(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5617034号
(P5617034)

(45)発行日　平成26年10月29日(2014.10.29)　(24)登録日　平成26年9月19日(2014.9.19)

(51)Int.Cl.　F I

A61K 31/216	(2006.01)	A61K	31/216
A61K 9/107	(2006.01)	A61K	9/107
A61K 47/24	(2006.01)	A61K	47/24
A61K 47/46	(2006.01)	A61K	47/46
A61K 47/14	(2006.01)	A61K	47/14

請求項の数 12　(全 33 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-510046(P2013-510046)
(86)(22)出願日　平成23年5月12日(2011.5.12)
(65)公表番号　特表2013-526517(P2013-526517A)
(43)公表日　平成25年6月24日(2013.6.24)
(86)国際出願番号　PCT/SE2011/050602
(87)国際公開番号　WO2011/149412
(87)国際公開日　平成23年12月1日(2011.12.1)
審査請求日　平成26年4月18日(2014.4.18)
(31)優先権主張番号　61/334,208
(32)優先日　平成22年5月13日(2010.5.13)
(33)優先権主張国　米国(US)

早期審査対象出願

(73)特許権者　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ　ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１　８５セーデルテイエ
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸
(72)発明者　ジョナサン・ブース
イギリス国マックルズフィールドチェシャー　エスケー１０　２エヌエー．チャータウェイ．アストラゼネカ

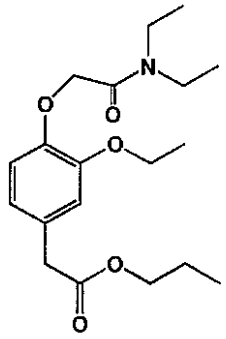
最終頁に続く

(54)【発明の名称】催眠・鎮静剤の注入可能なエマルション

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
［３－エトキシ－４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミド）メトキシ］フェニル］酢酸ｎ－プロピルエステルである、置換フェニル酢酸エステル化合物；
５ｗｔ％～１５ｗｔ％で存在する、中鎖トリグリセリド；
大豆由来レシチンである、乳化剤；
張度調整剤；及び
水；
を含んでなり、
場合により、更に、ｐＨ緩衝剤、安定剤、及び添加剤から選択される１つ又はそれより多くのものを含んでなる注入可能なエマルションであって、
ここでエマルションのｐＨが７より大きく；そして
エマルションの平均液滴径が２００ｎｍ未満である、
上記注入可能なエマルション。
【請求項２】
置換フェニル酢酸エステル化合物が、０．２５ｗｔ％～２５ｗｔ％で存在する、請求項１に記載のエマルション。
【請求項３】
水不混和性溶媒が、０．１ｗｔ％～５０ｗｔ％で存在する、請求項１又は２に記載のエマルション。

【請求項４】
張度調整剤が、０.１ｗｔ％～２.５ｗｔ％で存在する、請求項１～３のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項５】
ｐＨ緩衝剤が、０.０１ｗｔ％～１０ｗｔ％で存在する、請求項１～４のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項６】
ｐＨ緩衝剤が、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、Ｌ－ヒスチジン、又はトリスである、請求項１～５のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項７】
安定剤が、０.００１ｗｔ％～５ｗｔ％で存在する、請求項１～６のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項８】
１ｗｔ％～１０ｗｔ％の［３－エトキシ－４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミド）メトキシ］フェニル］酢酸ｎ－プロピルエステル；
５ｗｔ％～１５ｗｔ％の中鎖トリグリセリド；
０.０１ｗｔ％～５ｗｔ％の大豆由来レシチン；
０.０１ｗｔ％～３ｗｔ％のグリセリン；及び
０.００１ｗｔ％～１ｗｔ％のオレイン酸を含んでなる、請求項１～７のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項９】
３ｗｔ％～９ｗｔ％の［３－エトキシ－４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミド）メトキシ］フェニル］酢酸ｎ－プロピルエステル；
６ｗｔ％～１２ｗｔ％の中鎖トリグリセリド；
０.３ｗｔ％～３ｗｔ％の大豆由来レシチン；
０.１ｗｔ％～１ｗｔ％のＬ－ヒスチジン；
０.００１ｗｔ％～０.１ｗｔ％のエデト酸二ナトリウム；及び
１ｗｔ％～２.５ｗｔ％のグリセロールを含んでなる、請求項１～８のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項１０】
更に催眠鎮静剤、鎮痛剤、又は麻痺薬を含んでなる、請求項１～９のいずれか１項に記載のエマルション。
【請求項１１】
鎮痛剤がオピオイドである、請求項１１に記載のエマルション。
【請求項１２】
哺乳類の麻酔又は鎮静を誘導又は維持する治療ための、請求項１～１１のいずれか１項に記載のエマルション。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
この発明は、置換フェニル酢酸エステル化合物を含んでなる、注入・注射（injection）による投与に適している水中油型エマルションの形で、短時間作用型の麻酔及び鎮静のための催眠・鎮静剤として有用である新規な医薬製剤、及びこの製剤の製造方法、及び哺乳類の医療処置におけるこの製剤の使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
催眠・鎮静剤は全身麻酔の誘導及び維持のために、外科的又は診断処置の間の鎮静のために、そして集中ケアにおける患者の鎮静のために広く使用されている。
【０００３】

特許文献１には、以下：
【化１】



の構造式を有する化合物、［３－エトキシ－４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミド）メトキシ］フェニル］酢酸ｎ－プロピルエステル（以下、化合物Ａと称する）が開示されている。
【０００４】
化合物Ａは、有用な短時間作用型の催眠・鎮静剤である。それ以外の特性では、化合物Ａは、薬物動態学的反応性であり、他の催眠・鎮静剤と比較して、より短い、かつより予測可能な持続時間を可能にすることが見込まれる。
【０００５】
鎮静及び麻酔剤は、そうした薬剤が水混和性の形態である必要がある投与形態である、静脈内注入・注射によって多頻度に投与される。しかしながら、化合物Ａは、約２ｍｇ／ｍｌの水への溶解度を有する油性の化合物である。こうした化合物は、米国薬局方協会（the United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD）によって公表されている米国薬局方協会通則５．３０，ＵＳＰ３３－ＮＦ２８（General Notices 5.30 of the United States Pharmacopeia, USP33-NF28）における溶解性の定義において、“わずかしか溶解しない（ｓlightly soluble）”と判断される。化合物Ａの場合には、この溶解性は水に溶解することによって簡単に調製するべきである治療的に有用な投与には最適ではない。静脈内投与のためのわずかしか溶解しない医薬化合物の調製は、重要な研究対象であるが、新規な治療剤の開発において依然として重大な課題のままである。いくつかの薬物送達システムがそうした化合物のために検討されている。こうした適用では、薬物それ自身が溶解されている油滴、エマルションは乳化剤及び他の適切な賦形剤及び処理によって水性媒体中に分散される。同様な方法が、プロポフォール［２，６－ジイソプロピルフェノール］の市販されている製剤に使用されており、該製剤は、１％及び２％の濃度でのディプリバンの注入・注射可能なエマルション［Diprivan（登録商標）Injectable Emulsion］として商業上利用可能である。プロポフォールを含む水中油型エマルションは、特許文献２中に記載されている。
【０００６】
静脈内エマルションは、毛細管閉塞及び塞栓症を引き起こさずに血流中を循環するように微小な液滴サイズを有するべきである。こうしたサイズ範囲については、USP33-NF28 General Chapter <729> for Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions（以下、ＵＳＰ ＜７２９＞と称する）が示しており、ここには（１）５００ｎｍ又は０．５μｍを超えない平均液滴サイズ（mean droplet size）、及び（２）大きい径の脂肪液滴（fat globules）の集団［５μｍ（ＰＦＡＴ５）より大きい脂肪液滴の体積（重量）基準パーセンテージ（volume-weighted percentage）が、最終の脂肪濃度に関係なく０．０５％を超えないものとして表されている］についての普遍的範囲が明確にされている。
【０００７】
エマルション製剤は、物理的に安定でなければならない。ＵＳＰ＜７２９＞中に定義されている液滴サイズ範囲は、指定されたシェルフライフの間適用され、商業上の医薬製剤の場合には通例、２～３年、またはそれより長い期間に及ぶであろう。実際のエマルショ

ンはすべて、熱力学的に不安定であり、時間とともに液滴サイズを増加する傾向にある様々な種類のプロセスに曝される可能性がある。こうしたものには、２つの液滴が衝突し、そして新しい単一の液滴を形成するときの直接的な液滴の合体、及び凝集が含まれ、この場合、液滴は一緒に付着し、より大きな塊を形成する。ある場合には、凝集はより大きな液滴への更なる合体の前兆でありうる。究極的には、こうしたプロセスによって、‘クリーミング（creaming）’と呼ばれている現象である、遊離した油がエマルション表面に目に見えるようになるか、あるいは大きな凝集物が容器の表面に上昇することになりうる。こうしたＵＳＰ＜７２９＞中で明確にされているような液滴サイズ測定によって、サイズの初期の増加を測定することができ、それ故、その製剤が肉眼で見える変化を示すかなり前に、エマルションの物理的安定性を初期に予測できる。

【０００８】

エマルション製剤はまた、化学的に安定でなければならない。薬物物質は分解する可能性がある；例えば、親油性薬物は油相中に分配されることになり、これによってある程度の保護が付与されるが、油水界面で依然として加水分解が起こりうる。非経口脂肪エマルション中での起こりうる化学的分解には、トリグリセリド及びレシチン中に存在する不飽和脂肪酸残基の酸化、並びに遊離の脂肪酸（ＦＦＡ）及びリゾリン脂質の形成をもたらすリン脂質の加水分解が含まれる。こうした分解生成物によって、ｐＨが低下し、次いで更なる分解が促進される可能性がある。すなわち、ｐＨは、調製の間制御されるべきであり、そして非経口エマルション製剤は、更なる制御を可能にするために緩衝剤を含むことができる。指定されたシェルフライフにわたるｐＨの低下は、化学的分解の兆候でありうる。

【０００９】

例えば、レシチンが乳化剤である場合、荷電で安定化したエマルションの場合には、電荷の安定化はｐＨによって変化しうる。その結果、化学的分解によるｐＨの変化はまた、物理的分解を加速する場合がありうる。エマルションが立体的に安定である場合（例えば、ポリ（オキシエチレン）界面活性剤によって）には、ｐＨの変化は通例、エマルションの安定性に対してほとんど影響を及ぼさないであろう。

