

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 22 日 (22.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/087237 A1

- (51) 国際特許分類: **A61K 31/551**, 9/08, A61P 9/10, 25/00 // C07D 403/12
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/003772
- (22) 国際出願日: 2005 年 3 月 4 日 (04.03.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-075031 2004 年 3 月 16 日 (16.03.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成ファーマ株式会社 (ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1018481 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 前島 卓治 (MAEJIMA, Takuji) [JP/JP]; 〒4190107 静岡県田方郡函南町平井 6 4 5-1-2 0 6 Shizuoka (JP). 大島 美紀 (OHSHIMA, Miki) [JP/JP]; 〒4100821 静岡県沼津市大平 1 5 2 8-6 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 藤野 清也, 外 (FUJINO, Seiya et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門 2 丁目 7 番 7 号 虎ノ門中田ビル 4 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FASUDIL-CONTAINING PREPARATION AND METHOD OF IMPROVING STABILITY THEREOF

(54) 発明の名称: ファスジル含有製剤及びその安定性を改善する方法

(57) Abstract: Fasudil-containing preparations that despite the use of a container excelling in the visibility of contents without particularly blocking of light, exhibit high stability against light; and a method of improving the stability of the preparations against light, or storing the same. By regulating the pH value of aqueous solution of fasudil charged in a colorless transparent container to ≤ 5.5 , there can be provided fasudil-containing preparations excelling in stability against light; and can be provided a method of improving the stability of the aqueous solution of fasudil against light, or storing the same.

(57) 要約: 光を特に遮断すること無しに、内容物の視認性に優れた容器を用いて、光に対する安定性が良好なファスジル含有製剤を提供すること、及び該製剤の光に対する安定性を改善し、又、保存する方法の提供を課題とする。本発明は、無色透明な容器に充填されるファスジル水溶液の pH を 5.5 以下とすることで、光に対する安定性が良好なファスジル含有製剤を得ることができ、また、ファスジル水溶液の光に対する安定性を改善し、又保存する方法を提供することができる。

WO 2005/087237 A1

明 細 書

ファスジル含有製剤及びその安定性を改善する方法

技術分野

- [0001] 本発明は、光に対する安定性が良好な塩酸ファスジル含有製剤、該製剤の光に対する安定性を改善する方法及び透明容器における塩酸ファスジル水溶液の保存方法に関する。

背景技術

- [0002] 1-(5-イソキノリンスルホニル)ホモピペラジン塩酸塩(以下「塩酸ファスジル」と称する)は優れた血管拡張作用を有し、エリル注(Eril Inj.)(登録商標;旭化成ファーマ株式会社)の商品名で市販され、くも膜下出血術後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状の改善等を目的とした注射剤として臨床使用されている(特許文献1)。
- [0003] また、塩酸ファスジルの結晶には、結晶水を持たない結晶(以下「塩酸ファスジル無水物」と称する)と、結晶水を有する結晶(以下「塩酸ファスジル水和物」と称する)が存在することが知られている(特許文献2)。
- [0004] 塩酸ファスジル水溶液は、光を照射することで、分解物を生ずることが知られている。この光による分解物の発生を低減するため、塩酸ファスジル水溶液を含む注射剤等は褐色容器等に充填された形態で、光を遮断して市場に供給されている。
- [0005] また、特に波長350nmの光の透過率が10%以下である、着色性容器又は光遮光性の被覆剤で被覆された容器を用いた塩酸ファスジル水溶液注射剤が知られている(特許文献3)。
- [0006] 特許文献1:特公平5-3851号明細書
特許文献2:国際公開第97/02260号パンフレット
特許文献3:特開平9-24085号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0007] 従来技術のように、着色性容器等を使用すると内部の薬液の状態が確認しにくく、不溶性異物の検出若しくは外観検査等の観点においては、十分に満足できるもので

は無いという問題があった。本発明は、上記背景技術のように光を特に遮断すること無しに、内容物の視認性に優れた容器を用いて、光に対する安定性が良好な塩酸ファスジル含有製剤を提供すること及び該製剤の光に対する安定性を改善し、又、保存する方法の提供を課題とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、意外にも、塩酸ファスジル水溶液のpHを下げると、光照射による分解物の生成を抑え着色を防止することが出来、光安定性の向上を達成できることを見出した。

