明　細　書

発明の名称 ：

５－デアザフラビン化合物含有乳剤およびその製造方法

技術分野

[0001]　本発明は、５－デアザフラビン化合物含有乳剤およびその製造方法に関する。

背景技術

[0002]　近年、細胞内でのエネルギー産生の機能低下を改善することで、アルツハイマー病、パーキンソン病、脳出血や脳梗塞に伴う神経変性疾患、うつ病といった、細胞内でのエネルギー産生の機能低下が発症要因となる疾病を予防や治療したり、エイジングケアしたりする方法が注目されている。そのため、細胞内でのエネルギー産生の機能低下を改善するための有効成分の探索が精力的に行われており、有効成分の１つとして、５－デアザフラビン化合物が特許文献１において報告されている。

[0003]　特許文献１において報告されている５－デアザフラビン化合物は、細胞内におけるアデノシン三リン酸（ＡＴＰ）の生成に対して優れた賦活作用を持つことから、細胞内でのエネルギー産生の機能低下を改善するための有効成分として大いに期待されている。しかしながら、５－デアザフラビン化合物は、縮合多環芳香族複素環化合物であるため、水にも油（油脂）にも難溶なことから、液状製剤化しにくいという性質を有している。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特許第６７１７９８９号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005]　そこで本発明は、５－デアザフラビン化合物含有乳剤およびその製造方法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは上記の点に鑑みて鋭意検討を行った結果、ベンジルアルコールやフェノキシエタノールを用いて５－デアザフラビン化合物を溶解するとともに、構成成分を適切に選択して乳化することで、５－デアザフラビン化合物含有乳剤を製造することができることを見出した。

[0007] 以上の知見に基づいてなされた本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、請求項１記載の通り、

（１）５－デアザフラビン化合物

（２）ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノール

（３）ポリソルベートおよびレシチン

（４）芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩

（５）油脂

（６）水性媒体

を少なくとも構成成分として含んでなる。

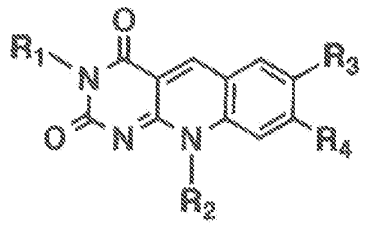
また、請求項２記載の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、請求項１記載の５－デアザフラビン化合物含有乳剤において、

（７）芳香族カルボン酸

を構成成分としてさらに含んでなる。

また、請求項３記載の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、請求項１記載の５－デアザフラビン化合物含有乳剤において、５－デアザフラビン化合物が、下記の一般式（Ｉ）で示される化合物である。

[0008] [化1]



（Ｉ）

[0009] ［式中、R_1は、水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル

基のいずれかを示す。R_2は、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基のいずれかを示す。R_3とR_4は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基のいずれかを示す。］

また、本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤の製造方法は、請求項４記載の通り、

（１）５－デアザフラビン化合物

（２）ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノール

（３）ポリソルベートおよびレシチン

（４）芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩

（５）油脂

（６）水性媒体

を少なくとも含む構成成分を乳化することによる。

発明の効果

[0010] 本発明によれば、５－デアザフラビン化合物含有乳剤およびその製造方法を提供することができる。

発明を実施するための形態

[0011] 本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、

（１）５－デアザフラビン化合物

（２）ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノール

（３）ポリソルベートおよびレシチン

（４）芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩

（５）油脂

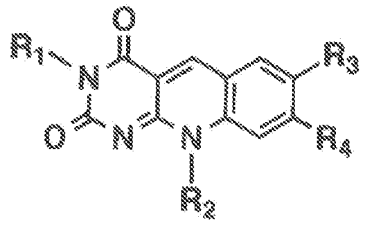
（６）水性媒体

を少なくとも構成成分として含んでなる。

[0012] 本発明において、５－デアザフラビン化合物は、５－デアザフラビン骨格（フラビン骨格の５位の窒素原子が炭素原子に置き換えられた骨格）を有す

る化合物を意味し、その具体例としては、特許文献１に記載されている下記の一般式（Ｉ）で示される化合物が挙げられる。

[0013] [化2]