【００１０】

特許文献３には、水不混和性溶媒、乳化剤、張度調整剤（tonicity modifier）、ｐＨ緩衝剤及び水を含んでなる化合物Ａの注入可能なエマルションが開示されている。ヒスチジンを包含させると、エマルションの安定性に対して、具体的には、ｐＨ、化学組成（chemical formulation）及び粒子サイズに関して改善された効果を有すると主張されている。水不混和性溶媒は、大豆油又はサフラワー油などの植物ベース油であり、そして使用される乳化剤は、卵黄由来のレシチンである。このエマルションは、３３０ｎｍの平均液滴サイズを有している。エマルションを滅菌する手段については何も言及されておらず、また大きな液滴として存在するオイルフラクション（fraction of oil）についても開示されていない。

【００１１】

静脈内使用のためのエマルションは滅菌されなければならず、そして滅菌プロセスは、すべての静脈内製剤の不可欠な部分である。一般に、オートクレーブによる最終滅菌が好ましいルートであり、例えば、ディプリバン（登録商標）の注入可能なエマルションが滅菌されている方法である。しかしながら、化合物Ａの場合には、特許文献３中に開示されている製剤をオートクレーブ滅菌することは、広範囲の合体及び遊離した油の形成をもたらす。

【００１２】

エマルションを滅菌する代替方法は、それらをバクテリア及び胞子を保持するのに十分に小さいフィルターを通過させることであるが、これはエマルション液滴を通過させることになるであろう。こうしたフィルターの標準的な（nominal）ポアサイズは、０．２μｍ（２００ｎｍ）である。特許文献３中で開示されているエマルションは、その平均液滴直径は３３０ｎｍであり、こうしたフィルターを通過するにはあまりにも大きいので、こ

うした方法では滅菌することができないであろう。ろ過は、エマルション液滴を一般にフィルターを通過するのに十分小さくすることができないので、商業上の静脈内エマルション生成物を滅菌するために使用されていない。実際のところ、ＵＳＰ＜７２９＞中で特定されている０．５μｍの平均液滴サイズ範囲は、あまりにも粗すぎて、滅菌のために使用するろ過が可能ではない。

【００１３】

無菌状態は、ＵＳＰ３３－ＮＦ２８ General Chapter ＜７１＞に記載されているか、あるいは欧州及び日本薬局方に記載されている同等の手順のような、無菌試験によって評価することが可能である。

【００１４】

この出願については、実際のエマルションのみに関連するものであり、ミクロエマルションに関連するものでないことは理解されるべきである。こうした２つの系は、用語の不注意な使用によって文献中で多頻度に混同されている。ミクロエマルションは、適切な油、界面活性剤、及び水が混和される場合に、均質化されることはなく自然発生的に形成され、そしてそれが滅菌グレードのフィルターを通過することを多頻度に可能にする小さな液滴サイズを有している。この出願中で提示されるエマルションは、自然発生的に形成されるのではなく、ろ過滅菌及び静脈内投与のために十分小さい液滴サイズを達成する高せん断均質化工程の使用を必要とする。

【００１５】

この出願では、化合物Ａを、ろ過による滅菌を可能にするのに十分小さな液滴サイズを有するエマルションに組み込むことを可能にすることになり、また、その結果、この製剤の指定のシェルフライフの間中、ＵＳＰ＜７２９＞の必要要件を満足させる配合組成及びプロセスを特定化するために実質的な研究が行なわれた。

【先行技術文献】

【特許文献】

【００１６】

【特許文献１】米国特許番号第６，８８７，８６６号

【特許文献２】ＷＯ ９６／２９０６４

【特許文献３】ＷＯ ２００５／００９４２０

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１７】

この発明は、物理的安定性が、適切なレシチンを使用することによって、又は高分子安定剤によって顕著に改善されうるエマルションを提供する。

【課題を解決するための手段】

【００１８】

この発明の医薬製剤は、特に、大豆由来レシチンを含むことができる。このレシチンは、例えば、卵由来レシチンと比較して、エマルションの貯蔵安定性を改善することが見出された。大豆由来レシチンは、比較的低粘度の中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）オイルと組み合わせ、そして最適条件を用いて処理すると、小さい液滴サイズ、そして液滴合体に対する改善された抵抗性を有するより安定なエマルションを生じさせる。この液滴サイズは、オートクレーブに代わる、あるいはオートクレーブ前の、ろ過による滅菌を可能にするのに十分な小さいサイズである。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１】は、化合物Ａアッセイ及び不純物含有量決定のための代表的なクロマトグラムを示す。縦軸は応答を表し、そして横軸は保持時間（分）を表す。

【図２】化合物Ａエマルションの遊離脂肪酸（ＦＦＡ）含有量の決定のための代表的な５００ＭＨｚ ^{1}ＨＮＭＲスペクトルを示す。縦軸はシグナル強度を示し、そして横軸は百万分率（ppm）での化学シフトを表す。

【図３】化合物ＡエマルションのＦＦＡ含有量決定の際の、ＦＦＡメチレンプロトンシグナルの領域の拡大された５００ＭＨｚ ^{1}ＨＮＭＲスペクトルを示す。縦軸はシグナル強度を示し、そして横軸は百万分率（ppm）での化学シフトを表す。
【図４】化合物Ａエマルションのリゾホスファチドコリン（lysophosphatidocholine）含有量の決定のための代表的な^{31}ＰＮＭＲスペクトルを示す。縦軸はシグナル強度を示し、そして横軸は百万分率（ppm）での化学シフトを表す。
【図５】化合物Ａエマルションの拡大された^{31}ＰＮＭＲスペクトルを示す。縦軸はシグナル強度を示し、そして横軸は百万分率（ppm）での化学シフトを表す。
【００２０】
実施形態の説明
本発明の製剤及び方法を説明するときには、次の用語は、別途指示がない限り以下の意味を有する。
【００２１】
本明細書中で使用される際には、語句“催眠剤（hypnotic agent）”とは通例、睡眠を促進する化合物を意味する。 薬理学で使用される際には、語句“催眠剤（hypnotic agents）”とは、麻酔、鎮静若しくは睡眠を誘導し、又は維持するために使用される薬剤について述べている。
【００２２】
本明細書中で使用される際には、用語“麻酔（anaesthesia）”とは、神経機能の薬理的抑制から生じる意識、知覚、又は認識の消失を意味する。
【００２３】
本明細書中で使用される際には、用語“鎮静（sedation）”とは、薬物を投与することによる精神的興奮の鎮静又は生理作用の軽減を意味する。
【００２４】
本明細書中で使用される際には、語句“有効な量（effective amount）”とは、哺乳類に投与する場合に麻酔又は鎮静を誘導又は維持するのに十分である量を意味する。有効な量は、対象及び投与方法によって変化し、通常、当技術分野の当業者によって決定されうる。
【００２５】
本明細書中で使用される際には、用語“鎮痛剤（analgesic）”とは、顕著な麻酔状態又は意識消失を生じさせることなく侵害刺激の感知を変化させることによって疼痛を軽減する化合物を意味する。
【００２６】
本明細書中で使用される際には、用語“オピオイド（opioid）”とは、オピエート様活性（例えば、鎮痛）を有するが、アヘン由来ではない合成麻薬を意味する。
【００２７】
本明細書中で使用される際には、用語“麻痺薬（paralytic agent）”とは、神経筋伝達が神経筋接合部で遮断されることに起因して骨格筋の麻痺を引き起こす化合物を意味する。
【００２８】
本明細書中で使用される際には、語句“短時間作用型（short-acting）”とは、薬物動態学的に応答する薬剤を意味する。短時間作用型薬剤が注入によって投与されると、薬剤の作用は注入の終了の時点で直ちに停止する。
【００２９】
本明細書中で使用される際には、用語“等張の（isotonic）”とは、生理学的液体の浸透圧と等しいか、あるいはほぼ同じである浸透圧を有していることを意味する。体液は通例、塩化ナトリウムの０．９％（ｗ／ｖ）水溶液の浸透圧に相当するとしばしば言われている浸透圧を有している。
【００３０】
本明細書中で使用される際には、用語“バッファー（緩衝液：buffer）”又は“緩衝化

した（buffered）”とは、弱酸とその共役塩基の双方を含む溶液であって、そのｐＨは、酸又は塩基を加えてもほんの少し変化するだけの前記溶液を意味する。本明細書中で使用される際には、語句“緩衝剤（buffering agent）”とは、それを溶液中に混在させて緩衝溶液を提供する種を意味する。

【００３１】

本明細書中で使用される際には、用語“約（about）”とは、変更される値が±５％であることを意味する。

【００３２】

この説明中で言及されている量は、範囲として明確にされており、エンドポイントを含めて、区間内の任意の数値を含むことを意図している。すなわち、０から約５までの範囲は、０、１、３、４及び５のような０から約５の任意の数はもちろん、また例えば、０．２２、１．２８及び４．６７のような数をも意味している。

【００３３】

重量％（ｗｔ％）は、医薬製剤全重量のうちのパーセントとして表される。

【００３４】

この発明は、注入によって投与するのに適した液体エマルション製剤中の活性成分として、短時間作用型鎮静剤である［３－エトキシ－４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミド）メトキシ］フェニル］酢酸ｎ－プロピルエステル（化合物Ａ）を含んでなる医薬製剤を提供する。いくつかの実施形態では、この医薬製剤はエマルションである。

【００３５】

この発明の医薬製剤中で使用される化合物Ａの量は、約０．２５ｗｔ％～約２５ｗｔ％を変動しうる。一実施形態では、この量は、約０．２５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲である。別の実施形態では、この量は約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約０．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲である。また更なる実施形態では、この量は約０．２５ｗｔ％～約５ｗｔ％の範囲である。また更なる実施形態では、この量は約５．５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲である。また更なる実施形態では、この量は約８ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲である。

【００３６】

いくつかの実施形態では、この医薬製剤は、水不混和性溶媒（water-immiscible solvent）を含み、活性薬剤はその水不混和性溶媒中で、かなりの濃度の活性薬剤がエマルション中で達成することができるような妥当な範囲まで混和する。この水不混和性溶媒は、大豆油、ヒマワリ油、サフラワー油、ヒマシ油、ゴマ油、トウモロコシ油、ココナッツ油、オリーブ油、及びそれらの任意の混合物を含む（これらに限定されない）植物又は動物由来の油であってもよい。あるいは、溶媒は、中鎖または長鎖のトリグリセリド又はその混合物、水素添加植物ベース油、又は魚油、ビタミンＥ又はスクワランのような物質、あるいはこうした天然油の１つから分画される単一の成分である。アセチル化モノグリセリド（マイバセット（Myvacet））などの半合成油もまた使用することができる。本発明の一実施形態では、水不混和性溶媒は、薬局方グレードの中鎖トリグリセリド（ＭＣＴ）である。

