

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5774898号
(P5774898)

(45) 発行日 平成27年9月9日(2015.9.9)

(24) 登録日 平成27年7月10日(2015.7.10)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/05 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/42 (2006.01)
 A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 31/05
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/42
 A 6 1 K 47/34

請求項の数 11 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2011-96471 (P2011-96471)
 (22) 出願日 平成23年4月22日(2011.4.22)
 (65) 公開番号 特開2012-224607 (P2012-224607A)
 (43) 公開日 平成24年11月15日(2012.11.15)
 審査請求日 平成26年4月18日(2014.4.18)

(73) 特許権者 000001395
 杏林製薬株式会社
 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
 (72) 発明者 後藤晃範
 栃木県下都賀郡野木町野木1848 杏林
 製薬株式会社開発研究所内
 (72) 発明者 福田守
 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地
 杏林製薬株式会社内

審査官 六笠 紀子

最終頁に続く

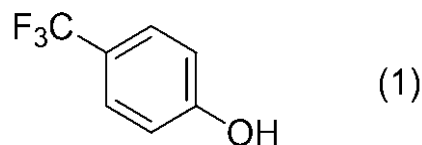
(54) 【発明の名称】 安定化製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水溶液中で、トリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解される、式(1)：

【化 1】

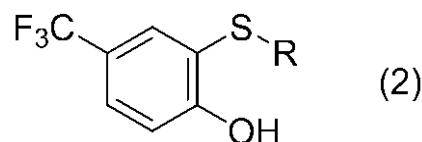


を部分構造として有する化合物と、非イオン性界面活性剤またはアルブミンを含有する水性医薬組成物。

【請求項 2】

水溶液中で、トリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解される、式(2)：

【化 2】



〔式中 R は、置換されてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基、置換されてもよい C 3 ~ C 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいアリールメチル基、置換されてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、ま

たは置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を表す」で表されるチオエーテル誘導体と、非イオン性界面活性剤またはアルブミンを含有する水性医薬組成物。

【請求項 3】

水溶液中でトリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解される、式(2)で表されるチオエーテル誘導体と、ヒト血清アルブミンを含有する注射剤。

【請求項 4】

水溶液中で、トリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解される、式(2)で表されるチオエーテル誘導体と、ポリオキシル 35 ヒマシ油またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 を含有する、水性医薬組成物。

【請求項 5】

ポリオキシル 35 ヒマシ油またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、およびアルブミンを含有する請求項 1 又は 2 に記載の水性医薬組成物。

【請求項 6】

ヒト血清アルブミンの濃度が 1 ~ 5 w/v % である、請求項 3 に記載の注射剤。

【請求項 7】

ポリオキシル 35 ヒマシ油またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の濃度が 0 . 1 ~ 5 w/v % である、請求項 4 に記載の水性医薬組成物。

【請求項 8】

pH が 6 以上 8 以下 である請求項 1 から 7 の何れか一項に記載の注射剤。

【請求項 9】

非イオン性界面活性剤またはアルブミンを添加することによる、水溶液中での、式(1)を部分構造として有する化合物中のトリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解されることを抑制する方法。

【請求項 10】

非イオン性界面活性剤またはアルブミンを添加することによる、水溶液中での、式(2)を部分構造として有する化合物中のトリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解されることを抑制する方法。

【請求項 11】

水溶液の pH が 6 以上 8 以下 である、請求項 10 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体の、水溶液中での保存安定性に優れた組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

4 - トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体は、水溶液中、特に中性から塩基性の水溶液中において、極めて不安定であり、トリフルオロメチル基が容易に加水分解されカルボキシル基へと変換される。そのため、4 - トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体を、注射剤等の水性医薬組成物として開発を行うことができなかった。

【0003】

ところで、化学的に不安定な低分子化合物に対する安定化方法としては、シクロデキストリン添加によるモベンゾキサミンの安定化方法(特許文献1)、キレート剤と抗酸化剤添加による活性型ビタミンの安定化方法(特許文献2)、卵アルブミン添加によるビタミンA類の安定化方法(特許文献3)、陰イオン界面活性剤添加による、アムロジピンの安定化方法等(特許文献4)が知られており、ゼリー剤や液剤への応用が示唆されている。しかし、4 - トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体の安定化方法については、知られていない。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特開昭62-148423号公報

