

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号
特開2022-155560
(P2022-155560A)

(43)公開日 令和4年10月13日(2022.10.13)

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/724 (2006.01)

A 6 1 J 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/724

A 6 1 J 1/00

A 6 1 P 21/00

テーマコード(参考)

4 C 0 4 7

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 請求項の数 10 O L (全17頁)

(21)出願番号 特願2022-53967(P2022-53967)
 (22)出願日 令和4年3月29日(2022.3.29)
 (31)優先権主張番号 特願2021-56561(P2021-56561)
 (32)優先日 令和3年3月30日(2021.3.30)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 日本国(JP)

(71)出願人 591166400
 富士製薬工業株式会社
 東京都千代田区三番町5番地7号
 (74)代理人 100141139
 弁理士 及川 周
 100147267
 弁理士 大槻 真紀子
 100175824
 弁理士 小林 淳一
 鈴木 健太
 富山県富山市水橋中村447番地1 富士製薬工業株式会社研究開発センター内
 (72)発明者 石橋 知子
 富山県富山市水橋中村447番地1 富士製薬工業株式会社研究開発センター内
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 スガマデクスの光分解抑制方法

(57)【要約】

【課題】本発明は、スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物の光分解を抑制するための方法、及び、当該方法を利用して製造された、スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物が容器に収容された医薬製剤を提供することを課題とする。

【解決手段】スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物が、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容されている、容器収容医薬製剤、及びスガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下である容器に収容する、スガマデクスの光分解抑制方法。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物が、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下である容器に収容されている、容器収容医薬製剤。

【請求項 2】

前記容器が、内部に収容されている前記医薬用組成物を、前記容器の外側からヒトが目視可能である、請求項1に記載の容器収容医薬製剤。

【請求項 3】

前記容器が、波長300nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下である、請求項1又は2に記載の容器収容医薬製剤。

10

【請求項 4】

前記有効成分がスガマデクスナトリウムである、請求項1～3のいずれか一項に記載の容器収容医薬製剤。

【請求項 5】

スガマデクスの純度が97%以上である、請求項1～4のいずれか一項に記載の容器収容医薬製剤。

【請求項 6】

スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容する、容器収容医薬製剤の製造方法。

20

【請求項 7】

前記容器収容医薬製剤に、総照度1,200,000lux・h、総近紫外照射エネルギー280W・h/m²の光を照射した後に、前記医薬用組成物中のスガマデクスのジスルホキシド体の含有率(%)が0.4%以下に抑えられている、請求項6に記載の容器収容医薬製剤の製造方法。

【請求項 8】

スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容する、スガマデクスの光分解抑制方法。

【請求項 9】

スガマデクスのジスルホキシド体の生成を抑制する、請求項8に記載のスガマデクスの光分解抑制方法。

30

【請求項 10】

スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容して、スガマデクスのジスルホキシド体の生成を抑制する、方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物が容器に収容された医薬製剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

スガマデクスナトリウム(octakis(6-S-(2-carboxyethyl)-6-thio)cyclomaltooctaose octasodium salt: CAS No. 343306-79-6)は、-シクロデキストリンの誘導体であり、臨床上、筋弛緩回復剤の有効成分として麻酔科領域で使用されている。スガマデクスナトリウムは、非脱分極性麻酔用筋弛緩剤に対する拮抗剤であり、ロクロニウム臭化物又はベクロニウム臭化物による筋弛緩状態から回復させる効果を奏する(非特許文献1)。

40

【0003】

スガマデクスナトリウムは、一般的に、腹部又は胸部手術において、患者の麻酔状態を確認しながら適宜投与される注射剤である。使用時に容器中の薬液が視認できることが重

50

要であり、通常、無色透明なバイアルに収容されている。ただし、スガマデクスナトリウムは光安定性が低いため、当該透明バイアルは、光を透過させない紙箱に収容され、遮光下で室温保存される（非特許文献1）。

【0004】

スガマデクスナトリウムと同様に光安定性が低い医薬製剤については、遮光性の外容器に収容する以外にも、褐色や金属製の容器に直接収容される場合もある。しかし、遮光性容器に収容された場合、外部から薬液や異物の有無を確認することが困難な場合もあり、臨床上は使用し難い。そこで、光安定性と外部からの視認性の両方を満たすために、例えば、特許文献1には、紫外線で分解されやすいトラニラストを、波長350～450nmの光線を遮断する遮光手段が施されている透明包装体に入れてなる透明包装体入り医薬製剤とすることが開示されている。10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2016-65088号公報

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】MSD株式会社、「筋弛緩回復剤ブリディオン（登録商標）静注200mg スガマデクスナトリウム注射液 医薬品インタビューフォーム」、2019年5月改訂（改訂第9版）20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

スガマデクスは、手術中、患者の状態に応じて必要な時に速やかに投与できるよう、手術室に準備される。そのため、外容器から取り出された後、投与までの間、スガマデクスは手術室の照明に曝されている。しかし、患者へ投与されるスガマデクスはできるだけ光分解されていないものが望ましいことは当然であり、実際に患者に投与される直前まで、スガマデクスの光による分解は抑制されることが好ましい。

