

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2024-96211

(P2024-96211A)

(43)公開日 令和6年7月12日(2024.7.12)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/10	(2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/08	(2006.01)	A 6 1 K	47/08
A 6 1 K	9/12	(2006.01)	A 6 1 K	9/12

審査請求 有 請求項の数 17 O L (全233頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-70854(P2024-70854)	(71)出願人	522368617 テックフィールズ インコーポレイテッド アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャ ージー プリンストン アレクサンダー ロード 7 3 1 スイート 2 0 5
(22)出願日	令和6年4月24日(2024.4.24)	(74)代理人	110000796 弁理士法人三枝国際特許事務所
(62)分割の表示	特願2022-556527(P2022-556527)の分割	(72)発明者	ユ チョンシ アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャ ージー プリンストン アレクサンダー ロード 7 3 1 スイート 2 0 5
原出願日	令和3年3月22日(2021.3.22)	(72)発明者	スー リナ 中華人民共和国 2 1 5 1 2 9 チャンス ー スーチョウ ガオシン ディストリクト マー ジャン ロード 1 6 8 ビルディン
(31)優先権主張番号	PCT/CN2020/080477		最終頁に続く
(32)優先日	令和2年3月20日(2020.3.20)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		

(54)【発明の名称】 高透過性薬物を含む医薬組成物の安定性を改善する方法、及びそれにより得られる医薬組成物

(57)【要約】

【課題】 高透過性薬物物質及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物の安定性を改善する方法を提供する。

【解決手段】 本発明は、高透過性薬物物質及び薬学的に許容可能な担体を別々の容器において包装することと、投与を必要とする患者に投与する前に高透過性薬物物質と薬学的に許容可能な担体とを混合することによって医薬組成物の溶液を再構成することと、を含み、医薬組成物の再構成溶液のpHが2～6の範囲内に保持する高透過性薬物物質及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物の安定性を改善する方法である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

高透過性薬物物質及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物の安定性を改善する方法であって、

前記高透過性薬物物質及び前記薬学的に許容可能な担体を別々の容器において包装することと、

投与を必要とする患者に投与する前に前記高透過性薬物物質と前記薬学的に許容可能な担体とを混合することによって前記医薬組成物の溶液を再構成することと、を含み、

前記医薬組成物の再構成溶液の pH が 2 ~ 6 の範囲内に保持することを特徴とする方法。

10

【請求項 2】

前記高透過性薬物物質は、前記患者に投与される際に、その分子内に 1 つ又は 2 つのプロトン化アミン基を含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記薬学的に許容可能な担体は水溶性担体である請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記薬学的に許容可能な担体は、水、アルコール、アセトン、DMSO、又はそれらの混合物である請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記薬学的に許容可能な担体は 0 容量% ~ 70 容量% のエタノールを含む水溶液である請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記薬学的に許容可能な担体は 10 容量% ~ 35 容量% のエタノールを含む水溶液である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記再構成溶液は噴霧溶液として経皮適用される請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記再構成溶液を冷蔵庫に 2 ~ 8 の温度で貯蔵することを更に含む請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記医薬組成物は、前記薬学的に許容可能な担体中に pH 調整・緩衝剤を更に含む請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記高透過性薬物は、高透過性ペプチドであり、かつ前記 pH 調整・緩衝剤は、有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、又はマグネシウム塩である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 pH 調整・緩衝剤は、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、及びマレイン酸からなる群から選択される有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、又はリチウム塩である請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記医薬組成物の前記再構成溶液の pH は 3 ~ 6 の範囲内である請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記医薬組成物の前記再構成溶液の pH は 3 ~ 5 の範囲内である請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記医薬組成物の前記再構成溶液の pH は 3 . 5 ~ 4 . 5 である請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 15】

前記再構成溶液中の前記高透過性薬物の濃度は1重量%～30重量%の範囲内である請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記再構成溶液中の前記高透過性薬物の濃度は1重量%～20重量%の範囲内である請求項1～15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記再構成溶液中の前記高透過性薬物の濃度は3重量%～10重量%の範囲内である請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記高透過性薬物物質は、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル3-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾールアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセトキシアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル[(1-ベンジル-1H-インダゾール-3-イル)オキシ]アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・HCl、及び2-(ジエチルアミノ)エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-アセトキシベンゾエート・HClからなる群から選択される請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記再構成溶液中の前記高透過性薬物の濃度は3重量%～8重量%であり、前記再構成溶液のpHは3～5であり、かつ前記薬学的に許容可能な担体は15容量%～35容量%のアルコール水溶液である請求項1～13及び請求項15～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記高透過性薬物は、H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl、H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl、及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HClからなる群から選択される請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

前記再構成溶液中の前記高透過性薬物の濃度は3重量%～8重量%であり、前記再構成溶液のpHは3～5であり、前記pH調整・緩衝剤は酢酸ナトリウムであり、前記薬学的

10

20

30

40

50

に許容可能な担体は 15 容量% ~ 35 容量% のアルコール水溶液である請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法によって得られた医薬組成物。

【請求項 23】

治療を必要とする被験体における疾患又は病症を治療する方法であって、治療の有効量の請求項 22 に記載の医薬組成物を前記被験体に投与することを含む方法。

【請求項 24】

前記医薬組成物は、別々の容器からの前記高透過性薬物物質と前記薬学的に許容可能な担体とを混合することによって調製された新鮮な再構成溶液である請求項 23 に記載の方法。

10

【請求項 25】

前記疾患又は病症は、脳卒中、関節炎、鬱病、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、性機能障害、敗血症、薬剤耐性細菌感染症、癲癇、糖尿病、乾癬、エリテマトーデス、潰瘍性腸炎、喘息、下気道感染症及び上気道感染症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、痒み、及び鼻水からなる群から選択される請求項 23 又は 24 に記載の方法。

【請求項 26】

第 1 の容器内の高透過性薬物物質と、第 2 の容器内の薬学的に許容可能な担体と、前記第 1 の容器、前記第 2 の容器、又は別の第 3 の容器内の pH 調整・緩衝剤とを含む治療キットであって、前記高透過性薬物物質は 1 つ又は 2 つのプロトン化アミン基を含み、前記高透過性薬物物質、前記薬学的に許容可能な担体、及び前記 pH 調整・緩衝剤を混ぜ合わせて、投与を必要とする被験体にすぐに投与することができる再構成溶液を形成することができ、前記再構成溶液は、2 ~ 6 の範囲内の pH を有し、かつ投与を必要とする前記被験体に投与する前の期間にわたって 2 ~ 20 の範囲内の温度での貯蔵に関して安定である治療キット。

20

【請求項 27】

前記高透過性薬物物質は、2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル (R, S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - (p - イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - [[4 - (メチルスルフィニル)フェニル] メチレン] - 1H - インデン - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 1H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - チアゾールアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセトキシアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル [(1 - ベンジル - 1H - インダゾール - 3 - イル) オキシ] アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - [(4 - クロロフェニル) - 5 - ベンゾオキサゾール] プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 4, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾールプロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - [ビス(2 - メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・HCl、H - Val - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH (CH₃)₂・HCl、H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH₂

30

40

50

CH₃・HCl、H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl、及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HClからなる群から選択され、かつ前記薬学的に許容可能な担体は脂肪族C₁～C₆アルコール及び水の混合物である請求項26に記載のキット。

【請求項28】

前記再構成溶液中の前記高透過性薬物の濃度は3重量%～8重量%であり、前記再構成溶液のpHは3～5であり、前記pH調整・緩衝剤は酢酸ナトリウムであり、前記薬学的に許容可能な担体は15容量%～35容量%のアルコール水溶液である請求項26又は27に記載のキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、分子内に少なくとも1つのプロトン化アミノ基を有し、かつ1つ以上の生物学的障壁を高速で通り抜けることができる少なくとも1つの高透過性薬物(HPD)を含む医薬組成物、医薬組成物の安定性を改善する方法、並びにヒト、動物、及び植物における疾病又は疾患を予防、診断及び/又は治療するための医薬組成物の使用方法に関する。

【背景技術】

【0002】

*in vitro*で有効な活性作用物質又は薬物は、*in vivo*での送達が困難であり、特に疾患が生ずる作用部位に*in vivo*で到達する前に1つ以上の生物学的障壁を通り抜ける能力が制限されて、作用物質又は薬物が全身循環に長期間とどまり、疾患が生ずる作用部位に到達する前に肝臓、腎臓、及び他の器官により作用物質又は薬物が代謝されることになるため、*in vivo*ではそれほど効果的ではない場合がある。

20

【0003】

現在、多くの薬物は、疾病又は疾患の作用部位に到達するように、例えば、経口投与又は非経口投与等の全身経路を通じて投与されている。全身投与においては、遠位の位置に到達するのにより高い投与量の薬物が必要とされるため、このような経路によって送達される薬物が不良な反応を引き起こす可能性がある。

【0004】

例えば、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は、痛み及び炎症が見られる急性又は慢性の疾病の治療に広く使用されている。NSAIDは胃及び腸の粘膜において吸収されるが、経口投与は通常、消化管(GI)への影響及び腎臓への影響等の薬物不良な反応を伴う。例えば、アスピリンは、胃粘膜細胞への損傷を引き起こすことが知られている。NSAIDの副作用は用量依存的であると見られ、消化不良、胃十二指腸出血、胃潰瘍、胃炎、潰瘍穿孔、更には死亡の危険を及ぼすほど重篤であることも多い。

30

【0005】

消化管、皮膚、及びその他の生体膜は親油性の障壁を有する。生体膜を透過することができる薬物の殆どはかなりの割合で親油性であるが、消化液、血液系、及び皮膚上の水分は殆どが水であり、親油性作用物質又は薬物がこれらの系に溶解するのは非常に困難である。

40

【0006】

以前の特許出願(特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21、特許文献22、特許文献23、特許文献24)において、出願人は、親油性かつ親水性であり、脂質又は水の両方に溶解し、脂質障壁又は水性障壁を透過し得る新規のHPDの多くの組成物を開示した。

【0007】

しかしながら、これらの新規のHPDの多くは、水性条件においてはあまり安定ではな

50

く、医薬製品の合理的な貯蔵寿命に必要とされる長時間にわたって貯蔵することができない。したがって、HPD又は組成物を疾病（例えば、疾患）の作用部位に効果的かつ効果的に送達して、生体被験体（biological subject）における疾病を予防し、軽減し、又は治療することが可能であるように、HPD又は組成物の安定性を改善する必要がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際出願PCT/IB2006/052732号

【特許文献2】国際出願PCT/IB2006/052318号

【特許文献3】国際出願PCT/IB2006/052732号

10

【特許文献4】国際出願PCT/IB2006/052318号

【特許文献5】国際出願PCT/IB2006/052461号

【特許文献6】国際出願PCT/IB2006/052815号

【特許文献7】国際出願PCT/IB2006/052563号

【特許文献8】国際出願PCT/IB2006/052575号

【特許文献9】国際出願PCT/IB2006/053091号

【特許文献10】国際出願PCT/IB2006/053090号

【特許文献11】国際出願PCT/IB2006/053594号

【特許文献12】国際出願PCT/IB2006/052549号

【特許文献13】国際出願PCT/IB2006/053619号

20

【特許文献14】国際出願PCT/IB2006/054170号

【特許文献15】国際出願PCT/IB2006/054724号

【特許文献16】国際出願PCT/IB2006/053741号

【特許文献17】国際出願PCT/IB2007/050122号

【特許文献18】国際出願PCT/IB2007/050322号

【特許文献19】国際出願PCT/IB2007/052090号

【特許文献20】国際出願PCT/US2009/066884号

【特許文献21】国際出願PCT/CN2010/072561号

【特許文献22】国際出願PCT/CN2010/073743号

【特許文献23】国際出願PCT/CN2013/072693号

30

【特許文献24】国際出願PCT/CN2013/072728号

【発明の概要】

【0009】

一態様において、本発明は、HPD及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物の安定性を改善する方法であって、HPD及び薬学的に許容可能な担体を別々に包装することと、患者がその使用を意図するときに、HPDと薬学的に許容可能な担体とを混合することによって医薬組成物の溶液を再構成することとを含み、医薬組成物の再構成溶液のpHを約2～約6の範囲内に維持することを特徴とする方法を提供する。

【0010】

本発明の文脈において、HPDは、その分子内に少なくとも1つのプロトン化アミン基を有し、かつ1つ以上の生物学的障壁を高速で、例えば、対応する親薬物の透過速度よりも10倍、50倍、100倍、200倍、300倍、500倍、又は更には1000倍速く通り抜けることができるプロドラッグを指す。

40

【0011】

好ましくは、HPDは、患者に投与される際に、その分子内に1つ又は2つのプロトン化アミン基を含む。

【0012】

好適な実施の形態として、薬学的に許容可能な担体は水溶性担体である。薬学的に許容可能な担体は、水、アルコール、アセトン、若しくはジメチルスルホキシド（DMSO）、又はそれらの混合物であってもよい。好ましくは、薬学的に許容可能な担体は0容量%

50

～ 70 容量%のエタノールを含む水溶液である。より好ましくは、薬学的に許容可能な担体は10 容量%～ 35 容量%のエタノールを含む水溶液である。

【0013】

好ましくは、医薬組成物は噴霧溶液として経皮適用される。

好適な実施の形態において、本発明による方法は、再構成溶液を冷蔵庫に2 ～ 8 の温度で貯蔵する工程を更に含む。

【0014】

本発明による方法において、医薬組成物はまたpH調整・緩衝剤を含んでもよい。好適な実施の形態においてHPDは高透過性ペプチドであり、pH調整・緩衝剤は有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、又はマグネシウム塩である。好ましくは、pH調整・緩衝剤は酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、又はマレイン酸のナトリウム塩、カリウム塩、又はリチウム塩である。

10

【0015】

好ましくは、医薬組成物の再構成溶液のpHは3～6で、好ましくは3～5で、より好ましくは3.5～4.5である。

好ましくは、再構成溶液中のHPDの濃度は1重量%～30重量%、好ましくは1重量%～20重量%、より好ましくは3重量%～10重量%である。

【0016】

好適な実施の形態において、HPDは、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル3-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾールアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセトキシアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル[(1-ベンジル-1H-インダゾール-3-イル)オキシ]アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、及び2-(ジエチルアミノ)エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-アセトキシベンゾエート・HClからなる群から選択される。好ましくは、再構成溶液中のHPDの濃度は3重量%～8重量%であり、再構成溶液のpHは3～5であり、薬学的に許容可能な担体は、15 容量%～ 35 容量%のエタノールを含む水溶液である。

20

30

40

【0017】

別の好適な実施の形態において、HPDは、H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl、H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl、及びH-Tyr-Gly

50

- Gly - Phe - Met - OCH (CH₃)₂ · HCl からなる群から選択される。好ましくは、再構成溶液中のHPDの濃度は3重量%～8重量%であり、再構成溶液のpHは3～5であり、pH調整・緩衝剤は酢酸ナトリウムであり、薬学的に許容可能な担体は15容量%～35容量%のエタノールを含む水溶液である。

【0018】

本発明に係るHPDは室温で安定であり、乾燥条件の下2年超にわたって貯蔵することができる。本発明に係る方法によると、溶液として再構成された場合のHPD及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物は、合理的な貯蔵期間にわたって、例えば、1ヶ月超、又は更には2ヶ月超にわたって貯蔵することができる。

【0019】

別の態様において、本発明は上記方法の任意の実施の形態から得られた医薬組成物を提供する。

別の態様において、本発明は、ヒト、動物、及び植物における疾病又は疾患を予防、診断、及び/又は治療するための、開示された医薬組成物の使用方法を提供する。

【0020】

別の態様において、本発明は、投与の利便性及び得られる医薬組成物の安定性を確保する改善された方法及びHPD組成物に基づく治療キットを提供する。

本発明の他の態様及び利点は、以下の詳細な説明、実施例、及び特許請求の範囲に照らしてよりよく理解されるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0021】

薬物が固体、半固体、又は懸濁液の形で投与される場合に、吸収速度は、薬物顆粒が投与部位にある液体又は水分にどのように溶解するかによって制御されることが多い(PDR Generics, 1996, second edition, Medical Economics, Montvale, New Jersey, 第21頁

)。以前の特許出願において開示されたHPDは、親油性部分と、プロトン化形の第一級アミン基、第二級アミン基、又は第三級アミン基を含む親水性部分との2つの共通の構造的特徴を有する。これらは、胃液、血液系、又は皮膚上の水分に非常に高い溶解性を有し、かつ油に高い溶解性を有することにより、これらが生体膜を容易に透過することが可能となる。これらの特徴により、HPDの製剤化はるかに単純になる。

【0022】

経皮送達システムは、消化管及び肝臓における「初回通過代謝」によって引き起こされる消化管への直接的な損傷及び薬物の不活性化を避けるのに役立つ。これにより、全身曝露することなく、意図された作用部位に適切な濃度の薬物の局部送達が可能になる。Fis

hmanら(米国特許第7,052,715号)により、経口薬剤に関連する更なる問題は、痛み又は炎症の遠位領域を効果的に治療するのに、血流中で達成される濃度レベルが大きくなければならないことであることが示された。これらのレベルは、痛み又は損傷の特定の部位を正確に狙うことを可能にする際に必要とされるレベルよりもはるかに高いことが多い。放出速度を制御することにより、経皮送達システムは、薬物を常に最適な治療の血

【0023】

HPDはプロドラッグの形をとることも可能である。優れたプロドラッグは、血漿及び/又は他の器官/組織において親薬物を容易に放出し得るべきである。機能単位(親薬物)と輸送用(又は輸送)単位(少なくとも1つのアミノ基を有する)との間の非常に優れたリンカーは、殆どの組織において短時間で切断され得るエステル結合である。薬物が皮膚、消化器系、又は他の生物学的障壁を透過し得る前に、薬物は何らかの溶媒に溶解されるべきであり、この溶媒は、皮膚、消化器系、又は他の生物学的障壁を傷つけるべきではない。

【0024】

10

20

30

40

50

経口投与の場合に、消化器系の内側に薬物が残され、豊富な消化液が薬物を溶解できるため、固形製剤が適しているが、経口投与は「初回通過代謝」の欠点があり、薬物/プロドラッグの100%が消化器系を通過することになり、消化器系をひどく傷つける可能性がある。経皮投与の場合に、薬物は何らかの媒体に溶解又は懸濁されるべきである。殆どの有機溶媒は皮膚を傷つけることになり、局所投与及び経皮投与には水が最良の溶媒である。水中でのエステルの加水分解は、酸及び塩基の両方によって促進され得るが、強い酸性条件及び塩基性条件は、皮膚又は他の生物学的障壁を傷つけることになる。輸送単位におけるアミノ基は塩基であり、エステル結合の加水分解を促すこととなるため、殆どのアミノ基はプロトン化形で保持されるべきである。

【0025】

一態様において、本開示は、高透過性薬物物質及び薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物の安定性を改善する方法であって、

高透過性薬物物質及び薬学的に許容可能な担体を別々の容器において包装することと、投与を必要とする患者に投与する前に高透過性薬物物質と薬学的に許容可能な担体とを混合することによって医薬組成物の溶液を再構成することと、を含み、

医薬組成物の再構成溶液のpHは2～6の範囲内に保持されていることを特徴とする方法を提供する。

【0026】

幾つかの実施形態において、高透過性薬物物質は、患者に投与される際に、その分子内に1つ又は2つのプロトン化アミン基を含むことが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態においては、薬学的に許容可能な担体は水溶性担体であることが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は水、アルコール、アセトン、DMSO、又はそれらの混合物であることが好ましい場合がある。

【0027】

幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は0容量%～70容量%のエタノールを含む水溶液であることが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態において、薬学的に許容可能な担体は10容量%～35容量%のエタノールを含む水溶液であることが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態において、再構成溶液は噴霧溶液として経皮適用されることが好ましい場合がある。

【0028】

幾つかの実施形態において、該方法には再構成溶液を冷蔵庫に2～8の温度で貯蔵することを更に含むことが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態においては、医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体中にpH調整・緩衝剤を更に含むことが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態において、高透過性薬物は高透過性ペプチドであり、かつpH調整・緩衝剤は、有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、又はマグネシウム塩であることが好ましい場合がある。

【0029】

幾つかの実施形態において、pH調整・緩衝剤は、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、及びマレイン酸からなる群から選択される有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、又はリチウム塩であることが好ましい場合がある。

【0030】

幾つかの実施形態において、医薬組成物の再構成溶液のpHは3～6の範囲内である。

幾つかの実施形態において、医薬組成物の再構成溶液のpHは3～5の範囲内であることが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態において、医薬組成物の再構成溶液のpHは3.5～4.5であることが更に好ましい場合がある。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

幾つかの実施形態において、再構成溶液中の高透過性薬物の濃度は1重量%～30重量%の範囲内である。

幾つかの実施形態において、再構成溶液中の高透過性薬物の濃度は1重量%～20重量%の範囲内であることが好ましい場合がある。

幾つかの実施形態において、再構成溶液中の高透過性薬物の濃度は3重量%～10重量%の範囲内であることが更に好ましい場合がある。

【 0 0 3 2 】

幾つかの実施形態において、高透過性薬物物質は、2 - (ジエチルアミノ)エチル2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル(R, S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル2 - (p - イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - [[4 - (メチルスルフィニル)フェニル]メチレン] - 1H - インデン - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル1 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 1H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - チアゾールアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセトキシアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル[(1 - ベンジル - 1H - インダゾール - 3 - イル)オキシ]アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル2 - [(4 - クロロフェニル) - 5 - ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル4, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾールプロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル4 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2 - (ジエチルアミノ)エチル4 - [ビス(2 - メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、及び2 - (ジエチルアミノ)エチル5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・HClからなる群から選択される。

【 0 0 3 3 】

幾つかの実施形態においは、再構成溶液中の高透過性薬物の濃度は3重量%～8重量%であり、再構成溶液のpHは3～5であり、かつ薬学的に許容可能な担体は15容量%～35容量%のアルコール水溶液であることが好ましい場合がある。

【 0 0 3 4 】

幾つかの実施形態において、高透過性薬物は、H - Val - Pro - Gly - Pro - Arg(NO₂) - OCH(CH₃)₂・HCl、H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg(NO₂) - OCH₂CH₃・HCl、H - Val - Pro - Asp[OCH(CH₃)₂] - Pro - Arg(NO₂) - OCH(CH₃)₂・HCl、H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - OCH(CH₃)₂・HCl、及びH - Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - OCH(CH₃)₂・HClからなる群から選択される。

【 0 0 3 5 】

幾つかの実施形態において、再構成溶液中の高透過性薬物の濃度は3重量%～8重量%であり、再構成溶液のpHは3～5であり、pH調整・緩衝剤は酢酸ナトリウムであり、かつ薬学的に許容可能な担体は15容量%～35容量%のアルコール水溶液であることが好ましい場合がある。

【 0 0 3 6 】

別の態様において、本開示は、開示された方法のいずれの実施形態から得られた医薬組成物を提供する。

別の態様において、本開示は、治療を必要とする被験体における疾患又は病症 (disorder) を治療する方法であって、開示された方法のいずれの実施形態に従って調製された治療的有効量の医薬組成物を被験体に投与することを含む、方法を提供する。

【0037】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、開示された方法のいずれの実施形態に従ってセパレート付容器からの高透過性薬物物質と薬学的に許容可能な担体とを混合することによって調製された新鮮な (freshly) 再構成溶液であることが好ましい場合がある。

【0038】

別の態様において、本開示は、第1の容器内の高透過性薬物物質と、第2の容器内の薬学的に許容可能な担体と、第1の容器、第2の容器、又は別の第3の容器内のpH調整・緩衝剤とを含む治療キットであって、高透過性薬物物質は、1つ又は2つのプロトン化アミン基を含み、かつ高透過性薬物物質と、薬学的に許容可能な担体と、pH調整・緩衝剤とを混ぜ合わせ、投与を必要とする被験体に投与することができる再構成溶液を形成することができる治療キットを提供する。

【0039】

幾つかの実施形態において、再構成溶液が2~6の範囲内のpHを有し、かつ投与を必要とする被験体に投与する前の期間にわたって2~20の範囲内の温度での貯蔵に関して安定であることが好ましい場合がある。

【0040】

幾つかの実施形態においては、高透過性薬物物質は、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル3-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾールアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセトキシアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル[(1-ベンジル-1H-インダゾール-3-イル)オキシ]アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-アセトキシベンゾエート・HCl、H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl、H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl、及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HClからなる群から選択され、かつ薬学的に許容可能な担体は、脂肪族C₁~C₆アルコール及び水の混合物であることが好ましい場合がある。

【0041】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、再構成溶液中の高透過性薬物の濃度が3%～8%であり、再構成溶液のpHが3～5であり、pH調整・緩衝剤が酢酸ナトリウムであり、かつ薬学的に許容可能な担体が15容量%～35容量%のアルコール水溶液であることが好ましい場合がある。

【0042】

別の態様において、本開示は、開示された方法の任意の実施形態に従って調製された治療キットを使用した被験体における疾患又は病症の治療を提供する。このような治療キットは、場合によって、ヘルスケア専門家による被験体への医薬組成物の投与、又は被験体による便利な自己投与のために使用されてもよい。

【0043】

本開示によって提供される医薬組成物によって治療され得る疾患又は病症は、高透過性薬物物質が、或る特定の生物学的障壁を通じた高い透過速度という利点を伴って所望の治療効果をもたらし得るあらゆる疾患又は病症であってもよい。疾患又は病症の幾つかの非限定的な例は本開示において挙げられており、これらは全て本発明に包含される。

【0044】

本発明の別の態様は、生体被験体における疾病を治療する際の、本発明の組成物又はその医薬組成物の使用方法に関する。この方法は、医薬組成物を生体被験体に投与することを含む。

【0045】

この方法により治療され得る疾病の幾つかの例として、HPDの親薬物により治療され得る疾病が挙げられる。例えば、限定されるものではないが、脳卒中、関節炎、鬱病、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、性機能障害、敗血症、薬剤耐性細菌感染症、癲癇、糖尿病、乾癬、エリテマトーデス、潰瘍性腸炎、喘息、下気道感染症及び上気道感染症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、痒み、及び鼻水である。

【0046】

1つ以上のHPD又はその医薬組成物は、限定されるものではないが、経口投与、腸内投与、頬側(buccal)投与、鼻腔投与、局所投与、直腸投与、腔内投与、エアロゾル投与、経粘膜投与、表皮投与、経皮投与、皮膚投与、眼科投与、肺投与、皮下投与、及び/又は非経口投与を含む、当該技術分野において知られるあらゆる投与経路によって生体被験体に投与されてもよい。医薬組成物は、投与方法に応じて、様々な単位剤形において投与されてもよい。

【0047】

非経口投与とは、典型的には、限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、クモ膜下、脊髄内、及び/又は胸骨内の注射及び/又は注入を含む注射に関連する投与経路を指す。

【0048】

1つ以上のHPD又はその医薬組成物は、各投与経路に適した製剤又は調剤の形で被験体に与えられてもよい。本発明の方法において有用な製剤は、1つ以上のHPDと、1つ以上の薬学的に許容可能なそのための担体と、任意に他の治療成分とを含んでもよい。製剤は、便宜的には単位剤形において提供されてもよく、薬学の分野においてよく知られているあらゆる方法によって調製されてもよい。担体材料と組み合わせて単一の剤形を製造することができる有効成分の量は、治療される被験体及び特定の投与様式に応じて様々となる。担体材料と組み合わせて薬学的に有効な用量を生ずることができるHPDの量は、一般的に治療効果をもたらすHPDの量である。

【0049】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、HPDを1つ以上の薬学的に許容可能な担体及び任意に1つ以上の補助成分と混合する工程を含んでもよい。概して、製剤は、HPDを液体担体と均一かつ緊密に混合することによって調製される。

【0050】

10

20

30

40

50

経口投与用、経皮投与用、又は局所投与用の液体剤形としては、薬学的に許容可能なエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤が挙げられる。HPDに加えて、液体剤形は、当該技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含んでもよい。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤、及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、着色剤、芳香剤、及び防腐剤も含んでもよい。

10

【0051】

懸濁液剤は、HPDに加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタ水酸化アルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガント、並びにそれらの混合物のような懸濁剤を含んでもよい。

【0052】

HPD組成物の局所投与又は経皮投与又は表皮投与又は皮膚投与用の製剤としては、粉剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤、及び吸入剤が挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容可能な担体、及び必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝液、又は噴射剤と混合されてもよい。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、及びゲル剤は、HPD組成物に加えて、動物性脂肪及び植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、及び酸化亜鉛等の添加剤、又はそれらの混合物を含んでもよい。粉剤及びスプレー剤は、HPD組成物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末等の添加剤、又はこれらの物質の混合物を含んでもよい。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素並びにブタン及びプロパン等の揮発性の非置換炭化水素等の慣用の噴射剤を更に含んでもよい。局所投与又は経皮投与に最適な製剤は、純水、溶液、水溶液、アルコール水溶液、並びにイソプロパノール及び水の溶液である。

20

30

【0053】

経皮パッチ剤を使用して、HPD組成物を標的部位に送達するようにしてもよい。作用物質を適切な媒体中に溶解又は分散させることによって、そのような製剤を作ってもよい。吸収促進剤を使用して、皮膚を通り抜けるHPD組成物の流れを増やすようにしてもよい。このような流れの速度は、速度制御膜を設けるか、又はポリマーマトリックス若しくはゲルにHPD組成物を分散させるかのいずれかによって制御されてもよい。

【0054】

非経口投与に適した製剤は、HPDと、1つ以上の薬学的に許容可能な滅菌の等張性の水溶液若しくは非水性の溶液、分散液、懸濁液、若しくはエマルジョン、又は使用直前に滅菌の注射用の溶液若しくは分散液へと再構成され得る滅菌粉末とを組み合わせ含み、この製剤は、酸化防止剤、緩衝液、静菌剤、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、又は懸濁剤若しくは増粘剤を含んでもよい。

40

【0055】

非経口投与に適した製剤において使用され得る好適な水性担体及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及びそれらの好適な混合物、オリーブ油等の植物油、並びにオレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。好適な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用によって、分散液の場合には必要とされる粒子サイズの維持によって、及び界面活性剤の使用によって維持され得る。

【0056】

50

非経口投与に適した製剤はまた、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤等のアジュバントを含んでもよい。様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸等を含めることによって、微生物の作用の防止を確実にすることができる。糖類、塩化ナトリウム等のような等張剤を組成物に含めることが望ましい場合もある。さらに、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチン等の吸収を遅延させる作用物質を含めることによって、注射可能な医薬形の長期吸収をもたらすことができる。

【0057】

注射可能なデポー形は、HPDのマイクロカプセルマトリックスを形成することによって、又はポリラクチド-ポリグリコリド等のような生分解性ポリマー中で調製することができる。HPD対ポリマーの比率、及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)が挙げられる。身体組織と適合性のリポソーム又はマイクロエマルジョン内にHPDを閉じ込めることによってデポー注射可能な製剤が調製される。

10

【0058】

いくつかの実施形態においては、1つ以上のHPD又はその医薬組成物は、治療的有効用量で作用部位に送達される。薬理学の分野において知られているように、所与の患者における治療の効力に関して最も有効な結果をもたらすHPDの薬学的に有効な用量の正確な量は、例えば、特定のHPDの活性、特定の性質、薬物動態、薬力学、及びバイオアベイラビリティ、被験体の(人種、年齢、性別、体重、食事、疾患の種類及び段階、一般的な身体状態、所与の投与量及び薬剤の種類に対する応答性を含む)生理的条件、製剤中の薬学的に許容可能な担体の性質、使用される投与の経路及び頻度、並びに治療される疾病の重症度又は性向に依存することになる。しかしながら、治療を微調整するための、例えば、投与の最適用量を決定するための基礎として上記のガイドラインを使用することができ、これは、被験体を監視し、投与量を調整することからなるルーチン的な実験を必要とするにすぎない(Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro編 第20

20

版, Williams & Wilkins PA, USA) (2000))。

【0059】

いくつかの実施形態において、所望の用途(例えば、治療、スクリーニング等)のために、1つ以上のHPD及び/又は他の薬物の組合せが被験体に適用される。

30

【0060】

複数の薬物(例えば、1つ以上のHPD及び/又は他の薬物)の組合せを被験体に適用する場合に、各薬物を別々に適用することができ、又は1つ以上の薬物を同時に個別の薬物として適用する(例えば、噴霧前に薬物を混合せずに実質的に同時に2つ以上の薬物を噴霧する)ことができ、又は1つ以上の薬物を被験体に適用する前に混ぜ合わせることができ、又は上記の適用方法のあらゆる組合せであり得る。薬物はあらゆる可能な順序において適用され得る。

【0061】

いくつかの実施形態において、本発明のHPDは、1つ以上の生物学的障壁を横断することができるので、HPDを局部的に(例えば、局所的に又は経皮的に)投与して、全身投与(例えば、経口投与又は非経口投与)を必要とせずに、疾病が生ずる位置に到達させることができる。HPDの局部的な投与及び透過により、HPDは、親作用物質又は親薬物の全身投与と比較して、はるかに少ない量又は投与量で、作用物質又は薬物の同じレベルの局部的濃度に到達することができ、或いは、全身投与においては得ることができない、又は可能であれば全身投与において大幅に高い投与量の作用物質を必要とする、より高いレベルの局部的濃度に到達することができる。

40

【0062】

HPD又は切断された場合のその親作用物質の高い局部的濃度は、全身に送達された親作用物質よりも効果的に又ははるかに迅速に疾病を治療することができ、以前は不可能で

50

あった又は観察され得なかった新しい疾病を治療することができる。HPDの局所的な投与により、生体被験体は、全身投与による潜在的苦痛、例えば、作用物質に対する全身曝露、消化管/腎臓への影響に関連する不良反応を軽減することが可能となる。さらに、局所的な投与は、HPDが複数の生物学的障壁を横断し、例えば、全身循環を通じて全身に到達するため、全身投与（例えば、注射）の必要性を避け、非経口注射に伴う痛みを不要にすることができる。

【0063】

いくつかの実施形態において、本発明に係るHPD又は医薬組成物は全身（例えば、経口、経皮、又は非経口）投与されてもよい。HPD又はHPDの活性作用物質（例えば、薬物又は代謝産物）は、親作用物質よりも速い速度で全身循環に入り、より迅速に疾病の作用部位に到達することができる。さらに、HPDは、親作用物質が単独で投与された場合に透過しなかった生物学的障壁（例えば、血液脳関門及び血液乳関門）を横断することができるため、以前には不可能であった又は観察されなかった疾病の新規の治療を提供する。

10

【0064】

この態様の別の実施形態において、得られた液体製剤は、本明細書において記載される実施形態のいずれか1つ、又はそれらのあらゆる組合せによる製剤である。

【0065】

「約」という用語が、pH、濃度等のようなパラメーターに適用される場合に、このパラメーターが±10%、好ましくは±5%以内、より好ましくは±2%以内だけ変動し得ることを示す。当業者によって理解されるように、パラメーターが重要でない場合に、数値はしばしば、限定的ではなく説明を目的としてのみ示される。

20

【0066】

本明細書において使用される「a」、「an」、又は「the」との用語は、単数形及び複数形の両方を表す。概して、名詞の単数形又は複数形のいずれかが使用される場合には、名詞の単数形及び複数形の両方を意味する。

【0067】

本明細書において使用される「治療する（treating）」という用語は、治癒させる、緩和する、抑止する、又は予防することを意味する。本明細書において使用される「治療する（treat）」という用語は、治癒させる、緩和する、抑止する、又は予防することを意味する。本明細書において使用される「治療（treatment）」という用語は、治癒、緩和、抑止、又は予防を意味する。

30

【0068】

本明細書において使用される「生体被験体」又は「被験体」という用語は、器官、協働して或る特定の作業を遂行する器官の群、生物、又は生物の群を意味する。本明細書において使用される「生物」という用語は、多かれ少なかれ安定した統一体として機能し、動物、植物、真菌、又は微生物等の生命の特性を有する分子の集合体を意味する。

【0069】

本明細書において使用される「動物」という用語は、随意運動を特徴とする真核生物を意味する。動物の例としては、限定されるものではないが、脊椎動物（例えば、ヒト、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、囊鰓類、及びナメクジウオ綱）、被囊類（例えば、タリア綱、オタマボヤ綱、ソルベラ綱、及びホヤ綱）、有関節綱（例えば、昆虫類、多足類、軟脚類、クモ類、ウミグモ類、腿口類、甲殻類、及び環虫類）、ヤモリ類（gehyrea）（無節足動物（anarthropoda））、及び蠕虫（例えば、輪虫類（rotifera））が挙げられる。好ましくは、被験体は、ヒト又は哺乳動物、例えば、ネコ、イヌ、ウマ、サル等である。

40

【0070】

本明細書において使用される「植物」という用語は植物界に属する生物を意味する。植物の例としては、限定的ではないが、種子植物、蘚苔類、シダ類、及びシダ綱以外のシダ

50

が挙げられる。種子植物の例としては、限定されるものではないが、ソテツ、イチョウ、針葉樹、グネツム類 (gnetophytes)、被子植物が挙げられる。蘚苔類の例としては、限

定的ではないが、ゼニゴケ類、ツノゴケ類、及び蘚類が挙げられる。シダ類の例としては、限定されるものではないが、ハナヤスリ目の植物 (例えば、ハナヤスリ、ハナワラビ、及びブドウシダ)、リュウビンタイ科、及び薄囊シダ類が挙げられる。シダ網以外のシダの例としては、限定的ではないが、ヒゲノカズラ網 (例えば、ヒゲノカズラ類、イワヒバ類、及びミズニラ類)、マツバラ科 (例えば、ヒゲノカズラ門及びマツバラ科)、及びトクサ科 (例えば、トクサ類) が挙げられる。

【0071】

10

本明細書において使用される「真菌」という用語は、菌界の一員である真核生物を意味する。真菌の例としては、限定的ではないが、ツボカビ類、コウマクノウキン門、ネオカリマスチクス門、接合菌門、グロムス門、子囊菌門、及び担子菌門が挙げられる。

【0072】

本明細書において使用される「微生物」という用語は、微小な (例えば、マイクロメートルの長さ規模を有する) 生物を意味する。微生物の例としては、限定的ではないが、細菌、真菌、古細菌、原生生物、並びに微小植物 (例えば、緑藻類) 及び微小動物 (例えば、プランクトン、プラナリア、及びアメーバ) が挙げられる。

【0073】

20

I. HPD の例

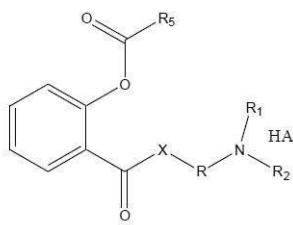
高い生物学的障壁 (皮膚、血液脳関門、血液乳関門、及び他の生物学的障壁) 透過性薬物の幾つかの構造例を以下に列記する :

