグリコライズドグリセ

30

40

50

リド、例えば、Gelucire(登録商標)44/14である。

【0008】

従って、本発明は一つの態様において、

1)サイクロスポリン(Cyclosporine)またはマクロライド、および以下のものを含む担体媒体

2)

(i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、

(ii)ポリエチレングリコールグリセリル脂肪酸エステル、

(iii)グリセリルジ脂肪酸エステル、

(iv)グリセリルモノ脂肪酸エステル、

(v)脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物、

(vi)プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、

(vii)脂肪酸およびアルコール、

(viii)N-メチルピロリドン、

(ix)グリセロールトリアセテート、

(x)ベンジルアルコールおよび

(xi)アルキレンポリオールエーテルまたはエステル

からなる群から選択される第2成分、

3)親油性成分、および

4)界面活性剤

を含む、経口投与用エマルジョンまたはマイクロエマルジョン前濃縮物の形の組成物を提供するが、

ただし、成分2)が

(a)クエン酸トリエチルからなる場合、該組成物はエタノールを含まないか、実質的に含まない、および/または

(b)C₈-C₁₀脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物からなる場合、該組成物はC₆-C₁₂脂肪酸トリグリセリドを含まないか、実質的に含まない。

【0009】

本発明により、サイクロスポリンまたはマクロライドが、本発明の第2成分に高い可溶性、例えば、約20から約50%の溶解性を有することが驚くべきことに判明した。例えば、サイクロスポリン類またはマクロライドのクエン酸トリエチルへの溶解性は約35%、Sunfat(登録商標)GDC-Nへは約33%、Lauroglycol(登録商標)90へは約40%、オレイン酸へは約40%、N-メチルピロリドンへは約50%、Labrasolへは約20%、Dodecanolへは約37.5%、Tetradecanolへは約37.5%、Sefsol(登録商標)218へは約50%、Cetiol(登録商標)HEへは約32.5%、オレイルアルコールへは20%以上である。

【0010】

従って、本発明は一つの態様において、

1)サイクロスポリンまたはマクロライド、および以下のものを含む担体媒体

2)成分1)が約20から約50%の溶解性を有する場合、第2成分

3)親油性成分、そして

4)界面活性剤

を含む、経口投与用エマルジョンまたはマイクロエマルジョン前濃縮物の形の組成物を提供する。

【0011】

好ましくは、組成物は、o/w(水中油型)エマルジョン、例えばマイクロエマルジョンを提供するタイプの“エマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン前濃縮物”の形である。しかし、本組成物は更に水性成分、好ましくは水を含むエマルジョン、例えばマイクロエマルジョンの形であり得る。

【0012】

“エマルジョン、例えばマイクロエマルジョン、前濃縮物”は、本明細書では、本質的

10

20

30

40

50

に、水性媒体、例えば、水中で、例えば、1 : 1 から 1 : 10、例えば、1 : 10 に希釈された、または経口投与後の胃液中のエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョンの形である。

【0013】

マイクロエマルジョンは熱力学的に安定であり、約200nmより小さい平均サイズの分散粒子を含む。一般に、マイクロエマルジョンは約150nmより小さい；典型的には100nmより小さい、一般には10nmより大きい平均直径の、24時間を超える期間安定な滴または粒子を含む。“マイクロエマルジョン”は、不透明または実質的に不透明であり得、あるいは、それは本質的に、またはその成分が接触したときに、実質的に本質的に形成される半透明なコロイド状分散であり得る。更なる特徴は、上記のイギリス特許出願2222770に見ることができ、その内容は本明細書に引用して包含させる。

10

【0014】

一つの態様において、本発明は、本発明の組成物を提供し、該組成物のサイクロスポリンまたはマクロライド、第2成分、親油性成分および界面活性剤の相対的比率は、該組成物1重量部対1から10重量部の水の比率まで水で希釈されたとき、200nmより小さい平均サイズの粒子を有する水中油型マイクロエマルジョンが本質的に形成されるものである。

【0015】

更に別の態様において、親油性成分は、担体媒体の5から85重量%、例えば、10から85%；好ましくは15から70重量%、より好ましくは20から60重量%、および

20

更に別の態様において、界面活性剤は、担体媒体の5から80重量%；好ましくは10から70重量%、より好ましくは20から60重量%、およびよりさらに好ましくは約40重量%を成し得る。

【0016】

更に別の態様において、第2成分は、担体媒体の5から50重量%、例えば、10から50%；好ましくは15から40重量%、より好ましくは20から35重量%を成し得る。

一つの態様において、本発明は、担体媒体の5から50重量%の量の第2成分、5から85重量%の量の親油性成分および5から80重量%の量の界面活性剤を含む、組成物を

30

【0017】

活性成分は、組成物の約20重量%までの量で存在し得る。活性剤は、好ましくは、組成物の1から15重量%、例えば、約2から10%存在する。

一つの態様において、本発明は、組成物の1から15重量%の量でサイクロスポリン類またはマクロライドを含む組成物を提供する。

【0018】

難溶性活性成分は、好ましくは親油性医薬、例えば、サイクロスポリン類またはマクロライドである。“難溶性”なる用語は、本明細書で使用する限り、1重量%/容量より小さい、例えば、0.01重量%/容量の20での水への溶解度を意味すると理解される

40

【0019】

本発明を適用するサイクロスポリン類は、既知であり、文献に記載されるような、例えば、免疫抑制剤、抗寄生虫剤および多剤耐性の逆転のための薬剤としての薬学的用途を有するもの、特に、サイクロスポリンA(シクロスポリン(Ciclosporin))としてもまた既知であり、以後そう呼ぶ)、サイクロスポリンG、[0-(2-ヒドロキシエチル)-(D)-Ser]⁸-シクロスポリン、および[3'-デスヒドロキシ-3'-ケト-MeBmt]¹-[Val]²-シクロスポリンである。シクロスポリンが好ましい。

【0020】

一つの態様において、本発明はサイクロスポリンがサイクロスポリンAである、本発明

50

の組成物を提供する。

“マクロライド”なる用語は、本明細書で使用する限り、大環状ラクトン、例えば、12員またはそれより大きいラクトン環を有する化合物を意味する。特に興味深いのは、“ラクタムマクロライド”、即ち、大環に、ラクトン(エステル)結合に加えてラクタム(アミド)結合を有する大環状化合物、例えば、ラパマイシン、アスコマイシンおよびFK506のように微生物属Streptomycesにより産生されるもの、およびその多くの誘導体およびアナログである。このようなラクタムマクロライドは、興味深い薬学的特性、特に、免疫抑制性および抗炎症特性を有することが示されている。

【0021】

ラパマイシンは、Streptomyces hygroscopicusにより産生される免疫抑制性ラクタムマクロライドである。ラパマイシンの構造は、Kessler, H., et al.: Helv. Chim. Acta; 76により示される、例えば、McAlpine, J.B., et al., J. Antibiotics (1991)44: 688; Schreiber, S.L., et al., J. Am. Chem. Soc. (1991) 113:7433; 米国特許3929992参照。ラパマイシンは非常に強力な免疫抑制剤であり、また抗腫瘍および抗真菌活性を有することが示されている。この医薬としての利用性は、しかし、その非常に低いそして可変性のバイオアベイラビリティおよびその高い毒性のために制限される。更に、ラパマイシンは非常に不溶性であり、安定なガレヌス組成物への調剤を困難にしている。ラパマイシンの多くの誘導体が既知である、ある16-O-置換ラパマイシン類がWO94/02136に記載され、その内容を引用して本明細書に包含させる。40-O-置換ラパマイシン類は、例えば、US5258389およびWO94/09010(O-アリールおよびO-アルキルラパマイシン類); WO92/05179(カルボン酸/エステル)、US5118677(アミドエステル)、US5118678(カルバメート)、US5100883(フッ素化エステル)、US5151413(アセタール)、US5120842(シリルエーテル)、WO93/11130(メチレンラパマイシンおよび誘導体)、WO94/02136(メトキシ誘導体)、WO94/02385およびWO95/14023(アルケニル誘導体)に記載され、全てその内容を引用して本明細書に包含させる。32-O-ジヒドロまたは置換ラパマイシンは、例えば、本明細書に引用して包含させるUS5256790に記載される。

【0022】

ラパマイシンおよびその構造的に類似のアナログおよび誘導体は、まとめて“ラパマイシン類”と呼ぶ。

【0023】

FK506およびアスコマイシンが最も良く知られているアスコマイシン類は、ラクタムマクロライドの他のクラスを構成し、その多くが強い免疫抑制および抗炎症性活性を有する。FK506はStreptomyces tsukubaensis no.9993により産生されるラクタムマクロライド免疫抑制剤である。FK506の構造は、Merck Index, 第11版(1989)の補遺にアイテム5として記載されている。アスコマイシンは、例えば、米国特許3,244,592に記載される。アスコマイシンおよびFK506の多くの誘導体が合成されており、EP427680に記載のような33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンのような八口ゲン化誘導体を含む。アスコマイシン、FK506およびその構造類似アナログおよび誘導体をまとめて“アスコマイシン類”と呼ぶ。

【0024】

マクロライドは、したがって、ラパマイシンまたはラパマイシンのシクロヘキシル環のヒドロキシル基が-OR₁(式中、R₁はヒドロキシアルキル、ヒドロアルコキシアルキル、アシルアミノアルキルおよびアミノアルキルである)で置換されているO-置換誘導体、例えば40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシン、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピル-ラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチル-ラパマイシンおよび40-O-(2-アセトアミノエチル)-ラパマイシンであり得る。

好ましい化合物は、WO94/09010に記載のような40-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシンである。

