

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年3月31日(31.03.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/047664 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/05 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 23/00 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/076870
- (22) 国際出願日: 2015年9月24日(24.09.2015)
- (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 2014-195096 2014年9月25日(25.09.2014) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 阪田 佳紀 (SAKATA Yoshinori); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 泉泰之 (IZUMI Yasuyuki); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP). 辻畑 茂朝 (TSUJIHATA Shigetomo); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人特許事務所サイクス (SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: PROPOFOL-CONTAINING OIL-IN-WATER EMULSION COMPOSITION AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 発明の名称: プロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物及びその製造方法

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a propofol-containing oil-in-water emulsion composition that is highly stable even when filled into a plastic container, and a method for producing the same. The present invention provides a propofol-containing oil-in-water emulsion composition comprising: at least one selected from the group consisting of tris-hydroxy-methylaminomethane, phosphoric acid, and triethanolamine; propofol; an oil component; an emulsifier; and water. The dissolved oxygen concentration is 5 mg/L or less and the average particle diameter of the emulsion is 180 nm or less.

(57) 要約: 本発明の課題は、プラスチック容器に充填した場合であっても高い安定性を有するプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物及びその製造方法を提供することである。本発明によれば、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種と、プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含むプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物であって、溶解酸素濃度が5mg/L以下であり、エマルジョンの平均粒子径が180nm以下である、プロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物が提供される。



WO 2016/047664 A1

明 細 書

発明の名称：

プロポフォル含有水中油型エマルション組成物及びその製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、安定性に優れたプロポフォル含有水中油型エマルション組成物及びその製造方法に関する。

背景技術

[0002] プロポフォル（化学名 2，6-ジイソプロピルフェノール）は、速やかな麻酔導入、速やかな覚醒、覚醒後の吐き気及び嘔吐等の不快感が少ない等の特徴を有し、静注用全身麻酔剤及び静注用鎮静剤として、外科手術、及び集中治療室等における鎮静目的において広く使用されている。

[0003] 特許文献 1 には、プロポフォル及び一つ又はそれ以上の賦形剤を含む水性医薬組成物が記載されており、より具体的には、ブロックコポリマー、ポリエチレングリコール（PEG）及び 2，6-ジイソプロピルフェノールを含む水性プロポフォル処方が記載されている。

[0004] 特許文献 2 には、非経口投与に適した水性麻酔剤組成物であって、プロポフォル、2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン及び局所麻酔剤リグノカイン又はその酸との塩を含む、水性麻酔剤組成物が記載されている。

[0005] 特許文献 3 には、乳剤における含有量で、10%w/v以下のリン脂質、30%w/v以下のPEG類乳化剤、10%w/v以下のポロキサマー類物質からなる群から選ばれる2種類又は2種類以上の乳化剤が含まれている複合型乳化剤が記載されており、実施例 25 にはプロポフォル乳剤が記載されている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：特表2005-538191号公報
特許文献2：特表2009-504634号公報
特許文献3：特表2010-534555号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 特許文献1の処方は、水性プロポフォル処方であることから、多量の界面活性剤を使用することが必要であり、副作用及び毒性の懸念がある。また、特許文献1の実施例ではガラス容器において安定性を評価しているが、特許文献1の水性プロポフォル処方を、ガラス容器よりも充填された製剤が不安定になりやすいプラスチック容器に充填した場合においては、安定性が十分ではないと推測する。
- [0008] 特許文献2に記載の組成物も、水性麻酔剤組成物であり、シクロデキストリンを多量に使用するものであることから、副作用及び毒性の懸念がある。また、特許文献2の実施例における安定性評価も、ガラスバイアルを用いて行われているため、特にプラスチック容器に充填した場合において十分な安定性を有しているかどうか不明である。また、特許文献2においては、抗酸化剤及び緩衝剤の効果は明確に示されておらず、弱酸性を保つことで製剤の安定性が良くなると記載されているのみである。
- [0009] 特許文献3の実施例25に記載のプロポフォル乳剤は、抗酸化剤としてトコフェロール（VE）を含むものである（特許文献3の表16の処方2、4）が、乳化剤の使用量が多く、副作用及び毒性の懸念がある。またプロポフォル乳剤としての安定性を確認するために40℃で10日間における評価を実施しているが、プロポフォル自体の安定性に関する記載はなく、安定性は十分ではないと推測する。
- [0010] プロポフォルは、熱や経時に対する安定性が低く、容器の種類によって著しく安定性が低下するということがある。本発明は、副作用や毒性の懸念がなく、プラスチック容器に充填した場合であっても高い安定性を有するプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物及びその製造方法を提供することを解決すべき課題とした。

課題を解決するための手段

- [0011] 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、プロポフォー

ル含有水中油型エマルション組成物において、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種を含有させ、溶存酸素濃度を5 mg/L以下とし、さらにエマルションの平均粒子径を180 nm以下とすることによって、プラスチック容器に充填した場合においても高い安定性を有するプロポフォル含有水中油型エマルション組成物を提供できることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0012] 即ち、本発明によれば、以下の発明が提供される。

(1) トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種と、プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含むプロポフォル含有水中油型エマルション組成物であって、溶存酸素濃度が5 mg/L以下であり、エマルションの平均粒子径が180 nm以下である、プロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(2) プラスチック容器に充填された、(1)に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(3) トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種が、トリスヒドロキシメチルアミノメタンである、(1)又は(2)に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(4) さらに抗酸化剤を含み、上記抗酸化剤がクエン酸又はその塩、アスコルビン酸又はその塩、及びチオール系抗酸化剤からなる群より選択される少なくとも一種である、(1)から(3)の何れかに記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(5) 抗酸化剤がチオール系抗酸化剤である、(4)に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(6) トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤及びクエン酸又はその塩、を含む、(4)又は(5)に記載のプ

ロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(7) トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤及びアスコルビン酸又はその塩を含む、(4)又は(5)に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(8) チオール系抗酸化剤が、システイン又はその塩、チオグリコール酸又はその塩あるいはチオグリセリンである、(4)から(7)の何れかに記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(9) プロポフォルを0.1～5 w/v%、乳化剤を0.1～2 w/v%、油性成分を0.1～9.9 w/v%含む、(1)から(8)の何れかに記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

(10) プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含む組成物を高圧ホモジナイザーを用いて200MPa以上の圧力条件下にて処理する工程、及び得られた組成物を孔径0.22 μm以下のフィルターに通すことにより滅菌する工程を含む、(1)から(9)の何れかに記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物の製造方法。

(11) フィルターの材料が、酢酸セルロースである、(10)に記載の製造方法。

発明の効果

[0013] 本発明によれば、プラスチック容器に充填した場合においても高い安定性を有するプロポフォル含有水中油型エマルション組成物及びその製造方法が提供される。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明の実施の形態について詳細に説明する。

本明細書においては、プロポフォル含有水中油型エマルション組成物を、単に「エマルション組成物」又は「組成物」ということがある。

本明細書において、組成物中の各成分の量について言及する場合、組成物中に各成分に該当する物質が複数存在する場合には、特に断らない限り、組成物中に存在する上記複数の物質の合計量を意味する。

本明細書において「工程」との語は、独立した工程だけでなく、他の工程と明確に区別できない場合であっても本工程の所期の作用が達成されれば、本用語に含まれる。

また、本明細書において「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値及び最大値として含む範囲を示す。

[0015] 本発明において、例えば本発明のエマルション組成物を構成する各成分の配合量（濃度）について用いられる「w/v%」は、全組成物の容積（容量）100 mLに対する各成分の質量（g）の100分率（下記式1 a）を意味する。組成物の全容量に対する質量で表現する場合も、特に断らない限り、同様に、全組成物の容積（容量）100 mLに対する各成分質量（g）を意味する。例えば、組成物100 mL中に1.0 gの質量で配合される成分の配合量は「1.0 w/v%」と表記される。

また、本発明において、例えば本発明のエマルション組成物を構成する各成分の配合量（濃度）について用いられる「w/w%」は、各成分の質量（g）の、基準となる物質の質量（g）の100分率（下記式1 b）を意味する。

式1 a : $[\text{各成分質量 (g)} / \text{全組成物の容積 (容量) 100 mL}] \times 100 (\%)$

式1 b : $[\text{各成分の質量 (g)} / \text{基準となる物質の質量 (g)}] \times 100 (\%)$

以下、本発明について説明する。

[0016] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物は、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種と、プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含み、溶存酸素濃度が5 mg/L以下であり、エマルションの平均粒子径が180 nm以下であるプロポフォル含有水中油型エマルション組成物である。

[0017] 本発明のエマルション組成物によれば、酸素透過性が高いと予想されるこ

とからプロポフォールの安定性に対して不利であるプラスチック容器においてもプロポフォールの高い安定性を達成することができる。本発明においては、緩衝剤としてトリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種を添加し、溶存酸素濃度の閾値として5 mg/L以下を規定することによって、プロポフォールの安定性が飛躍的に向上することが実証された。

[0018] 水中油型エマルジョンとは、油相の微小分散液滴が乳化剤で囲まれ、外相は水相の連続相となっている状態を言い、乳化剤の作用により水性成分と油性成分とが安定的に混合している。