30

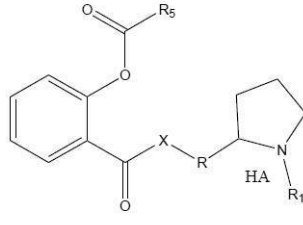
40

50

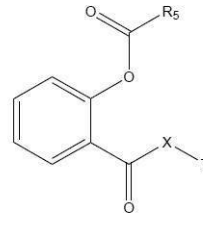
【化 1】



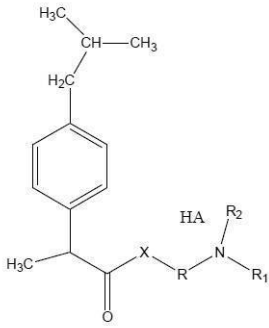
構造 1



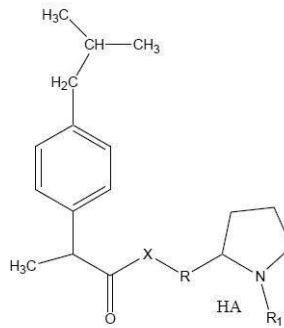
構造 2



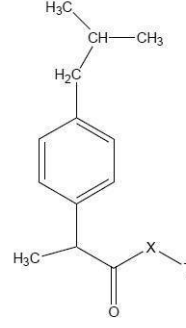
構造 3



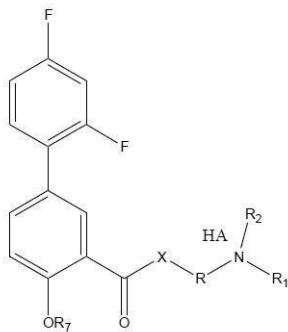
構造 4



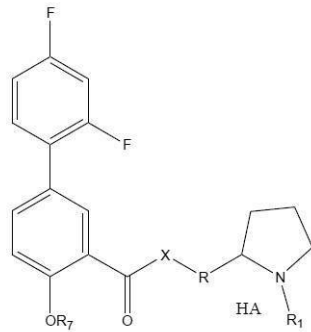
構造 5



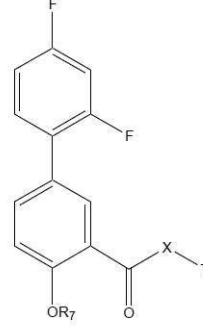
構造 6



構造 7



構造 8



構造 9

【 0 0 7 4 】

10

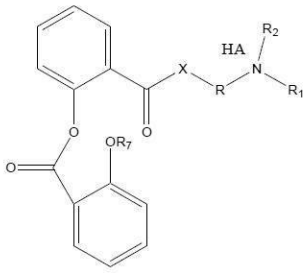
20

30

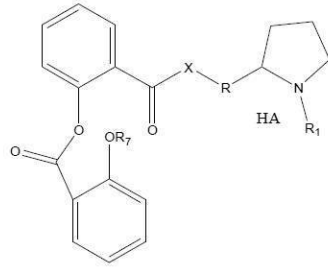
40

50

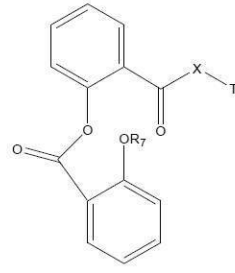
【化 2】



構造 10

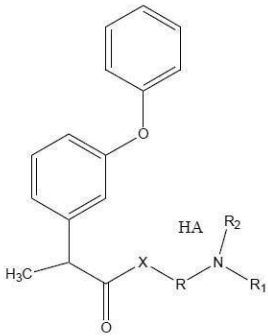


構造 11

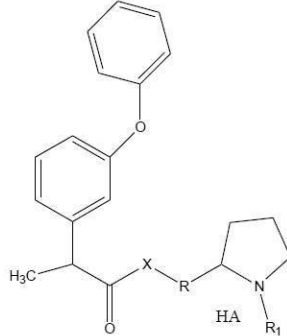


構造 12

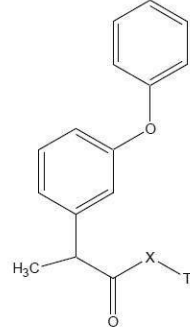
10



構造 13

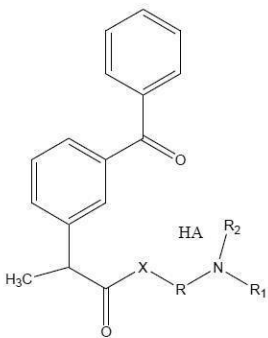


構造 14

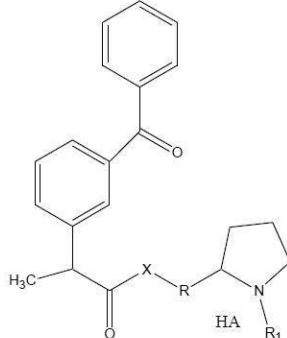


構造 15

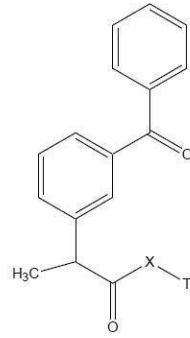
20



構造 16



構造 17



構造 18

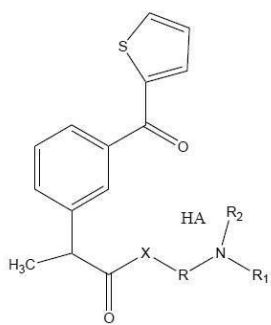
30

【 0 0 7 5 】

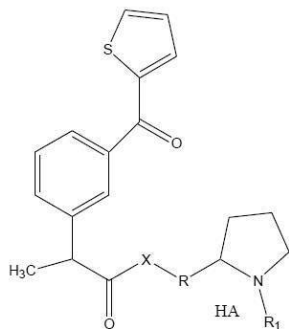
40

50

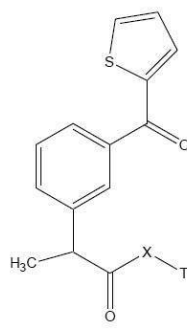
【化 3】



構造 19

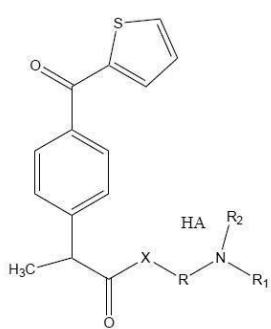


構造 20

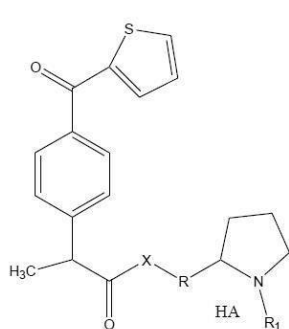


構造 21

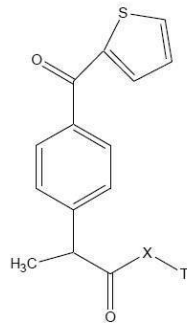
10



構造 22

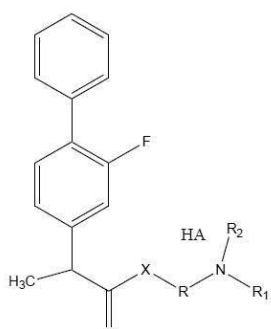


構造 23

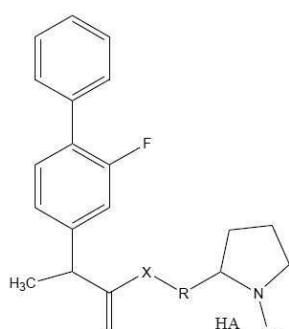


構造 24

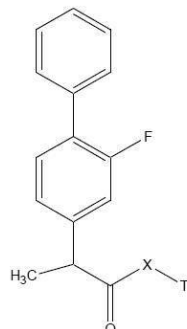
20



構造 25



構造 26



構造 27

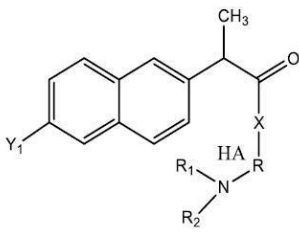
30

【 0 0 7 6 】

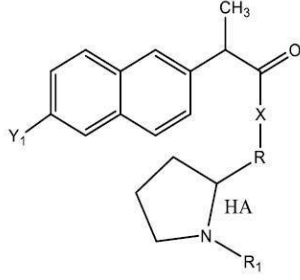
40

50

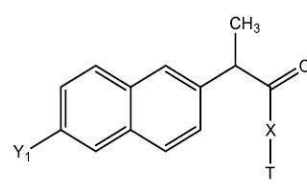
【化 4】



構造 28

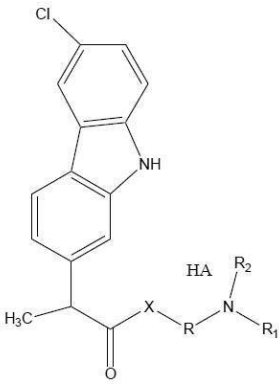


構造 29

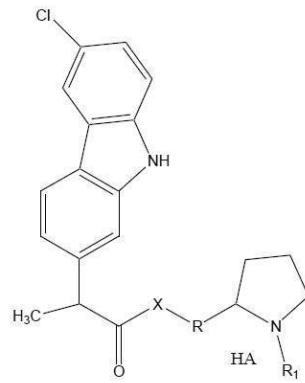


構造 30

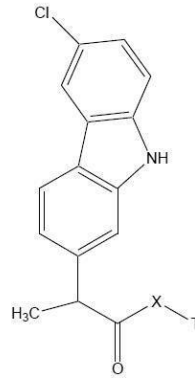
10



構造 31



構造 32



構造 33

20

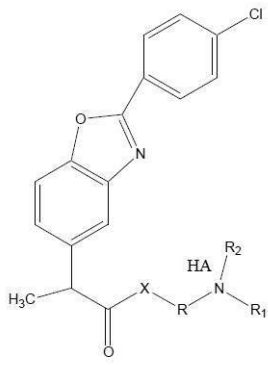
【 0 0 7 7 】

30

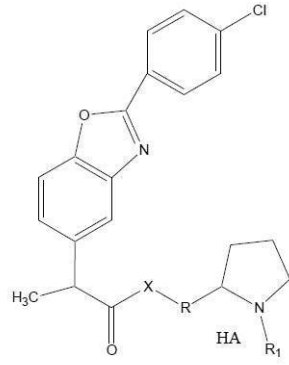
40

50

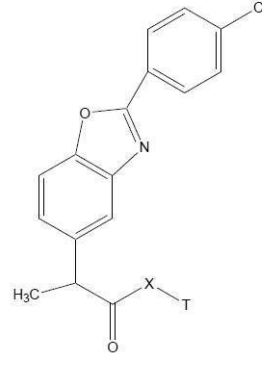
【化 5】



構造 34

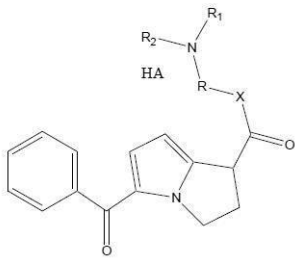


構造 35

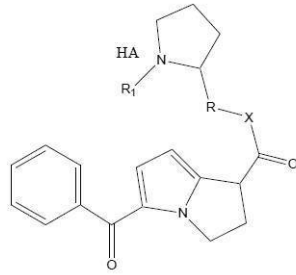


構造 36

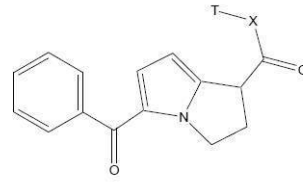
10



構造 37

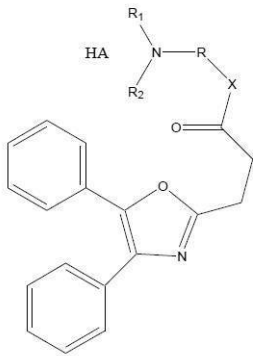


構造 38

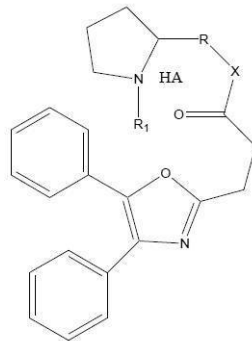


構造 39

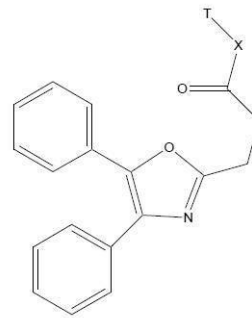
20



構造 40



構造 41



構造 42

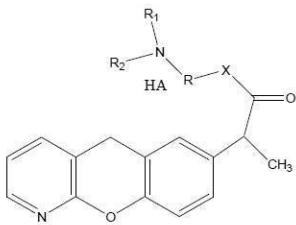
30

【 0 0 7 8 】

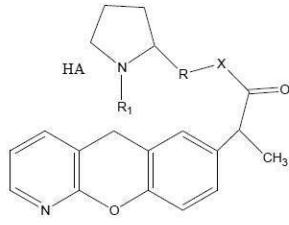
40

50

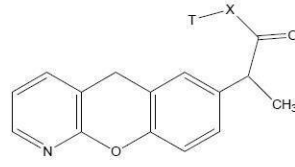
【化 6】



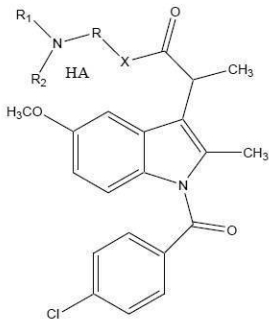
構造 43



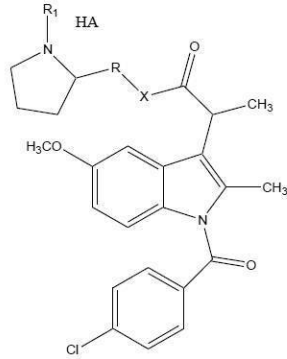
構造 44



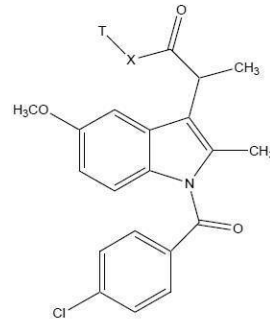
構造 45



構造 46



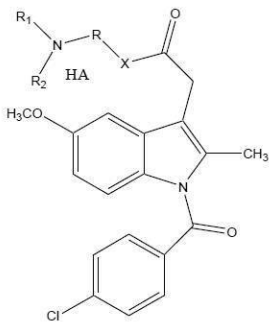
構造 47



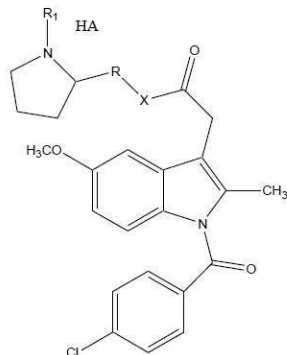
構造 48

10

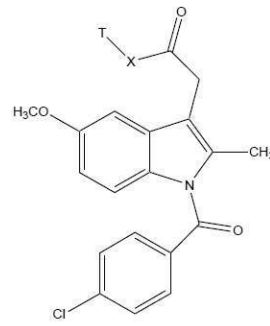
20



構造 49



構造 50



構造 51

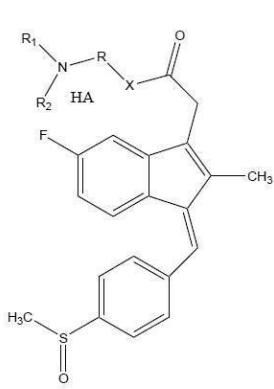
30

【 0 0 7 9 】

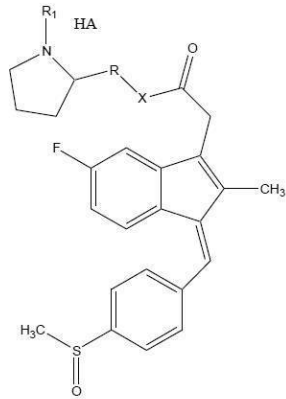
40

50

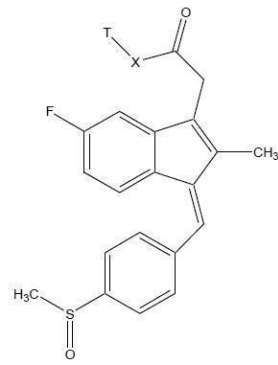
【化 7】



構造 52

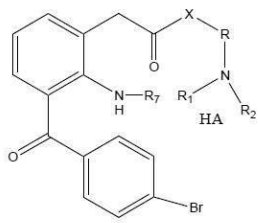


構造 53

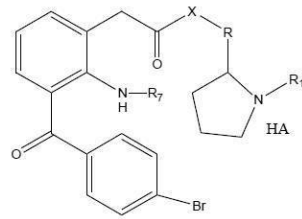


構造 54

10



構造 55

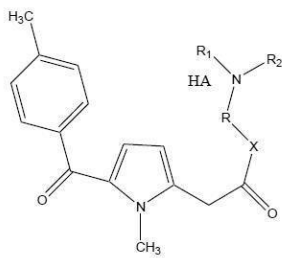


構造 56

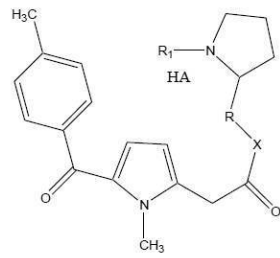


構造 57

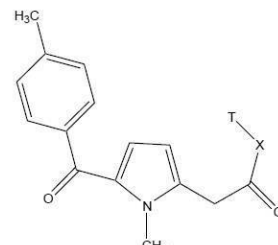
20



構造 58



構造 59



構造 60

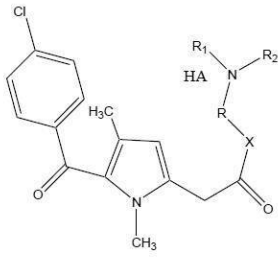
30

【 0 0 8 0 】

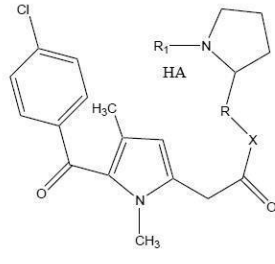
40

50

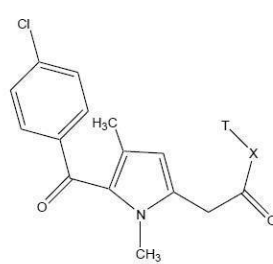
【化 8】



構造 61

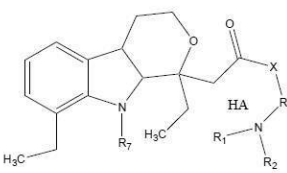


構造 62

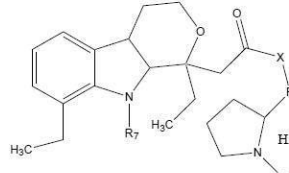


構造 63

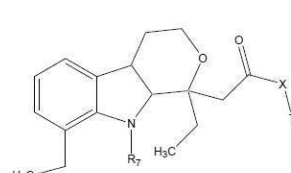
10



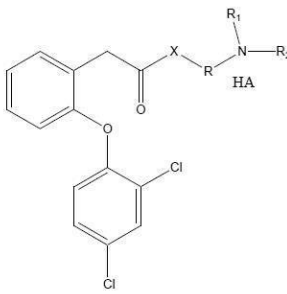
構造 64



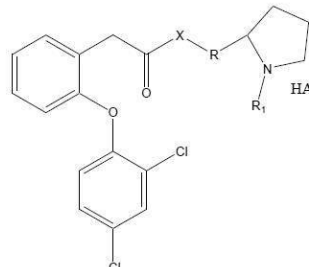
構造 65



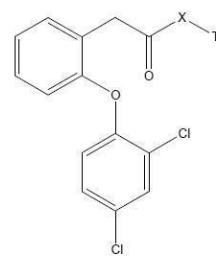
構造 66



構造 67

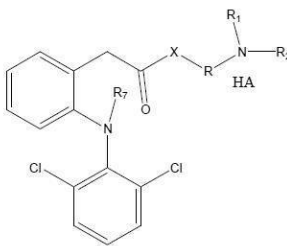


構造 68

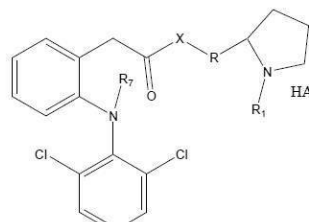


構造 69

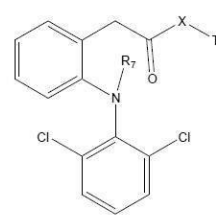
20



構造 70



構造 71



構造 72

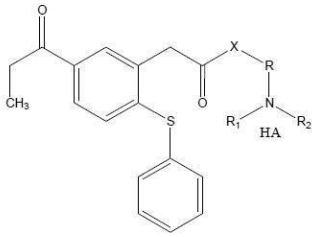
30

【 0 0 8 1 】

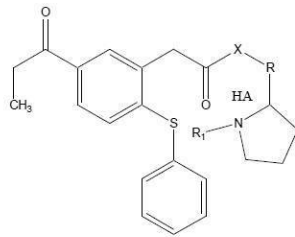
40

50

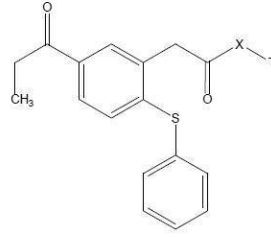
【化 9】



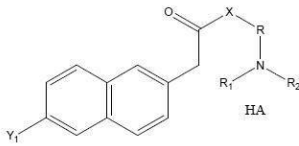
構造 73



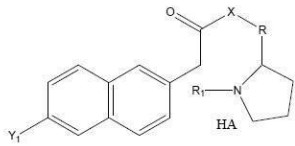
構造 74



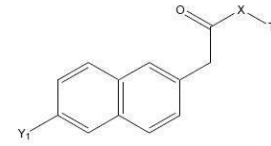
構造 75



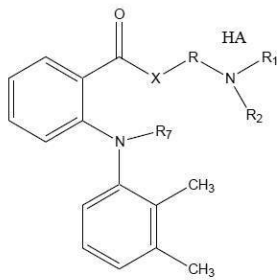
構造 76



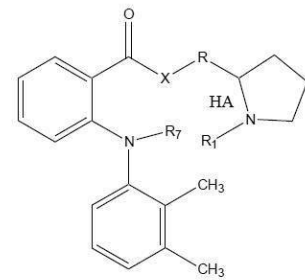
構造 77



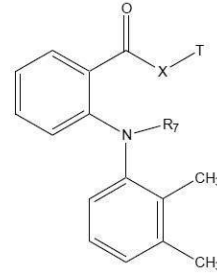
構造 78



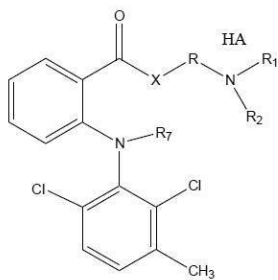
構造 79



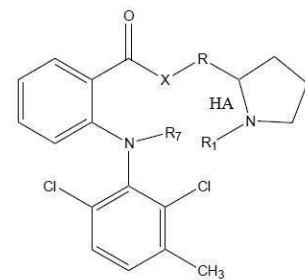
構造 80



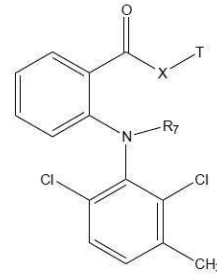
構造 81



構造 82



構造 83



構造 84

【 0 0 8 2 】

10

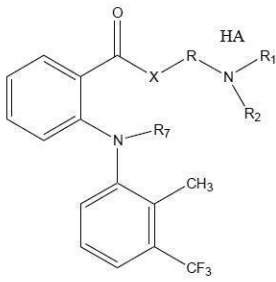
20

30

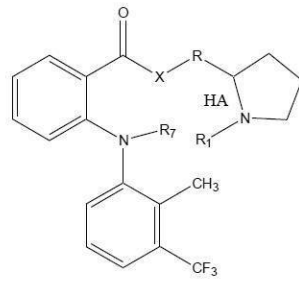
40

50

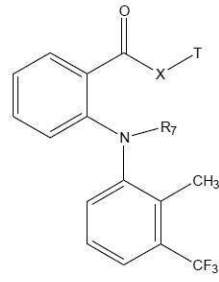
【化 1 0】



構造 85

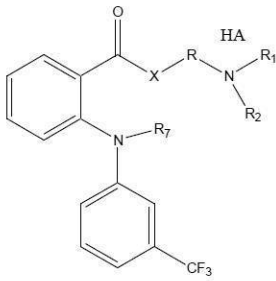


構造 86

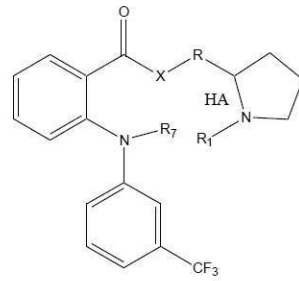


構造 87

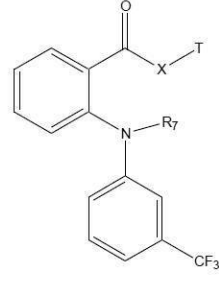
10



構造 88

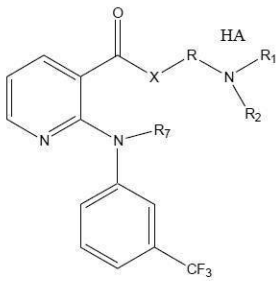


構造 89

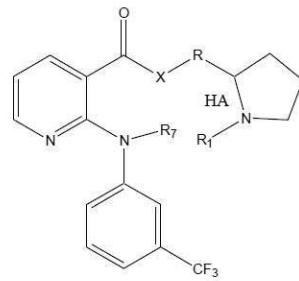


構造 90

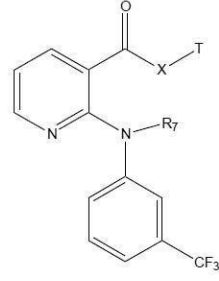
20



構造 91



構造 92



構造 93

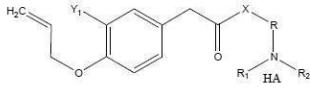
30

【 0 0 8 3】

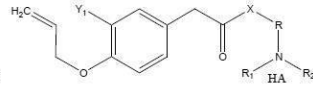
40

50

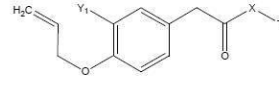
【化 1 1】



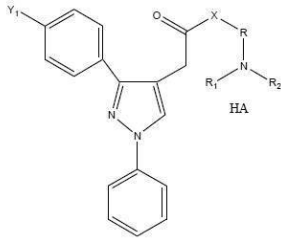
構造 94



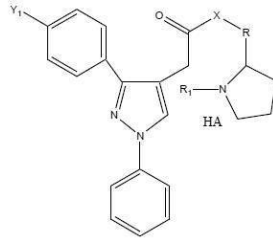
構造 95



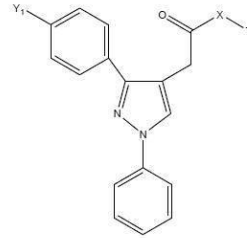
構造 96



構造 97

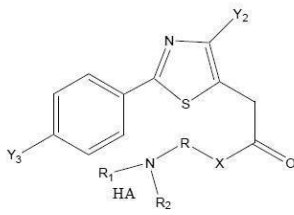


構造 98

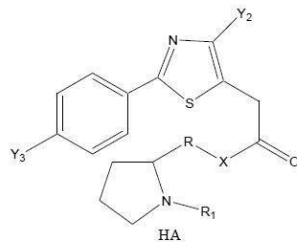


構造 99

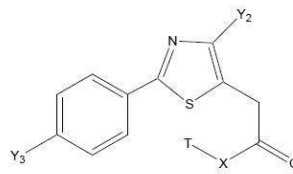
10



構造 100

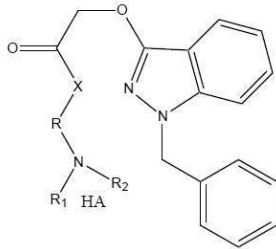


構造 101

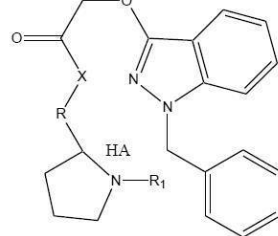


構造 102

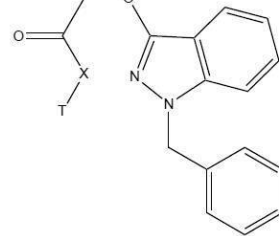
20



構造 103



構造 104



構造 105

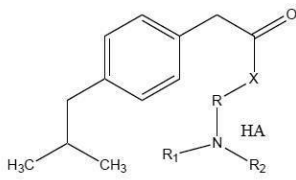
30

【 0 0 8 4 】

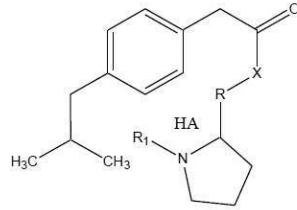
40

50

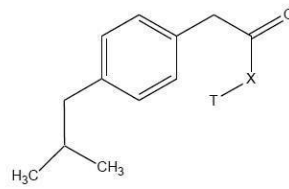
【化 1 2】



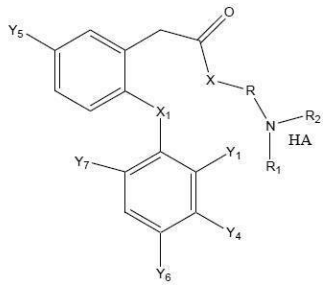
構造 106



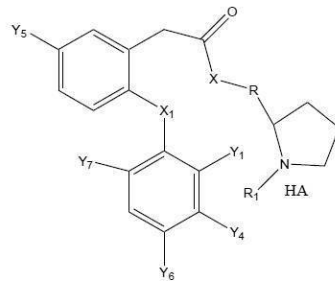
構造 107



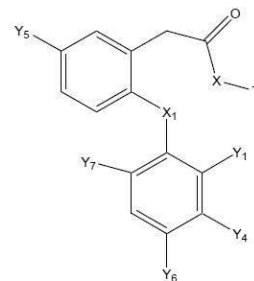
構造 108



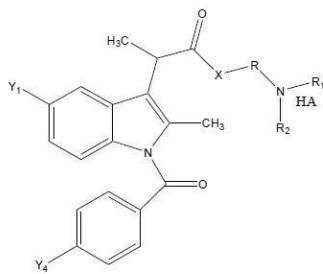
構造 109



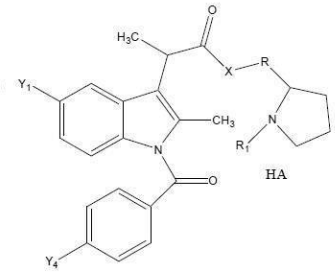
構造 110



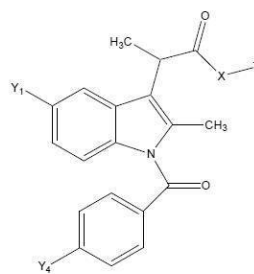
構造 111



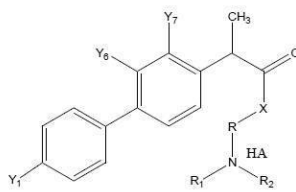
構造 112



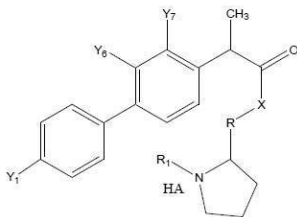
構造 113



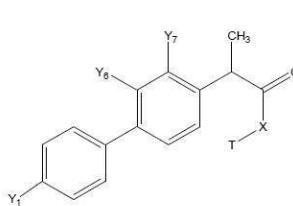
構造 114



構造 115



構造 116



構造 117

【 0 0 8 5 】

10

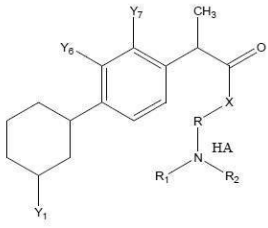
20

30

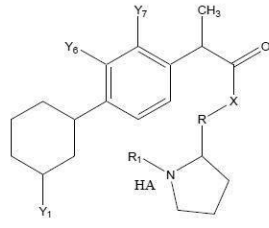
40

50

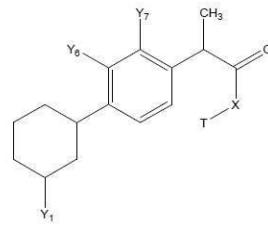
【化 1 3】



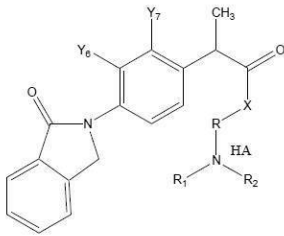
構造 118



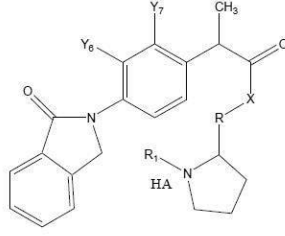
構造 119



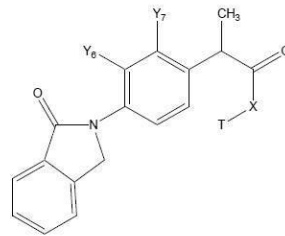
構造 120



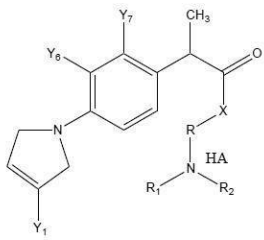
構造 121



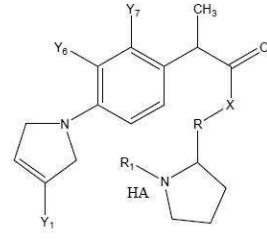
構造 122



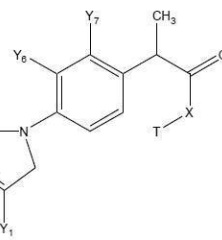
構造 123



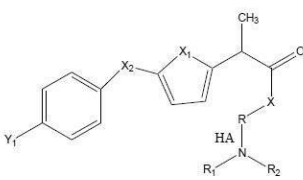
構造 124



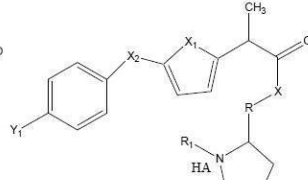
構造 125



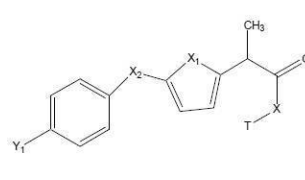
構造 126



構造 127



構造 128



構造 129

【 0 0 8 6 】

10

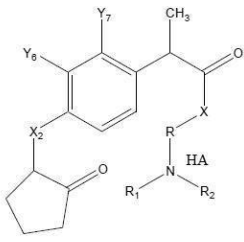
20

30

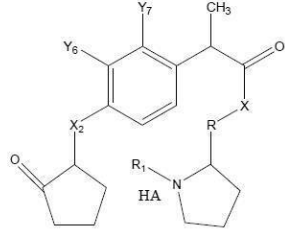
40

50

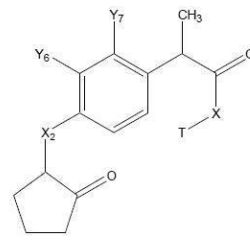
【化 1 4】



構造 130

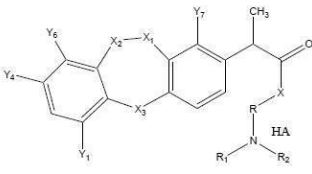


構造 131

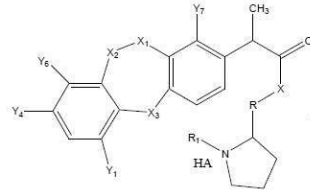


構造 132

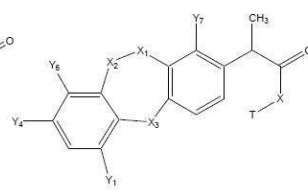
10



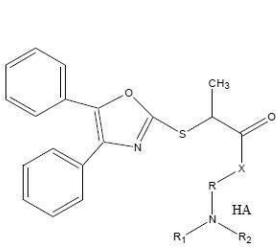
構造 133



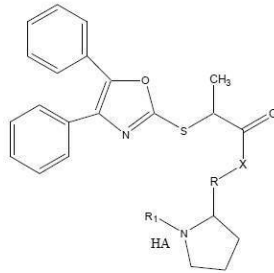
構造 134



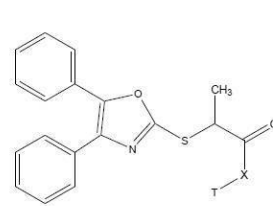
構造 135



構造 136

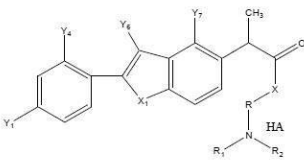


構造 137

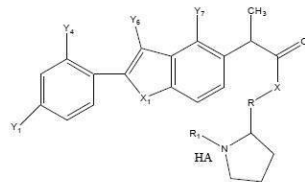


構造 138

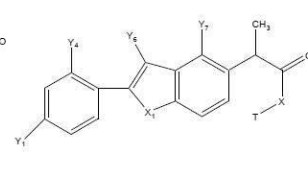
20



構造 139



構造 140



構造 141

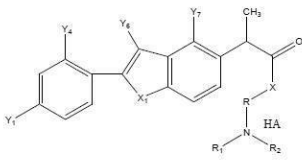
30

【 0 0 8 7 】

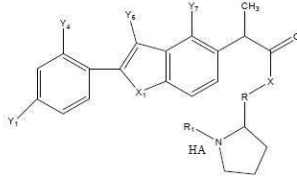
40

50

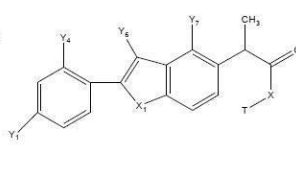
【化 1 5】



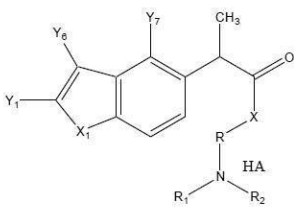
構造 142



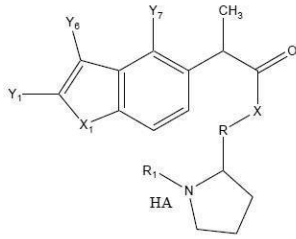
構造 143



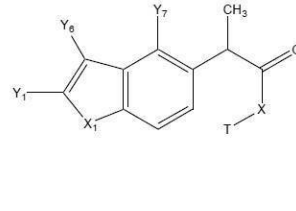
構造 144



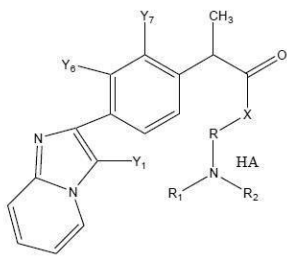
構造 145



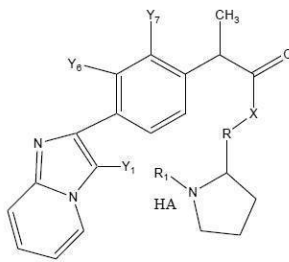
構造 146



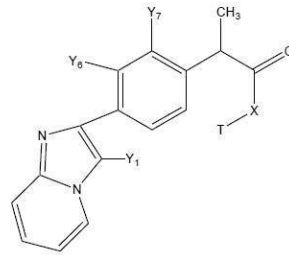
構造 147



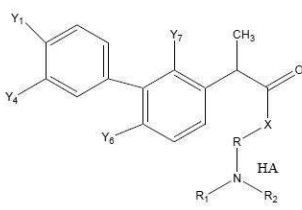
構造 148



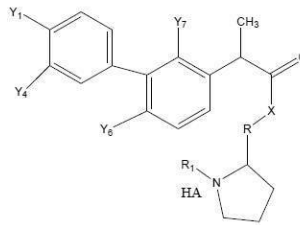
構造 149



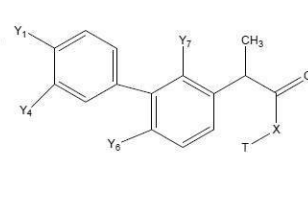
構造 150



構造 151



構造 152



構造 153

【 0 0 8 8 】

10

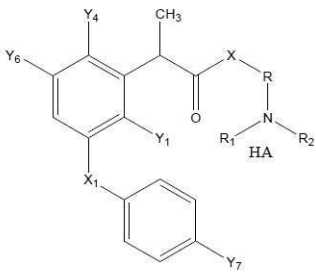
20

30

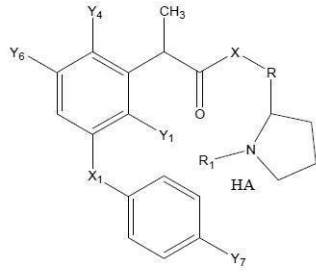
40

50

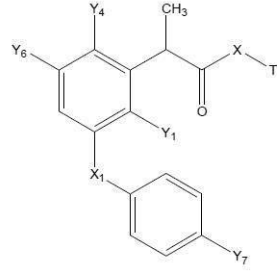
【化 1 6】



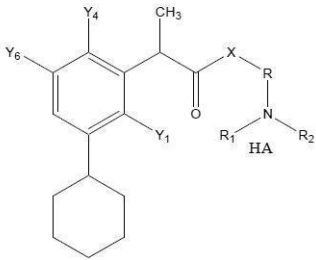
構造 154



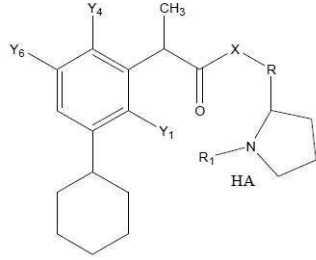
構造 155



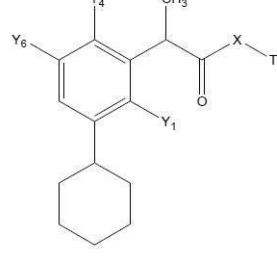
構造 156



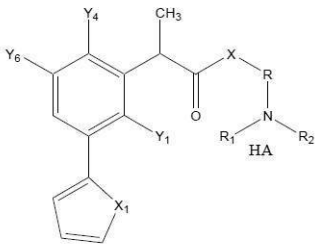
構造 157



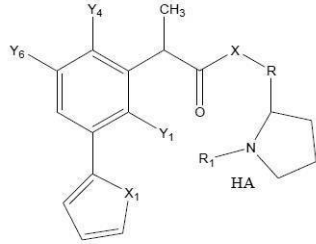
構造 158



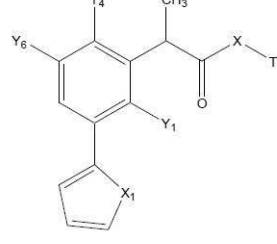
構造 159



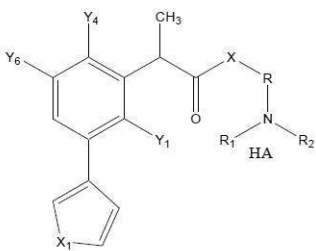
構造160



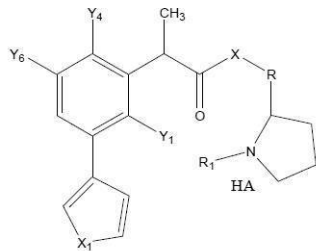
構造 161



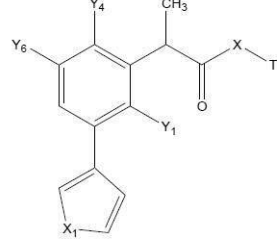
構造 162



構造 163



構造 164



構造 165

10

20

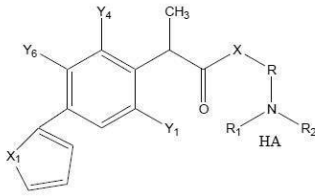
30

【 0 0 8 9 】

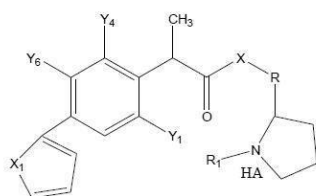
40

50

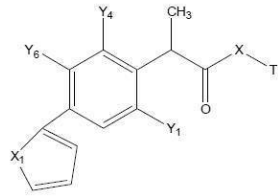
【化 1 7】



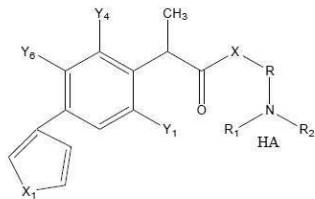
構造 166



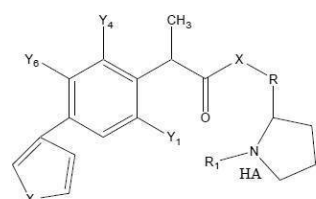
構造 167



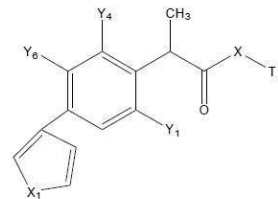
構造 168



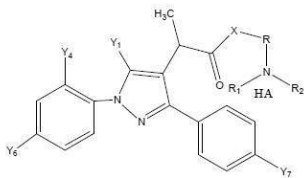
構造 169



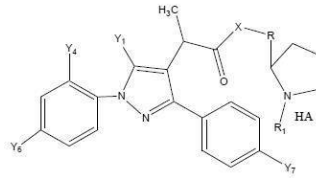
構造 170



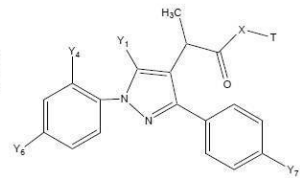
構造 171



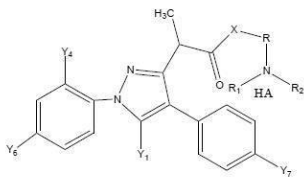
構造 172



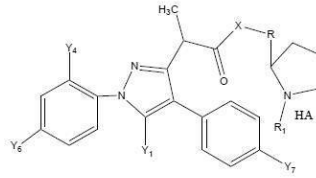
構造 173



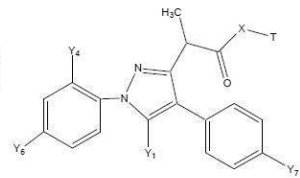
構造 174



構造 175



構造 176



構造 177

【 0 0 9 0】

10

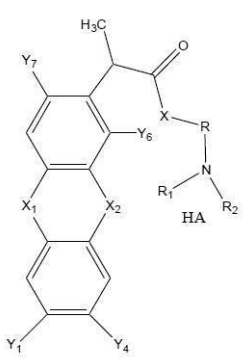
20

30

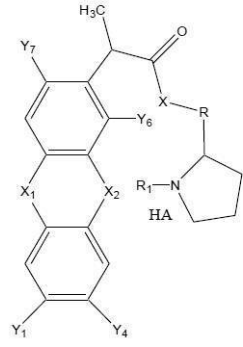
40

50

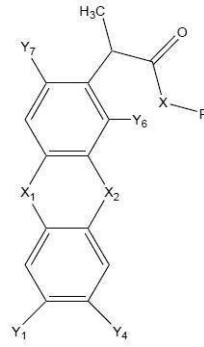
【化 1 8】



構造 178

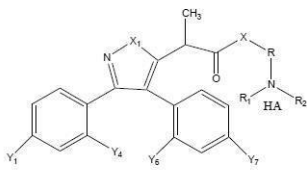


構造 179