[0009] 即ち、本発明は、以下である。

[1]ファスジル又はその塩類の水溶液のpHを5.5以下にすることを特徴とする無色透明な容器中でのファスジル又はその塩類の光安定性の改善方法。

[2]ファスジル又はその塩類の水溶液のpHを5以下にする[1]に記載の改善方法。

[3]光安定性の改善が、ファスジルの分解物含有率低減、及び／又は着色防止である[1]又は[2]に記載の改善方法。

[4]ファスジル又はその塩類の水溶液が、血管内注射剤である[1]～[3]のいずれかに記載の改善方法。

[5]無色透明な容器が、無色透明ガラス容器である[1]～[4]のいずれかに記載の改善方法。

[6]無色透明な容器中でのファスジル又はその塩類の水溶液の保存方法であって、該水溶液のpHを5.5以下にすることを特徴とするファスジル又はその塩類の水溶液の保存方法。

[7]ファスジル又はその塩類の水溶液のpHを5以下にする[6]に記載の保存方法。

[8]ファスジル又はその塩類の水溶液が、血管内注射剤である[6]又は[7]に記載の保存方法。

[9]無色透明な容器が、無色透明ガラス容器である[6]、[7]、[8]のいずれかに記載の保存方法。

[10]ファスジル又はその塩類を有効成分とするpH5.5以下の水溶液を無色透明な容器に無菌充填せしめたことを特徴とする注射液剤。

[11]ファスジル又はその塩類の水溶液のpHが5以下である[10]に記載の注射液剤。

[12]ファスジル又はその塩類の水溶液が、血管内注射剤である[10]、[11]のいずれかに記載の注射液剤。

[13]無色透明な容器が、無色透明ガラス容器である[10]、[11]、[12]のいずれかに記載の注射液剤。

また、本発明においては、以下の発明も例示することができる。

(1)無色透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる塩酸ファスジル含有製剤であって、D65ランプによる60万Lux・hr照射後における塩酸ファスジルの残存度が95%以上である塩酸ファスジル含有製剤。

(2)塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である上記(1)に記載の塩酸ファスジル含有製剤。

(3)無色透明容器に塩酸ファスジル水溶液が充填されてなる、塩酸ファスジル含有製剤であって、充填された塩酸ファスジル水溶液のpHが7.5以下である塩酸ファスジル含有製剤。

(4)塩酸ファスジルの光に対する安定性を改善する方法であって、塩酸ファスジル水溶液のpHを7.5以下にすることによって、D65ランプによる、60万Lux・hr照射に対する安定性を改善する方法。

(5)無色透明容器における塩酸ファスジル水溶液の保存方法であって、該水溶液のpHを7.5以下にする塩酸ファスジル水溶液の保存方法。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、ファスジル又はその塩類(特に好ましくは塩酸ファスジル)水溶液からなる製剤の光に対する安定性が改善され、かつ内容物の視認性に優れたファスジル含有製剤を提供することが出来る。

[0011] 医薬品は分解物の生成をできる限り抑えることが必要であることから、このように分解物の生成を抑えることで、保存期間が延び、結果としてコストも抑えることができる。また、褐色容器は無色透明容器と比較するとコスト高であり、また、褐色容器においては、内部の薬液の状態が確認しにくく、カメラの画像処理による内容液の自動検査

に際しては、不溶性異物の検出精度が低下することが指摘できるが、本発明によれば、褐色容器の使用を避けることが出来るため、コストが抑えられ、不溶性異物を含む不良製品を確実に排除し、高い品質を保った製剤を安定的に提供できるという利点もある。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下、本願発明について具体的に説明する。

[0013] 本願発明においては、ファスジル又はその塩類が用いられ、その塩類としては、酸付加塩が好ましい例として挙げられる。酸付加塩における酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸や、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸が挙げられる。またその他の酸としてはチオシアン酸、ホウ酸、ギ酸、ハロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、マロン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、p-トルエンスルホン酸、アルキルベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、スルファニル酸等が挙げられる。更には金属錯化合物を考慮してもよく、例えば、亜鉛、ニッケル、コバルト、銅、鉄等との錯化合物が挙げられる。

[0014] その塩類として特に好ましくは、塩酸ファスジルが挙げられ、塩酸ファスジルとしては塩酸ファスジル無水物と塩酸ファスジル水和物(例えば、1/2水和物が挙げられる)が例示されるが、本発明ではいずれも使用することができる。