[0019] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物における溶存酸素濃度は5 mg/L以下である。溶存酸素濃度を上記範囲とすることにより、長時間経過後においても、プロポフォールの分解抑制を達成することができる。溶存酸素濃度は、好ましくは1 mg/L以下であり、より好ましくは0.1 mg/L以下であり、さらに好ましくは0.01 mg/L以下である。溶存酸素濃度の下限値は特に限定されないが、0 mg/L以上であればよく、0 mg/Lでもよい。

[0020] 溶存酸素濃度の測定方法は、隔膜ポーラログラフ法により測定することができる。隔膜ポーラログラフ法では、隔膜を透過した酸素を還元するのに必要な電圧を外部の定電圧装置を用いて作用極から対極間に印加する。内部液にKClを、対極にAg/AgClを用いる場合は、対極の電位は多少の電流が流れても変化しない。すなわち、分極しないため作用極には常に一定の印加電圧が加わる。作用極に一定の印加電圧を加えることによって、酸素濃度に比例した電流が流れることになる。溶存酸素濃度は、市販の溶存酸素センサー、例えば、Seven Go Pro (METTLER TOLEDO (株) 社製) に接続したInLab (登録商標) 605 溶存酸素センサーを用いて測定することができる。

測定においては、温度及び圧力は、常温、大気圧で行うことが好ましく、温度は20～30℃の間、圧力は大気圧で行うことがより好ましい。

[0021] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物におけるエマルションの平均粒子径は180nm以下であり、好ましくは160nm以下、より好ましくは140nm以下である。エマルションの平均粒子径が上記の範囲内とすることによって、ろ過滅菌が可能となり、オートクレーブ（熱）によるプロポフォルの分解を抑制することができる。エマルションの平均粒子径の下限は特に限定されないが、一般的には、30nm以上であり、好ましくは50nm以上である。

[0022] エマルションの平均粒子径は、精乳化における条件や組成の変更により小さくすることができる。精乳化工程を、高圧ホモジナイザーを用いて実施する場合は、より高圧力にし、通過回数を増やすことにより、平均粒子径を小さくすることができる。また本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物におけるエマルションの平均粒子径を180nm以下とするためには、油性成分に対して乳化剤を15w/w%以上とすることにより達成することができる。

[0023] エマルションの粒子径は、市販の粒度分布計等で計測することができる。粒度分布測定法としては、光学顕微鏡法、共焦点レーザー顕微鏡法、電子顕微鏡法、原子間力顕微鏡法、静的光散乱法、レーザー回折法、動的光散乱法、遠心沈降法、電気パルス計測法、クロマトグラフィー法、超音波減衰法等が知られており、それぞれの原理に対応した装置が市販されている。本発明におけるエマルションの粒子径の測定では、粒径範囲及び測定の容易さから、動的光散乱法を使用適用すること好ましい。動的光散乱を用いた市販の測定装置としては、ナノトラックUPA（日機装社）、動的光散乱式粒径分布測定装置LB-550（堀場製作所）、濃厚系粒径アナライザーFPAR-1000（大塚電子社）、光散乱粒度分布測定装置FPAR-1000（大塚電子社）などが挙げられる。

本発明におけるエマルションの平均粒子径は、動的光散乱粒度分布測定装置にてConti n法より得られる散乱強度分布のメジアン径を、エマルションの平均粒子径とした。

- [0024] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物は、容器に充填した形で提供することができる。容器の材料は特に限定されず、プラスチック容器又はガラス容器の何れでもよいが、破損の危険性が少ないことや軽量であることから好ましくはプラスチック容器である。プラスチック容器としては、プラスチックシリンジ、プラスチックアンプル、プラスチックバイアル、又はプラスチックバッグの何れでもよいが、好ましくはプラスチックシリンジである。
- [0025] 容器がプラスチックシリンジである場合、濾過滅菌したエマルジョン組成物を、注射針を装着する先端部から充填した後に、先端部をゴム製又はプラスチック製の部品で密栓すればよい。また、濾過滅菌したエマルジョン組成物を、プランジャーロッド部から充填した後に、プランジャーロッド部をゴム製又はプラスチック製のガスケット又はプランジャーロッドで密栓してもよい。このようにエマルジョン組成物を充填したプラスチックシリンジは、プレフィルドシリンジ製剤として、利便性と誤操作防止の観点から好ましく使用することができる。
- [0026] 容器がプラスチックアンプルである場合、アンプルは、プラスチック容器を成形すると同時に、エマルジョン組成物を容器に充填し、充填直後に容器を密封する、いわゆるブローフィルシールシステムにより製造することができる。このようなブローフィルシールシステムにより製造されるアンプルは、半硬質プラスチック製であることが好ましい。
- [0027] 容器がプラスチックバイアルである場合、濾過滅菌したエマルジョン組成物をバイアルに分注し、開口部をゴム栓、所望によってアルミニウム製のキャップ等を組み合わせて密封し、製造することができる。
- [0028] 容器がプラスチックバッグである場合、濾過滅菌したエマルジョン組成物を、別途、滅菌したプラスチックバッグに無菌的に充填し密封する方法、もしくは、エマルジョン組成物をバッグに充填し密封した後、ついで内容物と共に容器ごと常法（例えば、高圧蒸気滅菌法、熱水浸漬滅菌法、熱水シャワー滅菌法等）に従って滅菌する方法等により製造することができる。

[0029] プロポフォール (propofol) は、2, 6-ジイソプロピルフェノール (2,6-diisopropylphenol) の一般名であり、例えば特開 2002-179562 号公報にも記載されているとおり、医薬品分野で全身麻酔薬又は鎮静薬などとして利用できることが知られている。プロポフォールの水に対する溶解性は、その有効投与量で使用する場合、同様の有効投与量の他の薬剤と比較してかなり低い。本発明のエマルション組成物において、プロポフォールは、一般には、全エマルション組成物の容量に対して 0.1 w/v% ~ 5 w/v% の量で存在し、好ましくは 0.1 w/v% ~ 2 w/v% の量で存在し、より好ましくは、0.5 w/v% ~ 2 w/v% で用いられる。

また、本発明において、油性成分の質量に対するプロポフォールの質量は、1 w/w% ~ 50 w/w% が好ましく、5 w/w% ~ 35 w/w% がより好ましい。

[0030] 本発明のエマルション組成物は、油性成分を含む。

本発明において「油性成分」とは、医薬として許容可能であり、水中油型エマルション組成物において油相を構成し得る成分を広く意味する。本発明における油性成分としては、例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリド；植物油（即ち、天然のトリグリセリド）、化学合成トリグリセリド、若しくは動物油などの長鎖脂肪酸トリグリセリド；鉱油；合成油；精油；エステル油など、又はこれらの混合物が挙げられる。ただし、本発明における油性成分には、プロポフォールは含まれない。

[0031] 本発明における油性成分としては、血管痛の緩和及びプロポフォールの溶解度の観点から、中鎖脂肪酸トリグリセリドを含むことが好ましい。

本発明において、中鎖脂肪酸トリグリセリドとは、中鎖脂肪酸トリグリセリドに含有されるトリグリセリドを構成する脂肪酸鎖の平均炭素数が 12 以下の油脂を意味する。

中鎖脂肪酸トリグリセリドにおける脂肪酸の平均炭素数とは、中鎖脂肪酸トリグリセリドに含まれるトリグリセリドを構成する脂肪酸鎖（本明細書中では「構成脂肪酸」ということがある）の炭素数（例えば、カプリル酸であ

れば8、カプリン酸であれば10)を構成脂肪酸の組成比によって加重平均したものである。

[0032] 本発明に使用する中鎖脂肪酸トリグリセリドとしては、構成脂肪酸に特に制限はなく、例えば炭素数が6以上12以下の脂肪酸を挙げることができる。上記中鎖脂肪酸トリグリセリドにおけるこれらの構成脂肪酸は飽和又は不飽和であってもよい。好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリドは、主として炭素数6以上12以下の飽和脂肪酸のトリグリセリドで構成されたものである。また、中鎖脂肪酸トリグリセリドは、天然植物油由来のものであってもよく、合成脂肪酸のトリグリセリドであってもよい。これらを単独で又は2種以上を組み合わせ使用してよい。また、中鎖脂肪酸トリグリセリドは、構成脂肪酸鎖の平均炭素数が上述した範囲内であれば、1種単独で用いられてもよく、構成脂肪酸鎖の平均炭素数が異なる2種以上の中鎖脂肪酸トリグリセリドの混合物であってもよい。2種以上の中鎖脂肪酸トリグリセリドを混合する場合には、中鎖脂肪酸トリグリセリドの混合物の全体として、構成脂肪酸の平均炭素数が上述した範囲内になればよい。

[0033] 本発明に使用可能な中鎖脂肪酸トリグリセリドとしては、例えば、「医薬品添加物規格2003(薬事日報社)」の「中鎖脂肪酸トリグリセリド」の規格に適合するものを挙げることができる。中鎖脂肪酸トリグリセリドの市販品としては、商品名:「ココナード」(登録商標)(COCONARD TM、花王社)、「ODO(登録商標)TM」(日清オイリオ社)、「ミグリオール」(登録商標)(Myglyol TM、SASOL社)又は「パナセート」(登録商標)(Panasate TM、日油社)などを例示できる。

