

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3954115号
(P3954115)

(45) 発行日 平成19年8月8日(2007.8.8)

(24) 登録日 平成19年5月11日(2007.5.11)

(51) Int.C1.

F 1

A 61 K 31/4439 (2006.01)	A 61 K 31/4439
A 61 K 9/08 (2006.01)	A 61 K 9/08
A 61 K 47/02 (2006.01)	A 61 K 47/02
A 61 P 1/04 (2006.01)	A 61 P 1/04

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平5-160925

(22) 出願日

平成5年6月30日(1993.6.30)

(65) 公開番号

特開平6-92853

(43) 公開日

平成6年4月5日(1994.4.5)

審査請求日

平成12年1月12日(2000.1.12)

(31) 優先権主張番号

特願平4-201203

(32) 優先日

平成4年7月28日(1992.7.28)

(33) 優先権主張国

日本国(JP)

(73) 特許権者 391008951

アストラゼネカ・アクチエボラーグ

A S T R A Z E N E C A A K T I E B O

L A G

スウェーデン国エスエー-151 85セ

ーデルティエ

(73) 特許権者 000006725

三菱ケルファーマ株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(74) 代理人 100080791

弁理士 高島 一

(72) 発明者 中西 茂雄

大阪府寝屋川市下木田町12番地の5

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】注射剤および注射剤キット

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

抗潰瘍作用を有するオメプラゾールまたはその塩と、非水溶媒を含有しない水性溶媒と、アルカリ性物質よりなり、pHが9.5以上11.5以下であることを特徴とする注射剤。

【請求項 2】

抗潰瘍作用を有するオメプラゾールまたはその塩のアルカリ性水溶液の凍結乾燥物を、非水溶媒を含有しない水性溶媒にて溶解してなる請求項1記載の注射剤。

【請求項 3】

下記(i)および(ii)の構成要素よりなり、(i)を(ii)の溶媒で溶解した場合のpHが9.5以上、11.5以下となるように(i)と(ii)が調整されてなる注射剤キット。 10

(i) 抗潰瘍作用を有するオメプラゾールまたはその塩のアルカリ性水溶液の凍結乾燥物。

(ii) 非水溶媒を含有しない水性溶媒。

【請求項 4】

オメプラゾールまたはその塩がオメプラゾールナトリウム塩である請求項1または2に記載の注射剤。

【請求項 5】

オメプラゾールまたはその塩がオメプラゾールナトリウム塩である請求項3に記載の注射剤キット。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【産業上の利用分野】**

本発明は、抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物またはその塩、殊にオメプラゾールナトリウム塩の注射剤および注射剤キットに関するものであり、医療の分野で利用される。

【0002】**【従来技術】**

2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物、例えばオメプラゾールやランソプラゾールは強力な抗潰瘍剤であり、近年経口剤だけでなく、注射剤の開発も進められている。10

オメプラゾールの注射剤としては、オメプラゾールナトリウム塩を滅菌水に溶解した後、ろ過・凍結乾燥して得られた凍結乾燥物を、注射用ポリエチレングリコール400、リン酸二水素ナトリウムおよび滅菌水の混液で溶解したものが知られている（特開昭59-167587号公報）。

一方、ランソプラゾールなどの抗潰瘍作用を有する2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物のアルカリ性水溶液の凍結乾燥品を、(a)酸性物質と(b)エタノール、プロピレングリコールおよびポリエチレングリコールのうち少なくとも一種との混液で溶解してなる注射剤も知られている（特開平2-138213号公報）。20

【0003】**【発明が解決しようとする課題】**

一般的に注射剤のpHは4~8あたりが好ましいとされており、pHが9より高くなると溶血性や局所刺激性が生ずる場合がある。

しかしながら、オメプラゾールナトリウム塩に代表される2-[(2-ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物またはその塩（以下、「ベンズイミダゾール系化合物またはその塩」ということもある。）は、一般に水に対してpH9.5以上のアルカリ性領域では製剤化が可能な程度の溶解性を示すが、pH9以下においては水に対する溶解度は極めて小さく製剤化が困難である。30

