(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118946362 A
(43)申请公布日 2024.11.12

(21)申请号 202380030713.X
(22)申请日 2023.03.29
(30)优先权数据
2022-056765 2022.03.30 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/012751 2023.03.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/190653 JA 2023.10.05
(71)申请人 参天制药株式会社
地址 日本大阪府
(72)发明人 远藤洋子 真崎贤治 仙波久实
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 田川婷
(51)Int.Cl.
A61K 31/5513(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书19页 附图2页

(54)发明名称

医药制剂的灭菌法和包装体

(57)摘要

本发明提供医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中而得到的,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐在水性医药组合物中的稳定性得到改善。

CN 118946362 A

1.医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中而得到的。

2.如权利要求1所述的医药制剂,其中,包装体是波长210～380nm的光线的透光率或其平均值为20%以下的包装体。

3.如权利要求1所述的医药制剂,其中,包装体是波长210～380nm以下的光线的透光率或其平均值为10%以下的包装体。

4.如权利要求1～3中任一项所述的医药制剂,其中,包装体包含1次包装体及2次包装体。

5.如权利要求4所述的医药制剂,其中,1次包装体为塑料制容器。

6.如权利要求5所述的医药制剂,其中,所述塑料制容器为聚乙烯系树脂制容器、聚丙烯系树脂制容器或聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器。

7.如权利要求1～6中任一项所述的医药制剂,其中,所述水性医药组合物是经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物。

8.医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于塑料制容器中而得到的。

9.如权利要求8所述的医药制剂,其中,所述塑料制容器为聚乙烯系树脂制容器、聚丙烯系树脂制容器或聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器。

10.如权利要求8或9所述的医药制剂,其中,所述水性医药组合物是经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物。

11.医药制剂,其包含经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物,所述水性医药组合物包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐。

12.如权利要求1～11中任一项所述的医药制剂,其为滴眼剂。

13.使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的所述水性医药组合物收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中的工序。

14.使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的所述水性医药组合物收纳于塑料制容器中的工序。

15.使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法,其包括对包

含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的所述水性医药组合物进行过滤器过滤灭菌的工序。

医药制剂的灭菌法和包装体

技术领域

[0001] 本发明涉及医药制剂。

背景技术

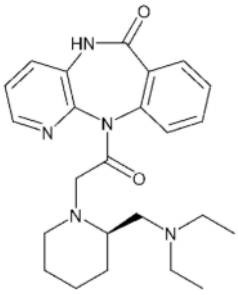
[0002] 为了将作为医药的有效成分有用的化合物开发成医药品,医药品的有效性及安全性自不用说,还要求满足化合物在医药组合物中的稳定性、作为医药组合物的稳定性、防腐效果的担保等各种要件。其中,为了稳定地发挥医药的效果,确保化合物在医药组合物中的稳定性是极其重要的。

[0003] 作为医药的有效成分有用的化合物存在下述情况:即使在固体状态下稳定,在水溶液等医药组合物的状态下也会变得不稳定,产生分解产物的生成或分解产物量的增加这样的问题。例如,有时化合物与医药品添加剂等中包含的水分反应而被分解,化合物在医药组合物中变得不稳定。另外,有时pH、热、湿气、光等各种物理因素对医药组合物的稳定性造成影响。因此,医药组合物相对于上述各种因素也稳定这一点是重要的。

[0004] 另一方面,化合物的稳定性在实际制造医药组合物后才发现问题的情况也不少。因此,对于化合物的稳定化而言,通常不确立一般方法,而是找出适合该化合物的稳定化方法。

[0005] 已知(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮(以下,有时也记为“AFDX0250”)是(+)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮,具有以下所示的结构,对于青光眼、高眼压症及近视的眼疾病的治疗而言是有用的(专利文献1及专利文献2)。

[0006] [化学式1]

[0007] 

[0008] 然而,关于AFDX0250或其盐在水性医药组合物中的稳定性,迄今并无报道。

[0009] 现有技术文献

[0010] 专利文献

[0011] 专利文献1:国际公开第93/18772号册

[0012] 专利文献2:国际公开第2022/030489号册

发明内容

[0013] 发明所要解决的课题

[0014] 本申请的发明人在含有AFDX0250或其盐的水性医药组合物的开发阶段发现,在将AFDX0250溶解而制备水性医药组合物时,AFD X0250容易被水解,容易析出作为AFDX0250的水解物的5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮。进而发现,在光的照射下AFDX0250或其盐容易分解。虽然在以往的制剂中也能充分地抑制分解产物的生成,但在更进一步抑制这样的分解产物的情况下,与以往的制剂相比能带来制剂的品质的提高,实现有效性及安全性的进一步改善,对于医药制剂的开发而言是非常有意义的。

[0015] 因此,本发明的课题在于提供AFDX0250或其盐在水性医药组合物中的稳定性(例如,热稳定性及光稳定性)得到改善的医药制剂。

[0016] 用于解决课题的手段

[0017] 本申请的发明人为了解决上述课题而进行了深入研究,结果发现,通过将包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物收纳于阻断波长210～380nm(尤其是216nm～310nm及372nm)的光线的包装体中,能够抑制由光曝露导致的AFDX0250或其盐的分解,能够确保制剂稳定性。另外,本申请的发明人发现,通过将包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物收纳于塑料制容器(尤其是聚乙烯(PE)系树脂制容器、聚丙烯(PP)系树脂制容器及聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)系树脂制容器)中,可抑制AFDX0250的水解物的生成。此外,本申请的发明人发现,通过对包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物的灭菌方法(尤其是过滤器过滤灭菌)进行选择,能够有效地抑制水性医药组合物中的水解物及来自AFDX0250的类似物质的生成。本发明是基于这些见解而完成的。

[0018] 具体而言,本发明提供以下发明。

[0019] [项1]医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中而得到的。

[0020] [项2]如项1所述的医药制剂,其中,包装体是波长210～380nm的光线的透光率或其平均值为20%以下的包装体。

[0021] [项3]如项1所述的医药制剂,其中,包装体是波长210～380nm的光线的透光率或其平均值为10%以下的包装体。

[0022] [项4]如项1～项3中任一项所述的医药制剂,其中,包装体包含1次包装体及2次包装体。

[0023] [项5]如项4所述的医药制剂,其中,1次包装体为塑料制容器。

[0024] [项6]如项5所述的医药制剂,其中,前述塑料制容器为聚乙烯系树脂制容器或聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器。

[0025] [项7]如项1～项6中任一项所述的医药制剂,其中,前述水性医药组合物是经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物。

[0026] [项8]医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于塑料制容器中而得到的。

[0027] [项9]如项8所述的医药制剂,其中,前述塑料制容器为聚乙烯系树脂制容器或聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器。

[0028] [项10]如项8或项9所述的医药制剂,其中,前述水性医药组合物是经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物。

[0029] [项11]医药制剂,其包含经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物,所述水性医药组合物包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐。

[0030] [项12]如项1～项11中任一项所述的医药制剂,其为滴眼剂。

[0031] [项13]使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的前述水性医药组合物收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中的工序。

[0032] [项14]使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的前述水性医药组合物收纳于塑料制容器中的工序。

