

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4130700号
(P4130700)

(45) 発行日 平成20年8月6日 (2008.8.6)

(24) 登録日 平成20年5月30日 (2008.5.30)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/404 (2006.01)
 A 6 1 K 9/08 (2006.01)
 A 6 1 K 47/18 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/404
 A 6 1 K 9/08
 A 6 1 K 47/18
 A 6 1 P 35/00

請求項の数 4 (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平9-530006
 (86) (22) 出願日 平成9年2月26日 (1997.2.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1997/000560
 (87) 国際公開番号 W01997/030706
 (87) 国際公開日 平成9年8月28日 (1997.8.28)
 審査請求日 平成15年2月17日 (2003.2.17)
 (31) 優先権主張番号 特願平8-37765
 (32) 優先日 平成8年2月26日 (1996.2.26)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 506137147
 エーザイ・アール・アンド・ディー・マネ
 ジメント株式会社
 東京都文京区小石川四丁目6番10号
 (74) 代理人 100087642
 弁理士 古谷 聡
 (74) 代理人 100076680
 弁理士 溝部 孝彦
 (74) 代理人 100091845
 弁理士 持田 信二
 (74) 代理人 100098408
 弁理士 義経 和昌
 (72) 発明者 芦澤 一英
 茨城県つくば市下広岡410-147

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤含有組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬理上有効な量のN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドと、メグルミンを含有し、水に溶解後のpHが10以上となる医薬組成物。

【請求項 2】

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド1重量部とメグルミン0.1ないし50重量部を含有する請求項1に記載した組成物。

【請求項 3】

さらに水を含み注射剤である請求項1に記載した組成物。

【請求項 4】

抗腫瘍剤である請求項1に記載した組成物。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は抗腫瘍剤であるN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドを含有する組成物に関する。

従来の技術：

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドは、新たな作用機序によりガン細胞の増殖を停止する抗腫瘍剤であり、動物実験によっても優れた効果が認められている。本化合物を包含する化合物群はJP-A-7-165708に開示されている。一方、抗腫瘍剤を投与するには種々の方法があるが、一般に、経口投与が

最も服用が容易でかつ患者の負担が少ないとされている。しかし、病状の進行した患者や、腫瘍の生成部位によっては経口投与できない場合があるため、抗腫瘍剤においては注射製剤とすることが必須となることが多い。

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドは、水に難溶性の化合物であり、注射製剤として汎用される pH5~7付近では、実質的に水不溶性である。一般に、注射製剤は薬物を水に溶解させることが必要であるため、本物質を注射剤とすることは非常に困難である。本発明者らはN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドを水溶液とすべく、鋭意努力した結果、以下に示す手段により安全でかつ長期間安定な水溶液さらに注射製剤とすることができるを見だし、本発明を完成した。

10

発明の開示

本発明は、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド及び塩基性物質を含有し、溶解後の pHが7以上となることを特徴とするN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド含有組成物である。

換言すれば、薬理上有効な量のN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド及び塩基性物質を含有し、水に溶解後の pHが7以上となる医薬組成物を提供する。

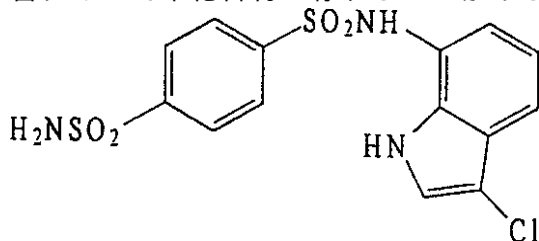
塩基性物質がメグルミン、炭酸二ナトリウム、モノエタノールアミン及び水酸化ナトリウムから選ばれる少なくとも1種であることが好ましい。

また本発明は、抗腫瘍剤の注射剤を製造するためにN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド及び塩基性物質を用いることを提供する。

20

発明の詳細な説明：

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドは、二環式ヘテロ環を有する新規スルホンアミド誘導体であり、作用機序により優れた抗腫瘍活性を有しかつ毒性も低い化合物である。その構造式は次に示すごとくである（以下、本明細書において本化合物と称することがある）。