【0004】

また、ベンズイミダゾール系化合物またはその塩は、一般にアルカリ性領域では安定であるが、pHが低くなるにつれてその安定性は低下するという問題点もある。

そのため、従来オメプラゾールナトリウム塩などのベンズイミダゾール系化合物またはその塩の注射剤では、溶解時に塩酸やリン酸二水素ナトリウムなどの酸性物質を溶解液に加えてpHを中性から弱塩基性に保ち、かつそのようなpHにおいても一定の溶解度を得るためにポリエチレングリコール、エタノールあるいはプロピレングリコールなどの非水溶媒をさらに溶解液に加えて使用している。30

【0005】

しかしながら、これらの注射剤では溶解液に使用する非水溶媒に起因する局所刺激性や溶血性の問題があった。40

従って、本発明の目的は、製剤化が容易で、且つ溶血性等の副作用が軽減され、しかも局所刺激性の少ないベンズイミダゾール系化合物またはその塩、殊にオメプラゾールナトリウム塩の注射剤を提供することである。

【0006】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは上記目的を達成するために鋭意研究を重ねた結果、ベンズイミダゾール系化合物またはその塩のアルカリ性水溶液を凍結乾燥し、これを非水溶媒を含有しない水性溶媒で溶解したものが、pH9.5~pH11.5という高いpHにもかかわらず、ほとんど溶血性や局所刺激性を示さないことを見出した。

従って、本発明の注射剤、そのキットは下記の要旨を有するものである。50

(1) 抗潰瘍作用を有する 2 - [(2 - ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物またはその塩と非水溶媒を含有しない水性溶媒よりなり、pHが9.5以上11.5以下であることを特徴とする注射剤。

(2) 下記1および2の構成要素よりなり、1を2の溶媒で溶解した場合のpHが9.5以上11.5以下となるように1と2が調整されてなる注射剤キット。

1 抗潰瘍作用を有する 2 - [(2 - ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物またはその塩のアルカリ性水溶液の凍結乾燥物。

2 非水溶媒を含有しない水性溶媒。

【0007】

本発明の構成成分である抗潰瘍作用を有する 2 - [(2 - ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物としては、例えば特開昭52-62275号公報、特開昭54-141783号公報、特開昭57-53406号公報、特開昭58-135881号公報、特開昭58-192880号公報、特開昭59-181277号公報、特開昭61-50978号公報などに記載された化合物が挙げられ、その具体例としては、例えばオメプラゾール〔化学名：2 - [2 - (3,5 -ジメチル - 4 - メトキシ) - ピリジルメチルスルフィニル] - (5 - メトキシ)ベンズイミダゾール〕、ランソプラゾール〔化学名：2 - {2 - [3 - メチル - 4 - (2,2,2 - トリフルオロエトキシ)] - ピリジルメチルスルフィニル}ベンズイミダゾール〕などが挙げられる。

該ベンズイミダゾール系化合物の塩としては、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）などが挙げられる。

本発明には、溶解性の点からベンズイミダゾール系化合物の塩を用いることが好ましい。

【0008】

本発明の注射剤は、pHが9.5以上11.5以下、好ましくは10以上11以下である。pHが9.5未満の場合にはベンズイミダゾール系化合物またはその塩が水性溶媒に充分溶解しえず、且つ安定性の点でも問題があり、また11.5を越えると溶血性や局所刺激性が強くなる。

【0009】

本発明のベンズイミダゾール系化合物またはその塩の注射剤を製造するには、例えばまずベンズイミダゾール系化合物、好ましくはその塩を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、L - アルギニンなどの強アルカリ性物質とともに注射用水等に溶解し、そのpHを10.5以上12.5以下、好ましくはpH11以上12以下としたアルカリ性水溶液を調製する。このアルカリ性水溶液には、凍結乾燥物の成形性を高めるためマンニトール、グリシン、ソルビトール、イノシトールなどを適宜配合してもよい。

【0010】

該アルカリ性水溶液中のベンズイミダゾール系化合物の濃度は（塩の場合はフリー体に換算して）、1mg～50mg/ml、好ましくは5mg～40mg/mlである。

次いで、このアルカリ性水溶液を無菌ろ過し、バイアルに0.5ml～10ml充填し、適宜窒素ガス置換を行ったのち、自体公知の方法により凍結乾燥する。該凍結乾燥物が、本発明の注射剤キットにおける1抗潰瘍作用を有する 2 - [(2 - ピリジル)メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール系化合物またはその塩のアルカリ性水溶液の凍結乾燥物に相当するものである。