[0015] ファスジル水溶液とは、水を主成分とする液体、例えば注射用蒸留水、生理食塩液、ブドウ糖液などに、ファスジル又はその塩類(特に好ましくは塩酸ファスジルであり、以下、塩類を代表して塩酸ファスジルと呼ぶことがある)を溶解したものを指す。濃度は適宜調整可能であるが、ファスジル又はその塩類の種類により溶解度以下の濃度で用いることが好ましく、例えば、上限として好ましくは250mg/ml以下、より好ましくは200mg/ml以下、さらに好ましくは150mg/ml以下、また100mg/ml以下が特に好ましく、60mg/ml以下または40mg/ml以下が最も好ましい。下限として好ましくは0.1mg/ml以上、より好ましくは1mg/ml以上、さらに好ましくは5mg/ml以上、最も好ましくは10mg/ml以上が挙げられる。なお、上記の濃度は、塩酸ファスジル1/2水和物に換算した重量として示す。

本願発明において、無色透明な容器としては、波長450nmの光の透過率が45%以上の容器が好ましい例として挙げられる。好ましくは50%以上、さらに好ましくは55%以上である。波長450nmの光の透過率が45%以上であると、内容物の視認が容易となってくる。視認性が優れるかどうか、すなわち容器内部の内容液を容器の外から観察する場合の観察しやすさは、例えば、容器内に水不溶性微粒子を混入させ、混入を認めるまでに必要な時間を計測する方法により確認することができる。

[0016] 本発明に用いられる無色透明な容器は、具体的には、無色透明硝子製アンプル(容量2ml、波長450nmの光を90.4%透過。(村瀬硝子))、無色透明硝子製バイアル(容量30ml、波長450nmの光を92.0%透過。(不二硝子))、無色透明樹脂製バイアル(容量10ml、波長450nmの光を91.5%透過。(大協精工))が例示される。無色透明な容器の光の透過率は、例えば島津製作所製分光光度計UV-2500PC型を使用して測定することができる。セルホルダーに何も入れない状態で吸光度を測定した場合を100%透過とし、容器または包装体を約0.9×4cmの大きさに切断して同一のセルホルダー内に入れた吸光度を測定してパーセント透過率を求める。波長及び光の透過率の値はそれぞれ±0.5%の測定誤差範囲を含む値である。

[0017] 60万Lux・hr照射としては、例えば5000Luxの照度で120時間照射することが例示される。なお、D65ランプは、TOSHIBA製FLR20S・D-EDL-D65/M NAを利用することが好ましい。

[0018] ファスジル又はその塩類(例えば塩酸ファスジル)の水溶液のpHを7.5以下(あるいはpH7.5未満やpH7以下)にするには、例えばpH調整剤または、pH緩衝剤を使用してそれぞれのpHに調整すればよい。本発明において好ましくは、該水溶液のpHとして、5.5以下が例示され、さらには5.0以下、特に好ましくは4.0以下、最も好ましくは3.0以下が例示される。またその他の好ましい例示としてはpH4.5以下か、pH3.5以下やpH2.0以下も例示される。

[0019] 使用するpH調整剤は、例えば塩酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、コハク酸、氷酢酸、酢酸アンモニウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエタノールアミン、乳酸、乳酸ナトリウム液、メグルミン、モノエタノールアミン、硫酸アルミニウムカリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸

二水素カリウム、硫酸、リン酸、クエン酸、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、等が挙げられ、好ましくは塩酸あるいは水酸化ナトリウムが挙げられる。また、アジピン酸、アンモニア水、グルコノ- δ -ラクトン、グルコン酸、ジイソプロパノールアミン、酒石酸、D-酒石酸、L-酒石酸ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、トリイソプロパノールアミン、二酸化炭素、乳酸カルシウム、フマル酸一ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ホウ酸、ホウ酸アンモニウム、ホウ砂、マレイン酸、dl-リンゴ酸、酢酸、水酸化カリウム等も挙げられる。

また、pH緩衝剤としては、製薬上添加可能なpH緩衝作用を有するものが用いられ、例えば酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、リン酸、乳酸およびその塩などから適宜選ばれてなる組成が挙げられる。

[0020] 無色透明容器にファスジル又はその塩類(例えば塩酸ファスジル)の水溶液が無菌充填されてなる、ファスジル含有製剤の、D65ランプによる、60万Lux・hr照射後における、残存度は、95%以上が望ましいが、さらに望ましくは96%以上、または97%以上が望ましく、特には97.5%以上、または98%以上が挙げられる。すなわち、分解物含有率(HPLCにおける分解物の面積百分率)では、5%以下が好ましく、さらには4%以下、または3%以下が好ましく、特に好ましくは約2.5%以下、または2.0%以下が挙げられる。