【特許文献2】W090/03173号パンフレット

【特許文献3】特開2007-15970号公報

【特許文献4】特開2009-35545号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

4-トリフルオロメチルフェノール誘導体の水溶液中での分解を抑制した、安定化された水性医薬組成物の処方を開発し、4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体を注射剤等の医薬品として利用できるようにすることが求められていた。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者らは、4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体の水溶液中での安定化について、鋭意検討した。その結果、界面活性剤またはアルブミンを添加することにより、当該化合物の安定性が極めて向上することを見出し、本発明を完成した。すなわち、以下の発明を包含する。

【0007】

(1) 4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造に有する誘導体と、界面活性剤またはアルブミンを含有する水性医薬組成物。

20

(2) 4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造に有する誘導体と、界面活性剤またはアルブミンを含有する注射剤。

(3) 4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造に有する誘導体と、ヒト血清アルブミンを含有する注射剤。

(4) 4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造に有する誘導体と、ポリオキシル35ヒマシ油またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60を含有する、水性医薬組成物。

(5) ポリオキシル35ヒマシ油またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、およびアルブミンを含有する(1)に記載の水性医薬組成物。

30

【0008】

(6) ヒト血清アルブミンの濃度が1~5w/v%である、(3)に記載の注射剤。

(7) ポリオキシル35ヒマシ油またはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の濃度が0.1~5w/v%である、(4)に記載の水性医薬組成物。

(8) pHが6以上である(1)から(7)の何れかに記載の組成物。

(9) pHが6以上である(1)から(7)の何れかに記載の注射剤。

(10) 界面活性剤またはアルブミンを添加することによる、水溶液中での4-トリフルオロメチルフェノールを部分構造に有する誘導体の安定化方法。

(11) 水溶液のpHが6以上である、(10)に記載の方法。

【発明の効果】

40

【0009】

4-トリフルオロメチル誘導体の水溶液に、界面活性剤またはアルブミンを添加することにより、4-トリフルオロメチルフェノール誘導体の分解が劇的に抑制された。また界面活性剤とアルブミンを同時に用いることにより、分解が更に抑制された。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】 pH6の水溶液中における4-トリフルオロメチルフェノールの残存率を表す。図1中、ALBはアルブミンを、CREはポリオキシル35ヒマシ油を、HCOはポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を表す。

【発明を実施するための形態】

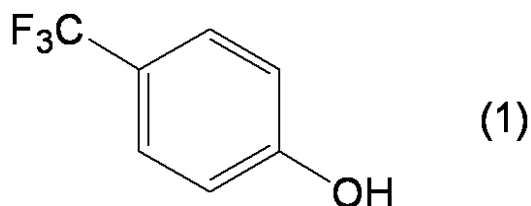
50

【 0 0 1 1 】

本明細書中、「4 - トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体」とは、下記式 (1) :

【 0 0 1 2 】

【化 1】



10

を部分構造として有する化合物をいう。すなわち、上記式 (1) で表される化合物に、様々な置換基がベンゼン環上に置換された化合物や、ベンゼン環部分に他の環状構造が融合し更に様々な置換基が置換された化合物を含む。

【 0 0 1 3 】

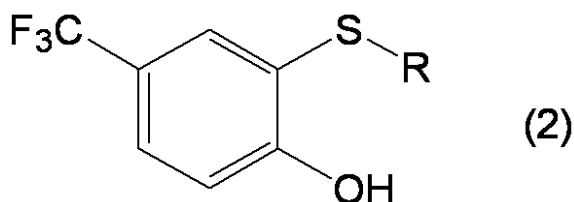
これらの化合物は、一般に、水溶液中で不安定であり、容易に加水分解され、トリフルオロメチル基がカルボキシル基に分解される。個々の化合物の性質によるが、特に、中性から塩基性の水溶液中では不安定である。例えば、4 - トリフルオロメチルフェノールは、p H 6 以上の水溶液中で加水分解が起こり、また (1) の構造に硫黄原子が置換した、

20

下記式 (2) :

【 0 0 1 4 】

【化 2】



【 0 0 1 5 】

30

〔式中 R は、置換されてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基、置換されてもよい C 3 ~ C 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいアリールメチル基、置換されてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、または置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を表す〕