【0025】

FK506クラスの化合物の例は上記のものである。それらは、例えば、FK506、アスコマイシンおよび他の天然に存在する化合物を含む。それらはまた合成アナログを含む。

FK506クラスの好ましい化合物は、EP427680、例えば、実施例66aに記載され、また33-エピ-クロロ-33-デオキシアスコマイシンとして既知である。他の好ましい化合物は、EP465426およびEP569337に記載の、例えば、EP569337の実施例71に記載の化合物である。

【0026】

第2成分は、個々の成分i)からxi)または1、2またはそれ以上の他の成分i)からxi)との組合わせであり得る。本発明での使用に適当な第2成分の例は：

i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル。それらは各々クエン酸とエタノールのエステル化、または、酢酸無水物でのアセチル化の後のクエン酸とエタノールのエステル化により得られ得る。クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチルは、例えば、商品名Citroflex(登録商標)2またはCitroflex(登録商標)A-2として、または、薬学グレードのクエン酸トリエチルは、例えば、Mroflex Inc.から、商品名TEC-PG/Nとして商品として入手可能である。特に適当なのは276.3の分子量、比重1.135-1.139、屈折率1.439-1.441、35.2 mPasの粘性(25°)。アッセイ(無水ベース)99.0-100.5%、水最大0.25%(Fiedler, H.P., "Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 第4改定および拡大版、編集者A. Wade and P.J. Weller(1994), American Pharmaceutical Association, Washington, USAとThe Pharmaceutical Press, London, Englandの共同出版, 540頁)。

【0027】

ii)ポリエチレングリコールグリセリルC₆-C₁₀脂肪酸エステル。脂肪酸エステルは、モノおよび/またはジおよび/またはトリ脂肪酸エステルを含む。脂肪酸組成は、例えば、C₈-C₁₀の鎖長を有する飽和または不飽和脂肪酸の両方を含み得る。ポリエチレングリコールは、例えば、5から10[CH₂-CH₂-O]ユニット、例えば7ユニットを有する。特に適当なのはポリエチレングリコール(7)グリセリルモノココエートであり、これは例えば、商品名Cetiol(登録商標)HEとして、例えばHenkel KGaAから商品として入手可能である。Cetiol(登録商標)HEは1.05のD.(20°)、5以下の酸価、約95の鹼化価、約180のヒドロキシル価および5以下のヨウ素価を有する(H. Fiedler, 上掲, vol 1, 337頁)。更に適当なのは、商品名Labrasol(登録商標)として、例えば、Gattefosseから入手可能なエステル交換、ポリオキシエチル化カプリル-カプリン酸グリセリドである。Labrasol(登録商標)は最大1の酸価、90-110の鹼化価、および最大1のヨウ素価を有する(H. Fiedler, 上掲, vol 1, 880頁)。

【0028】

iii)グリセリルジC₆-C₁₆脂肪酸エステル。本発明の組成物での使用に適したジグリセリドは、対称(即ち、1,3-ジグリセリド)および非対称(即ち、1,2-ジグリセリド)ジグリセリドの両方ならびにそれらのアセチル化誘導体を含む。それらはまた均質グリセリド(脂肪酸成分が主に一つの脂肪酸から成る)ならびに混合グリセリド(即ち、脂肪酸成分が種々の脂肪酸から成る)、その任意のアセチル化誘導体の両方を含み得る。脂肪酸成分は、例えば、例えば、C₆-C₁₆、例えば、C₈-C₁₀、例えば、C₈の飽和および不飽和脂肪酸両方を含み得る。特に好ましいのは、カプリリックジグリセリドであり、これは、例えば、Sunfat(登録商標)GDC-Nの商品名で、例えば、太陽化学工業株式会社から商品として入手可能である。Sunfat(登録商標)GDC-Nは約0.3の酸価、約78.8%のジグリセリド含量、および約8.9%のものエステル含量を有する。

【0029】

iv)グリセリルモノC₆-C₁₄脂肪酸エステル。それらはグリセロールの植物油でのエステル化、続く分子蒸留により得られ得る。本発明での使用に適したモノグリセリドは、

対称(即ち、 $C_8 - C_{10}$ - モノグリセリド)および非対称(即ち、 $C_8 - C_{10}$ - モノグリセリド)ジグリセリドの両方ならびにそれらのアセチル化誘導体を含む。それらはまた均質グリセリド(脂肪酸成分が主に一つの脂肪酸から成る)ならびに混合グリセリド(即ち、脂肪酸成分が種々の脂肪酸から成る)、その任意のアセチル化誘導体の両方を含み得る。脂肪酸成分は、例えば、例えば、 $C_8 - C_{10}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含む。特に適当なのはカプリル酸またはカプリン酸モノグリセリドであり、それは、例えば、各々商品名 Imwitor(登録商標)308または Imwitor(登録商標)310として、例えば、Condeaから商品として入手可能である。例えば、Imwitor(登録商標)308は少なくとも80%のモノグリセリドを含み、以下のさらなる特性データを有する：遊離グリセロール最大6%、酸価最大3、鹼化価245 - 265、ヨウ素価最大1、水分含量最大1%。典型的に、それは1%の遊離グリセロール、90%のモノグリセリド、7%のジグリセリド、1%のトリグリセリドを含む(H. Fiedler, 上掲, vol 1, 798頁)。

10

【0030】

v) $C_6 - C_{16}$ 脂肪酸のモノ、ジグリセリドの混合物。本発明の組成物への使用に適した混合モノ、ジグリセリドは、対称(即ち、 $C_8 - C_{10}$ - モノグリセリドおよび $C_{12} - C_{16}$ - ジグリセリド)および非対称(即ち、 $C_8 - C_{10}$ - モノグリセリドおよび $C_{12} - C_{16}$ - ジグリセリド)モノおよびジグリセリドの両方ならびにそれらのアセチル化誘導体を含む。それらはまた均質グリセリド(脂肪酸成分が主に一つの脂肪酸から成る)ならびに混合グリセリド(即ち、脂肪酸成分が種々の脂肪酸から成る)、その任意のアセチル化誘導体の両方を含み得る。脂肪酸成分は、例えば、 $C_8 - C_{10}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含む。特に適当なのは、商品名 Imwitor(登録商標)742として、例えば、Condeaから商品として入手可能な混合カプリル酸およびカプリン酸モノおよびジグリセリドである。Imwitor(登録商標)742は、少なくとも45%のモノグリセリドを含み、以下のさらなる特性データを有する：遊離グリセロール最大2%、酸価最大2、鹼化価250 - 280、ヨウ素価最大1、水分含量最大2%(H. Fiedler, 上掲, vol 1, 798頁)。更に適当なのは、既知であり、例えば、商品名 Capmul(登録商標)MCMとして、例えば、Abietic Corporationから商品として入手可能なグリセロール中のカプリル/カプリン酸のモノ/ジグリセリドである。Capmul(登録商標)MCMは、以下のさらなる特性データを有する：酸価最大2.5、 $C_8 - C_{10}$ - モノ(オレエートとして)最小80%、遊離グリセロール最大2.5%、ヨウ素価最大1、鎖長分布：カプロン酸(C_6)最大3%、カプリル酸(C_8)最小75%、カプリン酸(C_{10})最小10%、ラウリン酸(C_{12})最大1.5%、水分含量(Karl Fisherによる)最大0.5%(製造者情報)。

20

30

【0031】

vi) プロピレングリコールモノ $C_6 - C_{12}$ 脂肪酸エステル。脂肪酸成分は、例えば、 $C_8 - C_{12}$ の鎖長を有する飽和および不飽和脂肪酸の両方を含む。特に適当なのは、Nikko Chemicals Co., Ltd. または Gatefosse から商品として入手可能な商品名 Lauroglycol(登録商標)90、Sefsol(登録商標)218 または Capryol(登録商標)90 のようなカプリル酸およびラウリン酸のプロピレングリコールモノエステルである。Lauroglycol(登録商標)90は、以下のさらなる特性データを有する：酸価最大8、鹼化価200 - 220、ヨウ素価最大5、遊離プロピレングリコール含量最大5%、モノエステルン含量最小90%；Sefsol(登録商標)218は以下のさらなる特性データを有する：酸価最大5、ヒドロキシ価220 - 280(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 906頁、製造者の情報)。

40

【0032】

vii) 脂肪酸およびアルコール。脂肪酸は、オリーブ油のような種々の動物および植物脂肪または油の加水分解、続く液体酸の分離により得られ得る。脂肪酸/アルコール成分は、例えば、 $C_6 - C_{20}$ を鎖長を有する飽和およびモノまたはジ不飽和脂肪酸/アルコールの両方を含み得る。特に適当なのは、例えば、オレイン酸、オレイルアルコール、リノレン酸、カプリン酸、カプリル酸、カプロン酸、テトラデカノール、ドデカノール、デカノールである。例えば、オレイルアルコールは、例えば、Henkel KGaAからの商品名 HD-Eutanol(登録商標)Vとして商品として利用可能である。オレイルアルコールは、以下のさらな

50

る特性データを有する：酸価最大0.1、約210のヒドロキシル価、約95のヨウ素価、鹸化価最大1、 D^{20} 約0.849、 n_D^{20} 1.462、分子量268、粘性(20°) 約35 mPas(製造者の情報)。オレイン酸は以下のさらなる特性データを有する：分子量282.47、 D^{20} 0.895、 n_D^{20} 1.45823、酸価195 - 202、ヨウ素価85 - 95、粘性(25°) 26 mPas(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 1112頁; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 上掲, 325頁)。

