

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6014252号  
(P6014252)

(45) 発行日 平成28年10月25日(2016.10.25)

(24) 登録日 平成28年9月30日(2016.9.30)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 38/00	(2006.01) A 61 K 37/02
A 61 P 43/00	(2006.01) A 61 P 43/00 1 1 1
A 61 K 9/08	(2006.01) A 61 K 9/08
A 61 K 47/22	(2006.01) A 61 K 47/22
A 61 K 47/18	(2006.01) A 61 K 47/18

請求項の数 19 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-521135 (P2015-521135)
(86) (22) 出願日	平成25年7月12日 (2013.7.12)
(65) 公表番号	特表2015-522063 (P2015-522063A)
(43) 公表日	平成27年8月3日 (2015.8.3)
(86) 國際出願番号	PCT/IB2013/055754
(87) 國際公開番号	W02014/009926
(87) 國際公開日	平成26年1月16日 (2014.1.16)
審査請求日	平成28年1月20日 (2016.1.20)
(31) 優先権主張番号	RM2012A000331
(32) 優先日	平成24年7月12日 (2012.7.12)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)

(73) 特許権者	515009815 ラボラトリ ギドッティ ソシエタ ペル アチオニ イタリア国 イ - 56122 ピサ ピサ、ラ ベットラ、ヴィア リヴォルネ ーゼ 897
(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(72) 発明者	レヴェレンツ、クラウディア ドイツ連邦共和国、ベルリン、グリーニッ カーヴェク 125、ベルリン - ケ ミー アクチエンゲゼルシャフト 気付

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ネパデュタントを含有する小児用経口液体組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

活性成分としてネパデュタント及び添加剤並びに場合によってキレート剤及び場合によって他の薬学的に許容される添加物を含む液体水性経口医薬組成物であって、選択される添加剤がTPGSであることを特徴とする上記組成物。

## 【請求項 2】

ネパデュタントが、全組成物のうちの0.01%から1%重量/体積までの量で存在する、請求項1に記載の医薬組成物。

## 【請求項 3】

ネパデュタントが、全組成物に対して0.025%から0.5%重量/体積までの量で存在する、請求項2に記載の水性医薬組成物。 10

## 【請求項 4】

TPGSが、全組成物のうちの少なくとも0.1%重量/体積の量で存在する、請求項1から3までのいずれか一項に記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 5】

TPGSが、全組成物に対して0.1%から20%重量/体積までの量で存在する、請求項4に記載の水性医薬組成物。

## 【請求項 6】

TPGSが、全組成物のうちの0.5%から5%重量/体積までの量で存在する、請求項5に記載の水性医薬組成物。

10

20

**【請求項 7】**

ネパデュタントとTPGSとの比が、1：1から1：50までである、請求項1から6までのいずれか一項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 8】**

ネパデュタントとTPGSとの比が、1：2から1：40までである、請求項1から7までのいずれか一項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 9】**

ネパデュタントとTPGSとの比が、1：4から1：30までである、請求項1から8までのいずれか一項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 10】**

EDTA、エデト酸二ナトリウム及びエデト酸カルシウム二ナトリウムの群から選択されるキレート剤をさらに含む、請求項1から9までのいずれか一項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 11】**

キレート剤が、全組成物のうちの0.001%から0.1%w/vまでからなる量で存在する、請求項10に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 12】**

キレート剤が、全組成物のうちの0.005%から0.05%w/vまでからなる量で存在する、請求項11に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 13】**

キレート剤が、全組成物のうちの0.005%から0.02%w/vまでからなる量で存在する、請求項11に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 14】**

甘味剤、保存剤又は可溶化剤などの薬学的に許容される添加物をさらに含む、請求項1から13までのいずれか一項に記載の水性医薬組成物。

**【請求項 15】**

- a) 0.01%から1%w/vまでのネパデュタント
- b) 0.1%から20%w/vまでのTPGS
- c) 場合によって0.001%から0.1%w/vまでのキレート剤
- d) 1種又は複数種の薬学的に許容される添加物

を含む、請求項1から14までのいずれか一項に記載の液体水性経口医薬組成物。

**【請求項 16】**

a) ネパデュタント0.40mg/ml、TPGS10.00mg/ml、デキストロース400.00mg/ml、ソルビン酸1.00mg/ml、カルボキシメチルセルロースナトリウム20.00mg/ml、精製水適量1.0ml；

b) ネパデュタント0.40mg/ml、TPGS10.00mg/ml、エデト酸二ナトリウム0.100mg/ml、デキストロース400.00mg/ml、ソルビン酸1.00mg/ml、カルボキシメチルセルロースナトリウム20.00mg/ml、精製水適量1.0ml；

c) ネパデュタント2.00mg/ml、TPGS10.00mg/ml、エデト酸二ナトリウム0.100mg/ml、

デキストロース400.00mg/ml、ソルビン酸1.00mg/ml、カルボキシメチルセルロースナトリウム20.00mg/ml、精製水適量1.0ml  
の群から選択される、請求項14に記載の水性経口医薬組成物。