[0033] [项15]使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法,其包括对包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的前述水性医药组合物进行过滤器过滤灭菌的工序。

[0034] [项16]抑制(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的光分解的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中的工序。

[0035] [项17]提高(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的热稳定性的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物收纳于塑料制容器中的工序。

[0036] [项18]抑制水性医药组合物中的5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的生成的方法,其包括将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的前述水性医药组合物收纳于塑料制容器中的工序。

[0037] [项19]抑制水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的类似物质的生

成的方法,其包括对包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的前述水性医药组合物进行过滤器过滤灭菌的工序。

[0038] 上述[项1]至[项19]的各构成可以任意选择2个以上进行组合。

[0039] 发明效果

[0040] 根据本发明,能够改善AFDX0250或其盐在水性医药组合物中的热稳定性及光稳定性等稳定性。因此,不需要为了稳定化而将含有AFDX0250或其盐的医药组合物制成非水制剂。

[0041] 此外,就本发明的医药制剂而言,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的含量稳定,因此,该制剂的保存稳定性及安全性优异,能够实现在长时间内的使用及保存。

附图说明

[0042] [图1]示出使用紫外可见分光计测得的AFDX0250的吸收光谱。

[0043] [图2]示出照射24小时后的各照射波长下的受试制剂(制剂1及2)中的AFDX0250的含量(残留率(%))。

[0044] [图3]示出对各种容器及包装于容器中的2次包装体在各波长下的光线的透光率(%)进行测定的结果。

具体实施方式

[0045] 以下,对本发明进行详细说明。

[0046] 本发明提供医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中而得到的。

[0047] 本发明中,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的盐只要是作为医药而被允许的盐,就没有特别限制。作为其盐,可举出例如与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等无机酸形成的盐;与乙酸、草酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、丙氨酸、乳酸、马尿酸、1,2-乙二磺酸、羟乙磺酸、乳糖酸、油酸、没食子酸、帕莫酸、聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、月桂基硫酸、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水杨酸等有机酸形成的盐;与钠、钾、钙、镁等金属形成的盐;与氨等无机化合物形成的盐;及与三乙胺、胍等有机胺形成的盐。

[0048] 本发明中,所含有的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐可以采用水合物或溶剂合物的形态。

[0049] 本发明中,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐可以按照有机化学领域中的已知方法来制造,另外,也可以以市售品的形式获得。例如,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-

哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮可以通过J.Med.Chem.,32(8),1718-24,1989中记载的工序而得到。

[0050] 本发明中,水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的含量没有特别限制。含量的下限优选为0.0001%(w/v),更优选为0.0003%(w/v),进一步优选为0.0005%(w/v),进一步更优选为0.001%(w/v),特别优选为0.0013%(w/v),更特别优选为0.0015%(w/v),进一步特别优选为0.0017%(w/v),最优选为0.002%(w/v)。含量的上限优选为5%(w/v),更优选为3%(w/v),进一步优选为2%(w/v),进一步更优选为1%(w/v),特别优选为0.5%(w/v),更特别优选为0.2%(w/v),最优选为0.1%(w/v)。从防止(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的分解物析出的观点考虑,含量的上限优选为0.5%(w/v),更优选为0.2%(w/v),最优选为0.1%(w/v)。(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的含量优选为0.0001～5%(w/v),更优选为0.0003～3%(w/v),进一步优选为0.0005～2%(w/v),进一步更优选为0.001～1%(w/v),特别优选为0.0013～0.5%(w/v),更特别优选为0.0015～0.2%(w/v),进一步特别优选为0.0017～0.1%(w/v),最优选为0.002～0.1%(w/v)。

[0051] 需要说明的是,本发明中,“%(w/v)”是指本发明的水性医药组合物100mL中所包含的对象成分的质量(g)。本发明中,含有(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的盐的情况下,其值可以为(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的盐的含量,也可以为(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的含量。另外,本发明中,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐采用水合物或溶剂合物的形态而配合的情况下,其值可以为(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水合物或溶剂合物的含量,也可以为(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的含量。以下,只要没有特别说明,则是同样的。

[0052] 本发明中,所谓“水性医药组合物”,是指含有水的医药用组合物。本发明的水性医药组合物中包含的水的含量没有特别限制,相对于水性医药组合物而言,优选为50%(w/v)以上,更优选为70%(w/v)以上,进一步优选为80%(w/v)以上。特别优选为90%(w/v)以上,更优选为95%(w/v)以上,进一步优选为98%(w/v)以上。

[0053] 本发明中,水性医药组合物的pH没有特别限制,例如为6.5以下,优选为4～6.5,更优选为5～6.3,进一步优选为5.3～6.2,最优选为5.5～6。

[0054] 本发明中,就水性医药组合物而言,只要不妨碍本发明的效果,则也可以包含除了(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b]

[1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐以外的医药上可允许的有效成分、例如对青光眼、高眼压症、近视等眼疾病显示出治疗效果的有效成分。另外,水性医药组合物也可以不含除了(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐以外的医药上可允许的有效成分。即,可以包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐作为唯一的有效成分。

[0055] 本发明中,在水性医药组合物中,可以根据需要而使用添加剂,作为添加剂,可以加入缓冲剂、表面活性剂、等渗剂、稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、高分子量聚合物、pH调节剂、基剂等。

[0056] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的缓冲剂。作为缓冲剂的例子,可举出柠檬酸、乙酸、苹果酸、胺、氨基酸及它们的盐。本发明中,缓冲剂优选包含柠檬酸或其盐,并且进一步组合乙酸或其盐、苹果酸或其盐、胺或其盐或者氨基酸或其盐中的任意缓冲剂。

[0057] 作为柠檬酸的盐,可举出例如柠檬酸钠、柠檬酸二钠、柠檬酸三钠等。

[0058] 作为乙酸的盐,可举出例如乙酸钠、乙酸钾等。

[0059] 苹果酸可以为消旋体,也可以为对映异构体(L体或D体)。作为苹果酸的盐,可举出苹果酸钠、苹果酸二钠等。

[0060] 作为胺,可举出例如氨丁三醇、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、葡甲胺等。作为胺的盐,可举出例如它们的盐酸盐、乙酸盐等。本发明中,胺优选为氨丁三醇,作为其盐,可举出例如氨丁三醇盐酸盐等。

[0061] 作为氨基酸,可举出例如ε-氨基己酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、丝氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、精氨酸、赖氨酸、组氨酸等,其中存在光学异构体的情况下,可以为消旋体,也可以为对映异构体(L体、D体)。作为氨基酸的盐,可举出例如它们的盐酸盐、乙酸盐等。本发明中,氨基酸优选为ε-氨基己酸、甘氨酸、L-谷氨酰胺,作为其盐,可举出甘氨酸盐酸盐、L-谷氨酰胺盐酸盐等。