【0008】

本発明は、スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物の光分解を抑制するための方法、及び、当該方法を利用して製造された、スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物が容器に収容された医薬製剤を提供することを目的とする。30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、スガマデクスを、波長400nm以下の光をカットした条件下、波長500nm以下の光をカットした条件下、全ての波長をカットしない条件下で曝光させて、保存安定性を調べたところ、波長500nm以下の光をカットした条件下では、内容物の視認性が損なわれることなく、ほとんど分解物が観測されず、非常に保存安定性が高いことを見出し、本発明を完成させた。

【0010】

すなわち、本発明は、以下の発明を提供するものである。

[1] スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物が、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下である容器に収容されている、容器収容医薬製剤。

[2] 前記容器が、内部に収容されている前記医薬用組成物を、前記容器の外側からヒトが目視可能である、前記[1]の容器収容医薬製剤。

[3] 前記容器が、波長300nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下である、前記[1]又は[2]の容器収容医薬製剤。

[4] 前記有効成分がスガマデクスナトリウムである、前記[1]～[3]のいずれかの容器収容医薬製剤。

[5] スガマデクスの純度が97%以上である、前記[1]～[4]のいずれかの容器

10

20

30

40

50

収容医薬製剤。

【6】スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容する、容器収容医薬製剤の製造方法。

【7】前記容器収容医薬製剤に、総照度1,200,000lux・h、総近紫外照射エネルギー280W・h/m²の光を照射した後に、前記医薬用組成物中のスガマデクスのジスルホキシド体の含有率(%)が0.4%以下に抑えられている、前記【6】の容器収容医薬製剤の製造方法。

【8】スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容する、スガマデクスの光分解抑制方法。

【9】スガマデクスのジスルホキシド体の生成を抑制する、前記【8】のスガマデクスの光分解抑制方法。 10

【10】スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容して、スガマデクスのジスルホキシド体の生成を抑制する、方法。

【発明の効果】

【0011】

本発明に係る容器収容医薬製剤は、スガマデクスを有効成分とする医薬用組成物を、その分解に寄与する400nm以上500nm以下の波長の光がカットされた容器に直接収容されているため、遮光性の外包装容器から開封された状態で手術室に置かれていた場合でも、手術中に照明による光分解を抑制することができる。 20

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】実施例1において、白紙に黒字で「スガマデクス」と印字された紙を、UV cut 500で包装された透明ガラス容器の奥に設置し、当該ガラス容器越しにカメラで撮影した画像である。

【図2】実施例1において、光照射前のフィルム包装なしのスガマデクス充填済ガラス容器内のスガマデクス溶液のクロマトグラムである。

【図3】実施例1において、光照射後のUV cut 400のフィルム包装有りのスガマデクス充填済ガラス容器内のスガマデクス溶液のクロマトグラムである。

【図4】実施例1において、光照射後のUV cut 500のフィルム包装有りのスガマデクス充填済ガラス容器内のスガマデクス溶液のクロマトグラムである。 30

【図5】実施例1において、光照射後のフィルム包装なしのスガマデクス充填済ガラス容器内のスガマデクス溶液のクロマトグラムである。

【図6】実施例2において、光照射後の完全遮光したスガマデクス充填済ガラス容器内のスガマデクス溶液のクロマトグラム(A)、及び、光照射後のフィルム包装なしのスガマデクス充填済ガラス容器内のスガマデクス溶液のクロマトグラム(B)である。

【図7】実施例2において、図6(A)のクロマトグラムと図6(B)のクロマトグラムを比較し、光照射によりフィルム包装なしのスガマデクス充填済ガラス容器内で最も増加したピークのみを分取したクロマトグラムである。

【図8】実施例2において、スガマデクス標準品の質量分析の結果(A)、及び、図7のクロマトグラムにおける18.288分のピークの化合物の質量分析の結果(B)を、示した図である。 40

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明に係る容器収容医薬製剤は、スガマデクス又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬用組成物を、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下である容器に収容されることを特徴とする。スガマデクスの薬学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等の無機塩が挙げられる。本発明に係る容器収容医薬製剤に収容される医薬用組成物(以下、「本発明に係る医薬用組成物」ということがある)の有効成分としては、スガマデクスナトリウムが特に好ましい。 50

スガマデクス又はその塩は、例えば、特表2019-510128号公報、特表2019-526625号公報等に記載されている方法で合成することができる。

【0014】

本発明に係る医薬用組成物は、有効成分であるスガマデクス又はその薬理学的に許容される塩（以下、スガマデクス等）に、製剤上の必要に応じて、溶剤、溶解補助剤、緩衝剤、pH調整剤、懸濁化剤、乳化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、矯味矯臭剤、着色剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、流動化剤等を配合して製剤化される。これらの添加剤は、医薬品の製造において通常使用される各種の添加剤の中から適宜選択して用いることができる。また、当該医薬用組成物は、本発明に係るスガマデクス等以外の他の有効成分を含有していてもよい。

10

【0015】

本発明に係る医薬組成物は、静脈注射等が可能な液状組成物であり、注射剤の一般的な製法により、製造することができる。例えば、有効成分であるスガマデクス等とその他の添加剤とを注射用水に混合して製造することができる。製造された医薬組成物は、バイアルやシリンジ等の容器に充填した後に高温・高圧下で滅菌してもよく、ろ過滅菌により無菌化した後に、バイアルやシリンジ等の容器に充填してもよい。