で表されるチオエーテル誘導体は、p H 8 以上において室温下 5 時間でほぼ完全に分解され、p H 6 においても室温下 5 時間で約 2 5 % が分解される。

【 0 0 1 6 】

ここで、本明細書中に示される「置換されてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、リン酸基 (- O P O ₃ H ₂)、シアノ基、C 1 ~ C 6 のアルキル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の C 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい C 4 ~ C 9 の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基及び置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基から選ばれた 1 ~ 5 個の置換基を有していてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基を意味し；

40

「C 1 ~ C 6 のアルキル基」とは、直鎖または分岐した低級アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1 - メチルエチル基、1 - メチルプロピル基、2 - メチルプロピル基、1 - エチルプロピル基、2 - エチルプロピル基、ブチル基、またはヘキ

50

シル基などを挙げることができる。

【 0 0 1 7 】

本明細書中に示される「置換されていてもよいC 3 ~ C 8 のシクロアルキル基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシシル基、シアノ基、C 1 ~ C 6 のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換のC 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよいC 4 ~ C 9 の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基及び置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基から選ばれた1 ~ 5 個の置換基を有していてもよいC 3 ~ C 8 のシクロアルキル基を意味し；

「C 3 ~ C 8 のシクロアルキル基」とは、シクロアルキル環を有するアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などを挙げることができる。

【 0 0 1 8 】

本明細書中に示される「置換されていてもよいアリールメチル基」とは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルキル基、ヒドロキシシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよいC 4 ~ C 9 の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基及び置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基から選ばれた1 ~ 5 個の置換基を有していてもよいアリールメチル基（例えばフェニルメチル基、ナフチルメチル基、ピリジルメチル基、キノリルメチル基またはインドリルメチル基などを挙げることができる）を意味する。

【 0 0 1 9 】

本明細書中に示される「置換されていてもよいアリールエチル基」とは、ハロゲン原子、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルキル基、ヒドロキシシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルコキシ基、置換されていてもよいアリールオキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニル基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基、置換されていてもよいアリールアミノ基、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよいC 4 ~ C 9 の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基及び置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基から選ばれた1 ~ 5 個の置換基を有していてもよいアリールエチル基（例えばフェニルエチル基、ナフチルエチル基、ピリジルエチル基、キノリルエチル基、またはインドリルエチル基などを挙げることができる）を意味する。

【 0 0 2 0 】

本明細書中に示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルキル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基及びC 2 ~ C 6 のジアルキルアミノ基から選ばれた1 ~ 5 個の置換基を有していてもよい芳香族炭化水素（ベンゼン環、ナフタレン環またはアントラセン環）を意味する。

【 0 0 2 1 】

本明細書中に示される「置換されていてもよい芳香族ヘテロ環」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよいC 1 ~ C 6 のアルキル基、

10

20

30

40

50

C 1 ~ C 6 のアルコキシ基及び、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基及び C 2 ~ C 6 のジアルキルアミノ基から選ばれた 1 ~ 5 個の置換基を有していてもよい芳香族ヘテロ環（窒素原子、酸素原子、硫黄原子の中から任意に選ばれた 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員または 6 員の芳香族単環式複素環、あるいは 9 員または 10 員の芳香族縮合複素環、例えばピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、トリアジン環、キノリン環、ナフチリジン環、キナゾリン環、アクリジン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、インドール環、ベンゾフラン環、ベンゾチアゾール環、ベンズイミダゾール環またはベンゾオキサゾール環）を意味する。

【 0 0 2 2 】

10

本明細書中に示される「置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシ基及び C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基及び C 2 ~ C 6 のジアルキルアミノ基から選ばれた 1 ~ 5 個の置換基を有していてもよい脂肪族ヘテロ環（窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子の中から任意に選ばれた 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員の脂肪族単環式複素環、あるいは 9 員または 10 員の脂肪族縮合複素環、例えばアゼチジン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、ピペリジン環、モルホリン環またはペラジン環）を意味する。

【 0 0 2 3 】

20

本明細書中に示される「置換されていてもよい C 1 ~ C 6 のアルコキシ基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の C 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい C 4 ~ C 9 の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基、及び置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた 1 ~ 5 個の置換基を有していてもよい C 1 ~ C 6 のアルコキシ基を意味し：