[0062] 本发明中,缓冲剂可以采用水合物或溶剂合物的形态,作为其例子,可举出柠檬酸水合物、柠檬酸钠水合物等。

[0063] 本发明的水性医药组合物中的缓冲剂的含量的下限优选为0.001%(w/v),更优选为0.005%(w/v),进一步优选为0.01%(w/v),进一步更优选为0.05%(w/v),特别优选为0.1%(w/v),最优选为0.2%(w/v)。本发明的水性医药组合物中的缓冲剂的含量的上限例如为20%(w/v),优选为10%(w/v),更优选为5%(w/v),进一步优选为4%(w/v),进一步更优选为3%(w/v),特别优选为2%(w/v),最优选为1.5%(w/v)。本发明的水性医药组合物中的缓冲剂的含量例如为0.001~20%(w/v),优选为0.001~10%(w/v),更优选为0.005~5%(w/v),进一步优选为0.01~4%(w/v),进一步更优选为0.05~3%(w/v),特别优选为0.1~2%(w/v),最优选为0.2~1.5%(w/v)。例如,本发明的水性医药组合物中的缓冲剂的含量可以为0.001%(w/v)、0.002%(w/v)、0.005%(w/v)、0.01%(w/v)、0.02%(w/v)、0.05%(w/v)、0.1%(w/v)、0.2%(w/v)、1.5%(w/v)、2%(w/v)、3%(w/v)、4%(w/v)、5%(w/v)、6%(w/v)、8%(w/v)、10%(w/v)或20%(w/v)。

[0064] 本发明的医药制剂的一个方式中,水性医药组合物优选包含柠檬酸或其盐及氨丁三醇(trometamol)或其盐作为缓冲剂。在该情况下,水性医药组合物中的柠檬酸或其盐及氨丁三醇或其盐的含量的下限各自优选为0.0005%(w/v),更优选为0.001%(w/v),进一步优选为0.005%(w/v),进一步更优选为0.01%(w/v),特别优选为0.05%(w/v),最优选为0.1%(w/v)。它们的含量的上限各自优选为10%(w/v),更优选为5%(w/v),进一步优选为4%(w/v),进一步更优选为3%(w/v),特别优选为2%(w/v),最优选为1.5%(w/v)。本发明中,水性医药组合物中的柠檬酸或其盐及氨丁三醇或其盐的含量各自优选为0.0005~10%(w/v),更优选为0.001~5%(w/v),进一步优选为0.005~4%(w/v),进一步更优选为0.01~3%(w/v),特别优选为0.05~2%(w/v),最优选为0.1~1.5%(w/v)。

[0065] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的表面活性剂、例如阳离子性表面活性剂、阴离子性表面活性剂、非离子性表面活性剂。

[0066] 作为阴离子性表面活性剂的例子,可举出磷脂等。作为磷脂,可举出例如卵磷脂等。

[0067] 作为阳离子性表面活性剂的例子,可举出烷基胺盐、烷基胺聚氧乙烯加成物、脂肪酸三乙醇胺单酯盐、酰基氨基乙基二乙基胺盐、脂肪酸多胺缩合物、烷基三甲基铵盐、二烷基二甲基铵盐、烷基二甲基苄基铵盐、烷基吡啶鎓盐、酰基氨基烷基型铵盐、酰基氨基烷基吡啶鎓盐、二酰氧基乙基铵盐、烷基咪唑啉、1-酰基氨基乙基-2-烷基咪唑啉、1-羟基乙基-2-烷基咪唑啉等。作为烷基二甲基苄基铵盐,可举出例如苯扎氯铵、西他氯铵(cetalkonium chloride)等。

[0068] 作为非离子性表面活性剂的例子,可举出聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、蔗糖脂肪酸酯、维生素E TPGS等。

[0069] 作为聚氧乙烯脂肪酸酯,可举出例如硬脂酸聚烃氧酯40等。

[0070] 作为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,可举出例如聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯65、聚山梨醇酯60、聚山梨醇酯40、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐三油酸酯等。

[0071] 作为聚氧乙烯氢化蓖麻油,可以使用环氧乙烷的聚合数不同的各种聚氧乙烯氢化蓖麻油,环氧乙烷的聚合数优选为10~100,更优选为20~80,特别优选为40~70,最优选为60。作为聚氧乙烯氢化蓖麻油的具体例,可举出聚氧乙烯氢化蓖麻油10、聚氧乙烯氢化蓖麻油40、聚氧乙烯氢化蓖麻油50、聚氧乙烯氢化蓖麻油60等。

[0072] 作为聚氧乙烯蓖麻油,可以使用环氧乙烷的聚合数不同的各种聚氧乙烯蓖麻油,环氧乙烷的聚合数优选为5~100,更优选为20~50,特别优选为30~40,最优选为35。作为聚氧乙烯蓖麻油的具体例,可举出蓖麻油聚烃氧酯5、蓖麻油聚烃氧酯9、蓖麻油聚烃氧酯15、蓖麻油聚烃氧酯35、蓖麻油聚烃氧酯40等。

[0073] 作为聚氧乙烯聚氧丙烯二醇,可举出例如聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇等。

[0074] 作为蔗糖脂肪酸酯,可举出例如蔗糖硬脂酸酯等。

[0075] 维生素E TPGS也称为生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯。

[0076] 在水性医药组合物中配合表面活性剂的情况下的表面活性剂的含量可以根据表面活性剂的种类等而适当地调节,但优选为0.001～10%(w/v),更优选为0.01～5%(w/v),进一步优选为0.05～3%(w/v),最优选为0.1～2%(w/v)。

[0077] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的等渗剂,从而对渗透压进行调节。水性医药组合物的渗透压比为例如1,只要是作为医药品可允许的范围,就没有特别限制。作为等渗剂的例子,可举出离子性等渗剂、非离子性等渗剂等。

[0078] 作为离子性等渗剂,可举出氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁等,作为非离子性等渗剂,可举出甘油、丙二醇、山梨糖醇、甘露糖醇等。

[0079] 在水性医药组合物中配合等渗剂的情况下的等渗剂的含量可以根据等渗剂的种类等而适当地调节,但优选为0.01～10%(w/v),更优选为0.02～7%(w/v),进一步优选为0.1～5%(w/v),特别优选为0.3～4%(w/v),最优选为0.5～3%(w/v)。

[0080] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的稳定剂。作为稳定剂的例子,可举出乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸钠等。

[0081] 在水性医药组合物中配合稳定剂的情况下的稳定剂的含量可以根据稳定剂的种类等而适当地调节,但优选为0.001～10%(w/v),更优选为0.01～5%(w/v),进一步优选为0.05～3%(w/v),最优选为0.1～2%(w/v)。

[0082] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的防腐剂。作为防腐剂的例子,可举出苯扎氯铵、苯扎溴铵、苄索氯铵、山梨酸、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇等。

[0083] 在水性医药组合物中配合防腐剂的情况下的防腐剂的含量可以根据防腐剂的种类等而适当地调节,但优选为0.0001～1%(w/v),更优选为0.0005～0.1%(w/v),进一步优选为0.001～0.05%(w/v),最优选为0.002～0.01%(w/v)。

[0084] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的抗氧化剂。作为抗氧化剂的例子,可举出生育酚(tocophenol)、二丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、异抗坏血酸钠、没食子酸丙酯、亚硫酸钠等。