【0033】

viii) N - アルキルピロリドン。特に適当なのは、例えば、商品名Pharmasolve(登録商標)として例えば、International Specialty Products(ISP)から、商品として入手可能な、例えば、N - メチル - 2 - ピロリドンである。N - メチルピロリドンは以下のさらなる特性データを有する：分子量99.1、 D^{25} 1.027 - 1.028、純度GC(による領域%として)(メチル異性体を含む)最小99.85%(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 1004頁、製造者の情報)。

10

【0034】

ix) グリセロールトリアセテート、または(1,2,3) - トリアセチン。それはグリセリンの無水酢酸によるエステル化により入手し得る。グリセロールトリアセテートは、例えば、Unichema Internationalから、Priacetin(登録商標)1580として、またはEastman TriacetinとしてEastmanから、またはCourtaulds Chemicals Ltd.から商品として入手可能である。グリセロールトリアセテートは以下のさらなる特性データを有する：分子量218.03、 D^{20} 1.159 - 1.163、 n_D^{20} 1.462 - 1.434、水分含量最大0.2%、粘性(25°) 17.4 mPas、酸価最大0.1、約766 - 774の鹸化価、トリアセチン含量最小97%(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 1580頁; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 上掲, 534頁、製造者の情報)。

20

【0035】

x) ベンジルアルコール。これは塩化ベンジルの炭酸カリウムまたはナトリウムとの蒸留により得られ得る。ベンジルアルコールは、例えば、Merckから商品として利用可能である。ベンジルアルコールは、以下のさらなる特性データを有する：分子量108.14、 D 1.043 - 1.049、 n_D 1.538 - 1.541(H. Fiedler, 上掲, vol 1, 238頁; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 上掲, 35頁)。

【0036】

xi) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル。適当なのは、 $C_3 - 5$ アルキレントリオール、特にグリセロール、エーテルまたはエステルであり得る。適当な $C_3 - 5$ アルキレントリオールエーテルまたはエステルは、混合エーテルまたはエステル、即ち、他のエーテルまたはエステル成分を含んだ組成、例えば、 $C_3 - 5$ アルキレントリオールエステルと他のモノ、ジまたはポリオールのエステル交換産物である。特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、混合 $C_3 - 5$ アルキレントリノポリ($C_2 - 4$ アルキレン)グリコール脂肪酸エステル、特に混合グリセロールノポリエチレンまたはポリプロピレングリコール脂肪酸エステルである。

30

【0037】

本発明での使用に特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、グリセリド、例えば、トリグリセリドとポリ - ($C_2 - 4$ アルキレン)グリコール、例えば、ポリエチレングリコール、および、所望により、グリセロールのエステル交換により得られる産物を含む。

40

このようなエステル交換産物は、一般に、グリセリド、例えば、トリグリセリドの、ポリ - ($C_2 - 4$ アルキレン)グリコール、例えば、ポリエチレングリコール、および、所望によりグリセロール(即ち、グリセリドからポリアルキレングリコールノグリセロール成分へのトランスエステル化をさせるため、即ち、ポリアルキレン糖分解ノグリセロール分解を介して)の存在下でのアルコール分解により得られる。

【0038】

一般に、このような反応は、示される成分(グリセリド、ポリアルキレングリコール、

50

および、所望により、グリセロール)の、上昇した温度で不活性雰囲気中、連続攪拌しながらの反応により行う。

好ましいグリセリドは脂肪酸トリグリセリド、例えば、天然および水素化油、特に植物油を含む、(C₁₀₋₂₂脂肪酸)トリグリセリドである。適当な植物油は、例えば、オリーブ、アーモンド、ピーナッツ、ココナッツ、パーム、ダイズおよび小麦麦芽油、および、特に(C₁₂₋₁₈脂肪酸)エステル残基に富む天然または水素化油を含む。

【0039】

好ましいポリアルキレングリコール材料は、ポリエチレングリコール、特に、約500から約4,000、例えば、約1,000から約2,000の分子量を有するポリエチレングリコールである。

適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、したがって、種々の相対的量のC₃₋₅アルキレントリオールエステル、例えば、モノ、ジおよびトリエステルを、および、ポリ(C₂₋₄アルキレン)グリコールモノおよびジエステルと、少量の遊離C₃₋₅アルキレントリオールおよび遊離ポリ(C₂₋₅アルキレン)グリコールの混合物から成る。上記のように、好ましいアルキレントリオール部分はグリセリルである；好ましいポリアルキレングリコール部分は、ポリエチレングリコール、特に、分子量約500から約4,000を有するものである；そして好ましい脂肪酸部分はC₁₀₋₂₂脂肪酸エステル残基、特に飽和C₁₀₋₂₂脂肪酸エステル残基である。

【0040】

特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、従って、別法として以下の通り定義し得る：天然水素化植物油とポリエチレングリコール、および、所望によりグリセロールのエステル交換産物；またはグリセリルモノ、ジおよびトリC₁₀₋₂₂脂肪酸エステルとポリエチレングリコールモノおよびジC₁₀₋₂₂脂肪酸エステルを含むまたはから成る(所望により、例えば、少量の遊離グリセロールおよび遊離ポリエチレングリコールと共に)。

【0041】

上記定義に関連した好ましい植物油、ポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール部分および脂肪酸部分は、前記の通りである。本発明での使用のための上記のような特に適当なアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、既知であり、商品名Gelucire(登録商標)として、例えば、Gatefosseから商品として入手可能であり、特に製品

a) Gelucire(登録商標)33/01、m.p.=約33-38 を、および鹸化価=約240/260を有する；

b) Gelucire(登録商標)35/10、m.p.=約29-34、鹸化価約120-140；

c) Gelucire(登録商標)37/02、m.p.=約34-40、鹸化価約200-220；

d) Gelucire(登録商標)42/12、m.p.=約41-46、鹸化価約95-115；

e) Gelucire(登録商標)44/14、m.p.=約42-46、鹸化価約75-95；

f) Gelucire(登録商標)46/07、m.p.=約47-52、鹸化価約125-145；

g) Gelucire(登録商標)48/09、m.p.=約47-52、鹸化価約105-125；

h) Gelucire(登録商標)50/02、m.p.=約48-52、鹸化価約180-200；

i) Gelucire(登録商標)50/13、m.p.=約46-41、鹸化価約65-85；

j) Gelucire(登録商標)53/10、m.p.=約48-53、鹸化価約95-115；

k) Gelucire(登録商標)62/05、m.p.=約60-65、鹸化価約75-90

である。

【0042】

上記の製品(a)から(j)は、全て最大2の酸化を有する。製品(k)は最大5の酸化を有する。上記の製品(b)、(c)および(f)から(j)は、全て最大3のヨウ素価を有する。製品(a)は最大8のヨウ素価を有する。生品(d)から(e)は最大5または2のヨウ素価を有する。生品(k)は最大10のヨウ素価を有する。

【0043】

最大2のヨウ素価を有するアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、一般に好

10

20

30

40

50

ましい。認められるように、定義のアルキレンポリオールエーテルまたはエステルは、本発明の組成物でも用い得る。

【0044】

Gelucire(登録商標)製品は、両親媒性特性の不活性半固体蠟状物質である。それらはその融点およびそのHLB値により同定される。殆どのGelucire(登録商標)グレートは、天然水素化植物油のポリエチレングリコールにより多糖分解により得られる飽和ポリグリコライズドグリセリドである。それらはモノ、ジおよびトリグリセリドおよびポリエチレングリコールのモノおよびジ脂肪酸エステルの混合物から成る。特に適当なのはGelucire(登録商標)44/14であり、これは44の名目上の融点および14のHLBを有する。これは水素化パーム核油および/または水素化パーム油とポリエチレングリコール1500に由来する。それは約20%モノ、ジおよびトリグリセリド、72%ポリエチレングリコール1500のモノおよびジ脂肪酸エステルおよび8%の遊離ポリエチレングリコール1500から成る。Gelucire(登録商標)の脂肪酸分布は以下の通りである：4-10C₈、3-9C₁₀、40-50C₁₂、14-24C₁₄、4-14C₁₆、5-15C₁₈。Gelucire(登録商標)44/14は以下のさらなる特性データを示す：最大2の酸価、最大2のヨウ素価、79-93の鹸化価、36-56のヒドロキシル価、最大6の過酸化物価、最大80のアルカリ不純性、最大0.50の水分含量、最大3の遊離グリセロール含量、3.0-8.0のモノグリセリド含量(H. Fiedler, 上掲, vol 1, 676頁; 製造者の情報)。

10

【0045】

薬学的に許容される成分は上記に具体的に記載のグループから選択されるが、ある成分が好ましい。それらはクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリエチル、N-メチルピロリドン、グリセロールトリアセテート、ベンジルアルコールCetiol(登録商標)HE、オレイン酸またはアルキレンポリオールエーテルまたはエステル、例えばポリグリコライズドグリセリド。より好ましくは、クエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリエチル、N-メチルピロリドン、ベンジルアルコール、Cetiol(登録商標)HEまたはオレイン酸である。

20

【0046】

したがって、本発明は、一つの態様において、第2成分が

- (i)クエン酸トリエチルまたはアセチルクエン酸トリエチル、
 - (ii)ポリエチレングリコールグリセリルC₆-C₁₀脂肪酸エステル、
 - (iii)脂肪酸およびアルコール、
 - (iv)N-メチルピロリドン
 - (v)グリセロールトリアセテート
 - (vi)ベンジルアルコール、および
 - (vii)アルキレンポリオールエーテルまたはエステル
- からなる群から選択される、本発明の組成物を提供する。