[0034] 本発明における中鎖脂肪酸トリグリセリドの含有質量は、血管痛の緩和、及び組成物中に十分な量のプロポフォルを溶解させる観点から、油性成分の全質量に対して30w/w%以上100w/w%以下であることが好ましく、60w/w%以上100w/w%以下がより好ましく、70w/w%以上100w/w%以下が更に好ましい。

[0035] 本発明における油性成分としては、注射剤への使用実績及びプロポフォー

ルの分解抑制の観点から、長鎖脂肪酸トリグリセリドを含むことが好ましい。本明細書において長鎖脂肪酸トリグリセリドとは、長鎖脂肪酸トリグリセリドに含有されるトリグリセリドを構成する脂肪酸鎖の平均炭素数が、12より大きい油脂を意味する。脂肪酸鎖を構成する脂肪酸は飽和脂肪酸であっても不飽和脂肪酸であってもよい。長鎖脂肪酸トリグリセリドの例としては、天然のトリグリセリドに相当する植物油と、化学合成トリグリセリドとを挙げることができる。

[0036] 植物油の具体例としては、例えばダイズ油、綿実油、菜種油、胡麻油、サフラワー油、コーン油、落花生油、オリーブ油、ヤシ油、シソ油、及びヒマシ油などを挙げることができる。中でも、注射剤への使用実績の観点からダイズ油が好ましい。

ダイズ油（大豆油）とは、マメ科ダイズ属の植物の種子から得た植物油であり、公知の搾取方法・公知の精製方法を用いて種子から得ることができる。例えば日本薬局方に記載の「ダイズ油」の規格に適合するものを使用できる。ダイズ油の市販品としては、「日本薬局方 ダイズ油」（カネダ社）、「大豆油YM」（日清オイリオ社）、SR-SOYBEAN-LQ-(JP)（クローダジャパン社）などを例示できる。

化学合成トリグリセリドの例としては、例えば2-リノレイル-1,3-ジオクタノイルグリセロールを例示できる。

[0037] 長鎖脂肪酸トリグリセリドの含有質量は、プロポフォルの分解抑制の観点から、油性成分の全質量に対して10w/w%以上70w/w%未満であることが好ましい。特に、上記中鎖脂肪酸トリグリセリド及び長鎖脂肪酸トリグリセリドの二成分で油性成分を構成することが好ましく、この場合には油性成分の全質量の40w/w%未満%、特に20w/w%よりも多く30w/w%未満であることが特に好ましい。

[0038] なお、本発明においてこれらの油性成分は、1種を単独で利用することもでき、2種以上を併用することもできる。なお、2種以上を併用する場合は、併用される各成分は、植物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、動物油、鉱油

などの同一群から選択される必要はなく、異なる群から選択することが可能である。

[0039] 本発明のエマルション組成物は、プロポフォルを含む水中油型エマルション組成物を構成するために乳化剤を含む。

[0040] 乳化剤としては、リン脂質を使用することができ、例えば、天然のリン脂質であるレシチンを挙げるができる。レシチンの例としては、卵黄レシチン、卵黄ホスファチジルコリン、大豆レシチン、大豆ホスファチジルコリン、それらを水素添加した水添卵黄レシチン、水添卵黄ホスファチジルコリン、水添大豆レシチン、水添大豆ホスファチジルコリンなどを挙げるができる。

[0041] また、リン脂質は、天然成分に限定されず、化学合成したリン脂質でもよい。化学合成したリン脂質の例には、ホスファチジルコリン(ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリンなど)、ホスファチジルグリセロール(ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、ジミリストイルホスファチジルグリセロール、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、ジオレオイルホスファチジルグリセロールなど)、ホスファチジルエタノールアミン(ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミンなど)などが含まれる。

[0042] これらのリン脂質は1種を単独で又は2種以上を混合して利用することができる。

リン脂質としては、生体適合性の観点から、卵黄レシチン、卵黄ホスファチジルコリン、大豆レシチン及び大豆ホスファチジルコリンがより好ましく、特に卵黄レシチンが好ましい。

[0043] 本発明にかかるエマルション組成物では、上記油性成分及び上記乳化剤を、合計の含有質量で組成物の全容量に対して1.2 w/v%以上11.0 w

／v%以下となる量で含むことが好ましい。油性成分及び乳化剤のこの合計量は、一般に、プロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物として使用される上記合計量よりも少ない量である。このような合計量とすることにより、例えば、脂肪負荷による影響、例えば高脂血症の発生を低減させることができる。油性成分と乳化剤との合計量が11.0 w/v%を超えると、高脂血症の発生など脂肪負荷による影響が予期される場合がある。上記油性成分と乳化剤との合計量が1.2 w/v%未満では十分量のプロポフォルを含有できない。

[0044] 油性成分及び乳化剤の組み合わせの合計含有質量は、より好ましくは、組成物の全容量に対して4.0 w/v%以上11.0 w/v%以下であり、更に好ましくは6.0 w/v%以上10.0 w/v%以下である。1.2 w/v%以上であれば、エマルジョン組成物中に十分量のプロポフォルを含有でき、11.0 w/v%以下であれば脂肪負荷を十分に低減できるので好ましい。

[0045] 油性成分のエマルジョン組成物における含有質量としては、乳化剤の含有質量との合計量がエマルジョン組成物の全容量に対して11.0 w/v%を超えないことが好ましく、エマルジョン組成物の全容量に対して、1.0～10.0 w/v%であることが好ましく、1.0～9.0 w/v%であることがより好ましく、2.0～8.5 w/v%であることが更により好ましく、3.0～7.0 w/v%であることが特に好ましい。1.0 w/v%以上であれば、エマルジョン組成物中に十分な濃度の薬剤を含有することができ、11.0 w/v%以下であれば、エマルジョン組成物の安定性を損なうことがなく、それぞれ好ましい。

[0046] 乳化剤の含有質量は、油性成分の含有質量との合計量が組成物の全容量に対して11.0 w/v%を超えないことが好ましく、エマルジョン組成物の全容量に対して、0.4～1.2 w/v%であることが好ましく、0.5～1.2 w/v%であることがより好ましく、0.6～1.2 w/v%が特に好ましい。0.4 w/v%以上であれば、エマルジョン組成物の安定性が充

分であり、 $1.2 w/v\%$ 以下であれば、脂肪負荷の発生などの点による過剰投与に該当せず、このような過剰投与による影響をほとんど考慮する必要がない。

[0047] 油性成分の含有質量に対する乳化剤の含有質量の比は、 0.04 以上 0.2 以下であることが好ましく、 0.06 以上 0.2 以下であることがより好ましく、 0.1 以上 0.2 以下であることが最も好ましい。油性成分に対する乳化剤の質量比が 0.04 以上であれば、エマルジョン組成物の安定性が充分であり、 0.2 以下であれば、エマルジョン組成物を長期保存した場合に不溶物が生成しにくい傾向がある。

[0048] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物は、好ましくは、プロポフォルを $0.1\sim 5 w/v\%$ 、乳化剤を $0.1\sim 2 w/v\%$ 、油性成分を $0.1\sim 9.9 w/v\%$ 含むことができる。

[0049] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物は、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種（以下、緩衝剤と称する場合がある）を更に含む。本エマルジョン組成物は、上記緩衝剤を含むことにより、プロポフォルの分解抑制を達成することができる。緩衝剤としては、粒子径及びプロポフォルの分解抑制の観点から、トリスヒドロキシメチルアミノメタンを使用することがより好ましい。

[0050] 本発明において、トリスヒドロキシメチルアミノメタンとは、トリスヒドロキシメチルアミノメタン又はその塩を意味する。トリスヒドロキシメチルアミノメタンの塩としては、トリスヒドロキシメチルアミノメタン塩酸塩が挙げられる。

トリスヒドロキシメチルアミノメタンを使用する場合、その含有質量は、プロポフォルの分解抑制の観点から、組成物の全容量に対して $0.005 w/v\%$ 以上 $0.5 w/v\%$ 以下であることが好ましく、 $0.01 w/v\%$ 以上 $0.2 w/v\%$ 以下の含有量であることが更に好ましい。

[0051] 本発明において、リン酸とは、リン酸又はその塩を意味する。

リン酸を使用する場合、リン酸塩（例えば、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）として添加することができ、リン酸塩としての含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、組成物の全容量に対して0.01 w/v%以上1 w/v%以下であることが好ましく、0.05 w/v%以上0.5 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。

[0052] 本発明において、トリエタノールアミンとは、トリエタノールアミン又はその塩を意味する。トリエタノールアミンの塩としては、トリエタノールアミン塩酸塩が挙げられる。

トリエタノールアミンを使用する場合、その含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、組成物の全容量に対して0.0005 w/v%以上0.05 w/v%以下であることが好ましく、0.001 w/v%以上0.01 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。

トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンの含有質量を上記の範囲とすることにより、プロポフォールの分解抑制効果を十分に得ることができ、また過剰投与の影響をほとんど考慮する必要がないために、それぞれ好ましい。また乳化安定性の面でも好ましい。