【００３７】

この発明のエマルション中で使用される水不混和性溶媒の量は、約０．１ｗｔ％～約５０ｗｔ％を変動しうる。別の実施形態では、この量は約１ｗｔ％～約２５ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約１５ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約１４ｗｔ％の範囲である．更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約１３ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約１２ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約１１ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約５ｗｔ％～約９ｗｔ％の範囲である。

【００３８】

この医薬製剤はまた、乳化剤を含んでなる。有用な乳化剤としては、マクロゴール、レ

シチンが一例であるリン脂質類、ヒマシ油及びその誘導体類（クレモフォール、マクロゴール １５ ヒドロキシステアラート（Macrogol 15 hydroxystearate））、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンコポリマー類及びトコフェリルポリエチレングリコール１０００スクシナートなどのビタミンＥのポリオキシエチレン誘導体類などのポリエトキシ化エーテル類、エステル類及びオイル類が挙げられるがそれらに限定されない。一実施形態では、この乳化剤はレシチンである。

【００３９】

用語“レシチン（lecithin）”は、技術的に認知された方法（ＵＳＰ３３－ＮＦ２８）で使用される。レシチンは、アセトンに不溶であるリン脂質の複雑な混合物を含み、それらのうちでホスファチジルコリンが重要な成分である。用語「レシチン」はまた、ホスファチジルコリンの同意語として用いられる。有用なレシチンとしては、卵黄由来レシチン、大豆由来レシチン、及びコーン由来レシチンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、乳化剤は大豆由来のレシチンなどのレシチンである。

【００４０】

この発明のエマルション中で使用される乳化剤の量は、約０．００１ｗｔ％～約１５ｗｔ％を変動しうる。一実施形態では、この量は約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％の範囲である。別の実施形態では、この量は約０．０１ｗｔ％～約５ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約０．１ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲である。

【００４１】

この医薬製剤はまた、血液と等浸透圧である製剤を作製するための張度調整剤（tonicity modifier）を含んでなる。適切な張度調整剤としては、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、マンニトール、デキストロース、グルコース、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、スクロース、塩化ナトリウムなどの無機塩及び乳糖が挙げられるが、それらに限定されない。一実施形態では、張度調整剤はグリセリンである。別の実施形態では、乳化剤は、高分子界面活性剤であり、そして無機塩が張度調整剤である。

【００４２】

この発明のエマルションにおいて使用される張度調整剤の量は、約０．００１ｗｔ％～約１０ｗｔ％を変動しうる。一実施形態では、この量は約０．０１ｗｔ％～約５ｗｔ％の範囲である。別の実施形態では、この量は約０．０１ｗｔ％～約３ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約０．１ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲である。

【００４３】

この医薬製剤はまた、適切な量で水を含んでなる。

【００４４】

この医薬製剤は、生理学的に適合したｐＨになるように製剤化され、該ｐＨは通例、約５．０～約９．０の範囲として定義される。この医薬製剤は、約６．５～約７．５の範囲のｐＨを有しうる。ｐＨは、塩基、例えば、ＮａＯＨ又は$NaHCO_3$を添加することによって調整される。

【００４５】

この医薬製剤は、場合により、また（alternately）、共乳化剤（co-emulsifier）とも考えられうる安定剤（stabilizer）を含んでいることもありうる。安定剤は、長期間にわたって、エマルションの物理的安定性を促進させる、すなわち、貯蔵時に油相及び水相の分離を遅延させるのに有益である。有用な安定剤としては、オレイン酸及びそのナトリウム塩などの脂肪酸、コール酸及びデオキシコール酸、ステアリルアミンなどのカチオン性脂質、及びホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸及びホスファチジルグリセリンなどのアニオン性安定剤が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、安定剤は、オレイン酸である。

【００４６】

含まれるときには、この発明のエマルションにおいて使用される安定剤の量は、約０．００１ｗｔ％～約５ｗｔ％を変動しうる。一実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約２ｗｔ％の範囲である。別の実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約１ｗｔ

％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約０．５ｗｔ％の範囲である。また更なる実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約０．１ｗｔ％の範囲である。更に別の実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約０．０５ｗｔ％の範囲である。

【００４７】

この医薬製剤は、更に、場合により、例えば、リン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、トリス（TRIS）及びヒスチジンなどのアミノ酸バッファーなどのｐＨ緩衝剤を含んでいることもありうる。

【００４８】

含まれるときには、緩衝剤の量は、約０．０１ｗｔ％～約１０ｗｔ％である。一実施形態では、この量は約０．０１ｗｔ％～約５ｗｔ％の範囲である。別の実施形態では、この量は約０．０１ｗｔ％～約２．５ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約０．１ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲である。

【００４９】

この医薬製剤はまた、場合により、添加剤を含んでいることもありうる。適切な添加剤としては、フェノール、メチルパラベン及びプロピルパラベンなどのフェノール誘導体、安息香酸及びその塩、ベンジルアルコール、クレゾール、クロロクレゾール、クロロブタノール、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの保存剤、エチレンジアミン四酢酸及びその塩などの抗菌薬、並びにアスコルビン酸及びビタミンＥなどの抗酸化剤が挙げられるが、それらに限定されない、

【００５０】

含まれるときには、添加剤の量は、約０．００１ｗｔ％～約１０ｗｔ％である。一実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約５ｗｔ％の範囲である。更なる実施形態では、この量は約０．００１ｗｔ％～約１ｗｔ％の範囲である。

【００５１】

一実施形態では、この発明は、活性薬剤、水不混和性溶媒、安定剤、張度調整剤（tonicity modifying agent）、乳化剤及び水を含んでなる医薬製剤であって、前記乳化剤が大豆由来レシチンであり、そして前記製剤が、場合により、更に緩衝剤及び／又は添加剤を含んでなる、前記医薬製剤を提供する。

【００５２】

更なる実施形態では、この医薬製剤は、化合物Ａ、水不混和性溶媒、安定剤、張度調整剤、乳化剤、及び水を含んでなり、前記乳化剤が大豆由来レシチンであり、そして前記製剤が、場合により、更に緩衝剤及び／又は添加剤を含んでいることもある。

【００５３】

ある実施形態では、この製剤は、ヒスチジン及び／又は保存剤／抗菌薬を含まない。

【００５４】

別の実施形態では 、この医薬製剤は、以下：

成分	重量％
化合物Ａ	１～１０
水不混和性溶媒	５～１５
安定剤	０～２
乳化剤	１～５
張度調整剤	０～５
塩基	ｐＨ４．５～８．０まで
注射・注入用水で全量	１００％まで

を含んでなり、前記製剤は、場合により、更に緩衝剤及び／又は添加剤を含んでいることもある。

【００５５】

別の実施形態では、この医薬製剤は、以下：

成分	重量％

化合物Ａ	１～１０
中鎖トリグリセリド	５～１５
オレイン酸	０～２
大豆由来レシチン	１～５
グリセリン	０～５
水酸化ナトリウム	ｐＨ７まで
注射・注入用水で全量	１００％まで

を含んでなり、前記製剤は、場合により、更に緩衝剤及び／又は添加剤を含んでいることもある。

【００５６】

別の実施形態では、この医薬製剤は、以下：

成分	重量％
化合物Ａ	６～１０
中鎖トリグリセリド	５～９
マクロゴール １５ ヒドロキシステアラート	０～４
ポロキサマー１８８	０～４
クエン酸バッファー	ｐＨ４．６～６，１００％まで

を含んでなる。

【００５７】

別の実施形態では、この医薬製剤は、以下：

成分	重量％
化合物Ａ	３～９
中鎖トリグリセリド	６～１２
大豆由来レシチン	０．３～３
Ｌ－ヒスチジン	０．１～１
エデト酸二ナトリウム（Disodium edetate）	０．００１～０．１
グリセリン	１～２．５
注射・注入用水で全量	１００％まで

を含んでなる。

【００５８】

更なる実施形態は、ろ過によって滅菌する上記医薬製剤に関する。

【００５９】

医学的利用

この発明の医薬製剤は、全身麻酔の誘導及び／又は維持のため、自発的に呼吸している患者での意識下鎮静の開始及び／又は維持のため、及び挿管された人工呼吸器装着患者のための鎮静の誘導及び／又は維持のために使用することができる。すなわち、本発明はまた、哺乳類における麻酔又は鎮静を誘導又は維持する方法であって、その方法が、有効な量の本発明の医薬製剤を哺乳類に投与することを含んでなる、前記方法を含む。

【００６０】

別の実施形態は、哺乳類における麻酔又は鎮静を誘導又は維持する際に使用するための薬剤の製造における本発明の医薬製剤の使用に関する。

【００６１】

本発明の方法で使用するのに必要な活性薬剤の量は、投与方法、患者の年齢及び状態、及び必要な麻酔又は鎮静の程度によって異なり、そして究極的にはかかりつけの医師又は臨床医の裁量によるであろう。

【００６２】

一般的には、この製剤は、麻酔又は鎮静を生じさせる最初のボーラス投与として投与し、引き続いて所望の麻酔又は鎮静レベルを達成し、そして維持するのに十分な速度で製剤を連続的に注入することができる。あるいは、この発明の製剤の連続的注入は、誘導の後、あるいは別の催眠・鎮静剤（例えば、プロポフォール、ネンブタール（登録商標）（ペ

ントバルビタールナトリウム）又はブレビタール（brevital）（登録商標）ナトリウム（メトヘキシタールナトリウム）などのバルビツール酸系、又はバリウム（登録商標）などのベンゾジアゼピン）での誘導又は誘導及び維持の後の麻酔又は鎮静を維持するために使用することができる。

【００６３】

例えば、ヒト患者のためのこの薬剤の適切なボーラス投与は通例、約０．１ミリグラム／キログラム（ｍｇ／ｋｇ）～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇ、又は約０．８ｍｇ／ｋｇ～約１．２ｍｇ／ｋｇの範囲であろう。注入速度は通例、約０．３ミリグラム／キログラム／時間（ｍｇ／ｋｇ／時間）～約３００ｍｇ／ｋｇ／時間、又は約１０ｍｇ／ｋｇ／時間～約６０ｍｇ／ｋｇ／時間の範囲であろう。ボーラス投与は、短時間、例えば、１分で投与され、一方注入は、長期間、例えば、１４時間にわたって連続することができる。