30

【0047】

一つの態様において、本発明は題第2成分がクエン酸トリエチルまたはN-メチルピロリドンである本発明の組成物を提供する。

【0048】

第2成分はまた、親水性であり得る、例えば、Transcutol(式C₂H₅-[O-(CH₂)₂]₂-OH)、Glycofurol(またテトラヒドロフルフリルアルコールポリエチレングリコールエーテルとしても既知)および1,2-プロピレングリコールから選択される補成分も含み得る。これらの第2成分はまた更に親水性補成分、例えば、エタノールのような低級アルカノールを含み得る。これらの補成分は、一般に、第2成分の他の成分の部分置換として存在する。組成物へのエタノールの使用は必須ではないが、組成物を軟ゼラチンカプセル封入形に製剤するとき、特に有利であることが判明する。これは、貯蔵特性が改善され、特に、カプセル封入過程に続く活性剤沈殿の危険性が減少するためである。このように、貯蔵寿命安定性は、エタノールまたは他のある補成分を、第2成分の付加物として用いることにより延ばし得る。更に別の態様において、エタノールは0から60重量%; 好ましくは20から約55重量%およびより好ましくは約40から50重量%の第2成分

40

50

を含む。少量の液体ポリエチレングリコールはまた第2成分を包含し得る。

【0049】

GB 2 2 2 2 7 7 0 Aは、本発明での使用に適した広範囲の親油性成分を記載する。親油成分の典型的例は：

- (i) 中鎖脂肪酸トリグリセリド、例えば、 $C_6 - C_{12}$ 、例えばMiglyol(登録商標)812、および/または
 - (ii) 混合モノ、ジ、トリグリセリド、例えば、 $C_6 - C_{20}$ 、例えば、 $C_{16} - C_{18}$ 、例えば、Maisine(登録商標)、および/または
 - (iii) エステル交換エトキシ化植物油、例えば、Labrafil(登録商標)、および/または
 - (iv) プロピレングリコールモノ脂肪酸エステル、例えば、 $C_{14} - C_{18}$ 、例えば、ヒドロキシステアリン酸プロピレングリコール、イソステアリン酸プロピレングリコール、リノール酸プロピレングリコール、ステアリン酸プロピレングリコール、および/または
 - (v) プロピレングリコールジ脂肪酸エステル、例えば、 $C_6 - C_{20}$ 、例えば、 $C_8 - C_{12}$ 、例えば、ジカプリル酸プロピレングリコール、例えば、Miglyol(登録商標)840、またはラウリン酸プロピレングリコール、および/または
 - (vi) 脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物、例えば、 $C_8 - C_{20}$ 脂肪酸および $C_2 - C_3$ アルコール、例えば、リノール酸エチル、および/または
 - (vii) モノおよび/またはジグリセリド、例えば、モノおよびジグリセリドと、例えば、その主成分としての C_{18} 脂肪酸のモノグリセリドの混合物、例えば、GMorphic(登録商標)-80またはTegin(登録商標)0
- である。

【0050】

好ましい親油性成分は、中鎖脂肪酸トリグリセリド、混合モノ、ジ、トリグリセリド、およびエステル交換エトキシ化植物油である。

したがって、一つの態様において、本発明は、親油性成分が(i)中鎖脂肪酸トリグリセリド、(ii)混合モノ、ジ、トリグリセリド、および(iii)エステル交換エトキシ化植物油からなる群から選択される、本発明の組成物を提供する。

【0051】

他の態様において、親油性成分は、中鎖トリグリセリドおよび/またはモノおよびジグリセリドまたはそれらの混合物を含み得る。

【0052】

親油性成分中の中鎖脂肪酸トリグリセリドとして、6から12、例えば、8から10個の炭素原子を有する飽和脂肪酸のトリグリセリドを使用できる。適当な中鎖脂肪酸トリグリセリドは既知であり、商品名Acomed(登録商標)、Myritol(登録商標)、Captex(登録商標)、Neobee(登録商標)M 5F、Miglyol(登録商標)810、Miglyol(登録商標)812、Miglyol(登録商標)818、Mazol(登録商標)、Sefsol(登録商標)870として商品として入手可能である；Miglyol(登録商標)812が最も好ましい。Miglyol(登録商標)812はカプリル-カプリン酸トリグリセリドを含み、約520ダルトンの分子量を有する分画ココナッツ油である。脂肪酸組成 = C_6 最大約3%、 C_8 約50から65%、 C_{10} 約30から45%、 C_{12} 最大5%；酸価約0.1；鹸化価約330から345；ヨウ素価最大1。Miglyol(登録商標)812はCondeaから入手可能である。Neobee(登録商標)M 5Fは、ココナッツ油から入手可能な分画カプリル-カプリン酸トリグリセリド；酸価最大0.2；鹸化価約335-360；ヨウ素価最大0.5、水分含量最大0.15%、 D^{20}_{20} 0.930-0.960、 n_D^{20} 1.448-1.451(製造者の情報)である。Neobee(登録商標)M5 FはStepan Europeから入手可能である。

【0053】

これらのトリグリセリドは、その内容を本明細書に引用して包含させるH. Fiedler, 上掲に記載されている。

更に別の態様において、好ましくは、モノグリセリドは、親油性成分の総重量をベースにして、約25から約50%を成す。より好ましくは、約30から約40%(例えば、3

10

20

30

40

50

5 から 40 %)モノグリセリドが存在する。

【0054】

更に別の態様において、好ましくは、ジグリセリドは、親油成分の総重量をベースにして、約30から約60%を成す。より好ましくは、約40から約55%(例えば、48から50%)ジグリセリドが存在する。

更に別の態様において、トリグリセリドは、適当には、親油性成分の総重量をベースにして、少なくとも5%であるが、約25%以下を成す。より好ましくは、約7.5から約20%(例えば、約9から12%)トリグリセリドが存在する。

【0055】

適当な混合モノ、ジ、トリグリセリドは、既知であり、Gattefosseから商品名Maisine(登録商標)の名で入手可能なものである。それらはトウモロコシ油とグリセロールのエステル交換産物である。このような産物は、主にリノレン酸およびオレイン酸モノ、ジおよびトリグリセリドを少量のパルミチン酸およびステアリン酸モノ、ジおよびトリグリセリドと共に含む(トウモロコシ油それ自体は約56重量%のリノレン酸、30%のオレイン酸、約10%のパルミチン酸および約2%のステアリン酸組成から成る)、物理的特徴は：遊離グリセロール細大10%、モノグリセリド約40%、ジグリセリド約40%、トリグリセリド約10%、遊離オレイン酸含量約1%である。更なる物理的特徴は：酸価最大2、85 - 105のヨウ素価、150 - 175の鹸化価、無機酸含量 = 0である。Maisine(登録商標)の脂肪酸組成は、典型的に：パルミチン酸約11%、ステアリン酸約2.5%、オレイン酸約29%、リノレン酸約56%、その他約1.5%である(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 958頁; 製造者の情報)。

【0056】

更に別の態様において、親油性成分は、別に、例えば、好ましくは、植物油または魚油のような不飽和成分の薬学的に許容される油を含み得る。

【0057】

親油性成分は、あるいは、天然植物油(例えば、トウモロコシ油、核油、アーモンド油、落花生油、オリーブ油、ダイズ油、ヒマワリ油、紅花油およびパーム油、またはこれらの混合物)と、平均分子量200から800を有するポリエチレングリコールとの、適当な触媒存在下の反応によって得られるもののような、適当なエステル交換エトキシ化植物油であり得る。これらの方法は既知であり、例は、US特許3288824に記載される。エステル交換エトキシ化トウモロコシ油は、特に好ましい。

【0058】

エステル交換エトキシ化植物油は既知であり、商品名Labrafil(登録商標)として商品として入手可能である(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 880頁)。例は、Labrafil(登録商標)M2125CS(トウモロコシ油から入手可能であり、約2より小さい酸価、155から175の鹸化価、2から4のHLB価および90から110のヨウ素価を有する)、およびLabrafil(登録商標)M1944CS(核油から入手可能であり、約2の酸価、145から175の鹸化価および60から90のヨウ素価を有する)である。Labrafil(登録商標)M2130CS(これはC₁₂₋₁₈グリセリドとポリエチレングリコールのエステル交換産物であり、約35から40の融点、約2より小さい酸価、185 - 200の鹸化価および約3より小さいヨウ素価)も使用し得る。好ましいエステル交換エトキシ化植物油は、例えば、Gattefosse, S aint-Priest Cedex, Franceから入手可能なLabrafil(登録商標)M2125CSである。

【0059】

本発明での使用のために更に適当な親油性成分は、例えば、ジカプリル酸プロピレングリコール(また既知であり、商品名Miglyol(登録商標)840として、例えば、Condeaから入手可能; H. Fiedler, 上掲, vol 2, 1008頁)またはジラウリル酸プロピレングリコール、ヒドロキシステアリン酸プロピレングリコール、イソステアリン酸プロピレングリコール、ラウリル酸プロピレングリコール、リシノール酸プロピレングリコール、ステアリン酸プロピレングリコール等(H. Fiedler, 上掲, vol 2, 1277頁以下)のようなプロピレングリコールモノおよびジ脂肪酸エステルである。

【0060】

他の親油性成分として、脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物を使用し得る。それらは8から20個の炭素原子を有する脂肪酸と2から3個の炭素原子を有する1級アルコール、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、リノレン酸エチル、オレイン酸エチル等のエステル化合物であり、リノレン酸とエタノールのエステル化合物が特に好ましい。