**【請求項 17】**

新生児及び哺乳児の小児科治療に使用するための、請求項1から16までのいずれか一項に記載の水性経口医薬組成物。

**【請求項 18】**

胃腸疾患の小児科治療に使用するための、請求項17に記載の水性経口医薬組成物。

**【請求項 19】**

10

20

30

40

50

ネパデュタントを T P G S と、場合によってキレート剤と混合するステップを含む、請求項 1 から 18 までのいずれか一項に記載の組成物を調製する方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

**【0001】**

活性成分としてネパデュタントを、可溶化剤として P G S を、場合によってキレート剤を含有する経口液体医薬組成物。そのような組成物は、非常に安定であり、胃腸疾患の治療において小児用に適していることが見出されている。

**【0002】**

本発明は、タキキニン N K 2 受容体のアンタゴニスト、すなわち水溶液に非常に溶けにくいネパデュタントを含有する新規医薬組成物に関する。

**【0003】**

これらの医薬組成物は、活性成分の経口投与を意図し、好ましくは小児の胃腸疾患に対して新生児及び乳児における使用を意図した安定な溶液である。組成物の高い安定性は、可溶化添加剤として T P G S を使用し、場合によってキレート剤を加えることによるものである。

**【背景技術】**

**【0004】**

タキキニンによって誘発される痙攣作用に対してより効果的な拮抗作用を得るために、N K 1 及び N K 2 受容体の両方を遮断することが必要である動物組織のほとんどの調製物に起こることとは反対に、単離されたヒト腸の調製物を含む他の調製物において、N K 2 受容体のアンタゴニストは、外因性又は内因性タキキニンによって誘発される痙攣作用に対して既に完全に有効である。

**【0005】**

腸運動性の調節における刺激の役割に加えて、タキキニン N K 2 受容体の活性化はまた、腸壁に内因性及び外因性の両方の阻害機構を誘発する (Giuliani 他 J. Pharmacol. Exp. Ther. 246巻: 322~327頁 (1988))。その上、N K 2 タキキニン受容体は、特に、活性状態若しくは以前の炎症状態によって又はストレスの多い状況によって変化している場合には、腸の透過性を調節し (Hallgren 他 Am. J. Physiol. 273巻: G1077~G1086頁 (1997))、ラット及びヒトの腸上皮における水及びイオンの分泌の調節 (Tough 他 Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 367巻: 104~108頁 (2003) 並びに内臓の感受性の調整 (Julia 他 Gastroenterology 107巻: 94~102頁 (1994)) にも関与している。

**【0006】**

タキキニンのこれらの医薬的な側面は、腸運動性障害及び内臓の過敏症、例えば、成人における過敏性腸症候群などを特徴とする胃腸疾患に対して向けられた薬物の開発において、タキキニン N K 2 受容体の選択的アンタゴニストの評価を示唆している (Lecchi 他 Curr. Opin. Invest. Drugs 3巻: 589~601頁 (2002))。

**【0007】**

ネパデュタントは、式 (I) を有するタキキニン N K 2 受容体の選択的アンタゴニストであり、E P 8 1 5 1 2 6 に最初に記載された。ネパデュタントは、優れた安全性プロファイル及び忍容性を有する二環式ヘキサペプチドである。

**【0008】**

N K 2 アンタゴニストであるネパデュタントは、[ N<sup>4</sup> - (2 - アセチルアミノ - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシリル) - L - アスパラギニル - L - - トリプトファン - L - フェニルアラニル - L - 2 , 3 - ジアミノプロピオ - ニル - L - ロイシリル ] - C - 4 . 2 - N - 3 . 5 - ラッタム - C - 1 . 6 - N - 2 . 1 - ラッタム又は環状 [ 3 - アミ