（Ｉ）

[0014] ［式中、R_1は、水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基のいずれかを示す。R_2は、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基のいずれかを示す。R_3とR_4は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基のいずれかを示す。］

[0015] ここで、低級アルキル基とは、炭素数が１～６の直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基などが挙げられる。低級シクロアルキル基とは、炭素数が３～７のシクロアルキル基を意味し、具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。低級アルコキシ基とは、炭素数が１～６の直鎖または分岐鎖のアルコキシ基を意味し、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基などが挙げられる。低級アルキルアミノ基とは、その低級アルキル部が上記と同義のアルキルアミノ基を意味し、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基などが挙げられる。低級アルキルスルホニル基とは、その低級アルキル部が上記と同義のアルキルスルホニル基を意味し、具体的には、メチルス

ルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基などが挙げられる。置換されていてもよいフェニル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基などが挙げられる。低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基は上記と同義である。

[0016] 本発明において、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールを用いるのは、これらは水性媒体に難溶の液体であって５－デアザフラビン化合物を溶解することができるので、５－デアザフラビン化合物を溶解したこれらを、乳剤中で５－デアザフラビン化合物を溶解した液滴（薬物含有脂肪乳剤における薬物を溶解した脂肪粒子に相当）として存在させるためである。

[0017] 本発明において、ポリソルベート（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル）およびレシチンは、上記の５－デアザフラビン化合物を溶解したベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールからなる液滴を、乳剤中で分散させるための乳化剤としての役割を果たす。ポリソルベートおよびレシチンは、両者を混合して用いることが肝要である。これらはいずれも単独で用いると、安定性に優れる５－デアザフラビン化合物含有乳剤を製造することができないからである（製造後すぐに乳剤が二相分離したり乳剤中に析出物や沈殿物が発生したりする）。ポリソルベートとしては、ポリソルベート２０，４０，６０，６５，８０などを用いることができる（これらは単独で用いてもよいし２種類以上を混合して用いてもよい）。レシチンとしては、卵黄レシチン、大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン、水素添加大豆レシチンなどを用いることができる（これらは単独で用いてもよいし２種類以上を混合して用いてもよい）。

[0018] 本発明において、芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩の具体例としては、安息香酸、サリチル酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸の薬学的に許容される塩、例えば、ナトリウム塩やカリウム塩などのアルカリ金

属塩、マグネシウム塩やカルシウム塩などのアルカリ土類金属塩が挙げられる（これらは単独で用いてもよいし２種類以上を混合して用いてもよい）。

[0019] 本発明において、油脂の具体例としては、大豆油、トウモロコシ油、ヤシ油、サフラワー油、エゴマ油、オリーブ油、ヒマシ油、綿実油などの植物油の他、ラノリンなどの動物油、卵黄油、魚油、流動パラフィンなどの鉱物油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、化学合成トリグリセリド、ゲル化炭化水素など、油脂として用いることができる公知の油脂が挙げられる（これらは単独で用いてもよいし２種類以上を混合して用いてもよい）。