20

【0016】

本発明に係る医薬用組成物が収容される容器は、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下、好ましくは5%以下、より好ましくは2%以下である。波長400nm以上500nm以下の波長が、スガマデクス等の光分解の主な原因となる光であり、当該範囲内の波長の光を遮断することにより、スガマデクス等の光安定性が顕著に改善される。当該容器としては、特に、波長300nm以上500nm以下の平均光透過率が好ましくは10%以下、より好ましくは5%以下、さらに好ましくは2%以下である。

20

【0017】

本発明に係る医薬用組成物が収容される容器は、さらに、内部に収容されている医薬用組成物を、前記容器の外側からヒトが目視可能である容器が好ましい。本発明に係る医薬用組成物を、容器の外部から視認できることにより、薬液や異物の有無等を、容易に調べることができる。当該容器としては、波長500nm以上700nm以下の範囲の光の平均光透過率が好ましくは40%以上、より好ましくは50%以上、さらに好ましくは80%以上、よりさらに好ましくは90%以上であるものが好ましい。また、本発明に係る医薬用組成物が収容される容器は、内部に収容されている医薬用組成物が容器外部から視認可能であれば、無色透明であってもよく、着色されていてもよい。例えば、褐色等に着色された透明ガラスからなり、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下のガラス容器は、本発明に係る医薬用組成物が収容される容器として使用できる。

30

【0018】

このような容器としては、例えば、無色透明容器の外表面を、波長400nm以上500nm以下の光はカットするが、500nm超の光はカットしない可撓性樹脂フィルム等で被覆した容器や、波長300nm以上500nm以下の光はカットするが、500nm超の光はカットしない可撓性樹脂フィルム等で被覆した容器が挙げられる。その他、波長400nm以上500nm以下、好ましくは波長300nm以上500nm以下の光を充分にカット可能な透明樹脂組成物から成型された容器であってもよい。可撓性樹脂フィルム等による容器外表面の被覆や、透明樹脂組成物からの成型は、常法により行うことができる。

40

【0019】

後記実施例1に示すように、スガマデクスは光照射により、様々な分解物が生じる。これに対して、本発明に係る医薬用組成物は、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容されているため、スガマデクスの光分解が顕著に抑制されている。本発明に係る医薬用組成物は、スガマデクスの純度が、95%以上であり、好ましくは96%以上であり、より好ましくは97%以上である。

50

【0020】

スガマデクスの光照射により生じる主たる分解物の1つが、スガマデクスのジスルホキシド体である。スガマデクスのジスルホキシド体は、波長400nm以上500nm以下の光によって生じやすい。このため、波長400nm以上500nm以下の平均光透過率が10%以下の容器に収容されている本発明に係る医薬用組成物は、スガマデクスのジスルホキシド体の生成が顕著に抑制されている。例えば、本発明に係る医薬用組成物は、総照度1,200,000lux・h、総近紫外照射エネルギー280W・h/m²の光を照射した後でも、スガマデクスのジスルホキシド体の含有率(%)が0.4%以下にまで抑えられている。

【0021】

なお、本発明及び本願明細書において、「スガマデクスの光分解物」とは、スガマデクスに光を照射した場合にスガマデクスが化学変化によりスガマデクス以外の物質に改変されて得られる物質を意味する。すなわち、「スガマデクスの光分解物」は、スガマデクスよりも分子量が小さい物質だけではなく、スガマデクスよりも分子量が大きい物質も含む。

【0022】

医薬組成物中のスガマデクスの純度は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を行い、得られたクロマトグラムに基づき、標準溶液を用いた検量線法で求めることができる。HPLCは、オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したカラムを使用し、移動相として、リン酸緩衝液/メタノール/アセトニトリルを用いて実施することができる。スガマデクスの純度(%)は、後記実施例に記載の方法で求めることができる。

【0023】

本発明に係る医薬用組成物が収容される容器の形状は、特に限定されるものではなく、例えば、注射剤、スプレー剤等が一般的に収容されている容器の中から適宜選択して用いることができる。当該容器としては、アンプル、バイアル、シリンジ、カートリッジ等が挙げられる。

【0024】

本発明に係る容器収容医薬製剤は、遮光性の外容器に収容されていてもよい。当該遮光性の外容器としては、紙製容器、アルミ製の包装袋等が挙げられる。

【0025】

本発明に係る容器収容医薬製剤は、哺乳動物に投与されるものであることが好ましく、ヒトや、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、ハムスター、サル、ヒツジ、ウマ、ウシ、ブタ、ロバ、イヌ、ネコ等の家畜や実験動物に投与されるものであることがより好ましく、ヒトに投与されるものであることがさらに好ましい。

【0026】

本発明に係る容器収容医薬製剤は、主に、麻酔科領域で、筋弛緩剤を投与された患者に投与される。その投与量は、スガマデクスによる筋弛緩回復作用を奏するために充分な量であればよく、投与対象の生物種、性別、年齢、体重、使用された筋弛緩剤の種類や筋弛緩状態等によって異なる。例えば、成人(体重60kgとして)に対しては、スガマデクスの投与量が2~16mg/kg(体重)となるように投与することができる。

【実施例】

【0027】

次に実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

【0028】

【実施例1】

滅菌済スガマデクスナトリウムを収容した透明ガラス容器(スガマデクス充填済ガラス容器)を、500nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルム又は400nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルムで包装した後、光照射して、容器内のスガマデクスの光分解を調べた。対照として、可撓性樹脂フィルムで包装せずにスガマデクス充填済ガラス