【0061】

更なる態様において、親油成分として、モノおよび/またはジグリセリドを使用し得る。モノおよび/またはジグリセリドは、例えば、モノグリセリド含量が、例えば、少なくとも40%である、脂肪酸のグリセロールモノおよびジエステルの混合物である。モノおよびジグリセリドがその主成分としてC18脂肪酸のモノグリセリドを含むものが好ましい。このような化合物は、商品名GMP(登録商標)AV1(Croda Co.)、ATMOS(登録商標)300(ICI Co.)、GMOorphic(登録商標)-80(Eastman Co.)、Tegin(登録商標)0(Goldschmidt Co.)等として商品化されている。例えば、GMOorphic(登録商標)-80(モノオレイン酸グリセリル)は、以下のさらなる特性データを示す：モノグリセリド含量最小94%、C18：1含量最小75%、過酸化価最大10、水分含量最大1%、酸価最大2、ヨウ素価70-76、鹼化価158-175、遊離グリセロール最大2%(製造者の情報)。

10

【0062】

典型的に、モノ/ジグリセリドは、例えば、組成物の、担体媒体の、または親油性成分の5-10%の濃度で存在する。

20

【0063】

更に別の態様において、本発明の組成物において、上記親油性成分、例えば、油は、単独でまたは組み合わせ得て、親油性成分として使用し得る。中鎖トリグリセリドとモノおよびジグリセリドの混合物を使用親油性成分に使用するとき、それらは重量をベースにして1：0.1-1、好ましくは1：0.1-0.5の混合比で存在し得る。

【0064】

本発明の医薬組成物において、更に別の態様において、親油性成分対サイクロスポリンの構成比は好ましくは、重量をベースにして1-10：1およびより好ましくは2-6：1である。

【0065】

本発明での使用に適切な界面活性剤の例は：

i)天然または水素化ヒマシ油とエチレンオキシドとの反応生成物。天然または水素化ヒマシ油はエチレンオキシドと約1：35ないし約1：60のモル比で、所望により生成物からポリエチレングリコール成分を除去しながら反応させ得る。種々のそのような界面活性剤は商業的に入手可能である。商品名Cremophor(登録商標)の下に入手し得るポリエチレングリコール-水素化ヒマシ油はことに適当である。特に適切なのはCremophor(登録商標)RH40、これは鹼化約50-60、酸価約1以下、水分含量(Fischer)約2%以下、 n_D^{60} 約1.453-1.457およびHLB価約14-16を有する、ならびにCremophor(登録商標)RH60、これは鹼化価約40-50、酸価約1以下、ヨウ素価約1以下、水分含量(Fischer)約4.5-5.5%、 n_D^{25} 約1.453-1.457およびHLB価約15-17を有する、である。このクラスのことに好ましい生成物は、Cremophor(登録商標)RH40である。また、ポリエチレングリコールヒマシ油、例えば、分子量(水蒸気浸透圧計測による)約1630、鹼化価約65-70、酸化約2、ヨウ素価約28-32および n_D^{25} 約1.471を有する、商品名Cremophor(登録商標)ELの下に入手し得るものも適切である。使用され得る同様の、または、同一の生成物は、商品名Nikkol(登録商標)(例えばNikkol(登録商標)HC0-40およびHC0-60)、Mapeg(登録商標)(例えばMapeg(登録商標)C0-40h)、Incrocas(登録商標)(例えばIncrocas(登録商標)40)およびTagat(登録商標)(例えばTagat(登録商標)RH40)の下に入手し得る。これらの界面活性剤はFiedler, 上掲にさらに詳しく記載されている。

30

40

【0066】

50

ii)ポリオキシエチレン - ソルビタン - 脂肪酸エステル、例えばTween(登録商標)

20〔ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート〕、

21〔ポリオキシエチレン(4)ソルビタンモノラウレート〕、

40〔ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート〕、

60〔ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート〕、

65〔ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリステアレート〕、

80〔ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート〕、

81〔ポリオキシエチレン(5)ソルビタンモノオレエート〕、

85〔ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリオレエート〕

を含む商品名Tween(登録商標)の下に知られており商業的に入手し得る型のモノ - 、ジ - およびトリ - ラウリル、パルミチル、ステアリルおよびオレイルエステル(Fiedler, 上掲, 1615頁以下)。

本クラスの特に好ましい生成物はTween(登録商標)40およびTween(登録商標)80である。

【0067】

iii)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、例えば商品名Myrj(登録商標)の下に知られ商業的に入手し得る型のポリオキシエチレンステアリン酸エステル(Fiedler, 上掲, 2, 1042頁)。このクラスの特に好ましい生成物は、 D^{25} 約1.1、融点約40 - 44、HLB価約16.9、酸価約0 - 1および鹼化価約25 - 35を有するMyrj(登録商標)52である。

【0068】

iv)例えば商品名Pluronic(登録商標)、Emkalyx(登録商標)の下に知られ、商業的に入手し得る型のポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンコポリマーおよびブロックコポリマー、ポロキサマーである(Fiedler, 上掲, 2, 1203頁)。このクラスの特に好ましい生成物は、融点約52と分子量約6800 - 8975を有するPluronic(登録商標)F68である。このクラスのさらに好ましい生成物はSynperonic(登録商標)PEL44(ポロキサマー124)である。

【0069】

v)既知であり、商品名Aerosol OT(登録商標)として、例えば、American Cyanamid Co.から商品として入手可能なジオクチルスルホコハク酸エステル(Fiedler, 上掲, 1, 118頁)、またはジ - [2 - エチルヘキシル] - コハク酸エステル(Fiedler, 上掲, 1, 487頁)。

【0070】

vi)ホスホリピド、特にレシチン類(Fiedler, 上掲, 2, 910, 1184頁)。適切なレシチン類は特に大豆レシチンを含む。

【0071】

vii)商品名Span(登録商標)として既知であり、商品として、例えばICIから入手可能なタイプのソルビタン脂肪酸エステル、例えば、ソルビタンモノC₁₂₋₁₈脂肪酸エステル、またはソルビタントリC₁₂₋₁₈脂肪酸エステル。このクラスの特に好ましい製品は、例えば、Span(登録商標)20(ソルビタンモノラウレート)またはSpan(登録商標)80(ソルビタンモノオレエート)である(Fiedler, 上掲, 2, 1430頁; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 上掲, 473頁)。

viii)飽和C₁₀からC₂₂、例えばC₁₈置換、例えば、ヒドロキシ脂肪酸のポリオキシエチレンモノエステル; 例えば、約600 - 900、例えば660ダルトンMWのPEGの、12ヒドロキシステアリン酸PEGエステル、例えば、BASF, Ludwigshagen, GermanyのS0 LUTOL(登録商標)H515。

ix)既知であり、商品名Brij(登録商標)として、例えば、ICIから商品として入手可能なC₁₂からC₁₈アルコールのポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、ポリオキシエチレングリコールエーテル、例えば、ポリオキシシル2 - 、10 - または20 - セチルエーテル、ポリオキシシル4 - または23 - ラウリルエーテル、またはポリオキシシル2 - 、10 - または20 - オレイルエーテル、またはポリオキシシル2 - 、10 - 、20 - または100 - ステアリルエーテル。このクラスの特に好ましい製品は、例えば、Brij(登録商標)35(ポリオキシシル23ラウリルエーテル)またはBrij(登録商標)98(ポリオキシシル20オレイルエーテル)である(Fiedler, 上掲, 1, 259頁; Handbook of Pharmaceutical Excipien

ts, 上掲, 367頁)。

【0072】

また使用し得る同様な製品は、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン - アルキルエーテル、例えば、 C_{12} から C_{18} アルコールのポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンエーテル、例えば、既知であり、商品名Nikkol PBC(登録商標)34として、例えば、Nikko Chemicals Co., Ltd.から商品として入手可能である、ポリオキシエチレン - 20 - ポリオキシプロピレン - 4 - セチルエーテルである(Fiedler, 上掲, 2, 1239頁)。

【0073】

x)例えば、重合数約1000の、例えば、Estman Fine Chemicals Kingsport, Texas, USAから入手可能な、水溶性トコフェリルポリエチレングリコールコハク酸エステル(TPGS)。

xi)例えば、2から20、例えば、10グリセロール単位のポリグリセロール脂肪酸エステル。脂肪酸組成は、例えば、 C_8 - C_{18} の鎖長の飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。特に適当なのは、例えば、各々既知であり、商品名Decaglyn(登録小穂湯)1-LまたはDecaglyn(登録商標)1-Mとして、例えば、Nikko Chemicals, Co., Ltd.から商品として入手可能なデカグリセリルモノラウラットまたはデカグリセリルモノミリスタットである(Fiedler, 上記, vol. 2, 1228頁)。

【0074】

xii)ポリエチレングリコールグリセリル脂肪酸エステル。脂肪酸エステルは、モノおよび/またはジおよび/またはトリ脂肪酸を含み得る。脂肪酸組成は、例えば、 C_{12} - C_{18} の鎖長の飽和および不飽和脂肪酸の両方を含み得る。ポリエチレングリコールは、例えば、10から40[CH_2 - CH_2 - O]単位、例えば、15または30単位を有し得る。特に適当なのは、各々、商品名TGMS(登録商標)-15またはTGM0(登録商標)-15として、例えば、Nikko Chemicals Co., Ltd.から商品として入手可能なポリエチレングリコール(15)グリセリルモノステアラットまたはポリエチレングリコール(15)グリセリルモノオレアットである。更に適当なのは、例えば、商品名Tagat(登録商標)として、例えば、Goldschmidtから商品として入手可能なポリエチレングリコール(30)グリセリルモノオレアットである(H. Fiedler, 上記, vol. 2, 1502-1503頁)。