【００６４】

本発明の製剤はまた、他の治療剤、例えば、他の催眠・鎮静剤、鎮痛剤（例えば、μ－オピオイドアゴニスト、レミフェンタニル、フェンタニル、スルフェンタニル（sulfentanil）、又はアルフェンタニルなどのオピオイド）、又はベシル酸アトラクリウム又は臭化パンクロニウムなどの麻痺薬と組み合わせて投与することができる。従って、本発明の製剤は、場合により、更に別の治療剤、例えば、催眠・鎮静剤、鎮痛剤、又は麻痺薬を含んでいる場合もありうる。同様に、本発明の治療方法はまた、場合により、別の治療剤（例えば、催眠・鎮静剤、鎮痛剤、又は麻痺薬）を哺乳類に投与することを含んでいる場合もありうる。

【００６５】

本発明は更に、治療に使用するための本発明による製剤、哺乳類における麻酔を誘導し、又は維持するための本発明による製剤の使用、並びにその使用が更に治療的に有効な量の、催眠・鎮静剤、鎮痛剤、及び麻痺薬から選択される治療剤を哺乳類に投与することを含んでなる上記のごとき使用を提供する。

【００６６】

様々な活性薬剤が、この発明によるエマルションの形で投与することができる。適切な薬剤は、水中油型エマルションの形で非経口的に投与することができる薬剤である。通例、こうした薬剤は、親油性化合物であり、例えば、抗真菌剤、麻酔剤、抗菌剤、抗がん剤、鎮吐剤、プロポフォール、ジアゼパムなどの神経系に作用する薬剤、ステロイド、バルビツール酸類及びビタミン製剤などでありうる。

【００６７】

製造方法

活性薬剤、［４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル）メトキシ］－３－エトキシフェニル］酢酸プロピルエステル、化合物Ａは、例えば、米国特許番号第６，８８７，８６６号中に記載されているように合成することができる。

【００６８】

この発明の医薬製剤は、複数の水相成分、すなわち、乳化剤、張度調整剤、水、及び場合により添加剤及び／又は緩衝剤（水相）を混合することによって調製することができる。次いで水性混合物を、ホモジナイザーを用いて分散させる。活性薬剤を、水不混和性溶媒及び安定剤と混合し、均質に分散して油相混合物（油相）が生成されるまで撹拌する。水相を、均質化処理のもとで、油相と混合して、粗エマルションプレミックスを生成させる。このプレミックスをホモジナイザー（これはマイクロフルダイザーでもよい）に入れ、水で事前にプライミングし、そして圧力下でホモジナイズする。ホモジナイザーからの排出物（output）を、プライミング水を除去するために最初に廃棄処理し（waste）、次いで流動物が完全に混濁するときに清浄な容器中に回収する。このホモジナイザーサイクルを繰り返し、油の液滴サイズを十分に減少させる。次いでこのエマルションを周囲温度に冷却し、その後必要に応じｐＨを、塩基を用いて約７より大きくなるように調整する。次いでこの医薬製剤を、室温でフィルターシステムを通過させ、そして／又はオートクレ

ーブ処理し、滅菌処理を実行する。
【００６９】
均質化のために使用される圧力は変化しうる。圧力は６０００～２４，０００psiでありうる。
【００７０】
滅菌を実行するのに使用されるフィルターは当業者によって選択されることができ、そして０．２μｍの標準ポアサイズを有するであろう。
【００７１】
大量作製の場合には、上記の方法は変更する必要がありうる。
【００７２】
それ故、本発明は更に、医薬製剤を調製する方法であって、その方法が、乳化剤、場合により安定剤、張度調整剤、水、及び場合により緩衝剤及び／又は添加剤を混合して、水相溶液（aqueous phase solution）を形成させることと；塩基を用いて、前記水相溶液のｐＨを約７より大きいｐＨに調整することと；［４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル）メトキシ］－３－エトキシフェニル］酢酸プロピルエステルを水不混和性溶媒と混合して、脂質相混合物（lipid phase mixture）を形成させることと；前記脂質相に前記水相混合物を添加し、そしてその結果生じる混合物を乳化して、医薬製剤を形成させることを含んでなる、前記医薬製剤を調製する方法を提供する。この方法の特定の実施形態では、水不混和性溶媒はＭＣＴであり、そしてｐＨは、乳化後に目標ｐＨ７に調整され、次いで、ろ過及び／又はオートクレーブ処理によって医薬製剤を滅菌する。
【００７３】
当業者であれば、所望の最終成果を達成するために、こうした成分を異なった順番で、そして異なった処理機器を用いて混合することができるであろう。
【００７４】
上記、そして添付の実施例中に述べられているように、本発明のエマルション中に大豆由来のレシチンを含んでいることの主たる利点の一つは、ろ過による滅菌を可能にするのに十分小さい液滴の作製である。こうした利点はまた、高分子の安定化エマルションを用いて実現することもできる。
【００７５】
従って、本発明は更に、約７のｐＨを有するエマルション、［４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバモイル）メトキシ］－３－エトキシフェニル］酢酸プロピルエステル、水不混和性溶媒、及び水を含んでなるエマルションを調製する方法であって、その方法が、約１ｗｔ％～約５ｗｔ％の範囲である大豆由来レシチン重量パーセントを含有させることを含んでなり、そしてそのエマルションがろ過によって滅菌される、前記エマルションを調製する方法を提供する。
【００７６】
すべての実施形態では、ろ過による滅菌を含む製造方法は、生存微生物を含まない生成物をもたらし、そして該当する無菌の薬局方試験に適合している。
【００７７】
更なる実施形態では、このエマルションはまた、ろ過の補助手段として、あるいは代替手段として、標準的な薬局方サイクルを用いるオートクレーブ処理によって滅菌することもできる。
【００７８】
本明細書中で開示されている本発明がより効率的に理解されることができるように、実施例が下記に提供される。こうした実施例は例示的目的のみのためであり、いかなる方法によっても本発明を限定するものとして解釈されてはならないということが理解されるべきである。
【発明を実施するための形態】
【００７９】
実施例

この医薬製剤は、下記の実施例中に詳細に述べられている方法を用いて種々の異なるスケールで製造された。分析データは下記に示すのと同様な一般的な方法を用いて得られた：

【００８０】

液体クロマトグラフィーによる化合物Ａアッセイ及び不純物含有量

化合物Ａ、化合物Ａの酸、及び全不純物含有量を、高性能液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を用いて決定した。試料溶液を、化合物Ａエマルションをアセトニトリルで１．５ｍｇ／ｍＬ 化合物Ａの目標濃度に希釈することによって調製した。１０μＬの試料を、下記の表中のグラジエントプログラムによって明確にされているような水中の０．１％トリフルオロ酢酸（溶離液Ａ）／アセトニトリル中の０．１％トリフルオロ酢酸（溶離液Ｂ）を含む移動相に注入した。

【００８１】

【表１】

グラジエントプログラム	時間（分）	%A	%B
	0	75	25
	45	25	75
	45.1	5	95
	46.1	5	95
	46.2	75	25

【００８２】

移動相は、０時点において、７５％溶離剤Ａ／２５％溶離剤Ｂで開始し、次いでこの組成を４５分後に移動相が２５％溶離剤Ａ及び７５％溶離剤Ｂを構成するように漸進的かつ、線形的に変更する。次いで、４５．１分後は、移動相は５％溶離剤Ａ及び９５％溶離剤Ｂを構成するような急勾配線形グラジエントを適用する。この組成は４６．１分まで維持し、次いで４６．２分までに７５％溶離剤Ａ及び２５％溶離剤Ｂに変更する。３３分の時点でのデータ回収の完結次第、カラムを再平衡化させるために、溶離剤組成を５２分まで７５％溶離剤Ａ／２５％溶離剤Ｂで維持する。

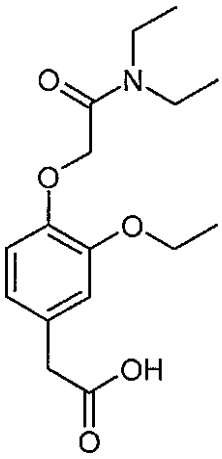
【００８３】

不純物の分離は、３．５μｍ粒径を有するWaters Symmetry C18固定相を充填したカラム１０ｃｍ長×４．６ｍｍ（内径）を用いて行なわれた。移動相の流速は１．０ｍＬ／分であり、温度は３０℃に制御され、そして不純物濃度を、２８０ｎｍでの吸光度を、可変波長ＵＶ検出器を用いて測定して、アセトニトリル中の１．５ｍｇ／ｍＬ 化合物Ａを含む外部の参照標準溶液の吸光度と比較することによって決定した。代表的な試料クロマトグラムを図１に示す。

【００８４】

検出された主要不純物は、加水分解生成物であり、これは化合物Ａの不活性代謝物であり、以下の構造：

【化２】



を有する（［３－エトキシ－４－［（Ｎ，Ｎ－ジエチルカルバミド）メトキシ］フェニル］酢酸、以下Ａ－酸と称する）である。

【００８５】

電位差定量によるｐＨ

ｐＨをｐＨ４．０１及びｐＨ９．２１バッファーを用いてキャリブレーションし、コンビネーション電極を用いて測定した。電極は、測定の間に、メタノール、引き続いて水でリンスした。

【００８６】

オスモル濃度（Osmolarity）

オスモル濃度を純水及び３００ｍＯｓｍｏｌ／ｋｇの水性標準液を用いてキャリブレーションをおこない、Roebling Osmometer(Hermann Roebling, Berlin, Germany）を用いて凝固点降下によって決定した。

【００８７】

光子相関スペクトロスコピーによる液滴サイズ

光子相関スペクトロスコピー（ＰＣＳ）を、エマルションのｚ平均液滴径及び多分散性インデックスを決定するために使用した。ブルックハーベンInstruments BI-9000（Brookhaven Instruments BI-9000）を９０°の検出角度で１０分間にわたってデータを回収するのに使用した。測定は周囲温度で行なわれた。エマルションのバイアルを、測定を行なう前に一度徐々に逆さにした（気泡を入れない）。少量のエマルションを、希釈剤（水中の化合物Ａの無粒子（particle-free）の飽和溶液）を含む試料管中に入れ、そして外見上均質になるまで数回逆さにした。

【００８８】

体積平均径

体積平均径（Volume mean diameter）を、CPS Disc Centrifuge Model DC2400を用いて頻度別遠心沈降法（differential centrifugal sedimentation）によって決定した。ディスク回転を２４，０００ｒｐｍにして、ディスク密度勾配を、D_2O中、１６、１５、１４、１３、１２、１１、１０、９、及び８％ｗ／ｗ スクロースの等量の１．６ｍＬアリコート、引き続いて０．５ｍＬ ドデカンの標準注入ポートを介する連続注入によって作成した。このディスクを２５分間平衡させ、その間中、低密度ディスク注入ポートをフィットさせた。化合物Ａエマルションの粒子サイズ分布を３０μＬ エマルション／１ｍＬ ２０％ｗ／ｗスクロース（D_2O中）の試料濃度を用いて、０．４μｍのポリプロピレンを含む外部キャリブレーション基準とつき合わせて決定した。

