

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4252260号
(P4252260)

(45) 発行日 平成21年4月8日(2009.4.8)

(24) 登録日 平成21年1月30日(2009.1.30)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 38/22 (2006.01) A 6 1 K 37/24
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/20 (2006.01) A 6 1 K 47/20
A 6 1 P 5/18 (2006.01) A 6 1 P 5/18

請求項の数 9 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2002-163839 (P2002-163839)	(73) 特許権者	303046299
(22) 出願日	平成14年6月5日(2002.6.5)		旭化成ファーマ株式会社
(65) 公開番号	特開2004-10511 (P2004-10511A)		東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
(43) 公開日	平成16年1月15日(2004.1.15)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成17年5月16日(2005.5.16)		弁理士 川口 義雄
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100140523
			弁理士 渡邊 千尋
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100103920
			弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 PTHの安定化水溶液注射剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

露光下でのヒト - PTH (1 - 3 4) 水溶液注射剤の保存方法であって、該方法は、該水溶液注射剤の pH を 3 ~ 5 とし、且つ安定化剤としてメチオニンをヒト - PTH (1 - 3 4) の 1 重量部に対して 4 0 ~ 4 , 0 0 0 重量部の割合で含有させることを特徴とし、但し該水溶液注射剤が 6 0 万 L u x ・ h r の条件で露光された際の当該注射剤中のヒト - PTH (1 - 3 4) の残存率が 8 7 % 以上である、前記保存方法。

【請求項 2】

前記水溶液注射剤が 1 2 0 万 L u x ・ h r の条件で露光された際の当該注射剤中のヒト - PTH (1 - 3 4) の残存率が 7 6 % 以上である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ヒト - PTH (1 - 3 4) 水溶液注射剤中における前記 PTH 濃度が、 0 . 5 ~ 5 0 0 μ g / m L である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ヒト - PTH (1 - 3 4) 水溶液注射剤がプラスチック製プレフィルドシリンジに充填されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記ヒト - PTH (1 - 3 4) 水溶液注射剤が環状ポリオレフィン製プレフィルドシリンジに充填されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

10

20

前記ヒト - P T H (1 - 3 4) 水溶液注射剤がアンプルに充填されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ヒト - P T H (1 - 3 4) 水溶液注射剤の p H が酢酸塩緩衝液によって p H 3 ~ 5 に調整されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記酢酸塩緩衝液が 0 . 1 ~ 1 0 0 m M である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ヒト - P T H (1 - 3 4) 水溶液注射剤中における前記 P T H 濃度が、 5 ~ 3 0 0 μ g / m L である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】

本発明は、P T H (P T H : P a r a t h y r o i d H o r m o n e) を有効成分とする安定な水溶液に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

P T H は、カルシトニン類やビタミン D 類とともに、血中カルシウム濃度の調節に關与する副甲状腺ホルモンであり、副甲状腺機能低下症の診断薬として用いられている。また、骨に作用する事が知られており骨粗鬆症の治療薬としても有望視されている。しかしながら P T H を水溶液剤とした場合、保存安定性が悪く、この問題点を回避するために、従来より用時溶解型の凍結乾燥製剤が通常用いられてきた。用時溶解型凍結乾燥製剤の安定化剤としては、マンニトール、グルコース、ソルビトール、またはシュクロース、トレハロース、ラクトースの糖類、及び塩化ナトリウム等の塩類が知られている（特開平 5 - 3 0 6 2 3 5 号公報）。

20

【 0 0 0 3 】

一方、用時溶解型凍結乾燥製剤は使用時の操作が煩雑であり、また操作中に微生物汚染を受けやすい。さらに近年発達したプレフィルドシリンジ等の注射剤キットには適用しにくい剤型である。そこで水溶液注射剤の開発が求められているが、その安定化法技術の一例として、マンニトール、プロピレングリコール等のポリオールを安定化剤として配合し、さらにベンジルアルコール、m - クレゾール等の保存剤を含んだ安定化法が知られている（特開 2 0 0 0 - 5 2 4 0 0 6）。しかしながら、これら技術の保存安定性は十分なものではなく、医薬品の流通上で失活したり、使用時の不十分な管理により光を受けると劣化する恐れが懸念される。

30

【 0 0 0 4 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、P T H の光及び熱に対する安定な水溶液、とりわけ水溶液注射剤の処方を提供するものである。

【 0 0 0 5 】

【課題を解決するための手段】

40

本発明者は、P T H 水溶液における光及び熱に対する保存安定性の問題点の解決を目指し、さらに安全で安定な製剤処方の確立を目標として種々研究を続けた結果、意外にも、メチオニン及びまたはキシリトールを安定化剤として添加することによって、水溶液の光及び熱安定性が著しく向上する事を発見し、光及び熱に対して安定な水溶液、水溶液注射剤を完成するに至った。