[0053] 本発明のプロポフォール含有水中油型エマルジョン組成物は、さらに抗酸化剤を含むことが好ましく、抗酸化剤としてクエン酸又はその塩、アスコルビン酸又はその塩、及びチオール系抗酸化剤からなる群より選択される少なくとも一種を含むことが好ましい。抗酸化剤はチオール系抗酸化剤であることがより好ましい。クエン酸又はその塩、アスコルビン酸又はその塩、及びチオール系抗酸化剤からなる群より選択される少なくとも一種（以下、これらを総称して抗酸化剤と称する場合がある）をさらに含むことにより、プロポフォールの安定性を更に向上させることができる。なお、特許文献1には、アスコルビン酸がプロポフォールを分解することが記載されているが、本発明では、特許文献1の知見とは対照的に、アスコルビン酸を適量添加することによりプロポフォールの分解を抑制できることが実証された。

[0054] クエン酸の塩及びアスコルビン酸の塩としては、薬理的に許容される塩

であればよく、クエン酸又はアスコルビン酸とアルカリ金属との塩、クエン酸又はアスコルビン酸とアルカリ土類金属との塩、クエン酸又はアスコルビン酸と遷移金属との塩、クエン酸又はアスコルビン酸と塩基性アンモニウムとの塩等が挙げられる。

具体的には、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩、亜鉛、鉄、コバルト、銅等との遷移金属塩、アンモニウム、トリエタノールアミン、L-ヒスチジン、L-アルギニン、L-リジン等との塩基性アンモニウム塩などが挙げられる。

中でも、クエン酸又はアスコルビン酸としては、クエン酸三ナトリウム、クエン酸二ナトリウム、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸水素二ナトリウム、クエン酸三カリウム、クエン酸二カリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸水素二カリウム、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カリウム、アスコルビン酸マグネシウム、アスコルビン酸カルシウム、アスコルビン酸リン酸ナトリウム、アスコルビン酸リン酸マグネシウムなどが挙げられる。プロポフォールの分解抑制の観点から、クエン酸三ナトリウム、アスコルビン酸を用いることが好ましいが、特に限定されない。

[0055] 上記のチオール系抗酸化剤としては、チオール基を有する化合物であれば特に限定されないが、例えば、チオグリセリン、システイン又はその塩、チオグリコール酸又はその塩、チオリンゴ酸又はその塩、グルタチオン、システイン残基を含むポリペプチド、メチルメルカプタン、アミノエチルチオール、N-アセチル-L-システイン、2-メルカプト-エタノール、及びジチオエリトリトール等が挙げられる。チオール系抗酸化剤としては、プロポフォールの分解抑制の観点から、システイン又はその塩、チオグリコール酸又はその塩あるいはチオグリセリンが好ましい。システイン、チオグリコール酸の塩としては、薬理的に許容される塩であればよく、システイン、チオグリコール酸とアルカリ金属との塩、システイン、チオグリコール酸とアルカリ土類金属との塩、システイン、チオグリコール酸と遷移金属との塩、システイン、チオグリコール酸と塩基性アンモニウムとの塩等が挙げられ

る。

[0056] 具体的には、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等とのアルカリ土類金属塩、亜鉛、鉄、コバルト、銅等との遷移金属塩、アンモニウム、トリエタノールアミン、L-ヒスチジン、L-アルギニン、L-リジン等との塩基性アンモニウム塩、塩酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩などが挙げられる。

中でも、システインの塩としては、塩酸システイン等が挙げられ、チオグリコール酸の塩としては、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリコール酸カリウム等が挙げられる。

[0057] 抗酸化剤としては、クエン酸又はその塩、及びチオール系抗酸化剤を組み合わせる場合、並びにアスコルビン酸又はその塩、及びチオール系抗酸化剤を組み合わせる場合が好ましい。

[0058] クエン酸又はその塩を使用する場合、クエン酸又はその塩の含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、プロポフォールに対してクエン酸三ナトリウム二水和物として1 w/v%以上40 w/v%以下であることが好ましく、2 w/v%以上10 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。1 w/v%以上であれば、クエン酸又はその塩によるプロポフォールの分解抑制効果を十分に得ることができ、40 w/v%以下であれば、過剰投与の影響をほとんど考慮する必要がないために、それぞれ好ましい。また、乳化安定性の観点から、10 w/v%以下が好ましい。

[0059] アスコルビン酸又はその塩を使用する場合、アスコルビン酸又はその塩の含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、プロポフォールに対してアスコルビン酸として0.1 w/v%以上60 w/v%以下であることが好ましく、0.5 w/v%以上10 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。0.1 w/v%以上であれば、アスコルビン酸又はその塩によるプロポフォールの分解抑制効果を十分に得ることができ、60 w/v%以下であれば、過剰投与の影響をほとんど考慮する必要がないために、それぞれ好ましい。また乳化安定性の観点から10 w/v%以下が好ましい。

- [0060] システイン又はその塩を使用する場合、システイン又はその塩の含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、プロポフォールに対して塩酸システインとして0.01 w/v%以上5 w/v%以下であることが好ましく、0.1 w/v%以上4 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。0.01 w/v%以上であれば、システイン又はその塩によるプロポフォールの分解抑制効果を十分に得ることができ、5 w/v%以下であれば、過剰投与の影響をほとんど考慮する必要がないために、それぞれ好ましい。
- [0061] チオグリコール酸又はその塩を使用する場合、チオグリコール酸又はその塩の含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、プロポフォールに対してチオグリコール酸ナトリウムとして0.01 w/v%以上0.5 w/v%以下であることが好ましく、0.1 w/v%以上0.4 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。0.01 w/v%以上であれば、チオグリコール酸又はその塩によるプロポフォールの分解抑制効果を十分に得ることができ、0.5 w/v%以下であれば、過剰投与の影響をほとんど考慮する必要がないために、それぞれ好ましい。また乳化安定性の観点からも好ましい。
- [0062] チオグリセリンを使用する場合、チオグリセリンの含有質量は、プロポフォールの分解抑制の観点から、プロポフォールに対してチオグリセリンとして0.01 w/v%以上1 w/v%以下であることが好ましく、0.1 w/v%以上0.8 w/v%以下の含有量であることが更に好ましい。0.01 w/v%以上であれば、チオグリセリンによるプロポフォールの分解抑制効果を十分に得ることができ、1 w/v%以下であれば、過剰投与の影響をほとんど考慮する必要がないために、それぞれ好ましい。
- [0063] 本発明のエマルション組成物は、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤を含む組み合わせが好ましい。また、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤及びクエン酸又はその塩を組み合わせる場合、並びに、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤及び

アスコルビン酸又はその塩を組み合わせる場合がより好ましい。また、このとき、チオール系抗酸化剤として、システイン又はその塩、チオグリコール酸又はその塩及びチオグリセリンからなる群より選択される二種以上のチオール系抗酸化剤を組み合わせる場合がより好ましい。

[0064] 本発明のエマルション組成物には更に、特に必要ではないが、所望により、この種のエマルション組成物中に添加配合できることの知られている各種の添加剤の適当量を更に添加配合することもできる。添加剤としては、例えば抗菌剤、pH調整剤、等張化剤などを挙げることができる。

[0065] 抗菌剤の例としては、例えばカプリル酸ナトリウム、安息香酸メチル、メタ重亜硫酸ナトリウムなどが挙げられる。

pH調整剤の例としては、塩酸、酢酸、乳酸、リンゴ酸、水酸化ナトリウムなどを使用できる。

等張化剤の例としてはグリセリン；ブドウ糖、果糖、マルトースなどの糖類；ソルビトール、キシリトールなどの糖アルコール類；塩化ナトリウム、塩化マグネシウムなどの塩類などを挙げることができる。

[0066] これらの内、油溶性の物質は、エマルション組成物を構成する油性成分などに予め混合して利用することができる。水溶性の物質は、注射用水に混合するか、又は得られる乳化液の水相中に添加配合することができる。これらの添加配合量は、当業者にとり自明であり、従来知られているそれらの添加配合量と特に異なるない。

[0067] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物のゼータ電位の絶対値は、特に限定されないが、好ましくは30mV以下であり、より好ましくは20mV以下である。

ゼータ電位は、一般的には電気泳動と光散乱を組み合わせる方法、例えば、電気泳動光散乱測定法（レーザードップラー法）により行われる。本方法は、粒子に電場をかけて上記粒子を移動（電気泳動）させ、移動する粒子にレーザー照射し、照射光と散乱光の周波数の変化から泳動速度を求めることによりゼータ電位を算出するものである。ゼータ電位は、例えば、マルバー

ン（株）製Nano-ZS、大塚電子製ゼータ電位測定装置ELS-8000により測定することができる。

[0068] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物のpHは、特に限定されないが、通常はpH5.0～9.0であり、好ましくはpH6.0～8.5である。

[0069] 本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物は、当業界で公知の方法（乳化分散方法）によって調製することができる。

好ましくは、本発明のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物は、プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含む組成物を高圧ホモジナイザーを用いて200MPa以上の圧力条件下にて処理する工程、及び得られた組成物を孔径0.22 μ m以下のフィルターに通すことにより滅菌する工程によって製造することができる。