[0085] 在水性医药组合物中配合抗氧化剂的情况下的抗氧化剂的含量可以根据抗氧化剂的种类等而适当地调节,但优选为0.0001～1%(w/v),更优选为0.0005～0.1%(w/v),进一步优选为0.001～0.02%(w/v),最优选为0.005～0.010%(w/v)。

[0086] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的高分子量聚合物。作为高分子量聚合物的例子,可举出甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素乙酸酯琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇等。本发明中,高分子量聚合物优选为羟丙基甲基纤维素(羟丙甲纤维素)。

[0087] 在水性医药组合物中配合高分子量聚合物的情况下的高分子量聚合物的含量可以根据高分子量聚合物的种类等而适当地调节,但优选为0.001～5%(w/v),更优选为0.01～1%(w/v),进一步优选为0.1～0.5%(w/v)。

[0088] 本发明中,在水性医药组合物中,只要pH为6.5以下,则可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的pH调节剂。作为pH调节剂的例子,可举出盐酸、氢氧化钠、氢氧化钾等。

[0089] 在水性医药组合物中配合pH调节剂的情况下的pH调节剂的含量可以根据pH调节剂的种类等而适当地调节,但优选为0.001～5%(w/v),更优选为0.01～1%(w/v),进一步优选为0.1～0.5%(w/v)。

[0090] 本发明中,在水性医药组合物中,可以适当地配合能作为医药品的添加剂使用的基剂。作为基剂的例子,可举出水、纯化水、生理盐水等。

[0091] 本发明中,水性医药组合物可以经口或非经口施予。作为施予途径,可举出经口施予、静脉内施予、经皮施予、眼局部施予(例如滴眼施予、结膜囊内施予、玻璃体内施予、结膜下施予、特农氏囊下施予)等。

[0092] 本发明的医药制剂只要是能收纳于后述包装体中的剂型,就没有特别限制,可以以眼疾病用制剂、例如滴眼剂、眼凝胶剂、注射剂等剂型使用。本发明的医药制剂特别优选制成滴眼剂使用。

[0093] 这些剂型可以按照该技术领域中的通常的方法来制造。

[0094] 本发明的医药制剂可通过将水性医药组合物收纳于阻断特定的波长范围的光线的包装体中而提供。包装体为在通常针对医药制剂而设想的保存状态下能够阻断特定的波长范围的光线的包装体即可,其密闭性没有特别限制。另外,就水性医药组合物向包装体中的收纳手段而言,按照包装体的形态等而利用常规方法进行填充即可。

[0095] 本发明中,所谓“包装体”,是指直接或间接地收纳本发明的水性医药组合物的物体。包装体中,将直接收纳本发明的水性医药组合物的包装体称为“1次包装体”,将间接地收纳本发明的水性医药组合物的包装体称为“2次包装体”。

[0096] 作为1次包装体的例子,可举出滴眼剂容器、注射剂容器、管状容器、瓶状容器、喷雾容器等,作为2次包装体的例子,可举出药袋、铝枕(aluminum pillow)、盒、收缩体(shrink)、纸标签等。1次包装体及2次包装体不包括铝箔等铝制的包装体。

[0097] 本发明中,利用包装体阻断的光线的波长范围为210～380nm,优选为215～340nm及350～380nm,更优选为216nm～310nm及370～380nm,最优选为216、247、278、310或372nm。

[0098] 本发明中,所谓“阻断前述波长范围的光线”,是指:该波长范围的光线的透光率为50%以下,或者,遮光率大于50%,或者,该波长范围的光线的透光率的平均值为50%以下,或者,遮光率的平均值大于50%。例如,所谓“阻断波长210～380nm的光线的包装体”,是指波长210～380nm的光线的透光率或波长210～380nm的光线的透光率的平均值为50%以下的包装体。本发明中,从进一步提高相对于光的稳定性的观点考虑,波长210～380nm的光线的透光率或其平均值优选为30%以下,更优选为20%以下,进一步优选为15%以下,特别优选为10%以下,最优选为5%以下。

[0099] 需要说明的是,本发明中,就透光率的测定方法而言,可以使用紫外可见分光计对210～800nm的波长的透光率进行测定并算出。需要说明的是,不需要包装体的全部阻断前述波长范围的光线,但优选包装体的内表面的总面积中的50%以上的面积阻断前述波长范围的光线,更优选60%以上的面积阻断前述波长范围的光线,进一步优选70%以上的面积阻断前述波长范围的光线,进一步更优选80%以上的面积阻断前述波长范围的光线,特别优选90%以上的面积阻断前述波长范围的光线,更特别优选95%以上的面积阻断前述波长

范围的光线,最优选100％的面积阻断前述波长范围的光线。作为包装体的内表面的总面积中的一部分阻断前述波长范围的光线的方式,例如,优选为在不阻断前述波长范围的光线的1次包装体(滴眼剂容器等)的侧面卷绕有阻断前述波长范围的光线的2次包装体(收缩体、纸标签等)的方式。

[0100] 在本发明的医药制剂包含2次包装体的情况下,1次包装体或2次包装体中的任一者阻断前述波长范围的光线即可。另外,即使1次包装体和2次包装体单独不能阻断前述波长范围的光线,只要作为将1次包装体与2次包装体组合的结果而能够阻断前述波长范围的光线即可,在该情况下,也可以有多个2次包装体。就本发明的医药制剂而言,从不仅在流通时及保管时、而且在使用时也能抑制AFDX0250或其盐的分解这样的观点考虑,期望1次包装体阻断特定的波长范围的光线。

[0101] 本发明中,包装体的材质没有特别限制,可举出例如塑料制、纤维素制、纸浆制、橡胶制、金属制等。

[0102] 作为直接收纳水性医药组合物的1次包装体,优选为塑料制容器,从使AFDX0250或其盐进一步稳定化的观点考虑,更优选为聚乙烯系树脂制容器、聚丙烯制容器及聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器,从使AFDX0250或其盐更长期地稳定化的观点考虑,最优选为聚乙烯系树脂制容器及聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器。另外,从内部的可视性的观点考虑,1次包装体优选为透明容器。在为透明容器的情况下,以能够观看内部的程度透明即可,所谓以能够观看的程度透明,可见光线(波长约400nm～约800nm)的透过率或其平均值例如为20％以上,优选为30％以上,更优选为40％以上,进一步优选为50％以上,进一步更优选为60％以上,特别优选为70％以上,更特别优选为80％以上,最优选为90％以上。不需要容器的全部以能够观看内部的程度透明,但优选容器的外表面的总面积中的30％以上的面积透明,更优选50％以上的面积透明,进一步优选70％以上的面积透明,进一步更优选80％以上的面积透明,特别优选90％以上的面积透明,最优选95％以上的面积透明。另外,1次包装体也可以不是透明容器。