「C 1 ~ C 6 のアルコキシ基」とは、メトキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、及びヘキシルオキシ基などを挙げることができる。

【 0 0 2 4 】

30

本明細書中に示される「置換されていてもよいアリールオキシ基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシ基及び C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基から選ばれた 1 ~ 5 個の置換基を有していてもよいアリールオキシ基を意味し：

「アリールオキシ基」とは、フェノキシ基、ナフチルオキシ基などを挙げることができる。

【 0 0 2 5 】

本明細書中に示される「C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニル基」とは、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基及びイソバレリル基などを挙げることができる。

本明細書中に示される「C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニル基」とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基及び t e r t - ブトキシカルボニル基などを挙げることができる。

40

【 0 0 2 6 】

本明細書中に示される「C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基」とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基などを挙げることができる。

本明細書中に示される「モノまたはジ置換の C 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基、アミノ基、モノまたはジ置換の C 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基、1 ~ 3 個のヘテロ原子を含んでいてもよい C 4 ~ C 9 の環状アミノ基、ホルミルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基、C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基、及び置換され

50

ていてもよいアリールスルホニルアミノ基などから選ばれた 1 ~ 2 個の置換基を有していてもよい C 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基を意味し：

「C 1 ~ C 6 のアルキルアミノ基」とは、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基、n - ブチルアミノ基、sec - ブチルアミノ基、n - ペンチルアミノ基、n - ヘキシルアミノ基などが挙げられる。

【0027】

本明細書中に示される「C 1 ~ C 6 のアルキルカルボニルアミノ基」とは、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基などが挙げられる。

本明細書中に示される「C 1 ~ C 6 のアルコキシカルボニルアミノ基」とは、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、t - ブトキシカルボニルアミノ基、ヘキシルオキシカルボニルアミノ基などが挙げられる。

10

【0028】

本明細書中に示される「C 1 ~ C 6 のアルキルスルホニルアミノ基」とは、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基などが挙げられる。

【0029】

本明細書中に示される「置換されていてもよいアリールスルホニルアミノ基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基、C 1 ~ C 6 のアルコキシ基及び C 1 ~ C 6 のアルキルチオ基から選ばれた 1 ~ 5 個の置換基を有していてもよいアリールスルホニルアミノ基を意味し：

「アリールスルホニルアミノ基」とは、フェニルスルホニルアミノ基、4 - メチルフェニルスルホニルアミノ基、ナフチルスルホニルアミノ基などを挙げることができる。

20

本明細書中に示される「C 2 ~ C 6 のジアルキルアミノ基」とは、炭素数 2 ~ 6 の直鎖または分枝状のジアルキルアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

本明細書中「水性医薬組成物」とは、注射剤、点眼剤、点耳剤などの水を溶媒とする液状の医薬組成物を意味する。

【0030】

注射剤、点眼剤、点耳剤などは通常 pH 3 ~ 9 の範囲に調整するが、刺激性という観点から pH 6 ~ 8 の範囲に調整することが求められる。

「アルブミン」は分子量が 66000 程度のタンパク質であり、医薬品化合物のような低分子の化合物と結合することが知られている。本発明において用いることができる「アルブミン」は、ヒトや動物または卵白由来のアルブミンなど、その由来を問わない。なお、注射剤や点眼剤等の医薬品として使用する場合は、アレルギー反応を抑えるという観点から、ヒト血清アルブミンが好ましい。添加する濃度については、高濃度添加すればするほど安定化効果は高くなると考えられるが、生体内のアルブミン濃度を大きく変化させないためにも 1 ~ 5 w/v % が好ましい。

30

【0031】

本発明において用いることができる「界面活性剤」は、イオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤などの種類を問わず、水溶液中でミセルを形成するものであればよい。

【0032】

40

本明細書中、「陰イオン性界面活性剤」とはスルホン酸塩、硫酸エステル塩、ポリアクリル酸塩などを意味し、具体的にはドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ジアルキルサクシネートスルホン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン多環フェニルエーテル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアリールエーテル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンヒマシ油エーテル硫酸エステル塩などが挙げられる。