[0070] 例えば、水相と油粗を混合して粗乳化後、得られる粗乳化液を適当な高圧乳化機などを利用して乳化（精乳化）する方法によることができる。粗乳化は、より詳しくは、例えばプライミクス（株）社製T.K.ホモミクサーなどのホモミキサーを用いて、通常5000回転/分以上で5分間以上を要して実施できる。また、超音波ホモジナイザーを用いることもできる。精乳化は、高圧ホモジナイザー、超音波ホモジナイザーなどを用いて実施できる。高圧ホモジナイザーを用いる場合、一般には約150MPa以上の圧力条件下に、1～50回程度、好ましくは1～20回程度通過させることにより実施することができる。これらの混合乳化操作は、常温下にも実施してもよく、若干の冷却操作又は加温操作を採用して実施してもよい。

[0071] 本発明のエマルション組成物は、必要に応じてpHを調整した後、常法に従って、濾過滅菌して製品とすることができる。濾過滅菌の方法としては、例えばフィルターを用いた公知の方法を適用すればよい。フィルターの材料は、特に限定されないが、好ましくは酢酸セルロースである。一般的な滅菌方法としては、例えば高圧蒸気滅菌（例えば、121 $^{\circ}$ C、20分）があるが、本発明では粒径を小さくし、ろ過滅菌を可能とすることで、高圧蒸気滅菌

によるプロポフォールの分解を回避することが出来る。

[0072] 緩衝剤の添加方法は、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種を、粗乳化の前にプロポフォールを含む組成物に加えても良いし、粗乳化後に加えても良いし、精乳化後の組成物に加えても良いし、また水に溶解させた状態で滅菌してからフィルター滅菌後の組成物に加えても良い。また、一度に添加せず複数の時点で加えても良い。

抗酸化剤の添加もまた、緩衝剤の添加と同様である。

[0073] 本発明のプロポフォール含有水中油型エマルジョン組成物は、プロポフォールの分解が抑制されたエマルジョン組成物である。

プロポフォールの分解抑制効果については、例えば、プロポフォールダイマー体の検出によって評価することができる。プロポフォールダイマー体の検出は、公知の方法を採用することができ、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）測定によって検出することができる。

[0074] 以下に、本発明の実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお、以下の実施例に示される材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができる。したがって、本発明の範囲は以下に示す具体例により限定的に解釈されるべきものではない。

実施例

[0075] (実施例で使用した原料)

プロポフォール： 「2, 6-ジイソプロピルフェノール」 (Bachem社製)

日本薬局方ダイズ油： 「日本薬局方 ダイズ油」 (カネダ社製)

中鎖脂肪酸トリグリセリド： 「ミグリオール812」 (Sasol社製)

精製卵黄レシチン： 「卵黄レシチンPL100-M」 (キューピー社製)

日本薬局方濃グリセリン： 「日本薬局方濃グリセリン」 (坂本薬品工業社製)

トリスヒドロキシメチルアミノメタン： 「トロメタモール製造用」 (和光純

薬工業製)

トリエタノールアミン： 「トリエタノールアミン」 (東京化成工業 (株) 製)

リン酸水素二ナトリウム： 「リン酸水素二ナトリウム」 (和光純薬工業 (株) 社製)

リン酸二水素ナトリウム： 「リン酸二水素ナトリウム」 (和光純薬工業 (株) 社製)

クエン酸ナトリウム： 「クエン酸三ナトリウム二水和物」 (和光純薬工業 (株) 社製)

アスコルビン酸： 「アスコルビン酸」 (DSMニュートリションジャパン (株) 社製)

塩酸システイン： 「L-システイン塩酸塩水和物」 (協和発酵バイオ (株) 製)

チオグリコール酸ナトリウム： 「チオグリコール酸ナトリウム」 (東京化成工業 (株) 製)

亜硫酸水素ナトリウム： 「亜硫酸水素ナトリウム」 (和光純薬工業 (株) 社製)

亜硫酸ナトリウム： 「亜硫酸ナトリウム」 (和光純薬工業 (株) 社製)

ピロ亜硫酸ナトリウム： 「二亜硫酸ナトリウム」 (和光純薬工業 (株) 社製)

アルファチオグリセリン： 「1-チオグリセロール」 (旭化学工業 (株) 製)

オレイン酸ナトリウム： 「オレイン酸ナトリウム」 (和光純薬工業社製)

1 モル/L 塩酸 (和光純薬工業 (株) 社製)

1 モル/L 水酸化ナトリウム (和光純薬工業 (株) 社製)

[0076] [実施例 1 ~ 14、参考例 1 及び比較例 1 ~ 2]

(プロポフォル含有エマルジョン組成物の製造)

表 1 に記載の各成分を表中の含有量 (表中の数字は組成物全容積に対する

w/v%を示す)となるように用いて、以下の手順でプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物を製造した。

各中鎖脂肪酸トリグリセリドとダイズ油を混合し、プロポフォルを添加し、攪拌して溶解させ、油相を作製した。グリセリンを水に溶解し、水相を作製した。油相に精製卵黄レシチンを添加して混合した後、水相を添加し、これをホモミキサー(15000rpm(回転/分)、5分)にて粗乳化した。これを高圧乳化機(スターバースト ミニラボ機、スギノマシン社)を用いて245MPaの条件で5回通過させた。その後添加剤を添加し、1モル/L塩酸もしくは1モル/L水酸化ナトリウムによりpH8.0に調整することで、エマルジョン組成物を製造した。

[0077] 実施例1~14及び比較例2は、製造したエマルジョン組成物を窒素圧力0.2MPa下でザルトブランP(ザルトリウス・ステディム社)を通過させることによりろ過滅菌を行った。滅菌後のエマルジョン組成物を窒素雰囲気下(気体中の酸素濃度0.1v/v%未満)にて3時間攪拌を行い、Seven Go Pro(METTLER TOLEDO(株)社製)に接続したInLab 605溶存酸素センサーを接液させることで、溶存酸素濃度が0.1mg/L以下になっていることを確認した後、オートクレーブ(オートクレーブSP200、ヤマト科学社)を用いて121℃にて20分間、高圧蒸気滅菌をおこなったCZシリンジ1ml(大協精工製)に充填した。充填後、窒素雰囲気下でラミジップ(PET/AL製)に入れ、ヒートシーラを施した。

[0078] 参考例1はエマルジョン組成物を窒素雰囲気下にて3時間攪拌を行い、Seven Go Proに接続したInLab 605溶存酸素センサーを接液させることで、溶存酸素濃度が0.1mg/L以下になっていることを確認した後、オートクレーブを用いて121℃にて20分間、高圧蒸気滅菌をおこなった「バイアル瓶白V-NT10mL CS シリコート」(不二硝子社製)に充填した。充填したバイアル瓶ごと、オートクレーブを用いて121℃にて20分間、高圧蒸気滅菌を行った。

[0079] 比較例 1 は、作成したエマルション組成物をオートクレーブを用いて 121℃にて 20 分間、高圧蒸気滅菌をおこなった C Z シリンジ 1 ml に充填した後、オートクレーブを用いて 121℃にて 20 分間、高圧蒸気滅菌を行った。

[0080]

[表1-1]

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
油相	プロポフェール	1	1	1	1	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5	5	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチル アミノメタン	0.053	-	-	0.053	0.053	0.053	0.053
	リン酸水素二ナトリウム	-	0.163	-	-	-	-	-
	リン酸二水素ナトリウム	-	0.0016	-	-	-	-	-
	トリエタノールアミン	-	-	0.006	-	-	-	-
	クエン酸ナトリウム	-	-	-	0.0882	-	-	-
	塩酸システイン	-	-	-	-	0.0034	-	-
	チオグリコール酸 ナトリウム	-	-	-	-	-	0.004	-
	アスコルビン酸	-	-	-	-	-	-	0.01
	アルファチオグリセリン	-	-	-	-	-	-	-

		実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14
油相	プロポフェール	1	1	1	1	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5	5	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	1.5	1.5	5	5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチル アミノメタン	0.053	0.053	0.053	0.053	0.053	0.053	0.053
	リン酸水素二ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-
	リン酸二水素ナトリウム	-	-	-	-	-	-	-
	トリエタノールアミン	-	-	-	-	-	-	-
	クエン酸ナトリウム	-	0.0441	0.0441	0.0882	0.0441	-	0.0822
	塩酸システイン	-	0.02	0.0034	0.0034	0.0034	0.0034	0.0034
	チオグリコール酸 ナトリウム	-	-	-	0.004	0.004	0.004	0.004
	アスコルビン酸	-	-	-	-	-	0.01	0.01
	アルファチオグリセリン	0.005	-	0.005	-	-	-	-

[表1-2]

		参考例 1	比較例 1	比較例 2
油相	プロポフェール	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	5	5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチル アミノメタン	-	-	-
	リン酸水素二ナトリウム	-	-	-
	リン酸二水素ナトリウム	-	-	-
	トリエタノールアミン	-	-	-
	クエン酸ナトリウム	-	-	-
	塩酸システイン	-	-	-
	チオグリコール酸 ナトリウム	-	-	-
	アスコルビン酸	-	-	-
	アルファチオグリセリン	-	-	-

[0081] (熱過酷試験 I)

実施例 1 ~ 14 及び比較例 2 はラミジップに封入した状態にて 60°C の恒温槽に 1 週間保管し、熱過酷試験を行った。

(熱過酷試験 II)