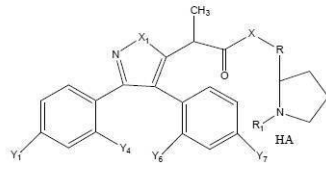


構造 180

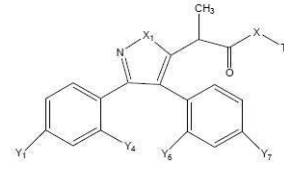
10



構造 181

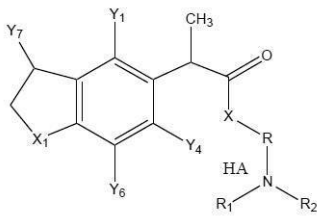


構造 182

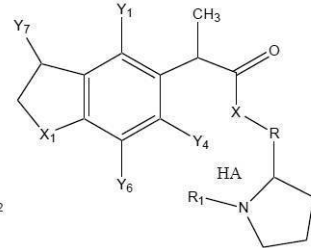


構造 183

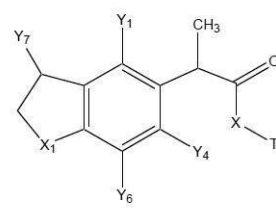
20



構造 184

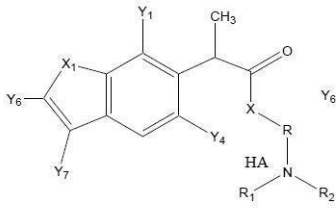


構造 185

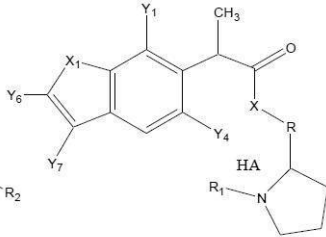


構造 186

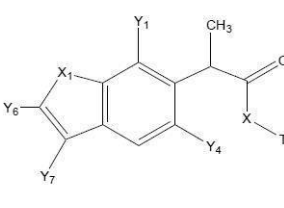
30



構造 187



構造 188



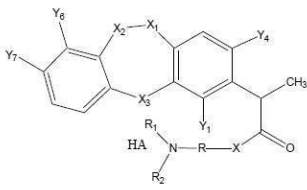
構造 189

【 0 0 9 1 】

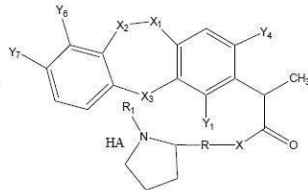
40

50

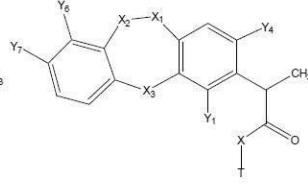
【化 1 9】



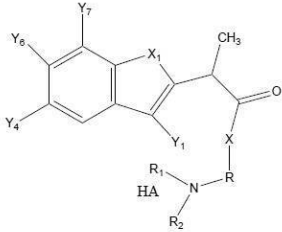
構造 190



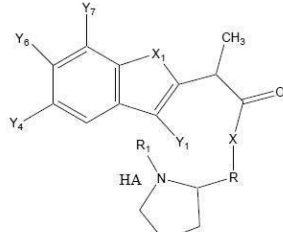
構造 191



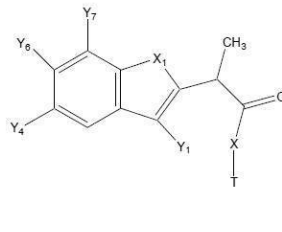
構造 192



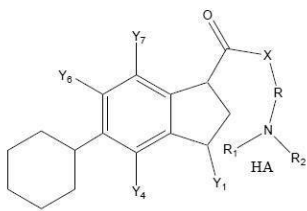
構造 193



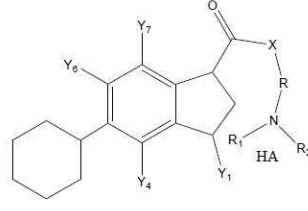
構造 194



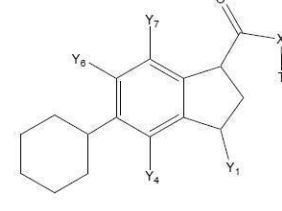
構造 195



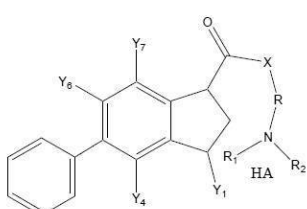
構造 196



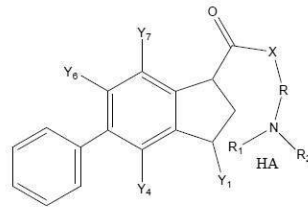
構造 197



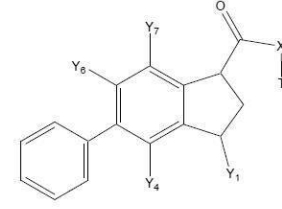
構造 198



構造 199



構造 200



構造 201

【 0 0 9 2】

10

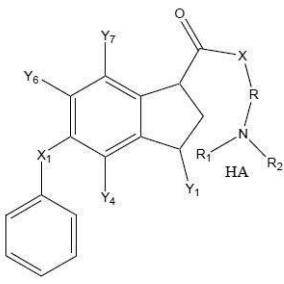
20

30

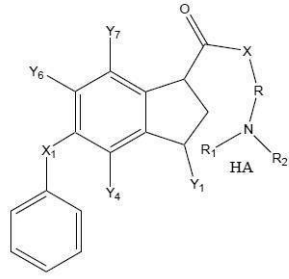
40

50

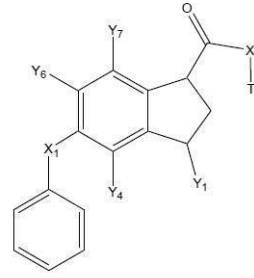
【化 2 0】



構造 202

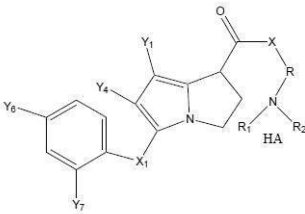


構造 203

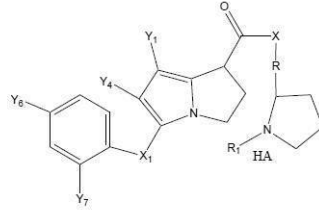


構造 204

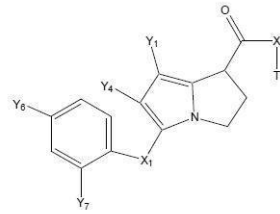
10



構造 205

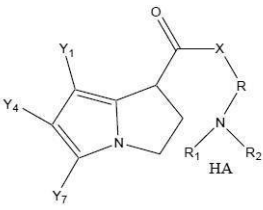


構造 206

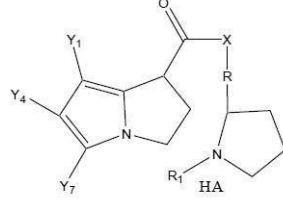


構造 207

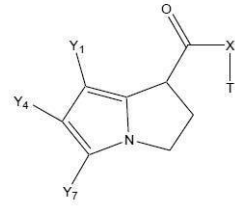
20



構造 208

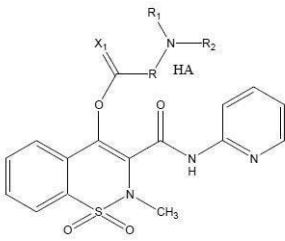


構造 209

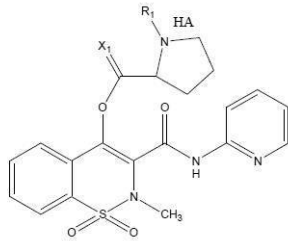


構造 210

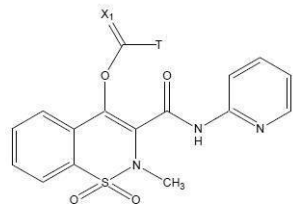
30



構造 211



構造 212



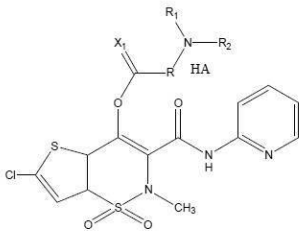
構造 213

【 0 0 9 3】

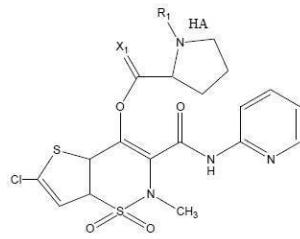
40

50

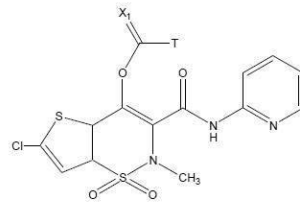
【化 2 1】



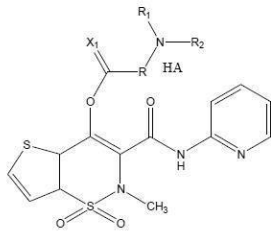
構造 214



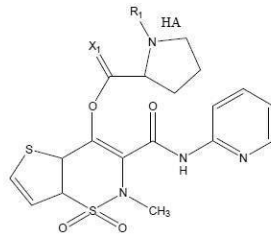
構造 215



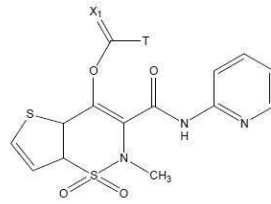
構造 216



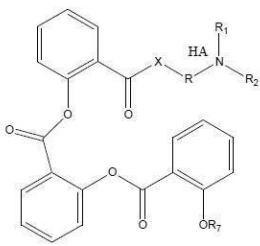
構造 217



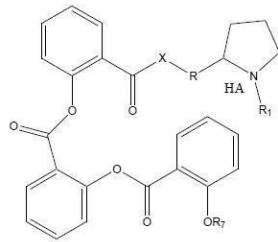
構造 218



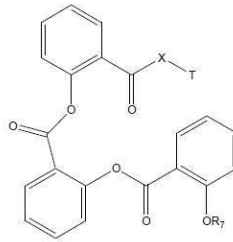
構造 219



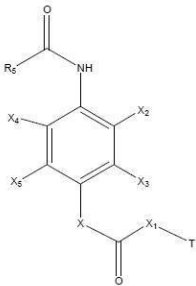
構造 220



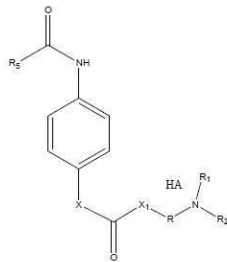
構造 221



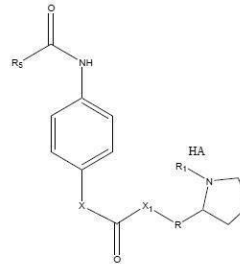
構造 222



構造 223



構造 224



構造 225

【 0 0 9 4 】

10

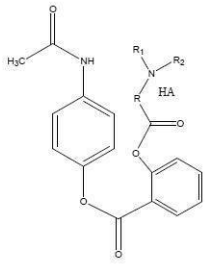
20

30

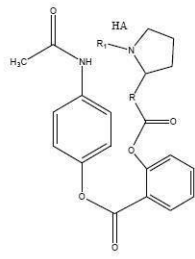
40

50

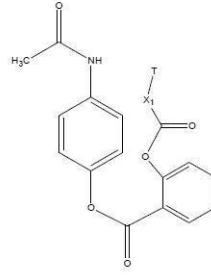
【化 2 2】



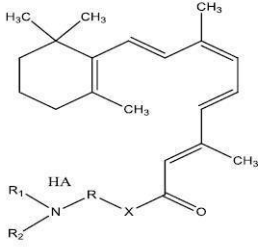
構造 226



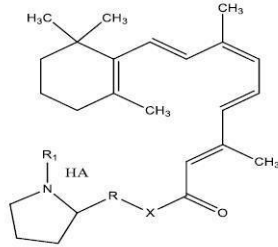
構造 227



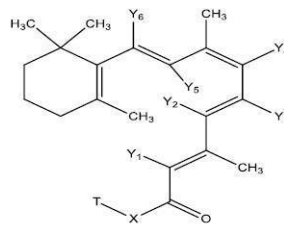
構造 228



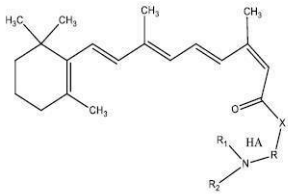
構造 229



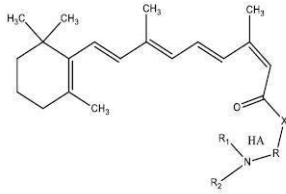
構造 230



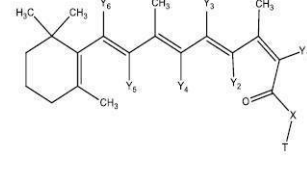
構造 231



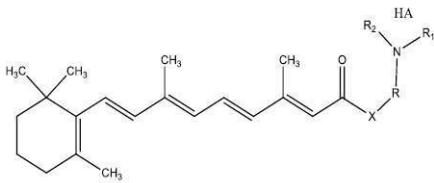
構造 232



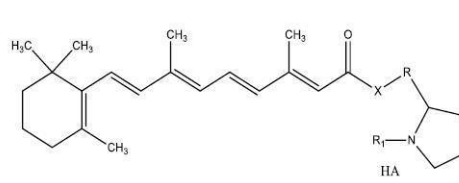
構造 233



構造 234



構造 235



構造 236

10

20

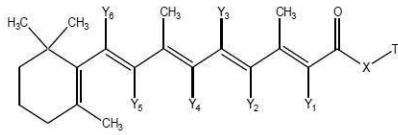
30

【 0 0 9 5 】

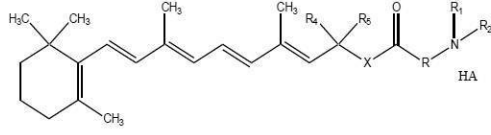
40

50

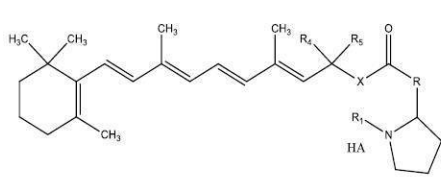
【化 2 3】



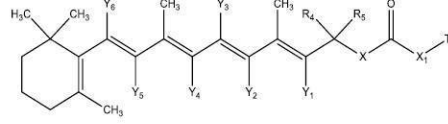
構造 237



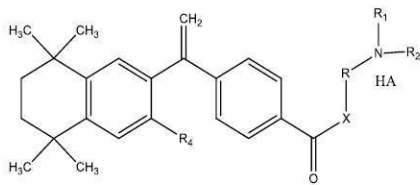
構造 238



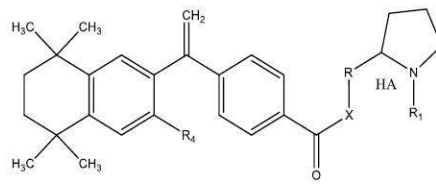
構造 239



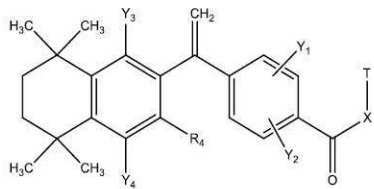
構造 240



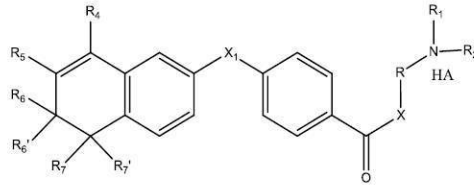
構造 241



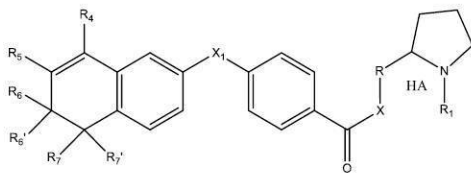
構造 242



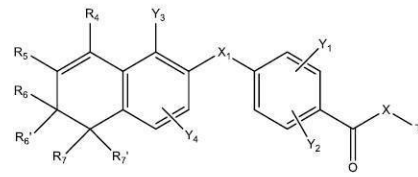
構造 243



構造 244



構造 245



構造 246

【 0 0 9 6 】

10

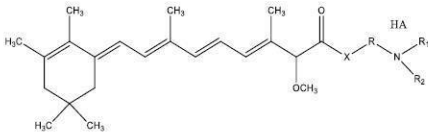
20

30

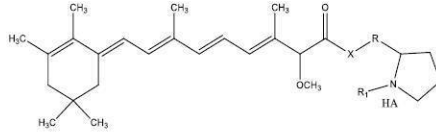
40

50

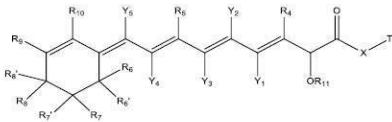
【化 2 4】



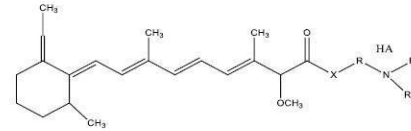
構造 247



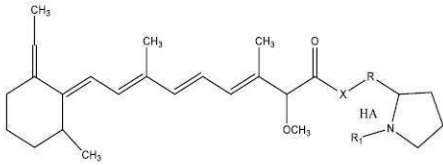
構造 248



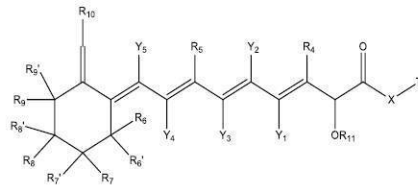
構造 249



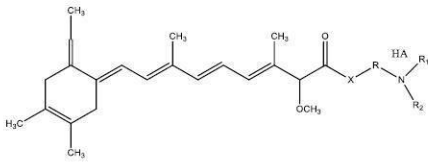
構造 250



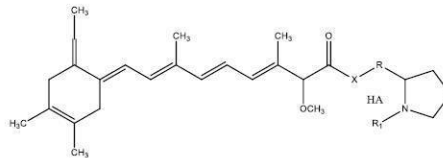
構造 251



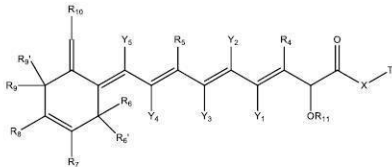
構造 252



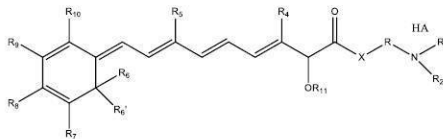
構造 253



構造 254



構造 255



構造 256

【 0 0 9 7 】

10

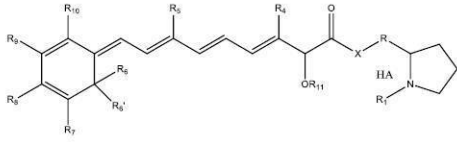
20

30

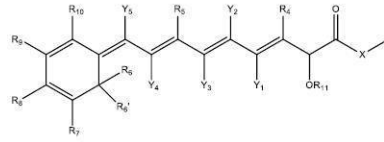
40

50

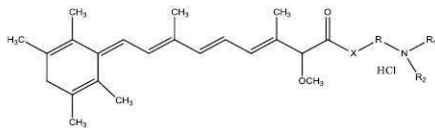
【化 2 5】



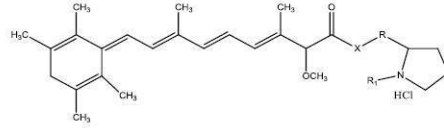
構造 257



構造 258

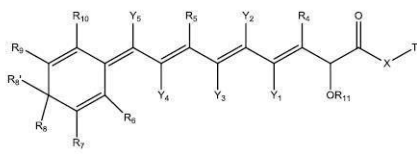


構造 259

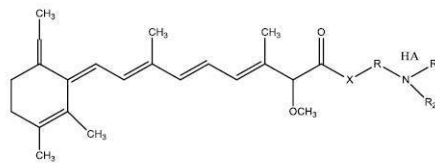


構造 260

10

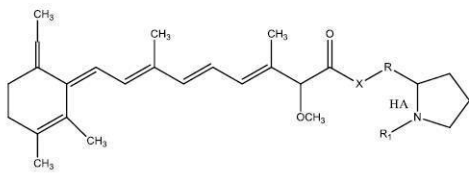


構造 261

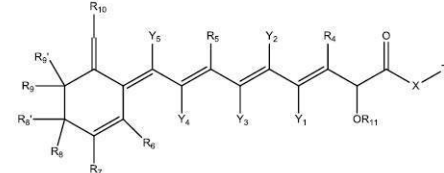


構造 262

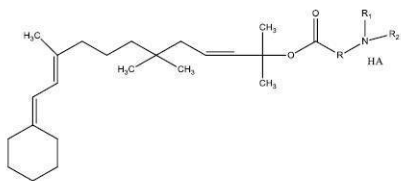
20



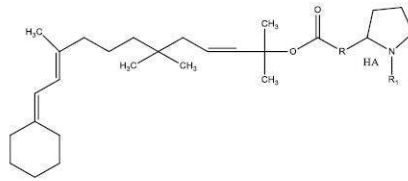
構造 263



構造 264



構造 265



構造 266

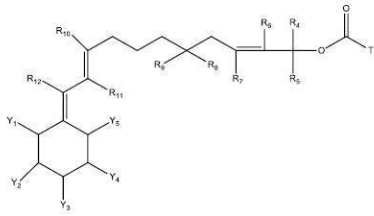
30

【 0 0 9 8 】

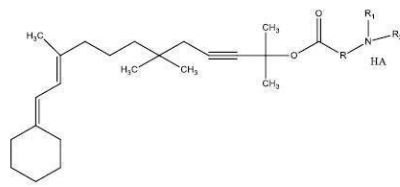
40

50

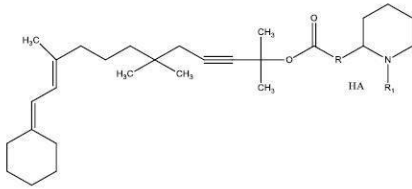
【化 2 6】



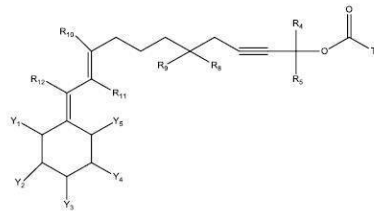
構造 267



構造 268

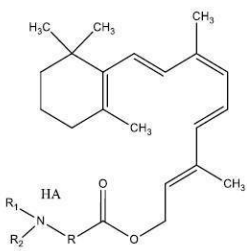


構造 269

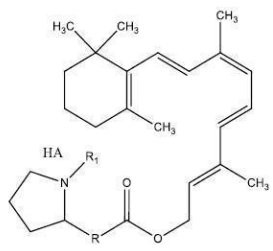


構造 270

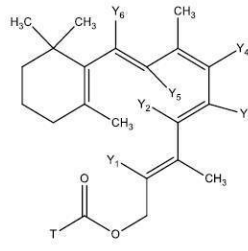
10



構造 271

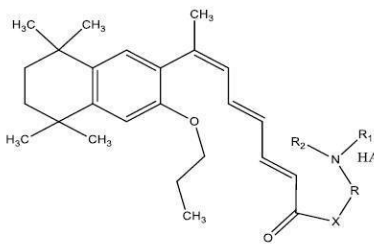


構造 272

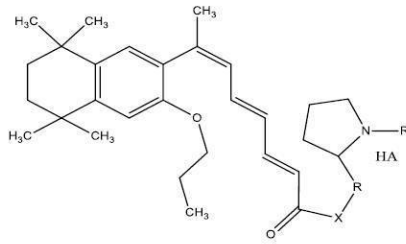


構造 273

20



構造 274



構造 275

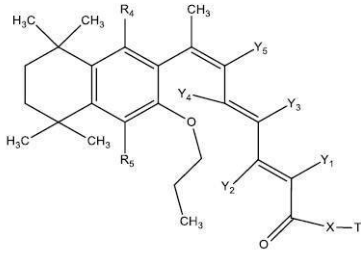
30

【 0 0 9 9 】

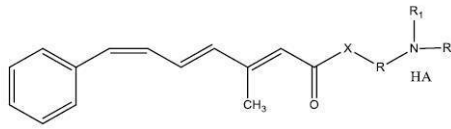
40

50

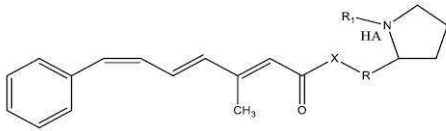
【化 2 7】



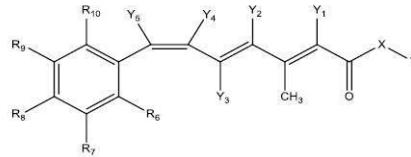
構造 276



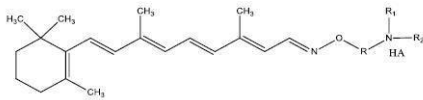
構造 277



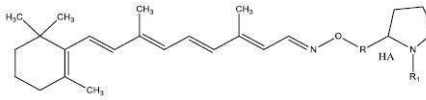
構造 278



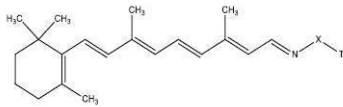
構造 279



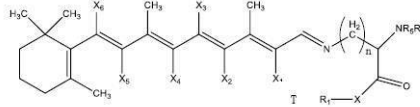
構造 280



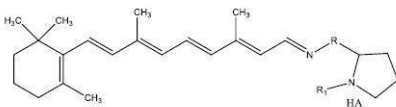
構造 281



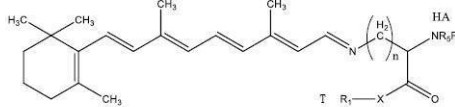
構造 282



構造 283



構造 284



構造 285

【 0 1 0 0 】

10

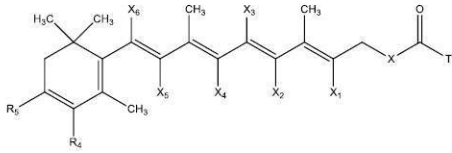
20

30

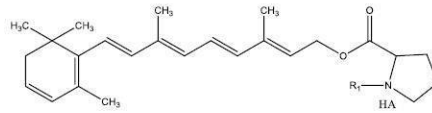
40

50

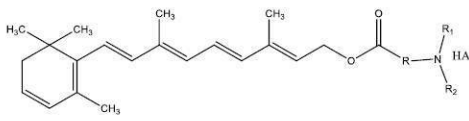
【化 2 8】



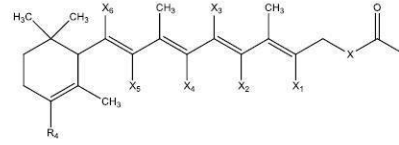
構造 286



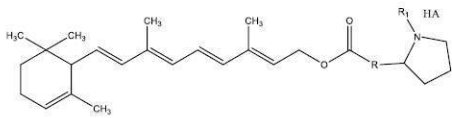
構造 287



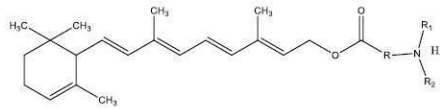
構造 288



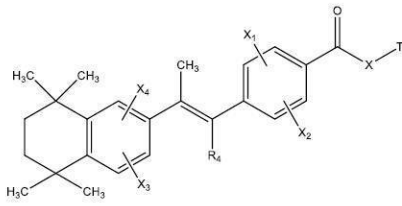
構造 289



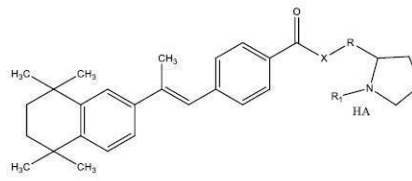
構造 290



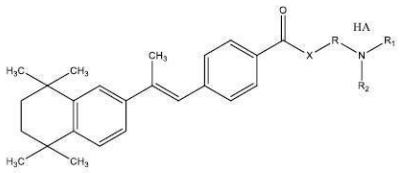
構造 291



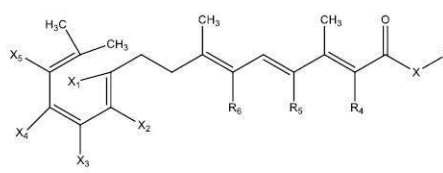
構造 292



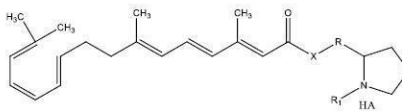
構造 293



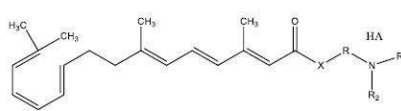
構造 294



構造 295



構造 296



構造 297

【 0 1 0 1】

10

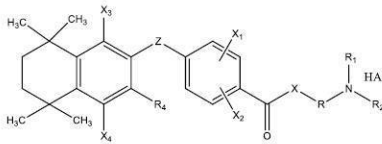
20

30

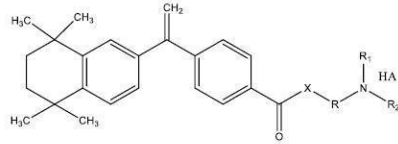
40

50

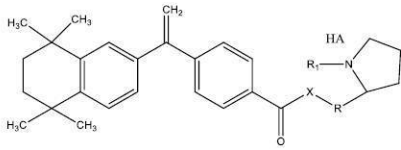
【化 2 9】



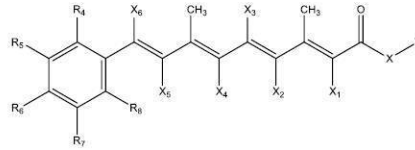
構造 298



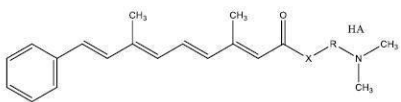
構造 299



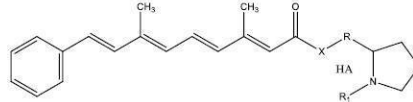
構造 300



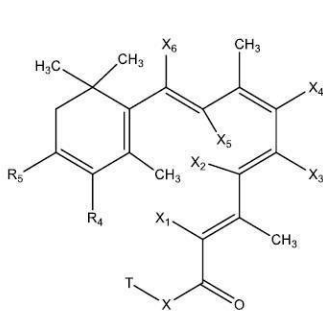
構造 301



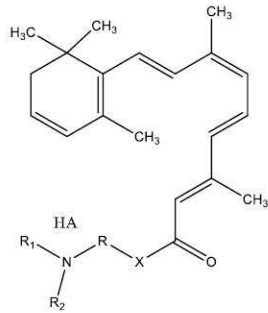
構造 302



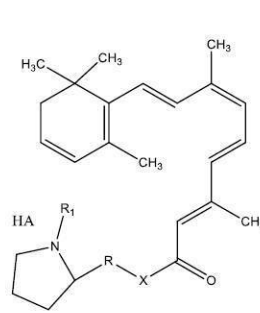
構造 303



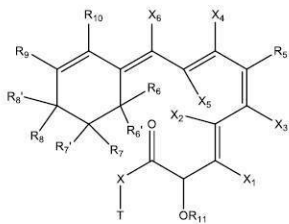
構造 304



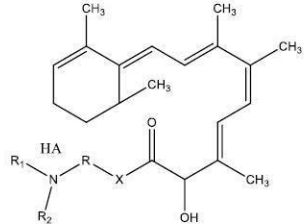
構造 305



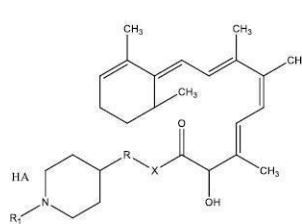
構造 306



構造 307



構造 308



構造 309

【 0 1 0 2 】

10

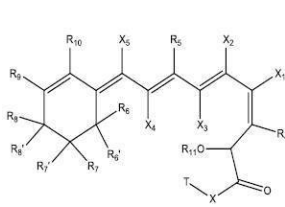
20

30

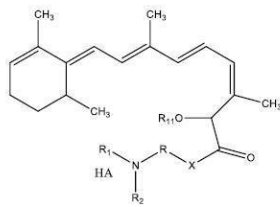
40

50

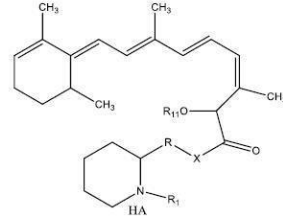
【化 3 0】



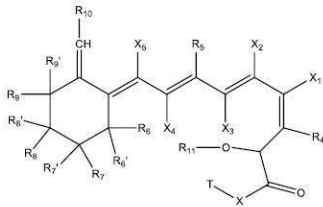
構造 310



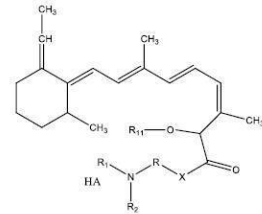
構造 311



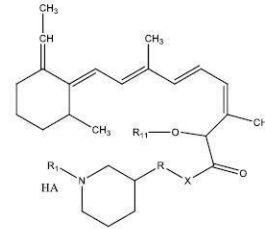
構造 312



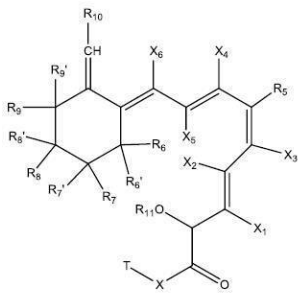
構造 313



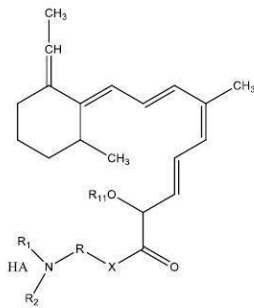
構造 314



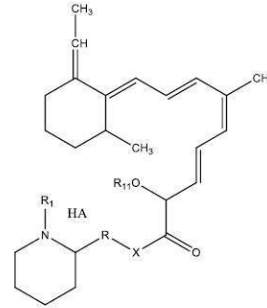
構造 315



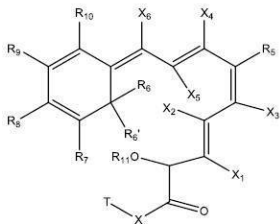
構造 316



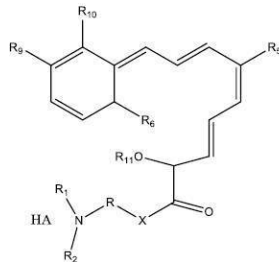
構造 317



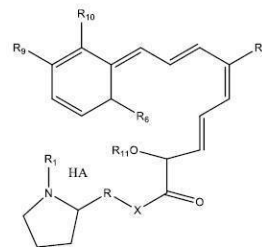
構造 318



構造 319



構造 320



構造 321

【 0 1 0 3】

10

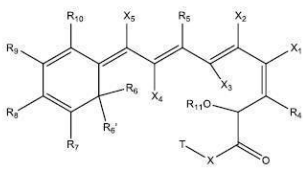
20

30

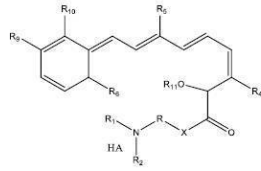
40

50

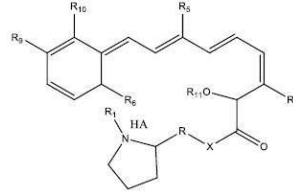
【化 3 1】



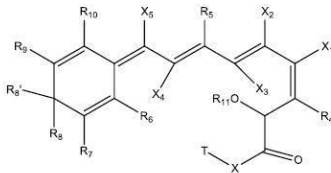
構造 322



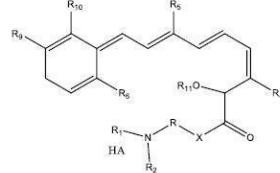
構造 323



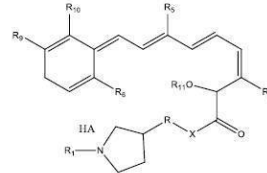
構造 324



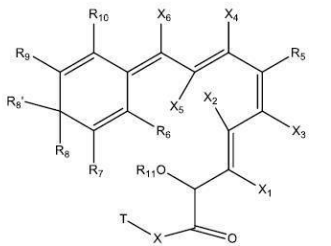
構造 325



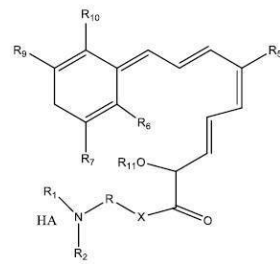
構造 326



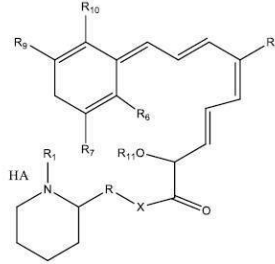
構造 327



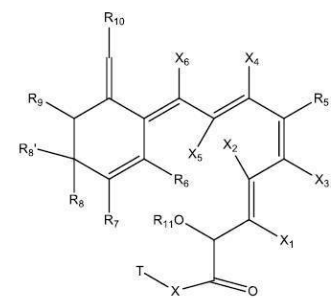
構造 328



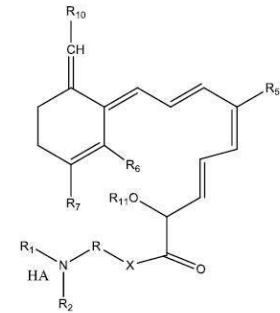
構造 329



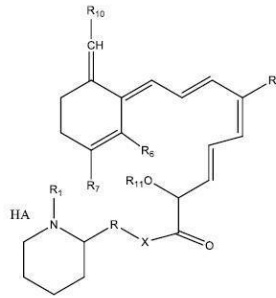
構造 330



構造 331



構造 332



構造 333

【 0 1 0 4】

10

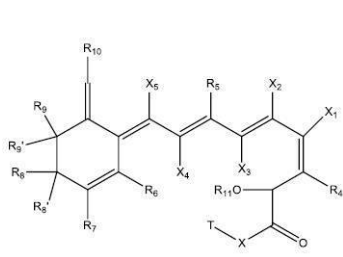
20

30

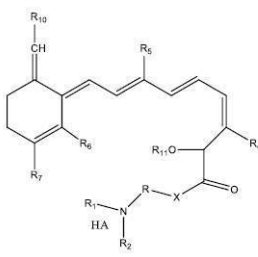
40

50

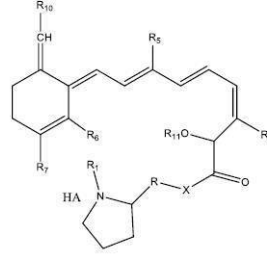
【化 3 2】



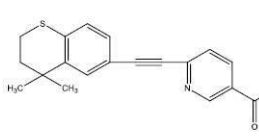
構造 334



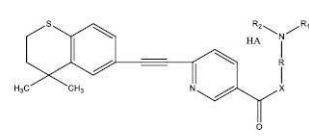
構造 335



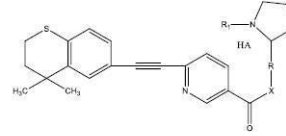
構造 336



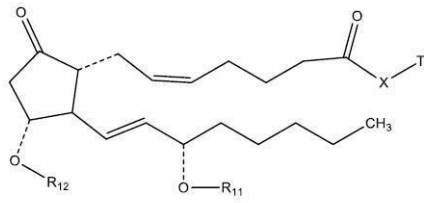
構造 337



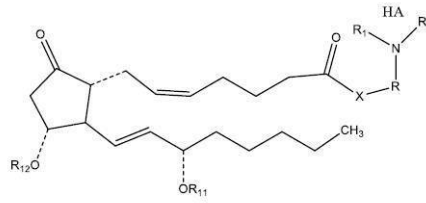
構造 338



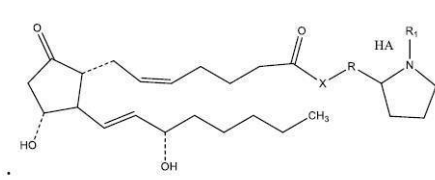
構造 339



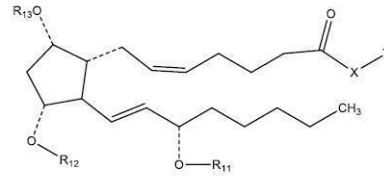
構造 340



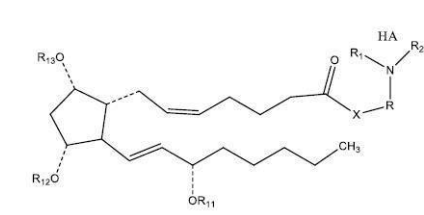
構造 341



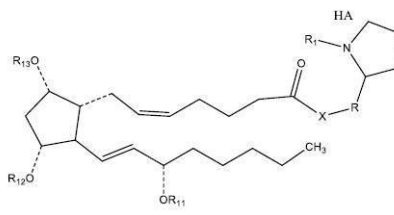
構造 342



構造 343



構造 344



構造 345

【 0 1 0 5 】

10

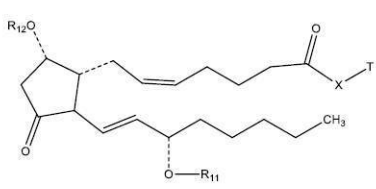
20

30

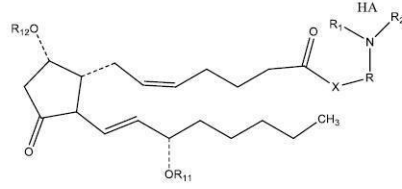
40

50

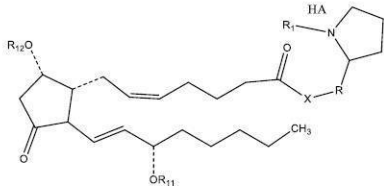
【化 3 3】



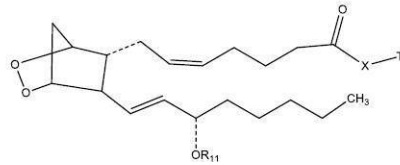
構造 346



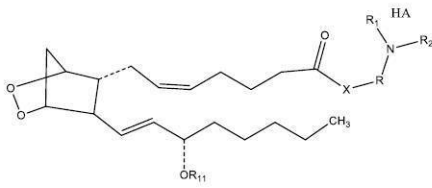
構造 347



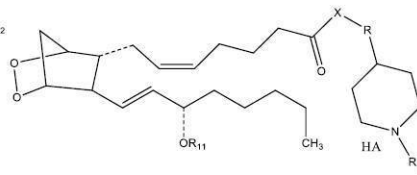
構造 348



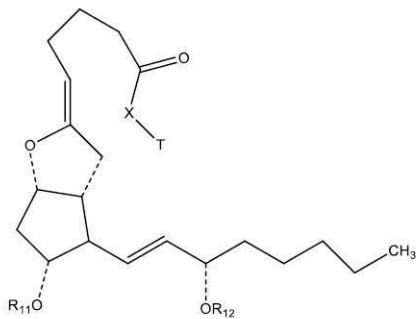
構造 349



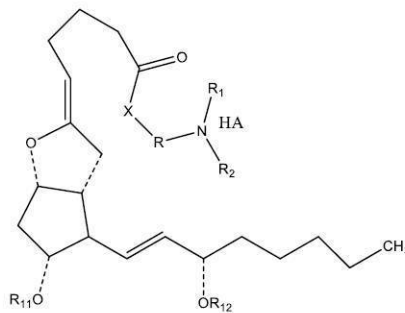
構造 350



構造 351



構造 352



構造 353

【 0 1 0 6】

10

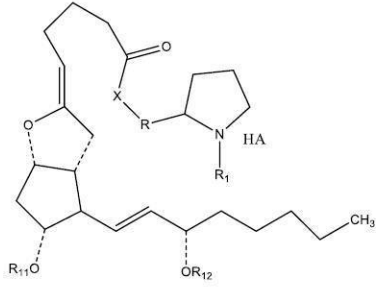
20

30

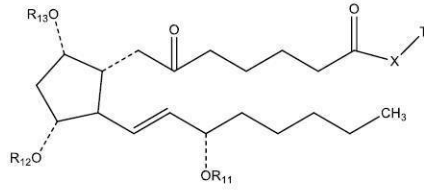
40

50

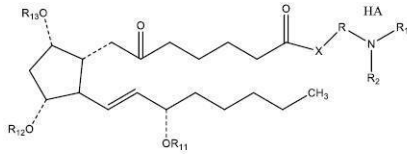
【化 3 4】



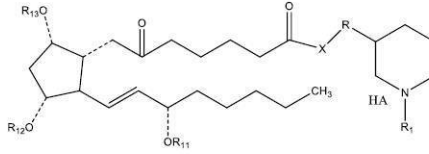
構造 354



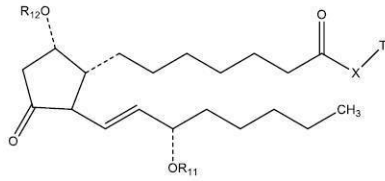
構造 355



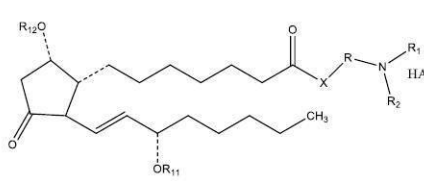
構造 356