10

20

30

40

50

容器についても同様に、光照射し、スガマデクスの光分解を調べた。

【0029】

(1) 薬液の調製

スガマデクスナトリウムを日局注射用水グレードの水に溶かし、塩酸溶液、必要に応じて水酸化ナトリウム溶液を適量添加し、pHを7~8に調整し、スガマデクスとして100mg/mLの水溶液を調製した。

【0030】

(2) 無菌化

前記(1)で調製したスガマデクス溶液を、濾過滅菌又は高圧蒸気滅菌にて無菌化した。

10

【0031】

(濾過滅菌の場合)

前記(1)で調製したスガマデクス溶液を、孔径0.22μm、ポリエーテルスルホン材質の濾過フィルター(ザルトリウス社製)を用いて無菌濾過した。濾過された溶液は、無菌環境下でガラス容器に充填した。

【0032】

(高圧蒸気滅菌の場合)

前記(1)で調製したスガマデクス溶液を、孔径0.22μm、ポリエーテルスルホン材質の濾過フィルター(ザルトリウス社製)を用いて濾過した。濾過された溶液をガラス容器に充填した後、高圧蒸気滅菌機にて品温121.1、15分間を担保する条件で、滅菌した。

20

【0033】

(3) 遮光処理

スガマデクス充填済ガラス容器を12本準備し、このうち3本を500nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルムで包装し、3本を400nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルムで包装した。残る6本は、フィルムによる包装をせず、そのまま以降の実験に用いた。

【0034】

500nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルムとして、500nmまでの光を98%カットする橙色の透明(半透明)の可撓性樹脂フィルム「カボラUVカットフィルム500」(マイワパックス社製)(以下、「UV cut 500」)を用い、400nmまでの光をカットする無色透明の可撓性樹脂フィルムとして、400nmまでの光を98%カットする可撓性樹脂フィルム「カボラUVカットフィルム400」(マイワパックス社製)(以下、「UV cut 400」)を用いた。どちらのフィルムで包装したスガマデクス充填済ガラス容器も、充填されている薬液が、容器の外側から目視で確認することができた。図1に、白紙に黒字で「スガマデクス」と印字された紙を、UV cut 500で包装された透明ガラス容器の奥に設置し、当該ガラス容器越しにカメラで撮影した画像を示す。当該画像が示すように、UV cut 500で包装した容器は、容器内部を目視で確認でき、内容物の視認性が良好であった。

30

【0035】

(4) 光照射

前記(3)の後、これらのスガマデクス充填済ガラス容器のうち、フィルム包装をしなかった6本のうちの3本を除いた全てに対して、光照射を行った。光照射は、ICH Q1Bガイドライン(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に準じ、総照度1,200,000lux·h、総近紫外照射エネルギーが280W·h/m²、保管温度及び湿度はなりゆきで、行った。

40

【0036】

(5) スガマデクスの純度の測定

それぞれのスガマデクス充填済ガラス容器(サンプル)について、内容物をHPLCで定量的に分析した。HPLCは、下記の条件で行った。なお、供試した試料溶液としては

50

、サンプルを20倍希釈した液（スガマデクスとして5mg/mL）を用いた。

【0037】

(HPLC)

検出器：紫外吸光度計(210nm)

カラム：オクタデシルシリル化シリカゲル(YMC Pack Pro C18、3μm、4.6×250mm)

カラム温度：40

移動相A：10mM リン酸緩衝液(pH2)

移動相B：メタノール/アセトニトリル(95:5(v/v))

移動相の送液：移動相A及び移動相Bの混合比を表1に記載の通りに変えて濃度勾配制御した。 10

移動相の流量：0.95mL/分

【0038】

【表1】

注入後の時間(分)	移動相A(v/o %)	移動相B(v/o %)
0~4	65	35
4~8	65→60	35→40
8~27	60	40
27~85	60→50	40→50
85~90	50	50
90~95	50→35	50→65
95~105	35	65

【0039】

HPLCにより得られたクロマトグラムに基づき、スガマデクスの純度を、標準溶液を用いた検量線法により求めた。標準溶液は、各サンプルの試料溶液を1000倍希釈して調製した溶液（スガマデクスとして0.005mg/mL、試料溶液の0.1%濃度）とした。スガマデクスの純度は、下記式により算出した。なお、クロマトグラム中、スガマデクスのピークは、スガマデクスナトリウムの標品を用いて同定した。 20

【0040】

[スガマデクスの純度(%)]=100-[各サンプルのクロマトグラムのスガマデクスを除く全ピークのピーク面積の総和]/[標準溶液のスガマデクスのピーク面積]×100/1000

【0041】

各サンプルのクロマトグラムを図2～5に示す。図2は、光照射前のサンプル、図3は、UV cut 400のフィルム包装有りのサンプルを光照射したもの、図4は、UV cut 500のフィルム包装有りのサンプルを光照射したもの、図5は、フィルム包装なしのサンプルを光照射したものの結果である。図2～5の各図において、(A)は標準溶液のクロマトグラムであり、(B)は試料溶液のクロマトグラムである。さらに、各クロマトグラムのピークとその面積の測定結果を表2～9に示す。 40

