

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3617055号
(P3617055)

(45) 発行日 平成17年2月2日(2005.2.2)

(24) 登録日 平成16年11月19日(2004.11.19)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/06

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/10

請求項の数 2 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-508453
 (86) (22) 出願日 平成10年7月10日(1998.7.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1998/003096
 (87) 国際公開番号 WO1999/002158
 (87) 国際公開日 平成11年1月21日(1999.1.21)
 審査請求日 平成15年4月2日(2003.4.2)
 (31) 優先権主張番号 特願平9-186950
 (32) 優先日 平成9年7月11日(1997.7.11)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000003159
 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
 (74) 代理人 100088546
 弁理士 谷川 英次郎
 (72) 発明者 花村 伸幸
 神奈川県鎌倉市津西1-31-22-A1
 O4
 (72) 発明者 堀内 保秀
 神奈川県鎌倉市手広1111 東レ手広寮
 (72) 発明者 吉井 良二
 本国神奈川県鎌倉市手広1111 東レ手
 広寮

最終頁に続く

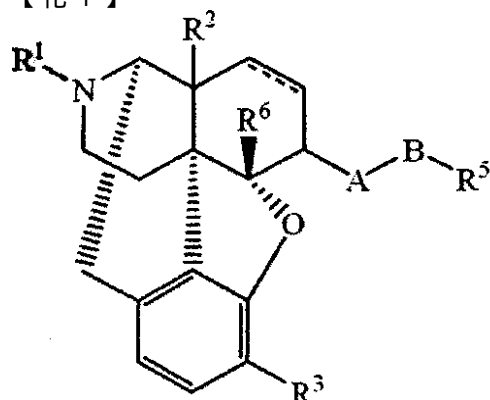
(54) 【発明の名称】 4, 5-エポキシモルヒナン誘導体を含む安定な医薬品組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I)

【化1】



(I)

10

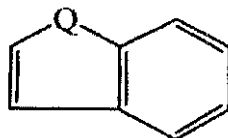
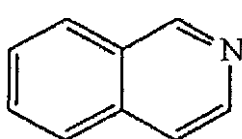
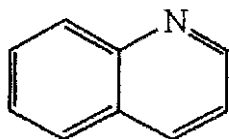
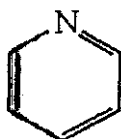
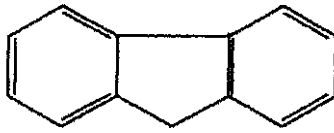
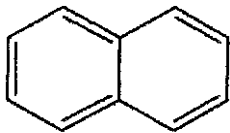
【式中、

は二重結合又は単結合を表し、R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1か

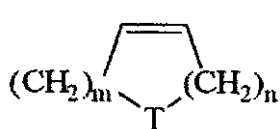
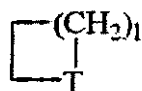
20

ら5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、または $-NR^7R^8$ を表し、 R^7 は水素または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^8 は水素、炭素数1から5のアルキル、または $-C(=O)R^9$ を表し、 R^9 は、水素、フェニル、または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ または $-N(R^4)SO_2-$ （ここでX、Yは各々独立して NR^4 、SまたはOを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なってもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数1から14の直鎖もしくは分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、2重結合および/または3重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖もしくは分岐の飽和または不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格：

【化2】



Q: N, O, S



T: CH, N, S, O
 $l = 0-5$
 $m, n \geq 0$
 $m+n \leq 5$

 R^5 が表す有機基

を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびメ

10

20

30

40

50

チレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表し、 R^6 は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。]で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩と、D-マンニトール、D-ソルピトール、キシリトール、ブドウ糖、およびフルクトースから選ばれる少なくとも1種の糖類を含有することを特徴とする注射剤。

【請求項2】

さらに下記の(1)、(2)または(3)から選ばれる物質の少なくとも1種を含有することを特徴とする請求項1記載の注射剤。

(1) 亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ロンガリット、亜硝酸ナトリウム、L-アスコルビン酸、エリソルビン酸、チオ硫酸ナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、システイン、チオグリセロール、硫酸オキシキノリンから選ばれる水溶性酸化防止剤

10

(2) 没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロール、アスコルビン酸バルミテート、アスコルビン酸ステアレート、ノルジヒドログアヤレト酸、メルカプトベンズイミダゾールから選ばれる脂溶性酸化防止剤