[0020] 本発明において、水性媒体の具体例としては、水（純水や精製水や注射用水など）の他、酢酸－酢酸ナトリウム、ホウ酸－炭酸ナトリウム、ホウ酸－四ホウ酸ナトリウム、塩酸－四ホウ酸ナトリウム、リン酸－リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム－リン酸水素二ナトリウム、クエン酸－水酸化ナトリウム、塩酸－フタル酸水素カリウム、水酸化ナトリウム－フタル酸水素カリウム、クエン酸－リン酸水素二ナトリウム、コハク酸－四ホウ酸ナトリウム、アンモニア－塩化アンモニウム、リン酸二水素カリウム－リン酸水素二ナトリウム－リン酸、リン酸二水素カリウム－リン酸水素二ナトリウム－水酸化ナトリウム、リン酸二水素カリウム－リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素カリウム－水酸化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム－水酸化ナトリウム、トリス（トリスヒドロキシメチルアミノメタンの略称、以下同じ）－塩酸、トリス－ＥＤＴＡ、トリス－酢酸－ＥＤＴＡ、クエン酸三ナトリウム－水酸化ナトリウム－塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム－ＥＤＴＡ－塩化ナトリウムなどを水に添加することで所定のｐＨ、例えば３．５～９．０、望ましくは５．０～８．５、より望ましくは６．５～８．０の範囲のｐＨに調整した緩衝液が挙げられる。

[0021] 本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤には、芳香族カルボン酸をさらに含ませてもよい。芳香族カルボン酸をさらに含ませることで、５－デアザフラビン化合物のベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールへの溶解力を高めることができる。芳香族カルボン酸の具体例としては、

安息香酸、サリチル酸、フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸が挙げられる（これらは単独で用いてもよいし２種類以上を混合して用いてもよい）。

[0022] 本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤における５－デアザフラビン化合物の含量は、例えば０．０１～３０ｍｇ／ｇであってよい（上限は２０ｍｇ／ｇが望ましく、１０ｍｇ／ｇがより望ましい）。ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールの含量は、５－デアザフラビン化合物の含量の５倍以上が望ましく、１０倍以上がより望ましい。５倍未満であると、これらへの５－デアザフラビン化合物の溶解力を高めるために芳香族カルボン酸をさらに含ませても、５－デアザフラビン化合物の全量を溶解できなくなるおそれがある。ただしその上限は２５０ｍｇ／ｇが望ましく、１５０ｍｇ／ｇがより望ましく、１００ｍｇ／ｇがさらに望ましい。ポリソルベートおよびレシチンの合計含量は、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールの含量の０．５～５倍が望ましい。０．５倍未満であると乳化が困難になるおそれがある。ただしその上限は２００ｍｇ／ｇが望ましく、１５０ｍｇ／ｇがより望ましい。ポリソルベートおよびレシチンの合計含量におけるポリソルベートの含量の割合は、例えば５～９６％である。ポリソルベートおよびレシチンの合計含量におけるポリソルベートの含量の割合が多くなると、製造される５－デアザフラビン化合物含有乳剤の粘度は低くなる。芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩の含量は、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールの含量の０．５～５倍が望ましい。ただしその上限は２００ｍｇ／ｇが望ましく、１５０ｍｇ／ｇがより望ましく、１００ｍｇ／ｇがさらに望ましい。油脂の含量は、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールの含量の０．０１～１倍が望ましい。油脂はベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールと混ざり合うので、油脂の含量が多くなると、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールによる５－デアザフラビン化合物の溶解に支障が生じるおそれがある。芳香族カルボン酸をさらに含ませる場合、その含量の上限は、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールの含量の０．

５倍が望ましい。

[0023] 本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤を製造する方法は、特段制限されるものではなく、例えば、５－デアザフラビン化合物、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノール、ポリソルベートおよびレシチン、芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩、油脂、芳香族カルボン酸（さらに含ませる場合）の含量を上記の数値範囲に設定し、５－デアザフラビン化合物と油脂と芳香族カルボン酸（さらに含ませる場合）を、ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールに溶解することで油相成分を、ポリソルベートおよびレシチンと芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩を、水性媒体に溶解することで水相成分を、それぞれ調製して混合し、乳化する方法が挙げられる。油相成分と水相成分の混合液の乳化は、手動による振とうで行ってもよいし、撹拌機（ミキサー）や超音波乳化機や超音波洗浄機などの装置を用いて行ってもよい。乳化時間は例えば１～３０分間でよい。５－デアザフラビン化合物を溶解したベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノールからなる液滴（芳香族カルボン酸をさらに含ませる場合は芳香族カルボン酸もこの液滴に含まれる）の平均粒子径は、３００ｎｍ以下が望ましく、２００ｎｍ以下がより望ましく、１００ｎｍ以下がさらに望ましい。下限は例えば１ｎｍである（例えば乳化条件を調整することで調節することができる）。