【0033】

本明細書中、「陽イオン性界面活性剤」とは、アルキルアミン塩、第 4 級アンモニウム塩などを意味し、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、アルキルベンジルアンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、アルキルイミダゾリンなどが挙げられる。

50

【 0 0 3 4 】

本明細書中、「非イオン性界面活性剤」とは、酸化エチレン系、多価アルコール脂肪酸エステル系などを意味し、具体的にはポリオキシシル 3 5 ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油エーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシアルキレンノニルエーテル、ポリオキシエチレン多環フェニルエーテル、ポリオキシエチレンアリールエーテルなどが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

なお、注射剤や点眼剤等の医薬品として使用する場合は、一般的にイオン性界面活性剤はタンパク質を変性させる恐れがあるため、非イオン性界面活性剤または両イオン性界面活性剤を用いることが好ましく、さらにはヒトに対する 1 日最大投与量が多いポリオキシシル 3 5 ヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 などが好ましい。添加する濃度については、界面活性剤の臨界ミセル濃度以上であれば安定化効果が現れると考えられ、また、高濃度添加すればするほど安定化効果は高くなると考えられるが、できるだけ投与量を減らすという観点から 0 . 1 ~ 5 w / v % が好ましい。

10

【 0 0 3 6 】

なお、界面活性剤とアルブミンは、併用してもそれぞれの効果が相加あるいは相乗効果として現れる。

【 0 0 3 7 】

一般的に、界面活性剤を添加した水溶液中では、疎水性化合物は、その化合物の持つ疎水性により異なるが、ミセルに取り込まれるもしくは表面に存在すると考えられる。本発明に係る 4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体においても、同様であると考えられる。そのため、水溶液中に多く存在する水酸化物イオンや水素イオンなどの影響を受けにくくなり、結果として分解が抑制されるのではないかと推測される。

20

【 0 0 3 8 】

一方、アルブミンを添加した水溶液中では、4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体がアルブミンと結合し、アルブミンの立体障害により水溶液中の水酸化物イオンや水素イオンなどの影響を受けにくくなり、結果として分解が抑制されると推測される。このような界面活性剤による安定化機構から、疎水性化合物であるほど効果が高いと推測され、アルブミンによる安定化機構から、アルブミン結合率が大きいものほど安定化効果が高いと推測される。

30

【 0 0 3 9 】

式 1 で表される 4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体は、上述のように水溶液中で容易に加水分解される。そのための水溶液を調製する際は、界面活性剤またはアルブミンの存在下に 4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体を添加する必要がある。また、安定化という観点からだけでなく溶解性という観点からも、界面活性剤またはアルブミンを先に溶かし、4 - トリフルオロメチル誘導体を溶かすことが好ましい。

なお、アルブミンを添加すると pH が 6 ~ 7 付近に変化するため、加えた後の pH 調整が必要となる場合がある。

【 0 0 4 0 】

また、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 は、平均重合度が 6 0 の混合物であるため、固相では分子量の違いにより不均一化している可能性がある。そのため、室温で固体であるものを、一度加温融解させて、均一化させてから用いることが好ましい。

40

【 0 0 4 1 】

本発明に係る水性医薬組成物には、pH を調整するために pH 調整剤または pH 調節剤が用いられる。pH 調整剤または pH 調節剤は、塩酸、水酸化ナトリウム、コハク酸及びその塩、クエン酸及びその塩、リン酸及びその塩などが用いられるが、注射剤や点眼剤等の医薬品として使用する場合はリン酸緩衝液、クエン酸緩衝液が好ましい。また、pH 調整剤または pH 調節剤の濃度は、注射剤や点眼剤等の医薬品として使用する場合は 1 0 m m o l / L 程度が好ましい。一般的にイオン強度が高い水溶液中では、界面活性剤のミセル