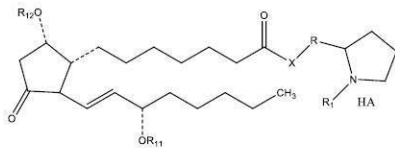
構造 357



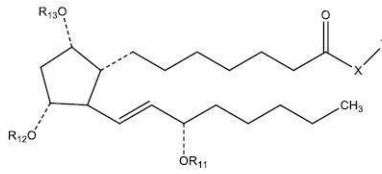
構造 358



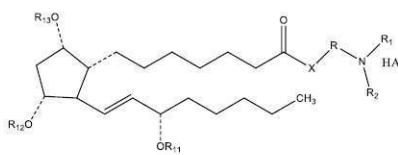
構造 359



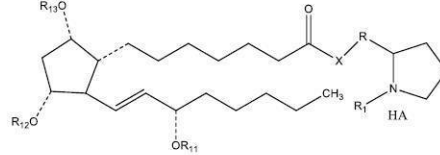
構造 360



構造 361



構造 362



構造 363

【 0 1 0 7 】

10

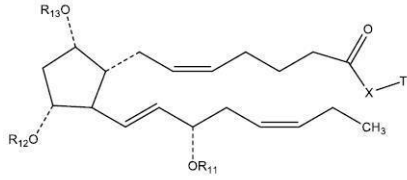
20

30

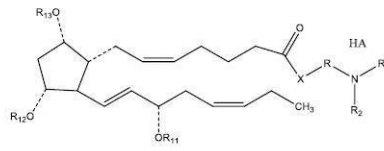
40

50

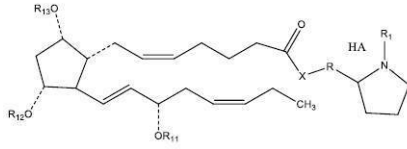
【化 3 5】



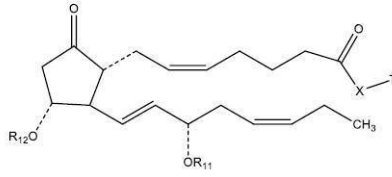
構造 364



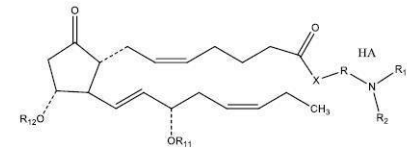
構造 365



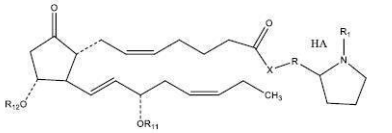
構造 366



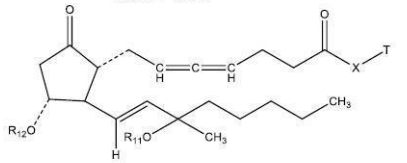
構造 367



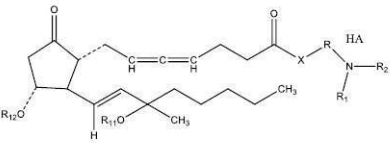
構造 368



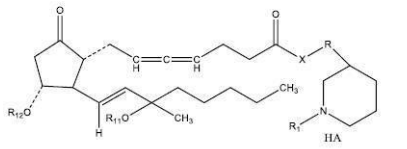
構造 369



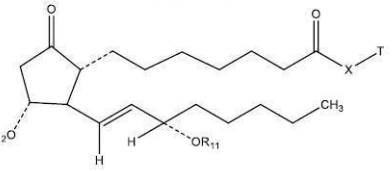
構造 370



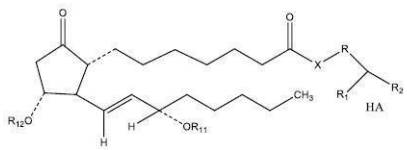
構造 371



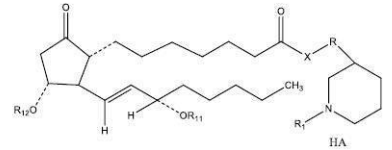
構造 372



構造 373



構造 374



構造 375

【 0 1 0 8 】

10

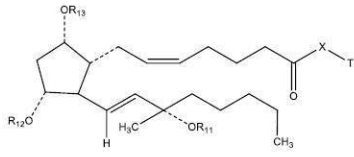
20

30

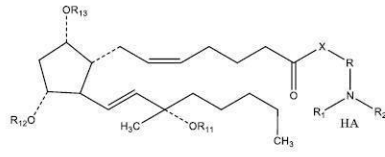
40

50

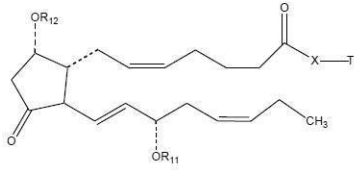
【化 3 6】



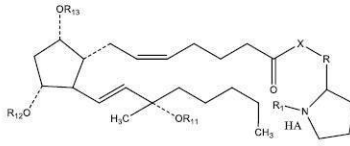
構造 376



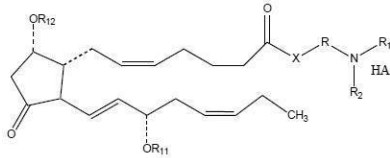
構造 377



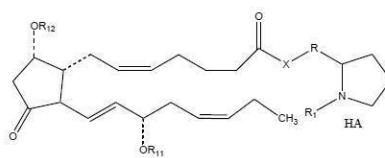
構造 378



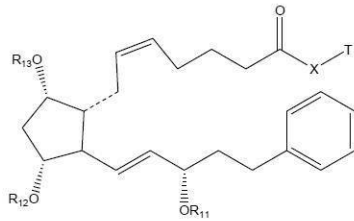
構造 379



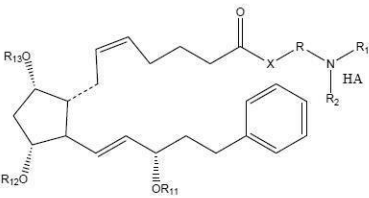
構造 380



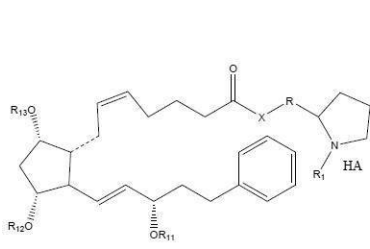
構造 381



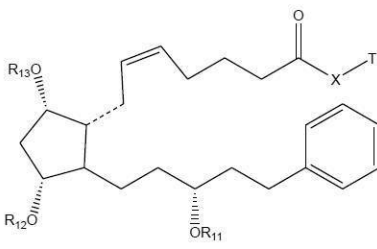
構造 382



構造 383



構造 384



構造 385

【 0 1 0 9 】

10

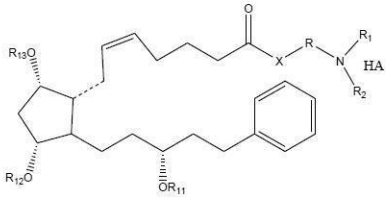
20

30

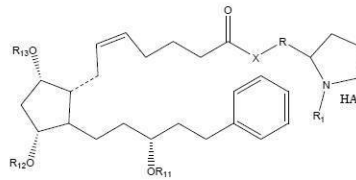
40

50

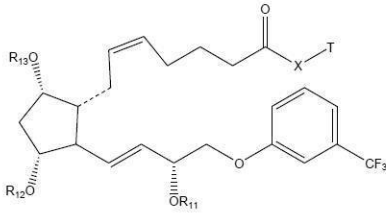
【化 3 7】



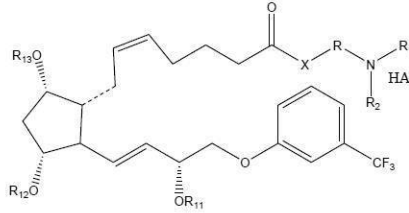
構造 386



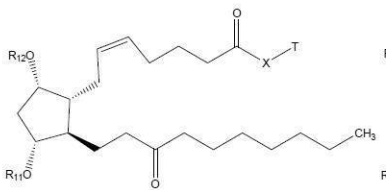
構造 387



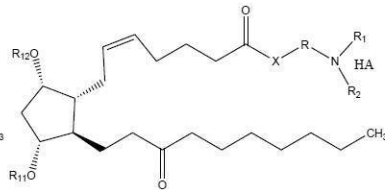
構造 388



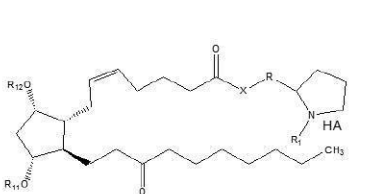
構造 389



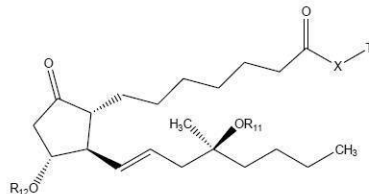
構造 390



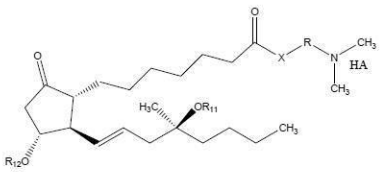
構造 391



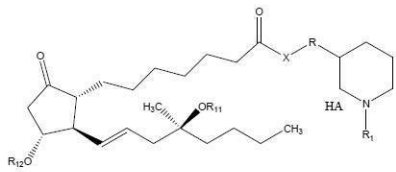
構造 392



構造 393



構造 394



構造 395

【 0 1 1 0 】

10

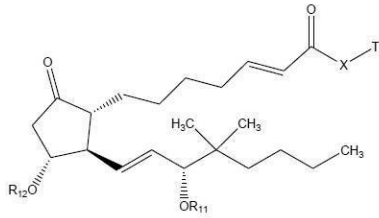
20

30

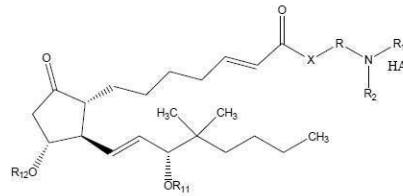
40

50

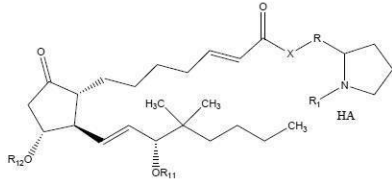
【化 3 8】



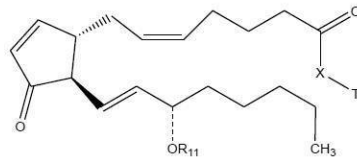
構造 396



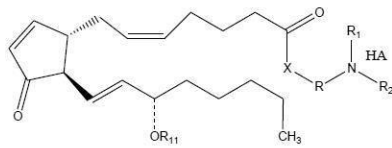
構造 397



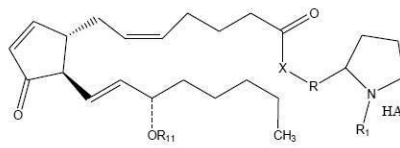
構造 398



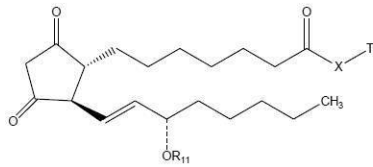
構造 399



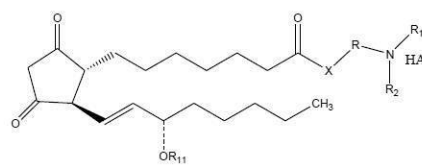
構造 400



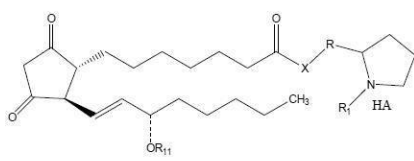
構造 401



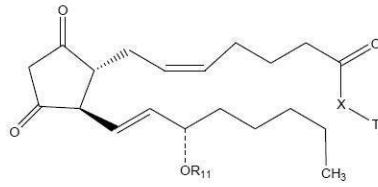
構造 402



構造 403



構造 404



構造 405

【 0 1 1 1】

10

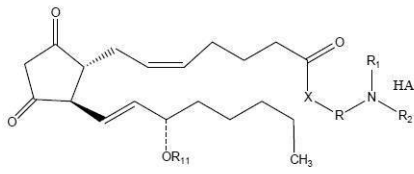
20

30

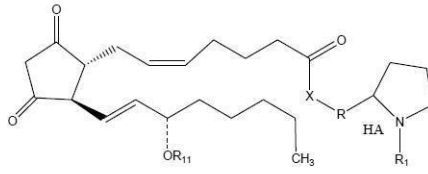
40

50

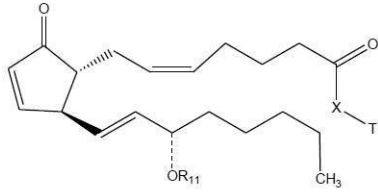
【化 3 9】



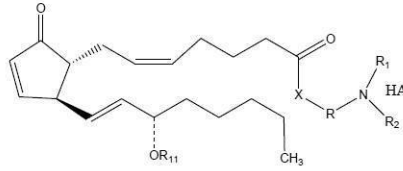
構造 406



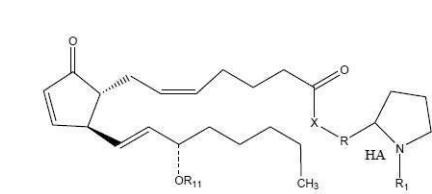
構造 407



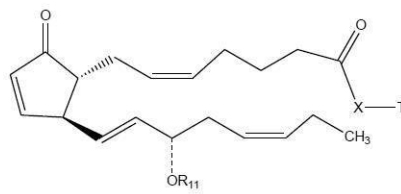
構造 408



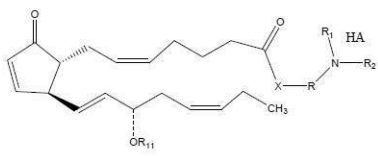
構造 409



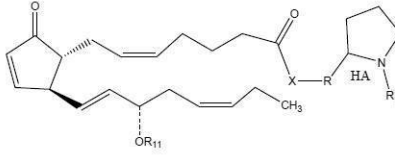
構造 410



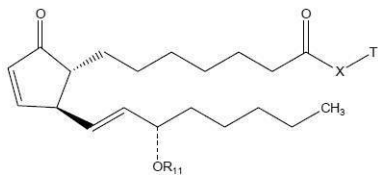
構造 411



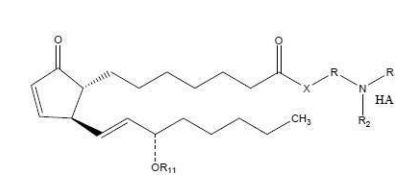
構造 412



構造 413



構造 414



構造 415

【 0 1 1 2 】

10

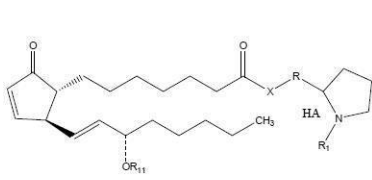
20

30

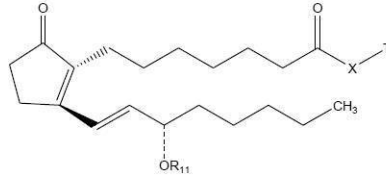
40

50

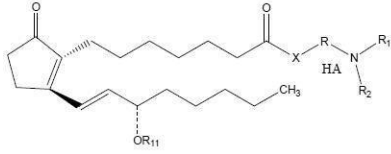
【化 4 0】



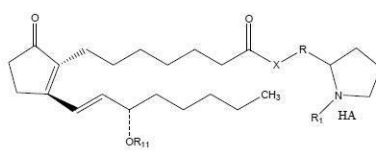
構造 416



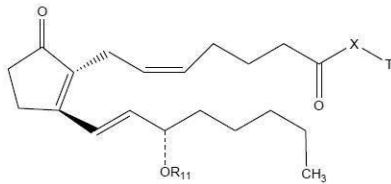
構造 417



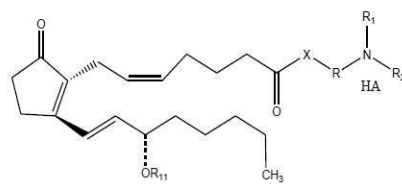
構造 418



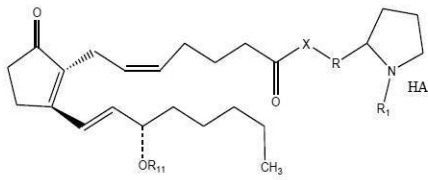
構造 419



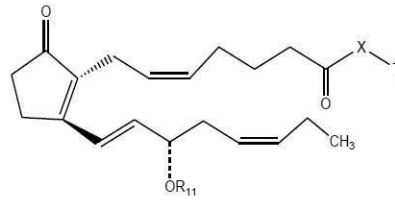
構造 420



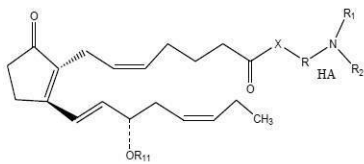
構造 421



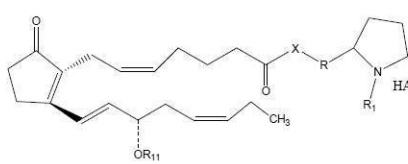
構造 422



構造 423



構造 424



構造 425

【 0 1 1 3】

10

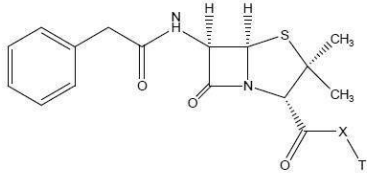
20

30

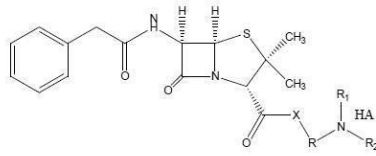
40

50

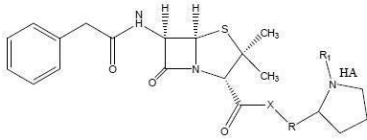
【化 4 1】



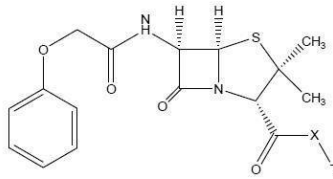
構造 426



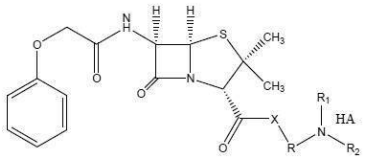
構造 427



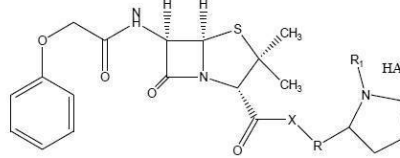
構造 428



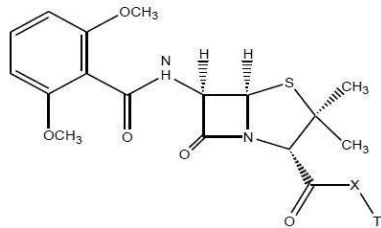
構造 429



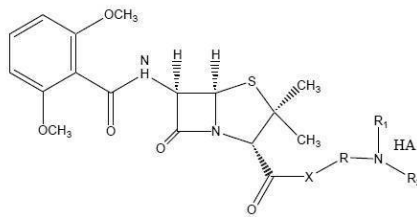
構造 430



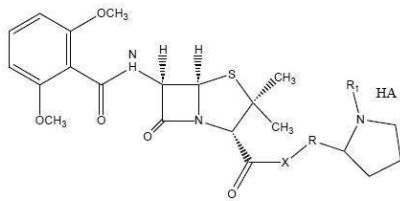
構造 431



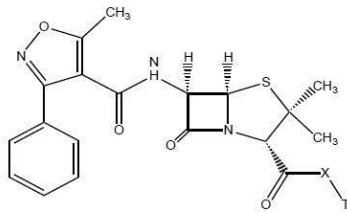
構造 432



構造 433



構造 434



構造 435

10

20

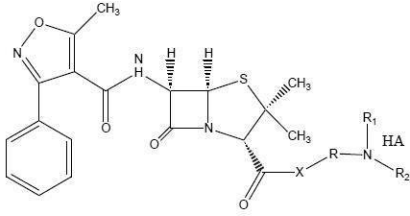
30

【 0 1 1 4 】

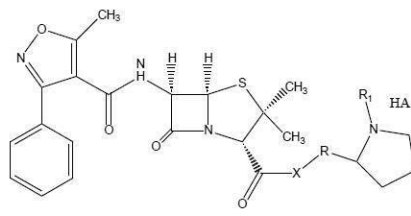
40

50

【化 4 2】

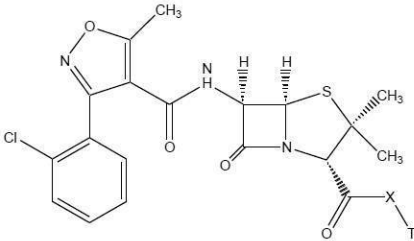


構造 436

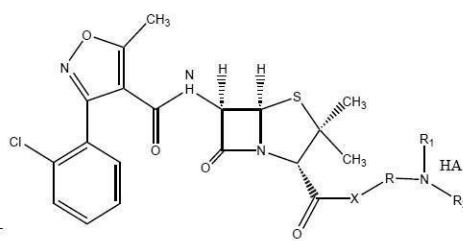


構造 437

10

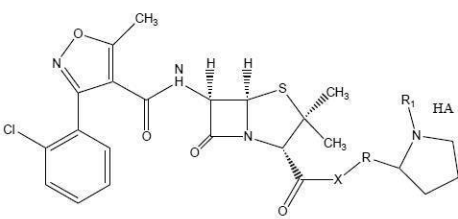


構造 438

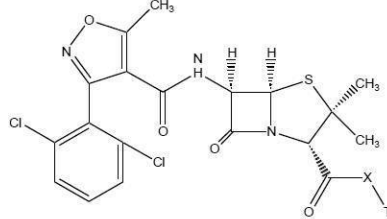


構造 439

20

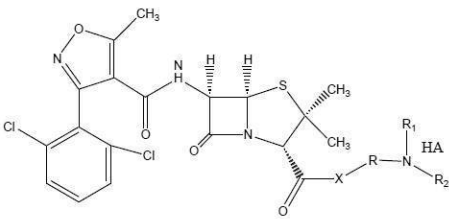


構造 440

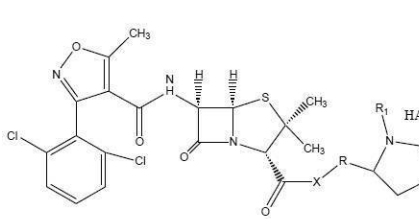


構造 441

30



構造 442



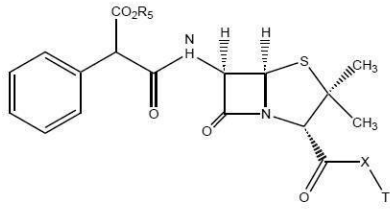
構造 443

40

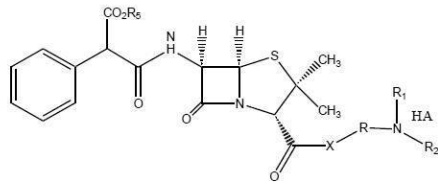
【 0 1 1 5 】

50

【化 4 3】

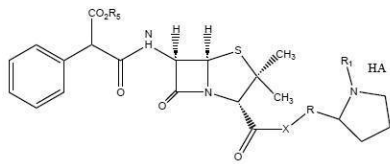


構造 444

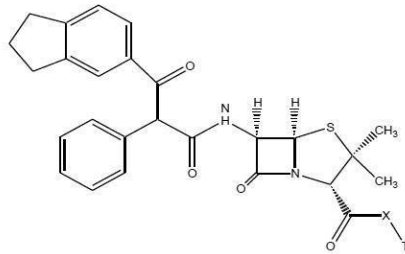


構造 445

10

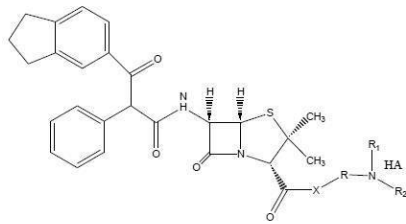


構造 446

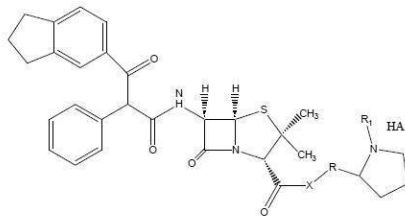


構造 447

20

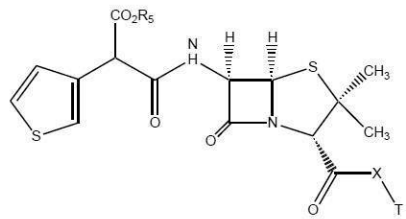


構造 448

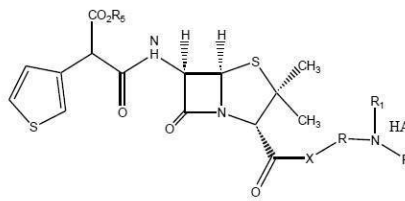


構造 449

30



構造 450



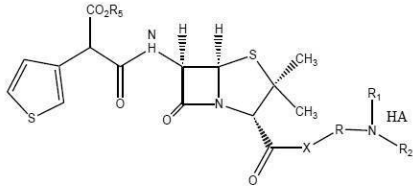
構造 451

【 0 1 1 6 】

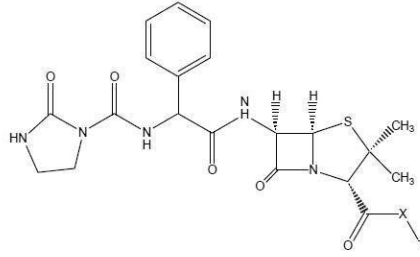
40

50

【化 4 4】

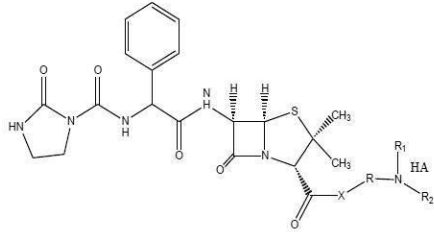


構造 452

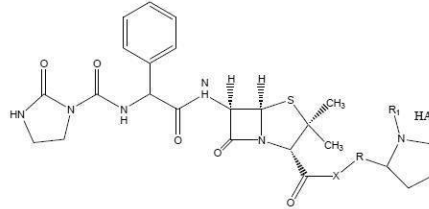


構造 453

10

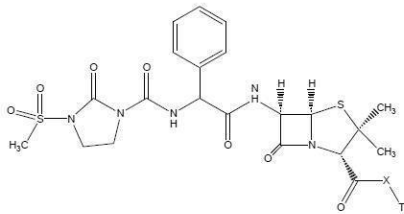


構造 454

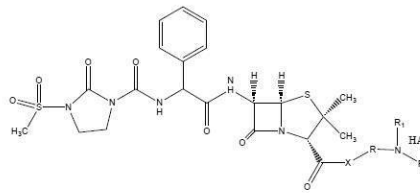


構造 455

20

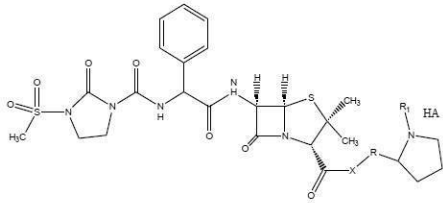


構造 456

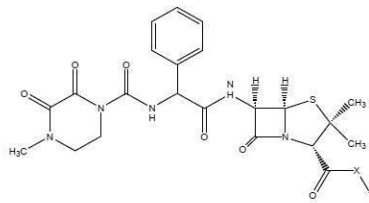


構造 457

30



構造 458



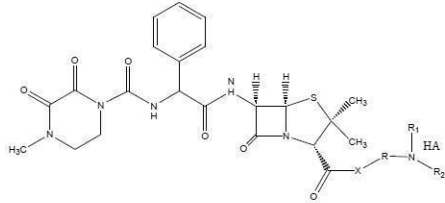
構造 459

【 0 1 1 7 】

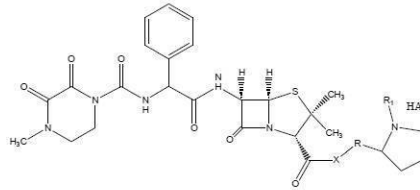
40

50

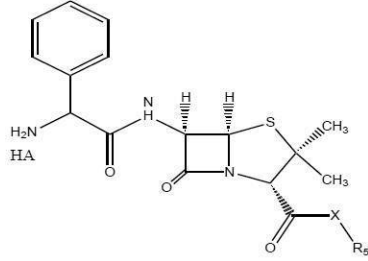
【化 4 5】



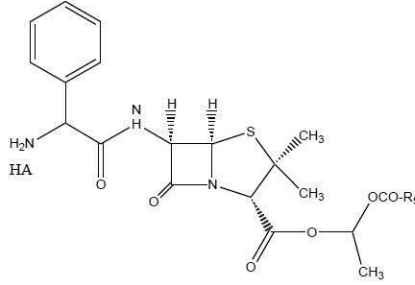
構造 460



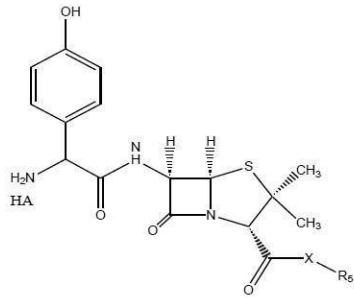
構造 461



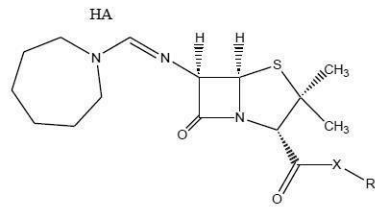
構造 462



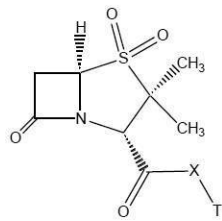
構造 463



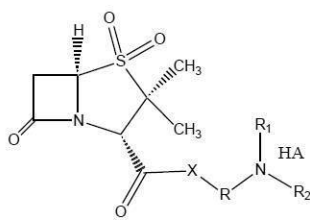
構造 464



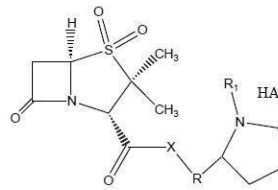
構造 465



構造 466



構造 467



構造 468

【 0 1 1 8 】

10

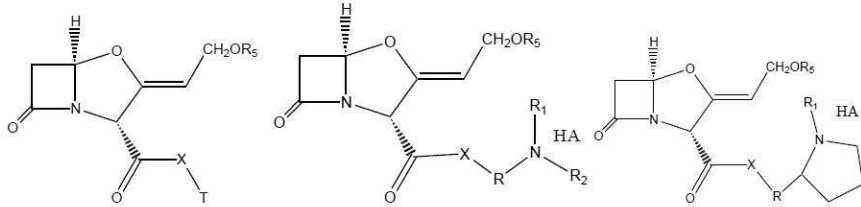
20

30

40

50

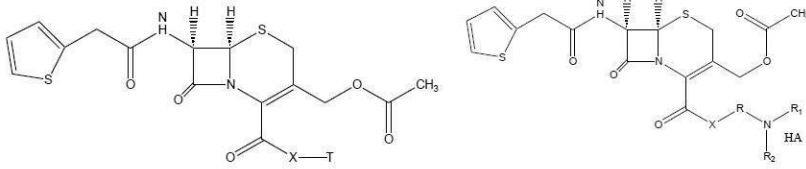
【化 4 6】



構造 469

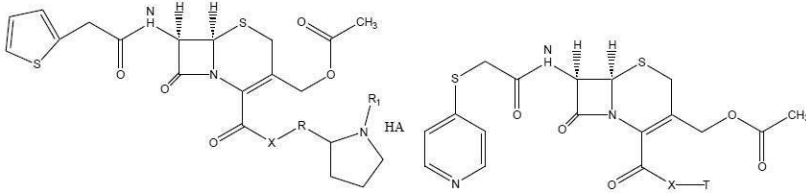
構造 470

構造 471



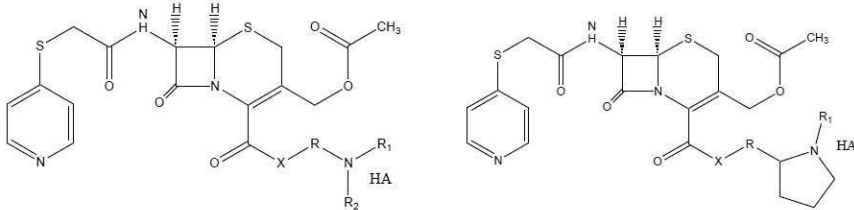
構造 472

構造 473



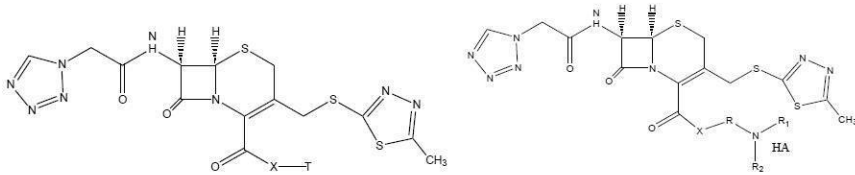
構造 474

構造 475



構造 476

構造 477



構造 478

構造 479

10

20

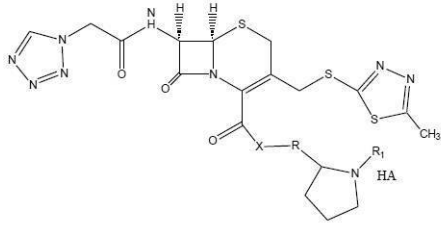
30

【 0 1 1 9 】

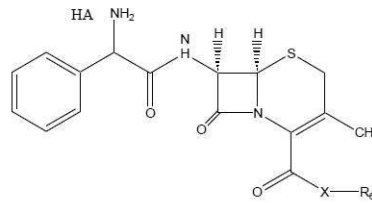
40

50

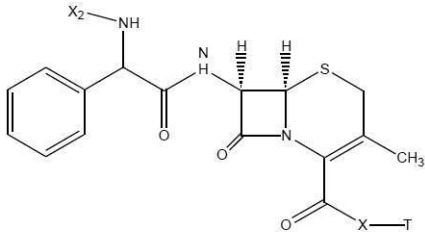
【化 4 7】



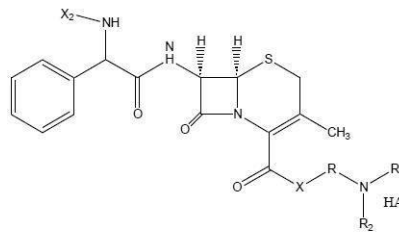
構造 480



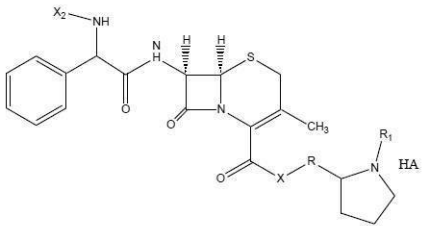
構造 481



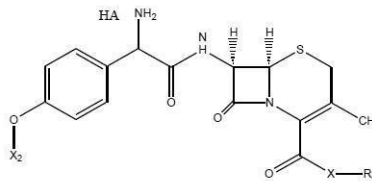
構造 482



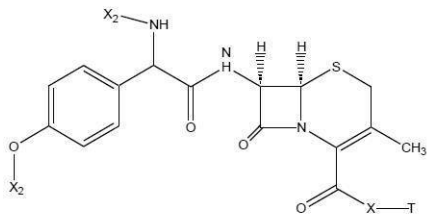
構造 483



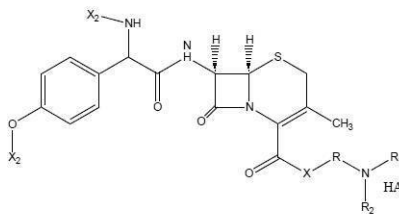
構造 484



構造 485



構造 486



構造 487

【 0 1 2 0 】

10

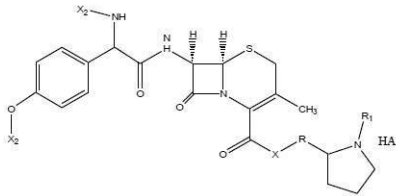
20

30

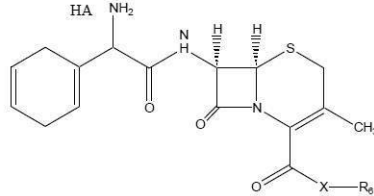
40

50

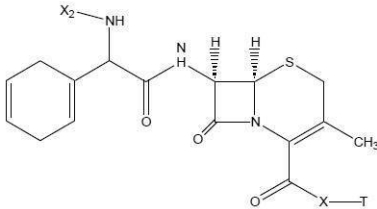
【化 4 8】



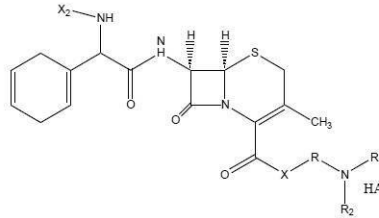
構造 488



構造 489

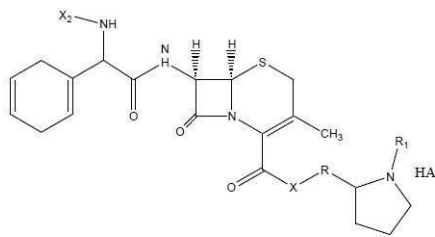


構造 490

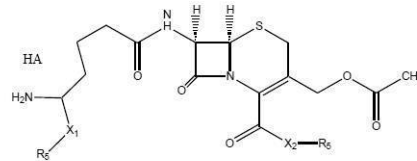


構造 491

10

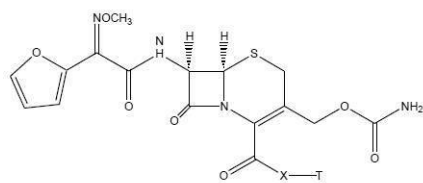


構造 492

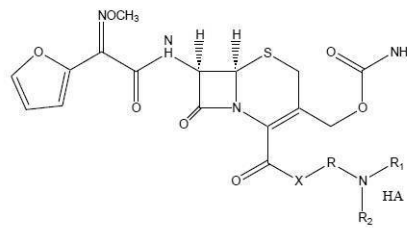


構造 493

20



構造 494



構造 495

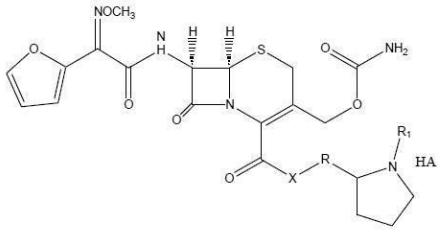
30

【 0 1 2 1】

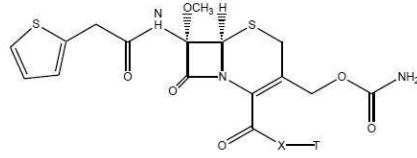
40

50

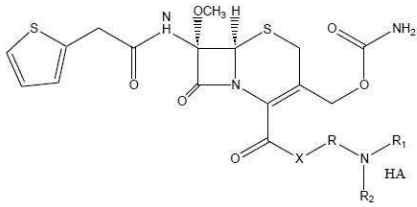
【化 4 9】



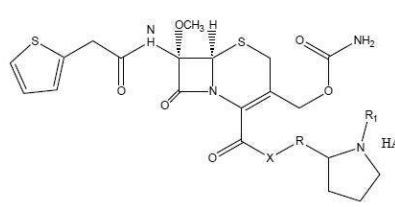
構造 496



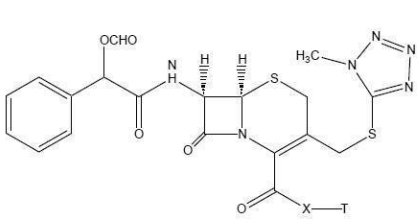
構造 497



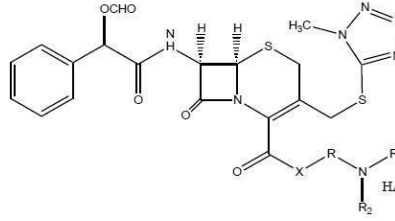
構造 498



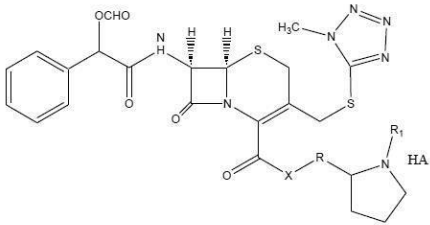
構造 499



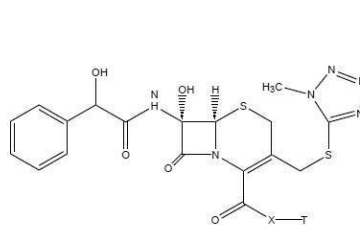
構造 500



構造 501



構造 502



構造 503

10

20

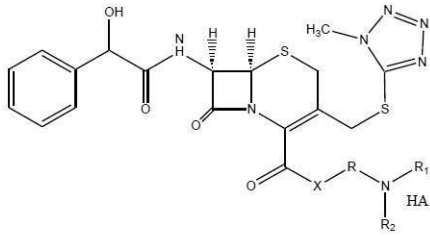
30

40

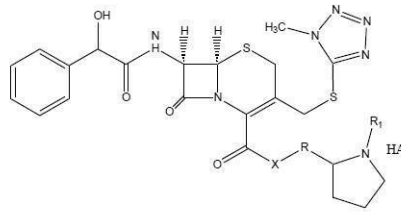
50

【 0 1 2 2】

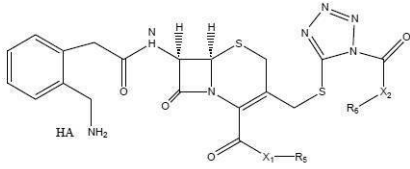
【化 5 0】



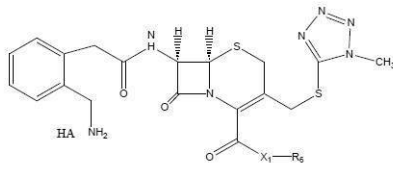
構造 504



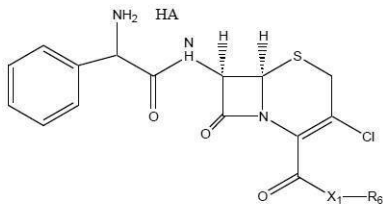
構造 505



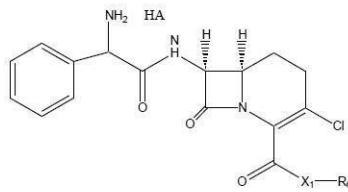
構造 506



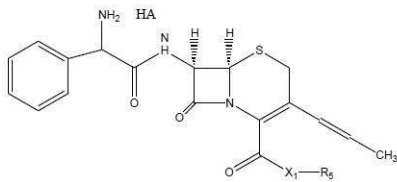
構造 507



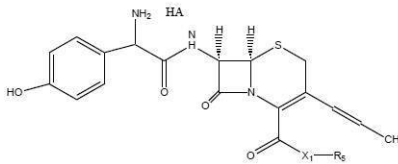
構造 508



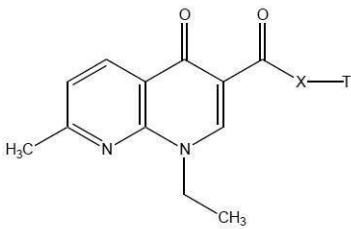
構造 509



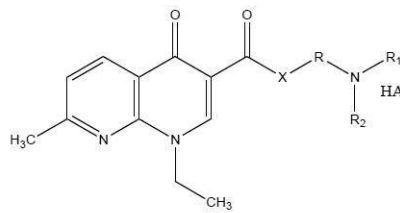
構造 510



構造 511



構造 512



構造 513

【 0 1 2 3】

10

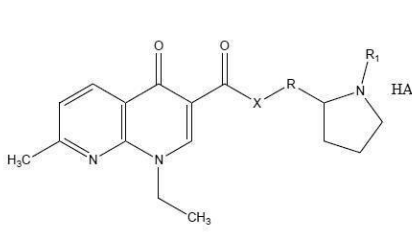
20

30

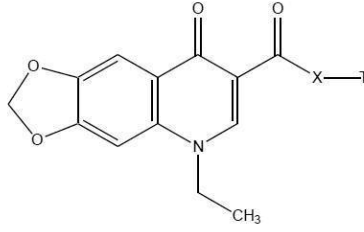
40

50

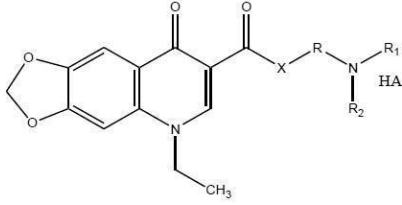
【化 5 1】



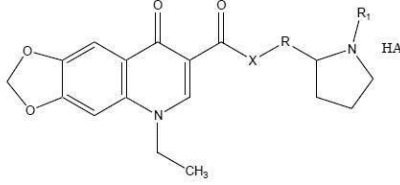
構造 514



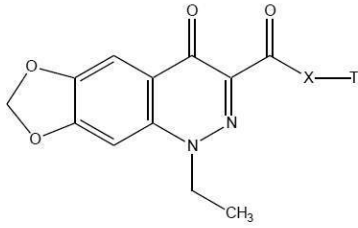
構造 515



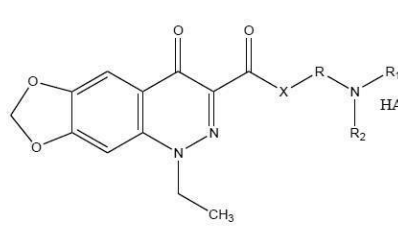
構造 516



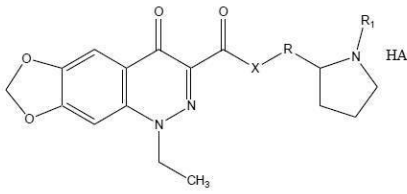
構造 517



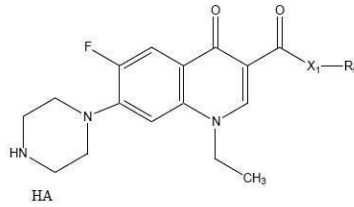
構造 518



構造 519



構造 520



構造 521

【 0 1 2 4】

10

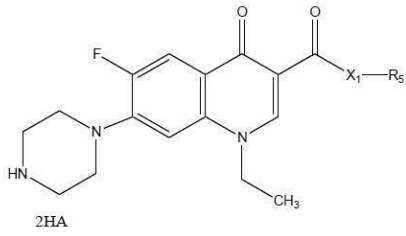
20

30

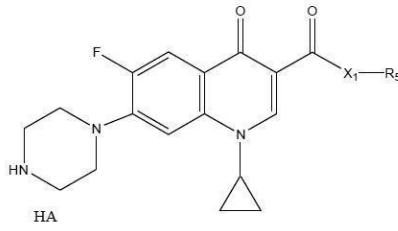
40

50

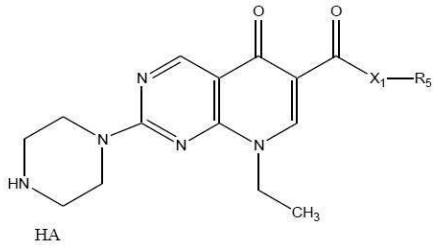
【化 5 2】



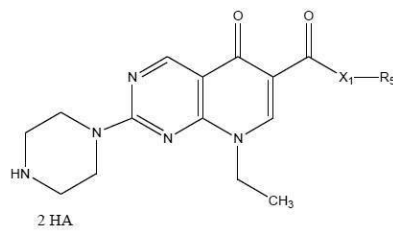
構造 522



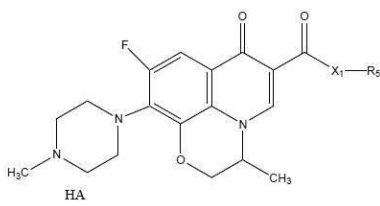
構造 523



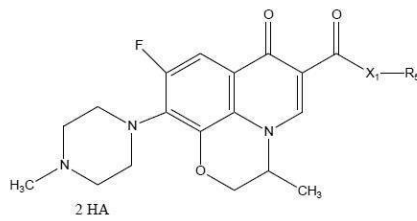
構造 524



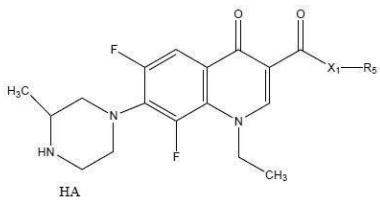
構造 525



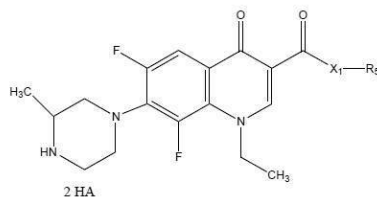
構造 526



構造 527



構造 528



構造 529

【 0 1 2 5】

10

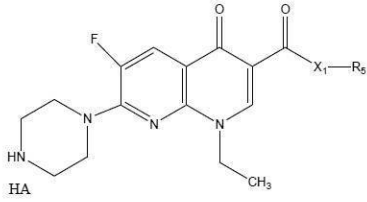
20

30

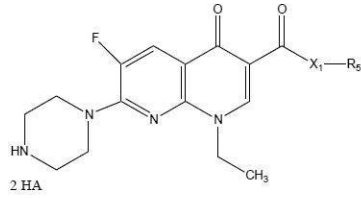
40

50

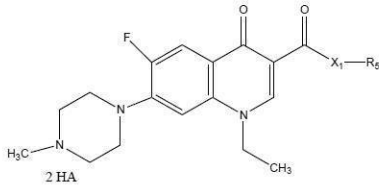
【化 5 3】



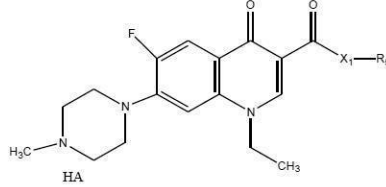
構造 530



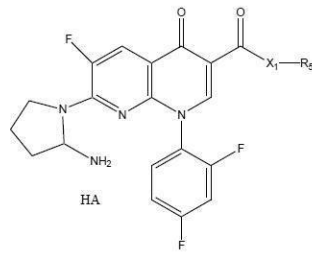
構造 531



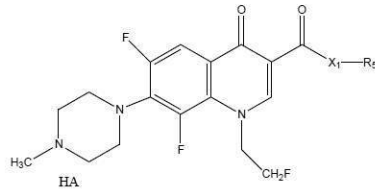
構造 532



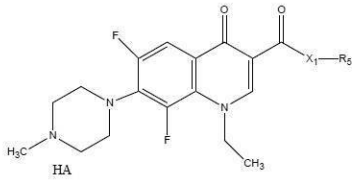
構造 533



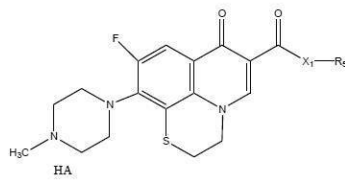
構造 534



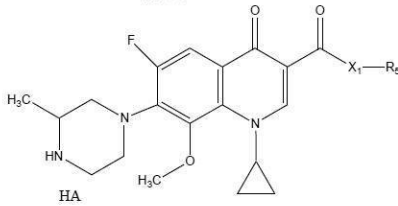
構造 535



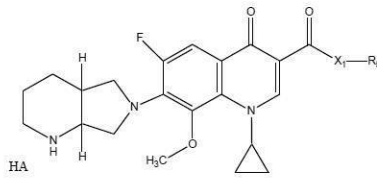
構造 536



構造 537



構造538



構造 539

10

20