【 0 0 0 6 】

本発明の有効成分である P T H (副甲状腺ホルモン) は、血清カルシウム上昇作用を有する分子量約 4 , 0 0 0 ~ 1 0 , 0 0 0 のペプチド類であって、3 4 ~ 8 4 個のアミノ酸配列を有し、天然型 P T H または同様の生物学的活性を有する類似体が知られている。本発明は種々のアミノ酸数の P T H、例えば (1 - 3 4) , (1 - 3 5) , (1 - 3 6) , (

50

1 - 37), (1 - 38), (1 - 84) 等に使用できるが、その中でも分子量約 4,400 の 34 個のアミノ酸配列を有する h-PTH (1 - 34) を使用することが好ましい。さらに pH は 3 ~ 5 であることが好ましい。

【0007】

本発明に使用する安定化剤は、アミノ酸の一つであるメチオニンと糖であるキシリトールである。好ましくはメチオニンを用いる。メチオニンは D L 体と L 体が用いられるが、いずれも好ましい。上記メチオニンあるいはキシリトールの添加量は、いずれも、PTH 1 重量に対し、5 重量以上が好ましく、さらに好ましくは、40 から 4,000 重量を水溶液中の PTH 濃度に応じて添加すればよい。

【0008】

PTH 水溶液は、充填容器、例えばアンプル、バイアル、プレフィルドシリンジ、ソフトバック、自己注射型のペン型キット等に充填することにより、安定な PTH 製剤とすることができる。これらの充填容器の形状は特に限定されない。予め注射筒に水溶液を充填したプレフィルドシリンジは、医療現場等においてアンプル・バイアル等の場合のように注射筒に移し替えることなく、人体に注射できるため簡便であり、微生物汚染の可能性が低いという利点がある。

【0009】

それらの充填容器の材質として、ガラスあるいはプラスチックが挙げられる。ガラス容器としては例えばホウケイ酸ガラスが挙げられる。プラスチック容器としては、環状ポリオレフィン、ポリエチレン、ポリプロピレン、環状ポリオレフィンと - オレフィンの共重
20
合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリスチレン、ABS 樹脂、ポリエステル、ポリ塩化ビニル、ナイロン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリメチルペンテン、6 フッ化樹脂、ポリメチルメタアクリレート、ポリカーボネイト等とそれら樹脂とシクロオレフィン類との共重合体などが挙げられるがこの限りでない。好ましくは環状ポリオレフィン、ポリスチレンが挙げられる。プレフィルドシリンジの場合は、材質がプラスチックであることが好ましい。輸送時軽く、耐破損性に優れるからである。

【0010】

水溶液注射剤を調製するに当たっては、例えば注射用蒸留水を使用して、0.1 ~ 100 m M の pH 緩衝液にて、pH 3 ~ 5 に調整、好ましくは pH 4.0 に調整する。使用する pH 緩衝剤としては、酢酸、酒石酸、乳酸、クエン酸、リン酸及びその塩を用いることが
30
例示され、好ましくは酢酸及びその塩である。こうして得られた溶液に安定化剤としての有効量を添加して、酢酸等の pH 調節剤を用いて pH 4.0 に微調整する。次いで、これを水性媒体として、有効成分である PTH の有効量を溶解する。

【0011】

PTH の使用量は、水溶液 1 m L 当たり 0.5 ~ 500 μ g であり、好ましくは 1 m L 当たり 5 ~ 300 μ g である。さらに等張化剤として塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、ブドウ糖及びマクロゴール 4000 等を適宜添加しても良い。その後ろに濾過滅菌処理を行い、アンプル、バイアル及びプレフィルドシリンジ、自己注射型のペン型キット等に無菌的に充填する。かくして、安定な PTH 水溶液注射剤を得る。
40

【0012】

【実施例】

以下、実施例により本発明を説明するが、本発明は、これらの実施例に限られるものではない。

【0013】

【実施例 1】

注射用蒸留水を使用して 50 m M、pH 4.0 の酢酸ナトリウム緩衝液を 500 m L 得た。この溶液に D L - メチオニンを 1.4 g 加えて 70 m L になる様に調製した。こうして得られた溶液に PTH (1 - 34) の約 2.1 m g を溶解して PTH 水溶液を得た。次にこの PTH 水溶液を濾過滅菌処理した後、アンプルに約 1 m L ずつ充填して、PTH (1
50

- 34) を約 30 μ g 含有する水溶液注射剤を製造した。

【0014】

【実施例 2】

実施例 1 において、DL-メチオニンのかわりに L-メチオニンを使用し、同様な処理を実施した後、アンプルに約 1 mL ずつ充填して、PTH (1-34) を約 30 μ g 含有する水溶液注射剤を製造した。

【0015】

【実施例 3】

実施例 1 と同様の調製方法をもって、プラスチック製シリンジに約 1 mL ずつ充填して PTH (1-34) を約 30 μ g 含有するプレフィルドシリンジの水溶液注射剤を製造した。

10

【0016】

【実施例 4】

実施例 3 において、DL-メチオニンのかわりに L-メチオニンを使用し、同様な処理をした後、プラスチック製シリンジに約 1 mL ずつ充填して PTH (1-34) を約 30 μ g 含有するプレフィルドシリンジの水溶液注射剤を製造した。