[0024] 本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、液滴の平均粒子径を例えば２００ｎｍ以下にすることで、ろ過滅菌を容易に行うことができる他、高圧蒸気滅菌を行うこともできる。高圧蒸気滅菌は、本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤をガラス製アンプルや合成樹脂製容器などに充填した後、一般的な条件（例えば１２０～１２２℃×１０～１５分）で行えばよい。

[0025] なお、本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、自体公知のｐＨ調整剤や浸透圧調整剤を添加することで、ｐＨが調整されたり（例えば３．５～９．０）、浸透圧が調整されたりしてもよい。また、本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤には、必要に応じて自体公知の防腐剤や抗酸化剤や

安定化剤などを添加してもよい。

[0026] 本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、安定性に優れるので、室温（例えば５～３０℃）で保存することができる。また、本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、透明性を有するので（濁度が０．５以下）、変質や異物混入の有無、配合変化の目視での確認を容易にする他、投与される患者に対して安心感を与える。これらの作用は、とりわけ本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤を、注射剤、経口剤、ローション剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、吸入剤などの液状製剤として用いる場合（必要に応じて水性媒体に希釈して用いてもよい）に有効に機能する。

実施例

[0027] 以下、本発明を実施例によって詳細に説明するが、本発明は以下の記載に限定して解釈されるものではない。

[0028] 実施例および比較例：

（１）５－デアザフラビン化合物と（２）ベンジルアルコールまたはフェノキシエタノールと（５）油脂と（７）芳香族カルボン酸の４つの構成成分のそれぞれの所定量を入れた試験管の内容物を、５０℃の水を満たしたアズワン社製の超音波洗浄機（ＡＳＵ－３０）を用いて（運転時間：１５分間）、均一になるまで溶解した（油相成分）。また、（３）ポリソルベートおよびレシチンと（４）芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩と（６）水性媒体の３つの構成成分のそれぞれの所定量を入れた試験管の内容物を、エスエムテー社製の超音波乳化機（ＵＨ－５０）を用いて（運転時間：５分間）、均一になるまで溶解した（水相成分）。油相成分が入った試験管に水相成分を加えて混合し、アズワン社製の試験管撹拌機（ＨＭ－１０）を用いて５分間乳化することで、５－デアザフラビン化合物含有乳剤を製造した。７つの構成成分の種類と使用量を表１に示す。なお、表１において、（１）５－デアザフラビン化合物として用いたＴ－ＭＡＣは、１０－エチル－３－メチルピリミド［４，５－ｂ］キノリン－２，４（３Ｈ，１０Ｈ）－ジオン（一般式（Ｉ）において、R_1＝メチル基、R_2＝エチル基、R_3＝R_4＝水素原子

の化合物）であり、ＴＮ１１６０は、８－クロロ－３－メチル－１０－フェニルピリミド［４，５－ｂ］キノリン－２，４（３Ｈ，１０Ｈ）－ジオン（一般式（Ｉ）において、$Ｒ_1$＝メチル基、$Ｒ_2$＝フェニル基、$Ｒ_3$＝水素原子、$Ｒ_4$＝塩素原子の化合物）である（いずれも特許文献１に記載されている化合物である）。（３）ポリソルベート２０，６０，８０は、日油社のものを用いた。卵黄レシチンは、キューピー社のＰＬ－１００Ｍを用いた。（５）ＭＣＴ（中鎖脂肪酸トリグリセリド）は、日清オイリオグループ社のＭＣＴオイルを用いた。大豆油は、クローダ社のものを用いた。（６）水性媒体は、純水である（１ｍＬ＝１０００ｍｇ）。「なし」は、構成成分として用いなかったことを意味する。「ポリソルベート比率」は、ポリソルベートおよびレシチンの合計含量におけるポリソルベートの含量の割合を示す。