【００８９】

大きい液滴含有量（Large globule content）（＞５μｍ液滴の％，“ＰＦＡＴ５”）

大きい液滴含有量を、単一粒子光学検知法（ＳＰＯＳ）の手法を利用するAccuSizer 780-APS Optical Particle Sizer（Particle Sizing Systems, USA）を用いて光遮蔽（ligh

t obscuration）によりＵＳＰ＜７２９＞に従って決定した。測定は１．８～４００μｍの範囲の粒子を検出する遮蔽方式（extinction mode）を用いて化合物Ａエマルションの無希釈の試料によって行なった。結果は、５μｍ（“ＰＦＡＴ５”）より大きい脂肪粒の体積（重量）基準パーセンテージ（volume-weighted percentage）として、及び／又は４．９９μｍ／ｍＬより大きい平均の粒子数（mean # particles > 4.99μｍ / mL）として記録された。

【００９０】

^{1}Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトル分析法による遊離脂肪酸（ＦＦＡ）含有量

ＦＦＡ含有量を、トリフェニルホスフィンオキシド（ＴＰＰＯ）を含む内部標準からのプロトンシグナルとＦＦＡメチレンプロトンシグナルを比較することによって^{1}ＨＮＭＲを用いて決定した。およそ１００ｍｇの化合物Ａエマルション及び５ｍｇのＴＰＰＯを正確にバイアルに秤量し、そして１．０ｍＬのメタノール－Ｄ４で希釈した。等核デカップリング^{1}ＨＮＭＲスペクトル（≧４００ＭＨｚ）を３００°Ｋの温度で９０°パルスを用いて得た。メタノール－Ｄ４マルチプレットの化学シフトを３．３０ｐｐｍにセッティングし、そして７．３－７．６ｐｐｍでのＴＰＰＯプロトンシグナル及び２．２１－２．２６ｐｐｍでのＦＦＡメチレンプロトンシグナルが正確に組みこまれた。代表的な^{1}ＨＮＭＲスペクトルが図２に示され、拡大した^{1}ＨＮＭＲスペクトルが図３に示されている。

【００９１】

^{31}ＰＮＭＲによるリゾホスファチジルコリン（Lysophosphatidylcholine）含有量

リゾホスファチジルコリン（ＬｙｓｏＰＣ）含有量を、ＬｙｓｏＰＣ ^{31}Ｐシグナルを、トリフェニルホスフィンオキシド（ＴＰＰＯ）を含む外部標準からの^{31}Ｐシグナルと比較することによって^{1}ＨＮＭＲを用いて決定した。試料はＦＦＡ含有量の場合の上記の記載と同様に調製した。プロトンデカップリング^{31}ＰＮＭＲスペクトル（≧１６２ＭＨｚ）を３００°Ｋの温度で３０°パルスを用いて得た。ＴＰＰＯ共鳴の化学シフトを３４．６ｐｐｍにセッティングし、そしておよそ１．７ｐｐｍでのこの共鳴及びＬｙｓｏＰＣ共鳴が正確に組みこまれた。代表的な^{31}ＰＮＭＲスペクトルが図４に示され、拡大された^{31}ＰＮＭＲスペクトルが図５に示されている。

【００９２】

下記の表中に列挙した成分が下記の実施例で使用された：

【表２】

成分	薬局方名	供給業者	機能
大豆油	大豆油	Lipoid	溶媒
ミグリオール８１０Ｎ	中鎖トリグリセリド	Sassol	溶媒
ラブラファック (Labrafac) ＷＬ１３４９	中鎖トリグリセリド	Gattefosse	溶媒
リポイド（Lipoid) Ｅ８０	卵由来レシチン	Lipoid	乳化剤
グリセリン	グリセリン	Sigma-Aldrich	張度調整剤
オレイン酸	オレイン酸	Sigma-Aldrich	安定剤
Ｌ－ヒスチジン	Ｌ－ヒスチジン	Sigma-Aldrich	バッファー
ＥＤＴＡ	エチレンジアミン四酢酸（二ナトリウム塩として)	Sigma-Aldrich	抗菌剤
ＷＦＩ	注射・注入用水	AstraZeneca	溶媒
ＮａＯＨ	水酸化ナトリウム	Sigma-Aldrich	pH調節剤
リポイド（Lipoid) Ｓ７５	大豆由来レシチン	Lipoid	乳化剤
リポイド（Lipoid) ＭＣＴ	中鎖トリグリセリド	Lipoid	溶媒
ソルトール(Solutol) ＨＳ１５	マクロゴール ＨＳ１５	BASF	乳化剤
ポロキサマー１８８	ポロキサマー１８８	BASF	乳化剤
無水オルトリン酸水素二ナトリウム (Disodium hydrogen orthophosphate anhydrous)	無水オルトリン酸水素二ナトリウム	Sigma-Aldrich	バッファー
クエン酸一水和物	クエン酸一水和物	Sigma-Aldrich	バッファー

【００９３】

実施例１：前置きとしての化合物Ａエマルション（ＷＯ２００５／００９４２０）の評価

化合物Ａエマルションを、以下の組成（全ての値は％ｗ／ｗ）を有する、ＷＯ２００５／００９４２０の実施例６に明記されている通りに調製した。

【００９４】

【表３】

	バッチ１	バッチ２	バッチ３	バッチ４	バッチ５	バッチ６
バッチサイズ	3.5L	3.5L	2.0L	0.5L	0.5L	0.5L
大豆油	20	20	20	5	4	4
ミグリオール８１０Ｎ	0	0	0	5	0	3
ラブラファックＷＬ１３４９	0	0	0	0	2.5	0
化合物Ａ	4	4	0	8	10	20
卵レシチンリポイドＥ８０	2.4	2.4	2.4	1.2	1.2	1.2
グリセリン	2.5	2.5	2.5	2.25	2.25	2.25
オレイン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0	0.3
ヒスチジン	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ＥＤＴＡ	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
ＷＦＩ	100まで	100まで	100まで	100まで	100まで	100まで
ＮａＯＨ	pH8まで	pH8まで	pH8まで	pH8まで	pH8まで	pH8まで

【００９５】
評価は、およそ１０ヶ月間（バッチ１～３）又はおよそ６ヶ月間（バッチ４～６）にわたる冷蔵保存条件（２～８℃）下での貯蔵後に行なわれた。
【００９６】
【表４】

エマルションバッチ	外観	平均有効径[1]（ｎｍ）	平均多分散度インデックス[1]	平均粒子数 (mean # particles) ＞４．９９μｍ／mL
バッチ１	油相なし	＞１μｍ	－	３．２２×１０^{6}
バッチ２	大きな、目に見える油状液滴	＞１μｍ	－	２．２２×１０^{7}
バッチ３	表面油状	＞１μｍ	－	１．１７×１０^{6}
バッチ４	表面油状	２７４	０．３５７	８．０５×１０^{5}
バッチ５	油相なし	＞１μｍ	－	１．９４×１０^{7}
バッチ６	油性液滴	１７３	０．１５７	１．１５×１０^{6}

[1]光子相関スペクトロスコピーによって決定された

【００９７】
これらの試料は、目に見える表面油状及び合体を含めて広範囲な物理的分解を受けていることが判明した。ＷＯ２００５／００９４２０中に提示されている値と一致した平均有効径を示した２つの試料の場合でさえも、大きな液滴カウント数（平均粒子数＞４．９９μｍ／ｍＬ）が許容できないほど高かった。これをベースにして、ＷＯ２００５／００９４２０中に述べられている医薬提案は臨床使用には適切でないという結論となった。
【００９８】
実施例２：１００ｇスケールでの改善された化合物Ａエマルションの生成
次の成分を含む下記の実施例中で製造された医薬製剤：

【表５】

成分	目的	重量%
化合物Ａ	活性成分	６
リポイドＭＣＴ（ＰｈＥｕｒ）	油	９
オレイン酸 ＰｈＥｕｒ	安定剤	０．３
リポイドＳ７５レシチン	乳化剤	２．５
グリセリン	浸透圧	２
注射・注入用水		１００%まで

【００９９】
１Ｍ ＮａＯＨを用いてｐＨ７に調整されたエマルション。
化合物Ａ、油及びオレイン酸を秤量し、１５０ｍｌのトールビーカー（tall form beaker）に入れた（油相が形成された）。次いでこのビーカーを、油相が外観で均質になるまで手作業で回転させた。
【０１００】
レシチン、グリセリン及び水を秤量し、１５０ｍｌの第二のトールビーカーに入れた（水相が形成された）。次いでこの水相成分を、Ultra Turrax T25ホモジナイザーを用いて１１，０００ｒｐｍで１分間分散させた。
【０１０１】
次いでこのホモジナイザーヘッドを油相ビーカーに移し、そして水相成分を加え、１１，０００ｒｐｍで１分間ホモジナイズした。これによって粗エマルションプレミックスが生成された。
【０１０２】
次いでこのエマルションプレミックスをマイクロフルイダイザー１２０Ｅ（Microfluidizer 120E）（事前に水でプライミングした）に入れ、そしておよそ１４，０００ｐｓｉで作動させた。排出物を廃棄処理して、その後完全に混濁してから清浄なビーカー中に回収し、そして更に５回のマイクロフルイダイザーサイクル処理をし、その後、適切なガラス瓶中に回収した。
【０１０３】
このエマルションを瓶中で周囲温度に冷却し、その後ｐＨを、１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を用いて７に調整した。
【０１０４】
このエマルションを、シリンジフィルター（ミリポアエクスプレスＰＥＳ膜，０．２２μｍ ポアサイズ，レファレンス番号 ＳＬＧＰ０３３ＲＳ）を通過させ、その後１０ｍｌタイプ１ガラスバイアルに充填し、そして窒素でオーバーレイした。
【０１０５】
このエマルションで作成された分析データを下記の表に要約する：

【表６】

化合物Ａ（ｍｇ／ｍｌ）	５５．７
最終ｐＨ	７．０４
オスモル濃度（ｍＯｓｍｏｌｅｓ／ｋｇ H_2O）	２７９
平均液滴サイズ（ｎｍ）[1]	１４５
平均多分散性インデックス[1]	０．０８９
直径で＞５μｍの液滴％（質量単位）	０．００５