実施例 4 ~ 実施例 14 及び比較例 2 はラミジップに封入した状態にて 60°C の恒温槽に 48 日間保管し、熱過酷試験を行った。

[0082] (安定性の評価)

表 1 に記載の実施例、比較例にて調製した、保管前、熱過酷試験 I 後及び熱過酷試験 II 後のエマルション組成物 400 mg を秤り取り、溶離液にて 5 ml にメスアップした。溶解した試料を採取し、高速液体クロマトグラフィー [カラム: Cadenza CD-C18 (Intakt 社)、溶離液: 40 質量% テトラヒドロフラン水溶液、流量: 0.8 mL/分、カラム温度: 40°C、検出器: 紫外線 (UV) 検出器、検出波長: 270 nm、注入量:

10 μ L]にて、プロポフォル及びプロポフォルの類縁物質であるダイマー体(3, 3' - 5, 5' -テトライソプロピルジフェニール)の濃度測定を行った。プロポフォルに対するダイマー体の質量比を算出し、ダイマー体量(%)として、安定性の評価の指標とした。

[0083] 保管前の初期ダイマー体量(%)の評価基準は、以下の通りである。

A : 0.030%未満

B : 0.030%以上0.085%未満

C : 0.085%以上

[0084] 過酷試験I後ダイマー体量(%)の評価基準は、以下の通りである。

S : 0.030%未満

A : 0.030%以上0.085%未満

B : 0.085%以上0.140%未満

C : 0.140%以上

[0085] 過酷試験II後ダイマー体量(%)の評価基準は、以下の通りである。

S : 0.080%未満

A : 0.080%以上0.200%未満

B : 0.200%以上0.500%未満

C : 0.500%以上

[0086] (エマルションの平均粒子径の測定)

表1に記載の実施例、参考例及び比較例にて調製したエマルション組成物を、高圧乳化直後に精製水を用いて10~100倍に希釈した。得られた希釈液を光散乱粒度分布測定装置(FPAR-1000、大塚電子社)にてConti n法より得られる散乱強度分布のメジアン径を、粒径として記録した。

[0087] 過酷試験I後の平均粒子径(nm)の評価基準は、以下の通りである。

A : 180nm未満

B : 180nm以上300nm未満

C : 300nm以上

[0088] 過酷試験II後の平均粒子径 (nm) の評価基準は、以下の通りである。

A : 180 nm未満

B : 180 nm以上1500 nm未満

C : 1500 nm以上

[0089] (着色の評価)

表1に記載の実施例、参考例及び比較例にて調製したエマルション組成物を目視で確認し、熱経時により着色したかどうかを判断した。

[0090] 過酷試験I後の着色の評価基準は、以下の通りである。

A : 過酷試験I前後のエマルション組成物を並べた際に、色の違いが判断できない

B : 過酷試験I前後のエマルション組成物を並べた際に、色の違いが判断できる

[0091] 過酷試験II後の着色の評価基準は、以下の通りである。

A : 過酷試験II前後のエマルション組成物を並べた際に、色の違いが判断できない

B : 過酷試験II前後のエマルション組成物を並べた際に、色の違いが判断できる

[0092] (pH低下の評価)

表1に記載の実施例、参考例及び比較例にて調製した、保管前、熱過酷試験I後のエマルション組成物を原液のまま用い、pHメータ(装置型番:F-73、堀場製作所(株)社製、pH電極:マイクロTou pH電極9618-10D)により測定した。熱過酷試験I前のpH値から熱過酷試験I後のpH値を差し引いた値であるpH低下の評価基準は以下の通りである。

A : 1.0未満

B : 1.0以上

[0093] (評価)

結果を表2に示す。なお、総合判定の評価基準は以下の通りである。

S : 熱過酷試験I、II後ダイマー体量(%)の評価がSであり、その他の項目

の評価が全て A である。

A : 全ての項目の評価が A である。

B : 全ての項目の評価が S、A、又は B であり、評価が B である項目が一つ以上含まれる。

C : 評価が C である項目が一つ以上含まれる。

[0094] 参考例 1 及び比較例 1 から、容器をプラスチックシリンジに変えることで安定性が低下し、オートクレーブにより初期ダイマー体量が増えていることがわかるが、比較例 2 のように組成を変更することで乳化粒子の平均粒子径を小さくし、ろ過滅菌をすることで、プラスチックシリンジに充填していても初期ダイマー体量を低減することができる。

比較例 2 では pH 低下が大きく好ましくないが、実施例 1～3 に示すように、緩衝剤を入れることで、pH 低下を抑制することが出来る。また、比較例 2 では、熱経時後のダイマー体量が多く好ましくないが、実施例 1～3 に示すように、緩衝剤を入れることで熱経時によるダイマー体の増加もまた抑制することができる。これは予想外の効果である。中でも、ダイマー体抑制効果が高く、熱経時後の平均粒子径も好ましいことから、緩衝剤の中でもトリスヒドロキシメチルアミノメタンが最も好ましい。

[0095] また実施例 4～8 に示すように、さらに抗酸化剤を添加することにより、熱経時後のダイマー体の増加を抑制することができる。単独での使用では、実施例 4～8 と次に示す参考例 6、7、9、11、13 の比較から、トリスとの併用によりダイマー体量が顕著に抑制されることから、チオール系抗酸化剤とトリスの組み合わせが好ましい。また、アスコルビン酸では、着色は見られたものの、ダイマー体の抑制効果を確認できた。これは、特許文献 1 (特表 2005-538191 号公報) の記載と異なる予想外の結果である。

[0096] 実施例 4 と実施例 9～12 の比較から、抗酸化剤を複数組み合わせた方がダイマー体を抑制することが出来る。さらに実施例 9～12 ではダイマー体抑制効果が高いにもかかわらず、実施例 4 に比べ粒子径の増大がないため、

抗酸化剤の組み合わせが好ましい。これら抗酸化剤の組み合わせとして、クエン酸ナトリウム及び塩酸システインの組み合わせ、クエン酸ナトリウム、塩酸システイン及びチオグリコール酸ナトリウムの組み合わせ、アスコルビン酸、塩酸システイン及びチオグリコール酸ナトリウムの組み合わせ、クエン酸ナトリウム、塩酸システイン、アルファチオグリセリンの組み合わせにおいて、ダイマー体の抑制効果、熱経時後の粒径、着色全てにおいて好ましい結果が得られる。なお、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、塩酸システイン及びチオグリコール酸ナトリウムの4種併用では、熱経時後の粒子径の観点から、上述の組み合わせに比べ好ましくない。

これら使用した抗酸化剤は、次に示す参考例2～13の結果に基づき、好ましいものを選定した。

[0097]

[表2]

	初期 ダイマー体 量(%)	熱過酷試験 I 後 ダイマー体 量(%)	熱過酷試験 II 後 ダイマー体 量(%)	初期 平均粒子径 (nm)	熱過酷試験 I 後 平均粒子径 (nm)	熱過酷試験 II 後 平均粒子径 (nm)
実施例 1	A (0.027)	B (0.099)	-	A (138.1)	A (139.6)	-
実施例 2	A (0.019)	A (0.067)	-	A (121.5)	B (283.6)	-
実施例 3	A (0.021)	B (0.105)	-	A (131.6)	A (136.1)	-
実施例 4	-	A (0.031)	A (0.114)	A (119.5)	A (120.3)	B (545.6)
実施例 5	-	A (0.057)	B (0.221)	A (136.5)	A (129.4)	A (137.9)
実施例 6	-	A (0.067)	B (0.371)	A (137.6)	A (136.9)	A (131.5)
実施例 7	-	S (0.020)	A (0.083)	A (130.0)	A (134.9)	A (128.6)
実施例 8	-	B (0.088)	B (0.481)	A (136.5)	A (138.2)	A (129.5)
実施例 9	-	S (0.026)	A (0.076)	A (147.4)	A (146.1)	A (154.3)
実施例 10	-	S (0.027)	S (0.080)	A (151.0)	A (149.7)	A (168.4)
実施例 11	-	S (0.019)	S (0.062)	A (131.0)	A (132.7)	B (513.0)
実施例 12	-	S (0.020)	S (0.073)	A (128.4)	A (133.3)	A (138.4)
実施例 13	-	S (0.020)	S (0.062)	A (134.5)	A (135.7)	A (165.4)
実施例 14	-	S (0.018)	S (0.022)	A (134.4)	B (265.7)	B (1039.9)
参考例 1	A (0.027)	-	-	-	-	-
比較例 1	C (0.103)	-	-	-	-	-
比較例 2	A (0.027)	C (0.142)	C (0.761)	A (138.1)	A (130.2)	A (142.2)

	着色	初期 pH	熱過酷試験 I 後 pH	pH 低下	総合判定の 評価
実施例 1	-	7.7	7.4	A(0.3)	B
実施例 2	-	7.6	7.3	A(0.3)	B
実施例 3	-	7.0	6.7	A(0.3)	B
実施例 4	A	7.9	7.7	A(0.2)	B
実施例 5	A	7.9	7.9	A(0)	B
実施例 6	A	8.1	7.9	A(0.2)	B
実施例 7	B	7.3	7.1	A(0.2)	B
実施例 8	A	7.9	7.7	A(0.2)	B
実施例 9	A	8.1	8.1	A(0)	S
実施例 10	A	8.1	7.9	A(0.2)	S
実施例 11	A	8.2	8.0	A(0.2)	B
実施例 12	A	8.3	8.0	A(0.3)	S
実施例 13	A	8.1	7.9	A(0.2)	S
実施例 14	A	8.2	8.1	A(0.1)	B
参考例 1	-	-	-	-	-
比較例 1	-	-	-	-	-
比較例 2	C	8.3	6.7	B(1.6)	C