(3) EDTAもしくはその塩、クエン酸もしくはその塩、およびレシチンから選ばれるシネルギスト

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

20

本発明は、4,5-エポキシモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩の安定な医薬品組成物に関する。更に詳しくは、4,5-エポキシモルヒナン誘導体を有効成分とし、水溶性酸化防止剤、脂溶性酸化防止剤、シネルギスト、糖類または界面活性剤を含有させることを特徴とする4,5-エポキシモルヒナン誘導体の安定な医薬品組成物および安定化方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

モルヒネは強力な鎮痛作用を有し、術後疼痛、癌性疼痛等の疾患に用いられている。しかしながら、この薬物は依存形成、呼吸抑制作用、便秘等临床上問題となる重篤な副作用があり、使用にあたっては厳重な管理を必要とする鎮痛薬である。

30

【0003】

近年、中枢で鎮痛作用に関与する受容体として μ 、 κ 、 δ の3つのタイプのオピオイド受容体の存在が明らかにされ、また精神作用を示すオピオイド受容体も知られている。

【0004】

モルヒネにみられるこれらの重篤な副作用は μ 受容体と受容体アゴニスト特有のものであり、 κ 、 δ 受容体アゴニストには見られないといわれている。

【0005】

4,5-エポキシモルヒナン誘導体は、これらモルヒネ様の重篤な副作用を有さず、かつモルヒネ等と交差耐性を持たず、さらに受容体に全く親和性を示さない、強い鎮痛・利尿活性を持つおよび受容体アゴニストであり、有用な鎮痛剤、利尿剤として期待されている(WO93/15081)。

40

【0006】

しかしながら、これらの4,5-エポキシモルヒナン誘導体類は熱、光、酸素に対して化学的に不安定であり、保存時には、低温保存、遮光、不活性ガス置換等の手段をとる必要がある。

【0007】

したがって、これら一連の4,5-エポキシモルヒナン誘導体を安定な形で製剤にすることは極めて有用である。

【0008】

従来、モルヒナン誘導体であるモルヒネの安定化方法としては、例えば、特開平2-1607

50

19のように、モルヒネに塩基性成分を添加し製剤の安定性を改善する試み、また、ナロキソンにチオ硫酸ナトリウム、トコフェロール等の抗酸化剤を組み合わせた安定化医薬組成物（DE29719704）等が知られているが、4,5 - エポキシモルヒナン誘導体類についての安定化組成物ならびに安定化方法は、未だ検討されていない。

【 0 0 0 9 】

【特許文献 1】 W093/15081

【特許文献 2】 特開平 2 - 160719

【特許文献 3】 DE29719704

【 0 0 1 0 】

【発明が解決しようとする課題】

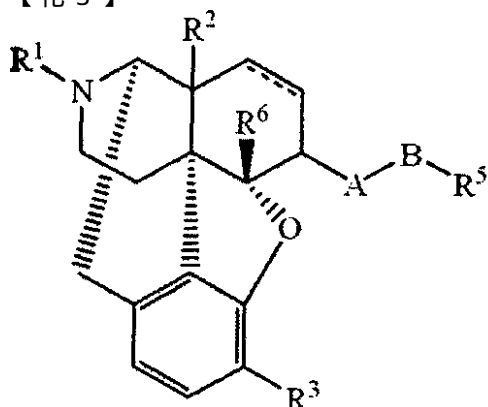
本発明の目的は、この4,5 - エポキシモルヒナン誘導体の安定な医薬品組成物および安定化方法を提供することにある。

【 0 0 1 1 】

【課題を解決するための手段】

本発明は、一般式（ I ）

【化 3】



(I)

【 0 0 1 2 】

【式 中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニル、アリル、炭素数 1 から 5 のフラン - 2 - イルアルキル、または炭素数 1 から 5 のチオフェン - 2 - イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、または $-NR^7R^8$ を表し、 R^7 は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^8 は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または $-C(=O)R^9$ を表し、 R^9 は、水素、フェニル、または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、A は $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N(R^4)-$ または $-N(R^4)SO_2-$ （ここで X、Y は各々独立して NR^4 、S または O を表し、 R^4 は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキル、または炭素数 6 から 12 のアリールを表し、式中 R^4 は同一または異なってもよい）を表し、B は原子価結合、炭素数 1 から 14 の直鎖もしくは分岐アルキレン（ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、2 重結合および/または 3 重結合を 1 から 3 個含む炭素数 2 から 14 の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、