【0042】

【表2】

光照射前のフィルム包装なしのサンプル (標準溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	42.148	21893	59416

【0043】

20

30

40

50

【表3】

光照射前のフィルム包装なしのサンプル (試料溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	4. 615	70997	19657
2	14. 150	10695	58313
3	18. 276	5513	49438
4	19. 207	1455	52370
5	22. 887	35821	39362
6	24. 575	35572	37728
7	26. 780	2164	41024
8	28. 111	2720	40226
9	29. 528	174073	33197
10	37. 640	6481	31739
11	40. 235	7732	56127
12	41. 262	25208152	13922
13	46. 738	7587	85034
14	57. 560	14672	123874
15	63. 384	20651	13407
16	65. 506	79202	140755

10

20

【0044】

【表4】

光照射後のUV cut 400 フィルム包装有りのサンプル (標準溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	42. 012	21349	58354

【0045】

30

40

50

【表5】

光照射後のUV cut 400 フィルム包装有りのサンプル (試料溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	4.616	69374	19568
2	13.466	3660	0
3	14.192	35915	43487
4	14.662	19627	39133
5	15.124	5794	0
6	15.828	2724	0
7	16.201	15167	51560
8	16.785	5852	0
9	17.007	12546	34923
10	17.595	14462	47014
11	18.274	144900	48586
12	19.218	29428	45712
13	22.388	1448	51701
14	22.876	42106	39952
15	24.562	44309	37814
16	26.676	2381	36155
17	28.080	2564	41107
18	29.519	171834	33291
19	37.605	6585	31341
20	40.222	7601	55575
21	41.250	24811369	14098
22	46.731	8070	86053
23	57.525	17713	127168
24	63.313	19601	14391
25	65.481	67583	136682

10

20

30

【0046】

【表6】

光照射後のUV cut 500 フィルム包装有りのサンプル (標準溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	42.128	21407	58154

【0047】

40

50

【表7】

光照射後のUV cut 500 フィルム包装有りのサンプル (試料溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	4. 616	69758	19506
2	14. 176	15364	47424
3	14. 676	7574	19890
4	15. 097	3959	0
5	16. 204	3256	52831
6	17. 016	1870	0
7	17. 600	3054	51819
8	18. 280	31504	49308
9	19. 221	6538	47147
10	22. 885	37754	39694
11	24. 573	39598	37649
12	26. 722	2200	38435
13	28. 106	2686	40414
14	29. 533	172988	32997
15	37. 645	6851	30208
16	40. 246	7590	55929
17	41. 274	24949124	14005
18	46. 753	9500	82395
19	57. 549	15792	124872
20	63. 358	19563	13679
21	65. 503	71773	137622

【0048】

【表8】

光照射後のフィルム包装なしのサンプル (標準溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	42. 009	20651	57929

【0049】

10

20

30

40

50

【表9】

光照射後のフィルム包装なしのサンプル (試料溶液)			
ピーク#	保持時間(分)	面積	理論段数
1	4. 613	58457	19685
2	5. 871	1641	18728
3	13. 422	6646	34365
4	14. 176	52651	47997
5	14. 636	31541	47486
6	15. 136	7122	0
7	15. 787	4460	0
8	16. 169	30491	54159
9	16. 746	10007	0
10	16. 970	24121	40199
11	17. 556	28960	48853
12	18. 229	314702	48494
13	19. 169	61507	45695
14	22. 233	1557	42146
15	22. 815	54394	39765
16	24. 492	58836	37535
17	27. 992	2588	41807
18	29. 420	169970	33132
19	37. 473	6072	32042
20	40. 082	8015	53660
21	41. 127	24548829	14083
22	46. 576	7761	83395
23	54. 424	4591	120089
24	57. 385	24877	123198
25	63. 225	21528	14157
26	65. 343	49025	125816

【0050】

光照射前のサンプルと、光照射後のフィルム包装をしていないサンプルのクロマトグラムを比較したところ、曝光前には検出されず、曝光後に増加しているピークが多数検出された。光照射後のサンプルのクロマトグラムのうち、光照射前のサンプルのクロマトグラムでは検出されていないピークと、光照射前のサンプルのクロマトグラムよりも大きくなったピークは、スガマデクスナトリウムの光分解の生成物のピークと推定された。光照射前及び光照射後のサンプルのクロマトグラムの結果から、スガマデクスが光照射により分解されたことが確認された。

【0051】

各サンプル (n = 3) について、スガマデクス以外の物質の総量の割合(%)と、スガマデクスの純度(%)の測定結果を表10に示す。

【0052】

【表10】

評価項目	曝光前		曝光後	
	フィルム無し	UV500 cut	UV400 cut	フィルム無し
スガマデクス以外の物質の総量の割合	2.14 %	2.45 %	3.52 %	5.12 %
スガマデクスの純度	97.86 %	97.55 %	96.48 %	94.88 %

10

20

30

40

50

【0053】

表10に示すように、フィルムで包装していないサンプルでは、光照射によりスガマデクス以外の物質の総量が、光照射前の2.14%から5.12%にまで増大していた。これに対して、フィルム包装したサンプルでは、スガマデクス以外の物質の総量の増大が抑えられており、スガマデクスの残存率が高かった。特に、UV cut 400のフィルム包装有りのスガマデクス充填済ガラス容器よりも、UV cut 500のフィルム包装有りのスガマデクス充填済ガラス容器のほうが、スガマデクスの純度が高く、光分解生成物の増加を抑制する効果が顕著に高かった。これらの結果から、400~500nmの波長の光が、スガマデクスの品質変化への寄与が大きいことが示唆された。