[0029]

[表1]

	(1)	(2)	(7)	(3)	(4)	(5)	(6)純水	ポリソルベート比率
実施例1	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	5mL	75%
実施例2	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 250/100mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	5mL	71%
実施例3	T-MAC 16mg	ベンジルアルコール 200mg	サリチル酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	5mL	75%
実施例4	T-MAC 12mg	フェネチルアルコール 200mg	サリチル酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	大豆油 40mg	5mL	75%
実施例5	T-MAC 6mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 250/100mg	安息香酸Na 240mg	MCT 40mg	5mL	71%
実施例6	TN1160 1mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	5mL	75%
比較例1	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/ポリソルベート20/卵黄レシチン 200/50/100mg	なし	MCT 40mg	2.5mL	71%
実施例7	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/ポリソルベート20/卵黄レシチン 200/50/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	2.5mL	71%
比較例2	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 60mg	ポリソルベート80/ポリソルベート60 100/150mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 20mg	2.5mL	100%
実施例8	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 60mg	ポリソルベート80/ポリソルベート60/卵黄レシチン 100/150/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 20mg	2.5mL	71%
比較例3	T-MAC 3mg	ベンジルアルコール 100mg	なし	卵黄レシチン 200mg	なし	なし	4mL	0%
比較例4	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	卵黄レシチン 300mg	サリチル酸Na 300mg	なし	2.5mL	0%
比較例5	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	なし	卵黄レシチン 300mg	サリチル酸Na 300mg	なし	2.5mL	0%
比較例6	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	なし	卵黄レシチン 300mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	2.5mL	0%
比較例7	T-MAC 10mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	卵黄レシチン 150mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	2.5mL	0%
実施例9	T-MAC 18mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 400/50mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	4mL	89%
実施例10	T-MAC 18mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 400/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	4mL	80%
実施例11	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 200/200mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	2mL	50%
実施例12	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 100/250mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	4mL	29%
実施例13	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/200mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	2mL	60%
実施例14	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 400/20mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	4mL	95%
実施例15	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 30/270mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	2mL	10%
実施例16	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 15/285mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	2mL	5%
比較例8	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80 400mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	4mL	100%
実施例17	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 160/240mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	2mL	40%
実施例18	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 80/320mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	2mL	20%
比較例9	T-MAC 12mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 250/100mg	サリチル酸Na 240mg	なし	5mL	71%
実施例19	T-MAC 6mg	ベンジルアルコール 200mg	なし	ポリソルベート80/卵黄レシチン 250/100mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	5mL	71%
実施例20	TN1160 2mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 60mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	5mL	75%
実施例21	TN1160 1mg	ベンジルアルコール 200mg	なし	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	5mL	75%
実施例22	T-MAC 6mg	ベンジルアルコール 150mg	安息香酸 50mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 250/100mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	5mL	71%
実施例23	TN1160 1mg	ベンジルアルコール 150mg	安息香酸 50mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 300/100mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 40mg	5mL	75%

[0030] 製造した直後の５－デアザフラビン化合物含有乳剤に含まれる液滴の平均粒子径を、光子相関法を用いたマルバーン社製の粒子径測定装置（ゼータサイザー　ナノＺＳ）を用いて測定した。また、５－デアザフラビン化合物含有乳剤が入った試験管をキャップし、室内に１２時間放置した後の乳剤の性状を目視で評価した。結果を表２に示す。表２から明らかなように、実施例１～１０，１４，１９～２３で製造した５－デアザフラビン化合物含有乳剤