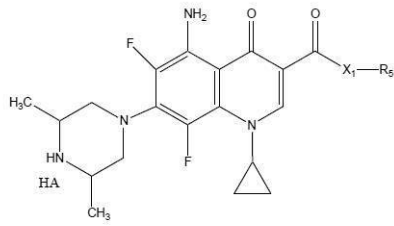
30

40

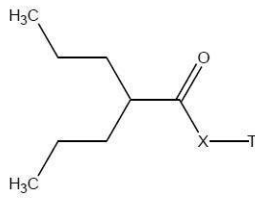
50

【 0 1 2 6 】

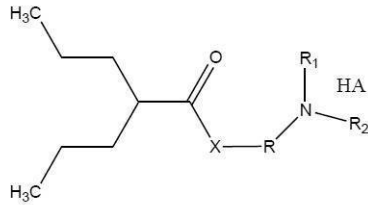
【化 5 4】



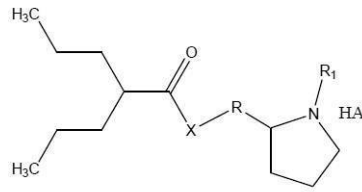
構造 540



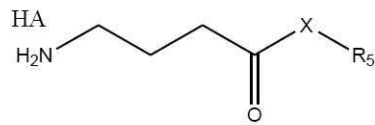
構造 541



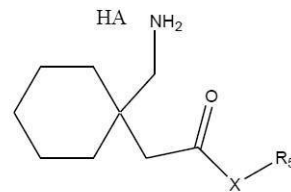
構造 542



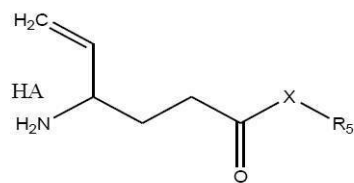
構造 543



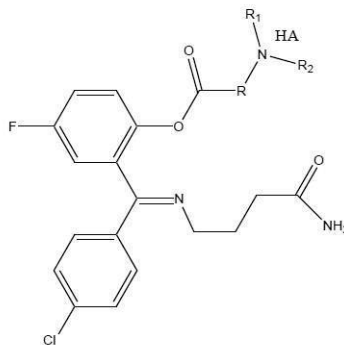
構造 544



構造 545



構造 546



構造 547

【 0 1 2 7 】

10

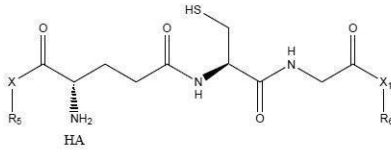
20

30

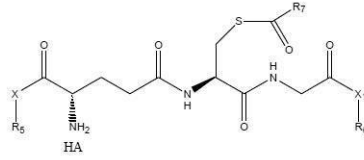
40

50

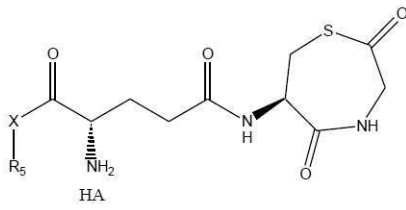
【化 5 5】



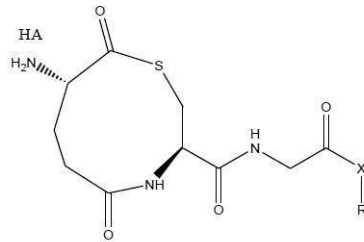
構造 548



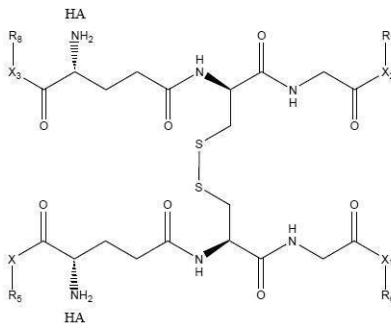
構造 549



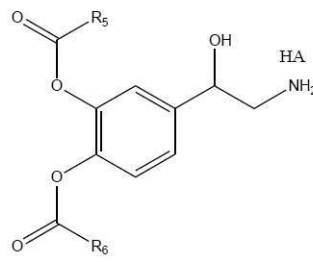
構造 550



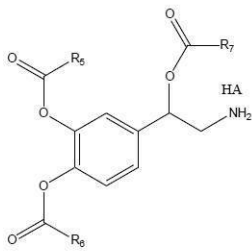
構造 551



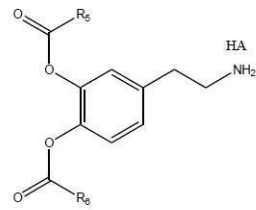
構造 552



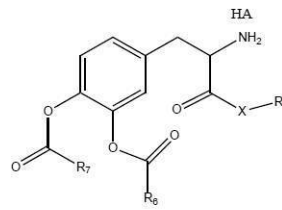
構造 553



構造 554



構造 555



構造 556

【 0 1 2 8 】

10

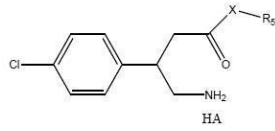
20

30

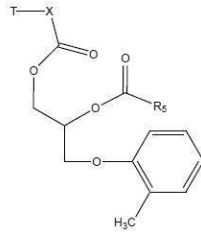
40

50

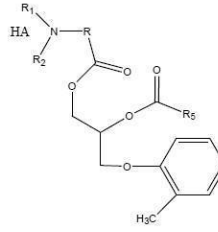
【化 5 6】



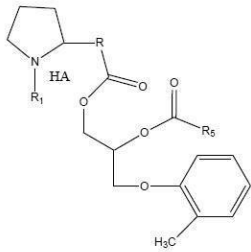
構造 557



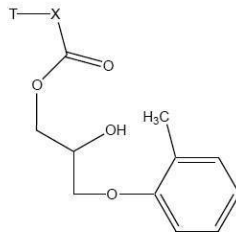
構造 558



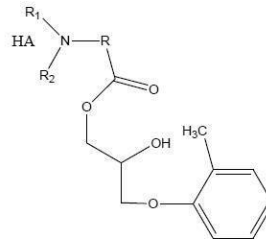
構造 559



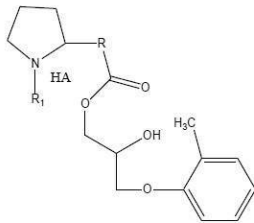
構造 560



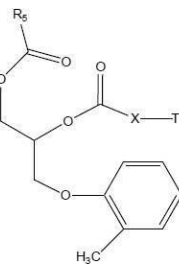
構造 561



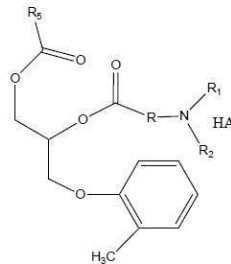
構造 562



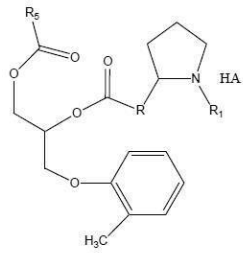
構造 563



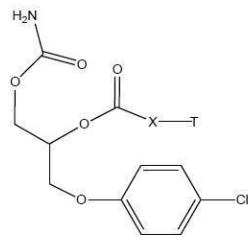
構造 564



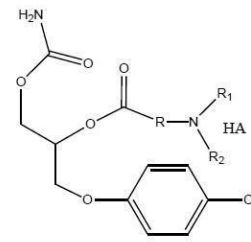
構造 565



構造 566



構造 567



構造 568

【 0 1 2 9】

10

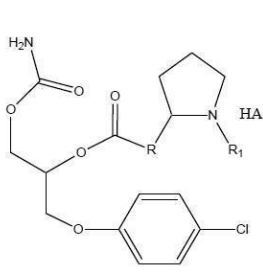
20

30

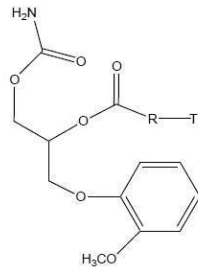
40

50

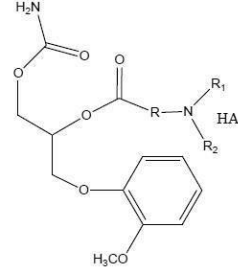
【化 5 7】



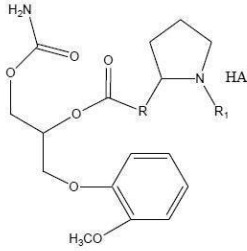
構造 569



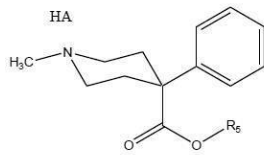
構造 570



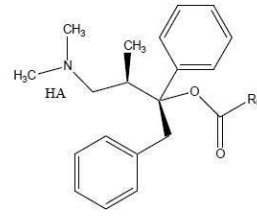
構造 571



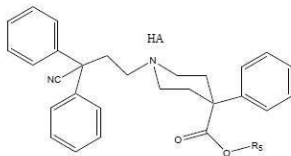
構造 572



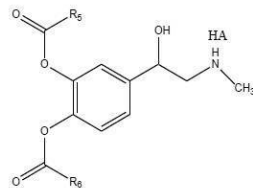
構造 573



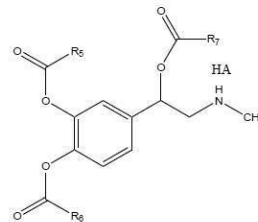
構造 574



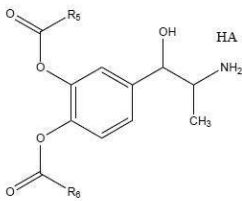
構造 575



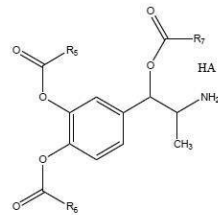
構造 576



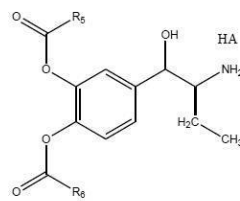
構造 577



構造 578



構造 579



構造 580

【 0 1 3 0 】

10

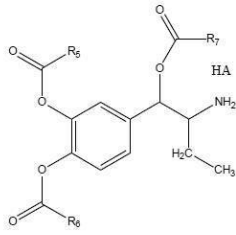
20

30

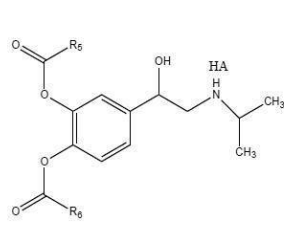
40

50

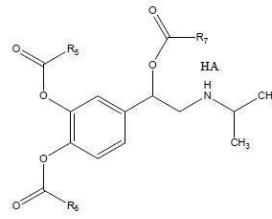
【化 5 8】



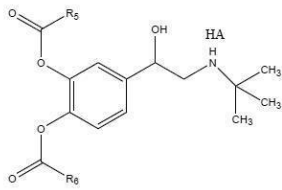
構造 581



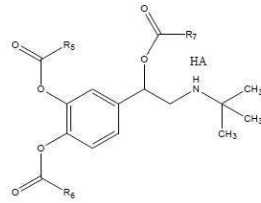
構造 582



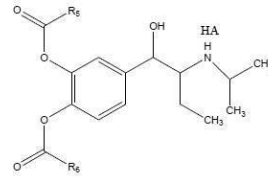
構造 583



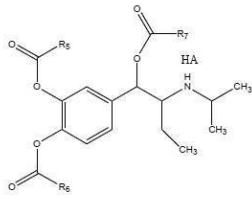
構造 584



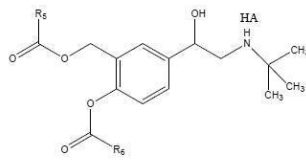
構造 585



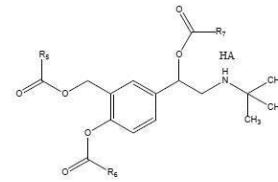
構造 586



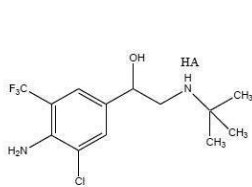
構造 587



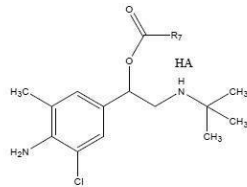
構造 588



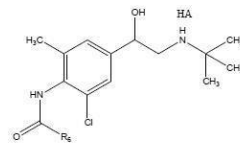
構造 589



構造 590



構造 591



構造 592

【 0 1 3 1】

10

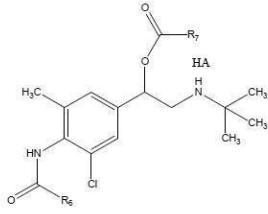
20

30

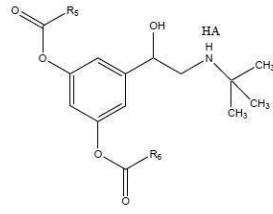
40

50

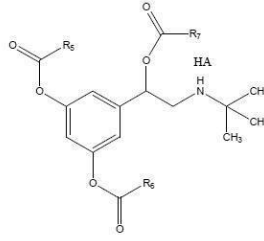
【化 5 9】



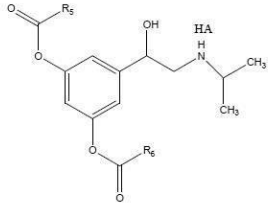
構造 593



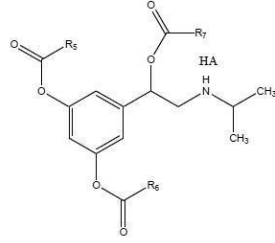
構造 594



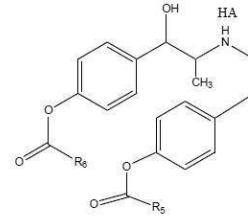
構造 595



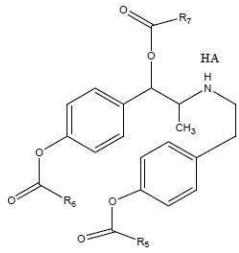
構造 596



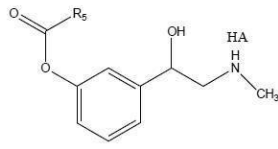
構造 597



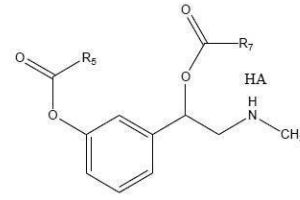
構造 598



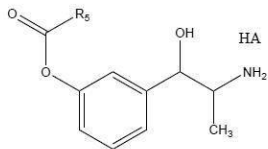
構造 599



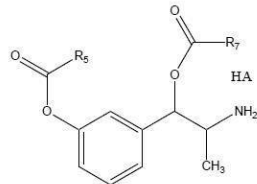
構造 600



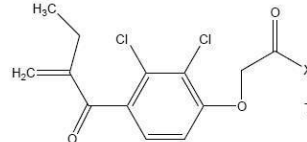
構造 601



構造 602



構造 603



構造 604

10

20

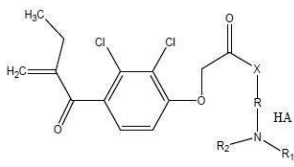
30

40

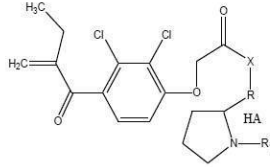
50

【 0 1 3 2】

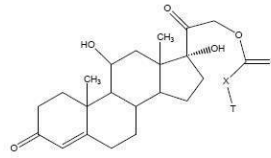
【化 6 0】



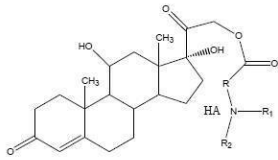
構造 605



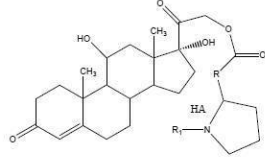
構造 606



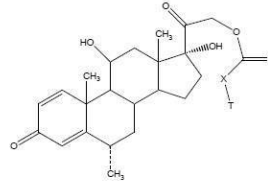
構造 607



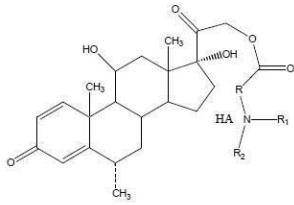
構造 608



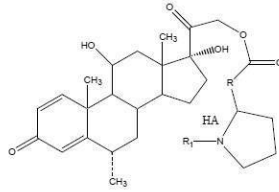
構造 609



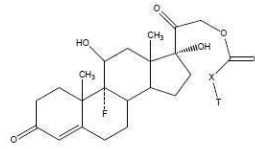
構造 610



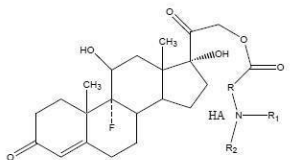
構造 611



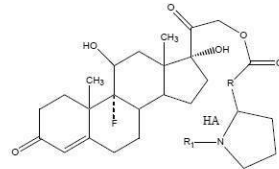
構造 612



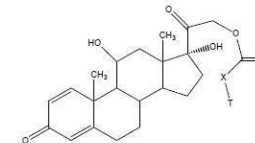
構造 613



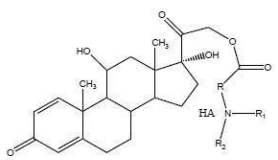
構造 614



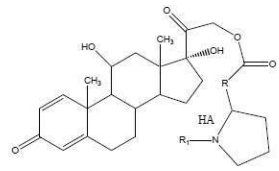
構造 615



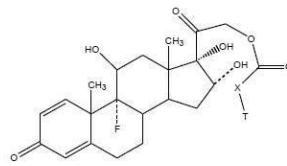
構造 616



構造 617



構造 618



構造 619

【 0 1 3 3】

10

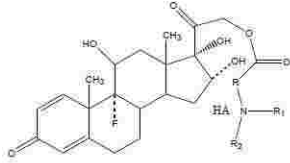
20

30

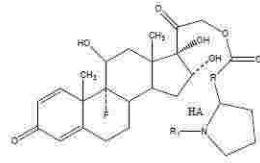
40

50

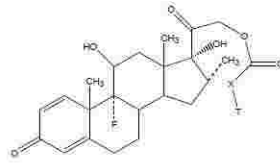
【化 6 1】



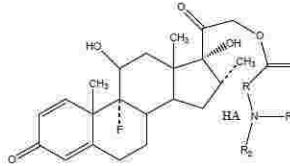
構造 620



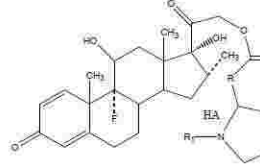
構造 621



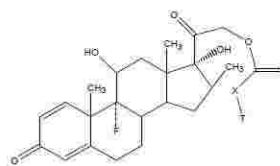
構造 622



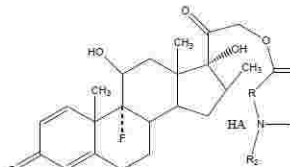
構造 623



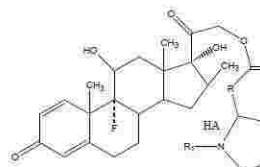
構造 624



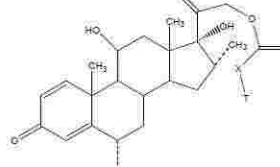
構造 625



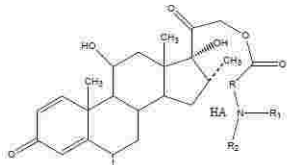
構造 626



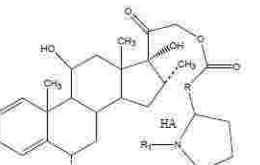
構造 627



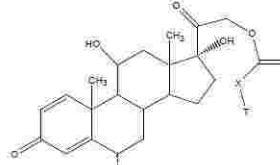
構造 628



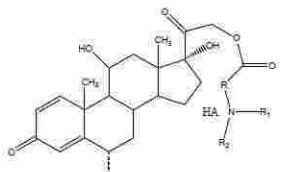
構造 629



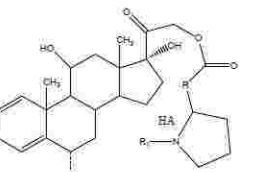
構造 630



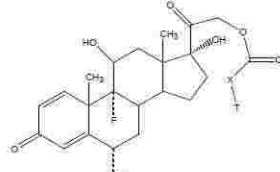
構造 631



構造 632



構造 633



構造 634

【 0 1 3 4 】

10

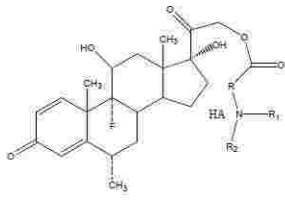
20

30

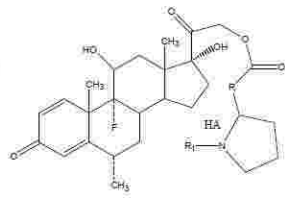
40

50

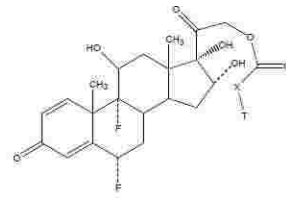
【化 6 2】



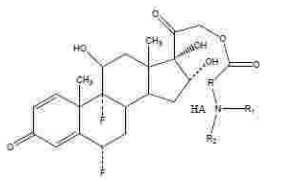
構造 635



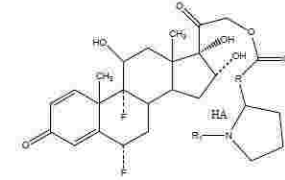
構造 636



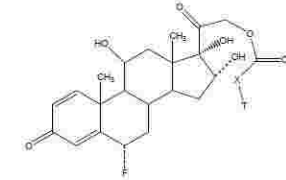
構造 637



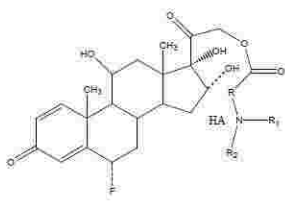
構造 638



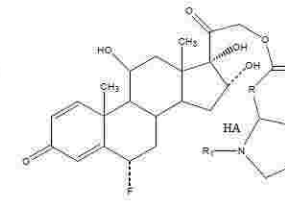
構造 639



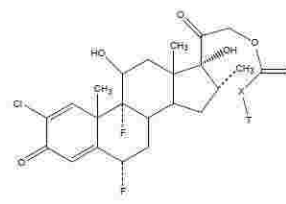
構造 640



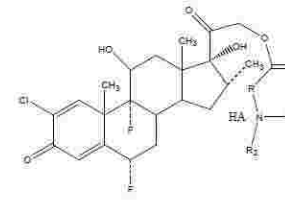
構造 641



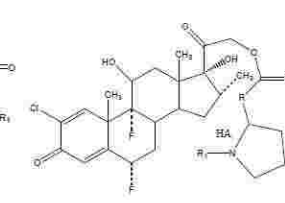
構造 642



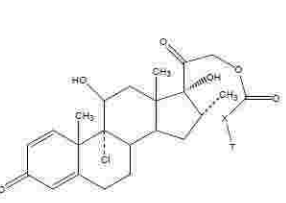
構造 643



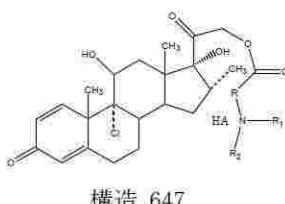
構造 644



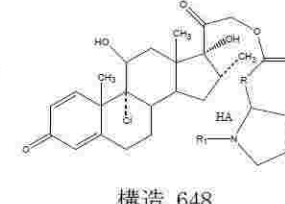
構造 645



構造 646



構造 647



構造 648



構造 649

【 0 1 3 5】

10

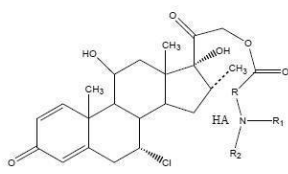
20

30

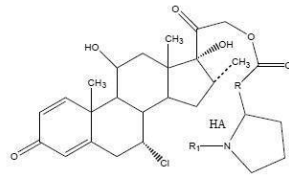
40

50

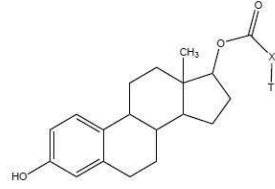
【化 6 3】



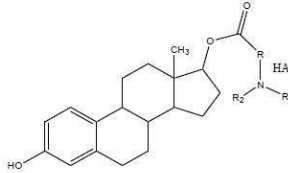
構造 650



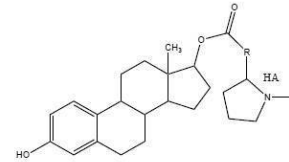
構造 651



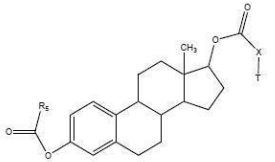
構造 652



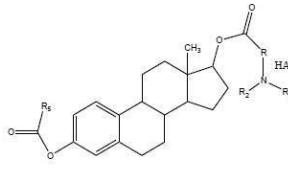
構造 653



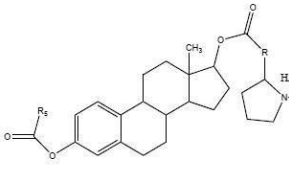
構造 654



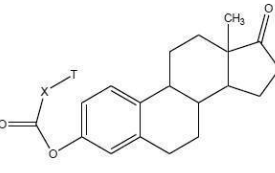
構造 655



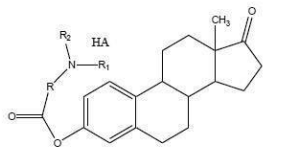
構造 656



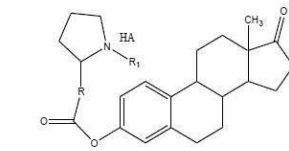
構造 657



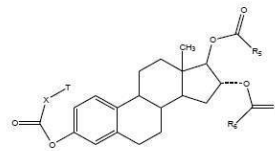
構造 658



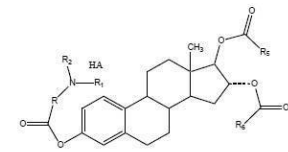
構造 659



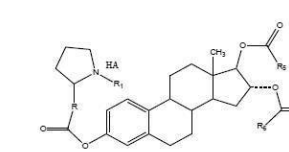
構造 660



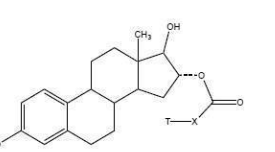
構造 661



構造 662



構造 663



構造 664

【 0 1 3 6】

10

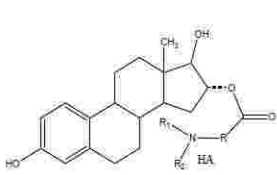
20

30

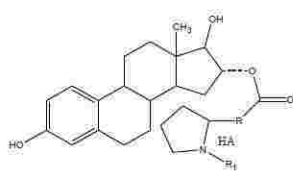
40

50

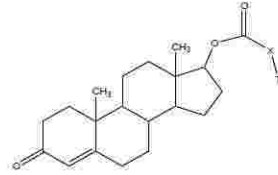
【化 6 4】



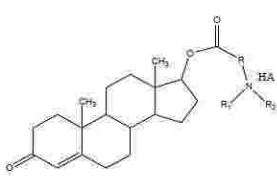
構造 665



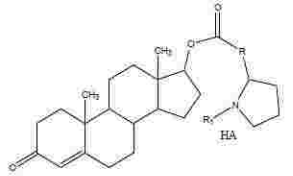
構造 666



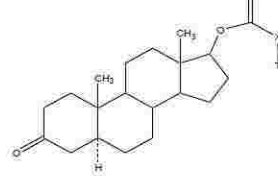
構造 667



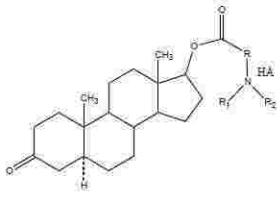
構造 668



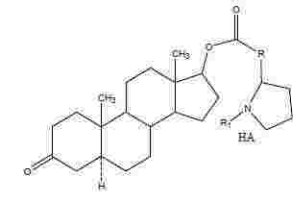
構造 669



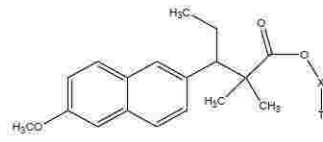
構造 670



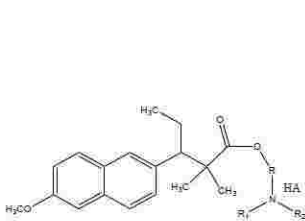
構造 671



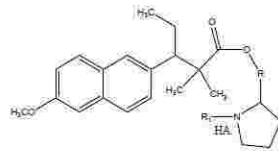
構造 672



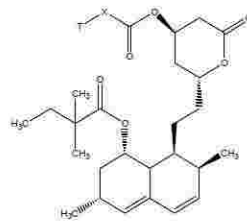
構造 673



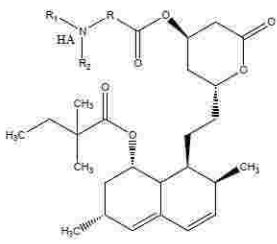
構造 674



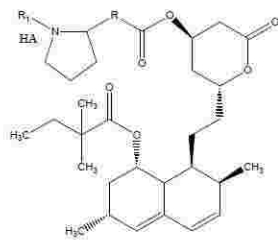
構造 675



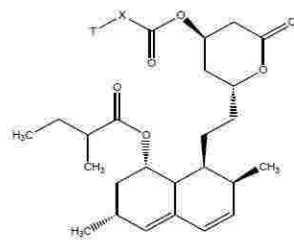
構造 676



構造 677



構造 678



構造 679

10

20

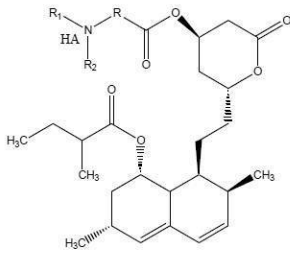
30

【 0 1 3 7】

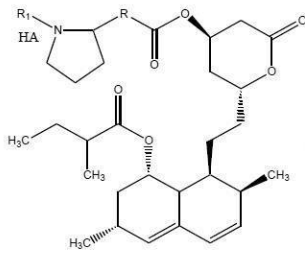
40

50

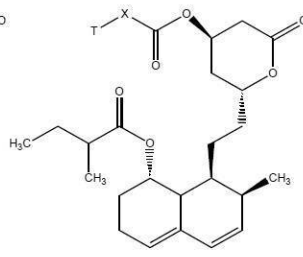
【化 6 5】



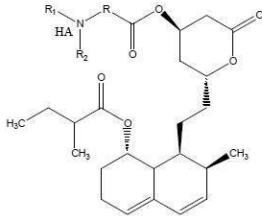
構造 680



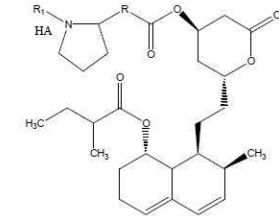
構造 681



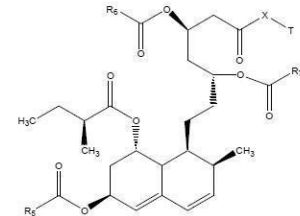
構造 682



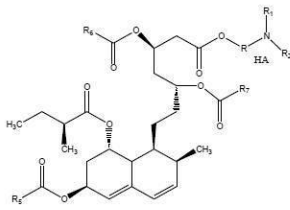
構造 683



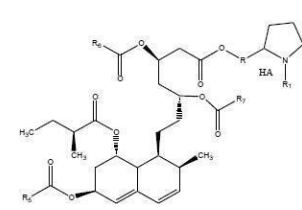
構造 684



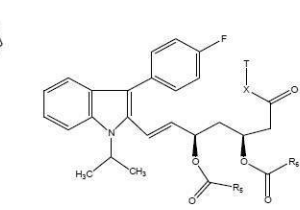
構造 685



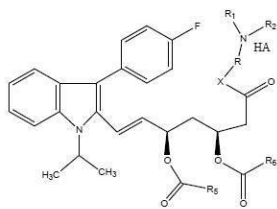
構造 686



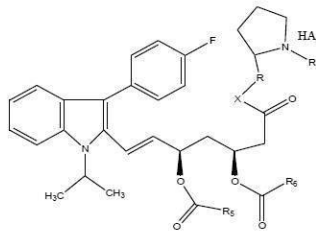
構造 687



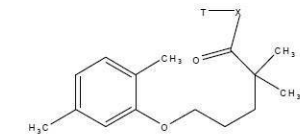
構造 688



構造 689



構造 690



構造 691

10

20

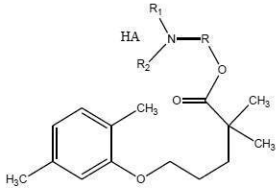
30

40

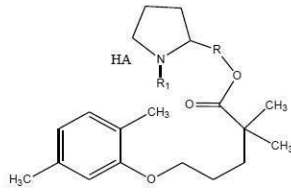
50

【 0 1 3 8】

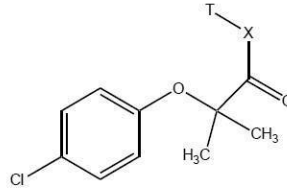
【化 6 6】



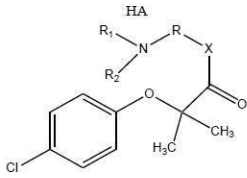
構造 692



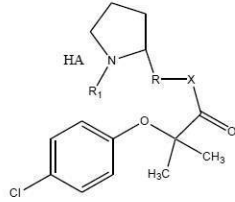
構造 693



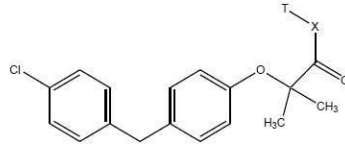
構造 694



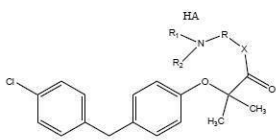
構造 695



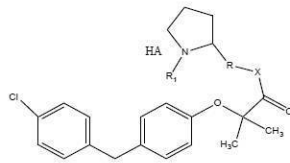
構造 696



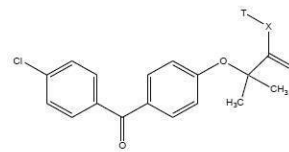
構造 697



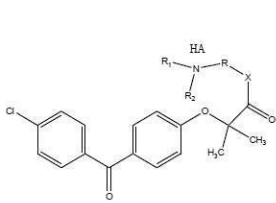
構造 698



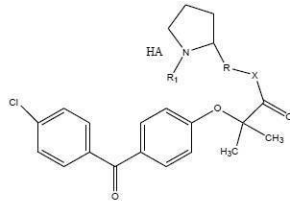
構造 699



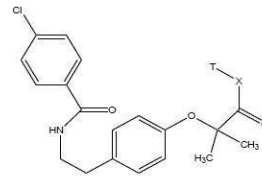
構造 700



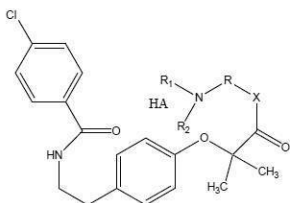
構造 701



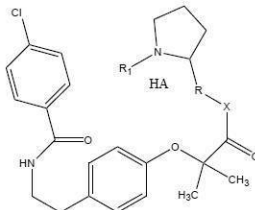
構造 702



構造 703



構造 704



構造 705

【 0 1 3 9】

10

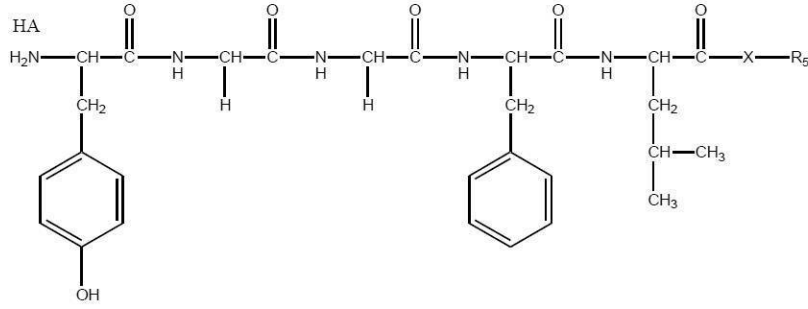
20

30

40

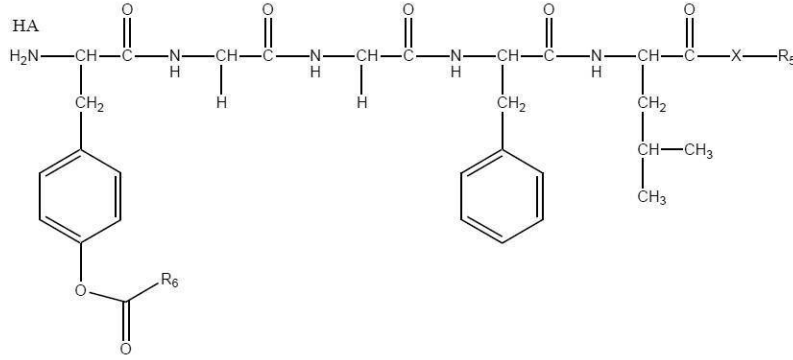
50

【化 6 7】



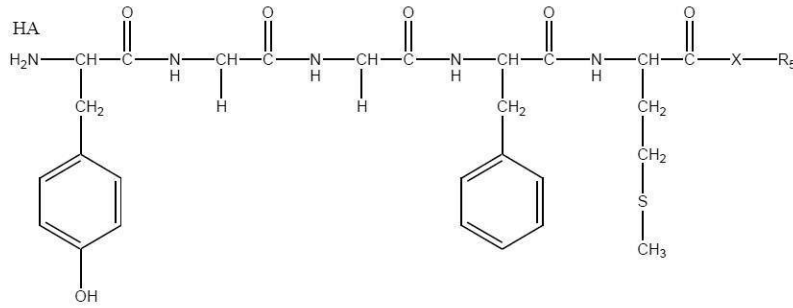
構造 706

10



構造 707

20



構造 708

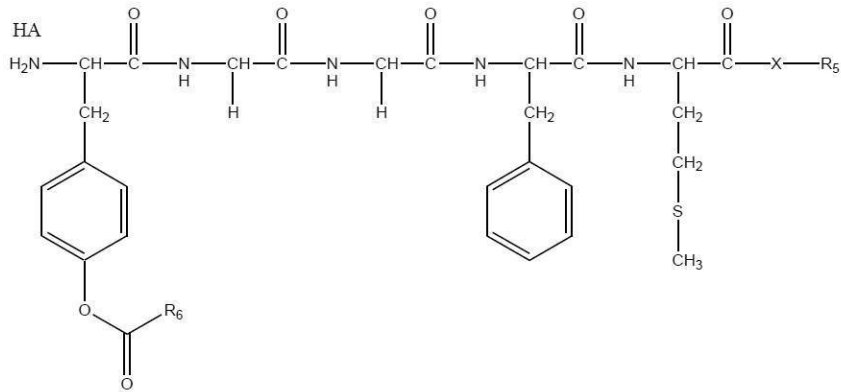
30

【 0 1 4 0 】

40

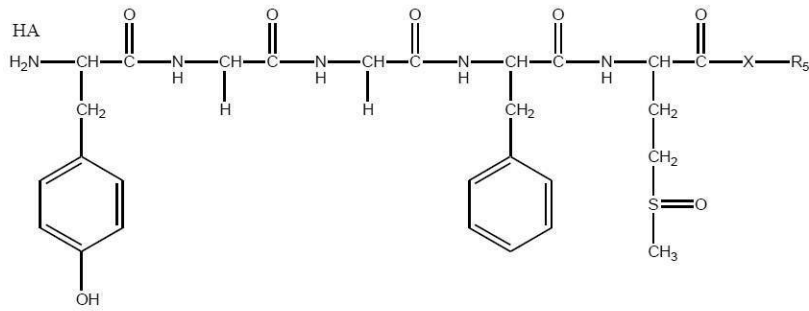
50

【化 6 8】



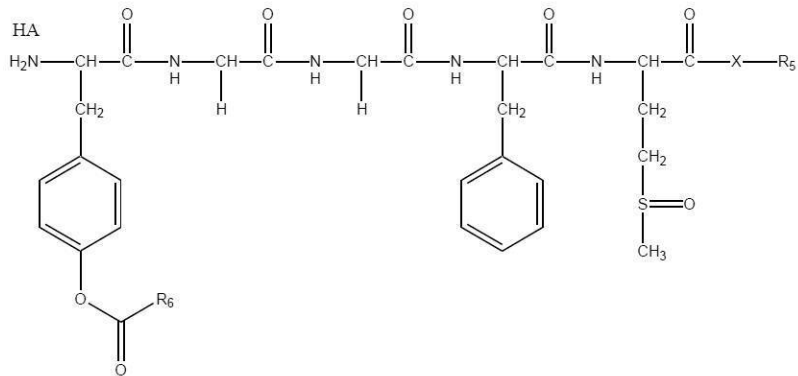
10

構造 709



20

構造 710



30

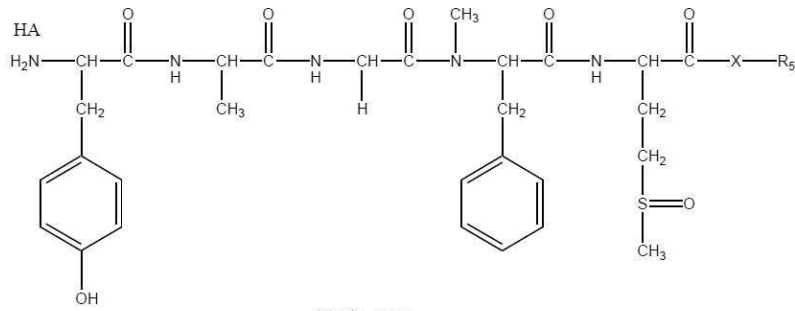
構造 711

【 0 1 4 1】

40

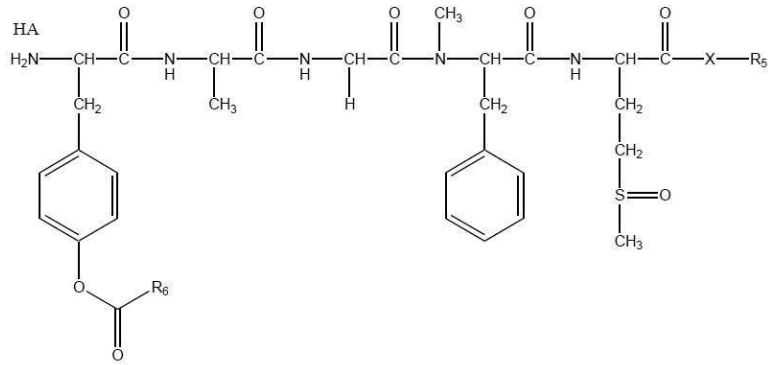
50

【化 6 9】



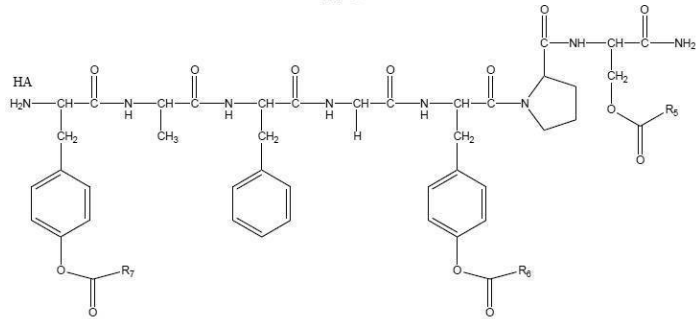
構造 712

10



構造 713

20



構造 714

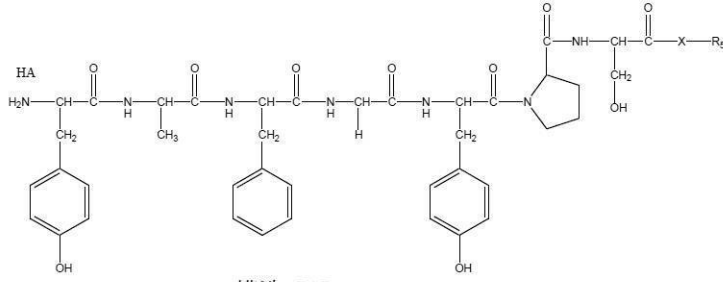
30

【 0 1 4 2 】

40

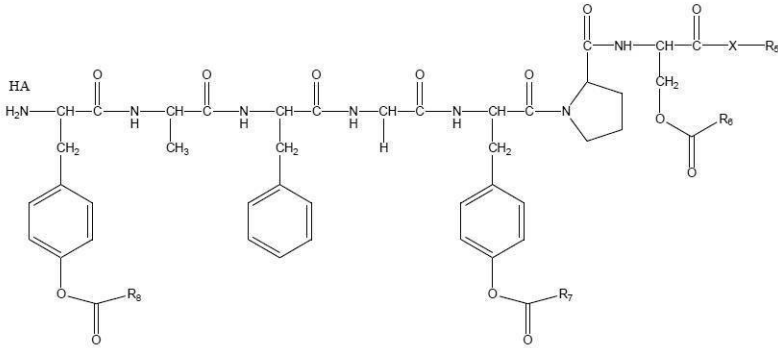
50

【化 7 0】



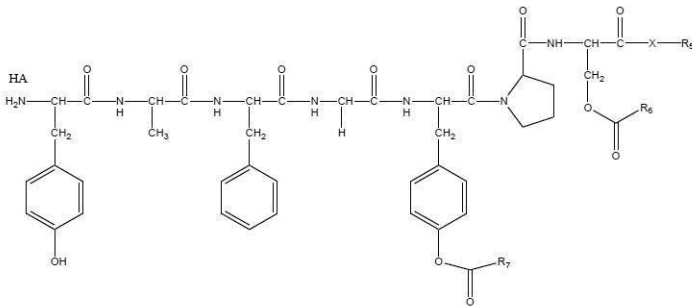
構造 715

10



構造 716

20



構造 717