10

20

30

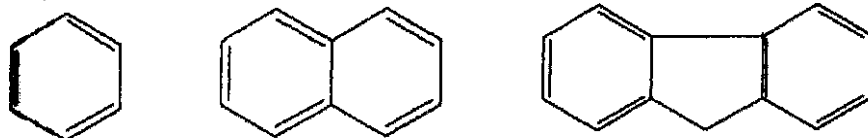
40

50

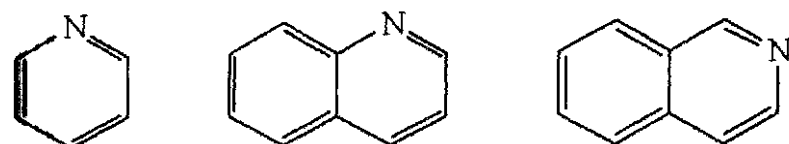
臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖もしくは分岐の飽和または不飽和炭化水素(ただしヘテロ原子は直接Aに結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格:

【0013】

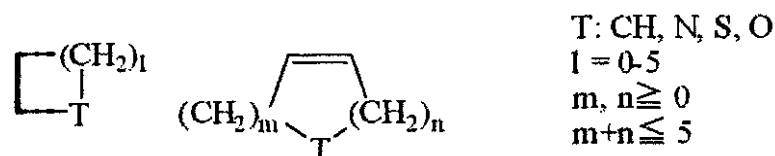
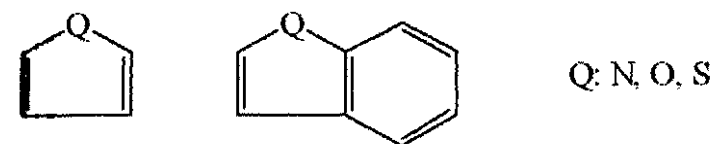
【化4】



10



20



30

R^5 が表す有機基

【0014】

を持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびメチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表し、 R^6 は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。]で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩と、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、ブドウ糖、およびフルクトースから選ばれる少なくとも1種の糖類を含有することを特徴とする注射剤を提供する。

40

【0015】

【発明の実施の形態】

本発明は、特定の化学構造を有する4,5-エポキシモルヒナン誘導体と、少なくとも1種の糖類を含有することを特徴とする安定な医薬品組成物である。

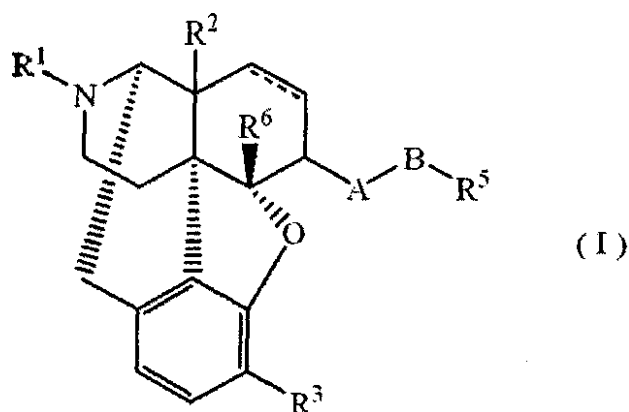
【0016】

本発明に用いられる4,5-エポキシモルヒナン誘導体は、W093/15081に記載されている方法により製造することができる、一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。