[0103] 作为间接地收纳水性医药组合物的2次包装体的材质,从加工性等的观点考虑,优选为塑料制、纤维素制、纸浆制、纸制等。另外,2次包装体可以不透明,但从内部的可视性的观点考虑,2次包装体也可以是透明的。在2次包装体透明的情况下,以能够观看内部的程度透明即可,所谓以能够观看的程度透明,可见光线(波长约400nm～约800nm)的透过率或其平均值例如为20％以上,优选为30％以上,更优选为40％以上,进一步优选为50％以上,进一步更优选为60％以上,特别优选为70％以上,更特别优选为80％以上,最优选为90％以上。不需要2次包装体的全部以能够观看内部的程度透明,但优选2次包装体的外表面的总面积中的1％以上的面积透明,优选5％以上的面积透明,更优选10％以上的面积透明,进一步优选30％以上的面积透明,进一步更优选50％以上的面积透明,特别优选90％以上的面积透明,最优选95％以上的面积透明。另外,2次包装体也可以不是透明容器,也可以是带有用于能够观看内部的透明狭缝(观看用窗)的包装体。

[0104] 本发明中,所谓“聚乙烯(PE)系树脂制容器”(以下,有时也记为“PE容器”),是指容器中的至少与水性医药组合物接触的部分为聚乙烯系树脂的容器。作为聚乙烯,可举出低密度聚乙烯(LDPE)、中密度聚乙烯(MDPE)、高密度聚乙烯(HDPE)等。另外,所谓“聚丙烯(PP)系树脂制容器”(以下,有时也记为“PP容器”),是指容器中的至少与水性医药组合物接触的

部分为聚丙烯系树脂的容器。所谓“聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)系树脂制容器”(以下,有时也记为“PET容器”),是指容器中的至少与水性医药组合物接触的部分为聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂的容器。

[0105] 另外,本发明的医药制剂优选包含经灭菌处理的水性医药组合物。作为水性医药组合物的灭菌方法,可举出例如电子束(EB)灭菌、环氧乙烷气体(EOG)灭菌、过氧化氢灭菌、伽玛射线灭菌、过滤器过滤灭菌、高压蒸气(AC)灭菌等。本发明的医药制剂中,作为水性医药组合物的灭菌方法,特别优选过滤器过滤灭菌。

[0106] 本发明中,所谓“电子束灭菌”或“EB灭菌”,是能够利用电子束而使菌等死灭的灭菌方法,只要是使用电子束进行灭菌处理的方法即可,没有特别限制。例如,若为照射的剂量,则可以在1～100kGy之间适当地选择,若为照射时间,则可以在数秒～数分钟之间适当地选择。

[0107] 本发明中,所谓“环氧乙烷气体灭菌”或“EOG灭菌”,是能够使用环氧乙烷气体而使菌等死灭的灭菌方法,只要是使用环氧乙烷气体进行灭菌处理的方法即可,没有特别限制。例如,灭菌温度可以为30～60℃,灭菌时间可以为1～10小时,所使用的气体可以仅为环氧乙烷气体、或者为环氧乙烷气体与二氧化碳等的混合气体,可以适当地选择。

[0108] 本发明中,所谓“过氧化氢灭菌”,是能够利用过氧化氢而使菌等死灭的灭菌方法,只要是使用过氧化氢进行灭菌处理的方法即可,没有特别限制。

[0109] 本发明中,所谓“伽玛射线灭菌”,是能够利用伽玛射线而使菌等死灭的灭菌方法,只要是使用伽玛射线进行灭菌处理的方法即可,没有特别限制。

[0110] 本发明中,所谓“过滤器过滤灭菌”,是使用孔径为0.22μm的膜滤器而通过过滤将菌等除去的灭菌方法。膜滤器可以使用PVDF(聚偏氟乙烯)、PES(聚醚砜)、PTFE(聚四氟乙烯)、MCE(纤维素混合酯)等材质的过滤器,另外,也可以使用不同孔径的过滤器,例如孔径为0.1～0.3μm、孔径为0.2～0.25μm、孔径为0.2μm、孔径为0.21μm、孔径为0.23μm、孔径为0.24μm、孔径为0.25μm的过滤器。

[0111] 本发明中,所谓“高压蒸气(AC)灭菌”,是能够使用高压蒸气灭菌器(高压釜)而使菌等死灭的灭菌方法,只要是使用高压蒸气灭菌器(高压釜)进行灭菌处理的方法即可,没有特别限制。例如,优选在115～118℃下30分钟、121～124℃下15～20分钟、或126～129℃下10分钟等条件下进行,并进行至对象物达到无菌状态为止。

[0112] 在使用本发明的医药制剂作为滴眼剂的情况下,其滴眼剂容器可以是由1个构件构成的容器,也可以是由多个构件构成的容器。本发明中,水性医药组合物可以被收纳于例如由1个构件构成的1件型滴眼剂容器、由2个构件构成的2件型滴眼剂容器或由3个构件构成的3件型滴眼剂容器中的任意容器中。例如,3件型滴眼剂容器由收纳水性医药组合物的容器主体和内塞、盖这3个构件形成。另外,同时进行吹塑成型和药液填充的一体成型型容器也根据其构件数量而被包括在前述滴眼剂容器中。在容器由多个构件形成的情况下,可以由采用相同材质的构件形成,也可以由采用不同材质的构件形成。

[0113] 在使用本发明的医药制剂作为滴眼剂的情况下,可以收纳于多剂量型容器、1次用完的单剂量型容器或PFMD(Preservative Free Mu lti Dose,无防腐剂多剂量)容器中的任意容器中。

[0114] 本发明的医药制剂可以用于青光眼、高眼压症、近视等眼疾病的治疗。

[0115] 本发明提供医药制剂,其是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于塑料制容器中而得到的。上述的本发明的详细说明也适用于下述医药制剂,所述医药制剂是包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物被收纳于塑料树脂制容器中而得到的。

[0116] 本发明中,水性医药组合物被收纳于塑料制容器中,从使AFDX 0250或其盐进一步稳定化的观点考虑,优选被收纳于聚乙烯系树脂制容器、聚丙烯系树脂制容器或聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器中,从使AFDX0250或其盐更长期地稳定化的观点考虑,最优选被收纳于聚乙烯系树脂制容器及聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器中。通过被收纳于塑料制容器中,从而与除此以外的容器相比,特别能使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化。

[0117] 本发明提供医药制剂,其包含经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物,所述水性医药组合物包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐。上述的本发明的详细说明也适用于下述医药制剂,所述医药制剂包含经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物,所述水性医药组合物包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐。

[0118] 本发明中,水性医药组合物是经过滤器过滤灭菌的水性医药组合物。通过进行过滤器过滤灭菌,从而与除此以外的灭菌方法相比,特别能使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化。

[0119] 本发明提供使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法。上述的本发明的详细说明也适用于使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法。

[0120] 本发明中,使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法包括下述方法,所述方法的特征在于,将含有(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物收纳于阻断波长210～380nm的光线的包装体中。就该方法而言,可抑制(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐在光照射下的分解,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐变得相对于光稳定。

[0121] 本发明中,使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法包括下述方法,所述方法的特征在于,将包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物收纳于塑料制容器中,从使AFDX0250或其盐进一步稳定化的观点考虑,优选收纳于聚乙烯系树脂容器、聚丙烯系树脂制容器或聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂容器中,从使AFDX0250或其盐更长期地稳定化的观点考虑,最优选收纳于聚乙烯系树脂制容器及聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器中。就该方法而言,可抑制(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的水解,能够抑制作为其水解物的5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的生成。另外,就该方法而言,(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐变得相对于热稳定。