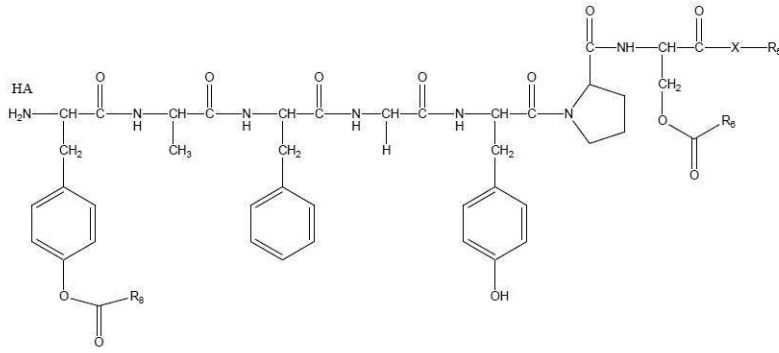
30

【 0 1 4 3】

40

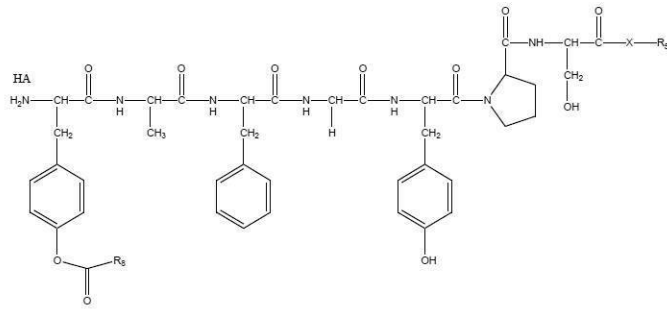
50

【化 7 1】



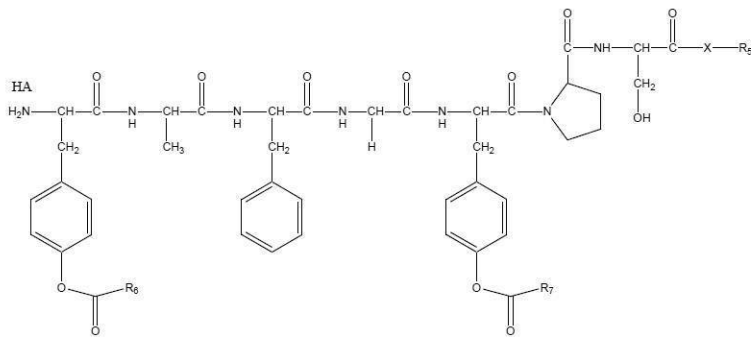
構造 718

10



構造 719

20



構造 720

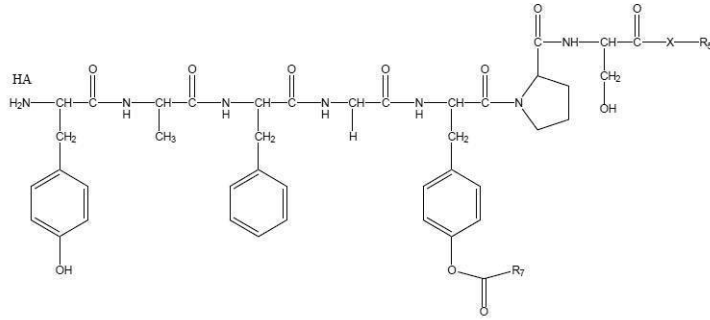
30

【 0 1 4 4 】

40

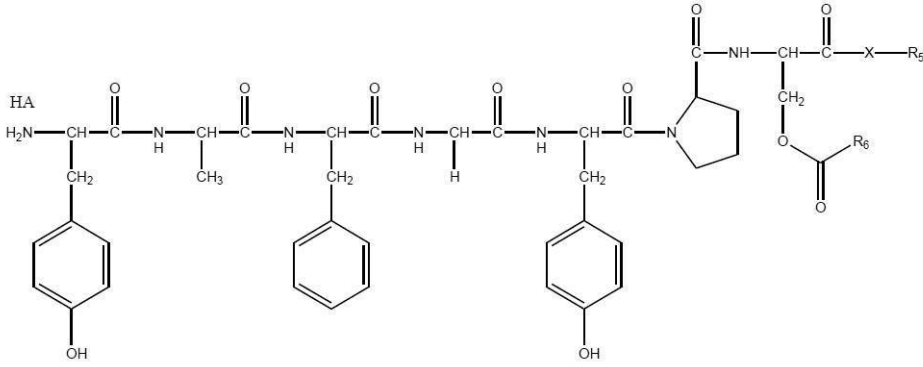
50

【化 7 2】



構造 721

10



構造 722

20

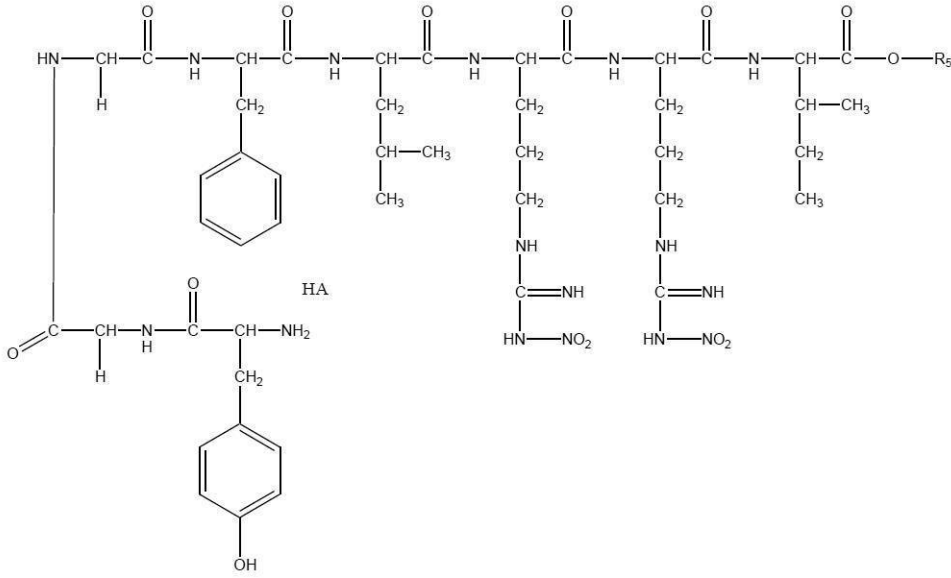
【 0 1 4 5】

30

40

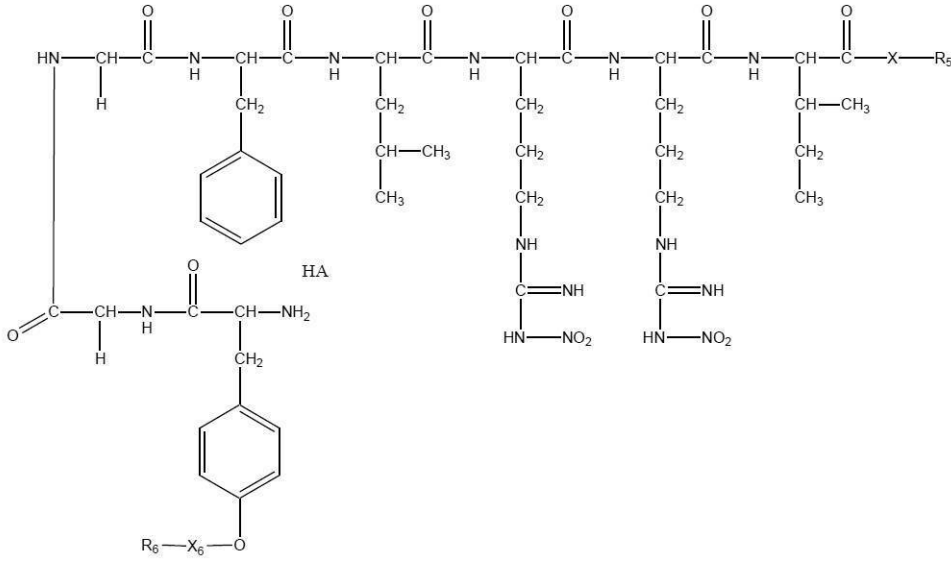
50

【化 7 3】



10

構造 723



20

30

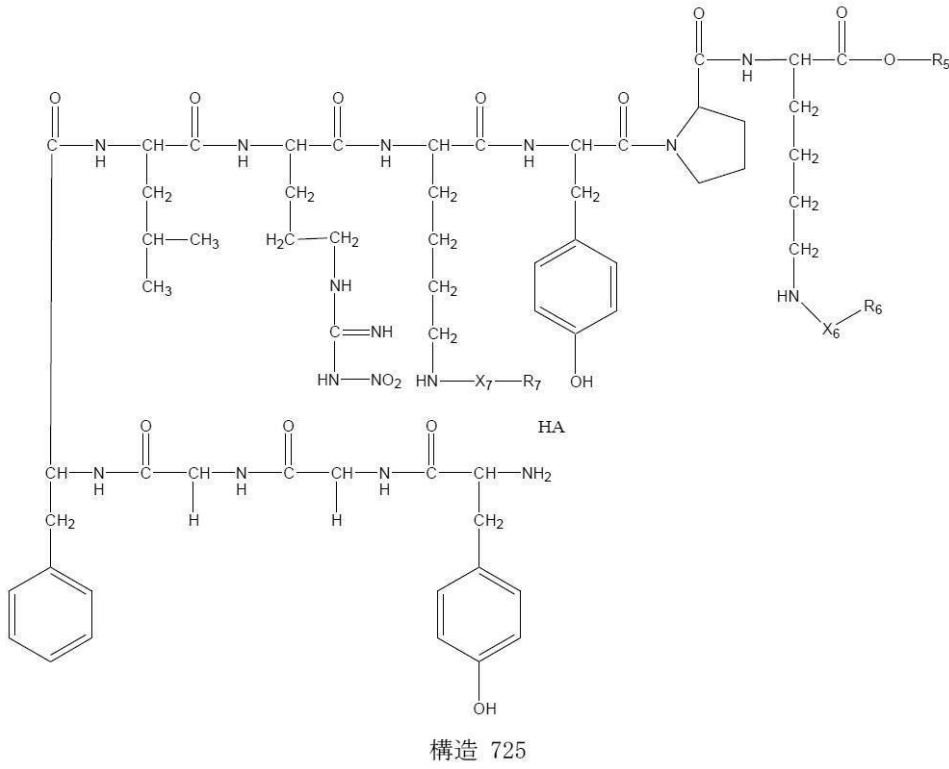
構造 724

【 0 1 4 6】

40

50

【化 7 4】



10

20

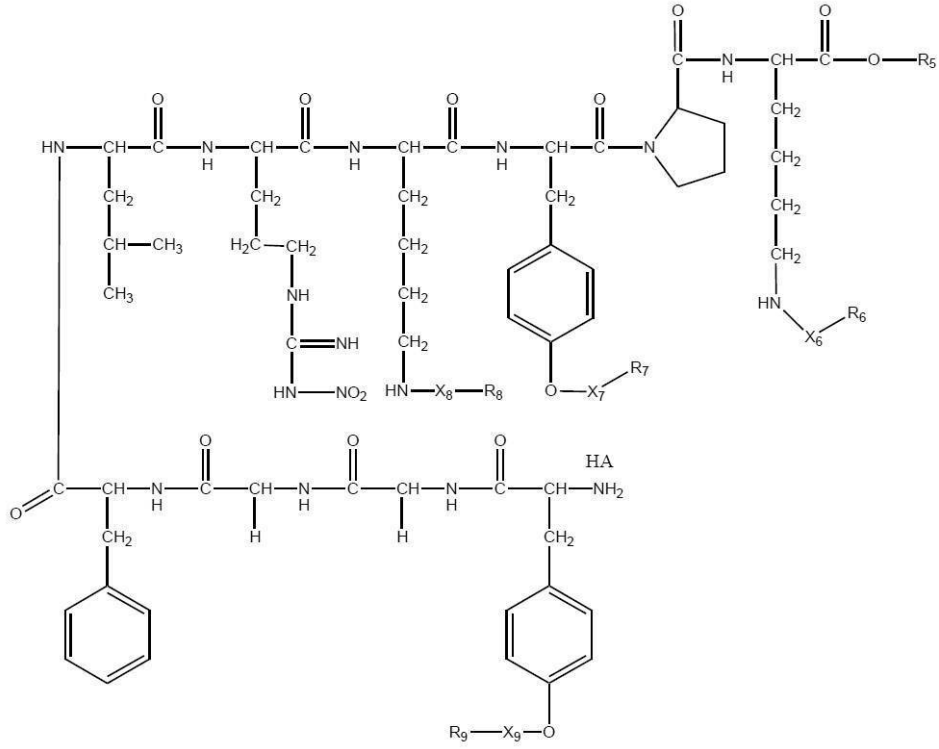
【 0 1 4 7 】

30

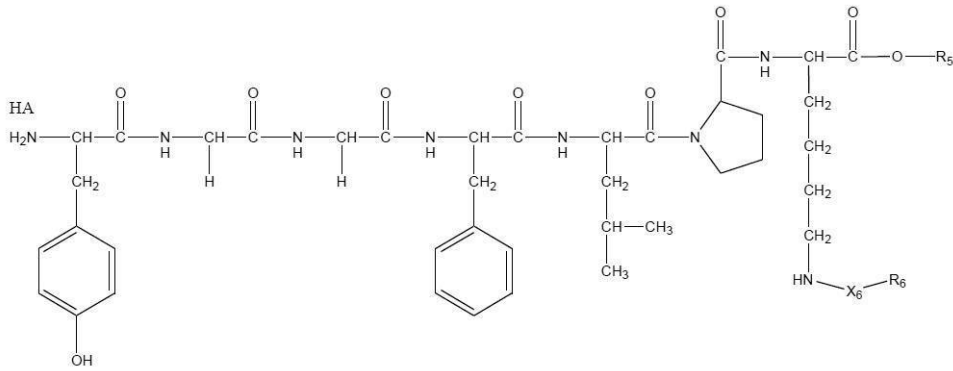
40

50

【化 7 5】



構造 726



構造 727

【 0 1 4 8 】

10

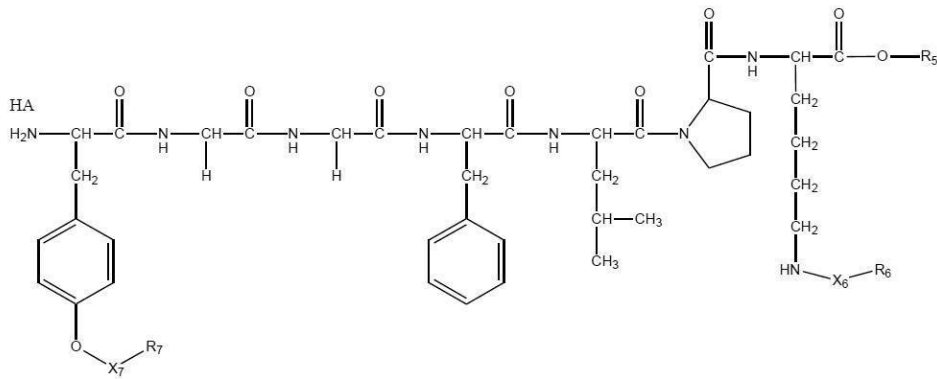
20

30

40

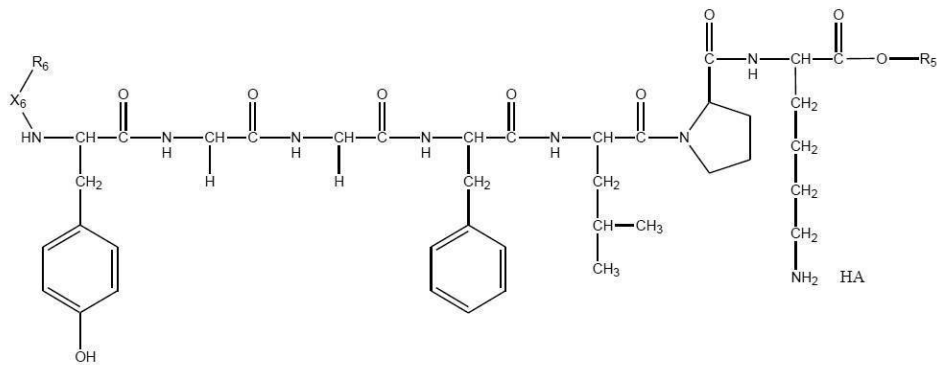
50

【化 7 6】



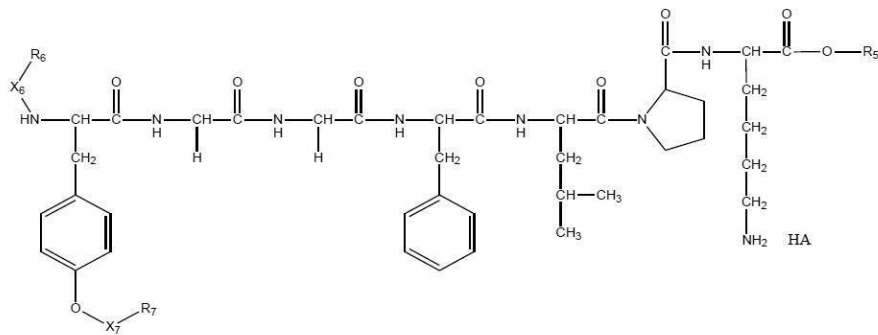
構造 728

10



構造 729

20



構造 730

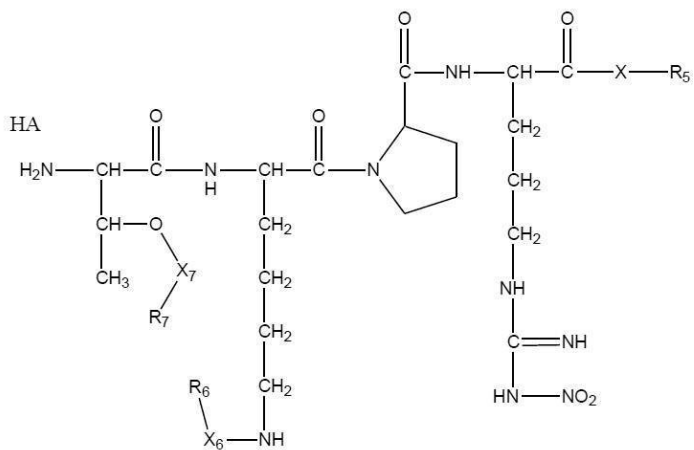
30

【 0 1 4 9 】

40

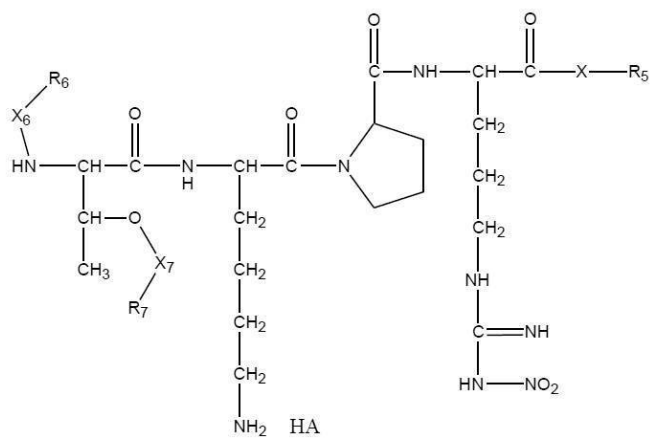
50

【化 7 7】



構造 731

10



構造 732

20

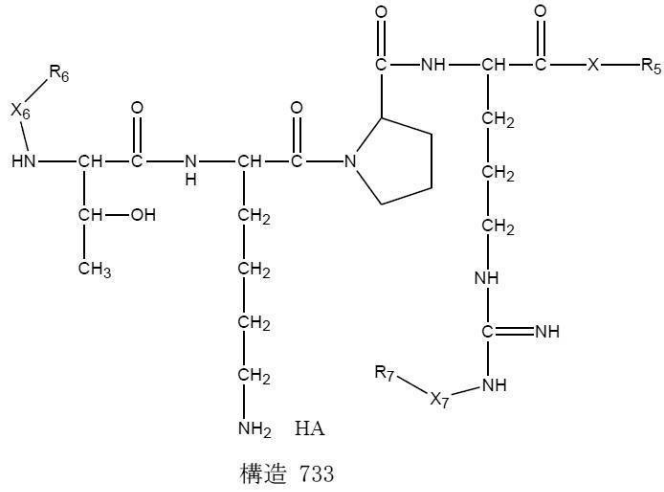
【 0 1 5 0 】

30

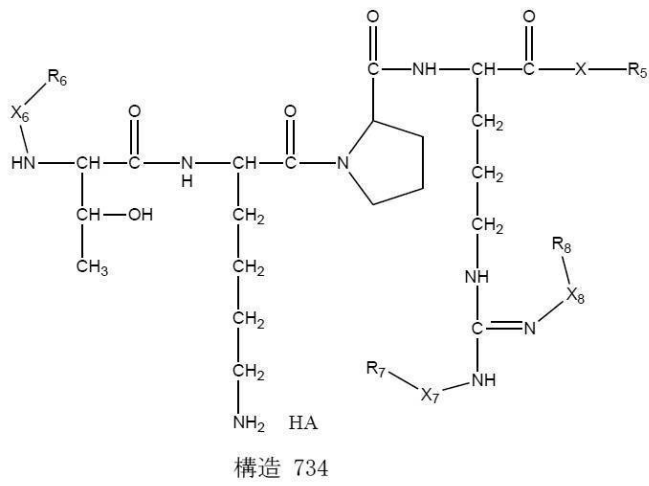
40

50

【化 7 8】



10



20

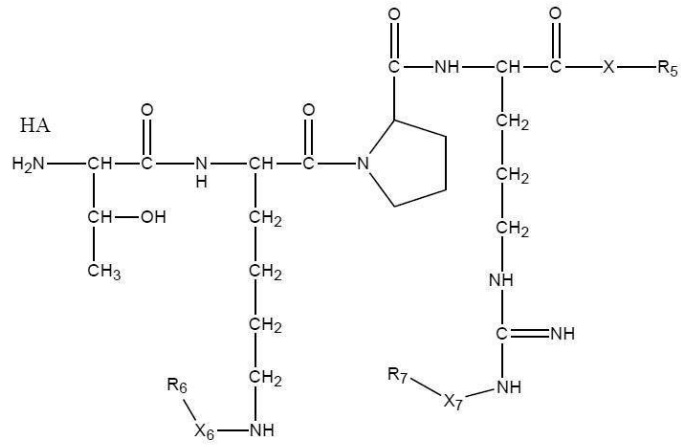
【 0 1 5 1】

30

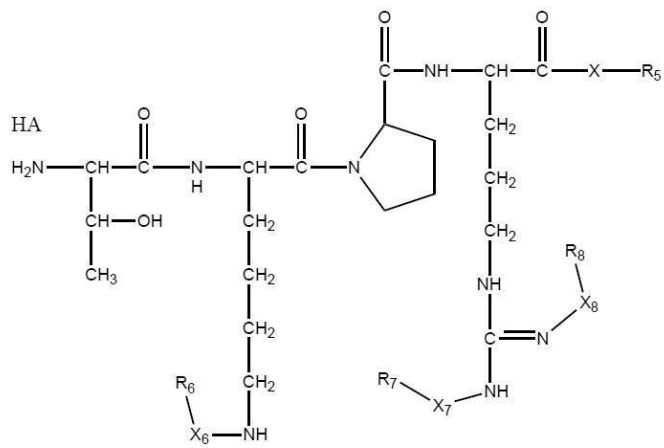
40

50

【化 7 9】



構造 735



構造 736

【 0 1 5 2】

10

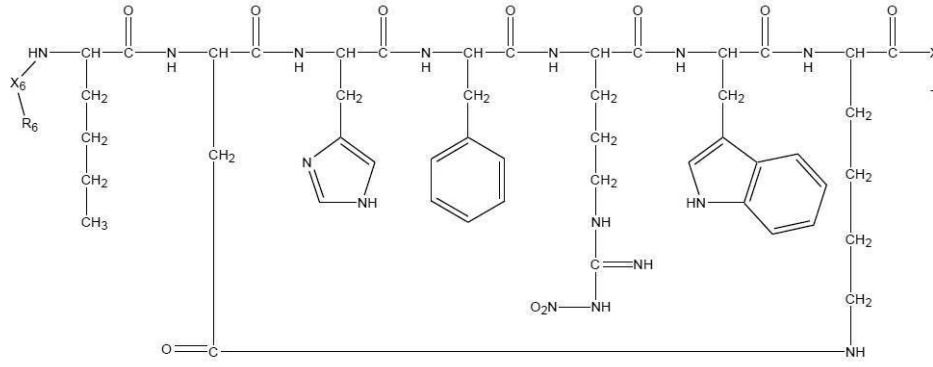
20

30

40

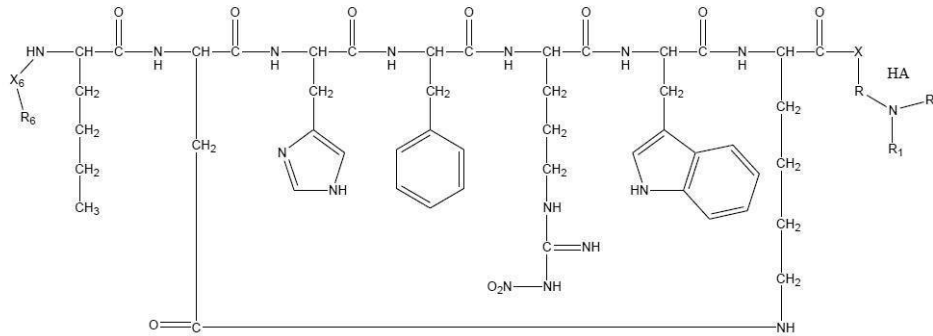
50

【化 8 0】



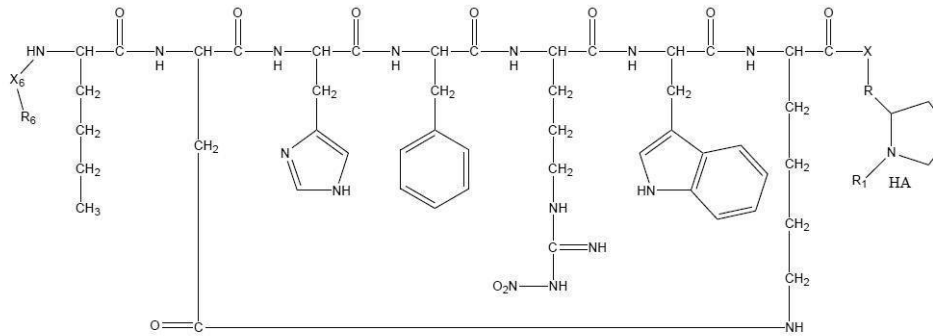
構造 737

10



構造 738

20



構造 739

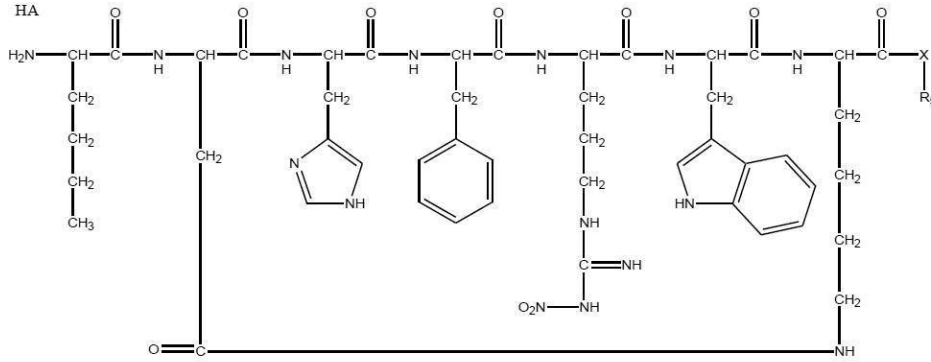
30

【 0 1 5 3】

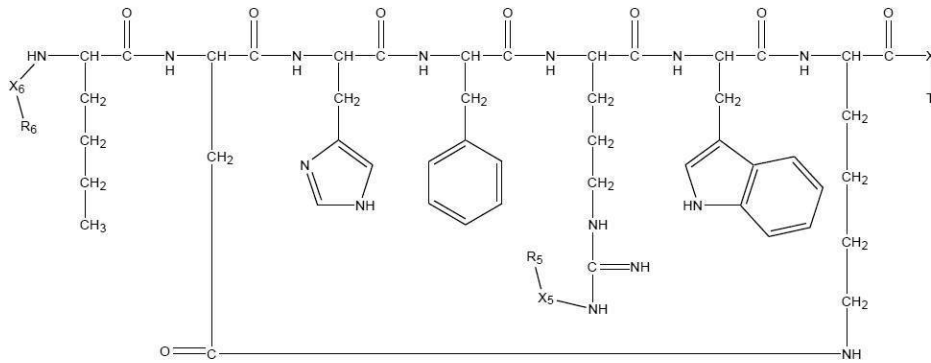
40

50

【化 8 1】



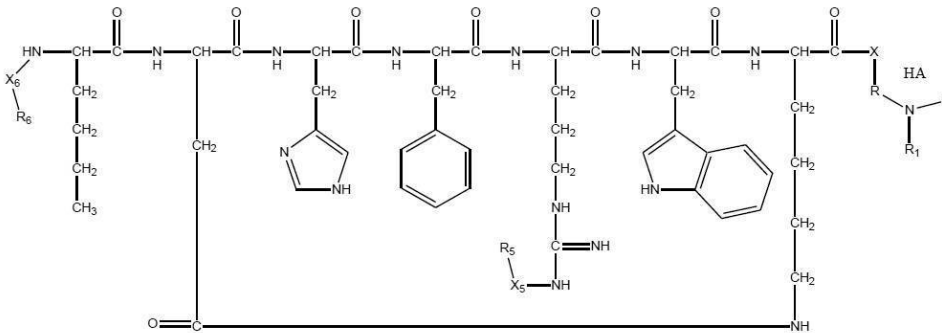
構造 740



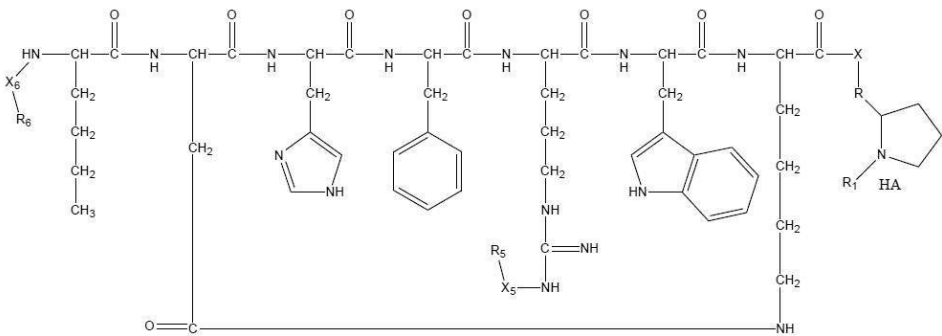
構造 741

【 0 1 5 4】

【化 8 2】



構造 742



構造 743

10

20

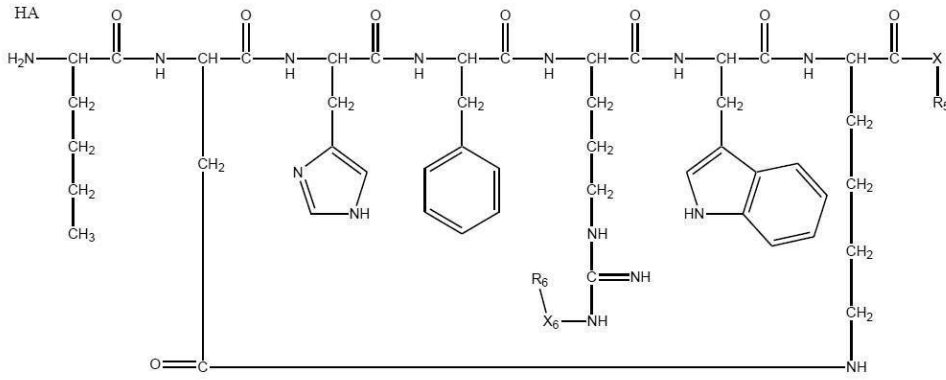
30

40

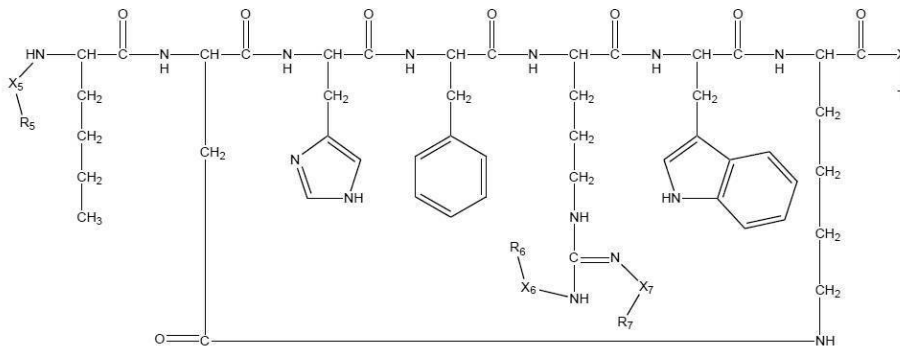
50

【 0 1 5 5 】

【 化 8 3 】



構造 744



構造 745

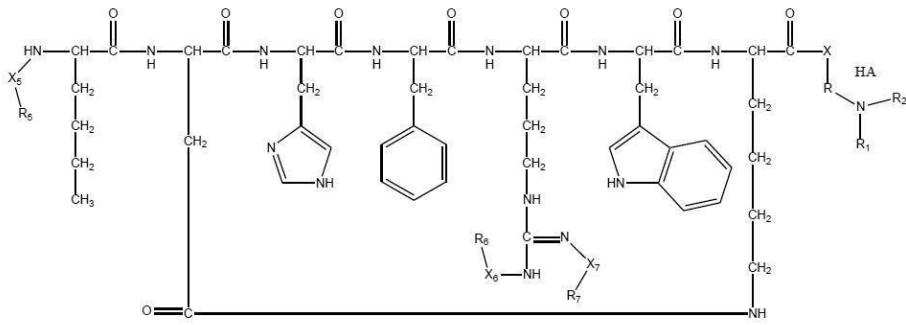
【 0 1 5 6 】

30

40

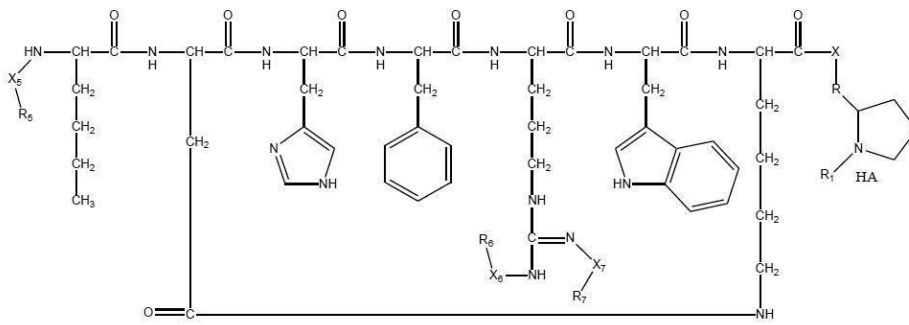
50

【化 8 4】



構造 746

10



構造 747

20

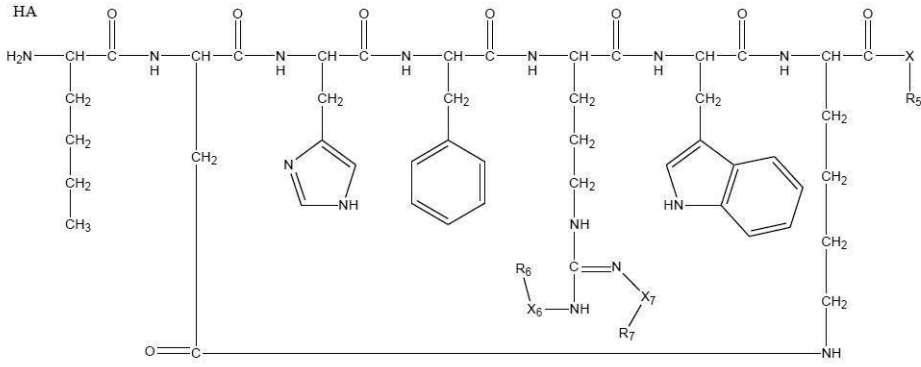
【 0 1 5 7 】

30

40

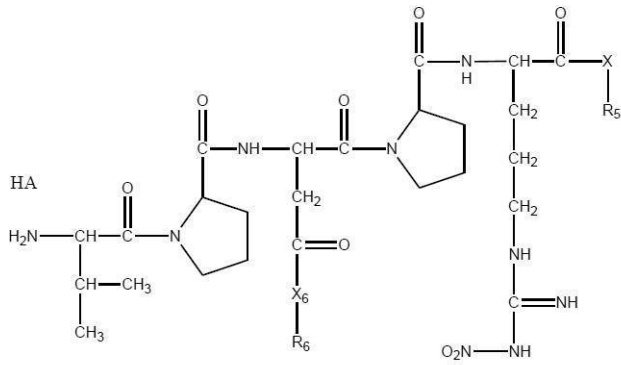
50

【化 8 5】



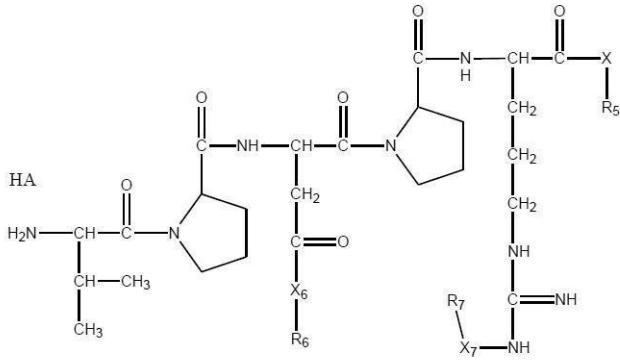
構造 748

10



構造 749

20



構造 750

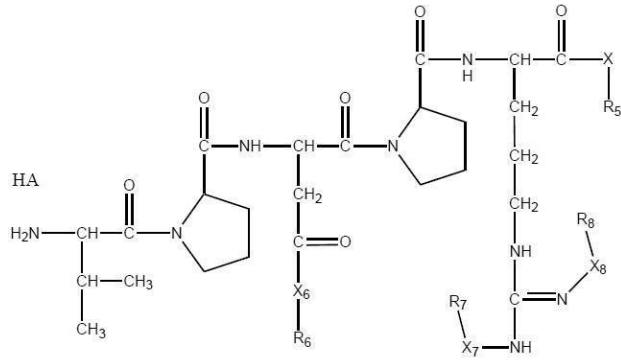
30

【 0 1 5 8 】

40

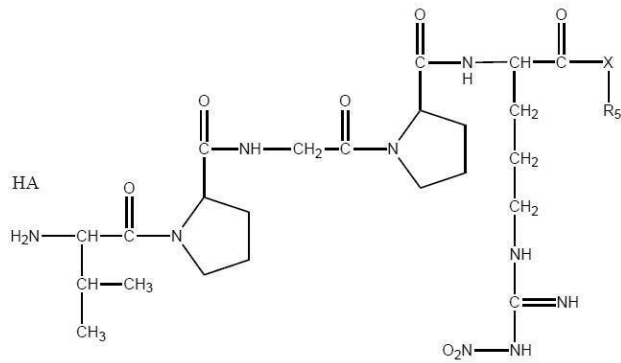
50

【化 8 6】



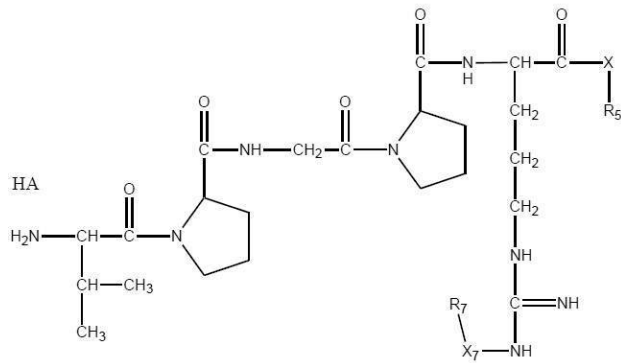
構造 751

10



構造 752

20



構造 753

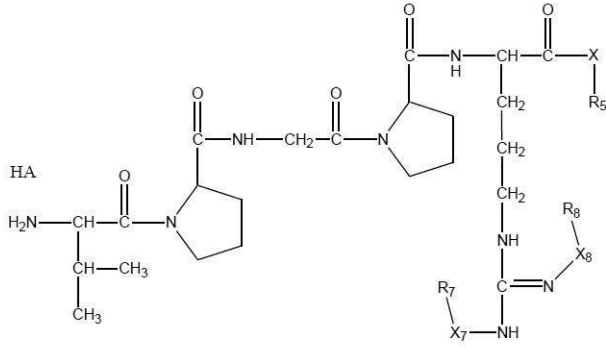
30

【 0 1 5 9】

40

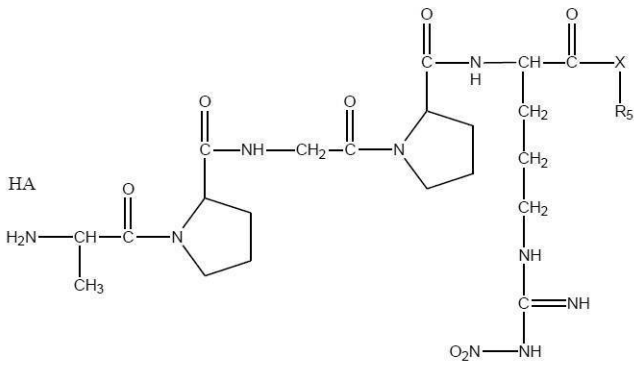
50

【化 8 7】



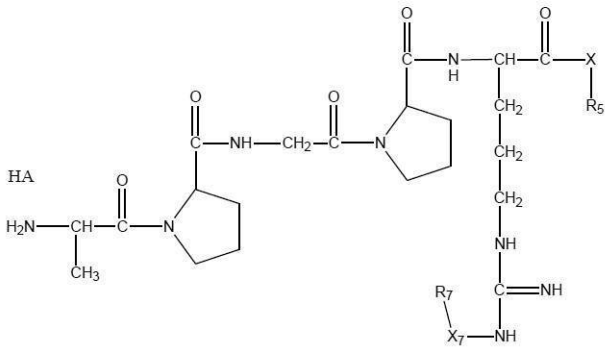
構造 754

10



構造 755

20



構造 756

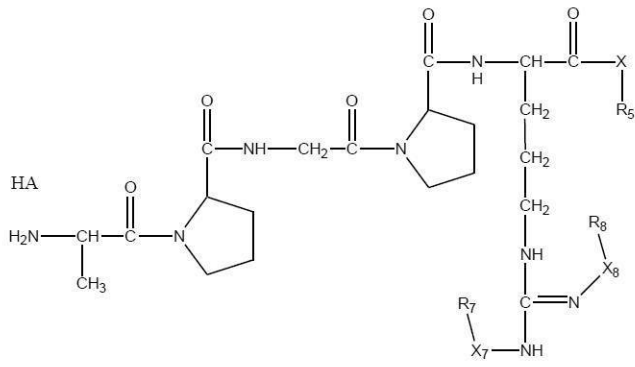
30

【 0 1 6 0 】

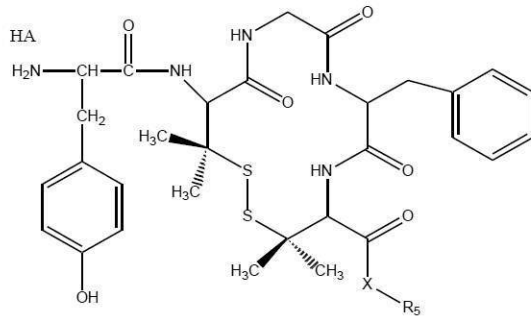
40

50

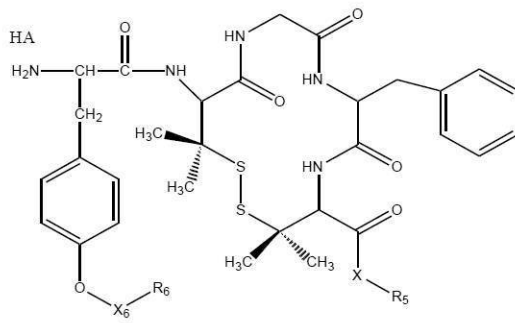
【化 8 8】



構造 757



構造 758



構造 759

【 0 1 6 1】

10

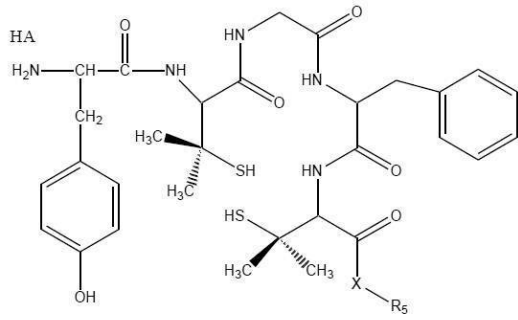
20

30

40

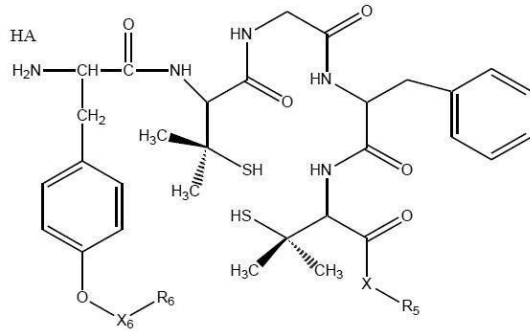
50

【化 8 9】



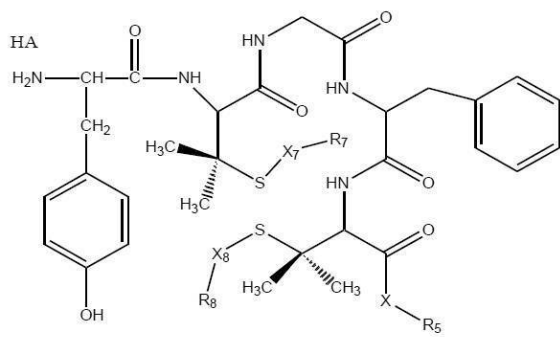
構造760

10



構造 761

20



構造 762

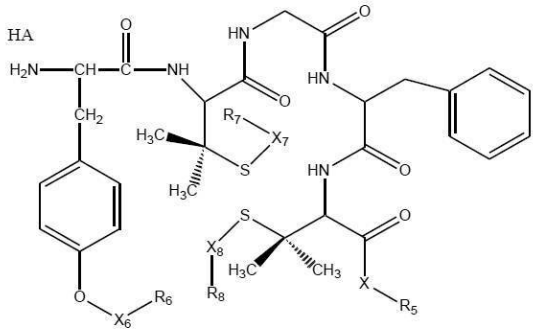
30

【 0 1 6 2 】

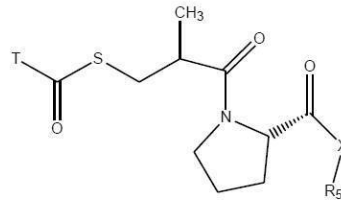
40

50

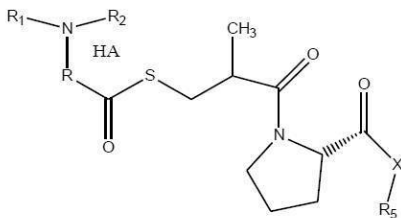
【化 9 0】



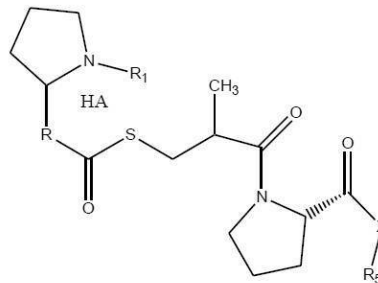
構造 763



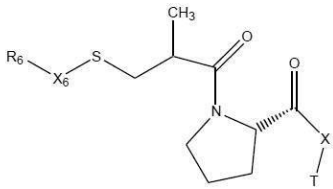
構造 764



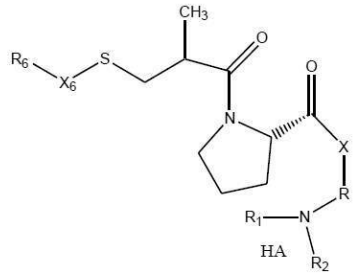
構造 765



構造 766



構造 767



構造 768

【 0 1 6 3】

10

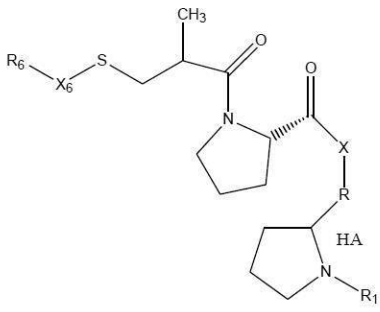
20

30

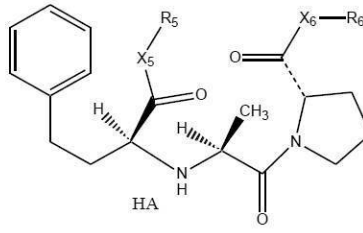
40

50

【化 9 1】

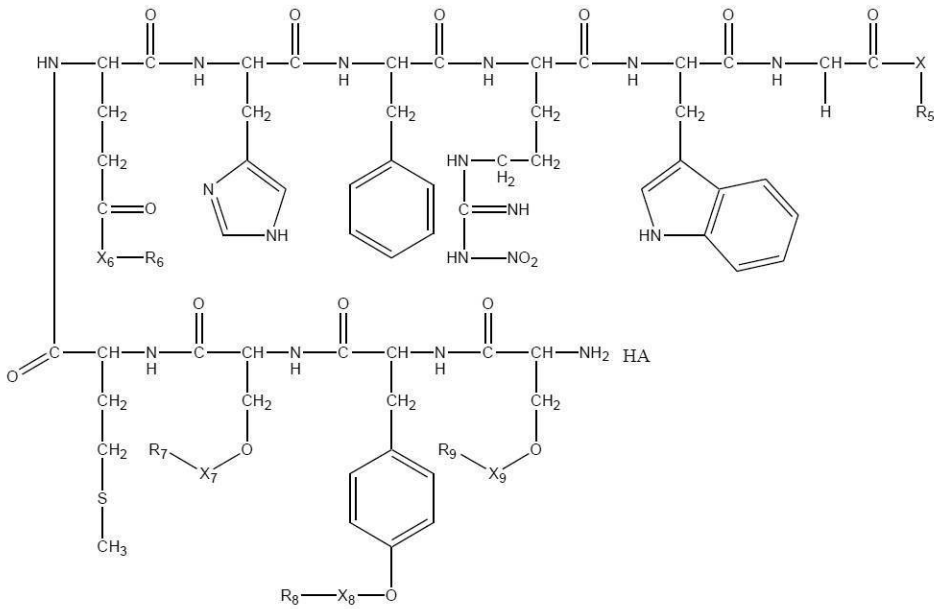


構造 769



構造 770

10



構造 771

20

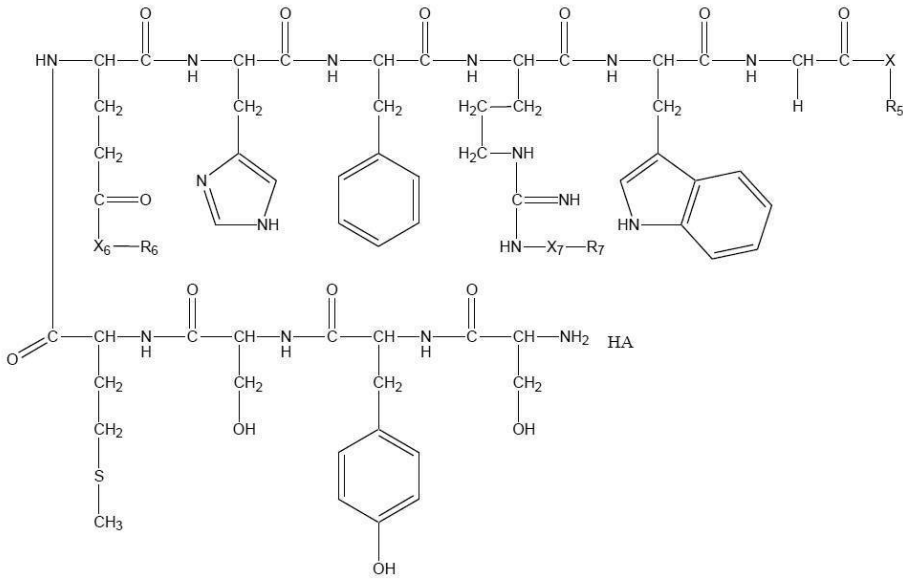
30

【 0 1 6 4 】

40

50

【化 9 2】

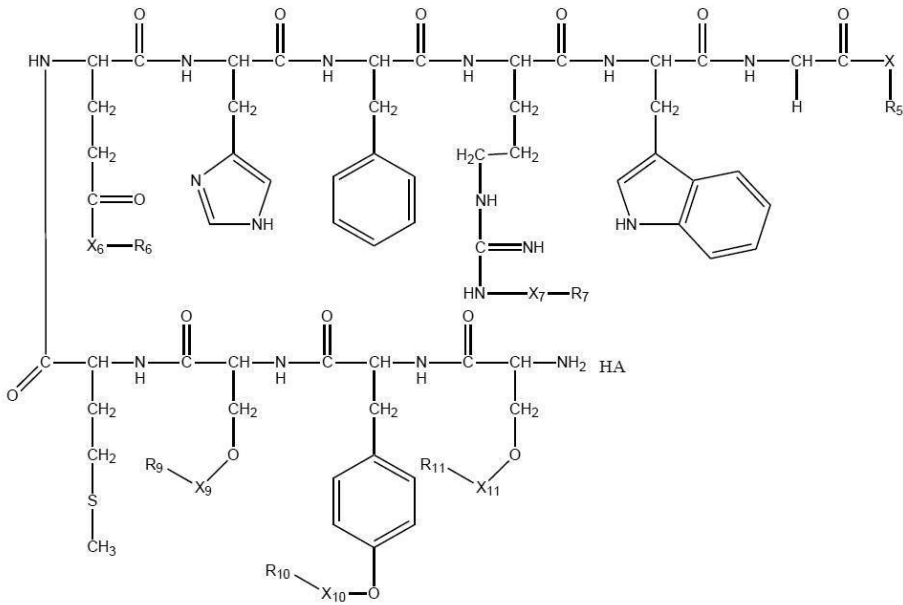


構造 772

10

20

30



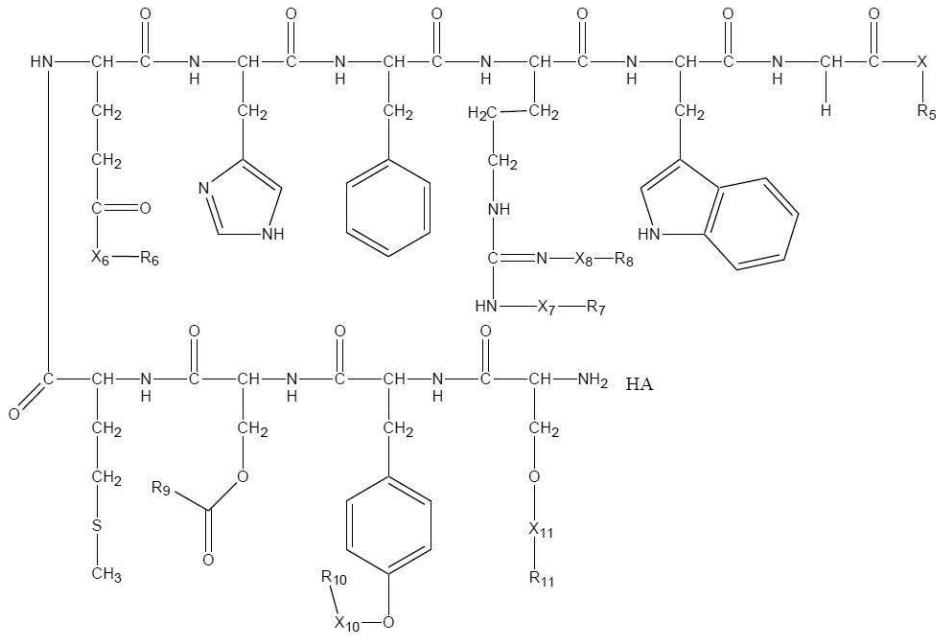
構造 773

【 0 1 6 5 】

40

50

【化 9 3】



10

構造 774

20

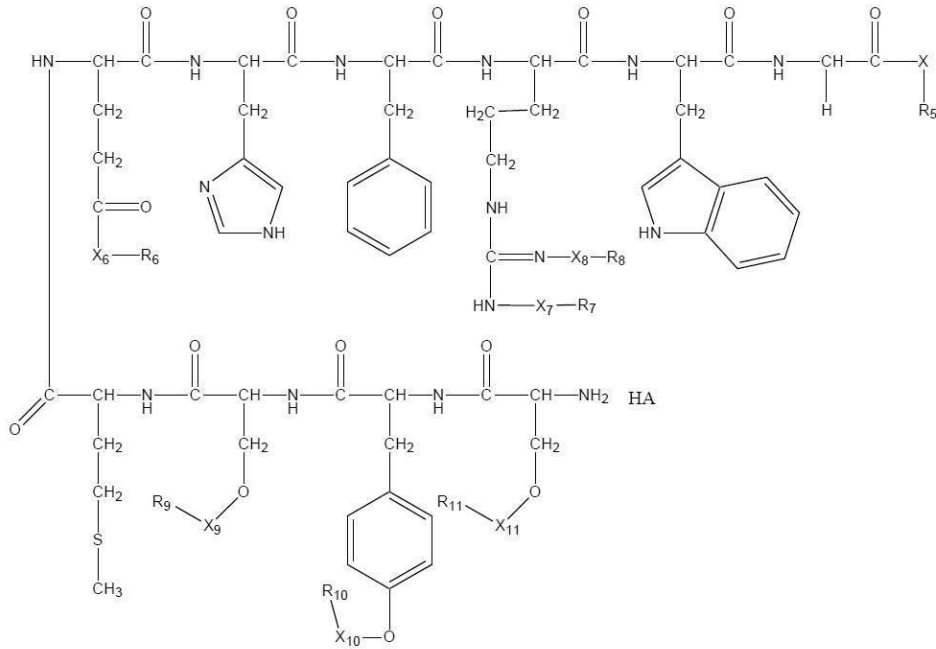
【 0 1 6 6 】

30

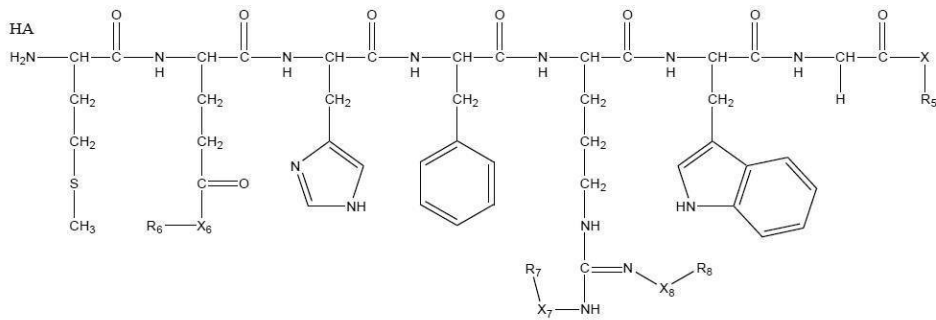
40

50

【化 9 4】



構造 775



構造 776

【 0 1 6 7 】

10

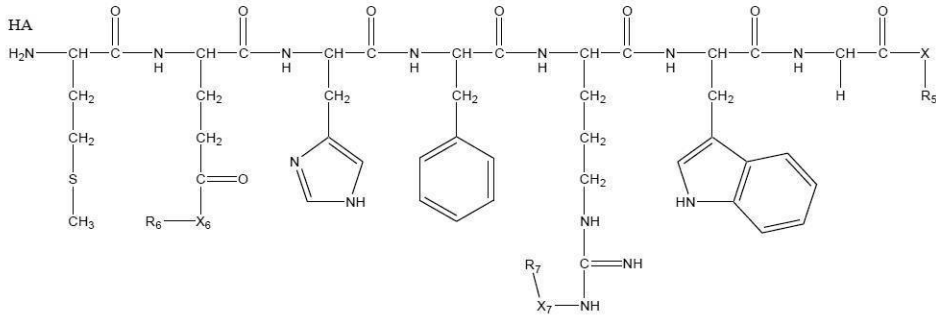
20

30

40

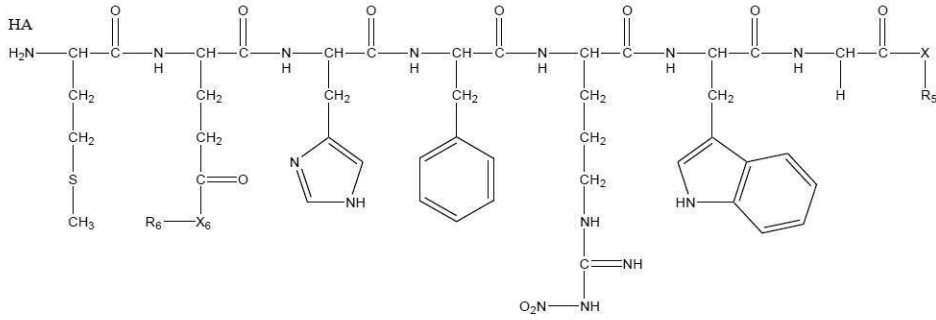
50

【化 9 5】



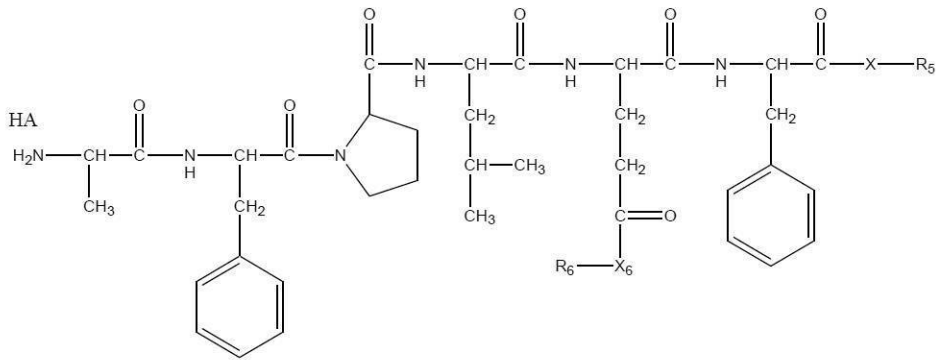
構造 777

10



構造 778

20



構造 779

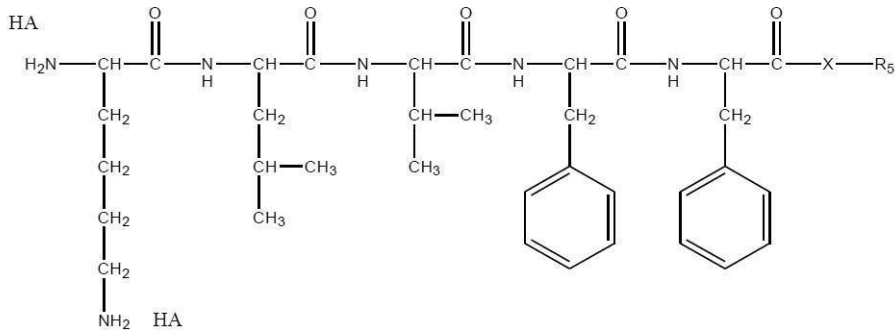
30

【 0 1 6 8 】

40

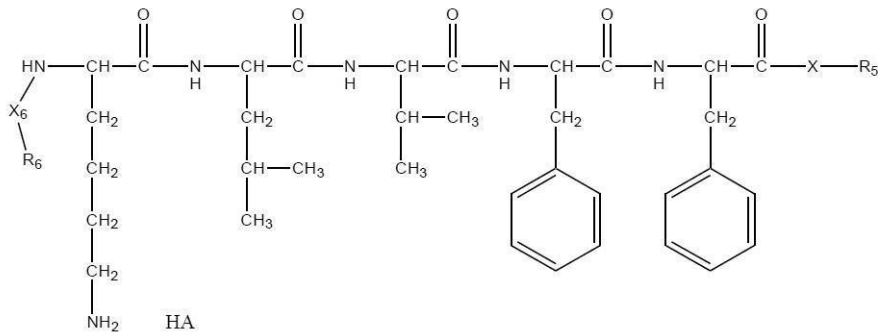
50

【化 9 6】



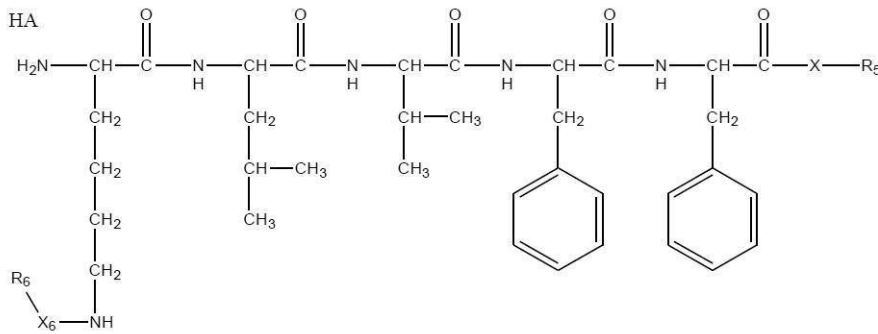
構造 780

10



構造 781

20



構造 782

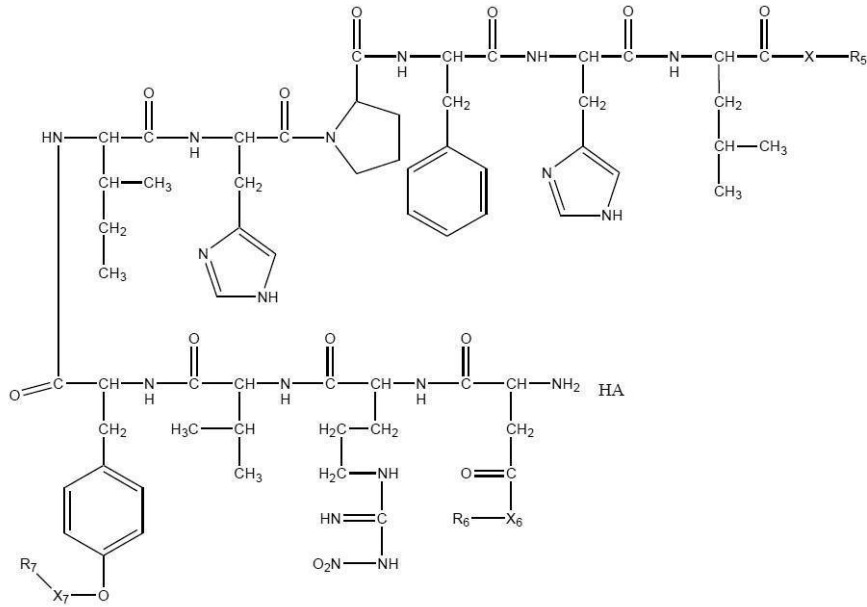
30

【 0 1 6 9】

40

50

【化 9 7】



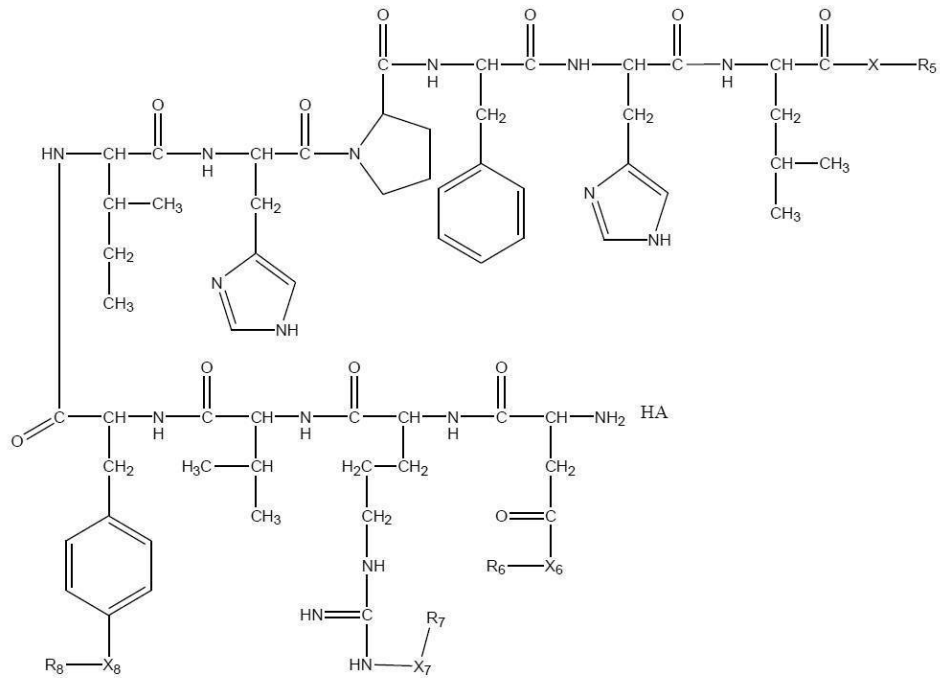
構造 783

10

20

【 0 1 7 0】

【化 9 8】



構造 784

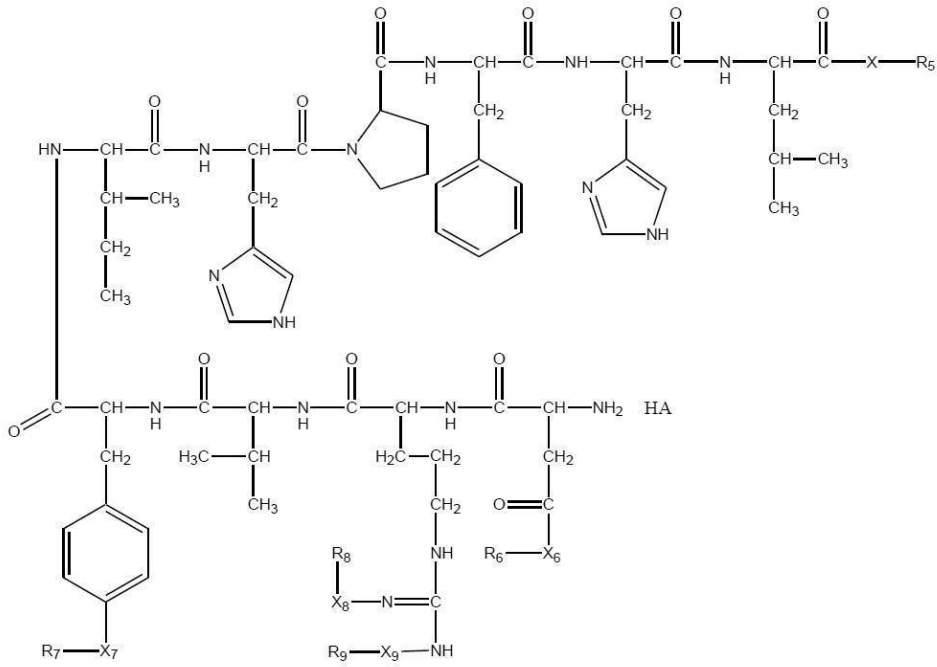
30

40

【 0 1 7 1】

50

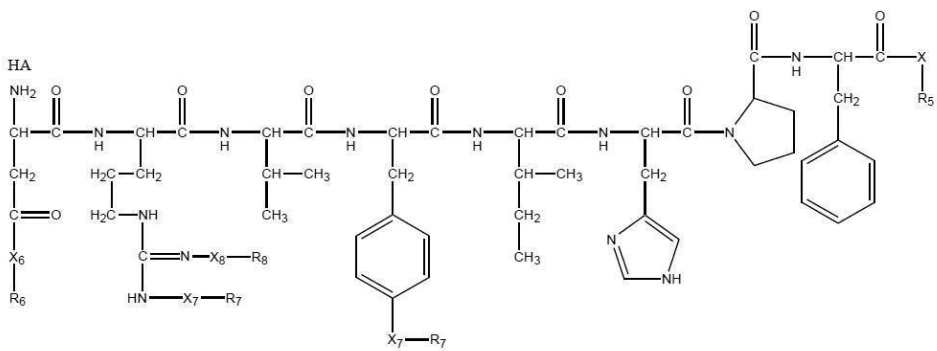
【化 9 9】



構造 785

10

20



構造 786

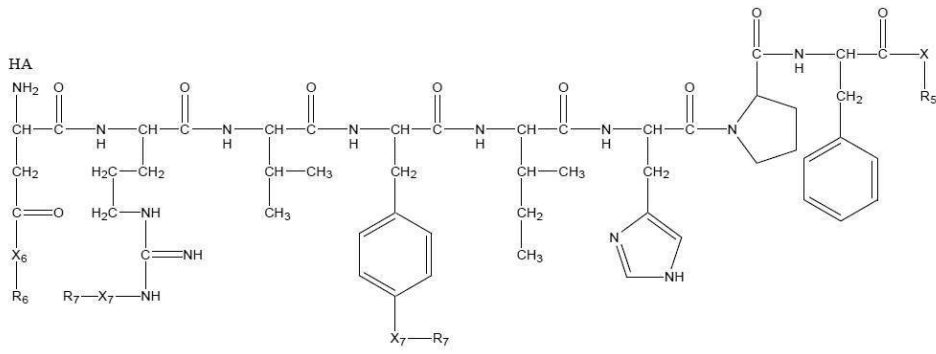
30

【 0 1 7 2 】

40

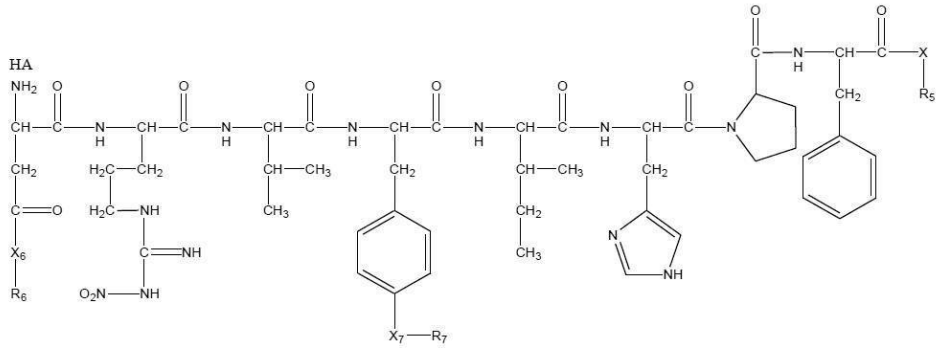
50

【化100】



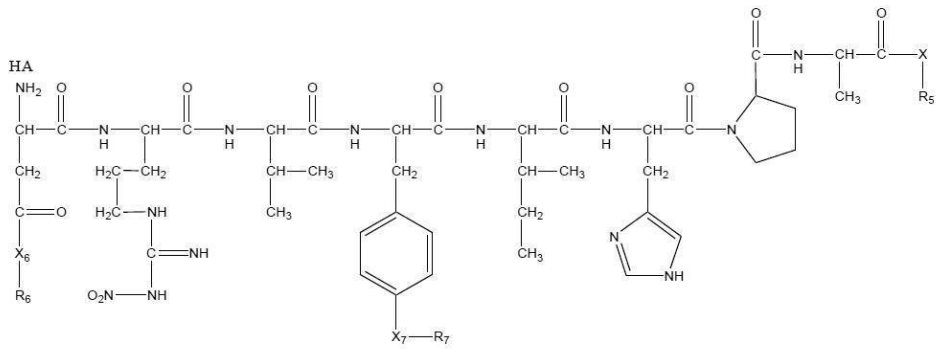
10

構造 787



20

構造 788



30

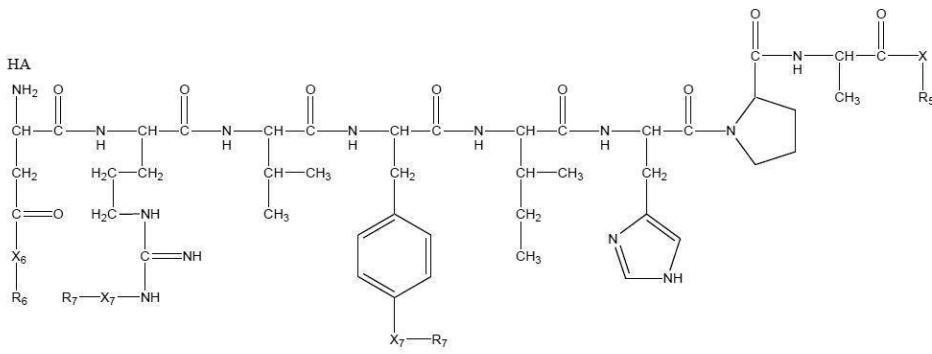
構造 789

【0173】

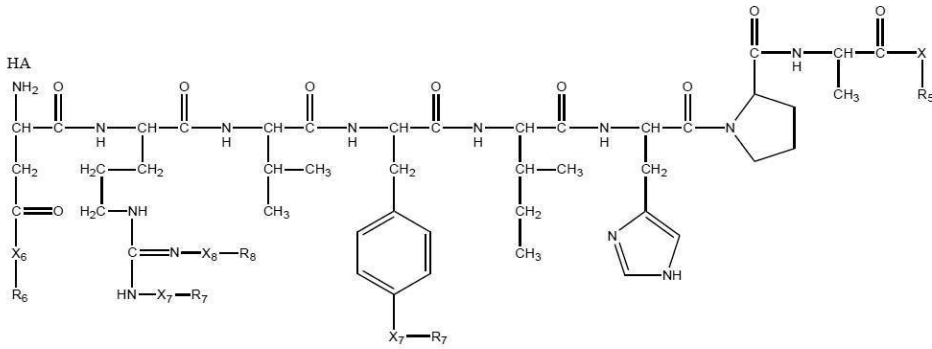
40

50

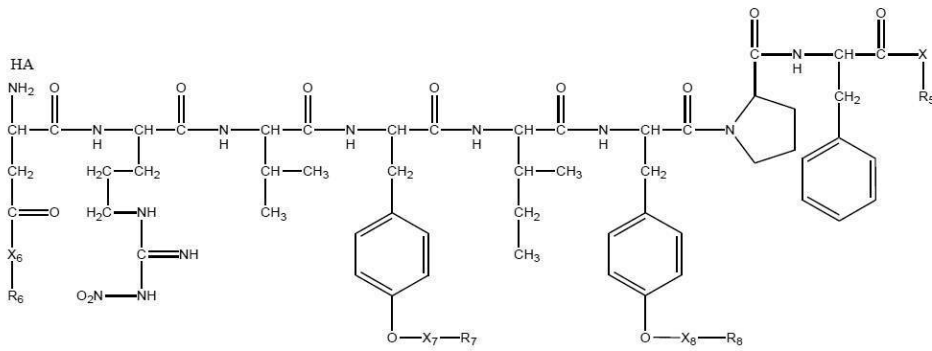
【化 1 0 1】



構造 790



構造 791



構造 792

【 0 1 7 4】

10

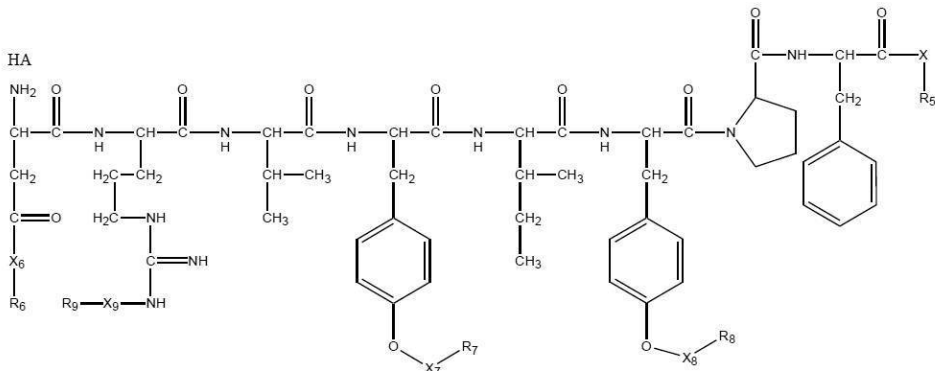
20

30

40

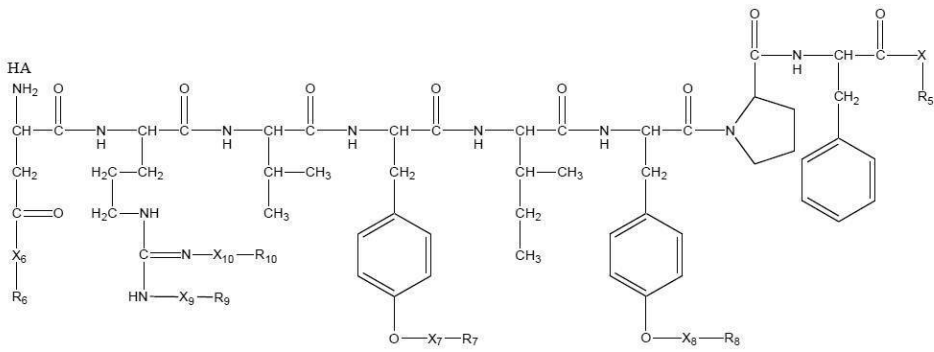
50

【化 1 0 2】



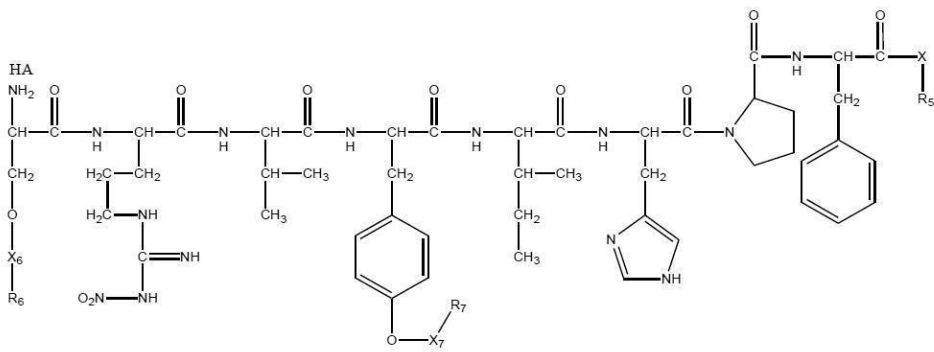
構造 793

10



構造 794

20



構造 795

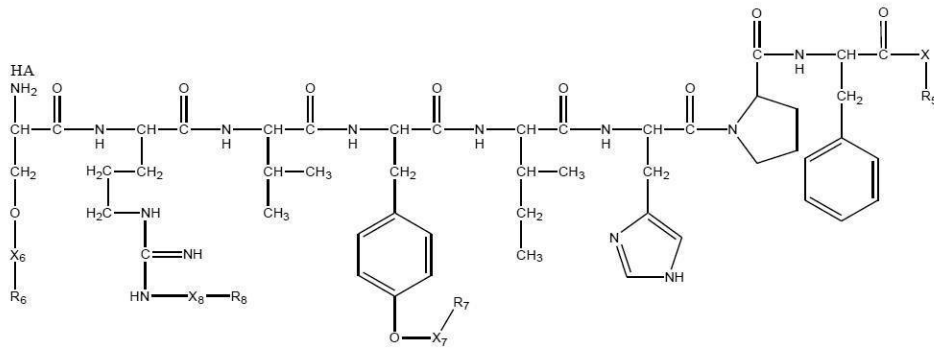
30

【 0 1 7 5】

40

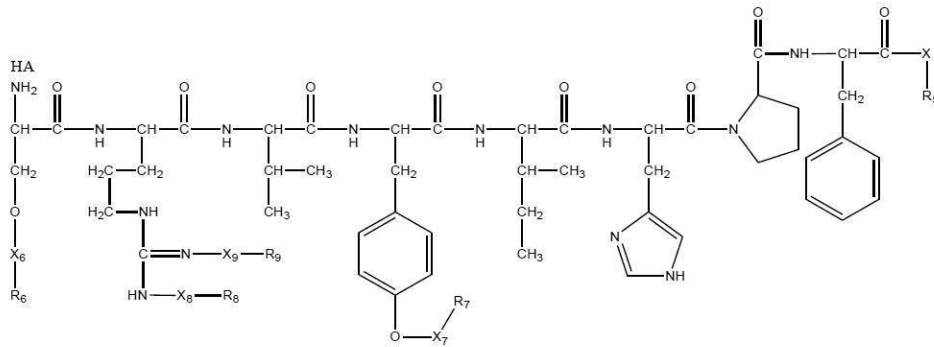
50

【化 1 0 3】



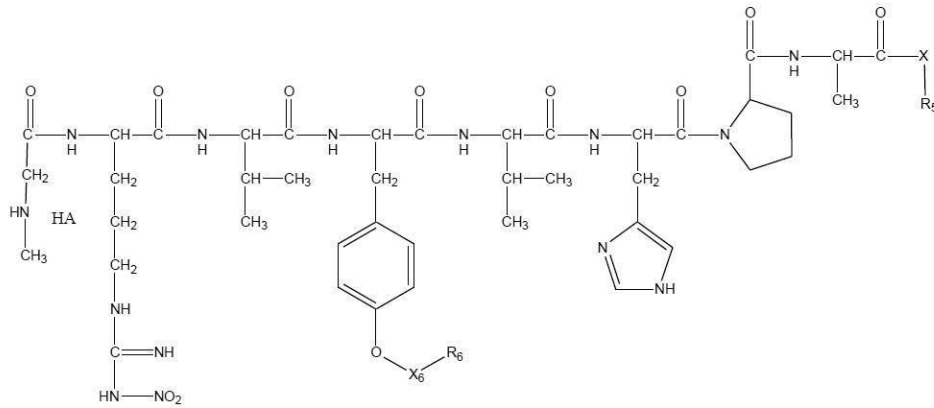
構造 796

10



構造 797

20



構造 798

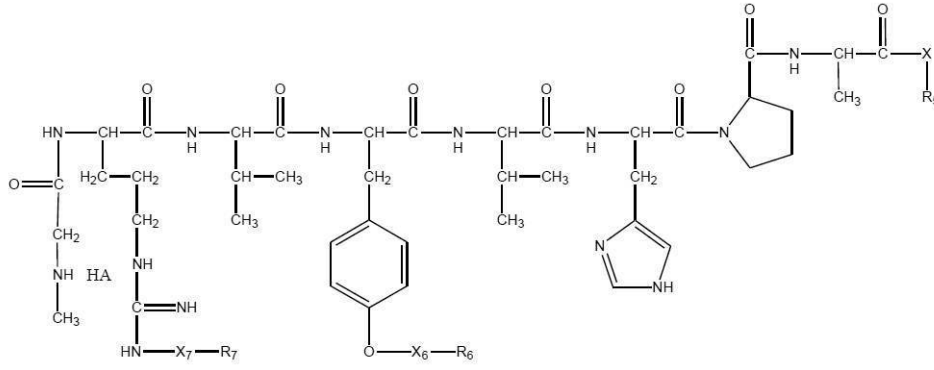
30

【 0 1 7 6】

40

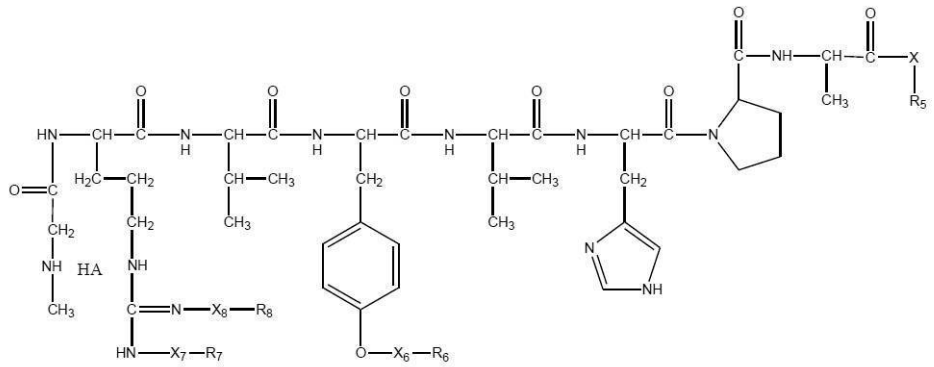
50

【化 1 0 4】



構造 799

10

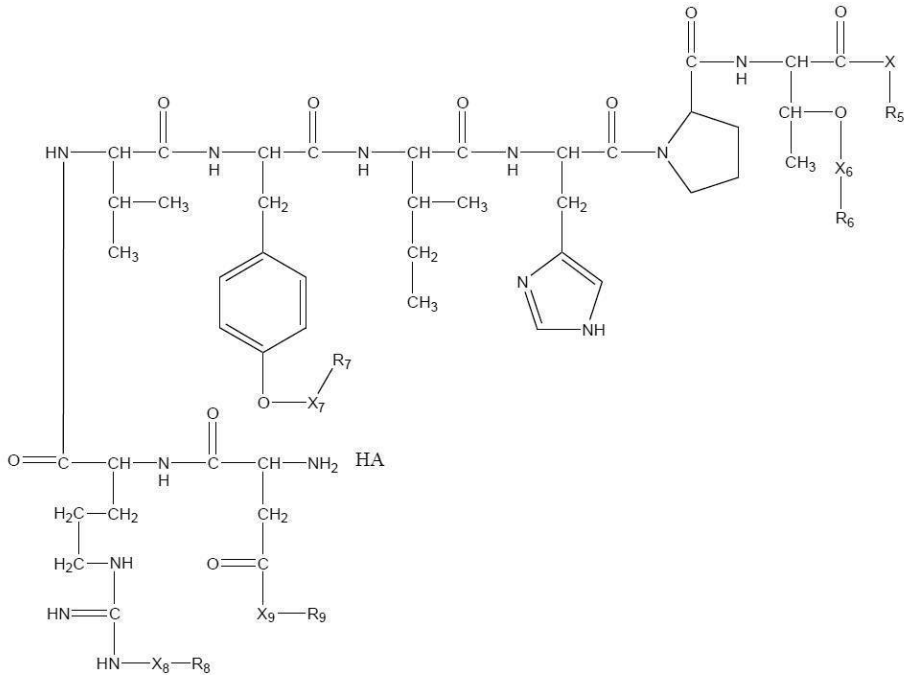


構造800

20

【 0 1 7 7】

【化 1 0 5】



構造801

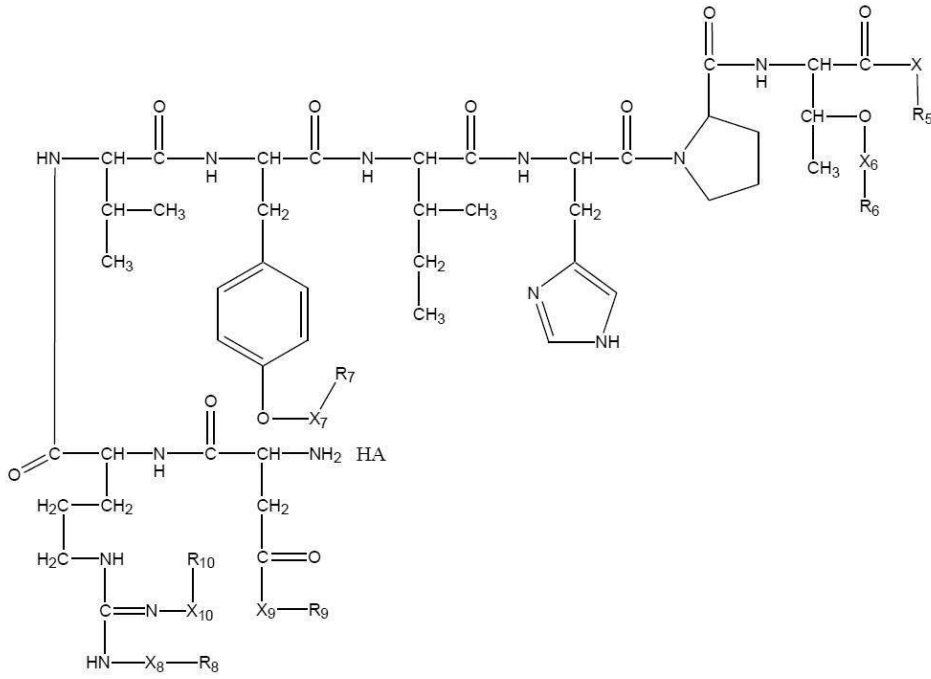
30

40

【 0 1 7 8】

50

【化 1 0 6】



10

構造802

20

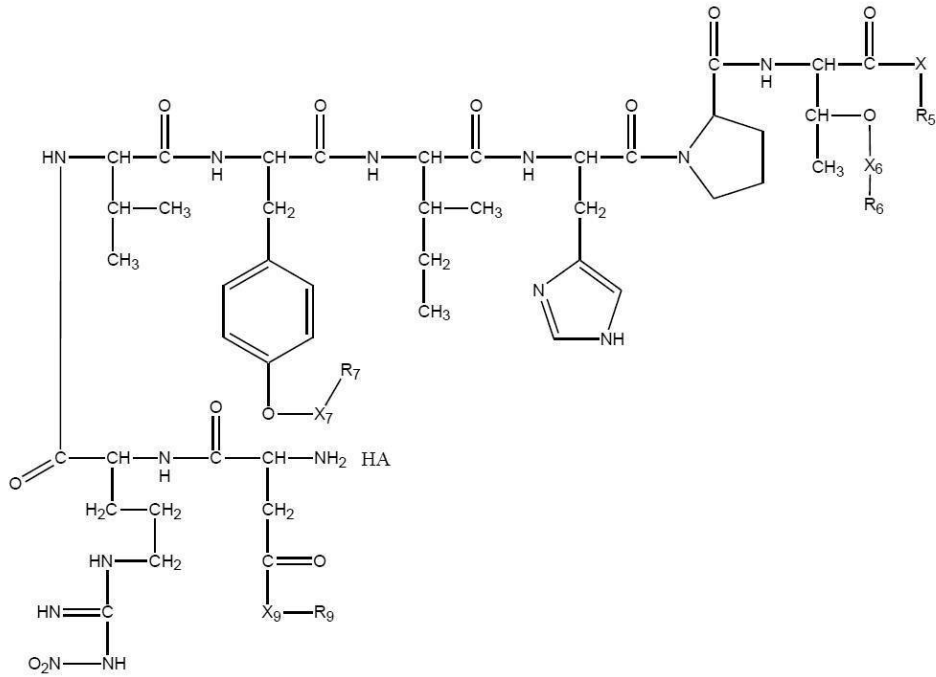
【 0 1 7 9】

30

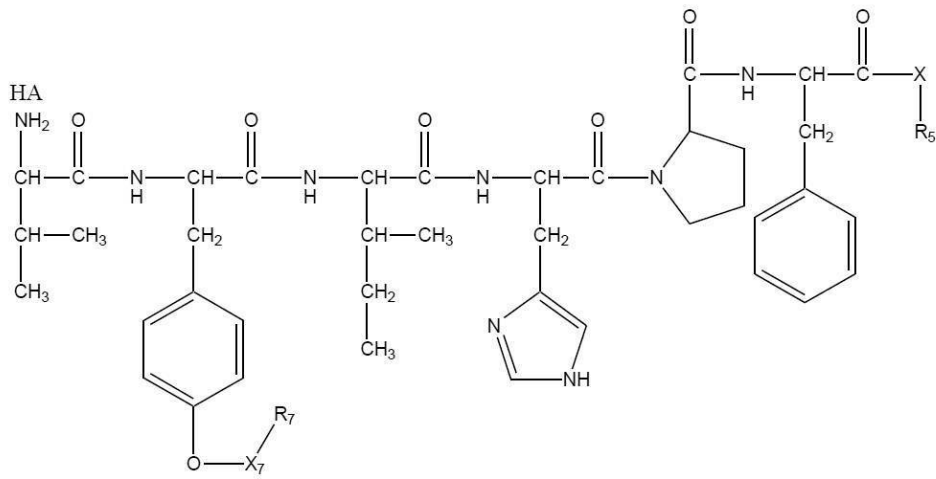
40

50

【化 1 0 7】



構造803



構造804

【 0 1 8 0 】

10

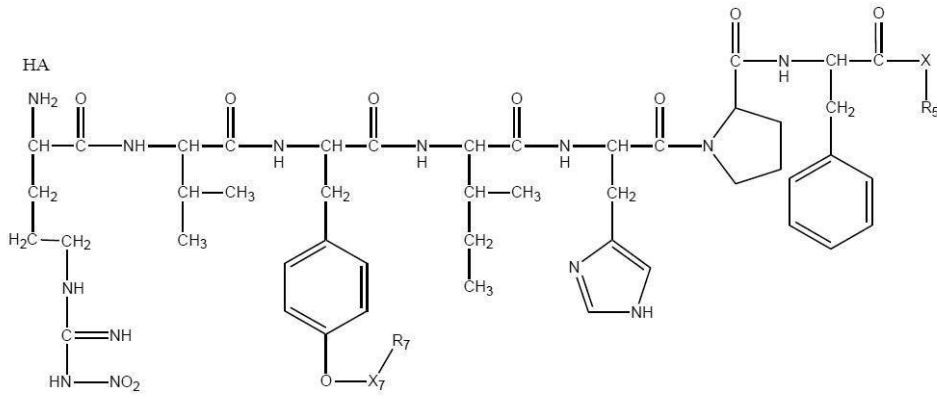
20

30

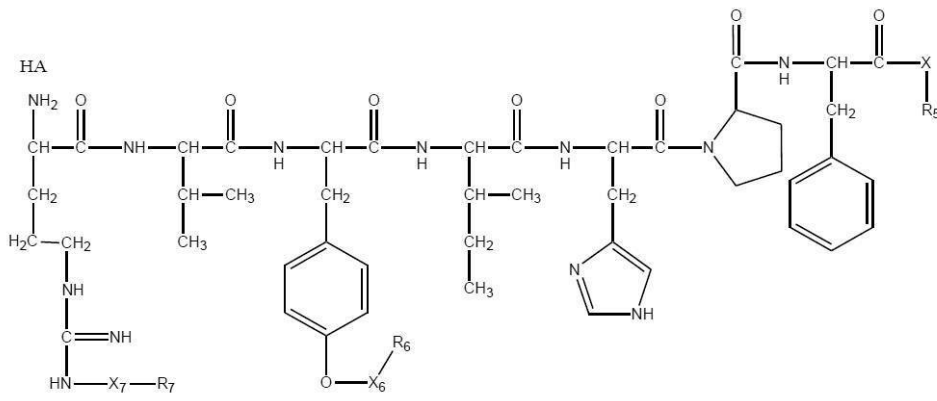
40

50

【化 1 0 8】



構造805



構造806

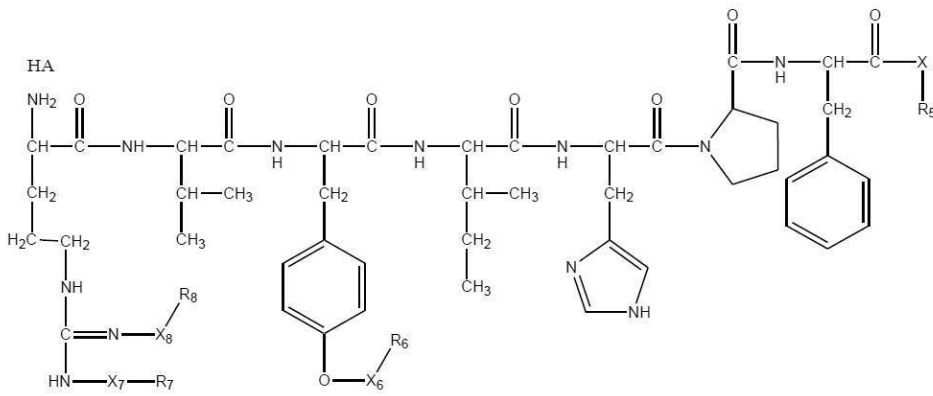
【 0 1 8 1】

30

40

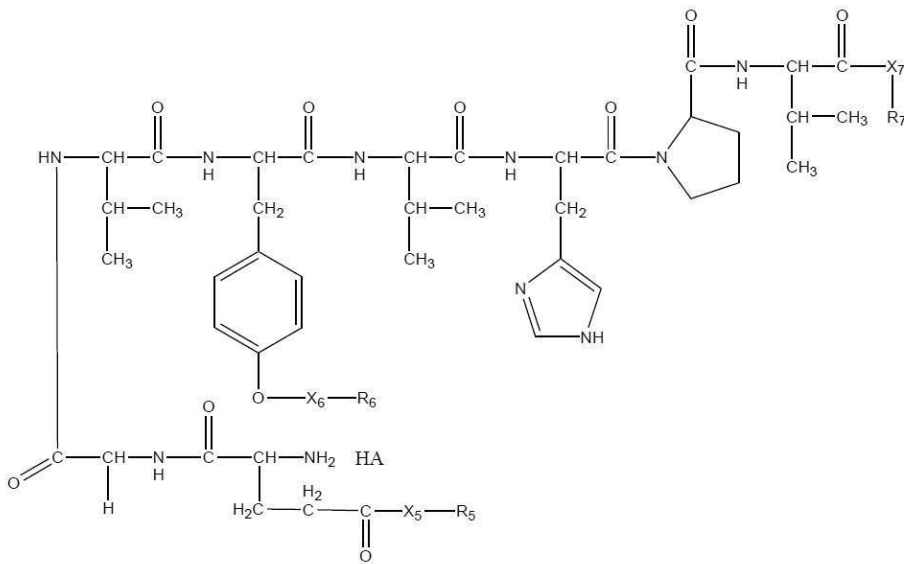
50

【化 1 0 9】



10

構造 807



20

構造808

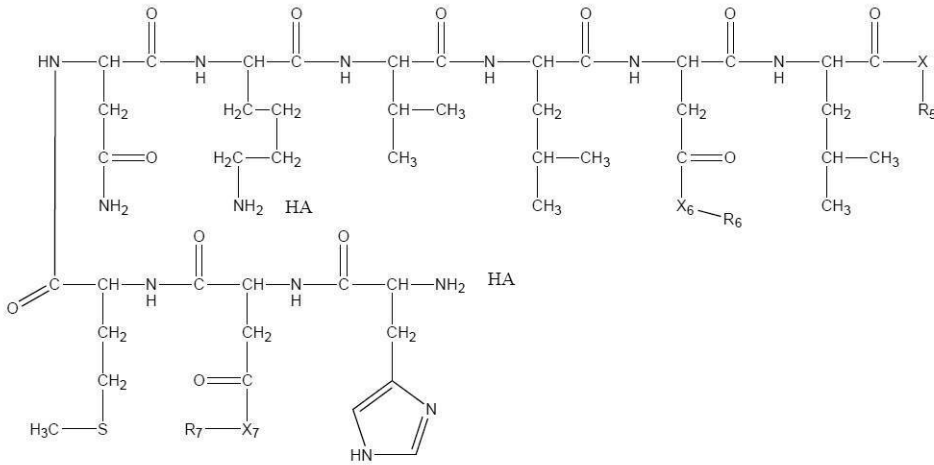
30

【 0 1 8 2】

40

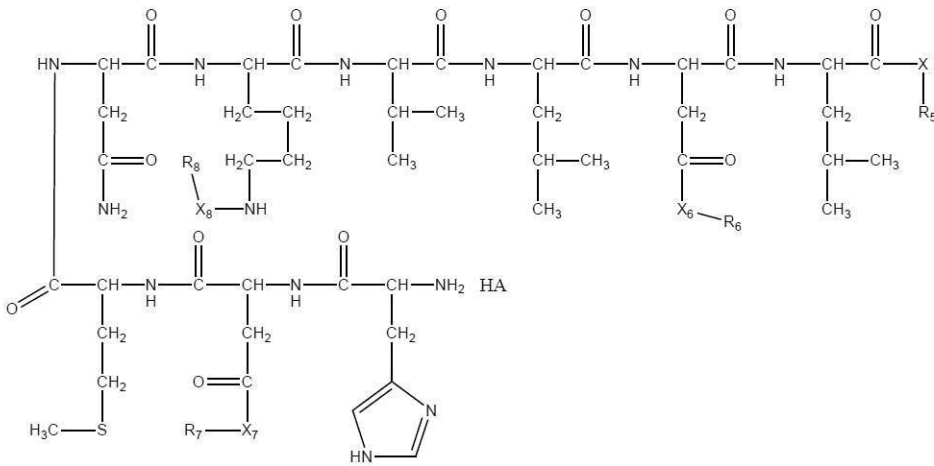
50

【化 1 1 0】



構造809

10



構造 810

20

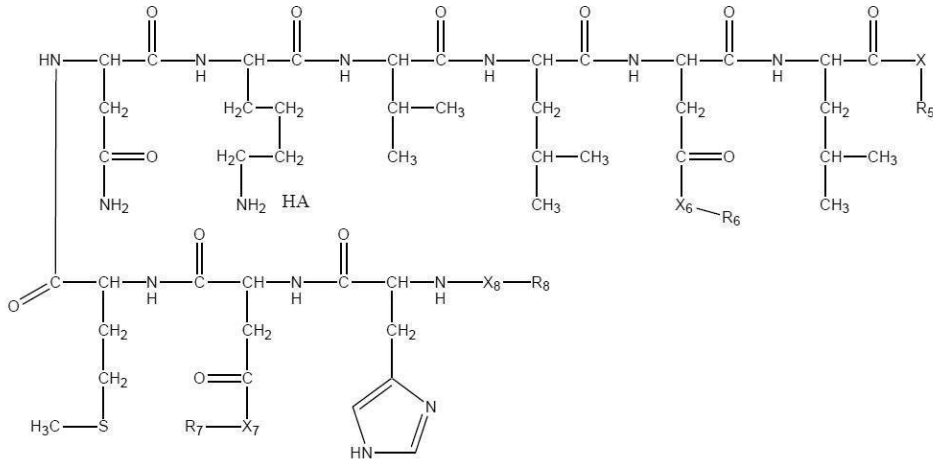
30

【 0 1 8 3】

40

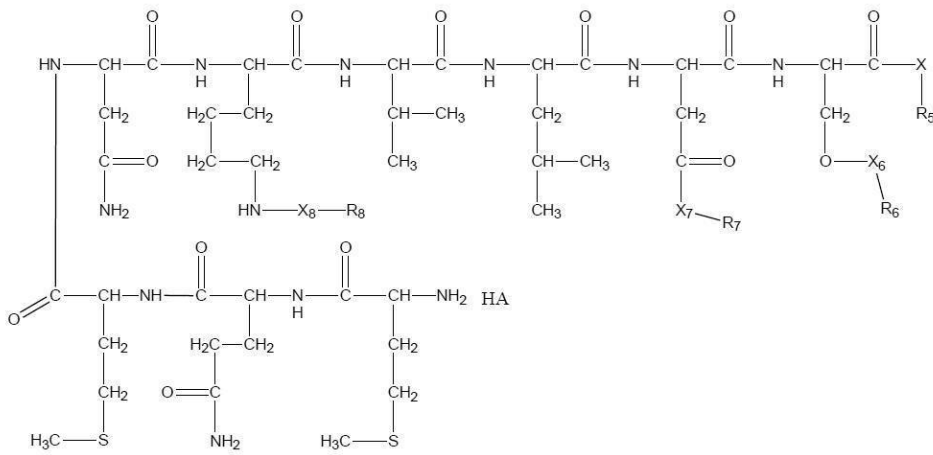
50

【化 1 1 1】



構造 811

10



構造 812

20

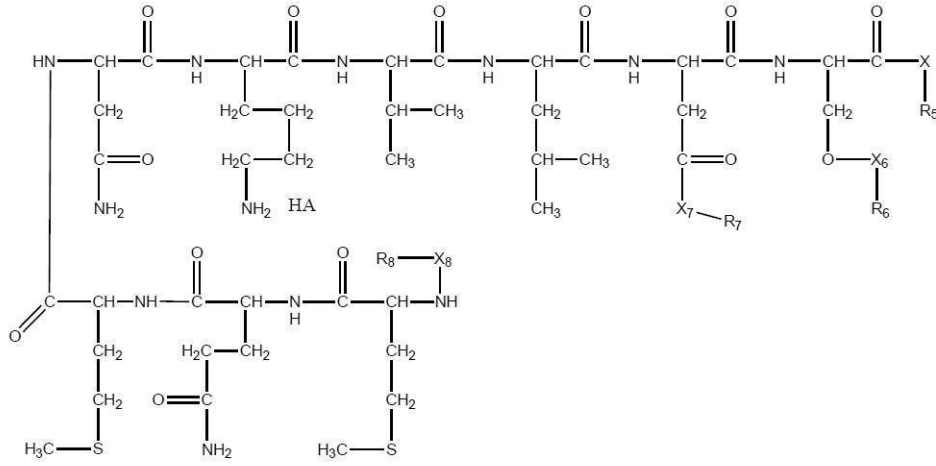
【 0 1 8 4】

30

40

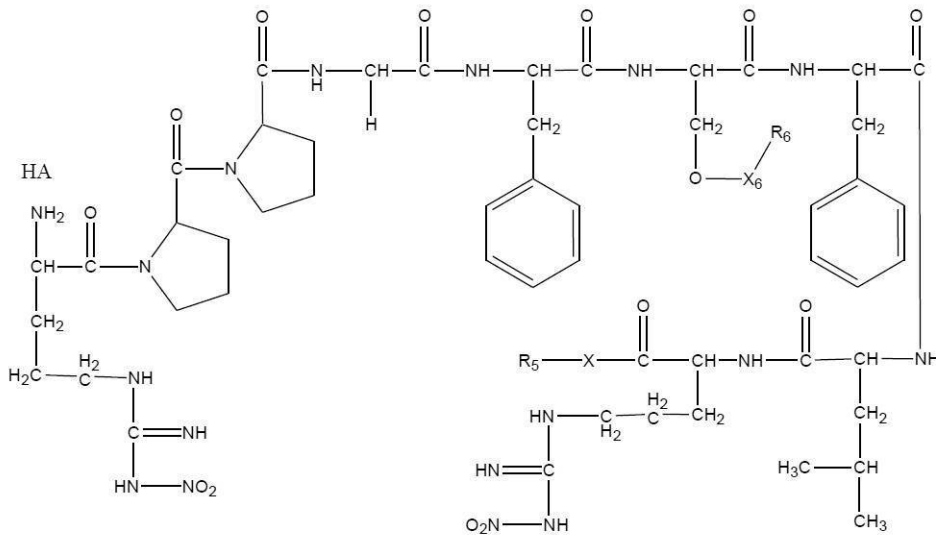
50

【化 1 1 2】



10

構造 813



20

構造 814

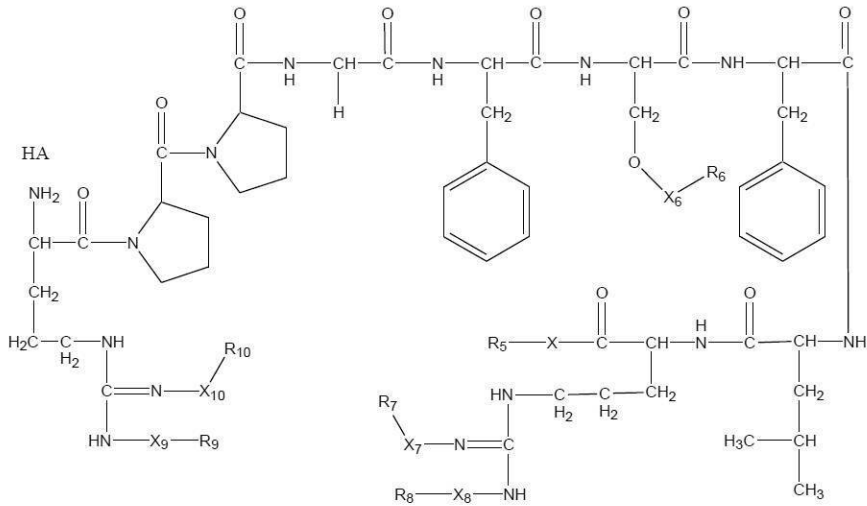
30

【 0 1 8 5 】

40

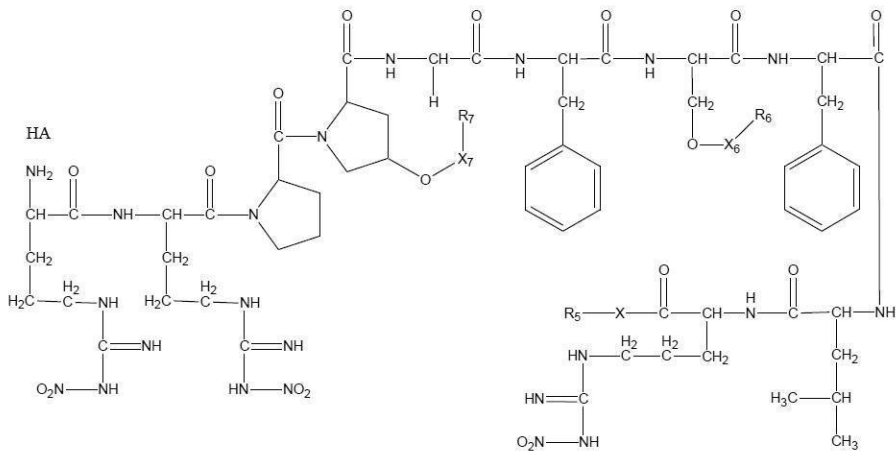
50

【化 1 1 3】



構造 815

10



構造 816

20

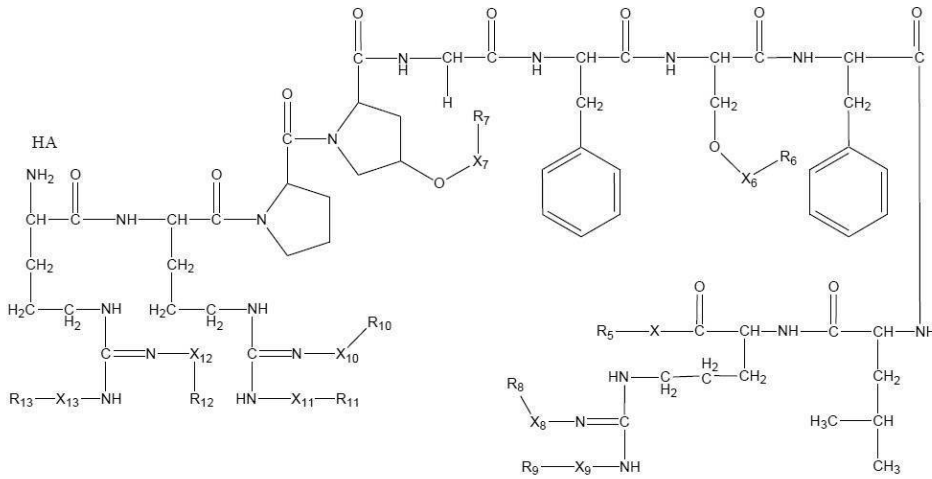
30

【 0 1 8 6 】

40

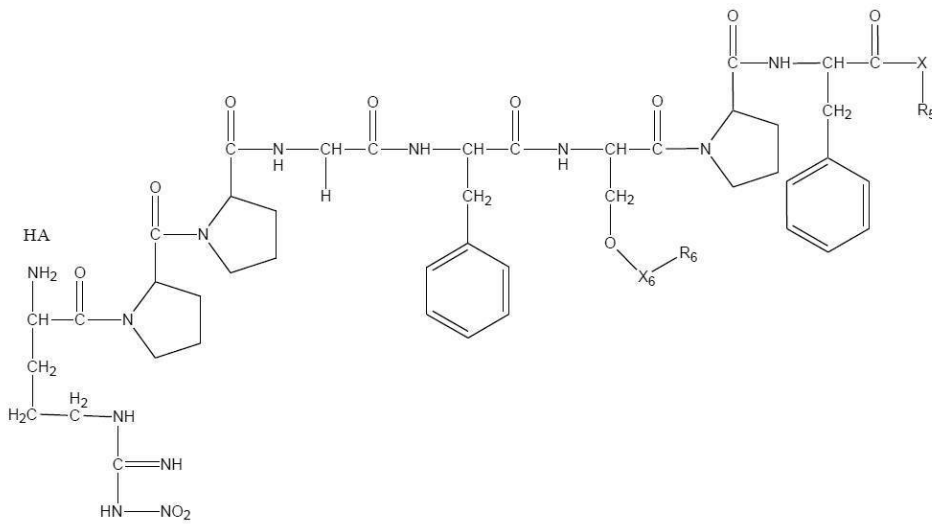
50

【化 1 1 4】



10

構造 817



20

30

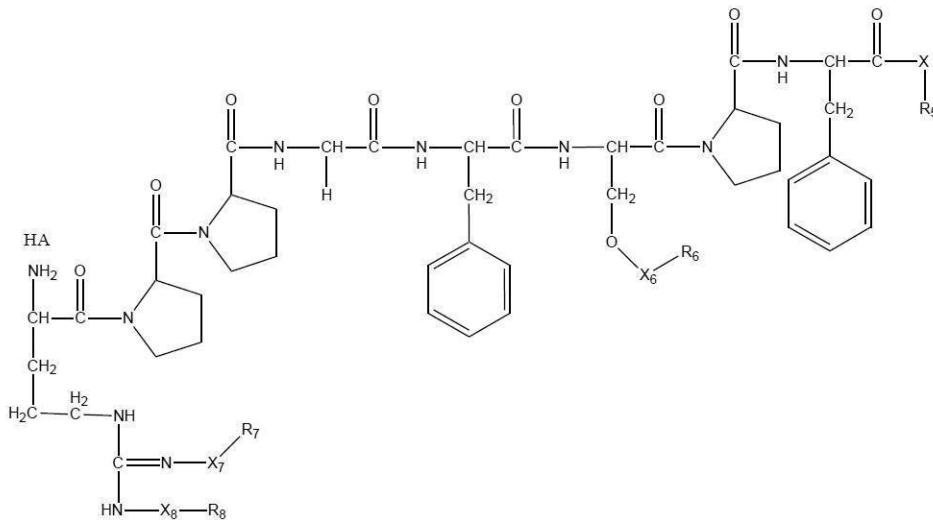
構造818

【 0 1 8 7 】

40

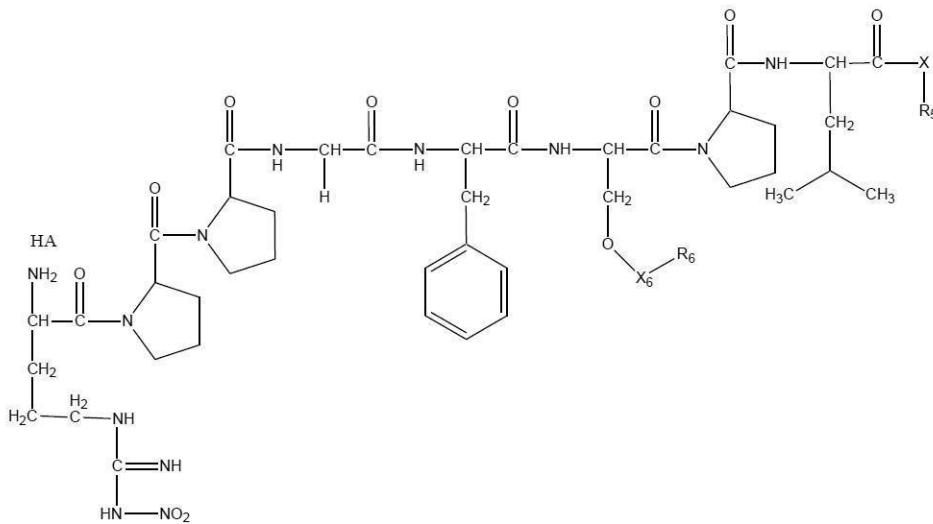
50

【化 1 1 5】



10

構造 819



20

30

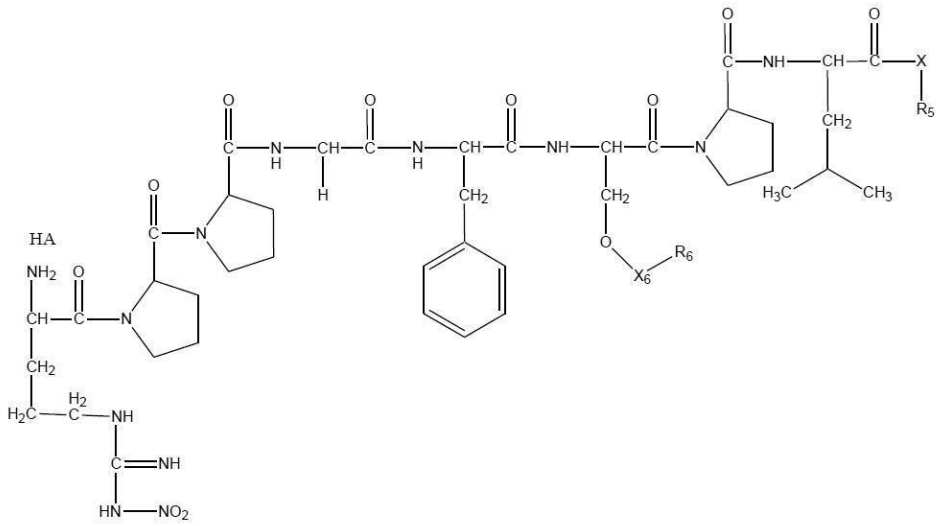
構造820

【 0 1 8 8 】

40

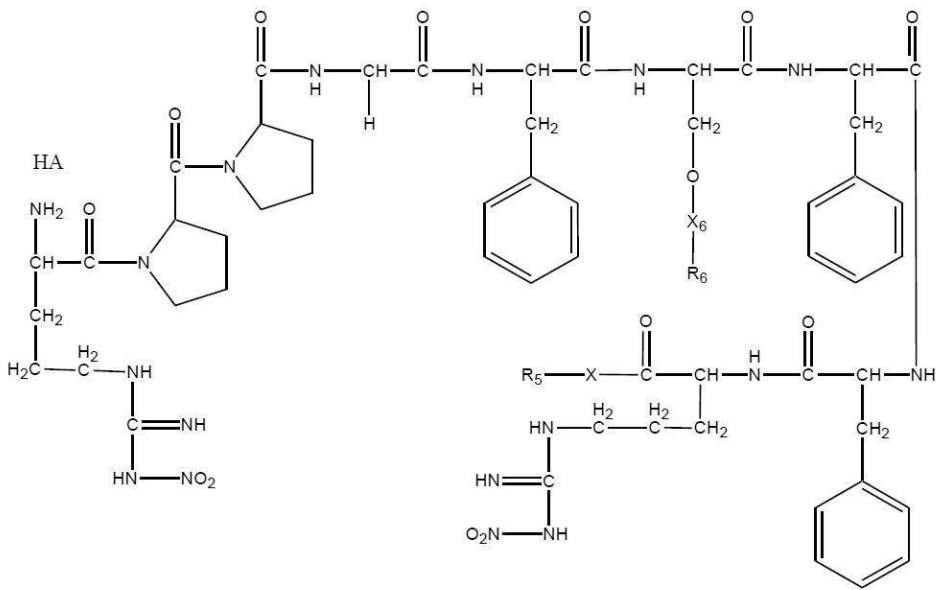
50

【化 1 1 6】



10

構造 821



20

30

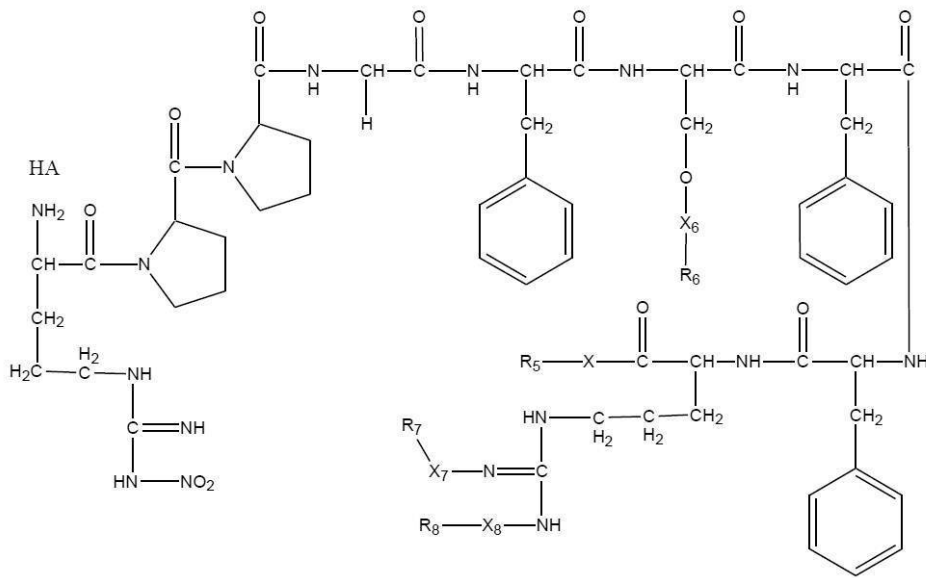
構造 822

【 0 1 8 9 】

40

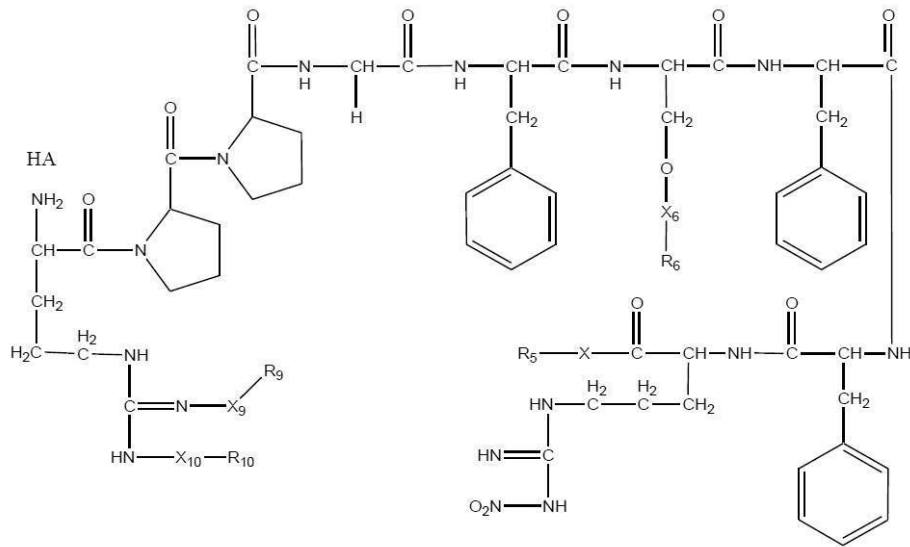
50

【化 1 1 7】



10

構造 823



20

30

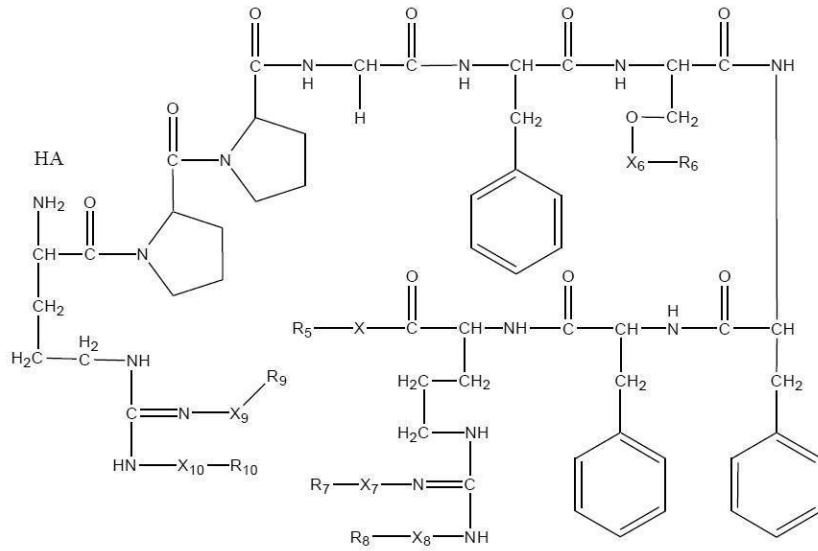
構造 824

【 0 1 9 0 】

40

50

【化 1 1 8】

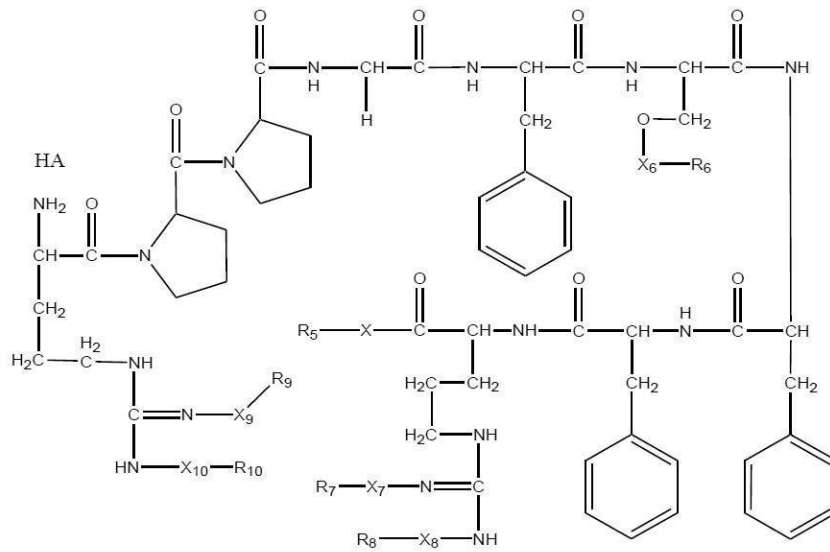


構造 825

10

20

30



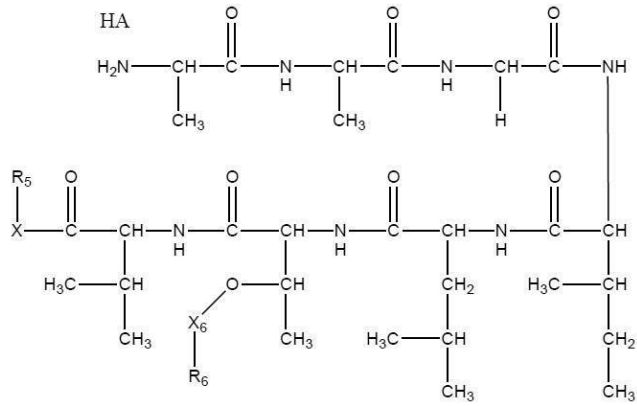
構造 826

40

【 0 1 9 1】

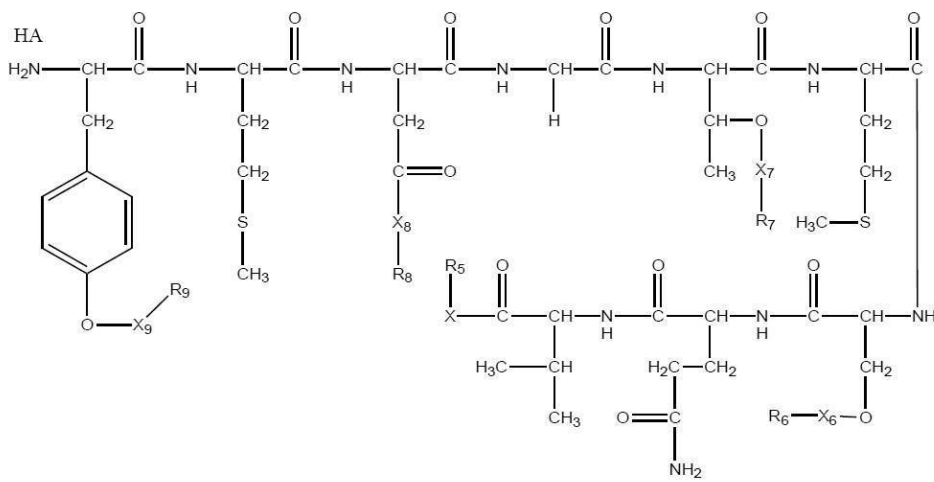
50

【化 1 1 9】



構造 827

10



構造 828

20

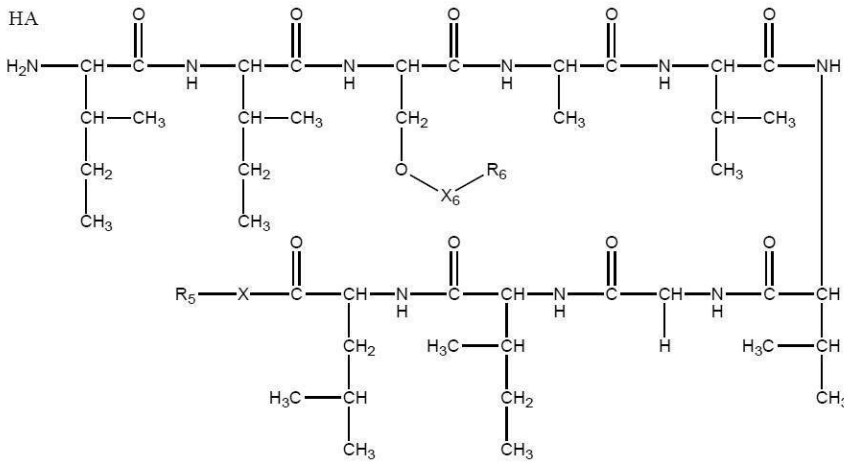
【 0 1 9 2】

30

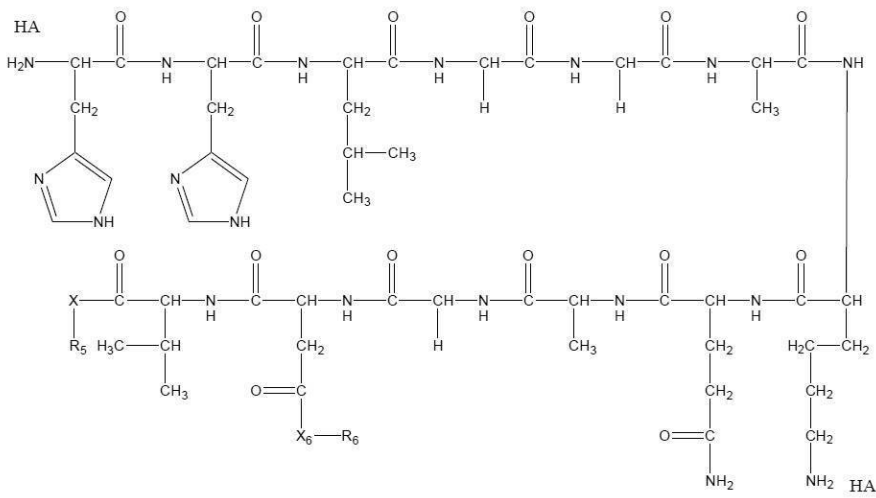
40

50

【化 1 2 0】



10



20

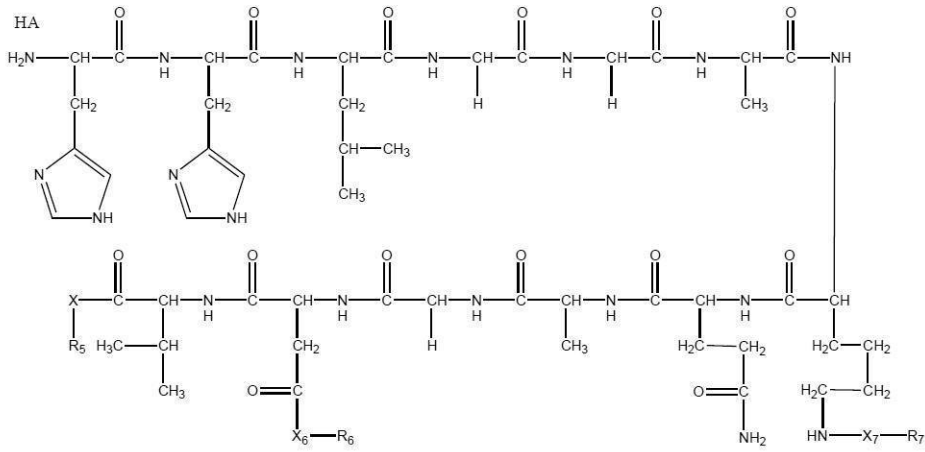
30

【 0 1 9 3】

40

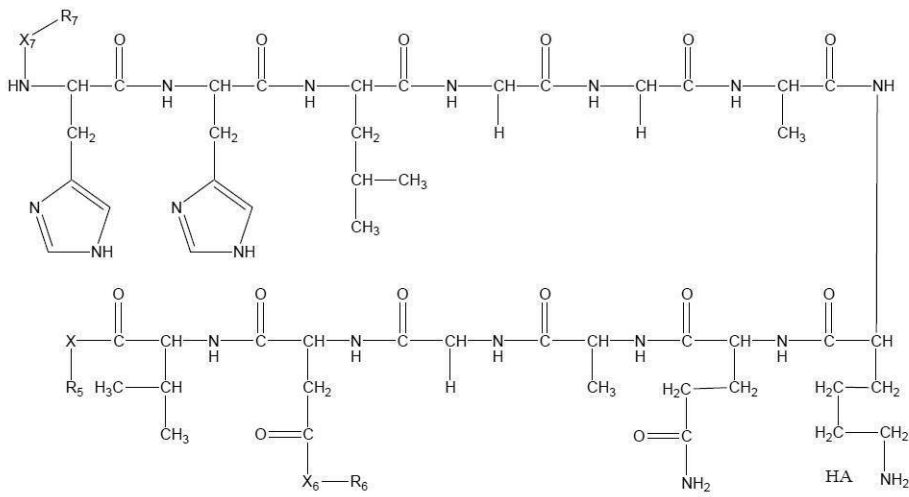
50

【化 1 2 1】



10

構造 831



20

構造 832

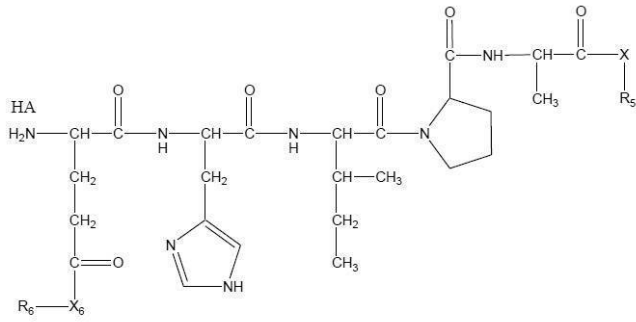
30

【 0 1 9 4 】

40

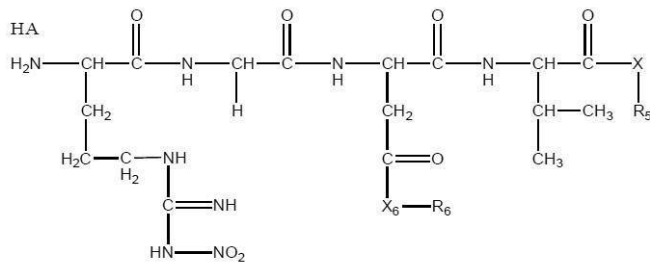
50

【化 1 2 2】



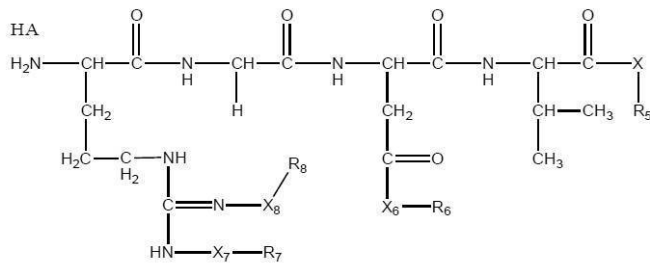
構造 833

10



構造 834

20



構造 835

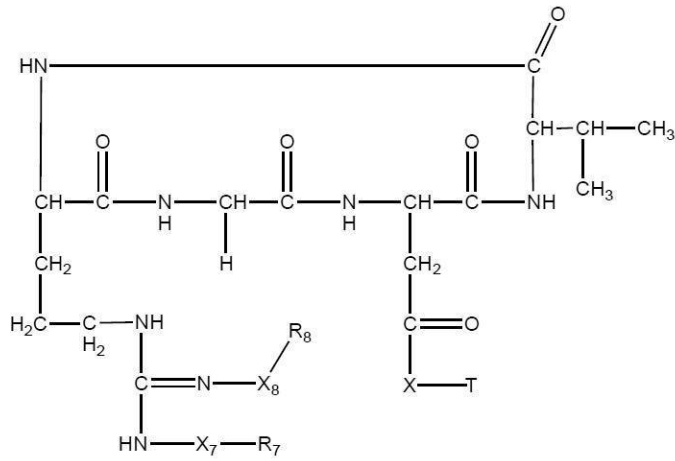
30

【 0 1 9 5】

40

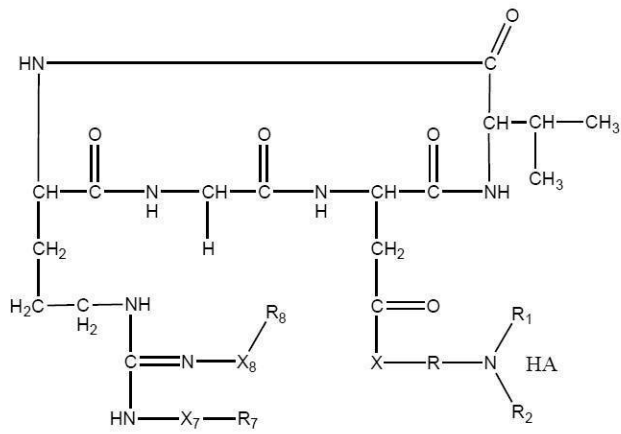
50

【化 1 2 3】



構造 836

10



構造 837

20

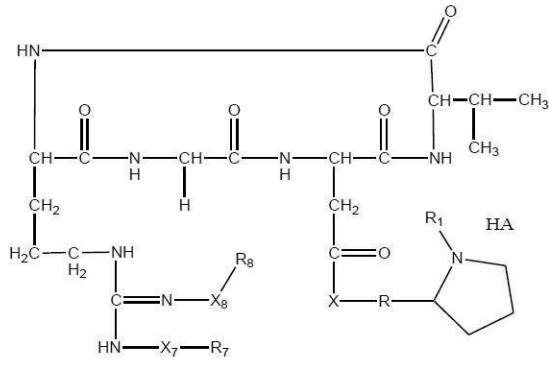
【 0 1 9 6】

30

40

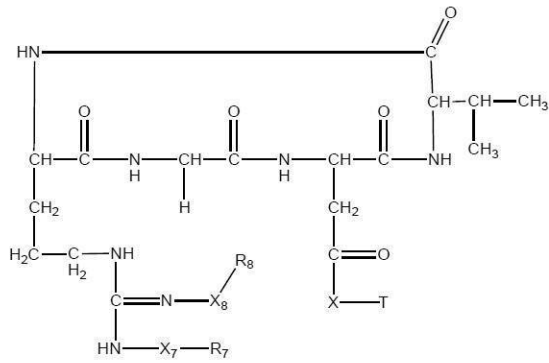
50

【化 1 2 4】



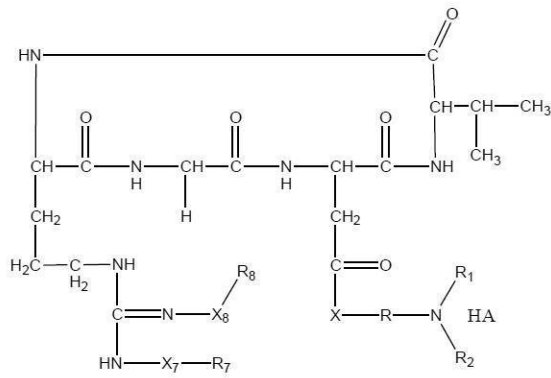
構造 838

10



構造 839

20



構造 840

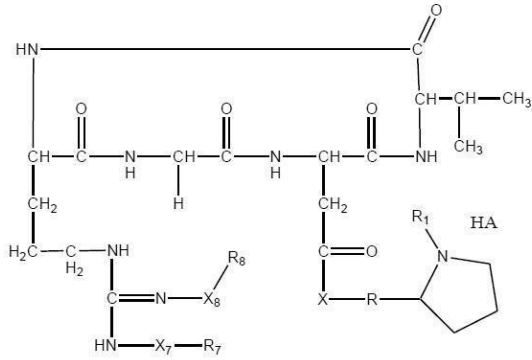
30

【 0 1 9 7 】

40

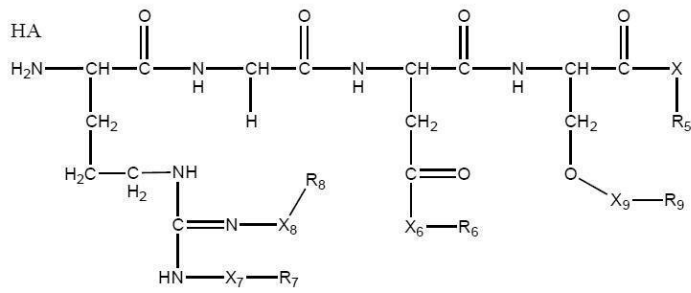
50

【化 1 2 5】



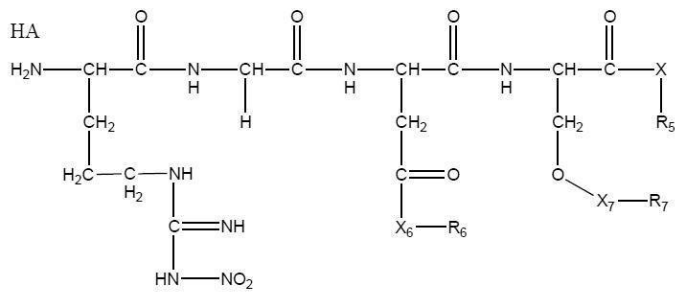
構造 841

10



構造 842

20



構造 843

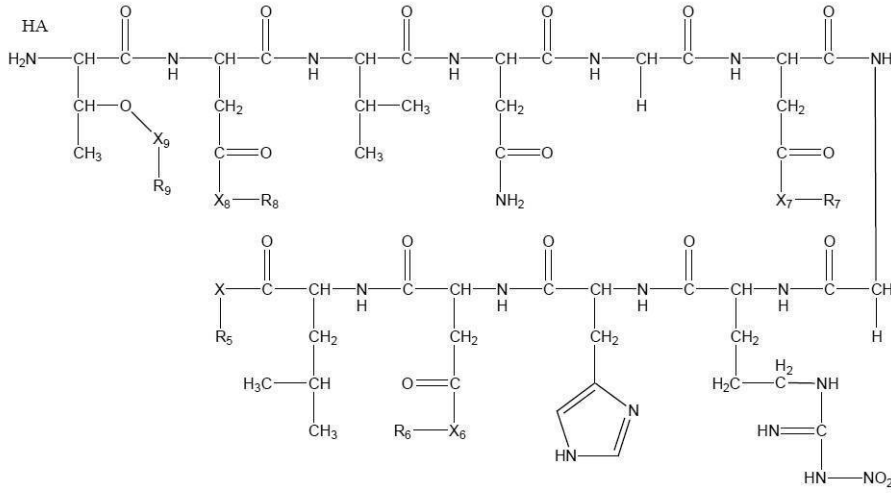
30

【 0 1 9 8 】

40

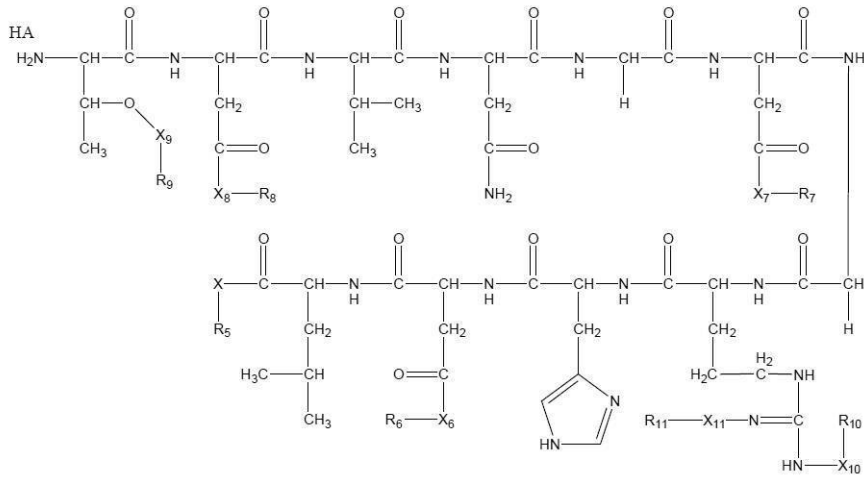
50

【化 1 2 6】



10

構造 844



20

構造 845

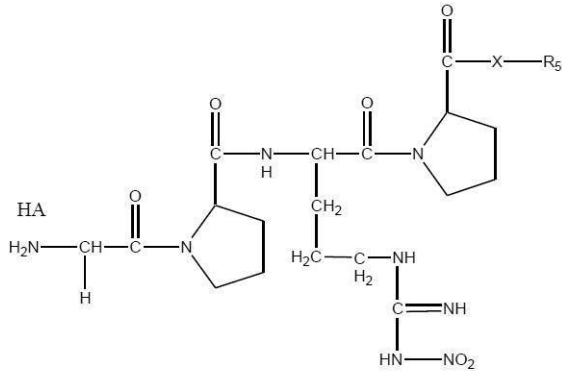
30

【 0 1 9 9 】

40

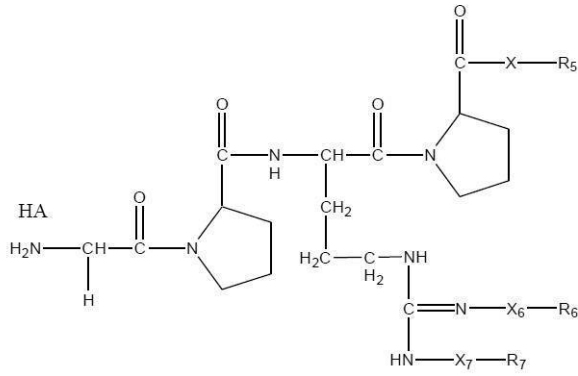
50

【化 1 2 7】



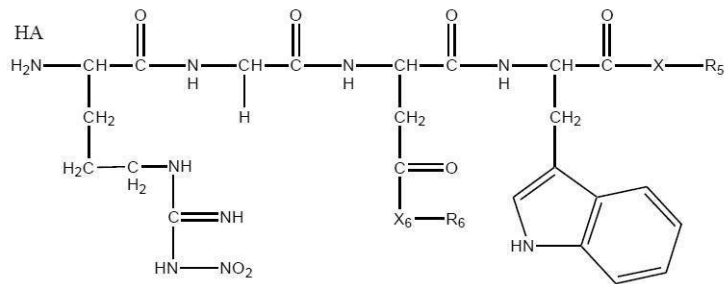
構造 846

10



構造 847

20



構造 848

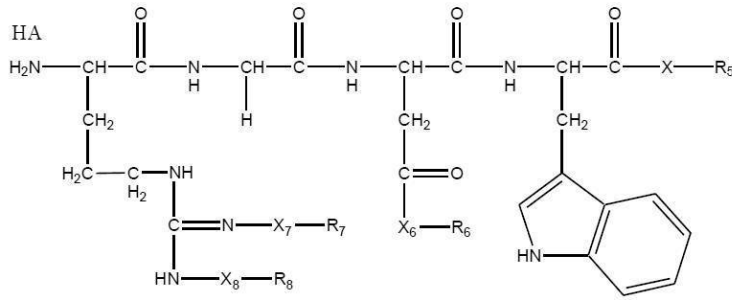
30

【 0 2 0 0 】

40

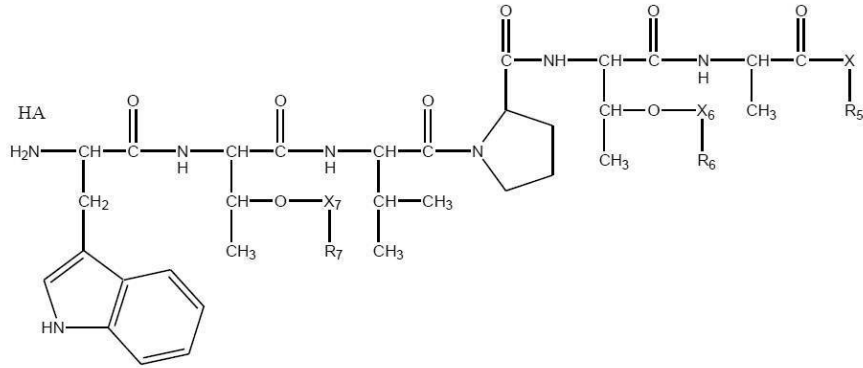
50

【化 1 2 8】



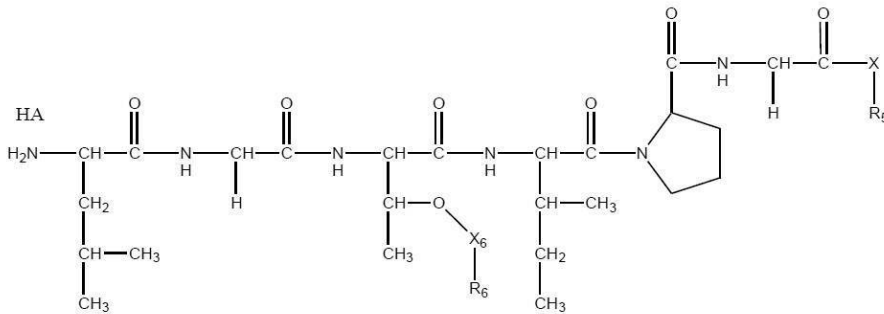
構造 849

10



構造 850

20



構造 851

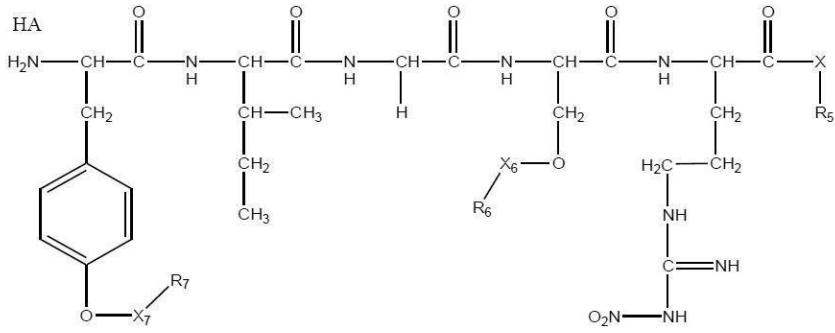
30

【 0 2 0 1】

40

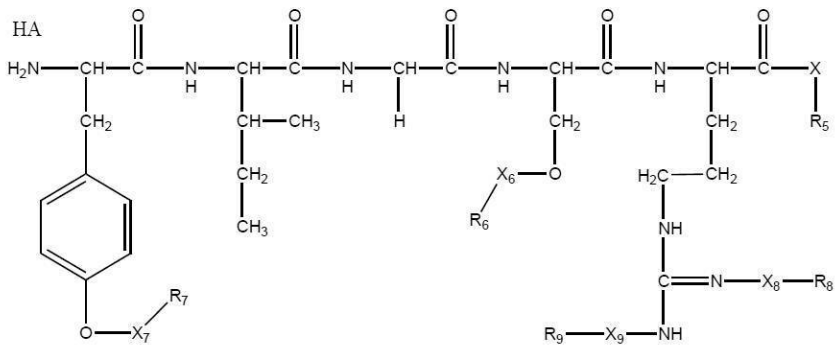
50

【化 1 2 9】



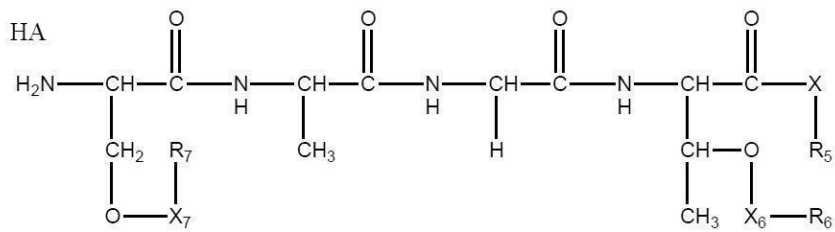
構造 852

10



構造 853

20



構造 854

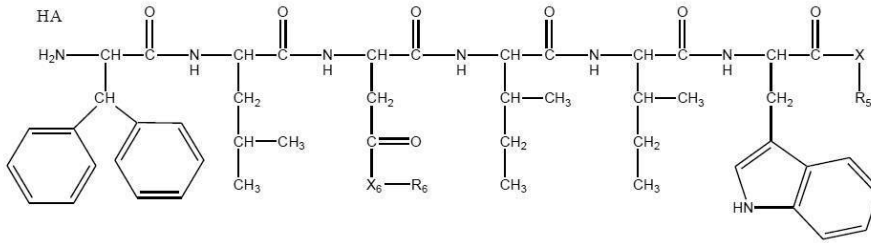
30

【 0 2 0 2】

40

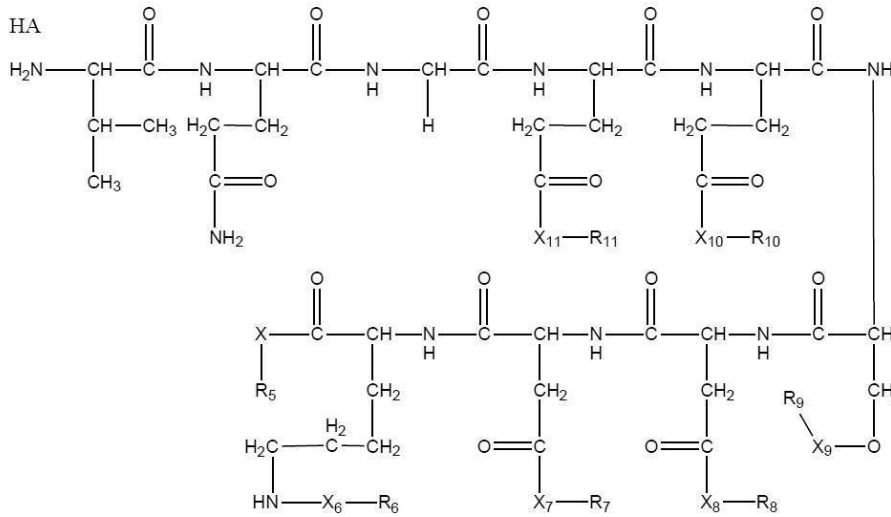
50

【化 1 3 0】



構造 855

10



構造 856

20

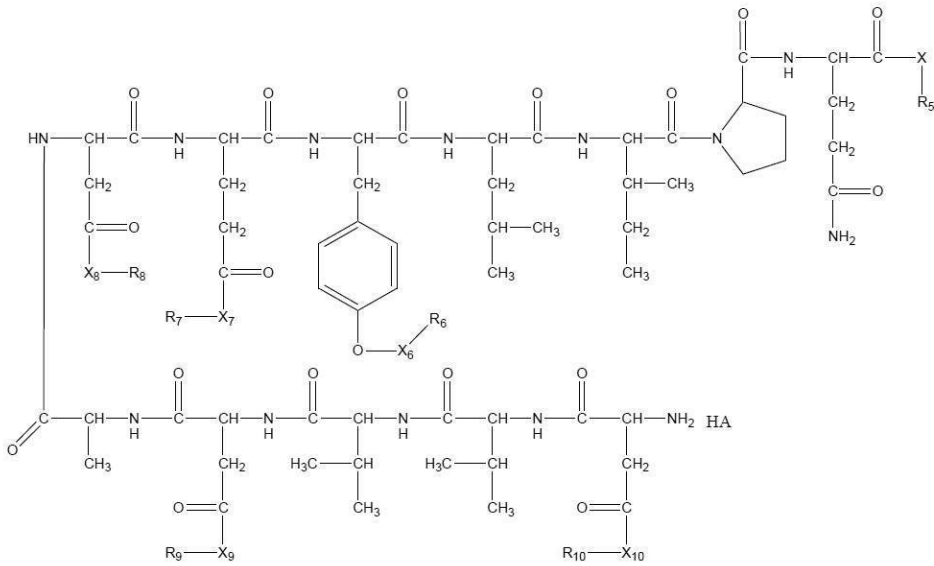
【 0 2 0 3】

30

40

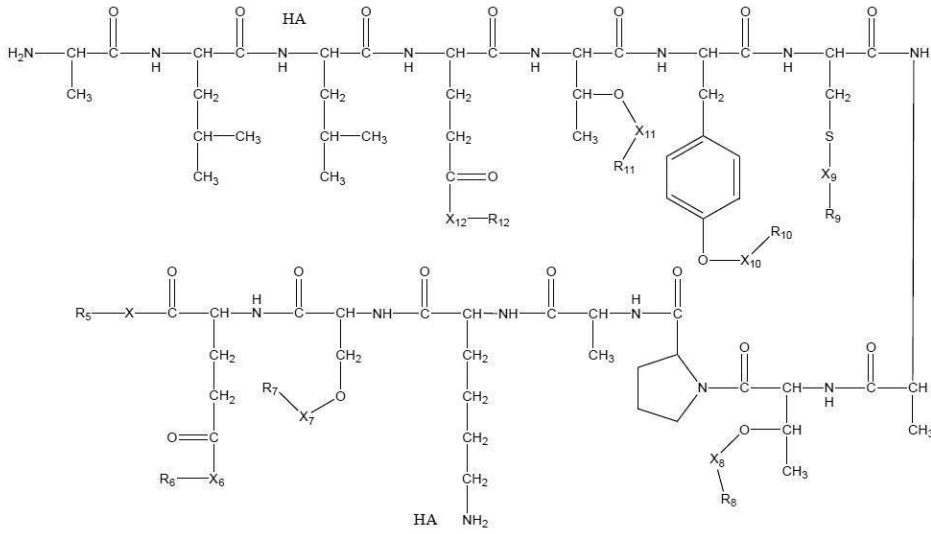
50

【化 1 3 2】



10

構造 859



20

30

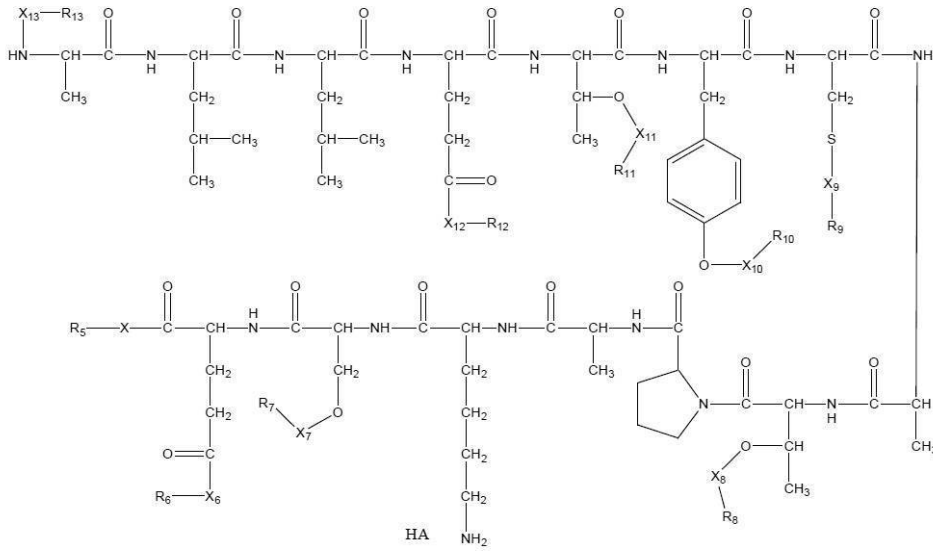
構造860

【 0 2 0 5】

40

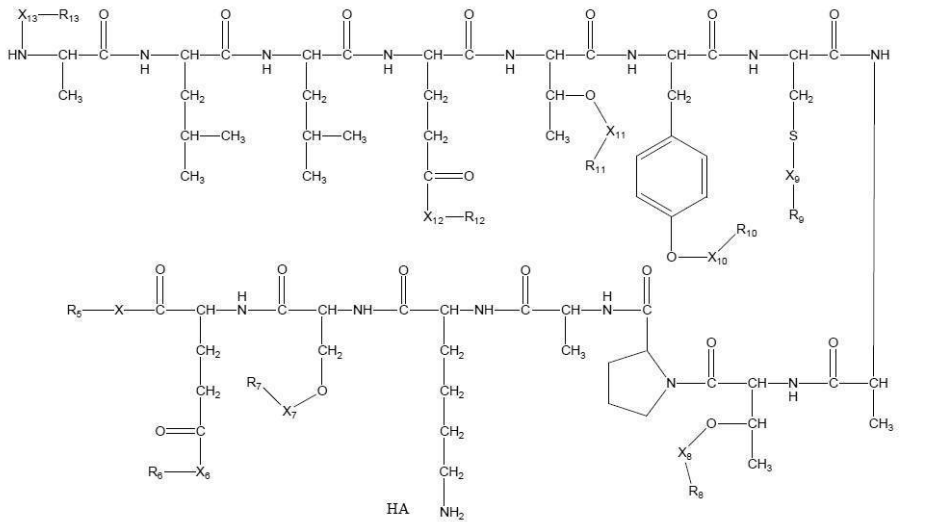