【0075】

xiii)ステロールおよびその誘導体、例えば、コレステロールおよびその誘導体、例えばフィトステロール、例えば、システロール、カンベステロールまたはスティグマステロールを含む産物およびその酸化エチレン付加物、例えば、ポリエチレングリコールステロール、例えば、ポリエチレングリコールフィトステロールまたはポリエチレングリコールダイズステロール。ポリエチレングリコールは、例えば、10から40[CH_2 - CH_2 - O]単位、例えば、15または30単位を有し得る。特に適当なのは、例えば、商品名Nikkol BPS(登録商標)-30として、例えば、Nikko Chemicals Co., Ltd.から商品として入手可能な、ポリエチレングリコール(30)フィトステロールである。更には糖質なのは、例えば、商品名Generol(登録商標)122 E25として、例えば、Henkelから商品として入手可能なポリエチレングリコール(25)ダイズステロールである(H. Fiedler, vol. 1, 上記, 680頁)。

【0076】

界面活性剤は、その製造に関与する副産物または未反応出発物質の混合物を含み得ることは認められ、例えば、ポリオキシエチル化により製造される界面活性剤は、他の副産物、例えば、ポリエチレングリコールを含み得る。

【0077】

8 - 17の親水性 - 親油性バランス(HLB)値を有する界面活性剤が好ましい。HLB値は、好ましくは平均HLB値である。

選択された界面活性剤は、好ましくは、少なくとも10の親水性 - 親油性バランス(HLB)値を有する、例えば、Cremophorである。

【0078】

10

20

30

40

50

一つの態様において、本発明は、界面活性剤が(i)天然または水素化植物油とエチレンオキサイドの反応産物、および(ii)ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルからなる群から選択される、本発明の組成物を提供する。

【0079】

好ましくは、第2成分、親油性成分および界面活性剤の相対的比率は、標準スリーウェイプロットにおける“マイクロエマルジョン”領域内にある。このようにして得た組成物は、水への添加により、平均粒子サイズ<200nmのマイクロエマルジョンを提供できる、高い安定性のマイクロエマルジョン前濃縮物である。

【0080】

標準スリーウェイプロット、例えば、状態図は、例えば、GB特許出願2222770またはW096/13273に記載のような慣用法により産生できる。

【0081】

更に別の態様において、本発明は、

- 1) 活性成分としてのサイクロスポリンまたはマクロライド；
- 2) 上記の第2成分；
- 3) 油成分としての、脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物、中鎖脂肪酸トリグリセリドおよび脂肪酸モノグリセリドからなる群から選択される1個または2個以上の混合物、そして
- 4) 可塑剤として、例えば、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含むゼラチン殻中の8から17のHLB(親水性親油性バランス)を有する界面活性剤を含む、サイクロスポリンまたはマクロライド製剤に関する。

【0082】

他の態様において、本発明は、

- 1) 活性成分としてのサイクロスポリンまたはマクロライド、および2) 上記の第2成分を含む組成物を含むサイクロスポリンまたはマクロライド製剤を提供する。

【0083】

第2成分として、上記のグループから選択される薬学的に許容される成分をこのような組成物に使用し得るが、ある成分が好ましい。これらはSunfat(登録商標)GDC-N、Lauroglycol(登録商標)90、オレイルアルコール、オレイン酸、ポリオールエーテルまたはエステル、例えば、ポリグリコライズドグリセリドを含む。

【0084】

従って、本発明の他の態様は、

- 1) 活性成分としてのサイクロスポリンまたはマクロライド、および
 - 2) (i) グリセリルジC₆-C₁₆脂肪酸エステル、
 - (ii) プロピレングリコールモノC₆-C₁₂脂肪酸エステル、
 - (iii) 脂肪酸およびアルコール、および
 - (iv) アルキレンポリオールエーテルまたはエステル
- からなる群から選択される第2成分を含む組成物を含むサイクロスポリンまたはマクロライド製剤を提供する。

【0085】

このような組成物は、また、本発明の組成物であるが、所望により、更に、本明細書に記載の他の成分を、所望の場合、本明細書に記載の量で含み得る。

本組成物は、その内容を本明細書に引用して包含させるW097/36610(PCT/KR/98)に記載のレシピを使用した慣用法により、炭酸プロピレンを第2成分に代えて、製剤し得る。

【0086】

所望により、高沸点を有するポリエチレングリコールは不揮発性であり、サイクロスポリンのための溶媒も存在し得る。本発明の組成物において、液化できるポリエチレングリコールを使用できるが、分子量200から600のポリエチレングリコール(PEG)、特にPEG200を好ましくは使用できる。

【0087】

10

20

30

40

50

本発明において、更に別の態様において、ポリエチレングリコールと第2成分の混合物を本発明の成分として使用し得、一般に重量を基にして、1 : 0.1 - 5、好ましくは1 : 0.1 - 3、最も好ましくは1 : 0.2 - 2の比率の組合わせをし得る。

【0088】

本発明の組成物において、別の態様において、第2成分を、1重量部のサイクロスポリン当たり、好ましくは、0.1から10重量部、より好ましくは0.5から8重量部、および最も好ましくは1から5重量部を使用するのが好ましい。

【0089】

本発明のエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン前濃縮物に使用し得る第3成分は、親油性、例えば、油成分である。本発明の親油性、例えば、油成分として、脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物、中鎖脂肪酸トリグリセリド(存在する場合)および脂肪酸モノグリセリドからなる群から選択される1個または2個またはそれ以上の混合物を使用できる。本発明で使用できる脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物は、8から20個の炭素原子を有する脂肪酸と、2から3個の炭素原子を有する1級アルコールのエステル化合物を含み、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、リノレン酸エチル、オレイン酸エチルなどを含み得、リノレン酸とエタノールのエステル化合物が特に好ましい。加えて、中鎖脂肪酸トリグリセリドとして(存在するとき)、8から10個の炭素原子を有する飽和脂肪酸のトリグリセリドを使用でき、飽和脂肪酸の植物油トリグリセリドとしてカプリル/カプリン酸トリグリセリドが最も好ましくは使用される。また本発明の親油性、例えば、油成分として使用できる脂肪酸モノグリセリドは、18から20個の炭素原子を有する脂肪酸のモノグリセリド、特にオレイン酸のモノグリセリドを含む。

10

20

【0090】

本発明のマイクロエマルジョン前濃縮物において、親油性、例えば油成分は、サイクロスポリン1部当たり、1から10重量部、好ましくは2から6重量部比率で使用し得る。

更に別の態様において、好ましくは、脂肪酸モノグリセリドおよび脂肪酸エステルは、親油性、例えば、油成分として、1 : 1から1 : 2、例えば、1 : 1から1 : 1.2の比率で存在し得る。

【0091】

更に別の態様において、所望によりカプリル/カプリン酸トリグリセリドはまたリノール酸との比率で、1 : 0.005から1、例えば1 : 0.1から0.2で存在する。

30

本発明の親油性、油成分として使用する油混合物において、脂肪酸モノグリセリド : 脂肪酸と1級アルコールのエステル化合物 : 中鎖脂肪酸トリグリセリド(存在するとき)は、一般に、重量をベースにして1 : 0.1 - 5 : 0.1 - 10、好ましくは1 : 0.1 - 3.0 : 0.1 - 3.0の範囲であり得る。

【0092】

本発明の組成物に使用し得る第4の成分は界面活性剤である。本発明での使用に適した界面活性剤は、8から17のHLB(親水性親油性バランス)値を有する薬学的に許容される界面活性剤を含み、それはサイクロスポリン含有親油性、例えば油成分を含む組成の親油性部分と第2成分および共界面活性剤を水中に含む部分を安定に乳濁化でき、安定なマイクロエマルジョンを形成する。本発明の好ましい界面活性剤の例は、天然または水素化植物油のポリオキシエチレン産物、ポリオキシエチレン - ソルピタン - 脂肪酸エステル等、例えば、Nikkol(登録商標)HC0-50、Nikkol(登録商標)HC0-40、Nikkol(登録商標)HC0-60、Tween(登録商標)20、Tween(登録商標)21、Tween(登録商標)40、Tween(登録商標)60、Tween(登録商標)80、Tween(登録商標)81等を含む。例えば、1以下の酸化、約48 - 56の鹼化値、約45 - 55のヒドロキシル値および4.5 - 7.0のpH(5%)の各々商品名Nikkol(登録商標)HC0-50またはNikkol(登録商標)HC0-40(NIKKO Chemical, Co., Ltd.)で販売されているポリオキシエチレン(50) - またはポリオキシエチレン(40) - 水素化ヒマシ油、および商品名Tween(登録商標)20(ICI Chemicals)で販売されているポリオキシエチレン(20)ソルピタンモノラウレートが好ましくは使用できる。

40

50

【0093】

更に別の態様において、界面活性剤は上記の界面活性剤単独、または、上記界面活性剤から選択される2個またはそれ以上の界面活性剤の組合わせを含み得る。本発明の組成物において、界面活性剤は、サイクロスポリンの1重量部あたり、1から10重量部、好ましくは2から8重量部の比率で使用できる。

【0094】

加えて、二つの界面活性剤の混合物、即ち、ポリオキシエチレン(50)水素化ヒマシ油とポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートとを本発明で使用するとき、ポリオキシエチレン(50)水素化ヒマシ油；ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレートの構成比率は、重量をベースにして1：0.5 - 4、最も好ましくは1：0.1 - 0.25の範囲である。