[0098] [参考例 2 ~ 13]

(プロポフォル含有エマルション組成物の作製)

表 3 に記載の各成分を表中の含有量 (表中の数字は組成物全容積に対する w/v % を示す) となるように用いて、以下の手順でプロポフォル含有水

中油型エマルション組成物を作製した。

各中鎖脂肪酸トリグリセリドとダイズ油を混合し、プロポフォルを添加し、攪拌して溶解させ、油相を作製した。グリセリンを水に溶解し、水相を作製した。油相に精製卵黄レシチンを添加して混合した後、水相を添加し、これをホモミキサー（15000 rpm（回転／分）、5分）にて粗乳化した。これを高圧乳化機（スターバースト ミニラボ機、スギノマシン社）を用いて245 MPaの条件で5回通過させた。その後添加剤を添加し、エマルション組成物を作製した。

作製したエマルション組成物は、実施例1～14及び比較例2同様にろ過滅菌を行い、窒素雰囲気下にて3時間攪拌し、溶存酸素濃度が0.1 mg/L以下（測定温度：室温、圧力：大気圧）になっていることを確認した後、高圧蒸気滅菌をおこなったCZシリンジ1 ml（大協精工製）に充填し、ラミジップに封入した。

[0099]

[表3]

		参考例 2	参考例 3	参考例 4	参考例 5	参考例 6	参考例 7
油相	プロポフェール	1	1	1	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	0.25	-	-	-	-	-
	亜硫酸ナトリウム	-	0.012	-	-	-	-
	ピロ亜硫酸ナトリウム	-	-	0.012	-	-	-
	クエン酸ナトリウム	-	-	-	0.3528	0.0882	-
	塩酸システイン	-	-	-	-	-	0.0034
	チオグリコール酸 ナトリウム	-	-	-	-	-	-
	アルファチオグリセリン	-	-	-	-	-	-
	アスコルビン酸	-	-	-	-	-	-

		参考例 8	参考例 9	参考例 10	参考例 11	参考例 12	参考例 13
油相	プロポフェール	1	1	1	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	-	-	-	-	-	-
	亜硫酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-
	ピロ亜硫酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-
	クエン酸ナトリウム	-	-	-	-	-	-
	塩酸システイン	0.00085	-	-	-	-	-
	チオグリコール酸 ナトリウム	-	0.004	0.001	-	-	-
	アルファチオグリセリン	-	-	-	0.005	-	-
	アスコルビン酸	-	-	-	-	0.14	0.01

[0100] (評価)

実施例 1 ~ 14 及び比較例 2 と同様に熱過酷試験 I を行い、安定性の評価

、エマルションの平均粒子径の測定、着色の評価及びpH測定を行った。

結果を表4に示す。なお、総合判定の評価基準は以下の通りである。

S：熱過酷試験I後ダイマー体量（%）の評価がSであり、その他の項目の評価が全てAである。

A：全ての項目の評価がAである。

B：全ての項目の評価がS、A、又はBであり、評価がBである項目が一つ以上含まれる。

C：評価がCである項目が一つ以上含まれる。

[0101] 使用した抗酸化剤のうち、クエン酸ナトリウム、アスコルビン酸、塩酸システイン、チオグリコール酸ナトリウム、アルファチオグリセリンにおいて、熱経時後のダイマー体の抑制効果が確認された。またクエン酸ナトリウム、アスコルビン酸に関しては、添加量が多すぎると熱経時後の粒径が好ましくない範囲となるため、それぞれ添加量を抑制し、熱経時後のダイマー体及び粒子径を好ましい範囲となる濃度を見出した。また、抗酸化剤のみを添加した場合、プロポフォルを含む水中油滴エマルションは経時によりpHが低下してしまう為、注射製剤として好ましくない。

[0102] [表4]

	熱過酷試験 I後 ダイマー体 量(%)	熱過酷試験 I後 平均粒子径 (nm)	着色	初期pH	熱過酷試 験I後pH	pH低下	総合 判定
参考例2	C(0.187)	C(1028.1)	B	8.1	6.6	B(1.5)	C
参考例3	C(0.161)	A(130.6)	B	8.2	6.9	B(1.3)	C
参考例4	C(0.342)	A(128.8)	B	7.0	5.3	B(1.7)	C
参考例5	A(0.044)	B(351.0)	B	8.0	6.9	B(1.1)	B
参考例6	A(0.047)	A(130.5)	A	8.2	6.9	B(1.3)	B
参考例7	B(0.096)	A(135.0)	A	7.8	6.7	B(1.1)	B
参考例8	B(0.091)	A(132.3)	A	8.3	6.7	B(1.6)	B
参考例9	B(0.112)	A(133.1)	A	8.5	6.9	B(1.6)	B
参考例10	B(0.113)	A(129.1)	A	8.4	6.9	B(1.5)	B
参考例11	B(0.129)	A(137.4)	A	8.3	6.5	B(1.8)	B
参考例12	S(0.019)	C(806.4)	B	7.9	6.6	B(1.3)	C
参考例13	S(0.021)	A(132.8)	B	8.1	6.6	B(1.5)	B

[0103] [実施例15～22、比較例3]

(プロポフォル含有エマルション組成物の作製)

表5に記載の各成分を表中の含有量（表中の数字は組成物全容積に対するw/v%を示す）となるように用いて、実施例1～14及び比較例2と同様にプロポフォル含有水中油型エマルジョン組成物を作製した。

作製したエマルジョン組成物は、実施例1～14及び比較例2と同様にろ過滅菌を行い、窒素雰囲気下にて攪拌をしながら、溶存酸素濃度が所望の値になったところで、それぞれ高圧蒸気滅菌をおこなったCZシリンジ1ml（大協精工製）に充填し、ラミジップに封入した。

[0104] [表5]

		実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19
油相	プロポフォル	1	1	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチルアミノメタン	0.053	0.053	0.053	0.053	0.053
溶存酸素濃度(mg/L)		0.01	0.06	0.23	1.06	1.77

		実施例 20	実施例 21	実施例 22	比較例 3
油相	プロポフォル	1	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	1.5	1.5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチルアミノメタン	0.053	0.053	0.053	0.053
溶存酸素濃度(mg/L)		2.85	3.45	4.95	9.3

[0105] (評価)

実施例1～14及び比較例2と同様に熱過酷試験Iを行い、安定性の評価を行った。

結果を表6に示す。溶存酸素濃度は5mg/L以下に制御することで、熱過酷試験I後のダイマー体の量を好ましい範囲とすることができる。

[0106] [表6]

	熱過酷試験 I 後 ダイマー体量 (%)
実施例 15	B (0.090)
実施例 16	B (0.095)
実施例 17	B (0.094)
実施例 18	B (0.096)
実施例 19	B (0.096)
実施例 20	B (0.100)
実施例 21	B (0.106)
実施例 22	B (0.130)
比較例 3	C (0.210)

[0107] [実施例 23～27 及び比較例 4]

(プロポフォル含有エマルション組成物の作製)

表 7 に記載の各成分を表中の含有量 (表中の数字は組成物全容積に対する w/v % を示す) となるように用いて、以下の手順でプロポフォル含有水中油型エマルション組成物を作製した。

各中鎖脂肪酸トリグリセリドとダイズ油を混合し、プロポフォルを添加し、攪拌して溶解させ、油相を作製した。グリセリンを水に溶解し、水相を作製した。油相に精製卵黄レシチンを添加して混合した後、水相を添加し、これをホモミキサー (15000 rpm (回転/分)、5分) にて粗乳化した。これを高圧乳化機 (スターバースト ミニラボ機、スギノマシン社) を用いて 245 MPa の条件で 2 回通過させた。その後添加剤を添加し、1 モル/L 塩酸もしくは 1 モル/L 水酸化ナトリウムにより pH 8.0 に調整することで、エマルション組成物を作製した。

[0108] (ろ過性評価)

表 7 に記載の実施例、比較例にて調製した、保管前及び後のエマルション組成物を、所定のろ過滅菌用フィルターがセットされた Stainless Steel Pressure Filter Holder, 47 mm, 340 mL (メルクミリポア社製) に注ぎ、窒素圧力 0.2 MPa 下で透過した単位時間当たりのろ液量を測定した。得られた結果をろ過の完全

閉塞モデル式に従い、1Lの液量処理に必要なろ過面積を算出し比較を行った。なお、必要なろ過面積の評価基準は以下の通りである。

A : 200 cm²/L未満

B : 200 cm²/L以上1000 cm²/L未満

C : 1000 cm²/L以上

[0109] [表7]