【0017】

【化5】

50



10

【 0 0 1 8 】

ここで、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキル、または $-NR^7R^8$ を表し、 R^7 は水素
 または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^8 は水素、炭素数1から5のアルキル、または
 $-C(=O)R^9-$ を表し、 R^9 は、水素、フェニル、または炭素数1から5のアルキルを表
 し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から
 5のアルコキシを表し、Aは $-N(R^4)C(=X)-$ 、 $-N(R^4)C(=X)Y-$ 、 $-N$
 $(R^4)-$ 、または $-N(R^4)SO_2-$ （ここでX、Yは各々独立して NR^4 、SまたはOを表し
 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキル、または炭素数6から12のアリ
 ールを表し、式中 R^4 は同一または異なっているいてもよい）を表し、Bは原子価結合、炭素数
 1から14の直鎖もしくは分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1
 から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ
 、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシおよびフェノキシからなる群から
 選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されているいてもよく、1から3個のメチレ
 ン基がカルボニル基でおきかわっているいてもよい）、2重結合および/または3重結合を1
 から3個含む炭素数2から14の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数
 1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素
 、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ
 およびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されて
 いるいてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているいてもよい）、また
 はチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数
 1から14の直鎖もしくは分岐の飽和または不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接Aに
 結合することはなく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっているいてもよい
 ）を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格：

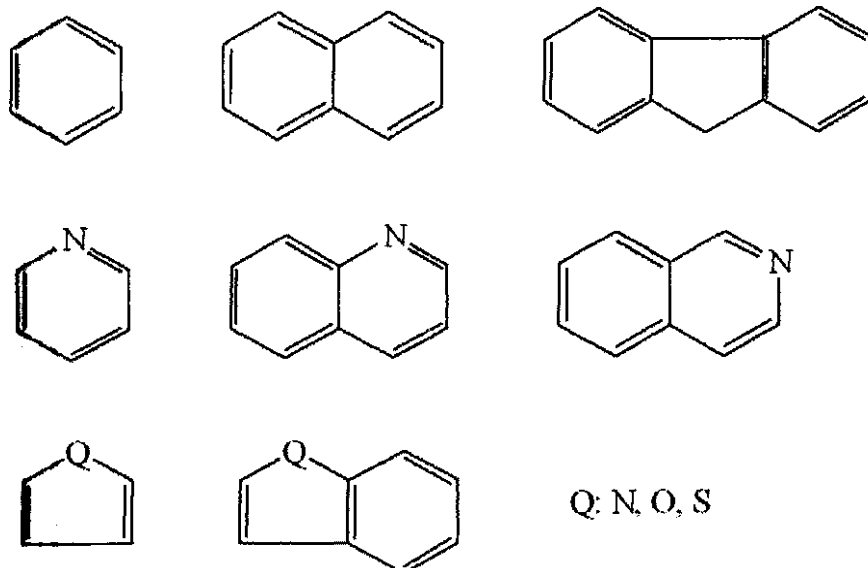
20

30

40

【 0 0 1 9 】

【化6】



Q: N, O, S

T: CH, N, S, O

 $l = 0-5$ $m, n \geq 0$ $m+n \leq 5$ **R⁵が表す有機基****【0020】**

を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびメチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R⁶は水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数1から5のアルカノイルを表す。

【0021】

一般式（I）において、R¹はメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、またはフェネチルが好ましく、シクロプロピルメチルまたはアリルがより好ましい。

【0022】

R²およびR³は各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシ、またはメトキシが好ましい。

【0023】

Aは -N(R⁴)C(=O)-、-N(R⁴)C(=O)O-、-N(R⁴)-、または -N(R⁴)SO₂-（R⁴は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルを表す。）が好ましく、中でも -N(R⁴)C(=O)- または -N(R⁴)C(=O)O-（R⁴は水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルを表す。）が好ましい。

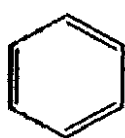
【0024】

Bは炭素数1から3の直鎖アルキレン、-CH=CH-、-C=C-、-CH₂O-、または -CH₂S- が好ましく、中でも炭素数1から3の直鎖アルキレン -CH=CH-、または -C=C- が好ましい。

【0025】

R⁵は水素または下記の基本骨格：

【0026】**【化7】**



Q = O, S

R⁵が表す有機基

【0027】

を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、およびメチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）が好ましい。