[0122] 本发明中,使水性医药组合物中的(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐稳定化的方法包括下述工序:对包含(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮或其盐的水性医药组合物进行过滤器过滤灭菌。就该方法而言,能够有效地抑制水性医药组合物中的水解物及来自(R)-11-[2-[2-[(二乙基氨基)甲基]-1-哌啶基]乙酰基]-5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮的类似物质的生成。

[0123] 实施例

[0124] 以下示出实施例,但这些是用于更好地理解本发明,并不限定本发明的范围。

[0125] 制剂例

[0126] 以下示出本发明的代表性的制剂例。需要说明的是,下述制剂例中的各成分的配合量(%(w/v))为组合物100mL中的含量(g)。

[0127] [制剂例1]

[0128] 滴眼剂(100mL中)

AFDX0250	0.1g
柠檬酸钠水合物	0.5g
氨丁三醇	0.5g
甘油	2.0g
稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量

[0129]

[0130] 灭菌法:过滤器过滤灭菌

[0131] 容器:聚乙烯系树脂制容器(波长210~380nm的光线的透光率为10%以下)

[0132] [制剂例2]

[0133] 滴眼剂(100mL中)

[0134]

AFDX0250	0.3g
柠檬酸钠水合物	0.25g
柠檬酸水合物	0.02g
ε-氨基己酸	0.5g
氯化钠	0.5g
稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量

[0135] 灭菌法:过滤器过滤灭菌

[0136] 容器:聚对苯二甲酸乙二醇酯系树脂制容器(波长210～380nm的光线的透光率为10%以下)

[0137] [制剂例3]

[0138] 滴眼剂(100mL中)

[0139]

AFDX0250	0.5g
柠檬酸钠水合物	0.25g
柠檬酸水合物	0.02g
L-苹果酸	0.5g
氯化钠	0.5g
稀盐酸	适量
氢氧化钠	适量
纯化水	适量

[0140] 灭菌法:过滤器过滤灭菌

[0141] 容器:聚乙烯系树脂制容器(波长210～380nm的光线的透光率为10%以下)

[0142] 需要说明的是,可以对前述制剂例1～3中的AFDX0250、缓冲剂、添加剂的种类、配合量进行适当调节而得到所期望的组合物。

[0143] 实施例1:热稳定性试验(1)

[0144] 通过确认在一定条件下保存后的作为副产物的AFDX0250的水解物的生成量,从而对AFDX0250在医药制剂中相对于热的稳定性进行评价。

[0145] (1)受试制剂

[0146] 利用常规方法制备表1所示的配方的水性医药组合物(制剂1)后,将组合物填充于PE容器、PP容器、PET容器及玻璃制容器中,从而制备受试制剂。

[0147] [表1]

[0148]

	制剂1
AFDX0250	0.50%
氯化钠	0.68%
氢氧化钠	适量
稀盐酸	适量
注射用水	适量
p H	6

[0149] (2)试验方法

[0150] 将所制备的受试制剂于25℃保存1个月。使用高效液相色谱对保存1个月后的各受试制剂中的由AFDX0250的水解产生的5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮(以下,有时也记为“水解物”)的含量进行定量,算出其生成率(%)。需要说明的是,生成率(%)为将受试制剂中包含的AFDX0250的质量设为100%时的比例(%)。

[0151] (3)结果

[0152] 将各受试制剂中的AFDX0250的水解物的生成率(%)示于表2。

[0153] [表2]

[0154]

容器的材质	制剂1
	水解物的生成率(%)
PE	0.58
PP	0.60
PET	0.60
玻璃	0.98

[0155] 如本试验结果所示,就包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物而言,与玻璃制容器相比,通过收纳于塑料制容器中,从而将水解物的生成率抑制得低。其结果,确认了通过收纳于塑料制容器中,从而AFDX0250在水性医药组合物中具有优异的稳定性。

[0156] 实施例2:热稳定性试验(2)

[0157] 通过目视对在一定条件下保存后的受试制剂中的析出物进行确认,由此对AFDX0250在医药制剂中相对于热的稳定性进行评价。

[0158] (1)受试制剂

[0159] 将实施例1中制备的制剂1填充于PE容器、PET容器、PP容器及玻璃制容器中,从而制备受试制剂。

[0160] (2)试验方法

[0161] 将所制备的受试制剂于40℃保存2周。通过目视来确认保存后的受试制剂的析出物的产生的有无。

[0162] (3)结果

[0163] 将试验结果示于表3。表中的“-”表示无析出物的产生。

[0164] [表3]

[0165]

	保存期间	容器的材质			
		PE	PET	PP	玻璃
制剂1	2周	—	—	—	析出物

[0166] 如本试验结果所示,在将包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物收纳于玻璃制容器中的情况下,在2周后观察到析出物的产生,但在收纳于塑料制容器中的情况下,未观察到析出物的产生。其结果,确认了通过收纳于塑料制容器中,从而AFDX0250在水性医药组合物中具有优异的保存稳定性。

[0167] 实施例3:吸收波长测定试验

[0168] 对AFDX0250的吸收波长进行测定。

[0169] (1)受试制剂

[0170] 将AFDX0250(10mg)溶解于乙腈中,准确地定容至100mL,由此制备0.01%AFDX0250溶液。将该溶液稀释4倍,制备0.0025%AFDX0250溶液,作为受试制剂。

[0171] (2)试验方法

[0172] 使用紫外可见分光计对所制备的受试制剂的吸收光谱进行测定。

[0173] (3)结果

[0174] 将试验结果示于图1。

[0175] 如本试验结果所示,在比约330nm更长的波长处观察不到AFDX0250的吸收。

[0176] 实施例4:光稳定性试验(1)

[0177] 研究了包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物相对于光照射的稳定性。

[0178] (1)受试制剂

[0179] 利用常规方法制备上表1所示的配方的制剂1及表4所示的配方的制剂2,作为受试制剂。

[0180] [表4]

[0181]

	制剂2
AFDX0250	0.50%
柠檬酸钠水合物	0.15%
氨丁三醇	0.10%
氯化钠	0.68%
氢氧化钠	适量
稀盐酸	适量
注射用水	适量
pH	6

[0182] (2)试验方法

[0183] 针对所制备的受试制剂,使用多波长照射分光计,照射特定波长24小时,使用高效液相色谱对照射后的各照射波长下的受试制剂中的AFDX0250的含量进行定量,算出其残留率(%)。需要说明的是,残留率(%)为将受试制剂中包含的AFDX0250的质量设为100%时的比例(%)。

[0184] (3)结果

[0185] 将试验结果示于图2。

[0186] 如本试验结果所示,在波长216～310nm及372nm下,AFDX0250被分解。尤其是,在并非AFDX0250的吸收波长的370nm下,也观察到AFDX0250的分解。其结果,可知AFDX虽然相对于光不稳定,但仅限于这些特定波长,暗示了通过阻断包含这些波长的波长范围的光线,能够确保AFDX0250在水性医药组合物中的光稳定性。

[0187] 实施例5:光稳定性试验(2)