10

【0095】

更に別の態様において、本発明の組成物において、4個までの成分が、重量で好ましくはサイクロスポリンまたはマクロライド：第2成分：親油性、例えば油成分：界面活性剤 = 1：0.1 - 10：1 - 10：1 - 10の比率で、およびより好ましくはサイクロスポリンまたはマクロライド：第2成分：親油性、例えば油成分：界面活性剤 = 1：0.5 - 8：2 - 6：2 - 8の比率で存在する。

【0096】

例えば、本発明で使用できる他の物質は、親水性共界面活性剤、例えば、室温で液体であるポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポロキサマーである。このようなブロックコポリマーは商品名Pluronic(登録商標)L10、L31、L35、L43、L44(ポロキサマー124)、L101、31R1として商品化されており、薬学的に許容されるポリキサマー124が上記に特記の第2成分との混合物として使用するのに好ましい。ポロキサマー124はまた商品名Lutrol(登録商標)またはSynperonic(登録商標)PE L44として入手可能である。ポロキサマーは親水性、2000から18000の分子量を有する高分子量界面活性剤であり、医薬成分の溶媒、油エマルジョン、軟膏基剤、錠剤の結合剤または被覆剤、ゲル化剤等として使用し得る。ポロキサマーの特性はそのシリーズに依存するが、それらは引火点260で熱に安定である。ポロキサマー124はプロプレングリコールまたはキシレンのような有機溶媒に、他のポロキサマーと比較して容易に溶解する。加えて、サイクロスポリン製剤の先行文献で使用されていた他の全ての溶媒と比較して、ポロキサマーは吸湿性ではない。従って、ゼラチン殻への溶解、浸透または蒸発による構成比の変化がない。

20

30

【0097】

一つの態様において、本発明は親水性共界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーが更に存在する本発明の組成物を提供する。

【0098】

更に別の態様において、室温で液体状態である第2成分とポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックコポリマーの混合物が本発明の第2成分として使用されるとき、それらは重量をベースにして1：0.1 - 5、好ましくは1：0.1 - 3、より好ましくは1：0.1 - 1の比率で組合わせ得る。典型的に、それは5から10%の濃度で存在する。

40

【0099】

一つの態様において、本発明は、第2成分および親水性共界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマーが重量をベースにして1：0.1から5の比率で組合わせた組成物を提供する。

本発明の医薬組成物において、更に別の態様において、サイクロスポリン対親水性共界面活性剤の比率は、好ましくは、重量をベースにして1：0.1 - 1、より好ましくは1：0.5 - 0.8である。

【0100】

例えば、以後の実施例のもののようなエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン前

50

濃縮組成物は、標準安定性安定性試験により示されるような良好な安定性特性、例えば、1、2または3年まで、またはそれより長くさえある貯蔵寿命安定性を有することが示され得る。本発明のマイクロエマルジョン前濃縮組成物は、例えば、1日まで、またはそれより長く、例えば1日、安定なマイクロエマルジョンを産生する。

【0101】

医薬組成物は、更に付加的な添加剤または成分、例えば、抗酸化剤(パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)およびトコフェロールのような)および/または保存剤を含み得る。更に別の態様において、これらの添加剤または成分は、組成物の総重量の約0.05から1重量%含まれ得る。医薬組成物は、組成物の総重量をベースにして約2.5から5重量%までの量の甘味剤または香味剤も含み得る。好ましくは、抗酸化剤は - トコフェロール(ビタミンE)である。

10

【0102】

賦形剤の詳細は、その内容を本明細書に引用して包含させるFiedler, H.P., 上掲; "Handbook of Pharmaceuticals Excipients", 上掲に記載され、または関連の製造者から得られ得る。

【0103】

本明細書で特記しない限り、炭素鎖は、末端基のとき、1から18炭素原子、例えば、10から18炭素原子、またはポリマー部分のとき、2または3炭素原子を有する。

【0104】

20

本発明は

a)成分2)に関して、成分i)からxi)を個々に、または1個または2個、またはそれ以上の成分i)からxi)の組合わせ

b)成分3)に関して、上記に特記の親油性成分個々または組合わせ

c)成分4)に関して、上記に特記の界面活性剤、例えば、界面活性剤i)からxiii)個々または組合わせ

を含むことは認められる。

【0105】

医薬組成物は、経口で投与したとき、特に有利な特性を示す; 例えば、一貫した高レベルのバイオアベイラビリティの観点で、標準バイオアベイラビリティ試験で、エマルジョンより、例えば、2から4倍高い。これらの試験は、動物、例えば、ラットまたはイヌ、または健康ボランティアで、HPLCまたは特異的または非特異的モノクローナルキットを使用して、血中の医薬物質、例えば、マクロライドのレベルを測定することにより行う。例えば、イヌにp.o.で投与した実施例1の組成物は、特異的モノクローナル抗体を使用したELISAで検出して、驚くほど高い C_{max} 値をもたらし得る。

30

【0106】

一つの態様において、本発明は医薬組成物を経口投与する方法を提供し、該方法は、サイクロスポリンまたはマクロライド治療を必要とする患者に、本発明の組成物を経口投与することを含む。

【0107】

40

薬物動力学パラメーター、例えば、吸収および血中レベルは、また、驚くほど予測可能となり、投与における不安定な吸収の問題は除かれるか、減少し得る。更に、医薬組成物は界面活性剤物、例えば、胃腸管に存在する胆汁酸塩と共に有効である。即ち、医薬組成物は、天然界面活性剤を含む水性系に十分に分散し、そして安定であり、活性剤の沈殿をまたは微粒子構造の他の崩壊を示さないその場でのマイクロエマルジョン系の提供を可能とする。経口投与による医薬組成物の機能は、特定の時間、またはある個体に胆汁酸塩の相対的存在または不存在に実質的に非依存的でありおよび/または損なわれない。

【0108】

本発明の組成物は、患者間または患者内容量反応における可変性を減少する。

一つの態様において、本発明はサイクロスポリンまたはマクロライド治療中の患者のサ

50

イクロスポリンまたはマクロライドのバイオアベイラビリティの可変性を減少する方法を提供し、該方法は、本発明の医薬組成物を経口投与することを含む。

【0109】

更に別の態様において、本発明は上記で定義の医薬組成物の製造法も提供し、該方法は(1)第2成分；(2)親油性成分；および(3)界面活性剤を完全混和し、活性剤、例えば、サイクロスポリンまたはマクロライドクラスの化合物を添加する、必要な場合、本組成物を投与形に混ぜ合わせ、例えば、組成物をゼラチンカプセルに充填する。

【0110】

所望により、更なる成分または添加剤、例えば、親水性成分共成分、例えば、エタノールを成分(1)、(2)および(3)と、または活性剤の添加と一緒に、またはその後に混合し得る。

10

本組成物は、エマルジョン、例えば、マイクロエマルジョンが得られるように、水または水性媒体と合わせ得る。

【0111】

本発明はまた、精製魚油および/またはエタノールおよび/または恵右sテル交換エトキシル化植物油を含んでもよい可能性のあるエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン前濃縮物も意図する。

【0112】

マクロライドを含む安定な組成物は、マクロライドを酸性環境で製剤することにより得られ得る。組成物は、本明細書では、マクロライド医薬物質が、室温(25)で数日または数週間実質的にそのままであるとき、安定と理解する。

20

【0113】

酸は脂質可溶性および/またはエタノール可溶性であり得る。酸は、例えば、脂肪酸、例えば、オレイン酸であり得る。酸は、カルボン酸、例えば、モノ、ジまたはトリカルボン酸、および好ましくはモノまたはジカルボン酸であり得る。酸は、1個またはそれ以上の親水性基、例えば、ヒドロキシ基、および好ましくは1個または2個の親水性基を含み得る。本発明での使用に適した酸は、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、D-リンゴ酸、L-リンゴ酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸または乳酸、または類似のpKa、例えば、2-7の酸を含む。好ましい酸は、マロン酸、シュウ酸、クエン酸および乳酸を含む。マロン酸がより好ましい。

30

【0114】

好ましい酸の量は、慣用の実験により決定し得る。本発明の組成物中のマクロライド対酸の重量比は、20:1まで、例えば、1:5、例えば、1:1であり得る。更に別の態様において、酸は組成物の0.05重量%から5重量%の間の量で存在し得る。

更に別の態様において、マクロライドは組成物の1から15重量%の量で存在し得る。

【0115】

医薬組成物のタイプは厳密ではない。それは固体であり得るが、好ましくは液体である。マクロライドは、例えば、上記で定義のようなエマルジョン、例えば、マイクロエマルジョン前濃縮物、またはエマルジョン前濃縮物に調剤され、一定量の酸と組み合わせる。酸安定化組成物は、経腸的に、例えば、経口的に、例えば、カプセルまたはドリンク溶液として、または非経腸的に、例えば、輸液濃縮物として投与し得る。経口投与が好ましい。

40

【0116】

本発明の全組成物の利用性は、例えば、活性剤の同等の血中レベルをもたらす活性剤用量の既知の指標における；例えば、2.5mgから1000mgの活性剤を1日当たり、75キログラムの哺乳類、例えば、成人、および標準動物モデルに使用して標準臨床試験で観察され得る。組成物により提供される活性剤の増加したバイオアベイラビリティは、例えば、上記のような標準動物試験および臨床試験で観察され得る。