10

【0028】

R⁶は水素が好ましい。

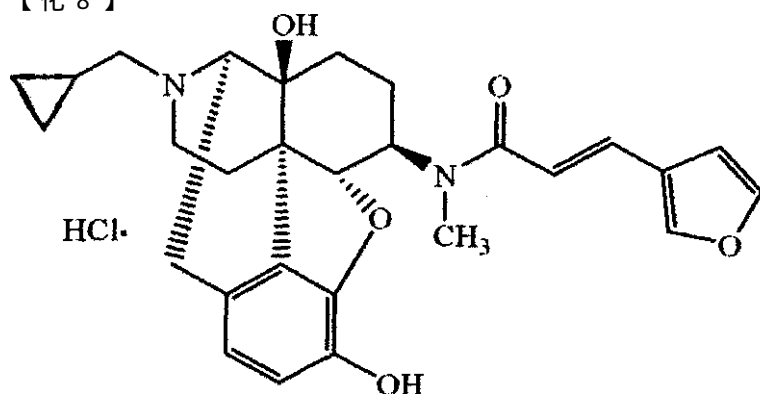
【0029】

特に好ましいのは17-（シクロプロピルメチル）-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-メチル-トランス-3-（3-フリル）アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩（以下、化合物1という）、17-（シクロプロピルメチル）-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-メチル-3-（4-トリフルオロメチルフェニル）プロピオールアミド]モルヒナン塩酸塩（以下、化合物2という）である。

20

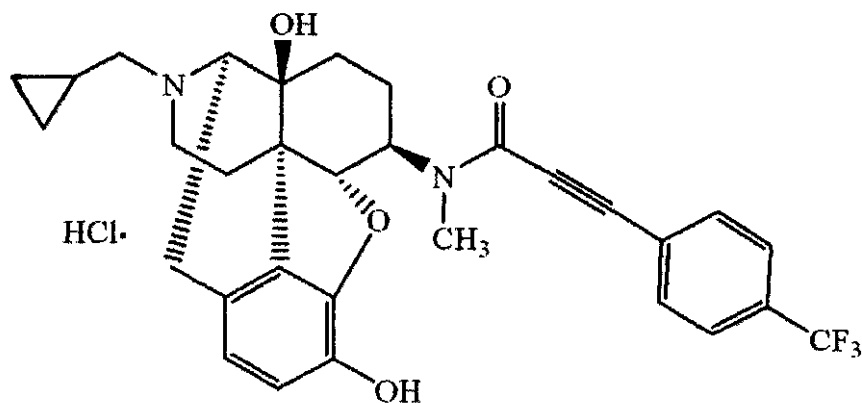
【0030】

【化8】



30

化合物1



40

化合物2

【0031】

薬理的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化

50

水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましいが、もちろんこれに限られるものではない。

【0032】

薬効成分である4,5-エポキシモルヒナン誘導体の配合量に関しては、1医薬品組成物中に占める薬効成分含量は治療効果のある量であればいくらでもよく、例えば0.01~10000 µg/医薬品組成物の範囲とすることができるが、通常は、0.1~1000 µg/医薬品組成物の範囲が好ましい。

10

【0033】

本発明に用いられる糖類は、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、ブドウ糖、およびフルクトースから選ばれる少なくとも1種の糖類である。

【0034】

好ましくは、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、ブドウ糖、フルクトースを単独で、または2種以上の混合物として用いる。また、少なくとも1種の水溶性酸化防止剤、脂溶性酸化防止剤及びシネルギストと混合して用いることもでき、また、界面活性剤と混合して用いることもできる。

【0035】

糖類の配合量は、組成物重量に対して0.01~20重量%、好ましくは0.1~20重量%、特に好ましくは1~20重量%である。

20

【0036】

糖類は、特に注射剤の安定化に有効であることが確認されており、さらに酸化防止剤として水溶性酸化防止剤、脂溶性酸化防止剤またはシネルギストを合わせて用いることにより、より高い安定化効果が得られることも示されている。中でもD-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトール、またはブドウ糖が注射剤の安定化に有効であり、合わせて用いる酸化防止剤としては、水溶性酸化防止剤であるチオ硫酸ナトリウム、シネルギストであるクエン酸が特に好ましい。

【0037】

本発明に用いられる水溶性酸化防止剤として、亜硫酸塩、亜硝酸塩、アスコルビン酸類、チオール誘導体、硫酸オキシキノリン等が、脂溶性酸化防止剤としてフェノール系化合物類、脂溶性ビタミン類、アスコルビン酸エステル類、脂溶性ビタミン類、ノルジヒドログアヤレト酸、メルカプトベンズイミダゾール等が、シネルギストとしてEDTAまたはその塩、クエン酸またはその塩、レシチン等が挙げられる。ここでいうシネルギストとは、それ単独での酸化防止効果は弱い、他の酸化防止剤との組み合わせにより、その作用を増強させるものである。