10

20

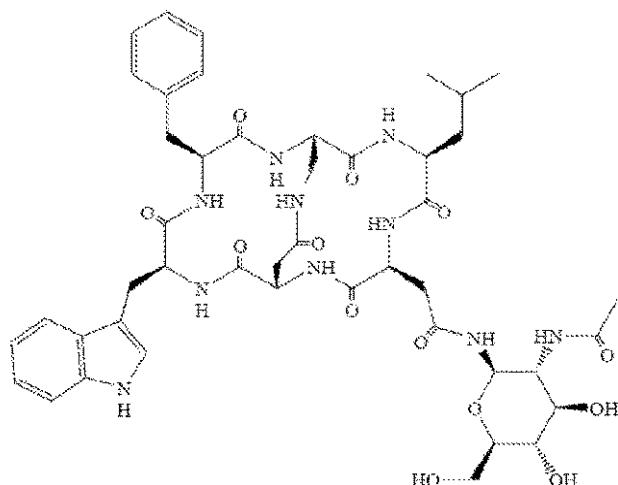
30

40

50

ノ - L - アラニル - L - ロイシル - N - [ 2 - ( アセチルアミノ ) - 2 - デオキシ - - D - グルコピラノシリル ] - L - アスパラギニル - L - - アスパルチル - L - トリプトファン - L - フェニルアラニル ] ( 4 1 ) - ラッタム ( 9 C 1 ) ( C A S R N : 1 8 3 7 4 7 - 3 5 - 5 ) ) ( 或いは M E N 1 1 4 2 0 としても知られている ) として同定することができる。

## 【化 1】



10

(I)

20

## 【 0 0 0 9 】

ネパデュタントは、内臓の痛覚過敏又は腸運動性の変化などの腸内の N K 2 受容体の活性化の副作用を反転させる際に、種々のインビトロ及びインビボモデルにおいて並びにヒトにおいて良好な活性を示している。

## 【 0 0 1 0 】

成体動物において見出されるものとは反対に、新生仔動物（ラット又はマウス）に経口投与した場合には、ネパデュタントは吸収されることが最近発見されている。さらに、新生仔ラットにおけるネパデュタントの経口投与は、基本的なパラメータを変更することなく、その投与後 24 時間まで、N K 2 受容体の活性化によって誘発される腸通過の増加を遮断することができる。加えて、ネパデュタントは新生仔ラットの痛覚過敏のモデルにおいて有効であることが証明されている。

30

## 【 0 0 1 1 】

W O 2 0 0 6 0 4 5 8 2 0 に請求されているように、これらの結果は、新生児でさえ経口のバイオアベイラビリティーが見込まれることを示唆しており、したがって、胃腸障害（例えば乳児疝痛）の対症療法におけるネパデュタントの臨床使用を示唆している。

## 【 0 0 1 2 】

E M A は、好ましい剤形として、新生児及び乳児 ( i n f a n t ) ( 哺乳児 ( n u r s i n g ) ) ( 28 日から 23 力月まで ) のために経口液剤の使用を推奨している ( E M E A / C H M P / P E G / 1 9 4 8 1 0 / 2 0 0 5 ) 。他方では、非経口製剤（例えば、静脈内）は、特に、生命を脅かすことのない疾患に対して強い禁忌である。それ故に、胃腸障害における小児用ネパデュタントの経口液剤を開発することは必須であった。

40

## 【 0 0 1 3 】

ネパデュタントは、水性媒体に溶けにくく、苦味を有する。さらに、乾燥状態で安定であるが、ネパデュタントの溶液は酸化的分解に感受性である。

## 【 0 0 1 4 】

W O 2 0 0 6 0 4 5 8 2 0 には、小児用ネパデュタントを含有する液体形態の医薬組成物が記載されており（7～8頁、例1～4）、そのような組成物は、可溶化剤としてポリソルベートを使用することを特徴としている。そのような組成物は、室温又は高温でのそれらの限られた貯蔵期間に関して十分に満足できるものではないように思われる。

50

## 【0015】

E P 1 4 6 4 3 4 1 は、 T P G S (ビタミン E T P G S 1 0 0 0 は、 d - トコフェリルポリエチレングリコール 1 0 0 0 スクシナートとも称される) 及び抗酸化活性成分であるユビキノンを含む眼科用液剤 / 乳剤を記載している。ユビキノン、 T P G S 及びアスコルビン酸 - 2 - リン酸マグネシウムの組合せは、相乗的な抗酸化作用を示す。しかし、タキキニン N K 2 受容体のアンタゴニストであるいずれの活性成分に及ぼす、 T P G S を含有する溶液中でのいずれの抗酸化作用も記載されていない。

## 【0016】

W O 9 7 / 3 5 5 8 7 には、 H I V プロテアーゼ阻害剤、 T P G S 及び T P G S と混和性の親水性非水性溶媒を含有する液体製剤の形成が開示されており、これは軟ゼラチンカプセル剤の充填には好ましい。この製剤は、 H I V プロテアーゼ阻害剤のより高いバイオアベイラビリティーを示す。非水性溶媒は、この製剤にとって必須である。10