【0054】

10

[実施例2]

光照射により生成されるスガマデクスの分解物のうち、主要な物質の同定を試みた。

具体的には、まず、実施例1と同様にしてスガマデクス充填済ガラス容器を2本製造し、このうち1本を紙製箱の中に収容し、さらにアルミニウムホイルで覆って完全遮光した状態とし、残る1本はそのままの状態として、光照射実験を行い、光照射後の内容物をHPLCで定量的に分析した。光照射実験及びHPLCは、実施例1と同様にして行った。

【0055】

20

各サンプルのクロマトグラムを図6に示す。図6(A)は、完全遮光したサンプルを光照射したもの、図6(B)は、フィルム包装なしのサンプルを光照射したものの結果である。図7は、光照射により、フィルム包装なしのサンプルにおいて最も増加した類縁物質を分取したピークであり、18.288分にピークが確認されている。

【0056】

図7の18.288分のピークの化合物(スガマデクスの光分解物)について、質量分析を行い、スガマデクス標準品の質量分析結果と比較した。スガマデクス標準品の質量分析の結果を図8(A)に、図7のクロマトグラムにおける18.288分のピークの化合物の質量分析の結果を図8(B)に示す。質量分析の結果、スガマデクス標準品の質量は2000.3924であり、スガマデクスの光分解物の質量は2032.3846であった。

【0057】

30

スガマデクスの光分解物は、スガマデクスに比べて分子量が32増加していたことから、スガマデクスに2個酸素原子が結合した化合物(スガマデクスのジスルフィド体)であると推察された。

【0058】

次いで、このスガマデクスのジスルフィド体が、500nmまでの光をカットした状態と400nmまでの光をカットした状態で光照射した場合にどの程度まで生成が抑制されるかを調べた。

【0059】

40

具体的には、まず、実施例1と同様にしてスガマデクス充填済ガラス容器を9本製造し、このうち3本を500nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルムで包装し、3本を400nmまでの光をカットする可撓性樹脂フィルムで包装した。残る3本は、フィルムによる包装をせず、そのまま以降の実験に用いた。

【0060】

次いで、これら9本のスガマデクス充填済ガラス容器に対して、実施例1と同様にして、光照射実験を行い、光照射後の内容物をHPLCで定量的に分析した。各サンプル($n=3$)について、このHPLCで得られたクロマトグラムから、実施例1と同様にして、スガマデクス以外の物質の総量の割合(%)と、スガマデクスの純度(%)を測定した。さらに、当該クロマトグラムから、スガマデクスのジスルフィド体のピーク面積結果を得て、スガマデクスのジスルフィド体の割合(%)を求めた。測定結果を表11に示す。

【0061】

50

[スガマデクスのジスルフィド体の割合(%)] = [スガマデクスのジスルフィド体のピ

ークのピーク面積] / [標準溶液のスガマデクスのピーク面積] × 100 / 1000

【0062】

【表11】

評価項目	曝光後		
	UV500 cut	UV400 cut	フィルム無し
スガマデクスジスル フィド体の割合 (n=3)	0.10 %	0.59 %	1.38 %
	0.10 %	0.59 %	1.18 %
	0.11 %	0.58 %	1.31 %

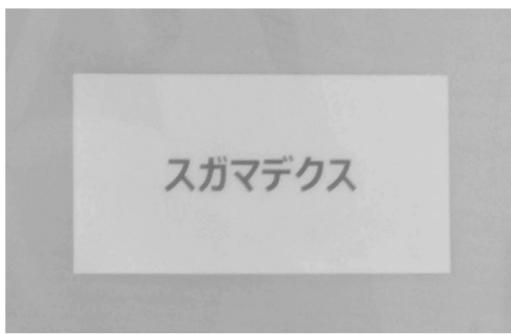
10

【0063】

表11に示すように、スガマデクスのジスルフィド体は、400 nmまでの光をカットしたサンプルでは、フィルム包装なしのサンプルの半分程度は生成されてしまっていたのに対して、500 nmまでの光をカットしたサンプルではほとんど生成されていなかった。これらの結果から、スガマデクスの光分解を抑制するためには、波長400 nm以上500 nm以下の波長の光を遮断することが重要であることがわかった。

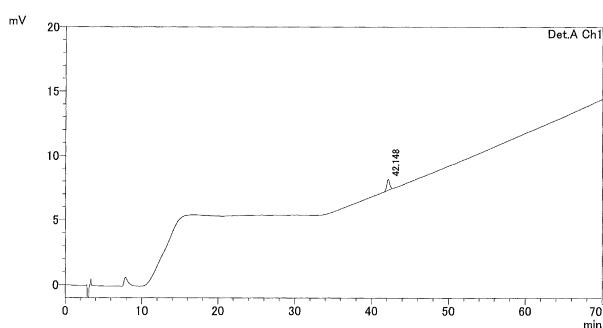
【図面】

【図1】



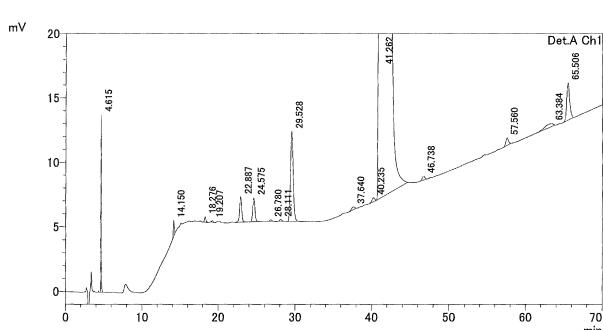
【図2】

(A)