30

【0038】

具体的には、水溶性酸化防止剤として亜硫酸塩である亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、ロンガリット、亜硝酸塩である亜硝酸ナトリウム、アスコルビン酸類であるL-アスコルビン酸、エリスルビン酸、チオール誘導体であるチオ硫酸ナトリウム、チオリンゴ酸ナトリウム、システイン、チオグリセロールや硫酸オキシキノリン等が挙げられ、チオ硫酸ナトリウムが最も好ましい。

40

【0039】

脂溶性酸化防止剤としては、フェノール系化合物である没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、脂溶性ビタミン類であるトコフェロール、脂溶性ビタミン類であるアスコルビン酸パルミテート、アスコルビン酸ステアレートやノルジヒドログアヤレト酸、メルカプトベンズイミダゾール等が挙げられ、中でも没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールが好ましい。

【0040】

50

シネルギストとしてはEDTAまたはその塩、クエン酸またはその塩、レシチン等を例示することができ、塩としてはナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩またはマグネシウム塩が好ましく用いられる。中でもEDTA、クエン酸が好ましい。

【0041】

上記の水溶性酸化防止剤、脂溶性酸化防止剤およびシネルギストから選ばれる少なくとも1種を酸化防止剤として用いる。また、少なくとも1種の糖類または界面活性剤と混合して用いることもできる。

【0042】

酸化防止剤の配合量は、組成物重量に対して0.00001～10重量%、好ましくは0.001～10重量%、特に好ましくは0.001～1重量%である。

10

【0043】

酸化防止剤は、溶液中に溶解または分散させても、半固形物中あるいは固体中に分散させても十分な効果を発揮することが確認されており、シロップ剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤、ソフトカプセル剤、注射剤、凍結乾燥製剤、軟膏剤、テープ剤、ローション剤、点鼻剤、点眼剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤、硬膏剤、坐剤等の全ての剤形の安定化に有効である。

【0044】

本発明に用いられる界面活性剤は、具体的には、セスキオレイン酸ソルビタン、ラウリン酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、ミリスチン酸グリセリル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等を例示することができる。

20

【0045】

好ましくは、ミリスチン酸グリセリル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルを単独で、または2種以上の混合物として用いる。また、少なくとも1種の水溶性酸化防止剤、脂溶性酸化防止剤、シネルギストまたは糖類と混合して用いることもできる。

【0046】

界面活性剤の配合量は、組成物重量に対して0.0001～20重量%、好ましくは0.001～20重量%、特に好ましくは0.01～10重量%である。

【0047】

界面活性剤は、特に軟膏剤、ゲル剤、テープ剤、ローション剤、点鼻剤、点眼剤、エアゾール剤、坐剤等の外用剤の安定化に有効であることが確認されており、さらに酸化防止剤として水溶性酸化防止剤、脂溶性酸化防止剤、またはシネルギストを合わせて用いることにより、より高い安定化効果が得られることも示されている。中でもミリスチン酸グリセリルまたはポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルが外用剤の安定化に有効であり、合わせて用いる酸化防止剤としては、シネルギストであるクエン酸が特に好ましい。

30

【0048】

本発明の医薬品組成物には必要に応じて、使用可能な賦形剤、結合剤、増粘剤、可溶化剤、溶剤、等張化剤、緩衝剤、保存剤、基剤等の添加剤を加えても良い。

【0049】

本発明において添加剤とは薬学的に許容しうるものであれば特に限定されるものではないが、例えば賦形剤として、乳糖、白糖、ショ糖、ソルビトール、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、ゼラチン、デキストラン、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、増粘剤としてアラビアゴム、ヒアルロン酸ナトリウム、キサンタンガム、溶剤として、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリソルベート80、グリセリン、大豆油、等張化剤として塩化ナトリウム、D-マンニトール、キシリトール、ブドウ糖、溶解補助剤として、シクロデキストリン、非イオン性界面活性剤としてポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、セスキオレイン酸ソルビタン、ラウリン酸ソルビタン、パルミチン酸ソルビタン、オレイン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンノニルフェニルエーテル、緩衝剤として、酒石