[0021] ファスジル含有製剤は、アンプル、バイアル、シリンジ、ソフトバック等の容器に充填された形で市場に供給される。充填するバイアル、シリンジ、ソフトバック等の容器の材質としては、透明性を有するものがあげられ、例えばガラス又はポリプロピレン、ポリエチレン、環状ポリオレフィン、環状ポリオレフィンと α -オレフィンの共重合体、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、ポリカーボネートなどのプラスチック類、ステンレススチール、金、アルミニウム、アルミニウム合金、チタニウムなどの金属類、セラミック類、炭素複合材料などの複合素材、石英などの中から適宜選択することができ、好ましくはガラス、プラスチック類、特に好ましくはガラスが挙げられる。

使用する容器は、透明性を保てるのであれば、コーティング若しくは塗装、フィルム等を被覆することができる。

また、ガラスの内面処理方法は、透明性を有するものであればどのような処理方法でも構わないが、例えば、無処理、シリコン処理、サルファー処理、シリコンおよびサルファー処理等が挙げられる。

また、バイアル、ソフトバック等の容器で使用されるゴム栓の表面処理はシリコン処理、フッ素樹脂コーティングなどを必要に応じて行なってもよい。

[0022] ファスジル又はその塩類(例えば塩酸ファスジル)の含有量は、必要に応じて適宜調整可能である。

[0023] また、充填するファスジル又はその塩類(例えば塩酸ファスジル)としては、水溶液剤が挙げられる。さらに、必要に応じて、等張化剤として塩化ナトリウム等の塩類やブドウ糖等の糖類、さらにフェノール等の無痛化剤等、ファスジル又はその塩類(例えば塩酸ファスジル)自体の物性に影響を与えない物質を加えることができる。さらに具体的に説明すると、等張化剤としては、アミノエチルスルホン酸、亜硫酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化マグネシウム、果糖、キシリトール、クエン酸、クエン酸ナトリウム、グリセリン、臭化カルシウム、臭化ナトリウム、水酸化ナトリウム、D-ソルビトール、炭酸水素ナトリウム、ニコチン酸アミド、乳酸ナトリウム液、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、マクロゴール4000、D-マンニトール、無水ピロリン酸ナトリウム、リン酸、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムが挙げられ、また他に、塩化カリウム、塩化カルシウム、ホウ酸、ホウ砂も挙げられる。さらに抗酸化剤としては、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、アルファチオグリセリン、エデト酸ナトリウム、塩酸システイン、クエン酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソールが挙げられ、また他に、亜硝酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、エリスルビン酸、酢酸トコフェロール、ジクロロイソシアヌール酸カリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、2, 6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール、大豆レシチン、テノックス2、天然ビタミンE、トコフェロール、d- δ -トコフェロール、パルミチン酸アスコルビル、1, 3-ブチレングリコール、ペンタエリスリチル-テトラキsproピオネート、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール、硫酸オキシキノリン等も挙げられる。さらに無痛化剤としては、イノシトール、クレアチニン、クロロブ

タノール、炭酸水素ナトリウム、ブドウ糖、プロピレングリコール、ベンジルアルコール、硫酸マグネシウム等が挙げられ、また他に、アミノ安息香酸エチル、フェノール等も挙げられる。

- [0024] ファスジル又はその塩類（例えば塩酸ファスジル）を水溶液として充填する場合、例えば塩酸ファスジル水溶液の充填量は容器の大きさに応じて適宜調整可能であるが、一般的には容器に充填可能な最大容量の100%以下、好ましくは99%以下、さらに好ましくは95%以下、最も好ましくは90%以下であり、かつ30%以上、好ましくは40%以上、さらに好ましくは50%以上であることが好ましい。

尚、ファスジルの投与経路は経口投与、動脈注射、静脈注射、皮下注射、皮内注射、筋肉内注射、点滴注射などが挙げられるが、血管内への注射が好ましく、点滴注射、あるいは静脈注射が好ましい例として挙げられる。剤形としては、血管投与用等を始めとする注射剤が好ましい。

また、本発明の注射剤はpHが低い場合には生体への刺激も想定されるが、その際には、投与時に電解質液又は糖液にて希釈、混合し、pHを上げて使用する形態が好ましい。例えば30mgの注射剤とする場合、これを30mg/1ml又は30mg/2mlの小容量製剤とし、使用時に50ml〜500mlの電解質液又は糖液で希釈し投与する形態が挙げられる。注射剤としての容量の上限は、50ml以下が好ましく、30ml以下が更に好ましく、10ml以下が特に好ましく、2ml以下が最も好ましい。また容量の下限は0.5ml以上が好ましく、0.75ml以上が更に好ましく、1ml以上が特に好ましい。