20

(B)



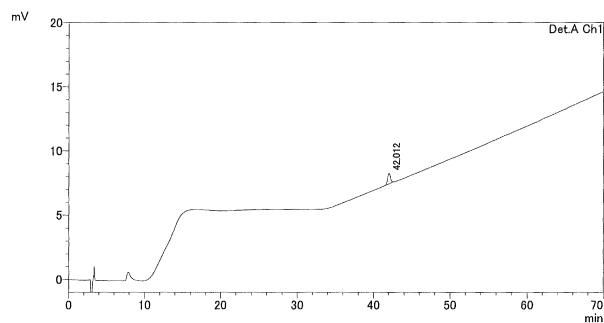
30

40

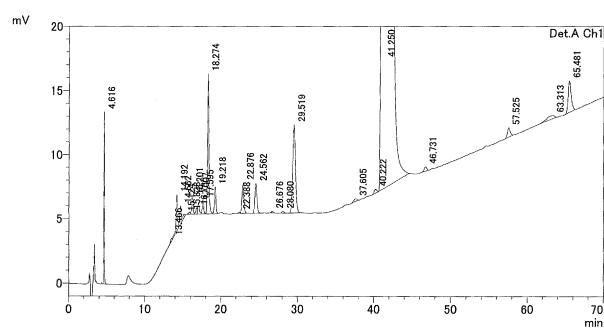
50

【図3】

(A)

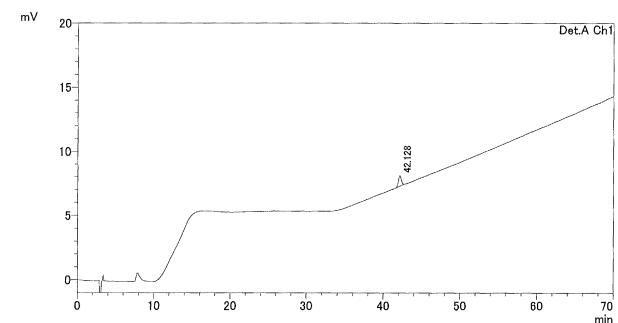


(B)

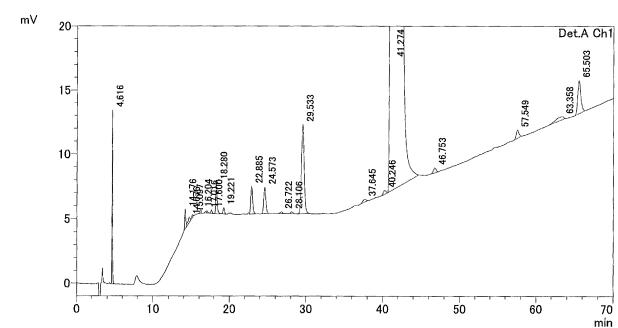


【図4】

(A)



(B)



10

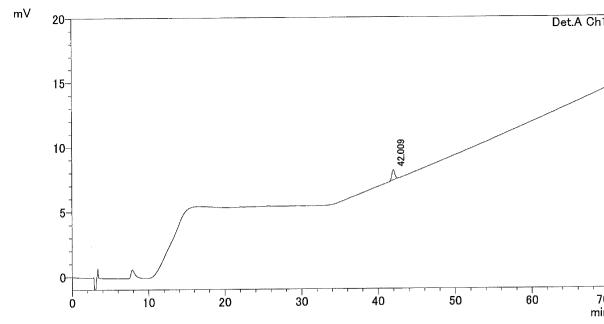
20

30

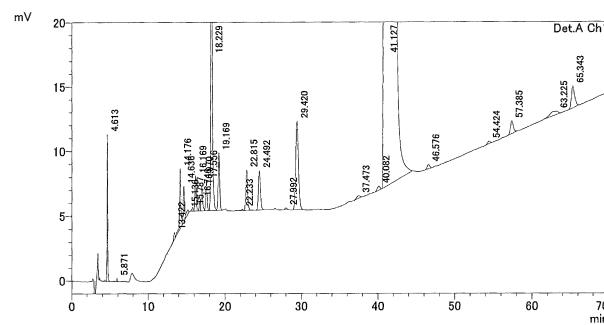
40

【図5】

(A)

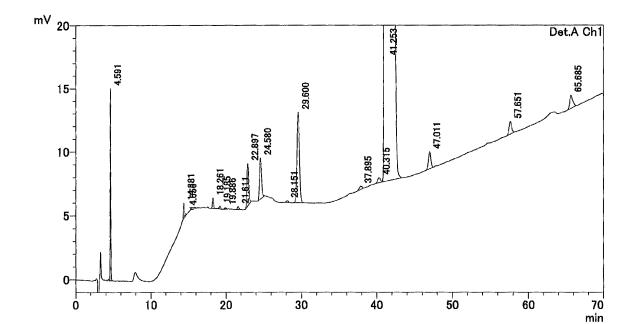


(B)