## 【0017】

W O 9 9 / 2 6 6 0 7 は、薬物を T P G S に直接溶解させた液晶構造に基づいた分配システムを記載している。薬物を溶解しておくために、 T P G S と一緒にになったシクロスボリンの固体構造は、乳化剤、共溶媒、界面活性剤又は他の可溶化剤の有無を必要としない。得られた製品は、制御放出カプセル剤、錠剤、丸剤などの固体経口剤形である。 T P G S は唯一の溶媒として使用されるため、多量の T P G S ( 5 0 % ~ 9 9 . 9 % ) が必要とされる。

## 【0018】

米国特許第 5 , 5 8 3 , 1 0 5 号は、親油性及び / 又は両親媒性溶媒中に活性成分であるシクロスボリンを含有する予備濃縮された乳剤を記載している。この組成物において、 T P G S は、脂肪油のための乳化剤、アジュバント及び抗酸化剤として言及されている。医薬活性成分、特に N K 2 受容体アンタゴニストに及ぼす抗酸化作用は、請求されていない。20

## 【0019】

W O 2 0 0 6 0 3 6 6 1 4 は、 固形製剤に適した界面活性剤のような材料を記載している。 こう様の粘稠度を有する T P G S 原料は、 例えば錠剤に組み込むことができる、 適切形状の固体に変換される。 液剤及び / 又は乳剤の調製のための固体形態の使用は記載されていない。30

## 【0020】

E P 1 2 1 6 0 2 5 は、水溶性の分散剤及びリパーゼ阻害剤としての脂質媒体中に可溶性化合物を含む固体製剤における、界面活性剤としての T P G S の広範囲の使用 ( 0 . 1 % から 9 0 % まで ) を記載している。 固化された混合物は、 H P M C カプセル剤に装填され、効率及び能力の増加を示す。

## 【0021】

水不溶性薬物を可溶化又は乳化するために T P G S 及び - トコフェロールの層を含有する局所用製剤は、 W O 9 5 3 1 2 1 7 に言及されている。

## 【0022】

T P G S は、酸性環境において二重層リボソームの形成及び安定化のために適用される安定剤として記載されている ( U S 5 , 3 6 4 . 6 3 1 ) 。40

## 【0023】

W O 9 8 0 8 4 9 0 には、バイオディスボニビリティー ( b i o d i s p o n i b i l i t y ) が乏しい親油性物質を経口送達するために、共沈殿させた固体の調製が記載されている。送達試験は、乾燥粉末に関して実施されている。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0024】

本発明は、誕生から 1 年まで、好ましくは誕生から 6 カ月齢までの期間の新生児及び乳児 ( 哺乳児 ) を治療するための、小児用であって、ネパデュタント及び T P G S を含有す50

る安定な経口液体医薬組成物に関する。

【0025】

TPGSは、可溶化剤及び抗酸化剤の活性を有する物質であるため、酸化に対して極めて不安定な物質の安定剤として作用する。加えて、TPGSは本質的に無味であるため、新生児及び哺乳児に使用するのに適しており、許容される。驚いたことに、TPGSの使用は、可溶化及び抗酸化作用をもたらし、これによって、透明で安定であり、官能的観点から許容されるネパデュタントの溶液を得ることができる。したがって、親油性又は親水性の非水性溶媒又は共溶媒、親油性抗酸化相などの、一般にTPGSとともに使用される追加の添加物は、安定した液体製剤を生成するために必要ではない。

【課題を解決するための手段】

10

【0026】

したがって、本出願の目的は、活性成分としてネパデュタント及び添加剤としてTPGSを含む液体水性経口医薬組成物である。

【0027】

本発明の特定の実施形態において、組成物は、唯一の可溶化剤及び／又は安定化添加剤としてTPGSを含有する。

【0028】

本発明の別の実施形態において、組成物はキレート剤をさらに含み得る。

【0029】

本発明のさらなる実施形態において、組成物は、TPGSに加えて、他の薬学的に許容される添加物を含む。

20

【0030】

本発明の第2の目的は、新生児又は哺乳児の小児科治療に使用するため、特に、胃腸疾患の小児科治療のための、ネパデュタント、TPGS及び場合によってキレート剤、並びに他の任意選択の添加物を含有する組成物である。

【0031】

本出願のさらなる目的は、本発明の組成物の調製方法である。

【0032】

小児用を意図した製剤は、経口投与のための液体剤形とすべきである。

【0033】

30

精製水は小児用製剤に適切な溶媒である。しかし、ネパデュタントの水溶性が低いため、薬学的に有効な量を溶解させるために、少なくとも1種の可溶化剤、界面活性剤又は乳化剤の使用が必須である。