50

【化 1 3 3】



10

構造 861



20

30

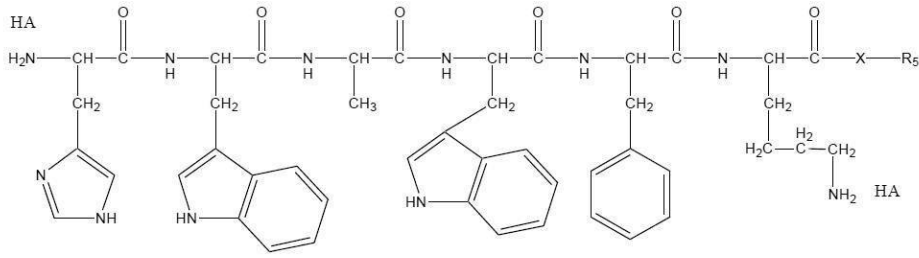
構造 862

【0 2 0 6】

40

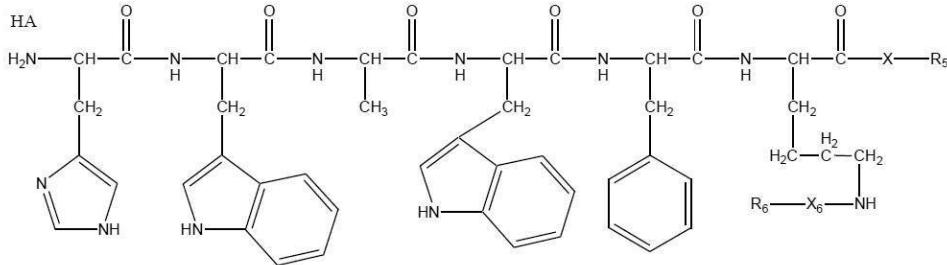
50

【化 1 3 4】



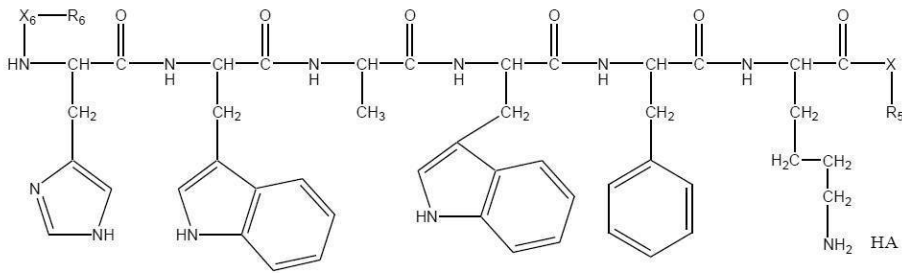
構造 863

10



構造 864

20



構造 865

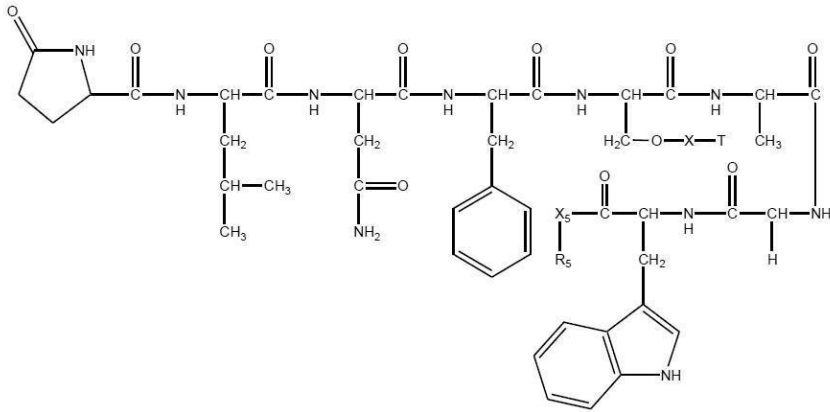
【 0 2 0 7 】

30

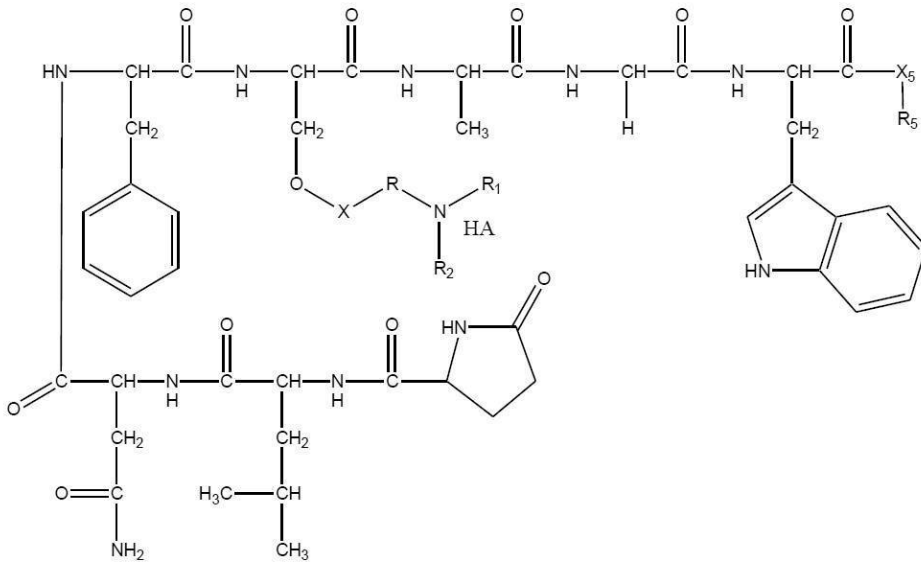
40

50

【化 1 3 5】



構造 866



構造 867

【 0 2 0 8 】

10

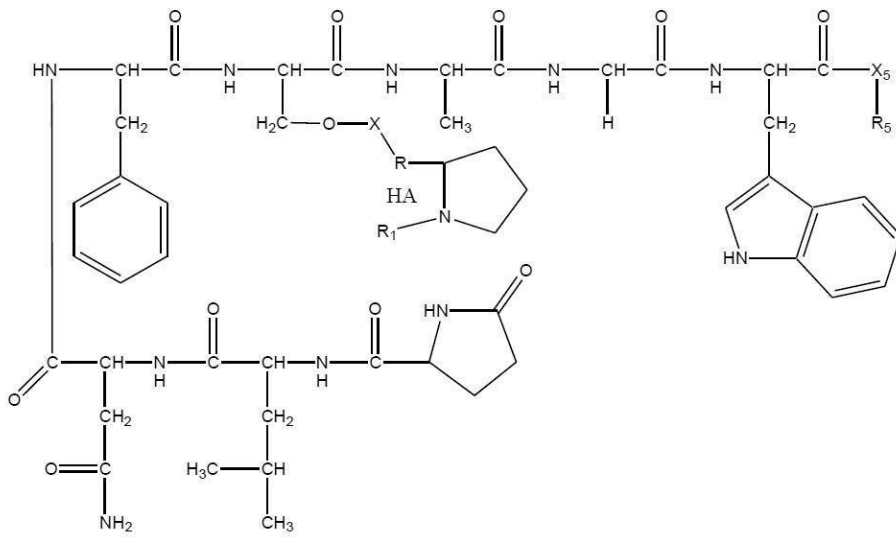
20

30

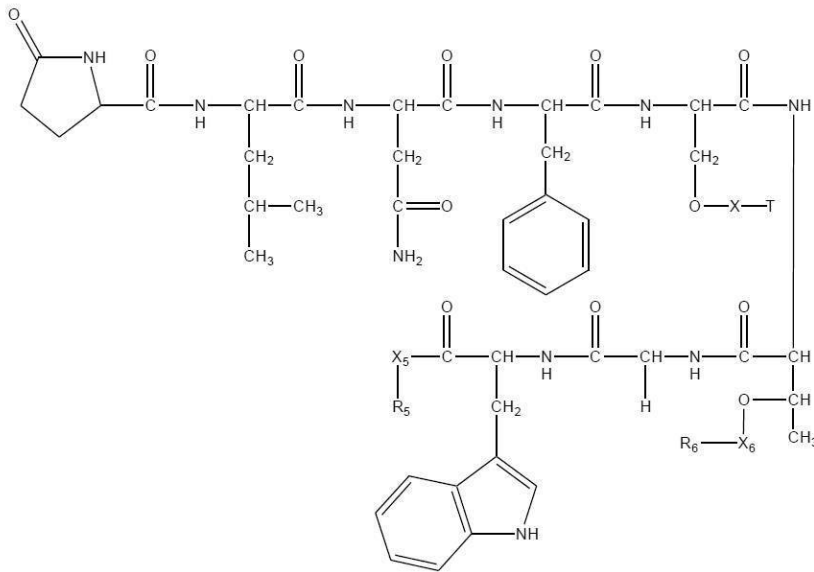
40

50

【化 1 3 6】



構造868



構造 869

【 0 2 0 9】

10

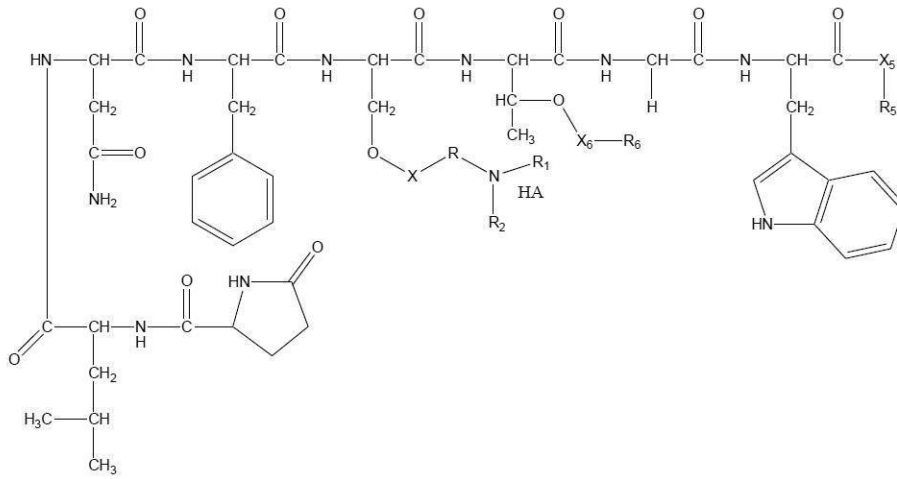
20

30

40

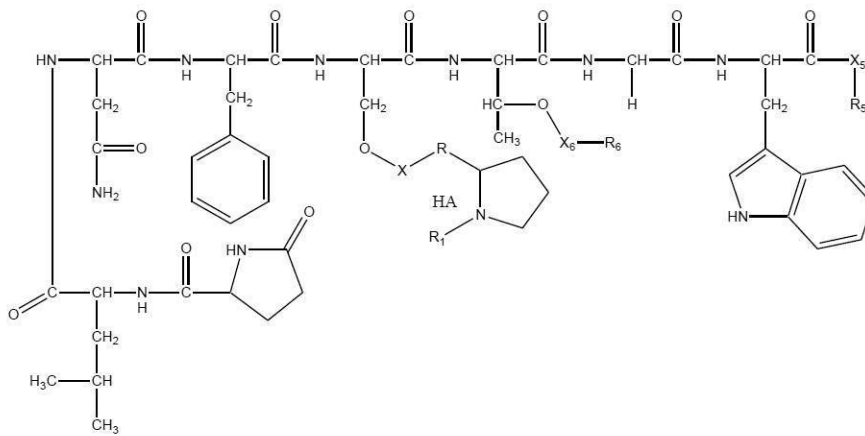
50

【化 1 3 7】



10

構造 870



20

構造 871

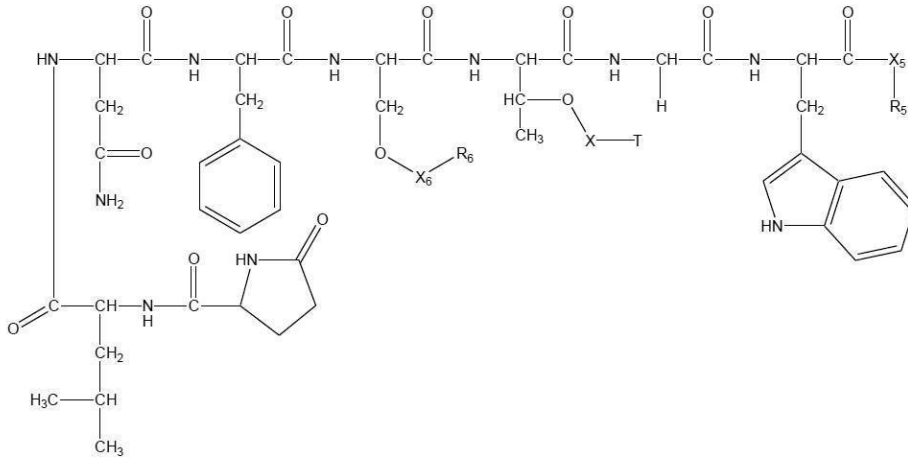
【0 2 1 0】

30

40

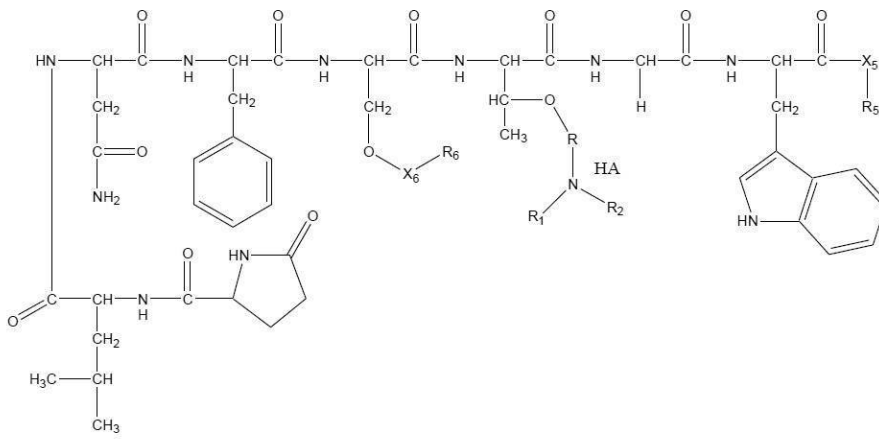
50

【化 1 3 8】



10

構造 872



20

構造 873

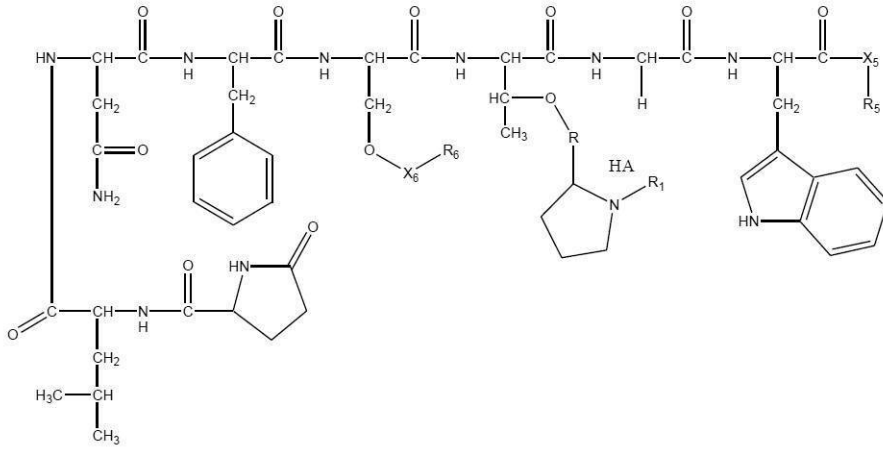
【0 2 1 1】

30

40

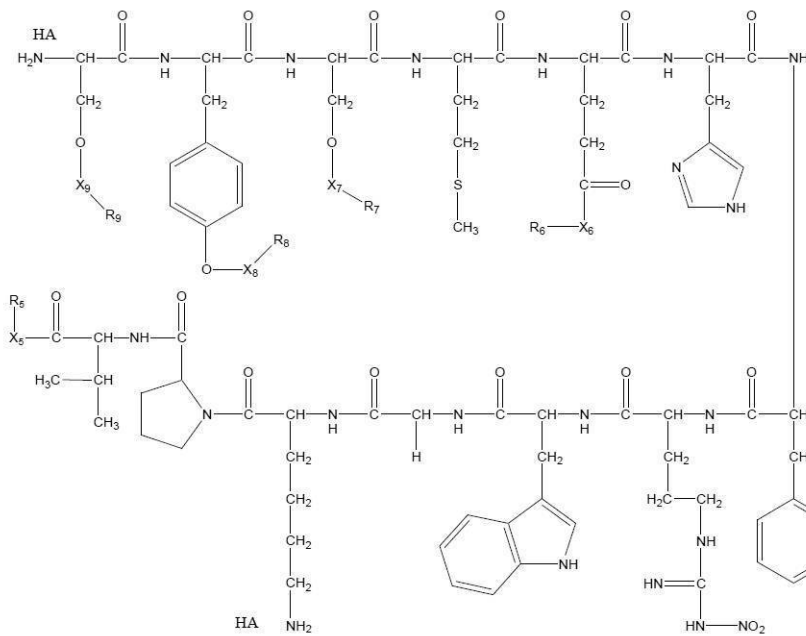
50

【化 1 3 9】



10

構造 874



20

30

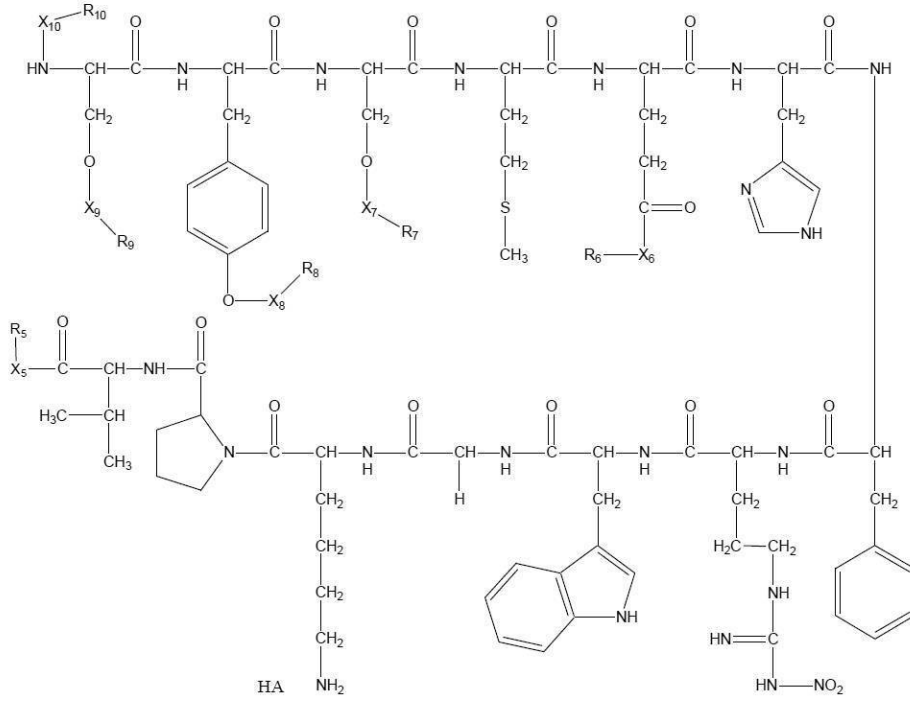
構造 875

【 0 2 1 2 】

40

50

【化 1 4 0】



10

20

構造 876

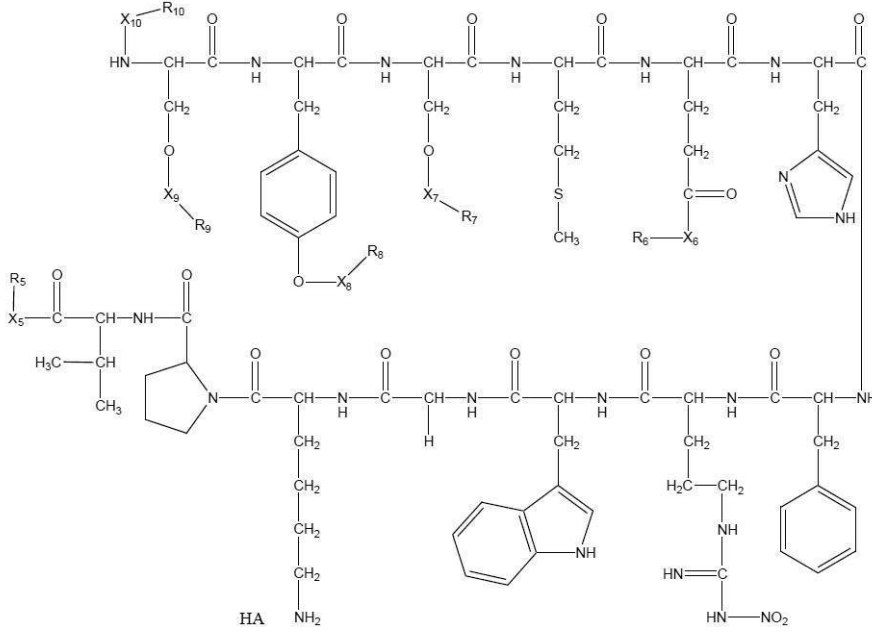
【 0 2 1 3 】

30

40

50

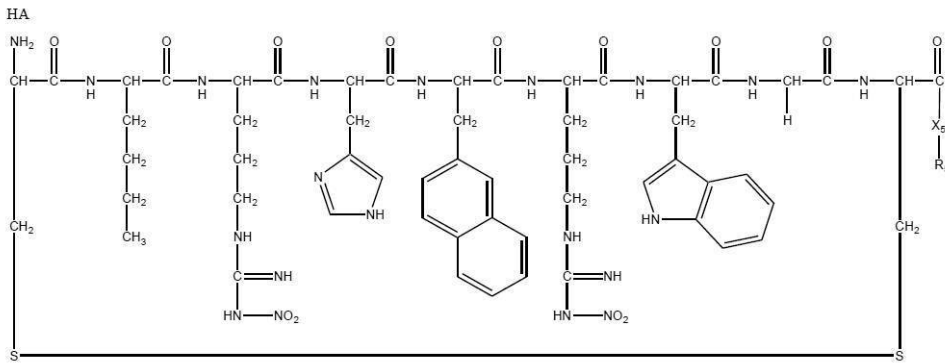
【化 1 4 1】



10

構造 877

20



30

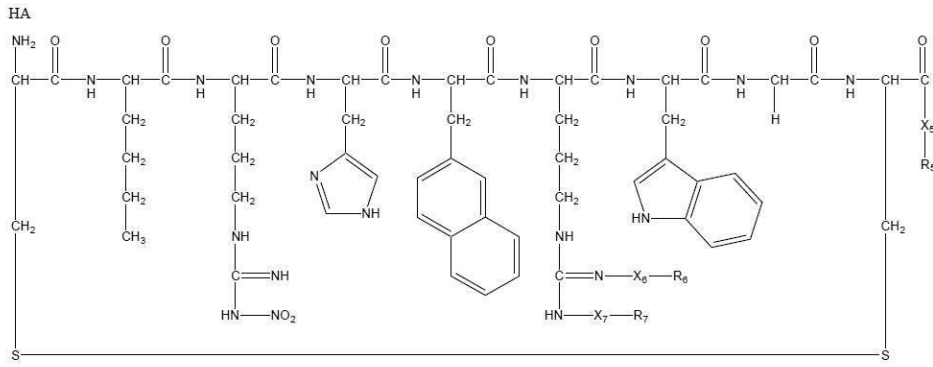
構造 878

【 0 2 1 4 】

40

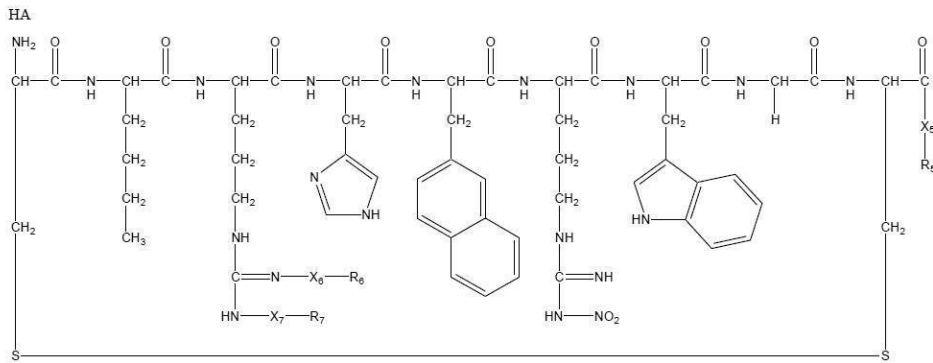
50

【化 1 4 2】



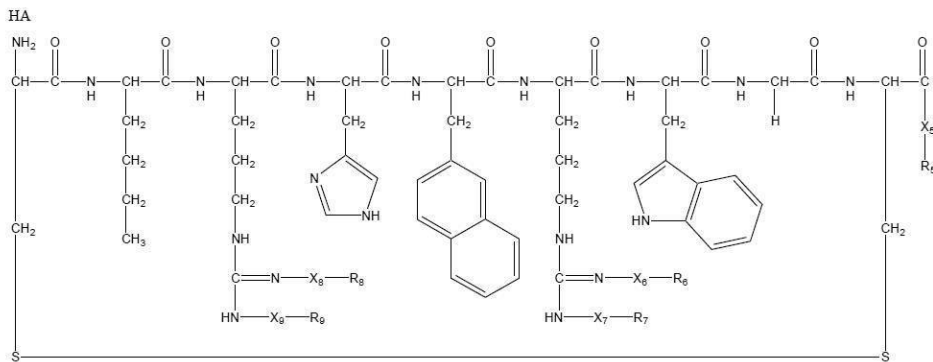
10

構造 879



20

構造880



30

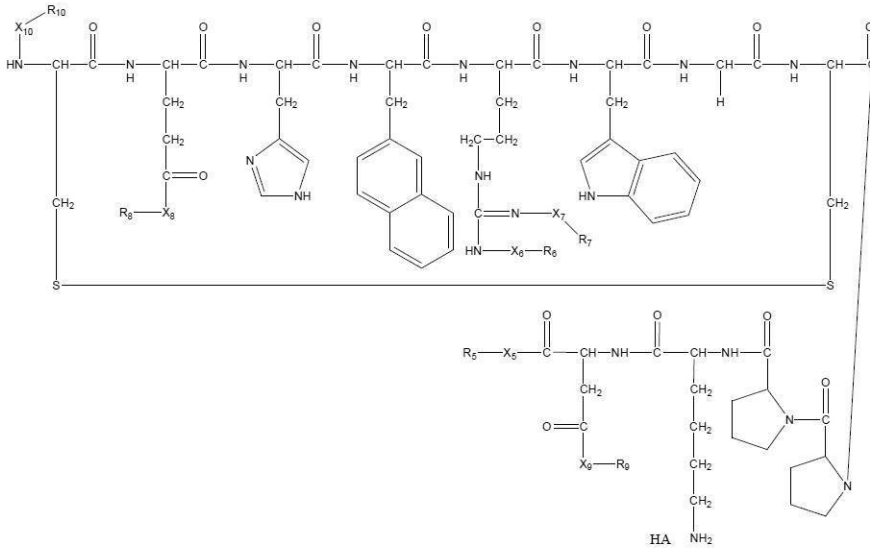
構造 881

【 0 2 1 5 】

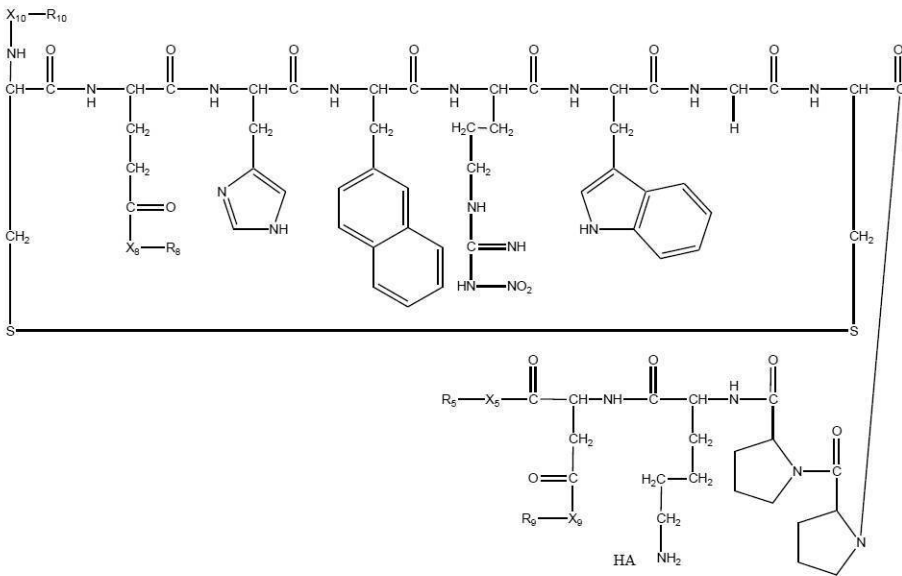
40

50

【化 1 4 3】



構造 882



構造 883

【 0 2 1 6 】

10

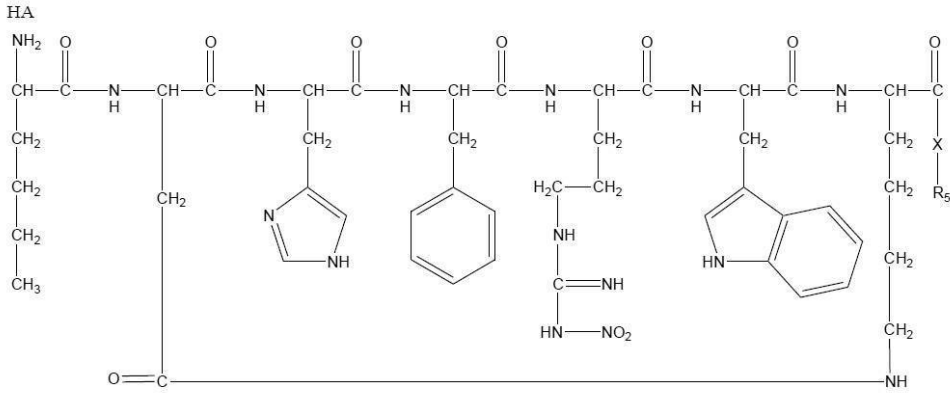
20

30

40

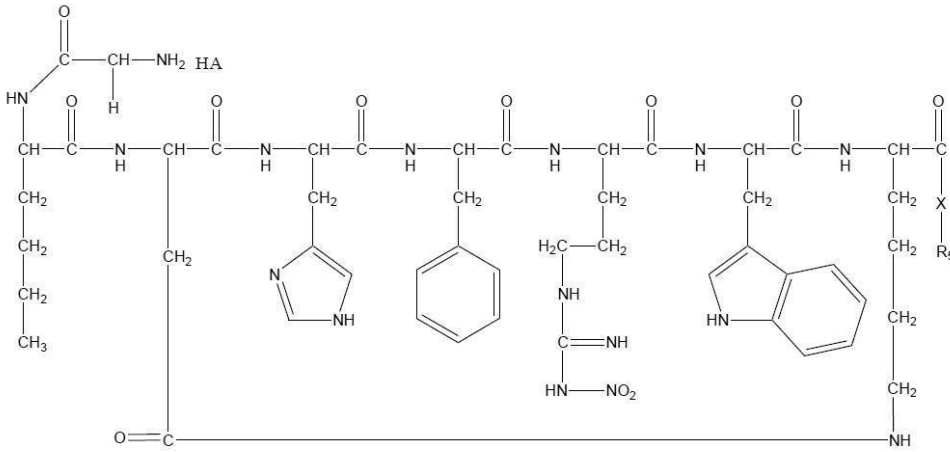
50

【化 1 4 4】



構造 884

10



構造 885

20

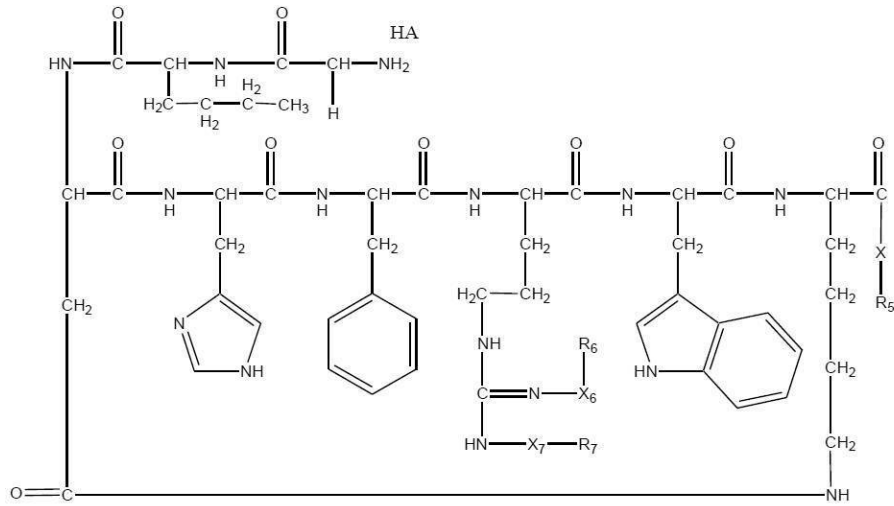
【 0 2 1 7 】

30

40

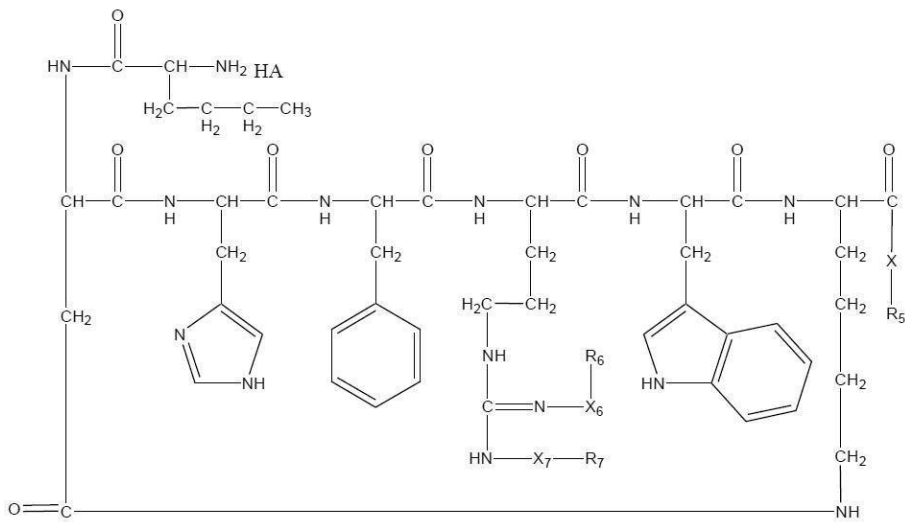
50

【化 1 4 5】



構造 886

10



構造 887

20

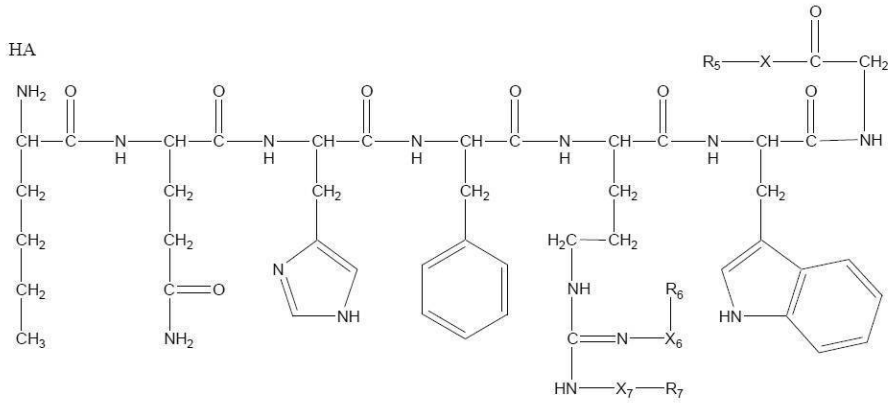
30

【 0 2 1 8 】

40

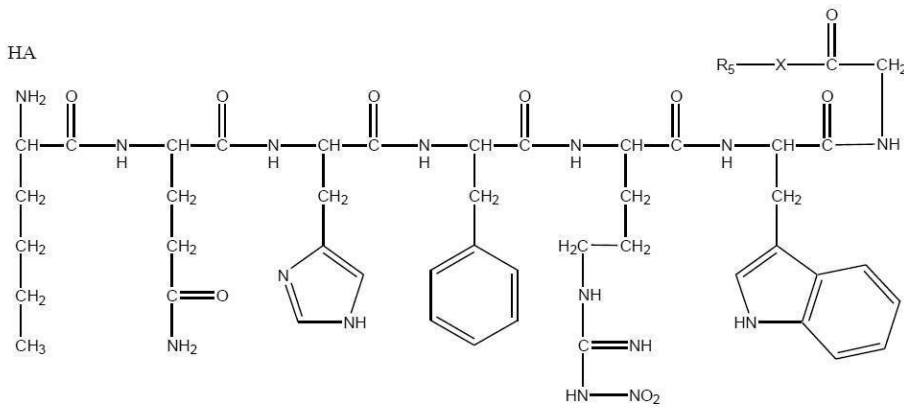
50

【化 1 4 6】



構造 888

10



構造 889

20

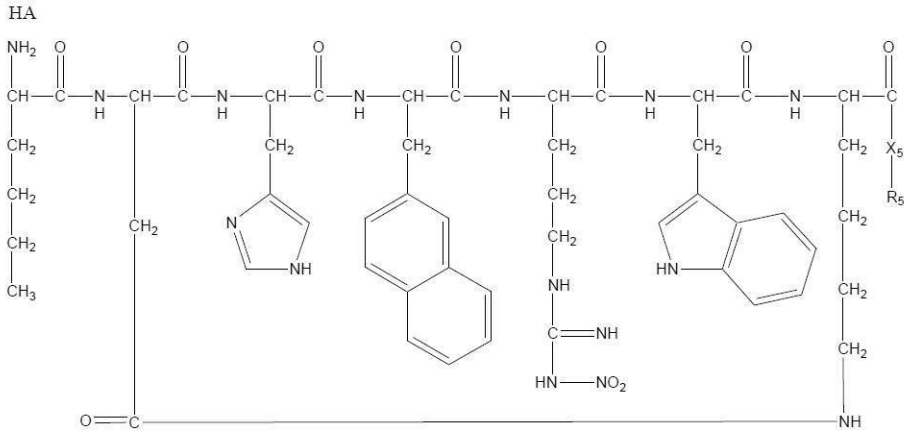
【 0 2 1 9】

30

40

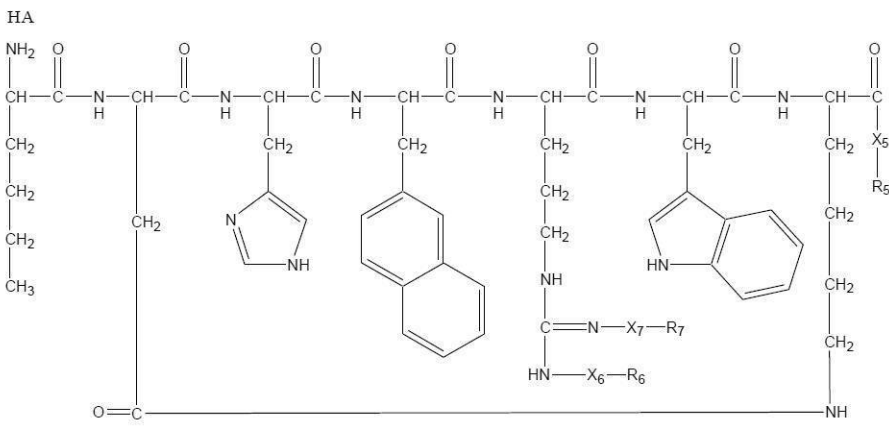
50

【化 1 4 7】



構造 890

10



構造 891

20

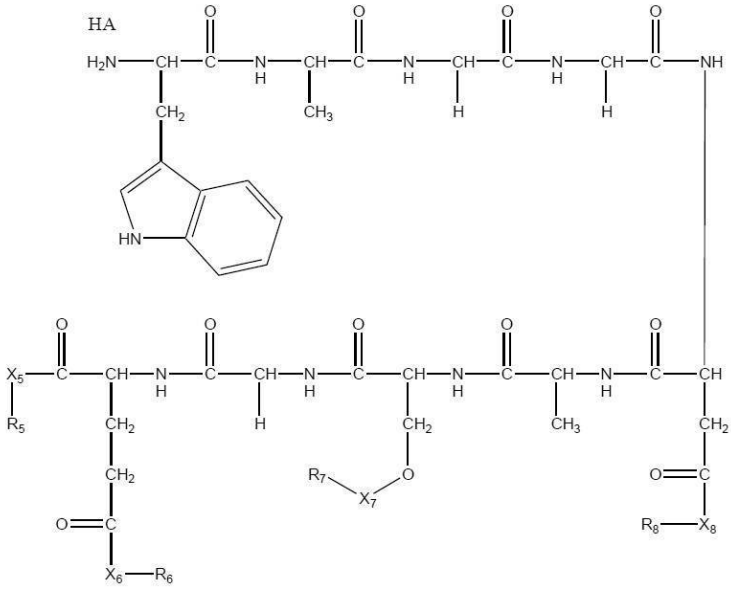
【 0 2 2 0 】

30

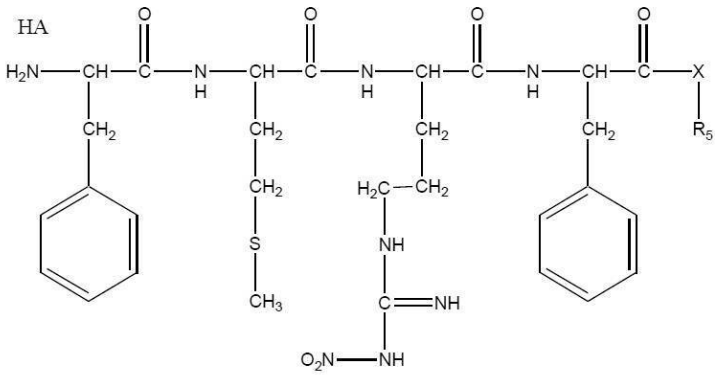
40

50

【化 1 4 8】



10



20

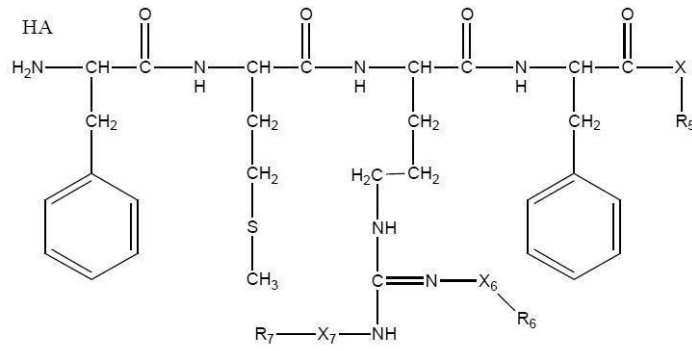
【 0 2 2 1 】

30

40

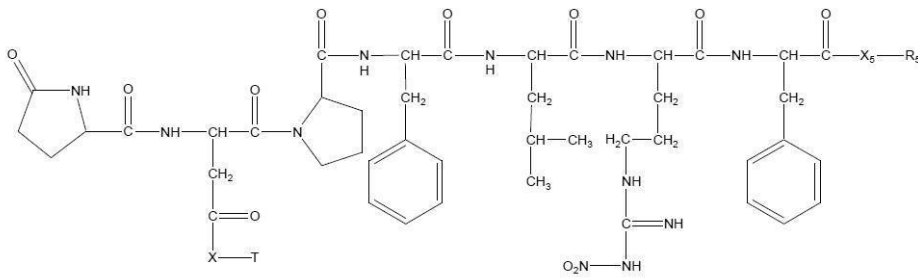
50

【化 1 4 9】



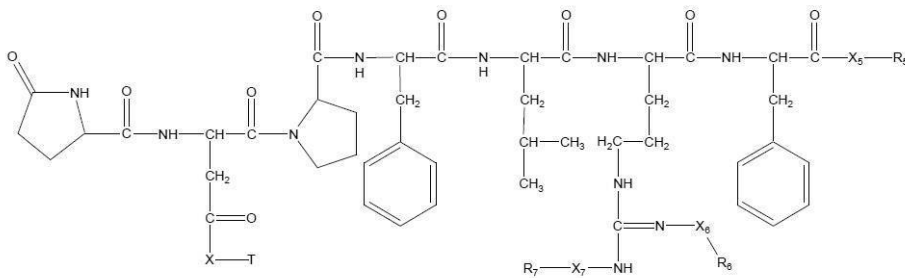
構造 894

10



構造 895

20



構造 896

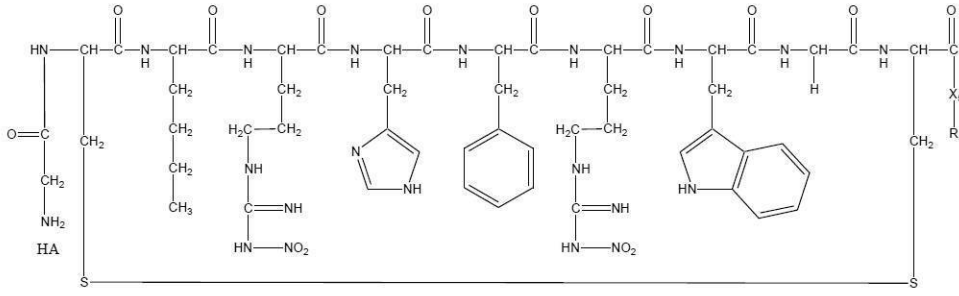
30

【 0 2 2 2】

40

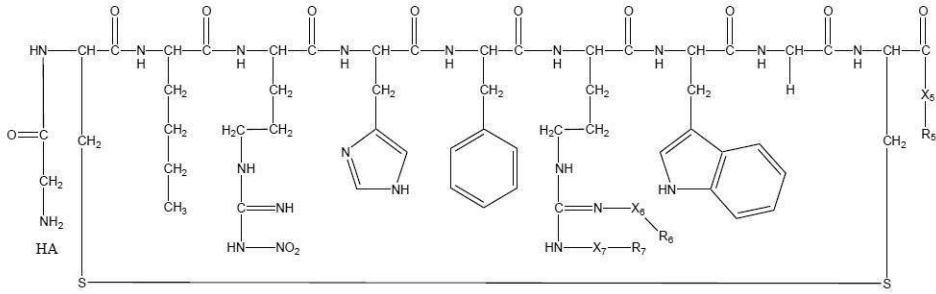
50

【化 1 5 0】



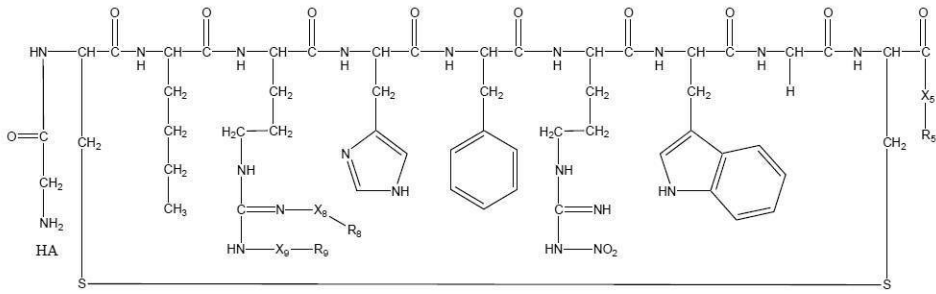
構造 897

10



構造 898

20



構造 899

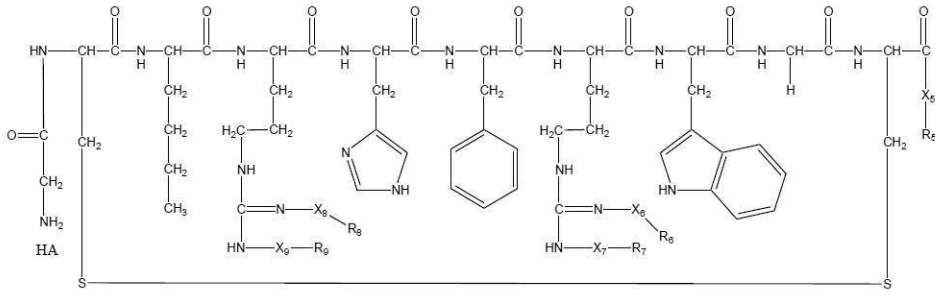
30

【 0 2 2 3 】

40

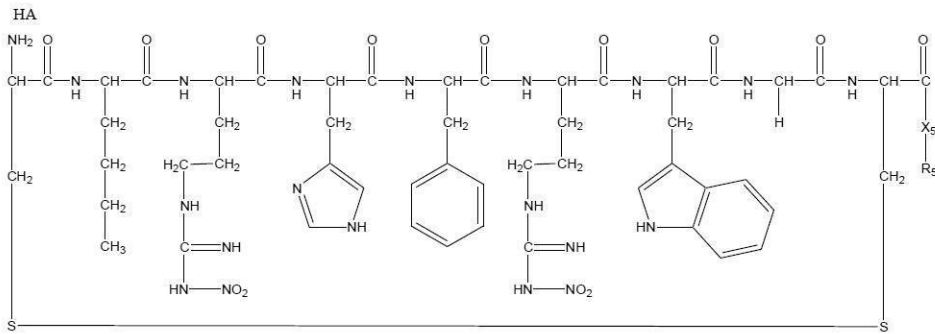
50

【化 1 5 1】



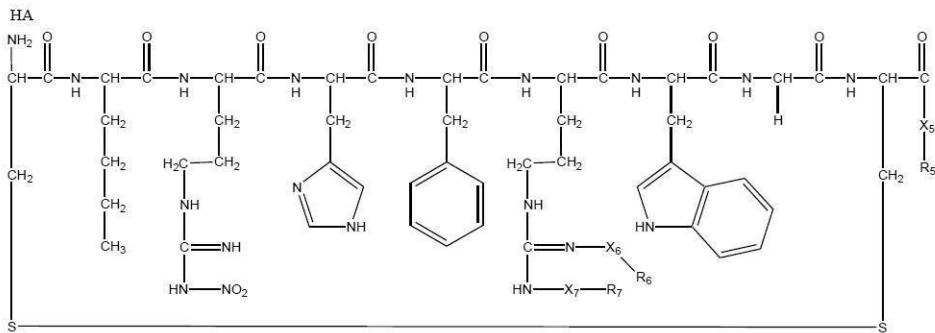
構造 900

10



構造 901

20



構造 902

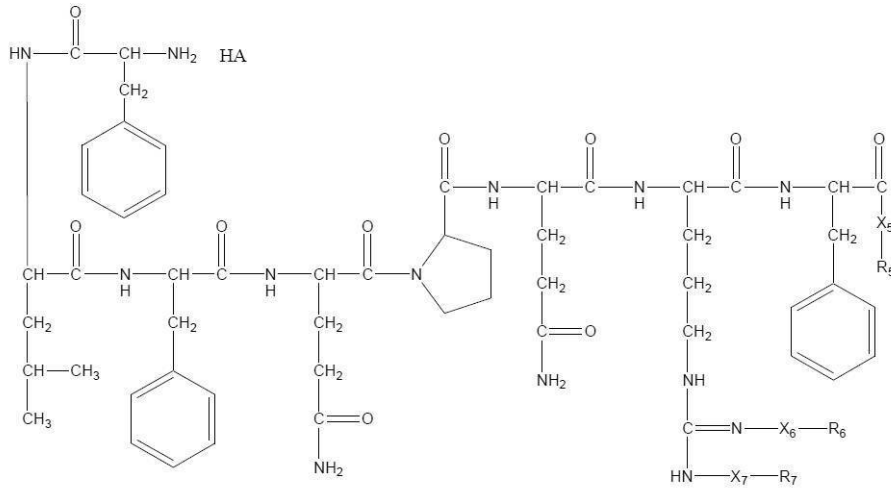
30

【 0 2 2 4】

40

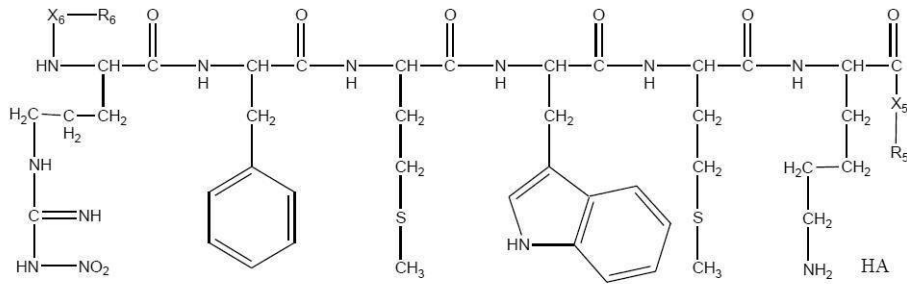
50

【化 1 5 3】



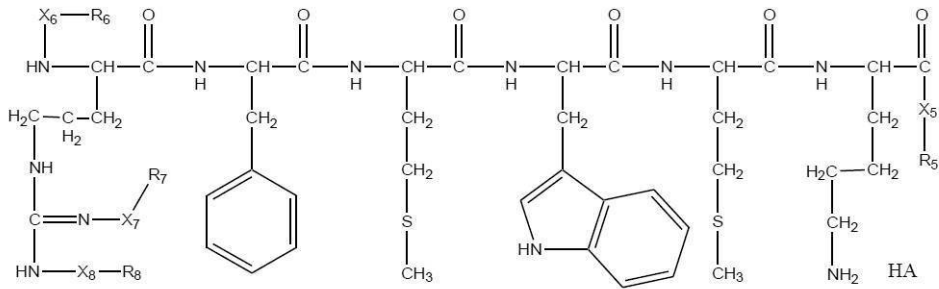
10

構造 906



20

構造 907



30

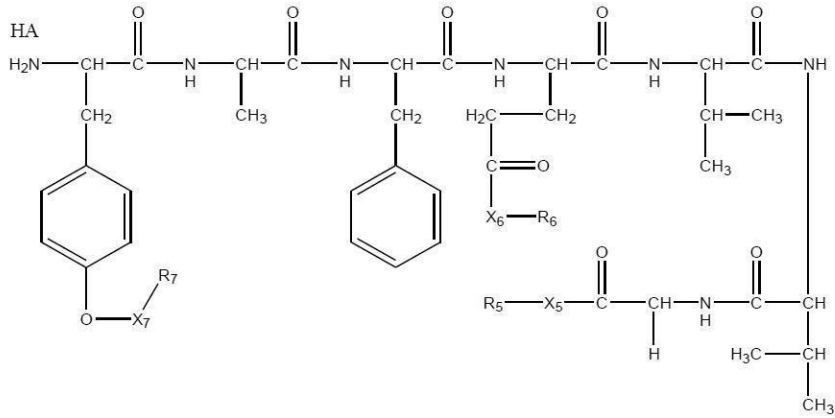
構造 908

【 0 2 2 6 】

40

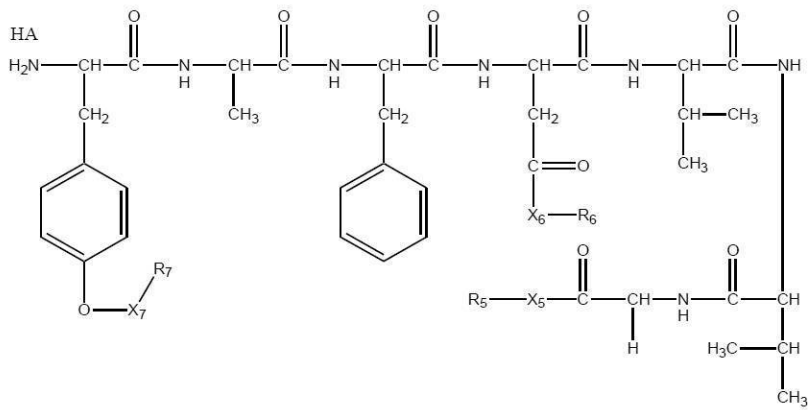
50

【化 1 5 4】



10

構造 909



20

構造 910

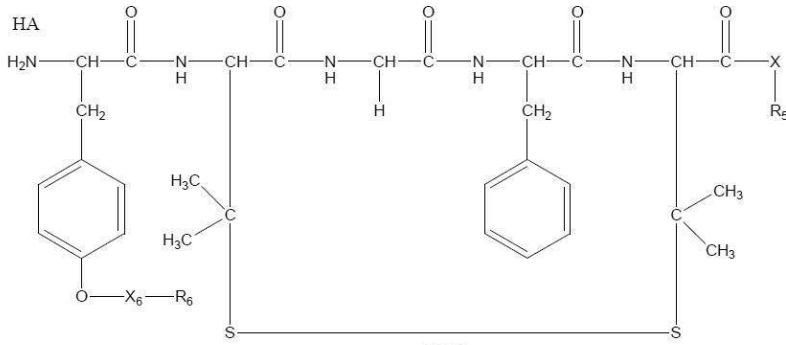
【 0 2 2 7 】

30

40

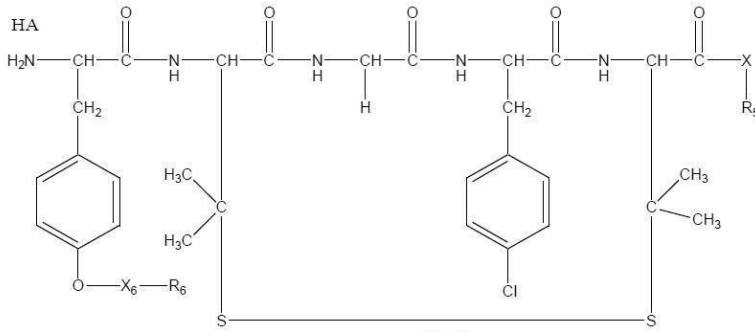
50

【化 1 5 5】



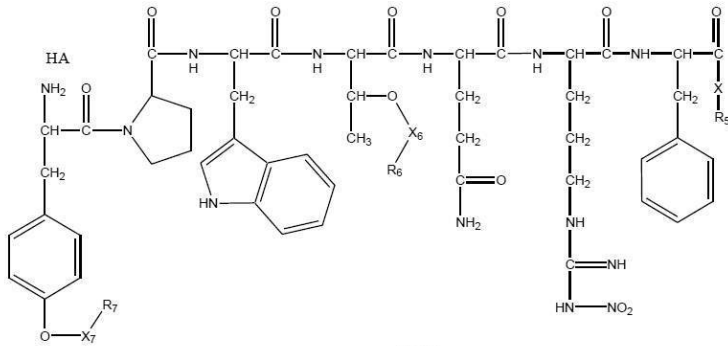
構造 911

10



構造 912

20



構造 913

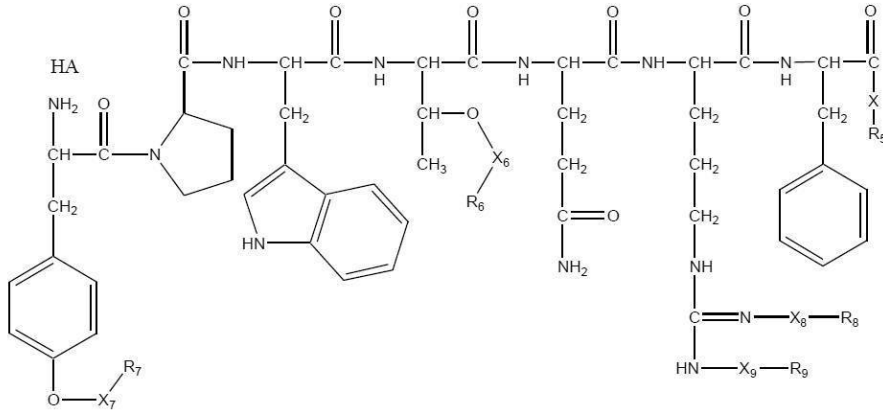
30

【 0 2 2 8 】

40

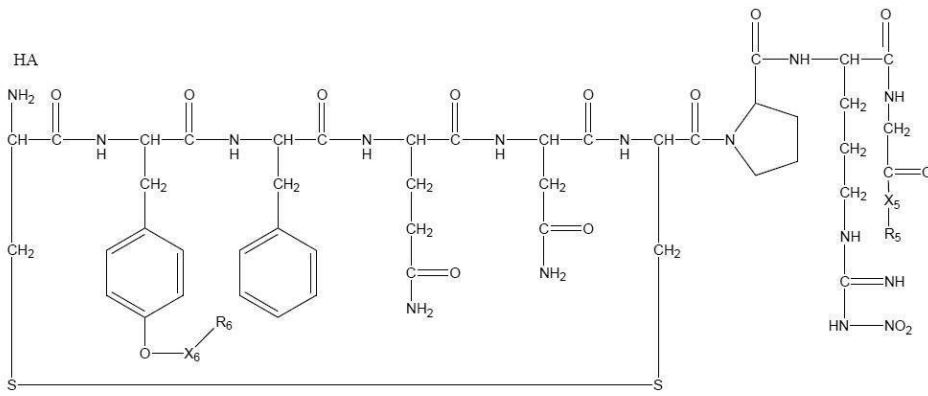
50

【化 1 5 6】



構造 914

10



構造 915

20

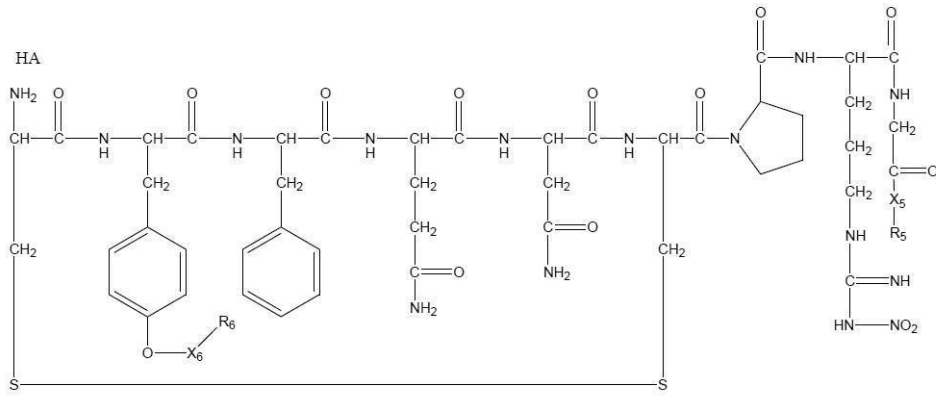
【 0 2 2 9】

30

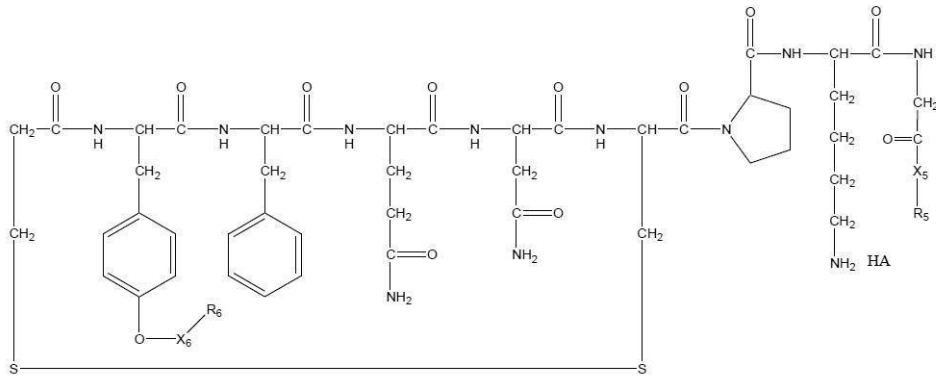
40

50

【化 1 5 7】



構造 916



構造 917

【 0 2 3 0 】

10

20

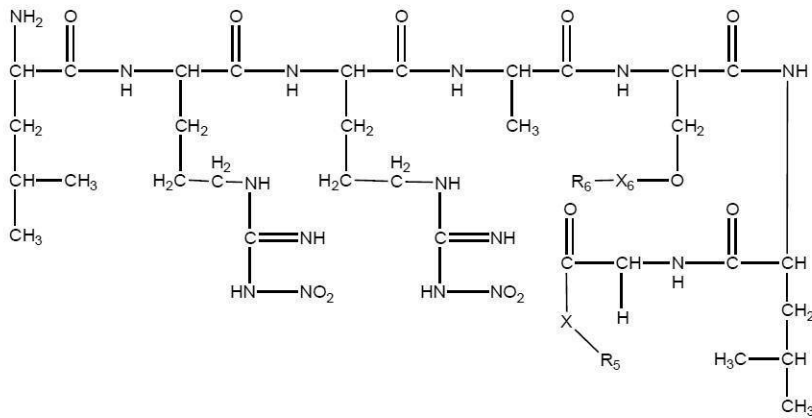
30

40

50

【化 1 5 8】

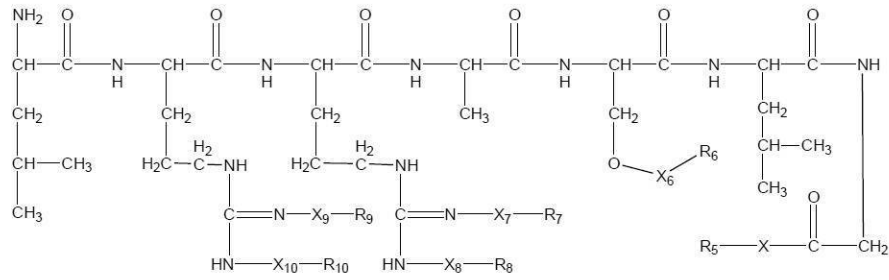
HA



10

構造 918

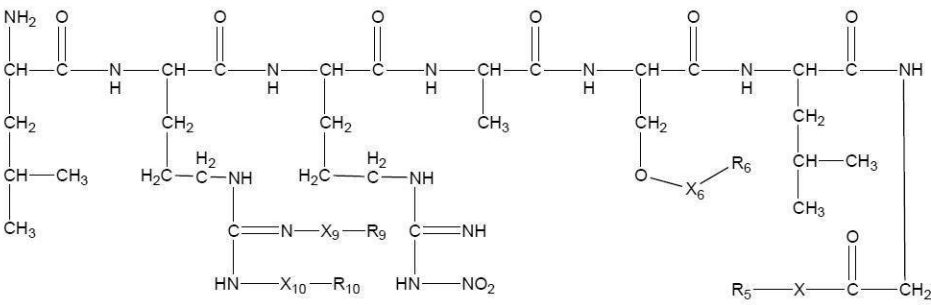
HA



20

構造 919

HA



30

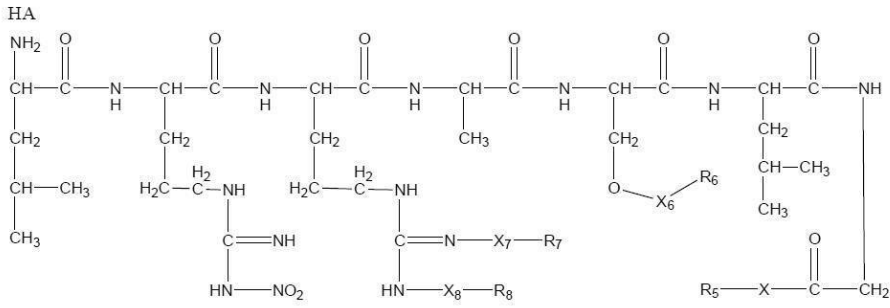
構造 920

【 0 2 3 1】

40

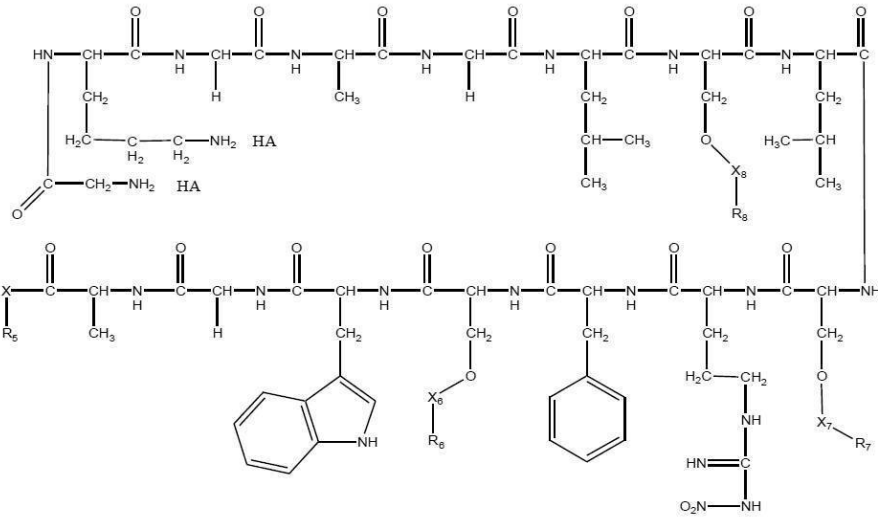
50

【化 1 5 9】



構造 921

10



構造 922

20

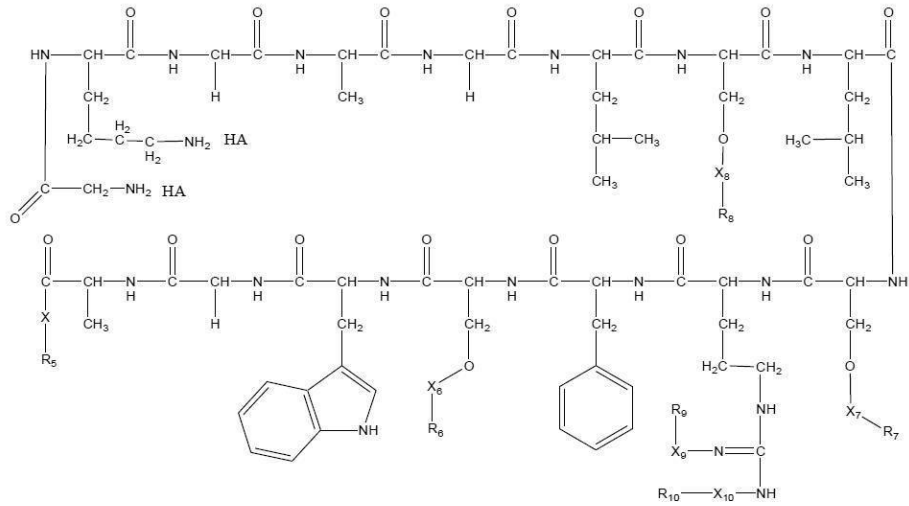
【 0 2 3 2】

30

40

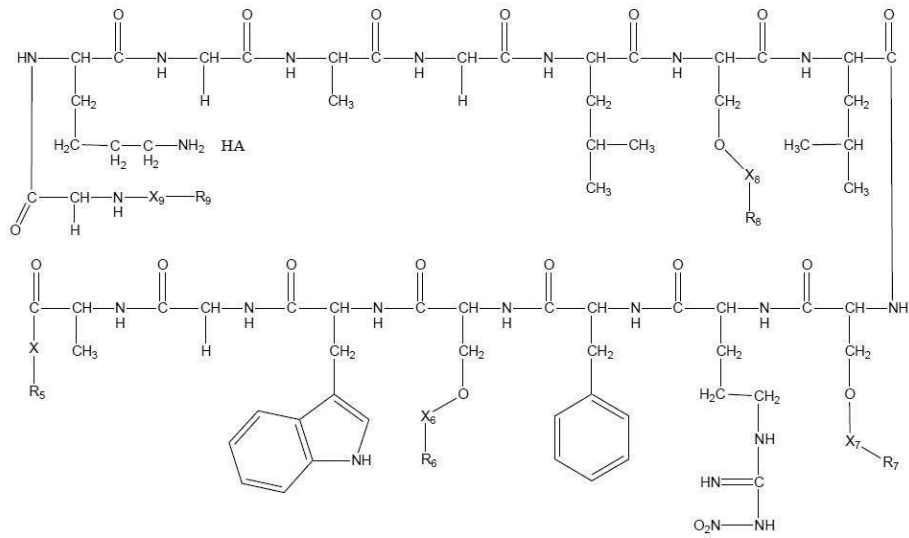
50

【化 1 6 0】



10

構造 923



20

構造 924

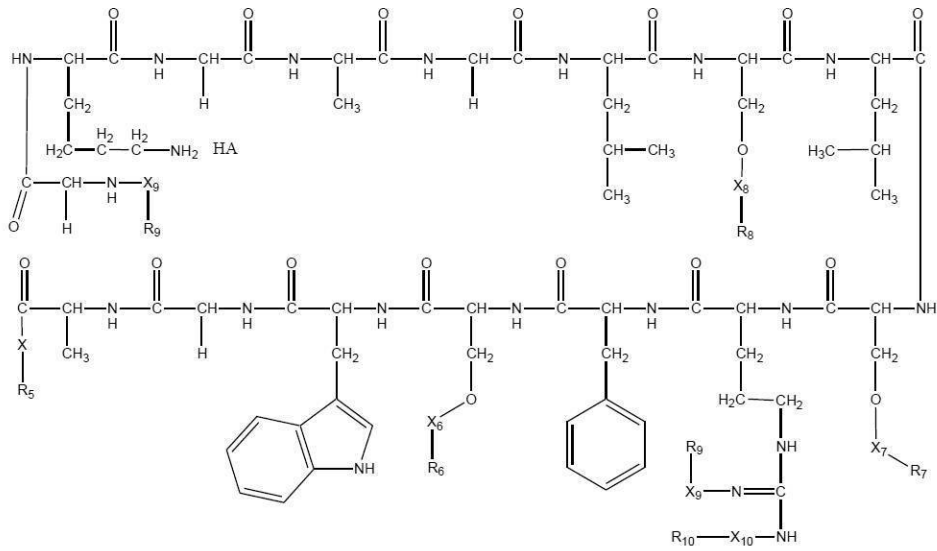
30

【 0 2 3 3】

40

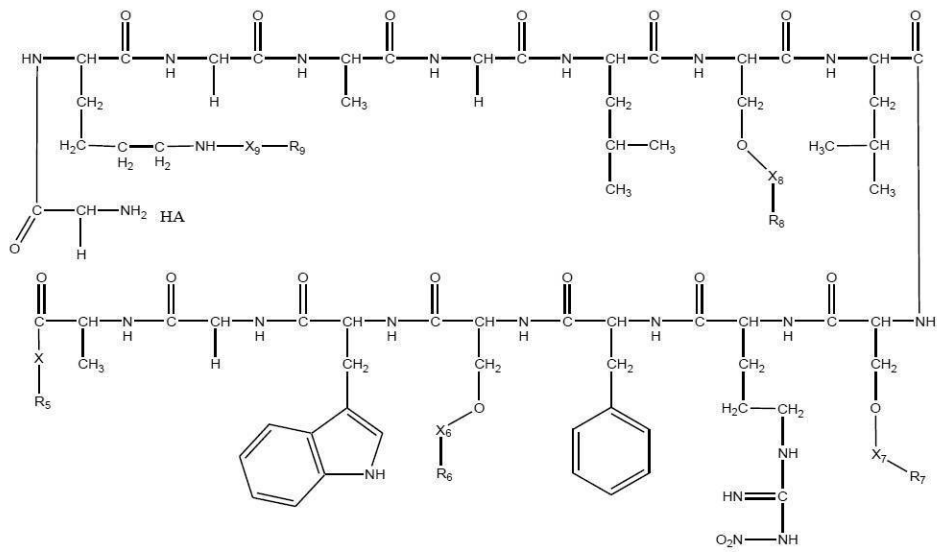
50

【化 1 6 1】



構造 925

10



構造 926

20

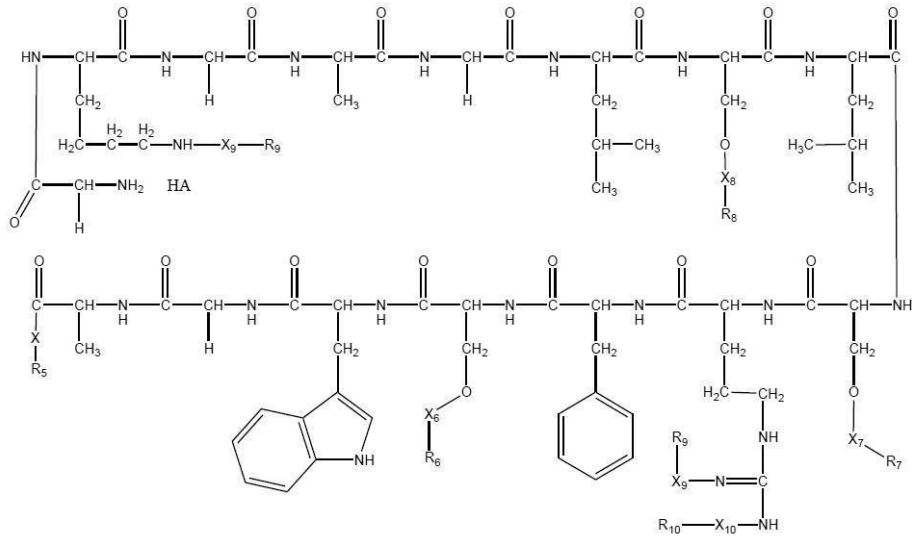
30

【 0 2 3 4】

40

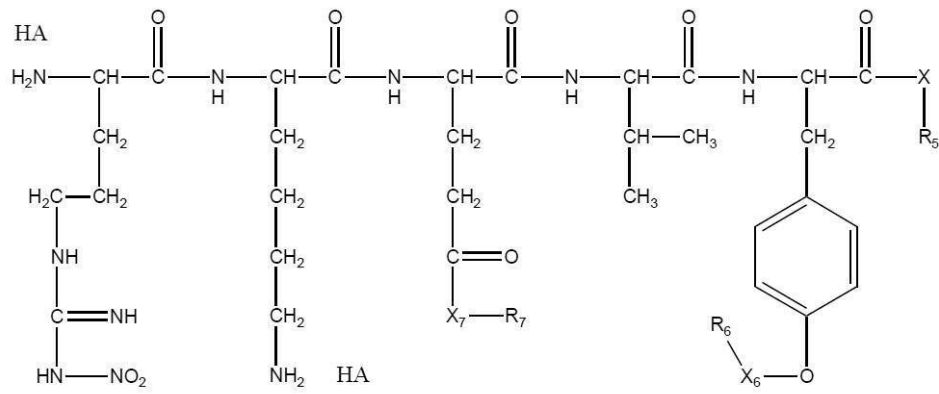
50

【化 1 6 2】



構造 927

10



構造 928

20

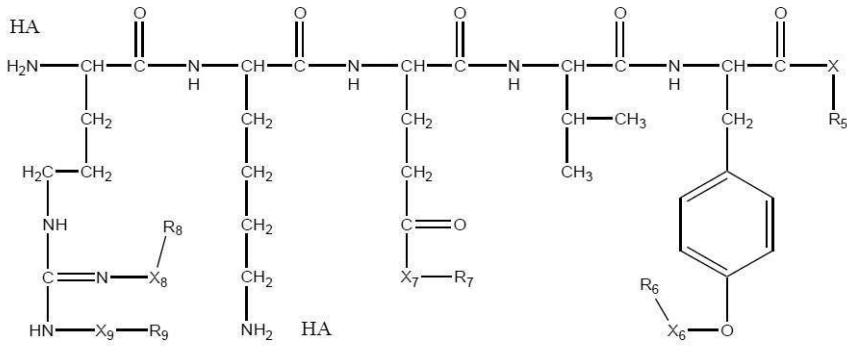
【 0 2 3 5】

30

40

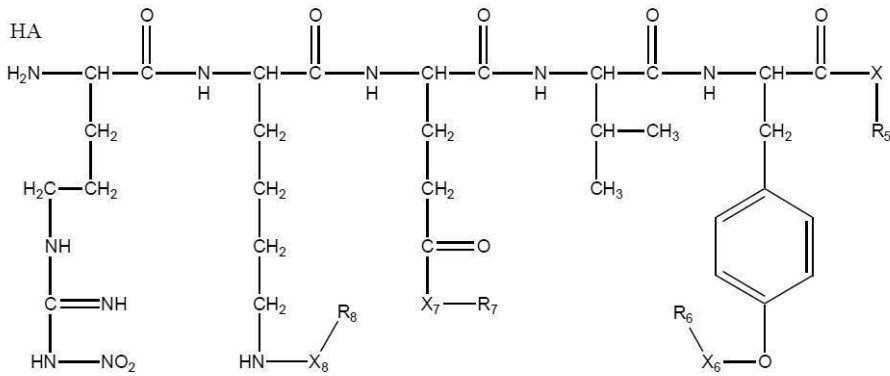
50

【化 1 6 3】



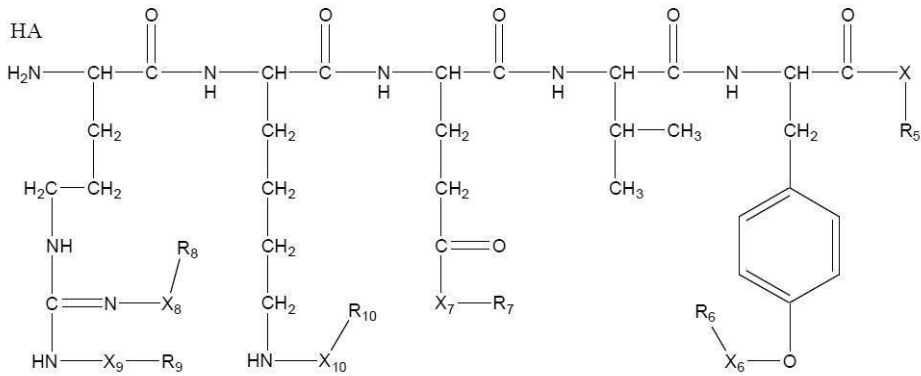
構造 929

10



構造 930

20



構造 931

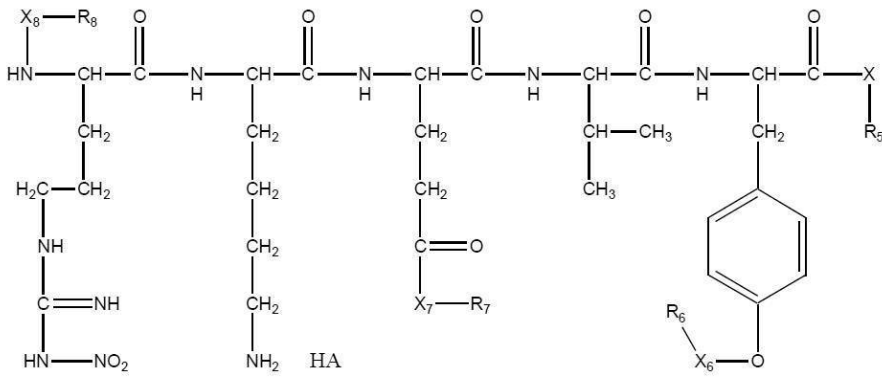
30

【 0 2 3 6】

40

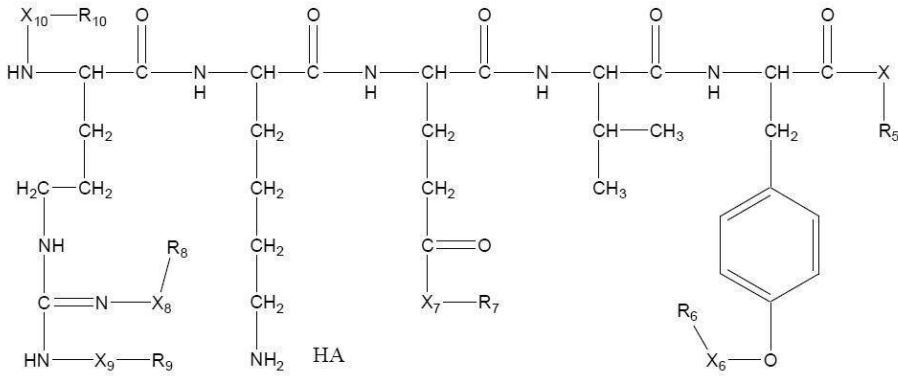
50

【化 1 6 4】



10

構造 932



20

構造 933

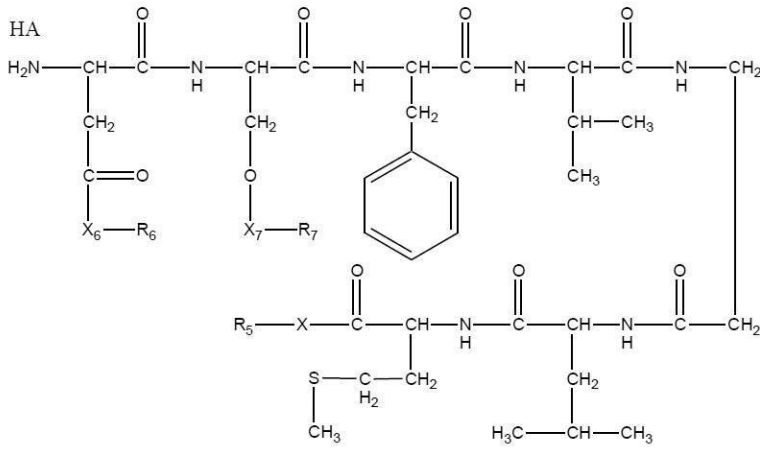
【 0 2 3 7】

30

40

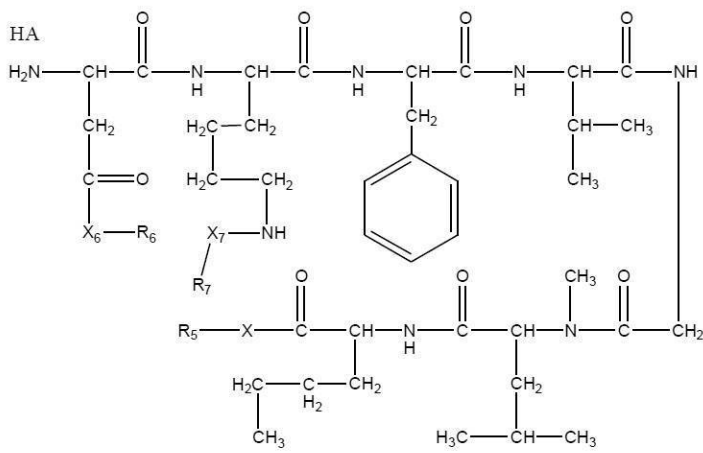
50

【化 1 6 5】



構造 934

10



構造 935

20

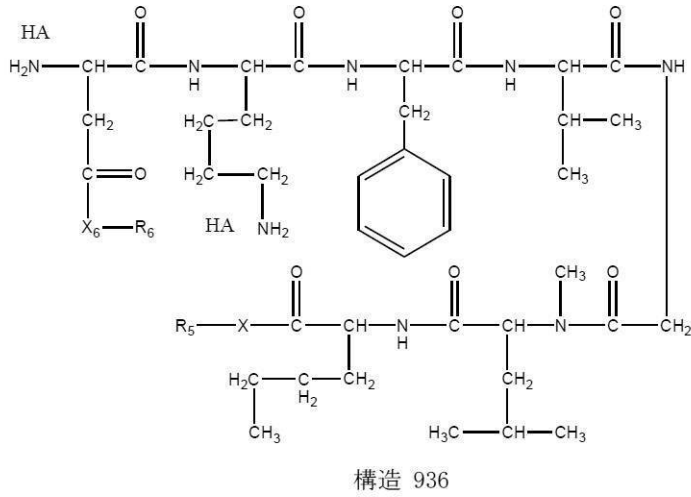
【 0 2 3 8 】

30

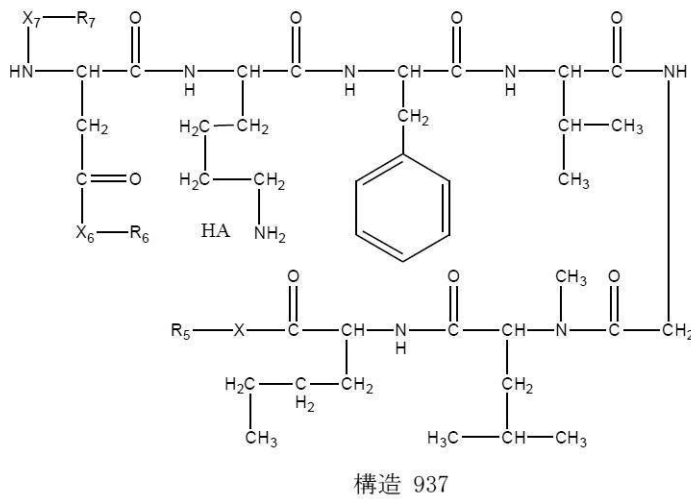
40

50

【化 1 6 6】



10



20

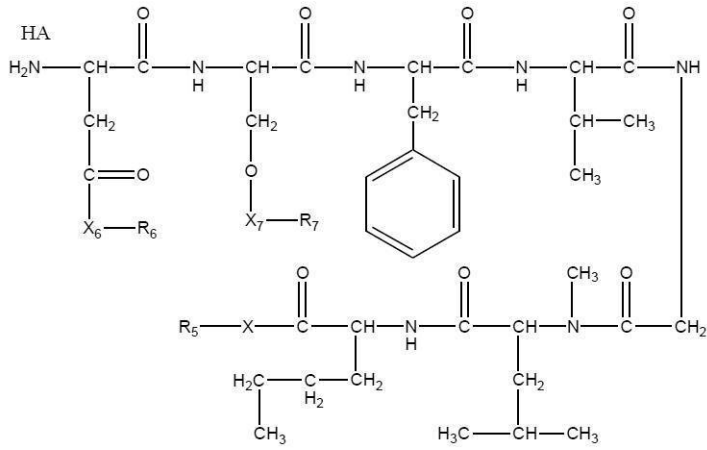
30

【 0 2 3 9 】

40

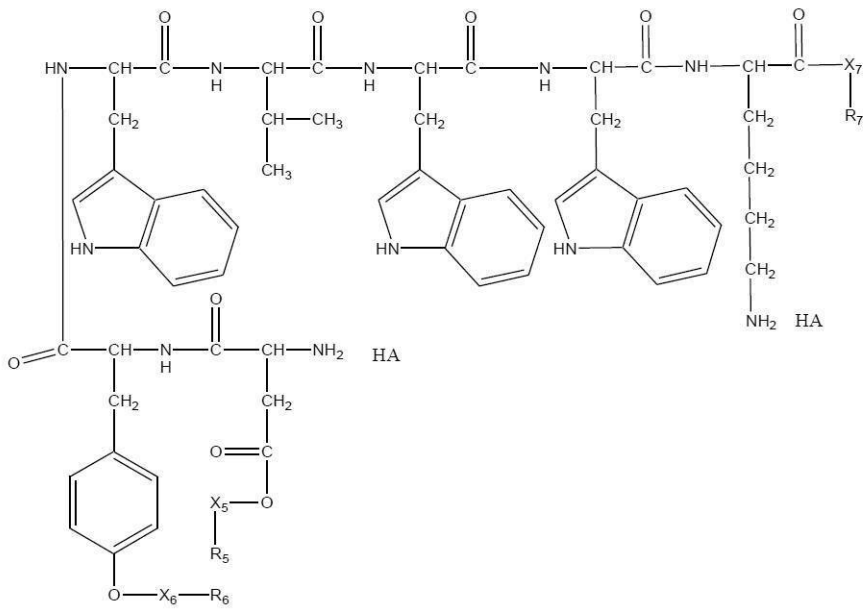
50

【化 1 6 7】



構造 938

10



構造 939

20

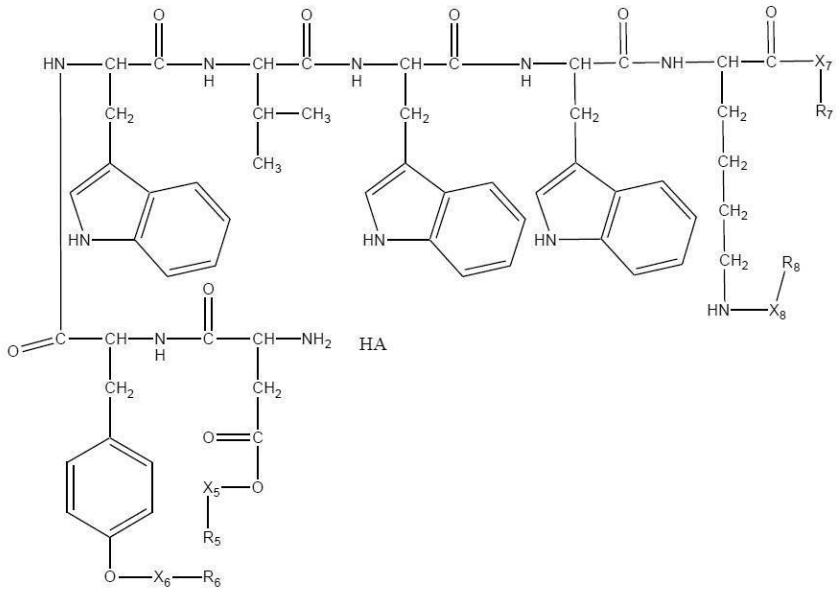
30

【 0 2 4 0】

40

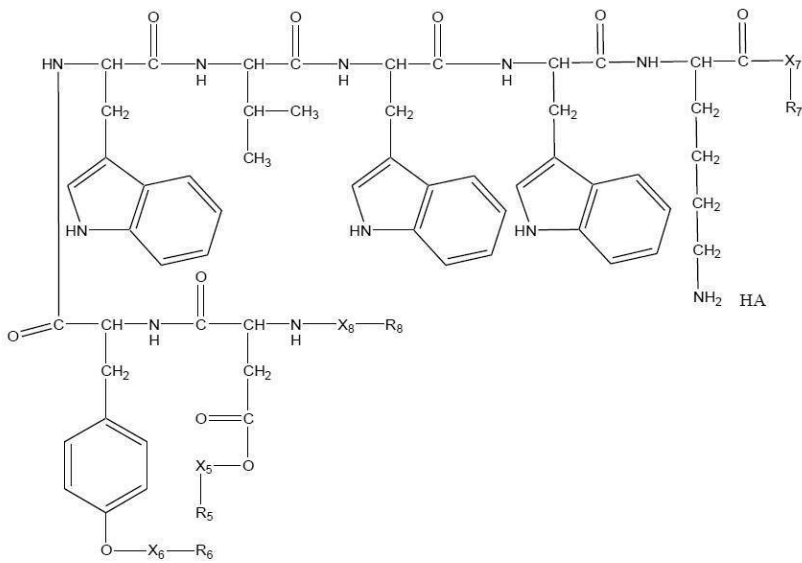
50

【化 1 6 8】



10

構造 940



20

30

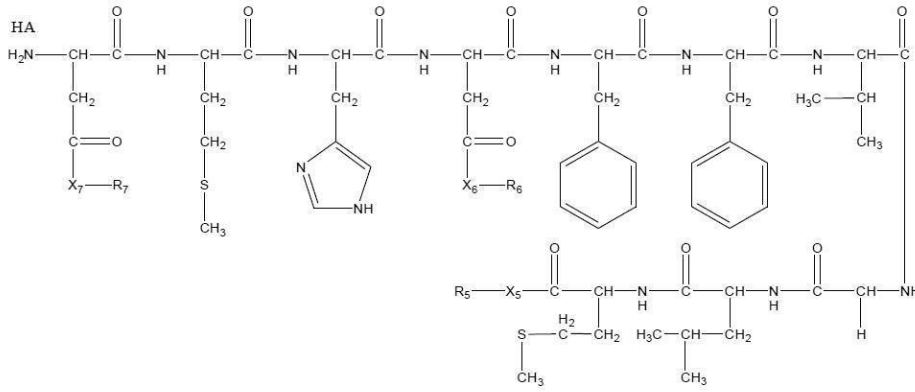
構造 941

【 0 2 4 1】

40

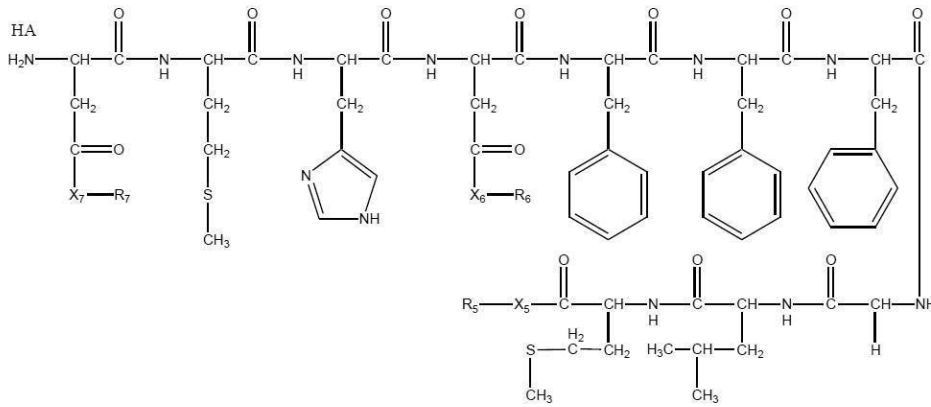
50

【化 1 6 9】



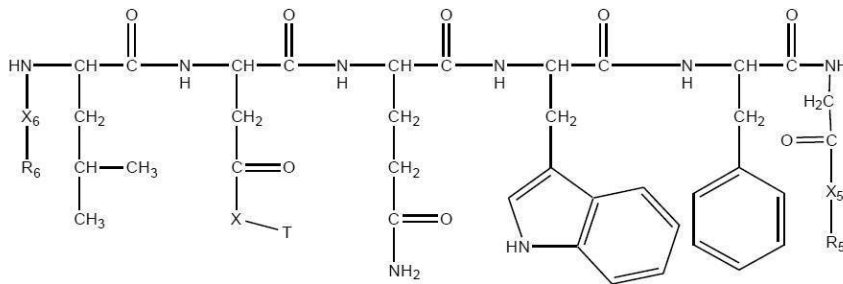
10

構造 942



20

構造 943



構造 944

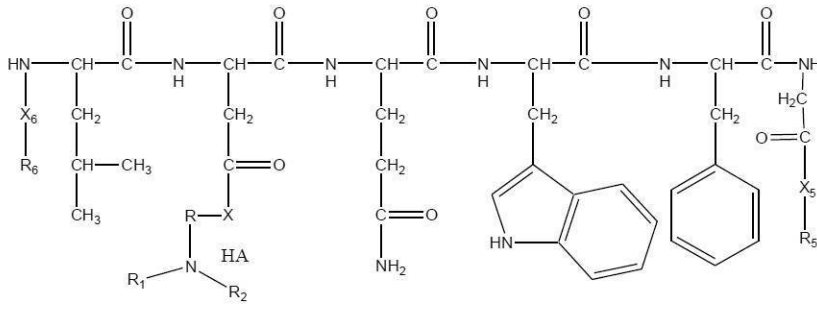
30

【 0 2 4 2 】

40

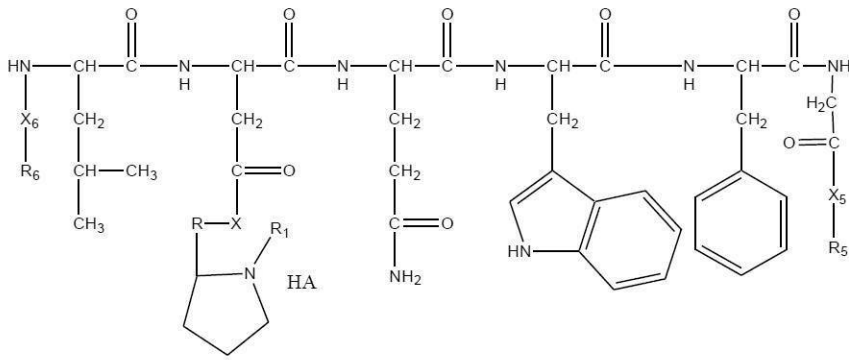
50

【化 1 7 0】



構造 945

10



構造 946

20

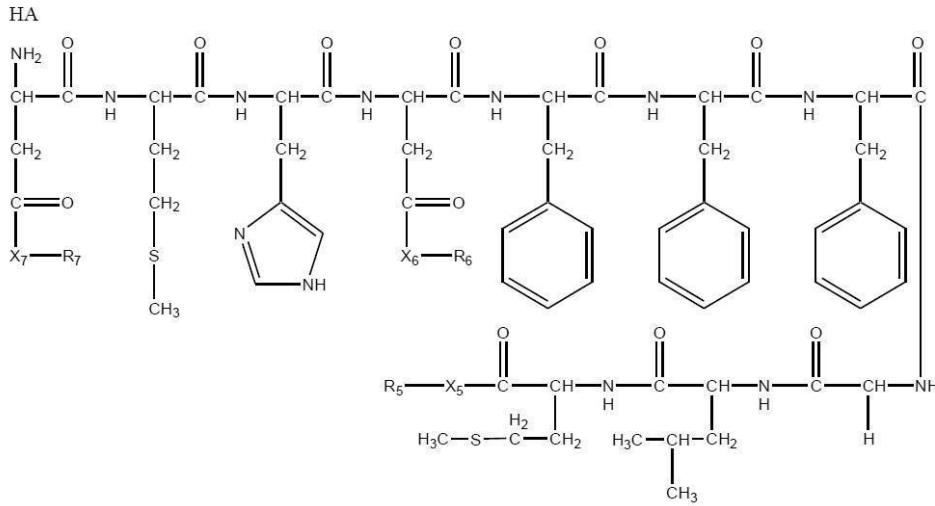
【 0 2 4 3】

30

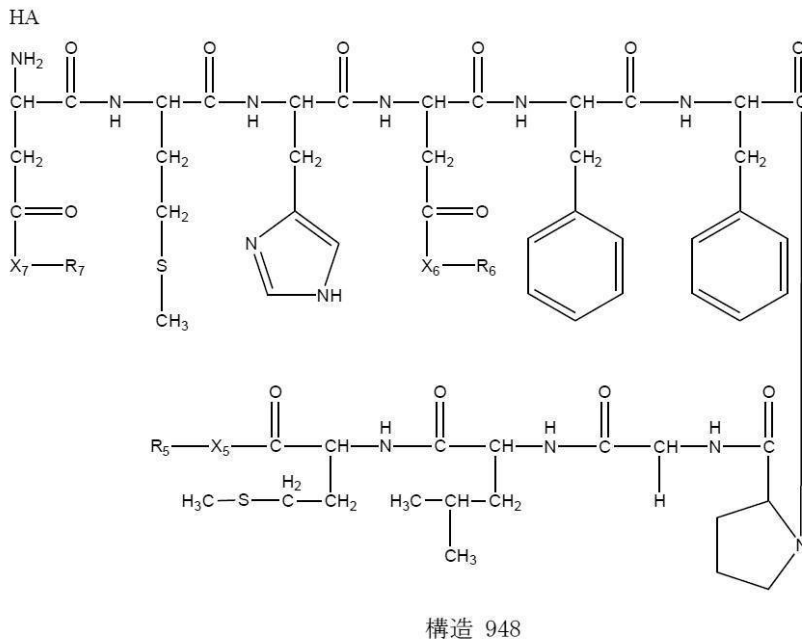
40

50

【化 1 7 1】



10



20

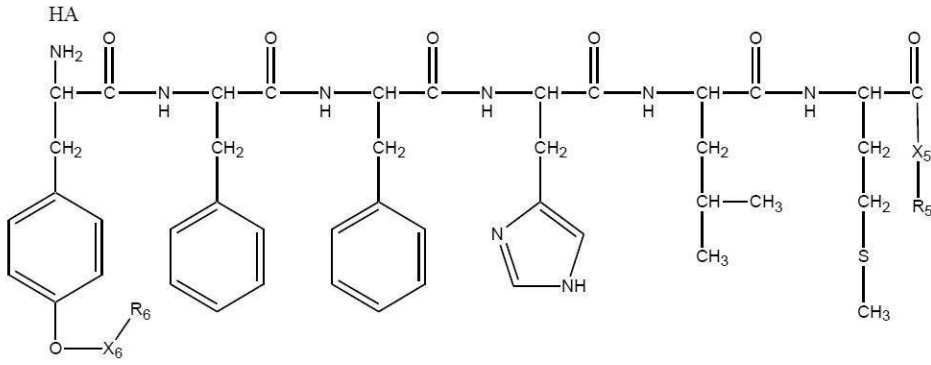
30

【 0 2 4 4 】

40

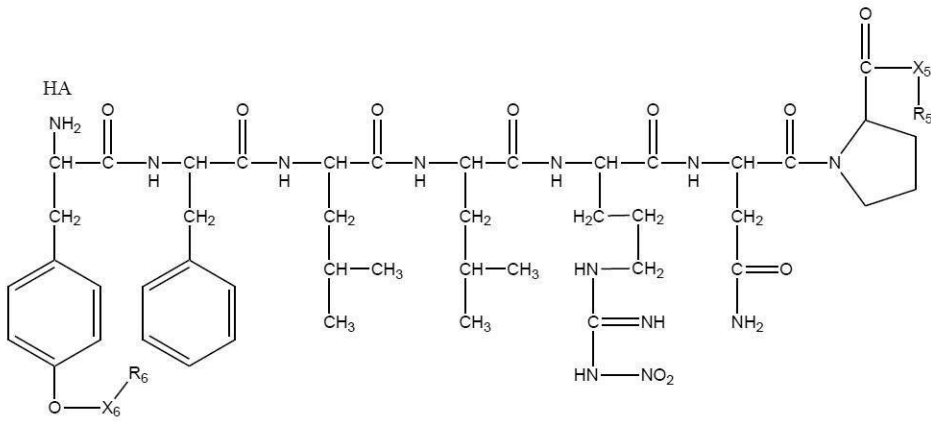
50

【化 1 7 2】



構造 949

10



構造 950

20

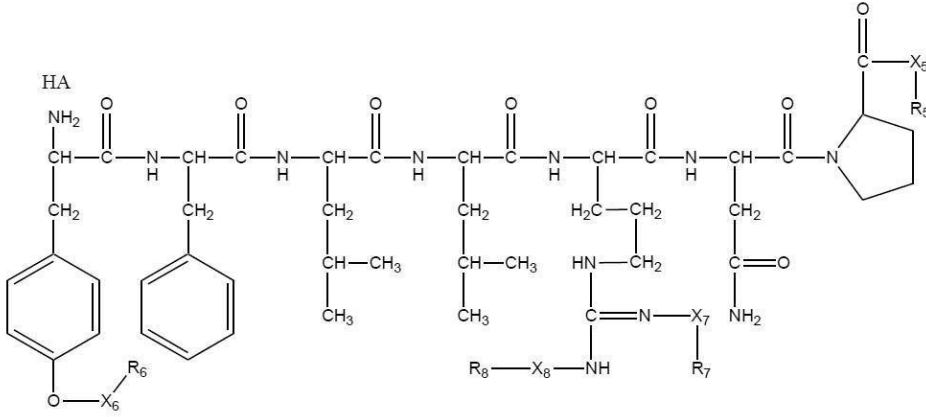
【 0 2 4 5】

30

40

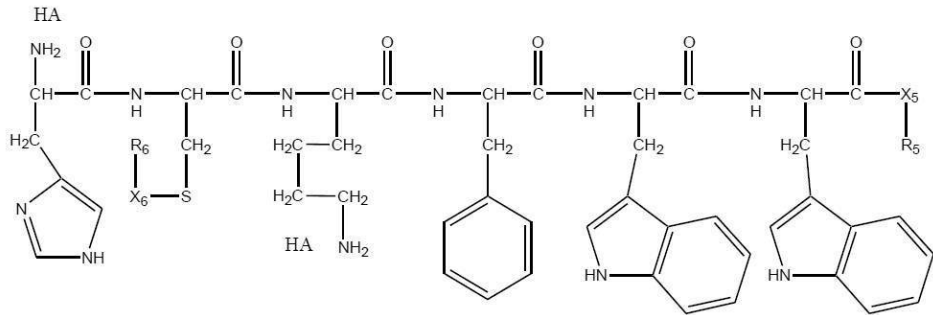
50

【化 1 7 3】



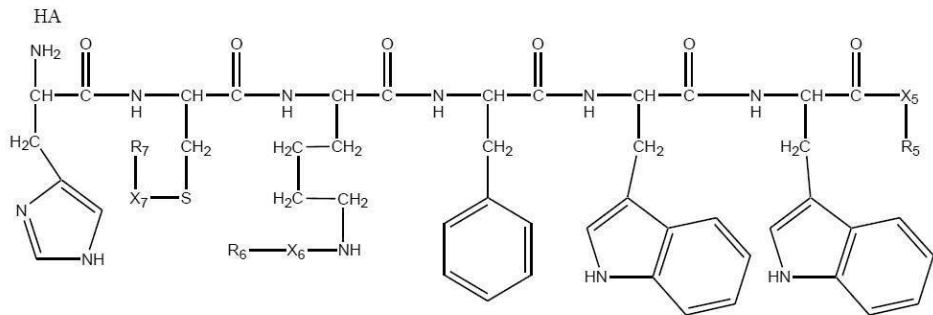
構造 951

10



構造 952

20



構造 953

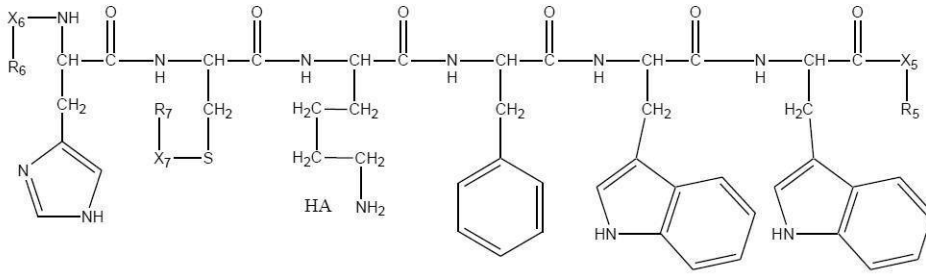
30

【 0 2 4 6】

40

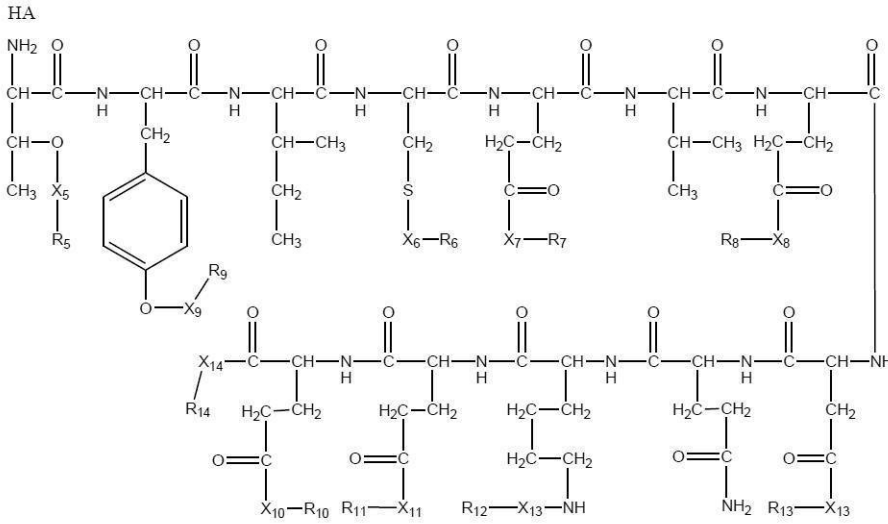
50

【化 1 7 4】



構造 954

10



構造 955

20

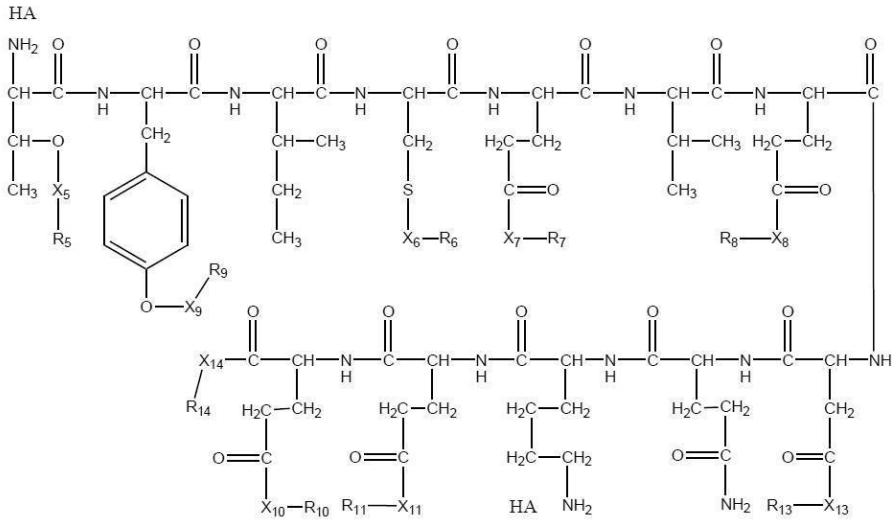
【 0 2 4 7】

30

40

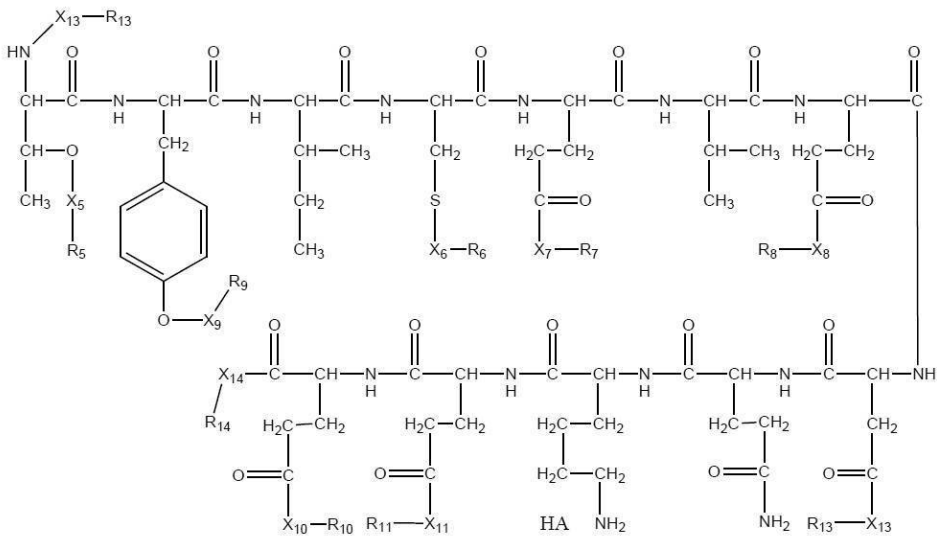
50

【化 1 7 5】



構造 956

10



構造 957

20

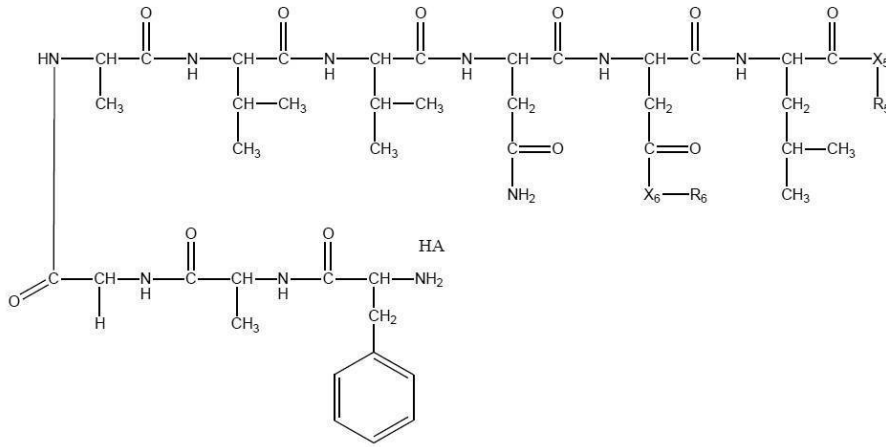
30

【 0 2 4 8 】

40

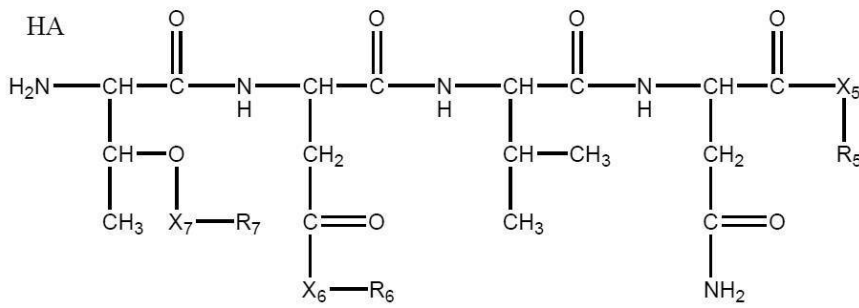
50

【化 1 7 6】



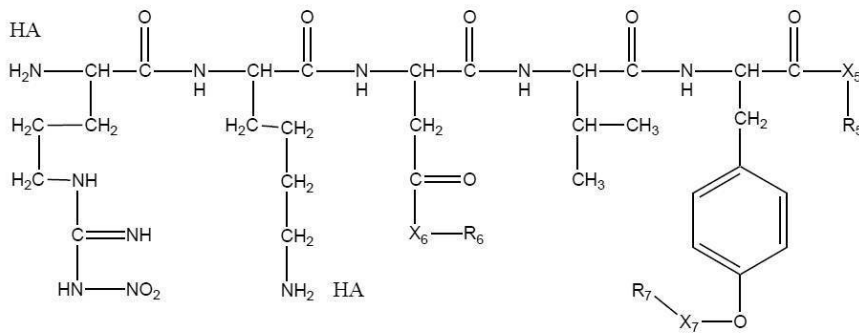
10

構造 958



20

構造 959



30

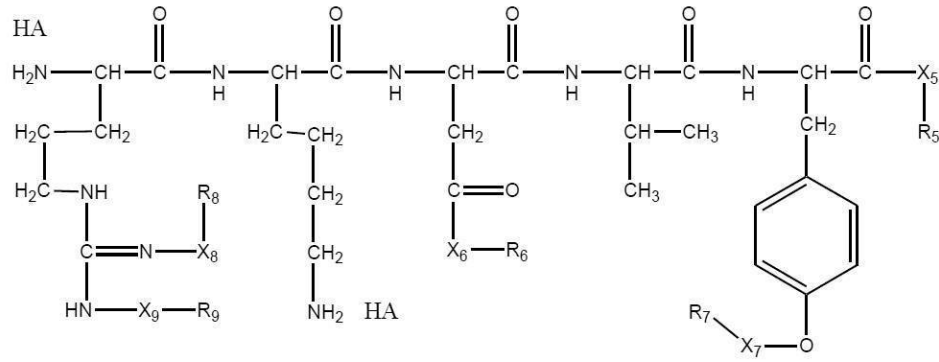
構造960

【 0 2 4 9】

40

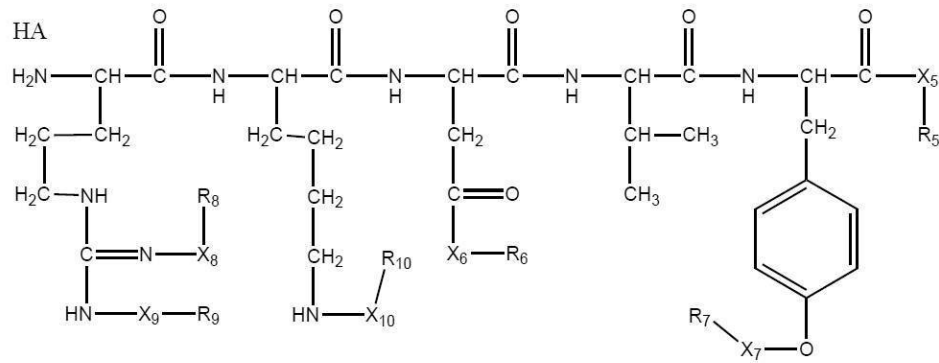
50

【化 1 7 7】



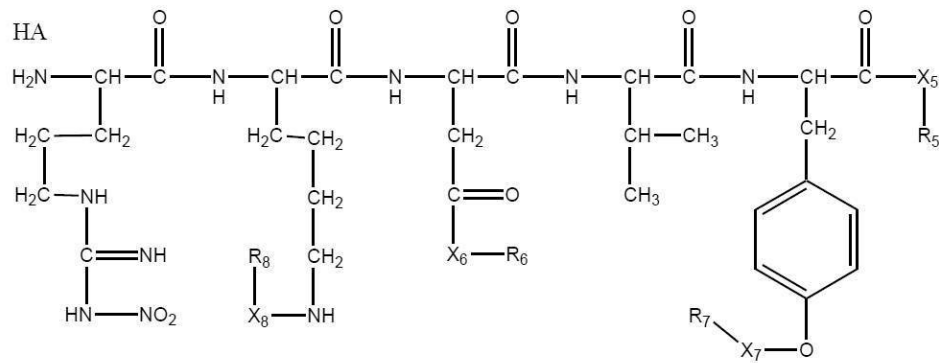
10

構造 961



20

構造 962



30

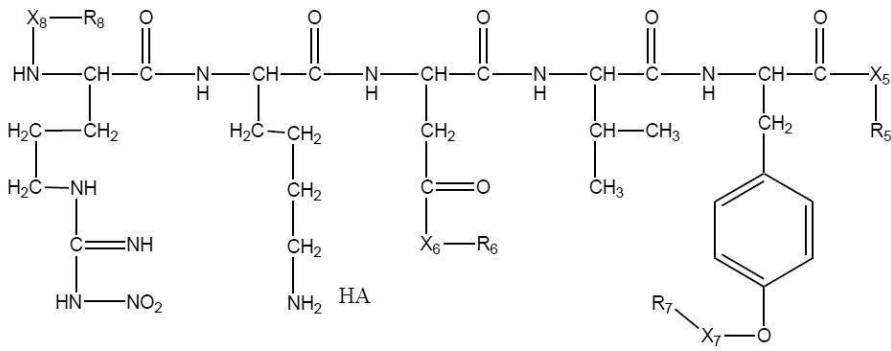
構造 963

【 0 2 5 0 】

40

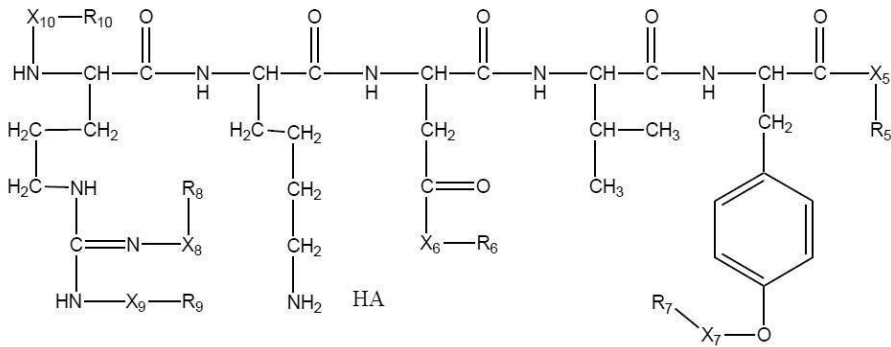
50

【化 1 7 8】



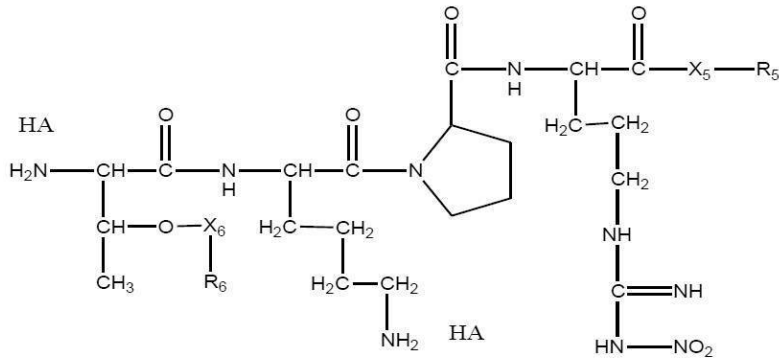
構造 964

10



構造 965

20

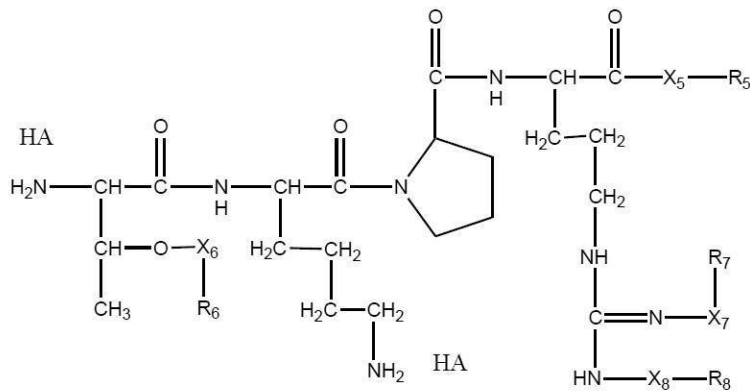


構造 966

30

【 0 2 5 1】

【化 1 7 9】



構造 967

40

50

【0252】

式中、

Xは、なし、O、C=O、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)OCHR₁O、OC(=O)OCHR₁S、S、SC(=O)、C(=O)S、OC(=O)SCHR₁O、SC(=O)OCHR₁O、NH、NR₆、及びNR₆-C(=O)Oからなる群から選択され、

【0253】

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、X₉、X₁₀、X₁₁、X₁₂、X₁₃、X₁₄、及びX₁₅は、独立して、なし、O、C=O、OC(=O)、C(=O)O、OC(=O)OCHR₁O、OC(=O)OCHR₁S、S、SC(=O)、C(=O)S、OC(=O)SCHR₁O、SC(=O)OCHR₁O、NH、NR₆、NR₆-C(=O)O、H、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃CH₂CH₂CH₂、CH₃CH₂CH(CH₃)、CH₃CO、R₅CO、CH₃CS、R₅CS、CH₃OCO、R₅OCO、CH₃OCS、CH₃O、CH₃S、CH₃NH、R₅OCS、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロシクロアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルケニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキルオキシル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキルオキシル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアリール残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロアリール残基からなる群から選択され、

【0254】

Y₁は、H、F、Br、Cl、I、CH₃、CH₃O、CF₃、OR₇、CF₃O、及びR₅Oからなる群から選択され、

Y₂は、H、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、及び4-ヨードフェニルからなる群から選択され、

Y₃は、H、フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル、及び4-ヨードフェニルからなる群から選択され、

【0255】

Y₄は、H、F、Br、Cl、I、CH₃、CF₃、OR₇、及びCH₃Oからなる群から選択され、

Y₅は、H、CH₃CO、C₂H₅CO、及びC₃H₇COからなる群から選択され、

Y₆は、H、F、Br、Cl、I、CH₃、CF₃、OR₇、及びCH₃Oからなる群から選択され、

Y₇は、H、F、Br、Cl、I、CH₃、CF₃、OR₇、及びCH₃Oからなる群から選択され、

【0256】

HAは、薬学的に許容可能な酸であり、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸、硫酸、重亜硫酸、リン酸、亜リン酸、ホスホン酸、イソニコチン酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カブロン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、尿酸、パントテン酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、ゲンチジン酸、フマル酸、グルコン酸、グルカロン酸(glucaronic acid)、サッカリン酸、ギ酸、安息香酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びパモ酸からなる群から選択されてもよく、

【0257】

Rは、なし、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルケニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置

換のシクロアルキル残基、シクロアルケニル残基、又はシクロアルキニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロシクロアルキル残基又はヘテロシクロアルケニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルコキシル残基又はアルケニルオキシル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のペルフルオロアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のハロアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアリール残基、並びに1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロアリール残基からなる群から選択され、ここで、R中の任意のCH₂は、O、S、P、NR₆、又はあらゆる他の薬学的に許容可能な基、及びそれらのあらゆる組合せで更に置き換えられてもよく、Rの例として、CH₂、CHR₅、CHR₅CH₂、CH₂CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂であり、

10

【0258】