50

が大きくなるため、高濃度の pH 調整剤または pH 調節剤を添加することにより安定化効果が低くなる可能性がある。

【 0 0 4 2 】

注射剤や点眼剤などの液剤は、生理食塩水との浸透圧比を約 1 にすることが好ましい。その際用いられる等張化剤は、塩化ナトリウム、グルコース、グリセリンなどが一般的に用いられ、また用いる等張化剤により生理食塩水との浸透圧比を約 1 にするための添加量が異なってくる。さらには、用いる等張化剤及びその添加量によって化学的安定性に違いが出てくる場合があるため、等張化剤は化合物により最適なものを選定する必要がある。点眼剤や点鼻剤などにおいては、防腐剤を添加する場合がある。その際に用いられる防腐剤は、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノールなどが一般的に用いられるが、等張化剤と同じく用いる防腐剤及びその添加量によって化学的安定性に違いが出てくる場合があるため、化合物により最適なもの及び添加量を選定する必要がある。

10

【 0 0 4 3 】

また、点眼剤や点耳剤では粘稠化剤を加える場合があり、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコールなどが一般的に用いられる。粘稠化剤も等張化剤と同じく、用いる粘稠化剤及びその添加量によって化学的安定性に違いが出てくる場合があるため、化合物により最適なもの及び添加量を選定する必要がある。

【 0 0 4 4 】

本件発明に係る注射剤は、ダブルバックなどの用時調製型製剤が好ましい。例えば、全ての添加剤を混合した粉末組成物に溶解用水を添加して用時調製する注射剤、アルブミンと 4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体からなる粉末組成物に界面活性剤水溶液を添加して用時調製する注射剤、界面活性剤と 4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体からなる粉末組成物にアルブミン水溶液を添加して用時調製する注射剤、4 - トリフルオロメチルフェノール誘導体の粉末に界面活性剤及びアルブミンを溶かした溶解用水溶液を添加して用時調製する注射剤などが考えられる。

20

【 0 0 4 5 】

本手法のうち界面活性剤を添加する手法については、水溶液中で化学的に不安定な疎水性化合物の安定化と可溶化を同時に解決することができる。また、アルブミンを添加する手法については、水溶液中で化学的に不安定なアルブミンとの結合率が高い化合物の安定化と可溶化を同時に解決することができる。

30

また、本手法は懸濁状態の液剤についても同様の効果が得られると考えられる。

【 0 0 4 6 】

(実施例)

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【 実施例 1 】

【 0 0 4 7 】

ヒト血清由来アルブミンを 0 . 5 w / v % となるように 1 0 m m o l / L クエン酸緩衝液 (p H 6) に溶かし、0 . 5 w / v % アルブミン溶液とした。4 - トリフルオロメチルフェノールを 1 m g / m L となるように 0 . 5 % w / v アルブミン溶液に溶かし、完全に溶けた後、0 . 1 m o l / L 塩酸を用いて p H を 6 . 0 に調製し、検体 1 とした。検体 1 を、蓋をした試験管に入れた状態で、2 5 ° C で 2 4 及び 4 8 時間保存した。

40

【 実施例 2 】

【 0 0 4 8 】

ヒト血清由来アルブミンを 1 . 0 w / v % となるように 1 0 m m o l / L クエン酸緩衝液 (p H 6) に溶かし、1 . 0 w / v % アルブミン溶液とした。4 - トリフルオロメチルフェノールを 1 m g / m L となるように 1 . 0 % w / v アルブミン溶液に溶かし、完全に溶けた後、0 . 1 m o l / L 塩酸を用いて p H を 6 . 0 に調製し、検体 2 とした。検体 2 を、蓋をした試験管に入れた状態で、2 5 ° C で 2 4 及び 4 8 時間保存した。

50

【実施例 3】

【0049】

ヒト血清由来アルブミンを 3.0 w/v % となるように 10 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 6) に溶かし、3.0 w/v % アルブミン溶液とした。4 - トリフルオロメチルフェノールを 1 mg/mL となるように 3.0 w/v % アルブミン溶液に溶かし、完全に溶けた後、0.1 mol/L 塩酸を用いて pH を 6.0 に調製し、検体 3 とした。検体 3 を、蓋をした試験管に入れた状態で、25℃ で 24 及び 48 時間保存した。

【実施例 4】

【0050】

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (商品名: HCO-60 日本サーファクタント工業株式会社) を 0.5 w/v % となるように 10 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 6) に溶かし、0.5 w/v % ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 溶液 (pH 6) とした。次に、4 - トリフルオロメチルフェノールを 0.5 w/v % ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 溶液 (pH 6) に 1 mg/mL となるように溶かし、完全に溶けた後、0.1 mol/L 塩酸を用いて pH を 6.0 に調製し、検体 4 とした。検体 4 を、蓋をした試験管に入れた状態で、25℃ で 24 及び 48 時間保存した。