		実施例 23	実施例 24	実施例 25
油相	プロポフォール	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	2.5	0
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチルアミノメタン	0.053	0.053	0.053
ろ過滅菌フィルター 素材/商品名		酢酸セルロース / Sartobran P (ザルトリウス・ステディム社)	酢酸セルロース / Sartobran P (ザルトリウス・ステディム社)	酢酸セルロース / Sartobran P (ザルトリウス・ステディム社)

		実施例 26	実施例 27	比較例 4
油相	プロポフォール	1	1	1
	ミグリオール 812	5	5	5
	日本薬局方ダイズ油	1.5	1.5	5
水相	日本薬局方グリセリン	2.25	2.25	2.25
	水	適量	適量	適量
精製卵黄レシチン		1.2	1.2	1.2
添加剤	トリスヒドロキシメチルアミノメタン	0.053	0.053	0.053
ろ過滅菌フィルター 素材/商品名		ホリビニリデンフルオライド/Durapore (メルク・ミリポア社)	ホリエーテルスルホン / Sartopore 2 (ザルトリウス・ステディム社)	酢酸セルロース / Sartobran P (ザルトリウス・ステディム社)

[0110] (評価)

結果を表8に示す。酢酸セルロースのろ過滅菌フィルターを用いた際に、組成変更による粒子径変化により必要ろ過面積は変わり、粒子径が180nm以下であるときに好ましいろ過性となる。またフィルター種によりろ過性は大きく異なり、プロポフォルを含有する水中油型エマルションのろ過性は、酢酸セルロースフィルターを用いた際に得られる。

[0111] [表8]

	必要ろ過面積 (cm ² /L)	平均粒子径 (nm)
実施例23	A (154.1)	159.8
実施例24	B (411.1)	175.5
実施例25	A (56.4)	127.5
実施例26	B (579.8)	134.6
実施例27	B (733.7)	135.4
比較例4	C (1174.4)	197

請求の範囲

- [請求項1] トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種と、プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含むプロポフォル含有水中油型エマルション組成物であって、溶存酸素濃度が5 mg/L以下であり、エマルションの平均粒子径が180 nm以下である、プロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項2] プラスチック容器に充填された、請求項1に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項3] トリスヒドロキシメチルアミノメタン、リン酸及びトリエタノールアミンからなる群より選択される少なくとも一種が、トリスヒドロキシメチルアミノメタンである、請求項1又は請求項2のいずれか1項に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項4] さらに抗酸化剤を含み、上記抗酸化剤がクエン酸又はその塩、アスコルビン酸又はその塩、及びチオール系抗酸化剤からなる群より選択される少なくとも一種である、請求項1から3の何れか一項に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項5] 抗酸化剤がチオール系抗酸化剤である、請求項4に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項6] トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤及びクエン酸又はその塩を含む、請求項4又は請求項5に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項7] トリスヒドロキシメチルアミノメタン、及び抗酸化剤としてチオール系抗酸化剤及びアスコルビン酸又はその塩を含む、請求項4又は請求項5に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項8] チオール系抗酸化剤が、システイン又はその塩、チオグリコール酸又はその塩あるいはチオグリセリンである、請求項4から7の何れか一項に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。

- [請求項9] プロポフォルを0.1～5 w/v%、乳化剤を0.1～2 w/v%、油性成分を0.1～9.9 w/v%含む、請求項1から8の何れか一項に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物。
- [請求項10] プロポフォルと、油性成分と、乳化剤と、水とを含む組成物を高圧ホモジナイザーを用いて200MPa以上の圧力条件下にて処理する工程、及び得られた組成物を孔径0.22 μ m以下のフィルターに通すことにより滅菌する工程を含む、請求項1から9の何れか一項に記載のプロポフォル含有水中油型エマルション組成物の製造方法。
- [請求項11] フィルターの材料が、酢酸セルロースである、請求項10に記載の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/076870

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/05(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i 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) A61K31/05, A61K9/107, A61K47/12, A61K47/18, A61K47/20, A61K47/24, A61P23/00 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 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/A	CN 102805728 A (Nanjing Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December 2012 (05.12.2012), entire text (Family: none)	1, 2, 4, 5, 8-11 /6, 7
Y/A	JP 2004-526730 A (Cydex, Inc.), 02 September 2004 (02.09.2004), claims; paragraphs [0003], [0005], [0091] to [0096], [0112] to [0113] & WO 2002/074200 A1 abstract; claims; page 1, lines 13 to 15; page 2, lines 8 to 10; page 25, line 24 to page 26, line 31; page 29, line 28 to page 30, line 9 & US 2003/0055023 A1 & EP 1383445 A1 & CA 2441744 A & AU 2002254309 B & KR 10-2004-0097181 A	1-5, 8-11/6, 7
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 26 November 2015 (26.11.15)		Date of mailing of the international search report 08 December 2015 (08.12.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/076870

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y/A	JP 2012-210315 A (Terumo Corp.), 01 November 2012 (01.11.2012), abstract; claims; paragraph [0006]; examples (Family: none)	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	JP 2006-504771 A (Transform Pharmaceuticals, Inc.), 09 February 2006 (09.02.2006), abstract; claims; paragraphs [0035], [0038]; examples & WO 2004/039326 A2 abstract; claims; page 13, lines 8 to 18; page 14, lines 3 to 7; examples & US 2004/0171691 A1 & EP 1555976 A2 & CA 2503956 A & CN 1708270 A & AU 2003286725 A	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	US 6177477 B1 (George M.M.), 23 January 2001 (23.01.2001), abstract; examples; claims & WO 2000/056364 A1 & EP 1163007 A1 & DE 60001223 D & AU 3909400 A & BR 9286 A & AT 231003 T & CA 2367093 A & DK 1163007 T & ES 2189750 T	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	WO 2006/112276 A1 (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.), 26 October 2006 (26.10.2006), abstract; paragraphs [0029] to [0034], [0038] to [0048] & US 2009/0069445 A1 abstract; paragraphs [0037] to [0043], [0047] to [0061] & EP 1875901 A1 & KR 10-2008-0003860 A & CN 101155580 A	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	JP 2010-534555 A (Shenyang Pharmaceutical University), 11 November 2010 (11.11.2010), abstract; claims; paragraphs [0002], [0030] to [0034]; example 25 & US 2010/0189596 A1 abstract; claims; paragraphs [0002], [0029] to [0038]; example 25 & WO 2009/012718 A1 & EP 2184100 A1 & CN 101091890 A	1-5, 8-11/6, 7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/05(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/24(2006.01)i, A61P23/00(2006.01)i

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. A61K31/05, A61K9/107, A61K47/12, A61K47/18, A61K47/20, A61K47/24, A61P23/00

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 1971-2015年
 日本国実用新案登録公報 1996-2015年
 日本国登録実用新案公報 1994-2015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)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 請求項の番号
Y/A	CN 102805728 A (南京正大天晴制药有限公司) 2012.12.05, 全文 (ファミリーなし)	1, 2, 4, 5, 8-11/6, 7
Y/A	JP 2004-526730 A (サイデックス・インコーポレイテッド) 2004.09.02, 特許請求の範囲、[0003]、[0005]、[0091]-[0096]、 [0112]-[0113] & WO 2002/074200 A1, ABSTRACT, CLAIMS, p.1 Line13-15, p.2 Line8-10, p.25 Line24-p.26 Line 31, p.29 Line28-p.30 Line9 & US 2003/0055023 A1 & EP 1383445 A1 & CA 2441744 A & AU 2002254309	1-5, 8-11/6, 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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 26.11.2015	国際調査報告の発送日 08.12.2015
--------------------------	--------------------------

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) 吉田 佳代子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C	9516
---	---	----	------

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 請求項の番号
	B & KR 10-2004-0097181 A	
Y/A	JP 2012-210315 A (テルモ株式会社) 2012. 11. 01, 要約、特許請求の範囲、[0006]、実施例 (ファミリーなし)	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	JP 2006-504771 A (トランスフォーム・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド) 2006. 02. 09, 要約、特許請求の範囲、[0035]、[0038]、実施例 & WO 2004/039326 A2, Abstract Claims, p.13 Line8-18, p.14 Line3-7, Examples & US 2004/0171691 A1 & EP 1555976 A2 & CA 2503956 A & CN 1708270 A & AU 2003286725 A	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	US 6177477 B1 (George M. M.) 2001. 01. 23, 要約、実施例、特許請求の範囲 & WO 2000/056364 A1 & EP 1163007 A1 & DE 60001223 D & AU 3909400 A & BR 9286 A & AT 231003 T & CA 2367093 A & DK 1163007 T & ES 2189750 T	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	WO 2006/112276 A1 (株式会社大塚製薬工場) 2006. 10. 26, 要約、[0029]-[0034]、[0038]-[0048] & US 2009/0069445 A1, Abstract, [0037]-[0043], [0047]-[0061] & EP 1875901 A1 & KR 10-2008-0003860 A & CN 101155580 A	1-5, 8-11/6, 7
Y/A	JP 2010-534555 A (シェンヤン ファーマシューティカル ユニバーシティ) 2010. 11. 11, 要約、特許請求の範囲、[0002]、[0030]-[0034]、実施例 25 & US 2010/0189596 A1, Abstract, Claims, [0002], [0029]-[0038], Example25 & WO 2009/012718 A1 & EP 2184100 A1 & CN 101091890 A	1-5, 8-11/6, 7