は、ポリソルベート比率（ポリソルベートおよびレシチンの合計含量におけるポリソルベートの含量の割合）が６０％を超えるため、粘度が低い乳剤であることから、乳剤に含まれる液滴の平均粒子径を測定することが可能であり、いずれの平均粒子径も１００ｎｍ以下であった。実施例１１～１３，１５～１８で製造した５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、ポリソルベート比率が６０％以下であるため、粘度が高い乳剤であることから、光子相関法を用いた粒子径測定装置によっては乳剤に含まれる液滴の平均粒子径を測定することができなかったが、純水で５倍希釈することで液滴の平均粒子径を測定することができた。全ての実施例で製造した５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、製造１２時間後でも二相分離したり析出物や沈殿物が発生したりしない安定な黄色透明液や黄色薄濁液であり、引き続き室内に１か月以上放置しても目視で認められる性状の変化はなかった。実施例１～１０，１４，１９～２３で製造した直後の５－デアザフラビン化合物含有乳剤の濁度を、島津製作所社製の紫外分光光度計（ＵＶ１８００）を用いてサンプルをセル幅が１ｃｍの測定セルに入れて波長λ＝６２０ｎｍで測定したところ（ブランクは純水）、大半が０．１以下で、０．１を超えても０．２以下であった。実施例１１～１３，１５～１８で製造した５－デアザフラビン化合物含有乳剤の濁度は、０．３～０．４が多く、０．４を超えても０．５以下であった（希釈すると濁度は低下した）。

[0031] また、乳剤の構成成分として安息香酸やサリチル酸などの芳香族カルボン酸をさらに含ませることで、ベンジルアルコールなどへの５－デアザフラビン化合物の溶解力が高まり、少ない量のベンジルアルコールなどで同じ量の５－デアザフラビン化合物を溶解したり（実施例１９と実施例２２の比較、実施例２１と実施例２３の比較）、同じ量のベンジルアルコールなどで多くの量の５－デアザフラビン化合物を溶解したり（実施例２と実施例１９の比較、実施例２０と実施例２１の比較）することができることがわかった。

[0032] 全ての比較例で製造した５－デアザフラビン化合物含有乳剤は、製造直後から二相分離したり析出物や沈殿物が発生したりしたことから、乳剤に含ま

れる液滴の平均粒子径は測定しなかった。比較例で製造した５－デアザフラビン化合物含有乳剤が安定性に劣るのは、ポリソルベートおよびレシチンを乳剤の構成成分（乳化剤）として用いなかったこと、サリチル酸ナトリウムや安息香酸ナトリウムなどの芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩を乳剤の構成成分として用いなかったこと、ＭＣＴや大豆油などの油脂を乳剤の構成成分として用いなかったことが原因と考えられた。

[0033] [表2]

	製造直後の液滴平均粒子径	製造12時間後の乳剤の性状	備考	評価
実施例1	21nm	黄色透明液		○
実施例2	41nm	黄色透明液		○
実施例3	25nm	黄色透明液		○
実施例4	85nm	黄色薄濁液		○
実施例5	38nm	黄色透明液		○
実施例6	30nm	黄色透明液		○
比較例1	測定せず	黄色濁液、析出物あり		×
実施例7	25nm	黄色透明液		○
比較例2	測定せず	黄白色濁液、析出物あり		×
実施例8	77nm	黄色透明液		○
比較例3	測定せず	黄色透明液、析出物あり		×
比較例4	測定せず	二相分離、析出物あり		×
比較例5	測定せず	二相分離、析出物あり		×
比較例6	測定せず	二相分離、析出物あり		×
比較例7	測定せず	二相分離		×
実施例9	15nm	黄色透明液		○
実施例10	16nm	黄色透明液		○
実施例11	高粘度のため測定不能	黄色透明液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は244nm	○
実施例12	高粘度のため測定不能	黄色薄濁液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は268nm	○
実施例13	高粘度のため測定不能	黄色透明液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は288nm	○
実施例14	17nm	黄色透明液		○
実施例15	高粘度のため測定不能	黄色透明液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は573nm	○
実施例16	高粘度のため測定不能	黄色透明液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は516nm	○
比較例8	測定せず	黄色透明液、析出物あり		×
実施例17	高粘度のため測定不能	黄色薄濁液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は245nm	○
実施例18	高粘度のため測定不能	黄色透明液	5倍希釈後の性状は黄白色薄濁液で液滴平均粒子径は355nm	○
比較例9	測定せず	黄色透明液、沈殿物あり		×
実施例19	19nm	黄色透明液		○
実施例20	78nm	黄色透明液		○
実施例21	43nm	黄色透明液		○
実施例22	68nm	黄色透明液		○
実施例23	22nm	黄色透明液		○