- [0025] 以下、実施例を用いて本発明を詳細に説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

実施例

- [0026] [参考製造例]

ホモピペラジン(3.413g)をテトラヒドロフラン(57ml)に加えて攪拌、溶解させた後、−5℃に冷却し、内温を10℃以下に保ちながら5-イソキノリンスルホニルクロリド塩酸塩(3.00g)を加え、5℃以下で4時間攪拌した。ついで反応混合液を室温に戻し

て、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮後、酢酸エチル(57ml)、水(17ml)、3規定塩酸(6.4ml)を加えて分液し、水層を取得した。得られた水層を酢酸エチル(7ml)にて洗浄した後、その水層に水(6ml)、酢酸エチル(57ml)、6規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加えて分液して有機層を得た。この有機層を減圧濃縮後、減圧乾燥することによりファスジル(1.36g)を得た。この場合の収率は41%であった。このファスジルを、特開平9-71582号公報に記載の方法で処理することにより塩酸ファスジルを得た。

なお、上記の参考製造例で用いたテトラヒドロフランを、以下に示す各溶媒に代えて同様に処理することにより、各溶媒の後に括弧書きされた下記の収率でファスジルを得ることもできる。アセトン(22%)、アセトニトリル(30%)、1,2-ジメトキシエタン(31%)、2-ブタノン(24%)、アニソール(34%)、イソプロピルエーテル(10%)、酢酸エチル(38%)、トルエン(18%)などである。但し、アニソール、イソプロピルエーテル、酢酸エチル、トルエンの各溶媒を使用する場合には濾液の濃縮操作は不要であった。

[0027] <各pHのファスジル含有製剤の製造方法>

塩酸ファスジル1/2水和物3.08gおよび塩化ナトリウム0.8g(和光純薬製)を水80mlに溶かし、希釈した塩酸又は水酸化ナトリウム試液を加えてpH1、2、3、4、5、6、7、7.5、8、9に調整した後、水を加えて100mlとした。この塩酸ファスジル水溶液を、無菌ろ過し、無色透明ガラス製アンプル(2ml用(ナミコス))に2ml充填した後、熔閉し、前記pH1〜9のファスジル含有製剤(以下、塩酸ファスジル含有製剤と言う)を得た。

[0028] <分解物含有率の測定試験>

上記で得られたpH1〜9の塩酸ファスジル含有製剤のアンプルを、光安定性試験装置LT-120D3CJ型(ナガノ科学機械製作所製)に入れ、D65ランプで、60万Lux・hr照射した。試験は25℃±2℃の一定条件下で行われた。

光照射後、ファスジル水溶液の着色度合いを評価するために、島津製作所製分光光度計UV-2500PC型を使用し波長400nmでの水溶液の透過率を測定した。肉眼による着色の判断が透過率と一致していることを確認し、着色度合を透過率にて

評価することとした。

また、上記ファスジル水溶液について、高速液体クロマトグラフ法(HPLC)による分解物含有率(%)の測定を行なった。

分解物含有率(%)は、高速液体クロマトグラフ法にて測定されたピークの面積比(%)であって、ファスジル由来の分解物等のピーク面積を、ファスジルおよびファスジル由来の分解物等の総ピーク面積で除した値に100を乗じたものである。

また、残存度(%)は、ファスジルのピーク面積を、前記総ピーク面積で除した値に100を乗じたものである。分解物含有率(%)=100-残存度(%)の関係となる。

ただし、総ピーク面積は、ファスジルとは由来の関係ない物質、例えば製剤添加剤等のピークを除いたものである。

なお、本明細書において定義する塩酸ファスジルのピーク面積比(%)は±0.5%の測定誤差範囲を含む値である。それぞれの結果を表1に示す。

[光照射条件]

照射光源:D65ランプ(FLR20S・D-EDL-D65/M NA、TOSHIBA製)

照度:5000Lux

照射量:60万Lux・hr

使用試験機:光安定性試験装置LT-120D3CJ(ナガノ科学機械製作所)

温度:25±2℃

[薬液の透過率測定条件]

測定機械:分光光度計UV-2500PC型(島津製作所)

測定波長:400nm

セル :石英製

対照液 :注射用水

[HPLC測定条件]