[1]光子相関スペクトロスコピーによって決定された

【０１０６】
上記の結果によって、このエマルションの油液滴は非常に小さく、ろ過による滅菌が可能になり、そしてＵＳＰ＜７２９＞に特定化されているサイズ範囲内に完全に入っており、静脈内投与に適していることが示されていることが立証された。
【０１０７】
実施例３：２００ｇスケールでの改善された化合物Ａエマルションの生成
次の成分を含む下記の実施例中で製造された医薬製剤：
【表７】

成分	目的	重量％
化合物Ａ	活性成分	６
リポイドＭＣＴ（ＰｈＥｕｒ）	油	９
オレイン酸 ＰｈＥｕｒ	安定剤	０．０３
リポイドＳ７５レシチン	乳化剤	２．５
グリセリン	浸透圧	２．２５
注射・注入用水		１００％まで

【０１０８】
１Ｍ ＮａＯＨを用いてｐＨ７に調整されたエマルション。
化合物Ａ、油及びオレイン酸を秤量し、２５０ｍｌのトールビーカー（tall form beaker）に入れた（油相が形成された）。次いでこのビーカーを、油相が外観で均質になるまで手作業で回転させた。
【０１０９】
レシチン、グリセリン及び水を秤量し、２５０ｍｌの第二のトールビーカーに入れた（水相が形成された）。次いでこの水相成分を、Ultra Turrax T25ホモジナイザーを用いて１１，０００ｒｐｍで２分間分散させた。
【０１１０】
次いでこのホモジナイザーヘッドを油相ビーカーに移し、そして水相成分を加え、１１，０００ｒｐｍで２分間ホモジナイズした。これによって粗エマルションプレミックスが生成された。
【０１１１】
次いでこのエマルションプレミックスをマイクロフルイダイザー１２０Ｅ（Microfluidizer 120E）（事前に水でプライミングした）に入れ、そしておよそ１４，０００ｐｓｉで作動させた。排出物を廃棄処理して、その後完全に混濁してから清浄なビーカー中に回収し、そして更に５回のマイクロフルイダイザーサイクル処理をし、その後、適切なガラ

ス瓶中に回収した。

【０１１２】

次いでこのエマルションを瓶中で周囲温度に冷却し、その後ｐＨを、１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を用いて７に調整した。

【０１１３】

次いでこのエマルションを、シリンジフィルター（ミリポアエクスプレスＰＥＳ膜，０．２２μｍ ポアサイズ，レフェレンス番号 ＳＬＧＰ０３３ＲＳ）を通過させ、その後５ｍｌタイプ１ガラスバイアルに充填し、そして窒素でオーバーレイした。

【０１１４】

このエマルションで作成された分析データを下記の表に要約する：

【表８】

化合物Ａ（ｍｇ／ｍｌ）	５５．９
最終ｐＨ	６．８４
オスモル濃度（ｍＯｓｍｏｌｅｓ／ｋｇ H_2O）	３２３
直径で＞５μｍの液滴％（質量単位）	０．００２

【０１１５】

上記の結果によって、このエマルションの油液滴は非常に小さく、ろ過による滅菌が可能になり、そしてＵＳＰ＜７２９＞に特定化されている５μｍより大きい液滴の範囲内に完全に入っており、静脈内投与に適していることが示されていることが立証された。

【０１１６】

実施例４：２ｋｇスケールでの改善された化合物Ａエマルションの生成

次の成分を含む下記の実施例中で製造された医薬製剤：

【表９】

成分	目的	重量％
化合物Ａ	活性成分	６
リポイドＭＣＴ（ＰｈＥｕｒ）	油	９
オレイン酸 ＰｈＥｕｒ	安定剤	０．０３
リポイドＳ７５レシチン	乳化剤	２．５
グリセリン	浸透圧	２．２５
注射・注入用水		１００％まで

【０１１７】

１Ｍ ＮａＯＨを用いてｐＨ７に調整されたエマルション。

化合物Ａ、油及びオレイン酸を秤量し、３Ｌのトールビーカー（tall form beaker）に入れた（油相が形成された）。次いでこのビーカーを、油相が外観で均質になるまで手作業で回転させた。

【０１１８】

レシチン、グリセリン及び水を秤量し、３Ｌの第二のトールビーカーに入れた（水相が形成された）。次いでこの水相成分を、Ultra Turrax T25ホモジナイザーを用いて２２，０００ｒｐｍで１０分間分散させた。

【０１１９】

次いで水相を１１，０００ｒｐｍで混合下にて油相に加え、その後、粗エマルションプレミックスが２２，０００ｒｐｍで１０分間混合することによって生成された。

【０１２０】
次いでこのエマルションプレミックスをマイクロフルイダイザー１１０Ｆ（Microfluidizer 110F）（事前に水でプライミングした）に入れ、そしておよそ７，０００～１４，０００ｐｓｉで作動させた。排出物を廃棄処理して、その後完全に混濁してから清浄なビーカー中に回収し、そして更に５回のマイクロフルイダイザーサイクル処理をし、その後、適切なガラス瓶中に回収した。
【０１２１】
このエマルションを瓶中で周囲温度に冷却し、その後ｐＨを、１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を用いて７に調整した。
【０１２２】
このエマルションを、１．２μｍ ポア径（Pall Kleenpak, ポリプロピレン膜）を含むフィルター、引き続いて０．２μｍのポアサイズの滅菌グレードフィルター（Sartorius Sartobran P 500, セルロースアセテート膜）を通過させ、その後１０ｍｌタイプ１ガラスバイアルに充填し、そして窒素でオーバーレイした。
【０１２３】
９ヶ月の期間にわたって５℃で貯蔵中のエマルションに関する分析データを作成し、下記の表に要約した。このデータによってこのエマルションは指定されている５℃での９ヶ月のシェルフライフを可能にするのに十分な安定性を有していることが立証された。
【０１２４】

【表１０】

改善された化合物Ａエマルション（５℃で貯蔵）の場合の安定性に関するデータ

試験	規格	初期時点	４週	１３週	２８週	３９週
説明	白色から淡黄色の均質なエマルションであり、実質的に異物及び大きい油の液滴を含んでいない	白色の均質なエマルションであり、実質的に異物及び大きい油の液滴を含んでいない	NCH	NCH	NCH	NCH
ＨＰＬＣによる同一性	参照基準と一致する保持時間	参照基準と一致する保持時間	NCH	NCH	NCH	NCH
分析（Assay）(mg/ml)	54～66	61.9 mg/ml	61.1 mg/ml	61.1 mg/ml	60.8 mg/ml	60.3% w/w
最大単一不純物	最大0.5%w/w	0.29% w/w	0.28% w/w	0.28% w/w	0.28% w/w	0.28% w/w
全不純物[a]	最大2.0%w/w	0.68% w/w	0.61% w/w	0.66% w/w	0.70% w/w	0.82% w/w
ｐＨ	4.5～8.0	6.6	6.2	6.0	5.5	5.0
大きい液滴カウント数 (%>5μm<0.05%)	＜0.05%	0.001%	0.001%	0.002%	0.004%	0.002%
オスモル濃度	規格試験なし (Non spec test)	340	346	331	335	341
滅菌	ＥＰに適合	適合	NT	NT	NT	NT

[a] 括弧内の数値は有機不純物≧０．０５％ｗ／ｗの数を表す

ＮＣＨは、変化なしを意味する

ＮＴは、試験されていないことを意味する

【０１２５】

実施例５：２ｋｇスケールでの改善された化合物Ａエマルションの生成

次の成分を含む下記の実施例中で製造された医薬製剤：

【表１１】

成分	目的	重量%
化合物Ａ	活性成分	6
リポイドＭＣＴ（ＰｈＥｕｒ）	油	9
ヒスチジン ＰｈＥｕｒ	バッファー	０．１
リポイドＳ７５レシチン	乳化剤	１．２５
グリセリン	浸透圧	２．２５
注射・注入用水		１００％まで

【０１２６】
１Ｍ ＮａＯＨを用いてｐＨ７に調整されたエマルション。
化合物Ａ、油及びヒスチジンを秤量し、３Ｌのトールビーカーに入れた（油相が形成された）。次いでこのビーカーを、油相が外観で均質になるまで手作業で回転させた。
【０１２７】
レシチン、グリセリン及び水を秤量し、３Ｌの第二のトールビーカーに入れた（水相が形成された）。次いでこの水相成分を、Ultra Turrax T25ホモジナイザーを用いて２２，０００ｒｐｍで１０分間分散させた。
【０１２８】
次いで水相を１１，０００ｒｐｍで混合下にて油相に加え、その後、粗エマルションプレミックスが２２，０００ｒｐｍで１０分間混合することによって生成された。
【０１２９】
次いでこのエマルションプレミックスをマイクロフルイダイザー１１０Ｆ（Microfluidizer 110F）（事前に水でプライミングした）に入れ、そしておよそ７，０００～１４，０００ｐｓｉで作動させた。排出物を廃棄処理して、その後完全に混濁してから清浄なビーカー中に回収し、そして更に５回のマイクロフルイダイザーサイクル処理をし、その後、適切なガラス瓶中に回収した。
【０１３０】
このエマルションを瓶中で周囲温度に冷却し、その後必要に応じて、ｐＨを、１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を用いて７に調整した。
【０１３１】
このエマルションを、１．２μｍ ポア径を含むフィルター（Pall Kleenpak, ポリプロピレン膜）、引き続いて０．２μｍのポアサイズの滅菌グレードフィルター（Sartorius Sartopore 2 500, ポリエーテルスルホン膜）を通過させ、その後６ｍｌタイプ１ガラスバイアルに充填し、そして窒素でオーバーレイした。
【０１３２】
このエマルションによって作成された分析データが下記の表に要約されている：
【表１２】

化合物Ａ（ｍｇ／ｍｌ）	５９．３
最終ｐＨ	７．３
オスモル濃度（ｍＯｓｍｏｌｅｓ／ｋｇ H_2O）	３５１
平均液滴サイズ（ｎｍ）	１５７
＞５μｍ（直径）の液滴％（質量単位）	０．０２５

【０１３３】
実施例６：２ｋｇスケールでの改善された化合物Ａエマルションの生成
次の成分を含む下記の実施例中で製造された医薬製剤：
【表１３】

成分	目的	重量％
化合物Ａ	活性成分	１０
リポイドＭＣＴ（ＰｈＥｕｒ）	油	５
マクロゴールＨＳ １５	乳化剤	１．６
ポロキサマー１８８	乳化剤	２．４
クエン酸バッファー ｐＨ５	バッファー	１００％まで

【０１３４】
下記の実施例におけるバッファーは次の成分を含む：
【表１４】

成分	重量%
無水オルトリン酸水素二ナトリウム（Disodium hydrogen orthophosphate anhydrous）	１．４６
クエン酸一水和物	１．０２
注射・注入水	１００%まで