【0011】

本発明の注射剤は、このようにして得られる凍結乾燥物を用時非水溶媒を含有しない水性溶媒、例えば生理食塩水、5%ブドウ糖水溶液、注射用蒸留水などに溶解することにより得られる。該水性溶媒が、本発明の注射剤キットにおける2非水溶媒を含有しない水性溶媒に相当するものである。

【0012】

本発明の注射剤は、点滴投与、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などとして用いられる。

10

20

30

40

50

本発明の注射剤におけるベンズイミダゾール系化合物の濃度は、投与ルートなどによって異なるが、塩の場合はフリー体に換算して、通常 $0.05\text{ mg} \sim 10\text{ mg}/\text{ml}$ 、好ましくは $0.1\text{ mg} \sim 5\text{ mg}/\text{ml}$ である。

本発明の注射剤におけるベンズイミダゾール系化合物は（塩の場合はフリー体に換算して）、患者の症状などに応じて 1 日当たり $10\text{ mg} \sim 100\text{ mg}$ を 1 ~ 3 回に分けて投与される。

【0013】

【発明の効果】

本発明の注射剤は、従来の注射剤のように、溶血や局所刺激を防ぐために pH を下げ、それに伴う溶解性の減少を克服するために、溶解液である水性溶媒にポリエチレングリコールなどの非水溶媒を添加する必要がないので、非水溶媒による刺激性や溶血性のおそれがない。従って、本発明の注射剤は、製剤化に十分な溶解度および人体に対する安全性を確保できるものである。

【0014】

試験例 1

(試験製剤)

1. 後記実施例 1 で得られた製剤

【0015】

(試験方法)

1. 溶血性試験

溶血性については、ウサギ全血を用いる赤石法により評価した。

結果を表 1 に示す。

2. 局所刺激性試験

局所刺激性については、ウサギ 3 例に試験製剤 1 ml を筋肉注射により投与し、2 日後の注射部位の筋組織壞死面積を、生理食塩水 1 ml および 1.7% の酢酸溶液 1 ml をそれぞれ筋肉注射により投与したものと比較した。

結果を表 2 に示す。

(試験結果)

【0016】

【表 1】

試験製剤	pH	溶 血 性
1	10.5	溶血なし

【0017】

【表 2】

10

20

30

40

試験製剤	pH	壞死面積 (mm ²)
1	10.5	63
1. 7%酢酸溶液 (陽性対照物質)	—	398
生理食塩水 (陰性対照物質)	—	31

10

(3例平均)

20

【0018】

本願発明の製剤は、pHが高いにもかかわらず溶血性が全く認められず、また局所刺激性も少ないため注射剤として好ましい。

【0019】

【実施例】

実施例1

オメプラゾールナトリウム塩21.3g（オメプラゾールとして20g）に1Nの水酸化ナトリウム2.3mlを加え、注射用水を加えてpHを11.5に調整し全量を1kgとする。

30

このアルカリ性水溶液を無菌ろ過した後、10ml容量のバイアルに2gずつ充填し、ゴム栓を半打栓して窒素置換を行う。次いで常法により凍結乾燥を行い、得られた凍結乾燥物を生理食塩水10mlで溶解してオメプラゾール注射剤（濃度：4mg（フリー体）/ml）を得る。

フロントページの続き

(72)発明者 富永 哲夫
兵庫県伊丹市春日丘2丁目136番地の3 春日丘アーバンコンフォートB-806号
(72)発明者 山中 巍
大阪市平野区加美南5-6-12
(72)発明者 肥後 孝志
大阪府池田市緑丘2-2-10
(72)発明者 柴田 祔行
大分県中津市大字東浜774-105

審査官 大宅 郁治

(56)参考文献 特開平02-209809(JP,A)
特開昭62-258320(JP,A)
特開平02-138213(JP,A)
特開昭54-163809(JP,A)
特開昭63-015816(JP,A)
特開昭52-072811(JP,A)
特開昭59-167587(JP,A)
特開平03-176421(JP,A)
特開昭54-141783(JP,A)
特開昭62-263177(JP,A)
特開平3-173817(JP,A)
PILBRANT, C., et al., Development of an oral formulation of omeprazole., J. Gastroenterology, 1985年, 20(suppl.108), pp. 113-120

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/33-33/44

A61K 9/00-9/72

A61K 47/00-47/88

REGISTRY/CA(STN)