カラム:YMC-Pack C8 A-203

検出器:紫外吸光光度計 215nm

移動相:0.3mol/lリン酸アンモニウム緩衝液(pH5.0)/アセトニトリル混液

p H	透過率 (%)	分解物含有率 (%) (残存度)
1	92.95	1.84 (98.16)
2	87.75	1.77 (98.23)
3	70.09	2.33 (97.67)
4	54.32	2.54 (97.46)
5	29.25	2.77 (97.23)
6	13.99	2.77 (97.23)
7	9.86	3.35 (96.65)
7.5	—	4.77 (95.23)
8	—	6.21 (93.79)
9	—	6.61 (93.39)

[0030] 以上の通り、容器が無色透明であっても、塩酸ファスジル水溶液のpHを低くすることにより、光安定性が向上することが確認できた。pHが低い水溶液では、分解物含有率が低く抑えられ、着色の程度が低かった。水溶液のpHはpH5.5以下が好ましいことが確認され、また、pH5以下、pH4.5以下、pH4以下、pH3.5以下、pH3以下、pH2.5以下、pH2以下、pH1.5以下、pH1以下の順でさらに好ましくなることが確認された。勿論、pHが7.5以下である塩酸ファスジル水溶液では、分解物含有率5%以下(残存度が95%以上)であり、pHが8以上のものに比べて光安定性が向上していた。

産業上の利用可能性

[0031] 本発明によれば、ファスジル水溶液からなる製剤の、光による分解物の生成を抑えることができ、ファスジル水溶液の安定性が改善され、長期間にわたり安定に保存することができる。

請求の範囲

- [1] ファスジル又はその塩類の水溶液のpHを5.5以下にすることを特徴とする無色透明な容器中でのファスジル又はその塩類の光安定性の改善方法。
- [2] ファスジル又はその塩類の水溶液のpHを5以下にする請求項1に記載の改善方法。
- [3] 光安定性の改善が、ファスジルの分解物含有率低減、及び／又は着色防止である請求項1又は2に記載の改善方法。
- [4] ファスジル又はその塩類の水溶液が、血管内注射剤である請求項1〜3のいずれかに記載の改善方法。
- [5] 無色透明な容器が、無色透明ガラス容器である請求項1〜4のいずれかに記載の改善方法。
- [6] 無色透明な容器中でのファスジル又はその塩類の水溶液の保存方法であって、該水溶液のpHを5.5以下にすることを特徴とするファスジル又はその塩類の水溶液の保存方法。
- [7] ファスジル又はその塩類を有効成分とするpH5.5以下の水溶液を無色透明な容器に無菌充填せしめたことを特徴とする注射液剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/551, 9/08, A61P9/10, 25/00//C07D403/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/551, 9/08, A61P9/10, 25/00//C07D403/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-292787 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 26 October, 1999 (26.10.99), Par. Nos. [0026], [0036] & WO 97/06813 A1 & EP 845265 A1 & JP 09-509140 A & CN 1179723 A	1-7
A	WO 97/02260 A1 (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 23 January, 1997 (23.01.97), & JP 09-071582 A & EP 870767 A1 & US 5942505 A & KR 99008278 A & CN 1183782 A	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 May, 2005 (20.05.05)

Date of mailing of the international search report

07 June, 2005 (07.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/003772

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 09-024085 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 28 January, 1997 (28.01.97), (Family: none)	1-7
A	JP 61-227581 A (Asahi Chemical Industry Co., Ltd.), 09 October, 1986 (09.10.86), & EP 187371 A & JP 61-152658 A & US 4678783 A	1-7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl.⁷ A61K31/551, 9/08, A61P9/10, 25/00 // C07D403/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl.⁷ A61K31/551, 9/08, A61P9/10, 25/00 // C07D403/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-292787 A (旭化成工業株式会社) 1999.10.26, 【0026】、【0036】 段落参照 & WO 97/06813 A1 & EP 845265 A1 & JP 09-509140 A & CN 1179723 A	1-7
A	WO 97/02260 A1 (旭化成工業株式会社) 1997.01.23, & JP 09-071582 A & EP 870767 A1 & US 5942505 A & KR 99008278 A & CN 1183782 A	1-7

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

20.05.2005

国際調査報告の発送日

07.6.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

3039

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 09-024085 A (旭化成工業株式会社) 1997. 01. 28, (ファミリーなし)	1-7
A	JP 61-227581 A (旭化成工業株式会社) 1986. 10. 09, & EP 187371 A & JP 61-152658 A & US 4678783 A	1-7