[0188] 研究了将包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物收纳于包装体中而得到的医药制剂相对于光照射的稳定性。

[0189] (1)受试制剂

[0190] 将实施例4中制备的制剂2填充于玻璃制容器、滴眼剂容器(A)、被收缩体包装的滴眼剂容器(A)、被纸标签包装的滴眼剂容器(A)、被盒包装的滴眼剂容器(A)、包装于药袋(A)、药袋(B)、药袋(C)、药袋(D)中的滴眼剂容器(A)、被铝枕包装的滴眼剂容器(A)、滴眼剂容器(B)、滴眼剂容器(C)及滴眼剂容器(D)中,从而制备受试制剂。

[0191] (2)试验方法

[0192] 使用高效液相色谱,对以120万lux·hr以上对所制备的受试制剂实施曝光时的AFDX0250的含量进行定量,算出其残留率(%)。需要说明的是,残留率(%)为将受试制剂中包含的AFDX0250的质量设为100%时的比例(%)。

[0193] 另外,测定了各种容器及包装于容器中的2次包装体的各波长下的光线的透光率。

[0194] (3)结果

[0195] 将各包装体中的AFDX0250的残留率(%)示于表5。另外,将测定各种容器及包装于容器中的2次包装体的各波长下的光线的透光率而得到的结果示于图3,将各种容器及包装于容器中的2次包装体的透光率显示为10%以下、20%以下、30%以下及50%以下的波长示于表6。另外,将波长370nm下的各种容器的透光率示于表7。

[0196] [表5]

[0197]

包装体	制剂2
	AFDX0250的残留率(%)
玻璃容器	93.5
滴眼剂容器(A)	97.5
滴眼剂容器(A)+收缩体	99.7
滴眼剂容器(A)+纸标签	100.5
滴眼剂容器(A)+盒	101.1
滴眼剂容器(A)+药袋(A)	97.4
滴眼剂容器(A)+药袋(B)	99.1
滴眼剂容器(A)+药袋(C)	100.0
滴眼剂容器(A)+药袋(D)	99.6
滴眼剂容器(A)+铝枕	100.7
滴眼剂容器(B)	99.8
滴眼剂容器(C)	100.6
滴眼剂容器(D)	100.2

[0198] [表6]

[0199]

包装体	透光率10%以下的波长（nm）	透光率20%以下的波长（nm）	透光率30%以下的波长（nm）	透光率50%以下的波长（nm）
滴眼剂容器（A）	<245	<255	<265	<300
滴眼剂容器（B）	<365	<380	<395	<470
滴眼剂容器（C）	<475	<490	<505	<745
滴眼剂容器（D）	<740	<800	<800	<800
药袋（A）	<205	<205	<210	<210
药袋（B）	<365	<380	<395	<410
药袋（C）	<740	<800	<800	<800
药袋（D）	<520	<540	<565	<580
铝枕	<800	<800	<800	<800
盒	<800	<800	<800	<800
收缩体	<405	<405	<450	<795
纸标签	<380	<480	<705	<800

[0200] [表7]

[0201]

包装体	波长370nm下的透光率（%）
滴眼剂容器（A）	52.1
滴眼剂容器（B）	11.2
滴眼剂容器（C）	0.8
滴眼剂容器（D）	2.9
药袋（A）	80.0
药袋（B）	11.9
药袋（C）	0.4
药袋（D）	5.0
铝枕	2.9
盒	0
收缩体	0
纸标签	5.7

[0202] 由本试验结果确认到,通过在将波长216～310nm及372nm的波长下的光线的透光率抑制为50％以下的包装体中收纳包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物,能够抑制AFDX0250的光分解。其结果表明,通过使用将包含这些特定波长的波长范围的光线的透光率抑制为50％以下的包装体,能够确保AFDX0250在水性医药组合物中的光稳定性。

[0203] 实施例6:稳定性评价试验

[0204] 对包含AFDX0250或其盐的水性医药组合物进行灭菌处理,研究了制剂中的AFDX0250的稳定性。

[0205] (1)受试制剂

[0206] 将柠檬酸钠水合物2.5g溶解于纯化水中,准确地定容至100mL,由此制备2.5％柠檬酸钠水合物溶液。将柠檬酸水合物0.2g溶解于纯化水中,准确地定容至100mL,由此制备

0.2%柠檬酸水合物溶液。将氯化钠5g溶解于纯化水中,准确地定容至50mL,由此制备10%氯化钠溶液。量取0.25g的AFDX0250,将2.5%柠檬酸钠水合物溶液、0.2%柠檬酸水合物溶液、10%氯化钠溶液分别量取各10mL并加入其中,使用纯化水,准确地定容至50mL,由此制备受试制剂。

[0207] (2)试验方法

[0208] 对所制备的受试制剂实施伽玛射线灭菌处理、过滤器过滤灭菌处理或高压蒸气(AC)灭菌处理,制成无菌制剂。使用高效液相色谱对无菌处理后的AFDX0250的含量进行定量,算出其残留率(%)。需要说明的是,残留率(%)为将受试制剂中包含的AFDX0250的质量设为100%时的比例。另外,除了实施了伽玛射线灭菌处理的受试制剂之外,使用高效液相色谱对来自AFDX0250的水解物(5,11-二氢-6H-吡啶并[2,3-b][1,4]苯并二氮杂䓬-6-酮)的量进行定量。

[0209] (3)结果

[0210] 将实施了各灭菌处理的受试制剂中的AFDX0250的残留率(%)及水解物的含量(%)示于表8。

[0211] [表8]

[0212]

	伽玛射线灭菌	过滤器过滤灭菌	AC灭菌
残留率(%)	55.7	100.3	93.8
水解物(%)	-	0.06	0.37

[0213] 由本试验结果确认到,在实施了过滤器过滤灭菌处理的制剂中,有效地抑制AFDX0250的残留率降低及水解物的生成。该结果表明,就本发明的医药制剂而言,通过实施过滤器过滤灭菌处理,能够维持更高的保存稳定性。