【0034】

可溶化剤／界面活性剤又は乳化剤の多くは副作用を生じるため、小児用製剤に適した可溶化剤、界面活性剤又は乳化剤は少ない。

【0035】

非常によく使用される可溶化剤は、例えば、ポロキサマー188（登録商標）（ポロキサマー188テルモンは、1800g/molというおよその分子量を有し、ポリオキシエチレンの含量が80%w/wである、ポリオキシプロピレン及びポリオキシエチレン及びポリオキシプロピレンの間のコポリマーを示す）などのポロキサマータイプのポリマーである。しかし、ポロキサマー188を用いて、ネパデュタントの水への必要な可溶化を得ることは不可能であった（表1）。

40

## 【表1】

表1)異なる濃度の可溶化剤を用いた、  
25°Cでのネパデュタントの水への溶解度

水中のポロキサマー188の%	溶解した ネパデュタント [mg/mL]
-	0,13
0,50%	0,20
1,00%	0,21
2,00%	0,28
2,50%	0,31

10

## 【0036】

ポリソルベートは、経口製剤、局所製剤において及び非経口製剤においても、可溶化剤などに広く使用されている。ヨーロッパでは、ポリソルベートは食品添加物としても承認されている(E 433)。ポリソルベート80を用いたネパデュタントの組成物の典型的な例は、WO 2006045820(例えば7~8頁の1~4)に記載されているものである。ポリソルベートの欠点は、添加物の苦味である。活性成分及び/又は添加物の苦味をマスクするための着香剤及び/又は甘味剤の使用は、主に小児用経口製剤において使用される手法であり、ラズベリー及びクリームの香りが風味をマスキングし、好ましい味覚を生み出すことが可能な添加物として頻繁に確認されている。しかし、ポリソルベートネパデュタントを含有する製剤は、室温で安定性が乏しいことが証明された。

20

## 【0037】

ネパデュタントを含有する溶液の安定性を高めるために、製剤の包装、及び多回投与容器を充填するための手順は、窒素及びアルゴンなどの不活性ガスの存在下、脱気の条件下で実施されなければならない。これらの条件は、工業的包装プロセスにおける追加の問題、すなわち総コストの増加を表しており、ポリソルベートを含有する製剤の不安定性を完全に防止するには不十分である。

30

## 【0038】

脱気の条件に対する潜在的な代替法は、抗酸化剤の使用でもよい。それ故に、異なる抗酸化剤を含有する種々の組成物を検討した。

## 【0039】

可溶化剤としてポリソルベート80を含有するネパデュタント0.4mg/mLの経口液剤中の、小児用製剤の安定性に及ぼす、異なる標準的な抗酸化剤及びそれらの混合物の影響を評価した(表2)。

40

【表2】

表2

成分	量 [mg/mL]										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
ネパデュタント	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
ポリソルベート80	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
デキストロース	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0
ソルビン酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
ラズベリー風味	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035	0.035
クリーム風味	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015	0.015
クエン酸	20	-	-	20	20	-	-	20	-	-	-
没食子酸プロピル	-	0.1	-	0.1	-	0.1	-	-	0.1	-	-
エデト酸ナトリウム	-	-	0.1	-	0.1	0.1	-	-	-	0.1	-
重亜硫酸ビスナトリウム	-	-	-	-	-	-	10	10	10	10	-
精製水	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで	1.0mlまで

## 【0040】

促進条件(40 / 75%RH)での2ヶ月間の貯蔵後、ネパデュタントの含量を決定した(表3、4)。驚いたことに、クエン酸を含有する製剤は、抗酸化剤を加えていない基準製剤と比較して、ネパデュタント含量の著しい減少を示した(表3)。これらの結果は、製剤pHの、pH5から約pH3への著しい減少で起こることができた。

## 【0041】

エデト酸ナトリウムを含有する製剤について、安定性の増加のネパデュタント含量に及ぼす影響は見出されていない。しかし、没食子酸プロピル、いわゆる「スーパー抗酸化剤」、並びに没食子酸プロピル及びエデト酸ナトリウムの混合物を含有する各製剤は、ネパデュタントの安定性の著しい増加を示した。

## 【0042】

しかし、没食子酸プロピルは、血液障害のメトヘモグロビン血症を引き起こす傾向があると知られているため、乳児用及び小児用食品には許可されていない。

## 【0043】

配合禁忌が、二硫化ナトリウム、及び抗酸化剤を含有する二硫化ナトリウムの混合物に

10

20

30

40

50

について見出された。ネパデュタントの製剤の初期濃度は、明言されたネパデュタント含量の約20%であることが分かった(表4)。

【表3】

表3

40°C/75% RHでの貯蔵後、異なる量の抗酸化剤及びそれらの混合物を含有する経口液体状態の小児用製剤中のネパデュタント含量  
(初期ネパデュタント含量の百分率)。

月	抗酸化剤						
	A	B	C	D	E	F	K
0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
1	68,5	97,5	89,0	92,5	80,7	101,5	82,9
2	51,1	95,2	79,0	82,7	65,1	99,8	70,3