【0017】

【比較例 1】

注射用蒸留水を使用して酢酸 8.7 mM、酢酸ナトリウム 0.88 mM/mL の酢酸ナトリウム緩衝液にマンニトール 50 g 及び m-クレゾール 2.5 g を加えて 1,000 mL の水溶液を作成する。この溶液 150 mL に PTH (1-34) の約 4.5 mg を溶解して PTH 水溶液を得た。次にこの PTH 水溶液を濾過滅菌処理した後、アンプルに約 1 mL ずつ充填して PTH (1-34) を約 30 μ g 含有する水溶液注射剤を製造した。

20

【0018】

【比較例 2】

注射用蒸留水を使用して L-アルギニン 3.75 g を加えて 150 mL の水溶液を作成する。この水溶液に酢酸適量を滴下して pH 6.5 に調整した 200 mL の水溶液を得た。この溶液 150 mL に PTH (1-34) の約 22.5 mg を溶解して PTH 水溶液を得た。次にこの PTH 水溶液を濾過滅菌した後、アンプルに約 1 mL ずつ充填して PTH (1-34) を約 150 μ g 含有する水溶液注射剤を製造した。

30

【0019】

【比較例 3】

注射用蒸留水を使用して 50 mM、pH 4.0 の酢酸ナトリウム緩衝液 200 mL を得た。この溶液 150 mL に PTH (1-34) の約 4.5 mg を溶解して PTH 水溶液を得た。次にこの PTH 水溶液を濾過滅菌処理した後、アンプルに約 1 mL ずつ充填して PTH (1-34) を約 30 μ g 含有する、本発明の安定化剤を含まない水溶液注射剤を製造した。

〔試験方法〕 前述の実施例 1～3 で得た本発明品及び、比較例 1～3 の各々を、光安定性試験器及び 40 安定性試験器に保存した後、経時的にサンプリングを行い、次の条件による高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて PTH 含量を測定した。

40

HPLC 測定条件

機器名：島津 10A シリーズ

カラム：オクタデシルシリカ 150 \times 4.6 mm I.D.

カラム温度：40 付近の一定温度

移動相：0.1% TFA (トリフルオロ酢酸) とアセトニトリルの混液

〔結果〕 実施例と比較例での光安定性試験及び 40 安定性試験での HPLC 残存率を表 1 及び表 2 に示した。

安定性試験器中の HPLC 残存率 (%)

【0020】

【表 1】

50

光安定性試験

	開始時	60万Lux・h r	120万Lux・hr
実施例 1	100.0	93.8	86.1
実施例 2	100.0	91.8	85.6
実施例 3	100.0	86.8	75.9
比較例 1	100.0	73.9	53.8
比較例 2	100.0	81.5	72.1
比較例 3	100.0	74.5	57.4

10

【 0 0 2 1 】

【 表 2 】

40℃安定性試験

	開始時	1 W	2 W	3 W	4 W
実施例 1	100.0	96.0	93.0	89.3	86.2
実施例 2	100.0	95.4	92.8	89.5	85.9
実施例 3	100.0	93.8	90.1	84.3	82.0
比較例 1	100.0	95.2	90.0	85.5	80.5
比較例 2	100.0	91.8	83.6	75.5	68.0
比較例 3	100.0	95.6	91.4	86.3	81.8

20

【 0 0 2 2 】

表 1 及び表 2 の通り、本発明の実施例 1 ～ 3 の水溶液注射剤は比較例 1 ～ 3 に対して、光及び熱に対する安定性が向上していることを示した。特に光安定性においては、メチオニンを安定剤として用いた実施例 1、2 は 60 万 Lux・h r において 90 % 以上、120 万 Lux・h r でも 85 % 以上と高い残存率を示し、遮光包装や光に対する注意事項等の特別な配慮が不要となる。また、キシリトールを用いた実施例 3 も従来技術の比較例に

30

【 0 0 2 3 】

【 発明の効果 】

以上の通り、従前の技術を用いた P T H 水溶液注射剤の場合、光及び熱安定性は不十分であったが、本発明によって全く意外にも、メチオニン及びまたはキシリトールを安定化剤として添加する事で熱及び、特に光に対して安定な水溶液注射剤を製造する事を可能とした。

フロントページの続き

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 渡邊 浩二

静岡県田方郡大仁町三福 6 3 2 番地の 1

旭化成株式

会社内

(72)発明者 山田 仁

静岡県田方郡大仁町三福 6 3 2 番地の 1

旭化成株式

会社内

審査官 安川 聡

(56)参考文献 特開平 0 3 - 0 4 1 0 3 3 (J P , A)

特開昭 6 3 - 0 6 0 9 4 0 (J P , A)

特開昭 6 3 - 1 4 6 8 2 7 (J P , A)

特開昭 5 8 - 0 9 2 6 1 9 (J P , A)

特表平 0 3 - 5 0 0 8 8 2 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 2 9 7 3 (J P , A)

国際公開第 0 0 / 0 5 1 6 2 9 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 38/00-38/58

A61K 9/00- 9/72

A61K 47/00-47/48

Caplus/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDream2)