40

50

酸、クエン酸、マレイン酸、リン酸、コハク酸、乳酸、酢酸、炭酸水素ナトリウム、ホウ酸、ホウ砂、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、保存剤として、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル、塩化ベンザルコニウム、基剤として、白色ワセリン、ウィテプゾル、プラスチックベース、流動パラフィン等が上げられる。

【0050】

本発明の医薬品組成物は、薬学的に許容される投与形態であれば特に限定されるものではなく、シロップ剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤、ソフトカプセル剤、注射剤、凍結乾燥製剤、軟膏剤、ゲル剤、テープ剤、ローション剤、点鼻剤、点眼剤、エアゾール剤、懸濁剤、乳剤、硬膏剤、坐剤等の全ての剤形に利用可能である。

10

【0051】

【実施例】

以下、本発明の優れた効果を明らかにするため、実施例を用いて説明するが、本発明はこれにより制限されるものではない。

【0052】

実施例 1

処方例 1 に示すように、化合物 1 (10 μ g/mL) に所定量の等張化剤を添加した注射液を得た。試験例 1 ~ 4 および比較例を表 1 に示す。

【0053】

(処方例 1) 注射剤：

化合物 1	1mg
等張化剤	0.9 ~ 5g
注射用蒸留水	適量
合計	100mL

20

【0054】

【表 1】

表 1

実施例 1	剤形	薬物含量	等張化剤	添加量
比較例	注射剤	10 μ g/mL	塩化ナトリウム	0.90%
試験例 1	注射剤	10 μ g/mL	ブドウ糖	5.00%
試験例 2	注射剤	10 μ g/mL	キシリトール	5.00%
試験例 3	注射剤	10 μ g/mL	マンニトール	5.00%
試験例 4	注射剤	10 μ g/mL	D-ソルビトール	5.00%

30

【0055】

安定性試験：試験例 1 ~ 4 および比較例の水溶液を窒素バブリング後、アンプルへ密封した。アンプルを 80 度、7 日間保存後のサンプル中化合物 1 の薬物残存率を HPLC 法 (UV 法) により測定し、加速保存後の安定性を評価した。

【0056】

【表 2】

表 2

実施例 1	等張化剤	添加量	保存条件	薬物残存率 (%)
比較例	塩化ナトリウム	0.09%	密封/80°C/7d	66.6
試験例 1	ブドウ糖	5.00%	密封/80°C/7d	90.3
試験例 2	キシリトール	5.00%	密封/80°C/7d	97.9
試験例 3	マンニトール	5.00%	密封/80°C/7d	98.9
試験例 4	D-ソルビトール	5.00%	密封/80°C/7d	97.4

40

【0057】

表 2 から明らかなように、比較例の塩化ナトリウム等張化剤に比べ、比較例 1 ~ 4 は薬物

50

残存率が著しく高く、注射剤の加速保存において、糖類の等張化剤による顕著な化合物 1 の安定化効果を示した。

【0058】

実施例 2

処方例 2 に示すように、化合物 1 (10 μ g/mL) の 5 % マンニトール水溶液にチオ硫酸ナトリウムを所定量添加した注射液および未添加の注射剤を得た。試験例 1 ~ 4 を表 3 に示す。

【0059】

(処方例 2) 注射剤：

化合物 1	1mg
チオ硫酸ナトリウム	0 ~ 1g
マンニトール	5g
注射用蒸留水	適 量
合 計	100mL

10

【0060】

【表 3】

表 3

実施例 2	剤形	薬物含量	酸化防止剤	添加量
試験例 1	注射剤	10 μ g/mL	None	
試験例 2	注射剤	10 μ g/mL	チオ硫酸ナトリウム	0.10%
試験例 3	注射剤	10 μ g/mL	チオ硫酸ナトリウム	0.50%
試験例 4	注射剤	10 μ g/mL	チオ硫酸ナトリウム	1.00%

20

【0061】

安定性試験：試験例 1 ~ 3 および比較例の水溶液をアンプル密封した。アンプルを 120 度、60 分間加熱滅菌後のサンプル中化合物 1 の薬物純度を HPLC 法 (UV 法) により測定し、滅菌後製剤安定性を評価した。