【実施例 5】

【0051】

ポリオキシシル 35 ヒマシ油 (商品名: クレモホール EL BASF) を 0.5 w/v % となるように、10 mmol/L クエン酸緩衝液 (pH 6) に溶かし、0.5 w/v % ポリオキシシル 35 ヒマシ油溶液 (pH 6) とした。次に、4 - トリフルオロメチルフェノールを 0.5 w/v % ポリオキシシル 35 ヒマシ油溶液 (pH 6) に 1 mg/mL となるように溶かし、完全に溶けた後、0.1 mol/L 塩酸を用いて pH を 6.0 に調製し、検体 5 とした。検体 5 を、蓋をした試験管に入れた状態で、25℃ で 24 及び 48 時間保存した。

【実施例 6】

【0052】

ヒト血清由来アルブミンを 3.0 w/v % となるように 0.5 w/v % ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 溶液 (pH 6) に溶かし、0.5 w/v % ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 および 3.0 w/v % アルブミンを含有する溶液とした。4 - トリフルオロメチルフェノールを 1 mg/mL となるように先に調製した 0.5 w/v % ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 および 3.0 w/v % アルブミンを含有する溶液に溶かし、完全に溶けた後、0.1 mol/L 塩酸を用いて pH を 6.0 に調製し、検体 6 とした。検体 6 を、蓋をした試験管に入れた状態で、25℃ で 24 及び 48 時間保存した。なお、0.5 w/v % ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 溶液 (pH 6) の調製法は実施例 4 を参照のこと。

【実施例 7】

【0053】

ヒト血清由来アルブミンを 3.0 w/v % となるように 0.5 w/v % ポリオキシシル 35 ヒマシ油溶液 (pH 6) に溶かし、0.5 w/v % ポリオキシシル 35 ヒマシ油および 3.0 w/v % アルブミンを含有する溶液とした。4 - トリフルオロメチルフェノールを 0.5 w/v % ポリオキシシル 35 ヒマシ油および 3.0 w/v % アルブミンを含有する溶液に 1 mg/mL となるように溶かし、完全に溶けた後、0.1 mol/L 塩酸を用いて pH を 6.0 に調製し、検体 7 とした。検体 7 を、蓋をした試験管に入れた状態で、25℃ で 24 及び 48 時間保存した。なお、0.5 w/v % ポリオキシシル 35 ヒマシ油溶液 (pH 6) の調製法は実施例 5 を参照のこと。

【0054】

(比較例)

4 - トリフルオロメチルフェノールを 10 mM クエン酸緩衝液 (pH 6) に 1 mg/mL となるように溶かし、完全に溶けた後、0.1 mol/L 塩酸を用いて pH を 6.0 に調

10

20

30

40

50

製し、検体 8 とした。検体 8 を、蓋をした試験管に入れた状態で、25 で 24 及び 48 時間保存した。

【0055】

(試験例)

調製直後、24 時間及び 48 時間保存後の検体 1～8 に、それぞれ薄めたリン酸(1→1000)/液体クロマトグラフィー用メタノール混液(1:1)を加えて 4-トリフルオロメチルフェノールが 0.05 mg/mL となるように希釈し、試料溶液とした。試料溶液を液体クロマトグラフ(HPLC)で測定し、4-トリフルオロメチルフェノールの残存率を面積百分率により算出した。

【0056】

<HPLC 測定条件>

検出波長: 216 nm

カラム: オクタデシルシリカゲルカラム、粒径 3 μm、内径 4.6 mm、長さ 5 cm

カラム温度: 40

流量: 1.0 mL/分

移動相 A: 薄めたリン酸(1→1000)