【０１３５】
バッファーは、注射・注入水中に適切な量の無水オルトリン酸水素二ナトリウム及びクエン酸一水和物を溶解することによって調製した。化合物Ａ及び油を秤量してビーカーに入れ、均質に成るまで混合した（油相が生成された）。マクロゴールＨＳ １５をバッファー中に溶解し、次いでポロキサマー１８８を激しく撹拌しながらゆっくり加えた。撹拌はポロキサマー１８８が溶解されるまで継続した（水相が生成された）。
【０１３６】
次いで水相を１１，０００ｒｐｍで混合下にて油相に加え、その後、粗エマルションプレミックスが２２，０００ｒｐｍで１０分間混合することによって生成された。次いでこのエマルションプレミックスをマイクロフルイダイザー１１０Ｆ（Microfluidizer 110F）（事前に水でプライミングした）に入れ、そしておよそ７，０００～１４，０００ｐｓｉで作動させた。排出物を廃棄処理して、その後完全に混濁してから清浄なビーカー中に回収し、そして更に５回のマイクロフルイダイザーサイクル処理をし、その後、適切なガラス瓶中に回収した。
【０１３７】
このエマルションを瓶中で周囲温度に冷却した。
【０１３８】
このエマルションを、１．２μｍ ポア径を含むフィルター（Pall Kleenpak, ポリプロピレン膜）、引き続いて０．２μｍのポアサイズの滅菌グレードフィルター（Sartorius Sartopore 2 300, ポリエーテルスルホン膜）を通過させ、その後１０ｍｌタイプ１ガラスバイアルに充填し、そして窒素でオーバーレイした。
【０１３９】
このエマルションによって作成された分析データが下記の表に要約されている：
【表１５】

化合物Ａ（ｍｇ／ｍｌ）	９８．１
最終ｐＨ	５．１
オスモル濃度（ｍＯｓｍｏｌｅｓ／ｋｇ H_2O）	３８６
平均液滴サイズ（ｎｍ）	１６０
＞５μｍ（直径）の液滴%（質量単位）	０．０４４

【０１４０】
上記の結果によって、このエマルションの油液滴は非常に小さく、ろ過による滅菌が可能になり、そしてＵＳＰ＜７２９＞に特定化されている５μｍより大きい液滴の範囲内に完全に入っており、静脈内投与に適していることが示されていることが立証された。
【０１４１】
本明細書中の記載に加えて、本発明の種々の変更は上記の記載から当技術分野の当業者であれば明白なことであろう。こうした変更はまた、添付の特許請求の範囲の範囲内に属

していることを意図している。この出願中で引用されている各参照（雑誌論文、米国及び非米国の特許、特許出願公開、国際特許出願公開などを含むが、それらに限定されない）は、参照によって全体として本明細書中に組み込まれる。

【０１４２】

実施例７：３ｋｇスケールでの最適化された化合物Ａエマルションの生成及び滅菌

次の成分を含む下記の実施例中で製造された医薬製剤：

【表１６】

成分	目的	量（%w/w）
化合物Ａ	活性成分	６
リポイドＭＣＴ（ＰｈＥｕｒ）	油	９
大豆由来レシチン（Lipoid S75）	乳化剤	１．１
Ｌ－ヒスチジン	緩衝剤	０．５
エデト酸二ナトリウム（Disodium edetate）	抗菌剤	０．００２５
グリセリン	浸透圧調節剤	１．７５
注射・注入水	溶媒	１００%まで

【０１４３】

化合物Ａ及び中鎖トリグリセリド油（リポイドＭＣＴ　ＰｈＥｕｒ）の必要量を秤量してビーカー（４００ｍＬの標準形）に入れ、次いで回転させ均質な混合物（油相）を形成させる。

【０１４４】

Ｌ－ヒスチジン及びエデト酸二ナトリウムを秤量して第二のビーカー（３０００ｍＬのトール形）に入れ、注射・注入水を加え、そしてこの混合物を、マグネチックスターラーを用いて撹拌させ、溶解させた（およそ２０分）。マグネチックスターラーを取り除き、大豆由来レシチン（リポイド（Lipoid）Ｓ７５）及びグリセリンを加え、そしてその結果生じた混合物を、Ｓ２５Ｎ－１８Ｇヘッドを有するウルトラターラックスＴ２５（Ultra Turrax T25）（２２，０００ｒｐｍ，およそ１０分）を用いてホモジナイズして、水相を形成させた。

【０１４５】

この油相を連続してゆっくり均質化しながら（Ultra Turrax，１１，０００ｒｐｍ、およそ２０秒）水相に加えた；この移すことが完結した後、均質化を継続して（Ultra Turrax，２２，０００ｒｐｍ、１０分）、粗エマルションを生成させた。

【０１４６】

この粗エマルションを、７５μｍチャネル径（channel diameter）を有するダイアモンドコートインターアクションチャンバー（diamond-coated interaction chamber）で構成されているＭ－１１０ＥＨ－３０マイクロフルイダイザーのホッパーに移した。ミクロ流動化（Microfluidisation）は、２０℃の目的温度に継続して冷却して、１４０００ｐｓｉのピーク圧を用いて８回にわたるパス処理（pass）によって行なわれた；最初のパス処理からの最初の２００ｍＬのエマルションは捨て、清浄な回収容器を最初及び最後のパス処理の後使用した。

【０１４７】

この結果生じたエマルションを５０ｒｐｍでワトソン・マーロー５０５ペリスタルティックポンプ（Watson Marlow 505 peristaltic pump）を用いて１．２μｍのフィルター（Pall KA1J012P2）に通してろ過させた。

【０１４８】

無菌バイアルのサブバッチは次のように作製した。およそ１リットルを母バッチ（mother batch）から取り、無菌条件下においてバイアル（窒素でオーバーレイした５ｍＬの充填体積の、アルミニウム及びプラスチックのクリンプを有するエチレンテトラフルオロエチレン［ＥＴＦＥ］コートラバーストッパーで密封されたニュートラルタイプ１ガラス製品）に充填した。こうしたバイアルを、薬局方基準サイクル（１２１℃／１５分）を用いてオートクレーブによって滅菌した。このバッチはバッチ１／１と指定された。

【０１４９】

母バッチの残りを、０．２μｍフィルター（4 Sartopore 2 500フィルター（並行して作動））を用いて、空気中（１５ｐｓｉ）でろ過によって滅菌し、次いで無菌条件下において、バッチ１／１場合の上記の記載と同様にバイアルに充填した。このように作製されたバイアルの半分はバッチ１／２と指定された；残りは、バッチ１／１の場合の上記の記載と同様にオートクレーブによる更なる滅菌に処した。このバッチはバッチ１／３と指定された。

【０１５０】

第二の母バッチを上記に述べられているプロセスを用いるが、スケールを減少させ（２ｋｇ）、水相、粗いそして細かいエマルションを製造する間、窒素スパージを行ない作製した。

【０１５１】

無菌バイアルのサブバッチは次のように作製した。およそ１リットルを母バッチから取り、無菌条件下においてバッチ１／１の場合の上記の記載と同様にバイアルに充填した。こうしたバイアルを、薬局方基準サイクル（１２１℃／１５分）を用いてオートクレーブによって滅菌した。このバッチはバッチ２／１と指定された。

【０１５２】

第二の母バッチの残りを０．２μｍフィルター（4 Sartopore 2 500フィルター（並行して作動））を用いて、窒素下（１５ｐｓｉ）においてろ過によって滅菌し、次いで無菌条件下において、バッチ１／１の場合の上記の記載と同様にバイアルに充填した。このバッチはバッチ２／２と指定された。

【０１５３】

こうしたサブバッチの安定性を次のように評価した。バッチ１からの試料を、冷蔵（５℃）、長期間条件（２５℃／６０％相対湿度）、加速条件（４０℃／７５％相対湿度）及びストレス条件（５０℃／周囲湿度）下において貯蔵した。バッチ２からの試料は、加速条件（４０℃／７５％相対湿度）及びストレス条件（５０℃／周囲湿度）下においてのみで貯蔵された。試験は、設定前、１ヶ月後、及び３ヵ月後に行なわれた。この結果が下記の表１～５に提示されている。

【０１５４】

初期の結果によれば、処理の間のスパージは不純物レベルにほとんど影響を与えなかったことが示された。最適化製剤は、１～２桁単位で小さくなる大きな液滴カウント数によって具体的に示されているように、ＷＯ２００５／００９４２０中で述べられている先行の製剤より優れていた。オートクレーブによる滅菌によって、不純物レベルはわずかしか増加しないこと、及びＵＳＰ＜７２９＞の０．０５％の範囲内の大きな液滴（ＰＦＡＴ５）の濃度の増加をもたらすことが観察された。こうした結果によって、最適化製剤は、ろ過による滅菌、オートクレーブによる滅菌、あるいはこうした２つのプロセスの組み合わせによる滅菌に適していることが立証された。

【０１５５】

【表１７】

表１．実施例７ バッチ１／１の場合の安定性試験（スパージされていない、オートクレーブによって滅菌されている）

貯蔵条件	なし	５℃	２５℃／６０％相対湿度	４０℃／７５％相対湿度	５０℃／周囲湿度
時点	初期時点	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月
説明	Complies（適合）	NCH	NCH	NCH	NCH
化合物Ａ(%w/w)	61.3	60.7	60.7	60.4	60.1
Ａ－酸(%)	0.13	0.25	0.50	0.88	1.32
未知不純物(%)	0.10	0.05	0.05	0.10	0.11
全不純物(%)	0.23	0.30	0.55	0.98	1.43
Ｌｙｓｏ－ＰＣ (%w/w)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
ＦＦＡ(mMol/kg)	2.7	3.2	2.7	2.8	2.3
オスモル濃度 (mOsmol/Kg)	352	NT	NT	NT	NT
ｐＨ	7.6	7.5	7.4	7.2	7.0
平均粒子径(nm)	137.1	138.3	138.6	138.7	146.5
ＰＦＡＴ５(%)	0.034	0.018	0.016	0.045	0.068
平均粒子数＞ 4.99μm/mL	7.04×10^{4}	2.95×10^{4}	3.38×10^{4}	1.36×10^{5}	3.17×10^{5}
エデテート (Edetate) (%w/w)	0.001	NT	NT	NT	NT

略語：
Complies(適合)＝白色から淡黄色の均質なエマルションであり、実質的に外部粒子状物質及び目に見える油滴を含んでいない。
NCH＝変化なし
N/D＝検出されない
NT＝試験されていない