10

【表4】

表4

40°C/75% RHでの貯蔵後、異なる量の抗酸化剤及びそれらの混合物を含有する経口液体状態の小児用製剤中のネパデュタント含量  
(初期ネパデュタント含量の百分率)。

月	抗酸化剤				
	G	H	I	J	K
0	21,5	21,7	17,6	19,6	100,0
1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	84,2
2	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.	79,2

20

30

【0044】

本発明によるTPGSの使用は、先行技術の組成物に関連するすべての問題、特に、ネパデュタントの困難な可溶化、酸化に対するその不安定性及び小児集団からも許容される組成物の官能特性を達成する必要性に関係があるすべての問題に解決策を提供する。

40

【0045】

水溶性抗酸化添加剤の効果を比較する目的は、以下の群から選択されるビタミンEに基づいた。TPGS(ビタミンE-TPGS1000又はd-トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシナート)、L-アスコルビン酸d1-トコフェロールホスファートカリウム塩、並びにトコフェロール30%の乾燥混合物(加工食品デンプンのマトリックス中に微分散されたビタミンE)及び15%CCで乾燥したビタミンE(加工食品デンプンのマトリックス中に微分散された酢酸トコフェロール)などの分散性予備配合物を、溶解したネパデュタントの安定性の増加を検討するために、ポリソルベート(例2)を含有する典型的な医薬組成物に加えた(表5)。包装中及びその後の充填プロセス中に、窒素又はアルゴンなどの不活性ガスによる脱気を使用しなかった。

50

【表5】

表5

40°C/75% RHで溶液を貯蔵した後のネパデュタントの回収

製剤	抗酸化剤	時間[月]	[%]回収された ネパデュタント
例1 (製剤K)	なし	0	100.0
		1	82.9
		2	70.3
例2	TPGS 3 mg/ml	0	100.0
		1	94.4
		2	89.5
例2	乾燥混合トコフェロール30% 1.8mg/ml	0	100.0
		1	93.2
		2	87.8
例2	L-アスコルビン酸dl- $\alpha$ - トコフェロールホスファート カリウム塩 2.3mg/ml	0	100.0
		1	83.5
		2	77.3
例2	乾燥ビタミンE 15% 3.9mg/ml	0	100.0
		1	83.5
		2	77.1

## 【0046】

安定性の興味深い増加が、TPGSを用いて達成された。

## 【0047】

驚いたことに、抗酸化剤としてTPGSを用いた組成物は、非常に安定であり、抗酸化剤の追加並びに不活性ガスを用いた脱気の手順が不要であることが分かる。

## 【0048】

その上、同様に驚いたことに、ネパデュタントが水溶液中で好ましい濃度を得るために、TPGSが強力で効率的な可溶化剤としても機能できることが見出された（表6）。

## 【表6】

表6

25°CでのTPGSの水溶液中のネパデュタントの溶解度

可溶化剤濃度 [%]	ネパデュタント濃度 [mg/ml]
0.5	1.60
1.0	3.39
2.0	3.59
2.5	3.59

## 【0049】

したがって、TPGSは、ポリソルベート80の代わりに可溶化剤として使用して、着香剤なしで製剤される場合でさえも、実質的に良好な味を有する、溶液形態の組成物

10

20

30

40

50

を生じさせることができる（例3）。

【0050】

TPGSを含有する製剤は、官能的観点からより良く許容されることを示している。

【表7】

表7)異なるネパデュタント製剤についての官能性ランク

組成物は、二重盲検で、研究者6人によって味見され、3つの可能性に関する質的判断を表現する：

\*不良：わずかに不快な味若しくは苦味又は不快な後味の存在

\*\*普通：感知できる味なし

\*\*\*良好：好ましい味

10

製剤	着香剤	官能性ランク
ポリソルベートに基づく	なし	*
ポリソルベートに基づく	あり	**
TPGSに基づく	あり	***
TPGSに基づく	なし	***

\*不良、\*\*普通、\*\*\*良好

20

【0051】

キレート剤を加える場合には、製剤の安定性（表8）は、さらに増加し得る（例4）。

【表8】

表8

40°C/75% RHで溶液を維持した後のネパデュタントの回収

製剤	可溶化剤	キレート剤	時間[月]	[%]回収されたネパデュタント
例3	TPGS	なし	0	100.0
			1	95.7
			2	91.4
例4	TPGS	ニエデト酸ナトリウム	0	100.0
			1	99.2
			2	96.5