30

本化合物の合成方法は、JP-A-7-165708に開示される方法によることができ、例えば、次のようにして合成できる。7-アミノ-1H-インドール264mg(2ミリモル)をピリジンに溶解し、室温攪拌下、4-スルファモイルベンゼンスルホンクロリド767mg(3ミリモル)を加える。室温で一晩攪拌後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと0.2N塩酸を加える。有機層を分取、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド445mgを得る。

40

これをジクロロメタンとジメチルホルムアミドの混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下で攪拌しながらN-クロロコハク酸イミドを加える。室温で1.5時間攪拌後、水を加えた後濃縮する。酢酸エチルと0.2N塩酸を加えて有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄する。そして硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド349mgを得ることができる。

本発明において、塩基性物質とは水に溶解すると溶液をアルカリ性にする物質で医薬用途に使用できる物質を意味し、具体的にはメグルミン、炭酸二ナトリウム、モノエタノールアミン及び水酸化ナトリウム等を意味し、より好ましくはメグルミン、炭酸二ナトリウムである。これら塩基性物質は、1種類を用いてもよく、2種類以上を用いても良い。本化

50

合物と塩基性物質の配合比は、溶解後の溶液のpHが7以上となるものであれば特に限定されないが、一般に、本化合物1重量部に対し塩基性物質0.1~50重量部であり、より好ましくは0.5~20重量部である。本発明にかかるN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド含有組成物は、水又は水/水可溶性有機溶媒に溶解後のpHが7以上となるが、好ましくは8以上、より好ましくは9以上、さらに好ましくは10以上である。

本発明にかかる組成物は、薬物を投与するための種々の剤形とすることができるが、特に注射用の剤形とする場合に優れた効果を発揮する。具体的には、注射用液剤、凍結乾燥剤を挙げることができる。これらの剤形には、グルコース、マンニトール、乳糖、塩化ナトリウム等の通常使用される物質を用いることができ、また、塩酸、リン酸等の物質をpH調製等に用いることができる。

10

本発明によると、非常に水に溶解しにくい本化合物の溶解性が増大し、注射製剤とすることができるが、これがすなわち本発明の目的である。

本発明にかかる組成物の製造は、特に限定されないが、例えば、本化合物及び塩基性物質を所定量秤り取り、注射用蒸留水を加えて溶解し、濾過後アンプル等に充填密封後、滅菌して注射用アンプルを得ることができる。また、凍結乾燥剤とするには、例えば本化合物及び塩基性物質を所定量秤り取り、注射用蒸留水を加えて製剤とすることができる。

以下に本発明を実施例を挙げて詳細に説明するが本発明はこれに限定されるわけではない。

なお、本発明で用いるN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドは、N-(3-クロロ-7-インドリル)-1,4-ベンゼンジスルフォンアミド{N-(3-chloro-7-indolyl)-1,4-benzenedisulfonamide、IUPAC命名法}と称することもある。

20

実施例

実施例 1

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド(本化合物)0.1gにメグルミン1.0gを混合し、これに注射用蒸留水5mlを加えて攪拌し澄明な溶液を得た。

溶液のpHは11.4であった。本溶液は11560分間の滅菌後も安定であった。

実施例 2

本化合物0.1gずつを別々に秤量し、炭酸二ナトリウム、モノエタノールアミン及び水酸化ナトリウムをそれぞれ1.0g加えて、これらに注射用蒸留水5mlを加えて攪拌して澄明な溶液を得た。

30

pHはそれぞれ11.4、11.8及び12.3であった。

実施例 3

本化合物0.1gずつを別々に秤量し、メグルミン0.7g、炭酸二ナトリウム1.0g、モノエタノールアミン1.0g及び水酸化ナトリウム0.7gをそれぞれ加え、これらに注射用蒸留水5mlを加えて攪拌して澄明な溶液を得た。この溶液を滅菌濾過し、10mlのガラスバイアル瓶に入れ、凍結乾燥して固形混合物を得た。

フロントページの続き

(72)発明者 安藤 英信
岐阜県各務原市蘇原清住町 2—7 3

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特開平 0 7 - 1 6 5 7 0 8 (J P , A)
特開平 0 7 - 0 3 3 6 6 7 (J P , A)
特開昭 6 0 - 0 6 1 5 1 9 (J P , A)
特開昭 6 2 - 2 3 4 0 3 0 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K
REGISTRY/CA(STN)