移動相 B: 液体クロマトグラフィー用メタノール

移動相の送液: 移動相 A 及び B の混合比を以下のように変え、濃度勾配制御した

【0057】

【表 1】

注入後の時間 (分)	移動相 A(v o l %)	移動相 B(v o l %)
0～10	60→20	40→80

【0058】

試験例の方法により、実施例 1 から 7 および比較例における、4-トリフルオロメチルフェノールの残存率を表 2 および図 1 に示した。

【0059】

【表 2】

	24 時間経過後の 開始時からの残存率(%)	48 時間経過後の 開始時からの残存率(%)
比較例	92.5	90.6
実施例 1	93.8	89.4
実施例 2	95.5	92.0
実施例 3	97.5	95.3
実施例 4	96.1	93.7
実施例 5	97.2	95.2
実施例 6	98.1	97.1
実施例 7	99.2	98.1

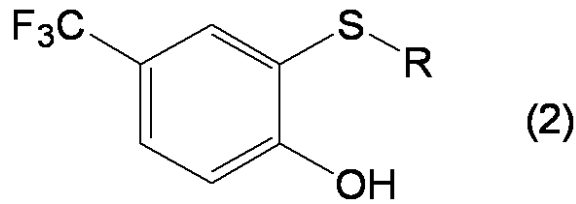
【0060】

4-トリフルオロメチルフェノールは界面活性剤を 0.5% 程度添加することにより pH 6 の溶液中での安定化効果が認められた(実施例 4、5)。また、アルブミンを 1.0% 以上添加することにより、4-トリフルオロメチルフェノールは pH 6 の溶液中での安定化効果が認められた(実施例 1～3)。なお、アルブミンの安定化効果は、界面活性剤と併用しても失われることはなく、界面活性剤単独による安定化効果にさらにアルブミンによる安定化効果が追加され、より pH 6 の溶液中で安定であることがわかった(実施例 6、7)。

また、上述のように式 (2) :

【 0 0 6 1 】

【 化 3 】



【 0 0 6 2 】

[式中 R は、置換されてもよい C 1 ~ C 6 のアルキル基、置換されてもよい C 3 ~ C 8 のシクロアルキル基、置換されてもよいアリールメチル基、置換されてもよいアリールエチル基、置換されていてもよい芳香族炭化水素、置換されていてもよい芳香族ヘテロ環、または置換されていてもよい脂肪族ヘテロ環を表す]

で表されるチオエーテル誘導体は、p H 6 において室温下 5 時間で 2 5 % が加水分解される。しかし、該チオエーテル誘導体は、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 を 1 . 5 w / v % 添加した p H 6 の水溶液中では室温下 4 8 時間で 0 . 9 % の分解率まで安定化することができ、アルブミンを 5 w / v % 添加した p H 6 の水溶液中では室温下 4 8 時間で 1 . 2 % の分解率まで安定化することができた。さらに、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 を 1 . 5 w / v % 及びアルブミンを 5 w / v % 添加した p H 6 の水溶液中では室温下 4 8 時間で 0 . 7 % の分解率まで安定化することができた。

【 産業上の利用可能性 】

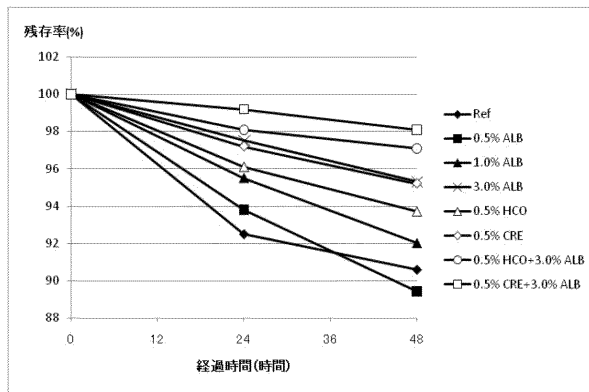
【 0 0 6 3 】

本発明は、4 - トリフルオロメチルフェノールを部分構造にもつ誘導体の水溶液中での安定性を著しく向上させる。したがって、それら誘導体の注射剤等を開発する場合に有用であり、産業上利用可能である。

10

20

【図 1】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平04 - 193856 (JP, A)
特開2010 - 270045 (JP, A)
特開2010 - 265261 (JP, A)
特開2008 - 094839 (JP, A)
特開2003 - 104928 (JP, A)
特開2010 - 168335 (JP, A)
特開2006 - 124315 (JP, A)
特表2008 - 530236 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
A61K 31/00 - 31/327
A61K 47/00 - 47/48
CAplus/REGISTRY(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
医中誌WEB