【０１５６】

【表１８】

表２．実施例７ バッチ１／２の場合の安定性試験（スパージされていない、ろ過によって滅菌されている）

貯蔵条件	なし	５℃	２５℃／６０％相対湿度	４０℃／７５％相対湿度	５０℃／周囲湿度
時点	初期時点	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月
説明	Complies（適合）	NCH	NCH	NCH	NCH
化合物Ａ(%w/w)	54.4	54.3	54.3	54.0	53.6
Ａ－酸(%)	0.05	0.20	0.46	0.86	1.29
未知不純物 (%)	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
全不純物(%)	0.10	0.20	0.46	0.86	1.34
Ｌｙｓｏ－ＰＣ (%w/w)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
ＦＦＡ(mMol/kg)	2.8	2.6	2.8	2.4	2.5
オスモル濃度 (mOsmol/Kg)	317	NT	NT	NT	NT
ｐＨ	7.7	7.6	7.4	7.2	7.1
平均粒子径(nm)	134.8	132.7	135.7	132.9	138.1
ＰＦＡＴ５(%)	0.006	0.007	0.008	0.006	0.015
平均粒子数＞4.99μm /mL	3.84×10^{4}	3.19×10^{4}	4.80×10^{4}	3.55×10^{4}	7.67×10^{4}
エデテート (%w/w)	0.001	NT	NT	NT	NT

略語：
Complies（適合）＝白色から淡黄色の均質なエマルションであり、実質的に外部粒子状物質及び目に見える油滴を含んでいない。
NCH＝変化なし
N/D＝検出されない
NT＝試験されていない

【０１５７】

【表１９】

表３．実施例７ バッチ１／３の場合の安定性試験（スパージされていない、ろ過及びオートクレーブによって滅菌されている）

貯蔵条件	なし	５℃	２５℃／６０％相対湿度	４０℃／７５％相対湿度	５０℃／周囲湿度
時点	初期時点	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月
説明	Complies（適合）	NCH	NCH	NCH	NCH
化合物Ａ(%w/w)	54.6	54.2	54.2	53.7	53.7
Ａ－酸(%)	0.14	0.28	0.54	0.89	1.35
未知不純物(%)	0.05	0.05	0.05	0.10	0.20
全不純物(%)	0.19	0.33	0.59	0.99	1.55
Ｌｙｓｏ－ＰＣ(%w/w)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
ＦＦＡ(mMol/kg)	2.1	2.5	2.5	2.1	2.9
オスモル濃度(mOsmol/Kg)	324	NT	NT	NT	NT
ｐＨ	7.6	7.5	7.4	7.2	7.1
平均粒子径(nm)	133.7	136.7	135.6	138.1	138.7
ＰＦＡＴ５(%)	0.020	0.031	0.023	0.028	0.031
平均粒子数＞4.99μm /mL	6.31×10^{4}	1.14×10^{5}	9.34×10^{4}	1.12×10^{5}	1.33×10^{5}
エデテート(%w/w)	0.001	NT	NT	NT	NT

略語：
Complies（適合）＝白色から淡黄色の均質なエマルションであり、実質的に外部粒子状物質及び目に見える油滴を含んでいない。
NCH＝変化なし
N/D＝検出されない
NT＝試験されていない

【０１５８】

【表２０】

表４．実施例７ バッチ２／１の場合の安定性試験（スパージされている、オートクレーブによって滅菌されている）

貯蔵条件	なし	５℃	２５℃／６０％相対湿度	４０℃／７５％相対湿度	５０℃／周囲湿度
時点	初期時点	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月
説明	Complies（適合）	NT	NT	NCH	NCH
化合物Ａ（%w/w）	62.1	NT	NT	61.0	60.5
Ａ－酸(%)	0.11	NT	NT	0.92	1.34
未知不純物（%）	0.15	NT	NT	0.16	0.16
全不純物（%）	0.26	NT	NT	1.08	1.50
Lyso-PC（%w/w）	N/D	NT	NT	N/D	N/D
ＦＦＡ(mMol/kg)	2.4	NT	NT	2.4	2.7
オスモル濃度(mOsmol/Kg)	355	NT	NT	NT	NT
ｐＨ	7.6	NT	NT	7.2	7.0
平均粒子径(nm)	137.1	NT	NT	138.9	140.9
ＰＦＡＴ５(%)	0.026	NT	NT	0.028	0.022
平均粒子数＞4.99μm/mL	6.02×10^{4}	NT	NT	1.09×10^{5}	9.72×10^{4}
エデテート(%w/w)	0.002	NT	NT	NT	NT

略語：
Complies（適合）＝白色から淡黄色の均質なエマルションであり、実質的に外部粒子状物質及び目に見える油滴を含んでいない。
NCH＝変化なし
N/D＝検出されない
NT＝試験されていない

【０１５９】

【表２１】

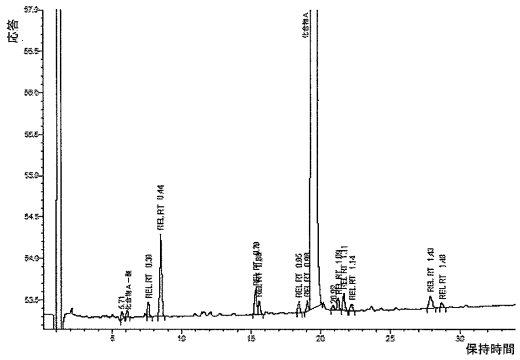
表５．実施例７ バッチ２／２の場合の安定性試験（スパージされている、ろ過によって滅菌されている）

貯蔵条件	なし	５℃	２５℃／６０％相対湿度	４０℃／７５％相対湿度	５０℃／周囲湿度
時点	初期時点	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月	１ヶ月
説明	Complies（適合）	NT	NT	NCH	NCH
化合物Ａ(%w/w)	58.3	NT	NT	57.6	57.3
Ａ－酸(%)	<0.05	NT	NT	0.86	1.30
未知不純物(%)	0.10	NT	NT	0.15	0.16
全不純物 (%)	0.10	NT	NT	1.01	1.46
Ｌｙｓｏ－ＰＣ (%w/w)	N/D	NT	NT	N/D	N/D
ＦＦＡ(mMol/kg)	2.5	NT	NT	2.6	3.2
オスモル濃度 (mOsmol/Kg)	341	NT	NT	NT	NT
ｐＨ	7.7	NT	NT	7.2	7.0
平均粒子径(nm)	133.1	NT	NT	134.6	134.8
ＰＦＡＴ５(%)	0.003	NT	NT	0.010	0.019
平均粒子数＞ 4.99μm/mL	2.26×10^{4}	NT	NT	7.04×10^{4}	1.47×10^{5}
エデテート (%w/w)	0.002	NT	NT	NT	NT

略語：
Complies（適合）＝白色から淡黄色の均質なエマルションであり、実質的に外部粒子状物質及び目に見える油滴を含んでいない。
NCH＝変化なし
N/D＝検出されない
NT＝試験されていない

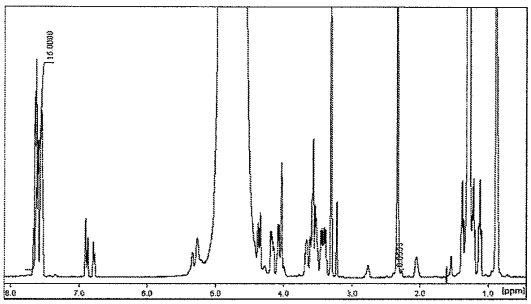
【図１】

化合物A及び不純物の決定のためのクロマトグラム



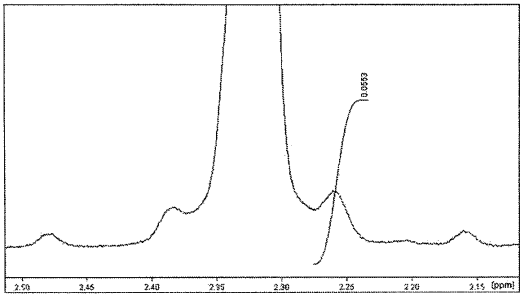
【図２】

化合物Ａエマルションの遊離脂肪酸 (FFA) 含有量決定のための
500MHz ^{1}H NMRスペクトル



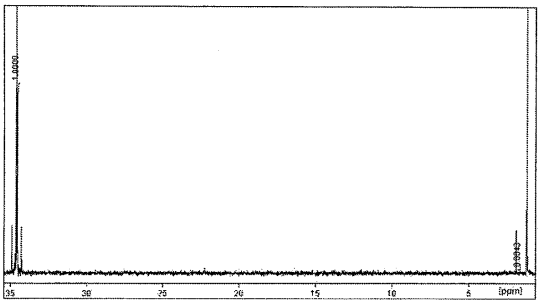
【図３】

化合物ＡエマルションのFFA 含有量の決定の際の 遊離脂肪酸 (FFA)
メチレンプロトンシグナルの領域の拡大された500MHz ^{1}H NMRスペクトル



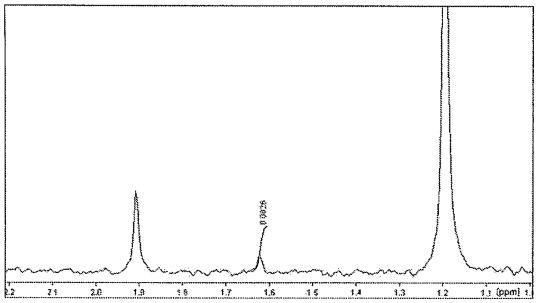
【図４】

化合物Ａエマルションのリゾホスファチドコリン（lysophosphatidocholine）
含有量の決定のための ^{31}P NMR スペクトル



【図５】

化合物Ａエマルションの拡大された ^{31}P NMRスペクトル



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
A61K 47/34	***(2006.01)***	A61K	47/34
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K	47/10
A61K 47/36	***(2006.01)***	A61K	47/36
A61K 47/26	***(2006.01)***	A61K	47/26
A61K 47/04	***(2006.01)***	A61K	47/04
A61K 47/12	***(2006.01)***	A61K	47/12
A61K 47/18	***(2006.01)***	A61K	47/18
A61P 25/20	***(2006.01)***	A61P	25/20

(72)発明者 リー・ディクソン
イギリス国マックルズフィールドチェシャー エスケー１０ ２エヌエー．チャーターウェイ．アストラゼネカ
(72)発明者 クライヴ・ワシントン
イギリス国マックルズフィールドチェシャー エスケー１０ ２エヌエー．チャーターウェイ．アストラゼネカ

審査官 山村 祥子

(56)参考文献 特表２００７－５０１２５３（ＪＰ，Ａ）
特表２００６－５１３２５４（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ３１／２１６
Ａ６１Ｋ ９／００－９／７２
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／４８