[0034] さらに、表３に示す構成成分の種類と使用量の本発明の５－デアザフラビン化合物含有乳剤を製造し、安定性と透明性を確認した。

[0035] [表3]

	(1)	(2)	(7)	(3)	(4)	(5)	(6)純水	ポリソルベート比率
実施例24	T-MAC 30mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 60mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 480/20mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 10mg	4mL	96%
実施例25	TN1160 1mg	ベンジルアルコール 200mg	なし	ポリソルベート80/大豆レシチン 95/25mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	4mL	79%
実施例26	T-MAC 2mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 150/300mg	サリチル酸Na 100mg	MCT 40mg	4mL	33%
実施例27	T-MAC 1mg	ベンジルアルコール 100mg	なし	ポリソルベート80/卵黄レシチン 240/160mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 15mg	4mL	60%
実施例28	T-MAC 1mg	ベンジルアルコール 100mg	なし	ポリソルベート80/卵黄レシチン 380/20mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 100mg	4mL	95%
実施例29	TN1160 2mg	ベンジルアルコール 200mg	安息香酸 40mg	ポリソルベート80/卵黄レシチン 380/20mg	サリチル酸Na 300mg	MCT 10mg	4mL	95%
実施例30	T-MAC 1mg	ベンジルアルコール 200mg	なし	ポリソルベート80/大豆レシチン 95/5mg	サリチル酸Na 240mg	MCT 40mg	4mL	95%

産業上の利用可能性

[0036] 本発明は、５－デアザフラビン化合物含有乳剤およびその製造方法を提供することができる点において産業上の利用可能性を有する。

請求の範囲

[請求項1] （１）５－デアザフラビン化合物

（２）ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノール

（３）ポリソルベートおよびレシチン

（４）芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩

（５）油脂

（６）水性媒体

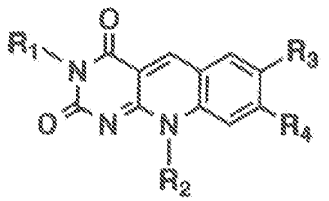
を少なくとも構成成分として含んでなる、５－デアザフラビン化合物含有乳剤。

[請求項2] （７）芳香族カルボン酸

を構成成分としてさらに含んでなる、請求項１記載の５－デアザフラビン化合物含有乳剤。

[請求項3] ５－デアザフラビン化合物が、下記の一般式（Ｉ）で示される化合物である、請求項１記載の５－デアザフラビン化合物含有乳剤。

[化1]



（Ｉ）

［式中、R_1は、水素原子、低級アルキル基、置換されていてもよいフェニル基のいずれかを示す。R_2は、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基のいずれかを示す。R_3とR_4は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニル基のいずれかを示す。］

[請求項4] （１）５－デアザフラビン化合物

（２）ベンジルアルコールおよび／またはフェノキシエタノール

（３）ポリソルベートおよびレシチン

（４）芳香族カルボン酸の薬学的に許容される塩

（５）油脂

（６）水性媒体

を少なくとも含む構成成分を乳化することによる、５－デアザフラビン化合物含有乳剤の製造方法。