30

【0052】

本発明による、水溶液の形態の好ましい組成物は、

a) 0.01%から1%w/vまで（すなわち0.1mg/mlから10mg/mlまで）のネパデュタント

b) 0.1%から20%w/vまで（すなわち1mg/mlから200mg/ml）のTPGS

c) 場合によって0.001%から0.1%w/vまで（すなわち0.01mg/mlから1mg/mlまで）のキレート剤

d) 1種又は複数種の薬学的に許容される添加物を含む。

40

【0053】

本発明によると、液体経口医薬組成物は、活性成分ネパデュタントを、0.01%から1%w/vまでの量で、好ましくは0.025%から0.5%w/vまでの量で含む。

50

## 【0054】

組成物は、可溶化剤及び／又は安定剤として、TPGSを、少なくとも0.1%w/v、好ましくは0.1%から20%w/vまでの量で、例えば0.5%から5%w/vまでの量で含む。

## 【0055】

組成物中、ネパデュタントと可溶化剤TPGSとの間の重量比は、1:1から1:50までの範囲、好ましくは1:2から1:40までの範囲、例えば1:4から1:30までの範囲である。

## 【0056】

本発明による組成物は、場合によって、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、(エチレンジニトリル)四酢酸二ナトリウム二水和物(エデト酸二ナトリウム)及び[(エチレンジニトリル)四酢酸]二ナトリウムヒドロカルシウム(ジエデト酸カルシウムナトリウム)の群から選択されるキレート剤を含むことができる。キレート剤は、組成物中に、0.001%から0.1%w/vまでの量で、好ましくは0.005%から0.05%まで又は0.005%から0.02%w/vまでの量で存在し得る。

## 【0057】

甘味剤(デキストロースを含む糖など)、追加の可溶化剤(ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど)及び保存剤(例えばソルビン酸及びアスコルビン酸)などの他の薬学的に許容される小児用の添加物が存在してもよい。

## 【0058】

本発明による組成物の例は、

a) ネパデュタント0:40mg/ml、TPGS10:00mg/ml、デキストロース400.00mg/ml、ソルビン酸1:00mg/ml、カルボキシメチルセルロースナトリウム20:00mg/ml、精製水適量1.0ml。

b) ネパデュタント0:40mg/ml、TPGS10:00mg/ml、ニエデト酸ナトリウム0.100mg/ml、デキストロース400.00mg/ml、ソルビン酸1:00mg/ml、カルボキシメチルセルロースナトリウム20:00mg/ml、精製水適量1.0ml。

c) ネパデュタント2:00mg/ml、TPGS10:00mg/ml、ニエデト酸ナトリウム0.100mg/ml、デキストロース400.00mg/ml、ソルビン酸1:00mg/ml、カルボキシメチルセルロースナトリウム20.0mg/ml、精製水適量1.0ml

である。

## 【0059】

これらの組成物を患者に投与するために、それらを乳児の栄養のために使用される食品に、特に牛乳に、飲料中又は流動食に加えることができる。

## 【0060】

組成物は、誕生から1年まで、好ましくは誕生から6カ月までの年齢の新生児及び乳児における胃腸疾患の治療のために、医師の助言に応じて、単回又は複数回の日用量で投与され得る。

## 【0061】

本発明はさらに、以上に記載されているものなどの医薬組成物の調製方法であって、ネパデュタントを、TPGS及び場合によってキレート剤と、1種又は複数種の薬学的に許容される添加物と混合することを含む上記方法に関する。

## 【0062】

記載されている製剤に従って包装した水溶液のいくつかの例を以下に示す。

## 【実施例】

## 【0063】

可溶化剤としてポリソルベート80を含有する製剤。

## 【0064】

10

20

30

40

50

## (例1)(比較例)

製剤は、WO 2006045820に記載されているものに全く似ており、不活性雰囲気中で調製された。

## 【0065】

デキストロース、ソルビン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び着香剤からなる乾燥予備混合物を調製した。そのような予備混合物を、混合用の特別な機械で攪拌及びホモジナイズしながら、精製水(総量の約60%)に溶解し、35～40の温度にする。

## 【0066】

その後、溶液を20～25の温度に冷却し、ポリソルベート80、ネパデュタント及び残りの量の水(全量の40%)を、不活性ガス雰囲気中で振盪及びホモジナイズすることによって加える。製剤を、透明で均質な溶液が得られるまで攪拌する。

## 【表9】

成分	量[mg/ml]
ネパデュタント	0.40
ポリソルベート80	12.50
デキストロース	400.00
ソルビン酸	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20.00
ラズベリー風味	0.035
クリーム風味	0.015
精製水	適量 1.0ml
不活性ガス	適量

## 【0067】

この製剤はまた、表2、3及び4における製剤Kに相当する。

## 【0068】

## (例2)(比較例)

例1のものに加えて、抗酸化剤を用いたものと同様の組成物を、例1に従って、それに加えて抗酸化剤を含有して調製する。抗酸化剤の存在は、不活性ガスを用いた脱気を必要としない。