【0062】

【表 4】

表 4

実施例 2	酸化防止剤	添加量	保存条件	薬物残存率 (%)
試験例 1	None		密封/120°C/60min	98.95
試験例 2	チオ硫酸ナトリウム	0.10%	密封/120°C/60min	99.57
試験例 3	チオ硫酸ナトリウム	0.50%	密封/120°C/60min	99.44
試験例 4	チオ硫酸ナトリウム	1.00%	密封/120°C/60min	99.53

30

【0063】

表 4 から明らかなように、試験例 2 ~ 4 は、酸化防止剤を含まない試験例 1 よりもさらに薬物純度が高く、注射剤の滅菌行程において、チオ硫酸ナトリウムの顕著な化合物 1 の安定化効果を示した。またチオ硫酸ナトリウムの添加量の影響は 0.1 ~ 1.0 % の間で認められずいずれの添加量でも同等の安定化効果をしめした。

40

【0064】

処方例 3 に示すように、化合物 2 (50 μ g/mL) に所定量の等張化剤を添加した注射液を得た。試験例 1 ~ 3 および比較例を表 5 に示す。

【0065】

(処方例 3) 注射剤：

化合物 2	5mg
-------	-----

50

等張化剤 0.9 ~ 5g
 注射用蒸留水 適 量
 合 計 100mL

【 0 0 6 6 】

【表 5】

表 5

実施例 3	剤形	薬物含量	等張化剤	添加量
比較例	注射剤	50 μ g/mL	塩化ナトリウム	0.90%
試験例 1	注射剤	50 μ g/mL	ブドウ糖	5.00%
試験例 2	注射剤	50 μ g/mL	キシリトール	5.00%
試験例 3	注射剤	50 μ g/mL	マンニトール	5.00%

10

【 0 0 6 7 】

安定性試験：試験例 1 ~ 3 および比較例の水溶液をアンプルへ密封した。アンプルを121度、30分間高圧蒸気滅菌後のサンプル中化合物 2 の薬物残存率をHPLC法（UV法）により測定し、滅菌後の薬物安定性を評価した。

【 0 0 6 8 】

【表 6】

表 6

実施例 3	等張化剤	添加量	保存条件	薬物残存率 (%)
比較例	塩化ナトリウム	0.90%	密封/121℃/30min	94.0
試験例 1	ブドウ糖	5.00%	密封/121℃/30min	100.0
試験例 2	キシリトール	5.00%	密封/121℃/30min	98.0
試験例 3	マンニトール	5.00%	密封/121℃/30min	100.0

20

【 0 0 6 9 】

表 6 から明らかなように、比較例の塩化ナトリウム等張化剤に比べ、試験例 1 ~ 3 は薬物残存率が著しく高く、注射剤の高圧蒸気滅菌行程において、糖類の等張化剤による顕著な化合物 2 の安定化効果を示した。

30

【 0 0 7 0 】

【発明の効果】

本発明の4,5 - エポキシモルヒナン誘導体を含む医薬品組成物は、上記試験の結果から明らかなごとく、4,5 - エポキシモルヒナン誘導体の安定性を改善した安定な医薬品製剤であり、さらに、配合比、成分の最適化により著しく安定化される。また、医薬品の形態が異なってもその安定化効果が認められることから、医薬品製造 / 保管時の取扱の改善、投与時の有効性、安全性ならびに使用性の向上につながる可能性を示唆しており、また、様々な剤形、投与ルートを選択、種々の疾患治療への適応拡大が期待できるものである。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/16

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 25/04

(72)発明者 青木 孝夫

国本国神奈川県中郡二宮町緑が丘2 1 7 5

(72)発明者 原 三千雄

神奈川県川崎市麻生区王禅寺1 7 1 4 7 3

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第9 3 / 0 1 5 0 8 1 (WO, A 1)

国際公開第9 5 / 0 0 3 3 0 8 (WO, A 1)

特開平0 2 - 0 0 0 6 9 3 (JP, A)

原徹, 実用医薬品添加物, 株式会社化学工業社, 1 9 7 4年 3月 5日, pages29-32,47-52,217-223,259-261

PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology, 第4 8巻, 第4号, pages 2 0 5 - 21 0, 1 9 9 4年

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, D B名)

A61K 31/485,9/06,9/08,47/02,47/10,47/12,47/14,47/16,47/22,47/36

A61P 25/04

CA(STN)