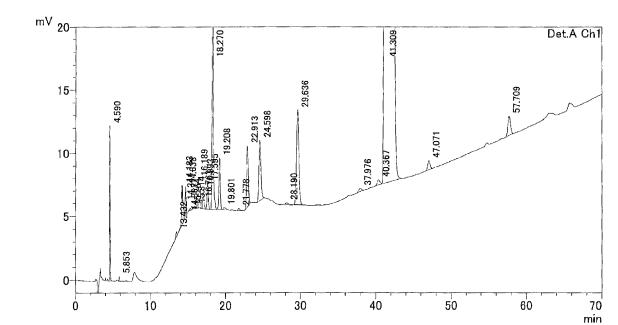


【図6】

(A)

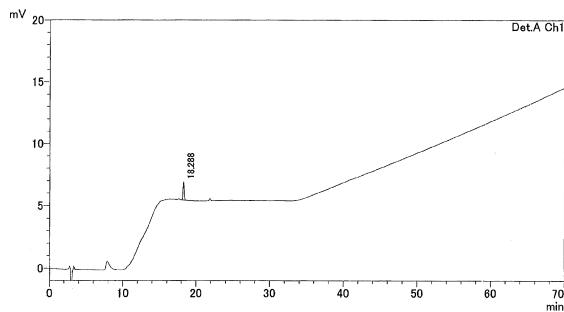


(B)

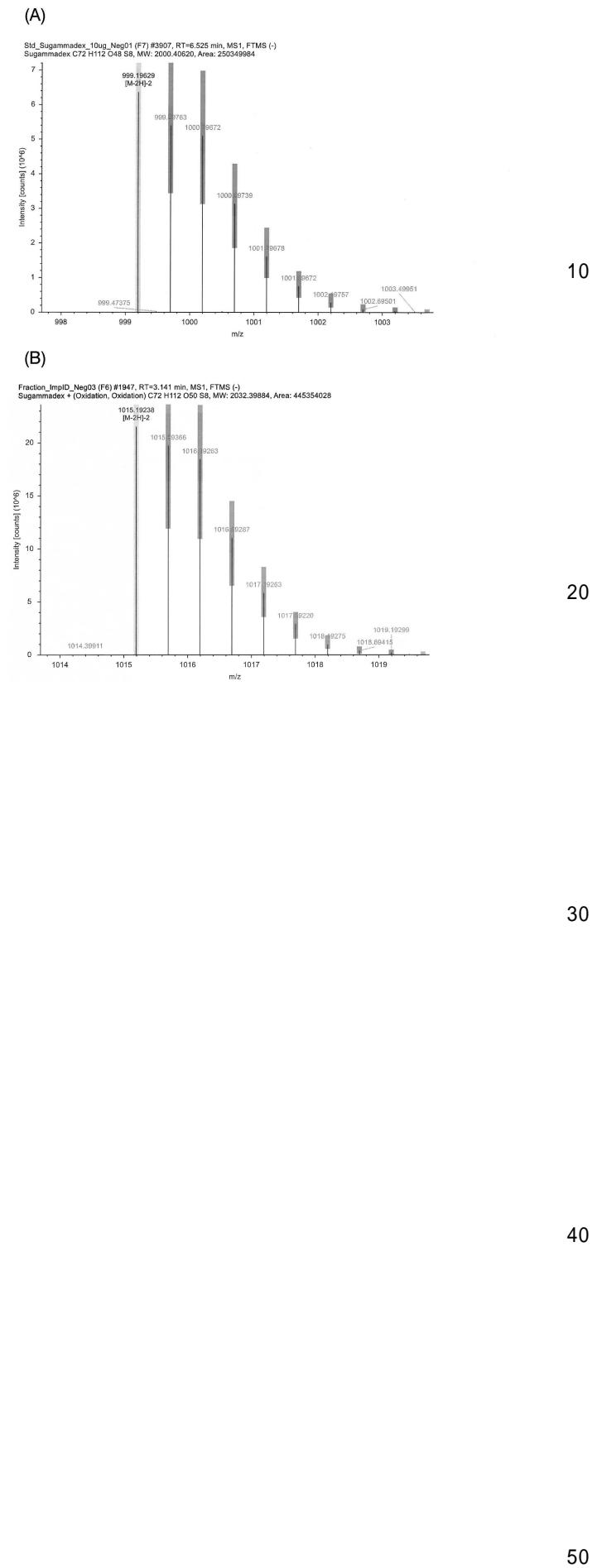


50

【図7】



【図8】



フロントページの続き

(72)発明者 國木 里加
富山県富山市水橋中村 447 番地 1 富士製薬工業株式会社研究開発センター内

(72)発明者 吉田 壮男
富山県富山市水橋中村 447 番地 1 富士製薬工業株式会社研究開発センター内

(72)発明者 茶木 絵里
富山県富山市水橋中村 447 番地 1 富士製薬工業株式会社研究開発センター内

(72)発明者 徐 小鷗
富山県富山市水橋中村 447 番地 1 富士製薬工業株式会社研究開発センター内

F ターム(参考) 4C047 AA02 AA05 AA27 BB01 CC04 GG02
4C086 AA01 AA02 EA25 GA13 MA01 MA04 MA17 MA66 NA03 ZA94