## 【0069】

デキストロース、ソルビン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び着香剤からなる乾燥予備混合物を調製する。そのような予備混合物を、混合用の特別な機械で攪拌及びホモジナイズしながら、精製水(総量の約60%)に溶解し、35～40の温度にする。

## 【0070】

その後、溶液を20～25の温度に冷却し、これにポリソルベート80、抗酸化剤、ネパデュタント及び残りの量の水(全量の40%)を、攪拌及びホモジナイズすることによって加える。製剤を、透明で均質な溶液が得られるまで攪拌する。

## 【0071】

使用される抗酸化剤は、TPGS(ビタミンEポリエチレングリコール1000スクシナート又はビタミンE TPGS NFグレード)3mg/ml、L-アスコルビン酸d1-トコフェロールホスファートカリウム塩2.3mg/ml、15%CCまで乾燥されたビタミンE(加工食品デンプンのマトリックス中に微分散された酢酸トコフェロール)3.9mg/ml、30%まで乾燥されたトコフェロールの混合物(加工食品デンプンのマトリックス中に微分散されたビタミンE)1.8mg/mlの群から選択される

10

20

30

40

50

。

## 【0072】

可溶化剤としてTPGSを含有する製剤

## 【0073】

(例3)

この例は、水性ネパデュタントTPGSを可溶化剤として含む液体製剤を説明する。この製剤は、不活性ガスを用いて、脱気することなく包装した。

## 【0074】

デキストロース、ソルビン酸及びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる乾燥予備混合物を調製する。そのような予備混合物を、不活性ガス雰囲気中で、混合用の特別な機械で攪拌及びホモジナイズしながら、精製水(総量の約60%)に溶解し、35～40の温度にする。

10

## 【0075】

その後、溶液を20～25の温度に冷却し、これにTPGSの20%w/v溶液、ネパデュタント及び残りの量の水(全量の40%)を、攪拌及びホモジナイズすることによって加える。製剤を、透明で均質な溶液が得られるまで攪拌する。

## 【表10】

成分	量[mg/ml]
ネパデュタント	0.40
TPGS	10.00
デキストロース	400.00
ソルビン酸	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20.00
精製水	適量 1.0ml

20

## 【0076】

(例4)

この例は、水性ネパデュタントTPGSを可溶化剤として含む液体製剤を説明する。この製剤は、不活性ガスを用いて、脱気することなく包装したが、エデト酸二ナトリウムをキレート剤としてさらに含む。

30

## 【0077】

デキストロース、ソルビン酸及びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる乾燥予備混合物を調製する。そのような予備混合物を、混合用の特別な機械で攪拌及びホモジナイズしながら、精製水(総量の約60%)に溶解し、35～40の温度にする。

## 【0078】

その後、溶液を20～25の温度に冷却し、これにTPGSの20%w/v溶液、エデト酸ナトリウム、ネパデュタント及び残りの量の水(全量の40%)を、不活性ガス雰囲気中で、攪拌及びホモジナイズすることによって加える。

40

## 【0079】

製剤を、透明で均質な溶液が得られるまで攪拌する。

【表 1 1】

成分	量[mg/ml]
ネパデュタント	0.40
TPGS	10.00
ニエデト酸ナトリウム	0.10
デキストロース	400.00
ソルビン酸	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20.00
精製水	適量 1.0ml

【0080】

(例5)

例4と同様にして、以下の組成物を調製することができる

【表 1 2】

成分	量[mg/ml]
ネパデュタント	2.00
TPGS	10.00
ニエデト酸ナトリウム	0.10
デキストロース	400.00
ソルビン酸	1.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	20.00
精製水	適量 1.0ml

10

20

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 1/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/06

(72)発明者 シュミツ、ラインハルト  
ドイツ連邦共和国、ベルリン、グリニッカー ヴェク 125、ベルリン - ケミー アクチ  
エンゲゼルシャフト 気付  
(72)発明者 アルタムラ、マリア  
イタリア国、フィレンツエ、ヴィア デイ セッテ サンティ 3、ア・メナリーニ インダスト  
リエ ファルマソウティケ リウニテ エッセ・エッレ・エッレ 気付

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 特表2008 - 517977 ( J P , A )  
欧州特許出願公開第1712220 ( E P , A 1 )  
特表2004 - 519484 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)  
A 6 1 K 38 / 00 - 38 / 58  
A 6 1 K 9 / 08  
A 6 1 K 47 / 00 - 47 / 48  
A 6 1 P 1 / 00 - 43 / 00  
C A p l u s / R E G I S T R Y / W P I D S / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S  
( S T N )  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 ( J D r e a m I I I )