[0214] 产业上的可利用性

[0215] 根据本发明,能够改善AFDX0250或其盐在水性医药组合物中的热稳定性及光稳定性等稳定性,因此能够提供稳定性优异的医药制剂。

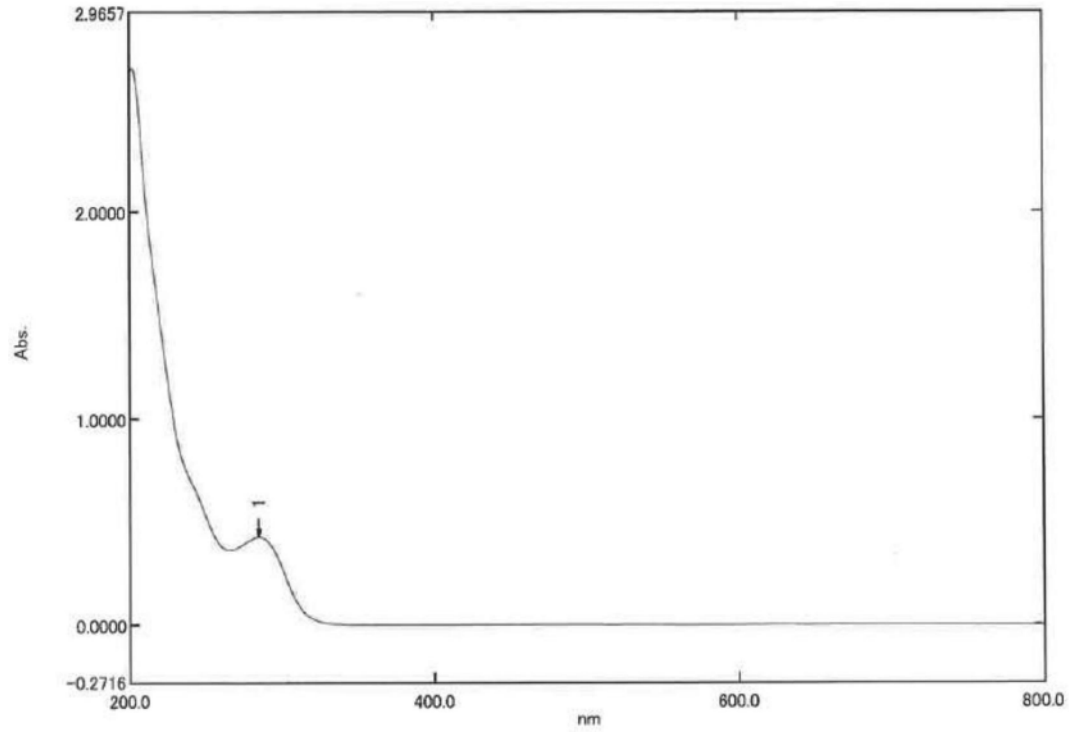

2.9657
2.0000
1.0000
0.0000
-0.2716
Abs.
200.0
400.0
600.0
800.0
nm
1

图1

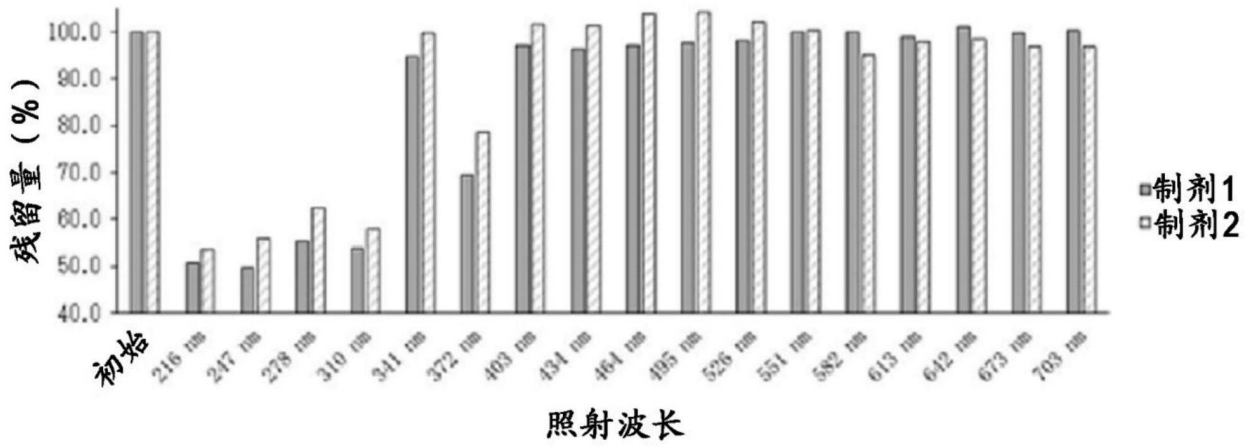

100.0
90.0
80.0
70.0
60.0
50.0
40.0
残留量（%）
初始
216 nm
247 nm
278 nm
310 nm
341 nm
372 nm
403 nm
434 nm
464 nm
495 nm
526 nm
551 nm
582 nm
613 nm
642 nm
673 nm
703 nm
照射波长
制剂1
制剂2

图2

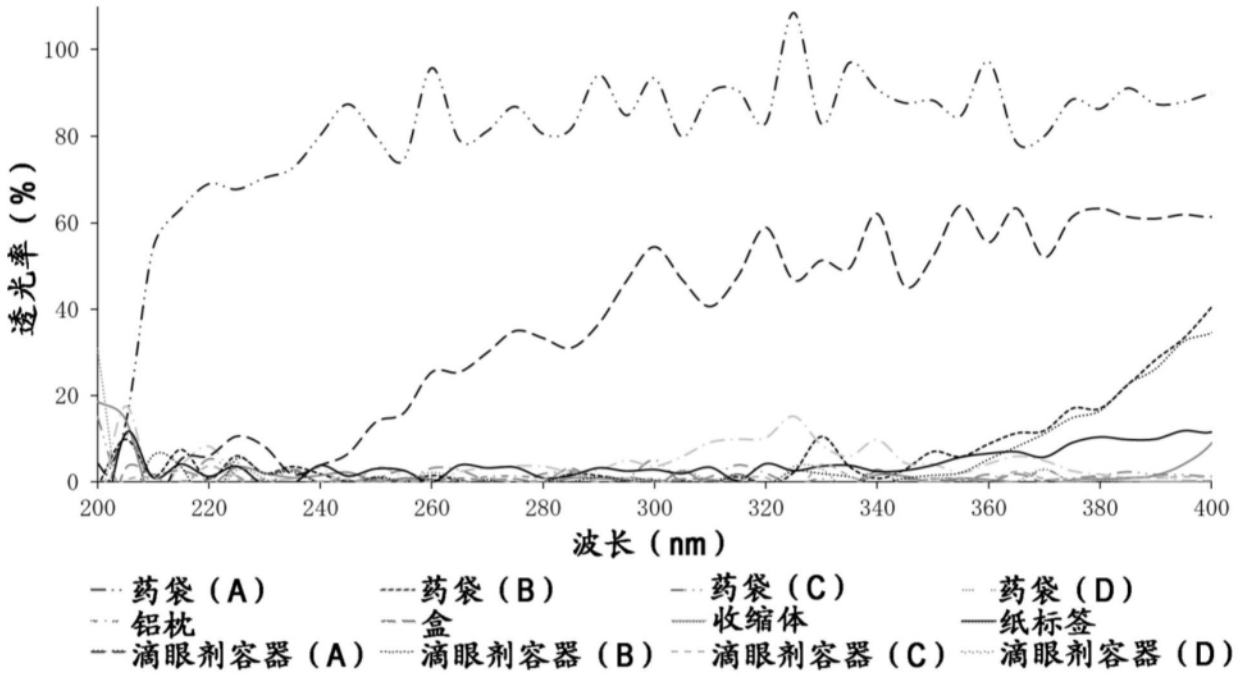

透光率（%）
100
80
60
40
20
0
200
220
240
260
280
300
320
340
360
380
400
波长（nm）
药袋（A）
药袋（B）
药袋（C）
药袋（D）
铝枕
盒
收缩体
纸标签
滴眼剂容器（A）
滴眼剂容器（B）
滴眼剂容器（C）
滴眼剂容器（D）

图3