【0117】

特定の患者に投与する活性剤の最適量は、マクロライド化合物、例えば、ラパマイシンへの個々の反応および代謝が変化し得るため、注意深く考慮されなければならない。活性

50

剤の血清レベルを、放射免疫アッセイ、モノクローナル抗体アッセイ、または適当な慣用手手段により追跡するのが有利であり得る。マクロライドの投与量は、一般に、75キログラムの成人で、1から1000mg/日、例えば、2.5mgから1000mg/日、好ましくは25mgから500mgであり、最適な投与量は、約50から1000mg/日である。十分な結果が、一つが50mgおよび一つが25mgを含む2錠のカプセルの形で；または各々25mgを含む3カプセルの形で、約75mg/日投与することにより得られる。サイクロスポリン投与量は、25から1000mg/日(好ましくは50mgから500mg)、およびFK506投与量は2.5mgから1000mg/日(好ましくは10mgから250mg)である。0.5から5mg/体重kg/日の間の1日の投与量が、40-0-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシンの投与に関して示される。

10

【0118】

医薬組成物は、好ましくは、単位投与形に調剤し、例えば、それらを経口投与可能カプセル殻に充填し得る。カプセル殻は、軟または硬ゼラチンカプセル殻であり得る。医薬組成物が単位投与形であるとき、各単位投与形は、適当には10から100mgの間の活性剤、より好ましくは10から50mgの間；例えば、15、20、25または50mgを含む。このような単位投与形は、治療の具体的な目的、治療相等に依存して1日1から5回投与するのに適している。

【0119】

しかし、所望により、医薬組成物はドリンク溶液形であり得、飲用に適したエマルジョン、例えばマイクロエマルジョン系を提供するために、水または他の水性媒体を含み得る。

20

【0120】

医薬組成物は、その内容を本明細書に引用して包含させるEP427680の40および41頁、およびPCT/EP93/02604の5および6頁に記載の条件の処置および予防に特に有効である。

【0121】

医薬組成物は：

a)臓器または組織移植拒絶の処置および予防、例えば、心臓、肺、複合心肺、肝臓、腎臓、膵臓、皮膚または角膜移植のレシピエントの処置。医薬組成物はまた、時々骨髄移植後に発生する移植片対宿主病の予防にも処方される。

30

b)自己免疫疾患および炎症性状態、特に関節炎(例えば、関節リウマチ、慢性進行性関節炎および変形関節炎)およびリウマチ病のような、自己免疫要素を含む病因の炎症性状態の処置および予防；そして

c)多剤耐性(MDR)の処置に特に有用である。

【0122】

更なる態様において、本発明は自己免疫または炎症性状態の処置および予防のための、または移植拒絶の処置および予防のための、または多剤耐性の処置のための医薬の製造における、本発明の組成物の使用を提供する。

マクロライド活性剤は抗腫瘍および抗真菌活性も示し、従って、その医薬組成物は抗腫瘍および抗真菌剤として使用できる。

40

【0123】

上記で引用した全ての引用文献の内容、特に例示化合物は、引用して本明細書に包含し、特に、例示化合物の各々は下記の実施例のマクロライドとして使用し得る。

【0124】

実施例

以下は本発明の組成物の説明のみの目的で記載する。特記しない限り、成分は各組成物をベースにした重量%で示す。

【0125】

Miglyol(登録商標)812はCondea社、Germanyからである。

50

Labrafil(登録商標)M2125CS、Gelucire(登録商標)44/14、Maisine(登録商標)、Lauroglycol(登録商標)90は、Gatefosse社、Franceからである。

Tegin(登録商標)0は、約55 - 65%純粋であり、残りはジグリセリドを含む、Goldschmitt, Essen, Germanyから得られる代表的モノグリセリドである。

Neobee(登録商標)M05はStepan Europe, Franceからである。

GMOorphic(登録商標)80は、約94%純粋であり、残りはジグリセリドを含む、Eastman Chemicals Co., Kingsport, CN USAから得られる、代表的モノグリセリドである。

Synperonic(登録商標)PEL44はICI, UKからの代表的ポロキサマーである。

Simulsol(登録商標)II-50はSeppic, Franceからである。

Cremophor(登録商標)RH40は、BASF, Germanyからである。

Sunfat(登録商標)GDC-Nは、太陽化学工業株式会社、日本からである。

Cetiol(登録商標)HEはHenkel KGaA, Germanyからである。

10

【0126】

粒子サイズ測定は20 で、1ml組成物を10から100mlの水に希釈して、例えば、Malvern InstrumentsのMalvern ZetaSizer No.3を使用して、光子相関分光法により行う。

【0127】

実施例1:

経口ドリンク溶液の調製

組成物を以下の組成から作る。ある組成物は濁っているが、所望により、40 に温め、1:10の希釈で、非不透明、または半透明液体となり、それは粒子を含み、そのサイズはZetasizerで測定する。

20

【表1】

成分	量			
	I%	II%	III%	IV%
サイクロスポリンA	10	10	10	10
クエン酸トリエチル	10	14	5	5
Cremophor(登録商標)RH40	40	43.75	43.11	42.5
Synperonic(登録商標)PEL44	5.71	6.00	6.07	6.07
GMOorphic(登録商標)80	8	2	—	8.5
Tegin(登録商標)0	—	—	8.5	—
Labrafil(登録商標)M2125CS	5.71	6.25	5.10	6.07
Miglyol(登録商標)812	20.57	18.0	21.86	21.86
α-トコフェロール	—	—	0.36	—
平均滴サイズ(nm)	30	36	32	29

30

40

【0128】

【表 2】

	V%	VI%
サイクロスポリンA	10	10
N-メチルピロリドン	9	9
Simulsol(登録商標)OL-50	6.3	5.4
Neobee(登録商標)M-5F	1.8	2.7
平均滴サイズ(nm)	2.8	3.7

10

【0129】

【表 3】

	VII%	VIII%	IX%	X%
サイクロスポリンA	10	5	10	8
Cremophor(登録商標)RH40	4.5	22.5	4.5	3.6
Sunfat(登録商標)GDC-N	2.7	13.5	—	—
Lauroglycol(登録商標)90	—	—	3.6	28.8
プロピレングリコール	1.8	9	9	7.2
Gelucire(登録商標)44/14	—	5.0	—	2.0
平均滴サイズ(nm)	3.3	3.6	3.1	2.1

20

【0130】

【表 4】

	XI%	XII%	XIII%	XIV%
サイクロスポリンA	10	8	10	8
Cremophor(登録商標)RH40	5.4	43.2	6.3	50.34
オレイルアルコール	1.8	14.4	—	—
オレイン酸	—	—	1.8	14.4
プロピレングリコール	1.8	14.4	9	7.2
Gelucire(登録商標)44/14	—	2.0	—	2.0
平均滴サイズ(nm)	2.6	1.8	3.9	1.8

30

【0131】

【表 5】

	XI%	XII%	XIII%	XIV%
サイクロスポリンA	10	10	10	10
Cremophor(登録商標)RH40	38.6	38.6	38.6	38.6
Cetiol(登録商標)HE	9.5	—	—	—
アセチルクエン酸トリエチル	—	9.5	—	—
N-メチルピロリドン	—	—	9.5	—
ベンジルアルコール	—	—	—	9.5
エタノール	9.5	9.5	9.5	9.5
Maisine(登録商標)	32.4	32.4	32.4	32.4
平均滴サイズ(nm)	34	25	31	30

10

【0132】

【表 6】

	XIX%	XX%
サイクロスポリンA	10	10
Cremophor(登録商標)RH40	38.6	38.6
プロピレングリコール	9.5	9.5
エタノール	9.5	9.5
オレイン酸	17.4	17.4
Labrafil(登録商標)1944CS	15	—
Labrafil(登録商標)2125CS	—	15
平均滴サイズ(nm)	29	31

20

30

【0133】

これらの組成物は、硬および軟ゼラチンカプセルにカプセル封入し得る。

他の例は、Synperonic(登録商標)PEL44、GMOrphic(登録商標)80、Tegin(登録商標)0、Labrafil(登録商標)M2125CS、 α -トコフェロール、エタノール、プロピレングリコールを除いてなし得る。更なる例は、クエン酸トリエチル、N-メチルピロリドン、Sunfat(登録商標)GDC-N、Lauroglycol(登録商標)90、オレイルアルコール、Cetiol(登録商標)HE、アセチルクエン酸トリエチル、ベンジルアルコール、またはオレイン酸を、特記の第2成分のいずれかと置き換えてなし得る。

【0134】

例示した組成物は、例えば、移植拒絶の予防、または自己免疫疾患の処置に、1から5単位投与量/日で2から5mg/kg/日の投与量を投与することにより有用である。本実施例は、シクロスポリンを特定の例として記載しているが、同等の組成物が、マクロライドまたは他の活性剤を用いて得られ得る。

40

【0135】

希釈後の視覚的調査により、各組成物は透明で安定なマイクロエマルジョンを形成する。

。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 K 37/02	
(72)発明者	バルバラ・リュッケル	
	ドイツ連邦共和国デー - 7 9 5 4 0 レラハ、ベズタロツツイシュトラーセ 2 2 番	
(72)発明者	フリードリッヒ・リヒター	
	ドイツ連邦共和国デー - 6 7 1 5 7 バッヒェンハイム、アム・ベーリッヒ 1 2 番	
(72)発明者	バルバラ・ヘベルリン	
	スイス、ツェーハー - 4 1 2 5 リーヘン、ハゼルライン 7 7 番	
(72)発明者	アルミン・マインツァー	
	ドイツ連邦共和国デー - 7 9 4 2 6 ブッギンゲン、フリーダーベーク 2 番	
F ターム(参考)	4C076 AA17 BB01 CC04 CC07 CC27 CC31 DD01 DD37 DD39 DD41	
	DD45 DD46 DD47 DD59 DD60 EE23 EE49 FF34 FF70	
	4C084 AA03 DA11 MA05 MA22 MA52 NA11 NA20 ZB35	
	4C086 AA10 EA15 MA03 MA05 MA22 MA52 NA11 ZB35	