R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、R₆′、R₇、R₇′、R₈、R₈′、R₉、R₉′、R₁₀、R₁₀′、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、及びR₁₅は、独立して、H、CH₃CO、R₅CO、CH₃CS、R₅CS、CH₃OCO、R₅OCO、CH₃OCS、CH₃O、CH₃S、CH₃NH、R₅OCS、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルケニル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキニル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキル、シクロアルケニル、又はシクロアルキニル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロシクロアルキル又はヘテロシクロアルケニル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルコキシル又はアルケンオキシル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキルオキシル又はシクロアルケニルオキシル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアリール、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロアリール、並びにそれらのあらゆる組合せからなる群から選択され、

20

【0259】

R₅は、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルケニル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキニル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロシクロアルキル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルコキシル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキルオキシル、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアリール、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロアリール、並びにそれらの残基からなる群から選択され、

30

【0260】

Zは、CH₂=C、CH=CH、C=C、CONH、CSNH、COO、OCO、COS、COCH₂、又はCH₂COを表し、

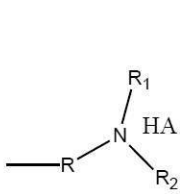
親薬物又は輸送用単位における全ての水素を、薬学的特性、化学的特性、及び物理的特性を大幅に変化させずに、重水素と置き換えることができ、

Tは、例えば、プロトン化アミン基、特に薬学的に許容可能な置換及び非置換の第一級アミン基、薬学的に許容可能な置換及び非置換の第二級アミン基、並びにプロトン化形の薬学的に許容可能な置換及び非置換の第三級アミン基からなる群から選択される輸送用単位である。Tの例は、構造T-1、構造T-2、構造T-3、構造T-4、構造T-5、構造T-6、構造T-7、構造T-8、構造T-9、構造T-10、構造T-11、及び構造T-12である：

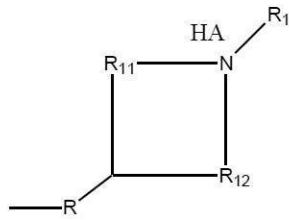
40

【0261】

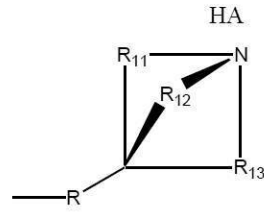
【化 1 8 0】



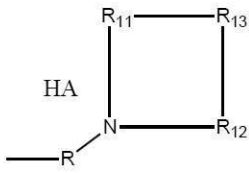
構造T-1



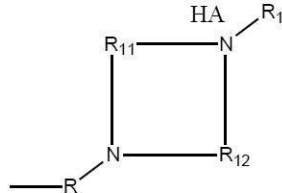
構造T-2



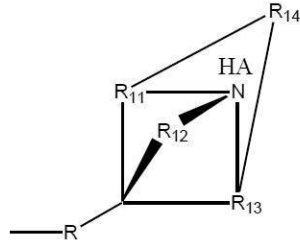
構造T-3



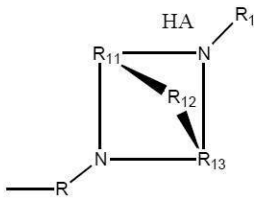
構造T-4



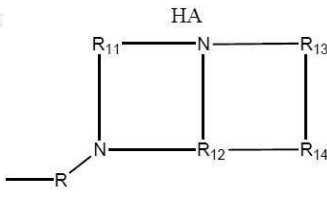
構造T-5



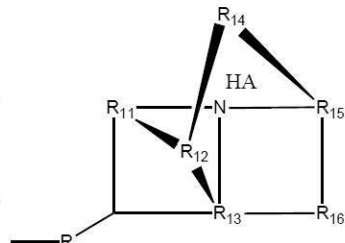
構造T-6



構造T-7



構造T-8



構造T-9

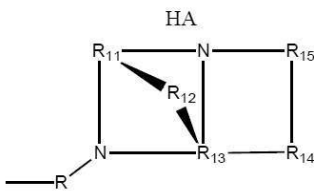
10

20

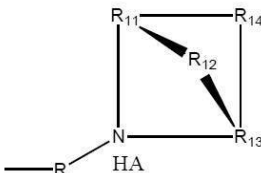
30

【 0 2 6 2】

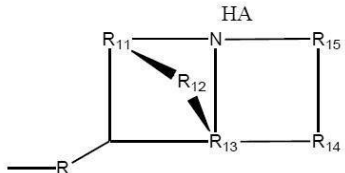
【化 1 8 1】



構造T-10



構造T-11



構造T-12

40

【 0 2 6 3】

式中、 R_1 及び R_2 は、上記定義の通りであり、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、及び R_{16} は、なし、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルケニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルキニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のシクロアルキル残基、シクロアルケニル残基、又はシクロアルキニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロシクロアルキル残基又はヘテロシクロアルケニル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアルコキシル残基又はアルケンオキシル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のペルフルオロアルキル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のハロアルキ

50

ル残基、1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のアリール残基、並びに1個～12個の炭素原子を有する置換及び非置換のヘテロアリール残基からなる群から選択され、ここで、R中の任意のCH₂は、O、S、P、NR₆、又はあらゆる他の薬学的に許容可能な基、及びそれらのあらゆる組合せで更に置き換えることができ、親薬物又は輸送単位における全ての水素を、薬学的特性、化学的特性、及び物理的特性を大幅に変化させずに、重水素と置き換えることができる。

【0264】

本明細書において使用される場合に、「薬学的に許容可能な塩」という用語は、被験体における適用に安全である本発明の化合物の塩を意味する。薬学的に許容可能な塩としては、本発明の化合物中に存在する酸性基又は塩基性基の塩が挙げられる。薬学的に許容可能な酸付加塩としては、限定されるものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩(acid phosphate)、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩(glucaronate)、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香

酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、及びパモ酸塩(すなわち、1,11-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩))が挙げられる。本発明の或る特定の化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成することができる。好適な塩基塩としては、限定されるものではないが、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、及びジエタノールアミン塩が挙げられる。薬学的に許容可能な塩に関する概要については、BERGE ET AL., 66 J. PHARM. SCI. 1-19

(1977)(引用することにより本明細書の一部をなす)を参照してください。

【0265】

当業者により理解されるように、上記で定義された構造は、共有結合形成の原理に反することなく安定した化合物のみを包含する。

【0266】

II. 医薬組成物の再構成溶液の安定性を改善する方法

予想外にも、一般的なエステル化合物又はアンモニウム化合物とは異なり、溶液中でのHPDの安定性は、溶液のpH値、濃度、及び温度によって大きく変動する一方で、アミン基と塩を形成する酸、及びアミン基上の置換基は、安定性に対して僅かな影響しか及ぼさないことを見出した。結果を以下に示す。

【0267】

1. 安定性に対する濃度の影響

表1: 1当量の酢酸ナトリウムを含むH-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl塩の濃度が50%のエタノール中で25にて安定性に対して及ぼす影響

【表1】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	98.1	98.2	98.5	98.6	98.7	98.7	98.6	98.6	98.8	98.6	98.7	98.7
30日目での純度(%)	55.5	65.7	91.1	96.8	97.3	97.6	97.7	97.5	97.7	97.5	97.5	97.7
90日目での純度(%)	22.2	31.3	77.3	93.2	94.9	95.2	95.2	95.3	95.3	95.1	95.1	95.3
180日目での純度(%)	0	9.6	58.6	87.8	90.5	91.7	91.6	91.7	91.8	91.5	91.6	91.8

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0268】

表2：1当量の酢酸ナトリウムを含むH-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩の濃度が50%のエタノール中で25℃にて安定性に対して及ぼす影響

【表2】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	98.1	98.2	98.5	98.6	98.7	98.7	98.6	98.6	98.8	98.6	98.7	98.7
30日目での純度(%)	63.6	78.7	93.3	97.5	98.2	98.3	98.3	98.3	98.3	98.4	98.3	98.3
90日目での純度(%)	31.2	49.3	81.9	95.4	97.6	97.7	97.6	97.7	97.6	97.8	97.7	97.6
180日目での純度(%)	10.3	25.6	68.6	92.2	95.2	95.5	95.4	95.6	95.3	95.7	95.5	95.5
360日目での純度(%)	0	5.1	47.9	84.5	91.9	92.3	92.1	92.3	92.0	92.4	92.3	92.2

10

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0269】

表3：1当量の酢酸ナトリウムを含むH-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HBr塩の濃度が50%のエタノール中で25℃にて安定性に対して及ぼす影響

【表3】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	98.0	98.1	98.3	98.4	98.5	98.5	98.5	98.5	98.4	98.5	98.5	98.5
30日目での純度(%)	63.9	78.9	93.4	97.5	98.2	98.3	98.2	98.3	98.3	98.2	98.2	98.2
90日目での純度(%)	33.9	50.3	82.8	95.6	97.9	98.0	97.9	98.0	97.8	97.8	97.8	98.0
180日目での純度(%)	12.3	28.6	69.6	93.5	95.8	95.9	95.7	95.9	95.6	95.8	95.8	95.9
360日目での純度(%)	0	8.1	49.5	86.3	92.5	93.1	92.3	92.7	92.8	92.6	92.5	92.6

30

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HBr塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0270】

表4：1当量の酢酸ナトリウムを含むH-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・クエン酸塩の濃度が50%のエタノール中で25℃にて安定性に対して及ぼす影響

40

50

【表 4】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	98.1	98.2	98.3	98.4	98.5	98.6	98.5	98.6	98.6	98.5	98.5	98.6
30日目での純度(%)	63.1	78.5	93.3	97.6	98.1	98.3	98.2	98.3	98.4	98.3	98.3	98.4
90日目での純度(%)	31.2	49.9	81.1	95.3	97.7	97.9	97.8	98.0	98.0	98.1	98.0	98.0
180日目での純度(%)	11.0	28.2	67.8	93.2	95.3	95.7	95.6	95.9	95.7	95.6	95.5	95.9
360日目での純度(%)	0	7.8	47.9	85.6	92.2	92.8	92.7	92.9	92.8	92.7	92.6	92.8

10

H - Val - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH (CH₃)₂ ・ クエン酸塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0 . 1 % 以下である場合には不安定であった。

【 0 2 7 1 】

表 5 : 1 当量の酢酸ナトリウムを含む H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH₂CH₃ ・ HCl 塩の濃度が 5 0 % のエタノール中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 5】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	98.3	98.4	98.5	98.8	98.9	98.9	98.8	98.9	98.8	98.9	98.9	98.8
30日目での純度(%)	55.6	65.7	91.3	96.8	97.1	97.5	97.6	97.6	97.6	97.5	97.6	97.5
90日目での純度(%)	21.3	30.2	75.9	92.1	94.4	95.0	95.1	95.2	95.0	95.1	95.1	95.2
180日目での純度(%)	0	8.6	56.6	85.8	89.7	91.3	91.4	91.5	91.4	91.5	91.7	91.6

20

H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH₂CH₃ ・ HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0 . 1 % 以下である場合には不安定であった。

30

【 0 2 7 2 】

表 6 : 2 - (ジエチルアミノ) エチル (R , S) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート ・ HCl 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 6】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	8%	10%	15%	20%
0時間目での純度(%)	98.3	98.6	98.6	98.8	98.9	98.9	98.8	98.8	98.8
24時間目での純度(%)	91.7	98.4	98.7	98.7	98.8	98.8	98.8	98.8	98.8
3日目での純度(%)	79.6	97.9	98.2	98.5	98.7	98.8	98.8	98.8	98.8
7日目での純度(%)	73.4	97.2	97.8	98.3	98.5	98.6	98.6	98.7	98.7
14日目での純度(%)	68.7	96.1	97.4	97.9	98.2	98.2	98.3	98.3	98.3
21日目での純度(%)	64.5	95.4	96.9	97.6	97.7	97.5	97.4	97.5	97.4
28日目での純度(%)	61.4	94.1	96.4	97.1	97.5	97.6	97.6	97.6	97.6

40

注 : 多くの場合に、ラセミ体の化学名の前で (R , S) - が省略される ; 2 - (ジエチルアミノ) エチル 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネートは、2 - (ジエチル

50

アミノ)エチル(R, S) - 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネートと同じである。

2 - (ジエチルアミノ)エチル2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0273】

表7：2 - (ジエチルアミノ)エチル1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl塩の濃度が水中で25にて安定性に対して及ぼす影響

【表7】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0時間目での純度(%)	98.0	98.2	98.3	98.4	98.5	98.5	98.6	98.5	98.5	98.6	98.5	98.6
3日目での純度(%)	84.2	96.3	97.2	97.8	98.3	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.5	98.5
7日目での純度(%)	72.9	93.6	96.1	97.2	98.0	98.2	98.3	98.3	98.2	98.5	98.3	98.4
14日目での純度(%)	61.3	88.9	94.0	96.0	97.7	98.0	98.0	98.2	98.1	98.2	98.0	98.1
21日目での純度(%)	53.4	84.7	92.4	95.0	97.1	97.7	97.8	98.0	98.0	98.1	98.1	97.9
28日目での純度(%)	45.5	78.7	91.2	94.1	96.5	97.4	97.4	97.6	97.5	97.7	97.5	97.6

10

20

2 - (ジエチルアミノ)エチル1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0274】

表8：2 - (ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・HCl塩の濃度が15%のエタノール中で5にてその安定性に対して及ぼす影響

【表8】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	99.1	99.2	99.3	99.5	99.5	99.6	99.7	99.6	99.5	99.5	99.5	99.7
3日目での純度(%)	93.1	95.8	97.6	98.6	99.3	99.4	99.5	99.7	99.5	99.6	99.5	99.6
7日目での純度(%)	88.2	93.1	96.9	97.7	99.1	99.3	99.3	99.4	99.3	99.3	99.4	99.5
14日目での純度(%)	81.4	89.5	95.2	96.4	98.9	99.1	99.3	99.1	99.2	99.2	99.4	99.3
21日目での純度(%)	74.9	86.6	93.7	94.5	98.5	98.9	98.8	98.7	98.9	99.0	99.0	99.2
28日目での純度(%)	68.3	83.7	91.5	92.7	98.0	98.7	98.6	98.7	98.7	98.8	98.9	99.0
60日目での純度(%)	47.1	71.8	82.7	86.1	96.7	98.0	98.0	98.3	98.1	98.1	98.2	98.2
90日目での純度(%)	30.1	59.9	74.1	80.2	96.1	97.2	97.4	97.2	97.3	97.3	97.4	97.4

30

40

2 - (ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0275】

表9：2 - (ジエチルアミノ)エチル5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・HCl塩の濃度が15%アセトン中で5にてその安定性に対して及ぼす影響

50

【表 9】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0日目での純度(%)	98.2	98.3	98.4	98.5	98.6	98.7	98.6	98.7	98.6	98.7	98.5	98.7
3日目での純度(%)	93.9	95.1	97.0	97.7	98.2	98.4	98.5	98.5	98.4	98.5	98.5	98.7
7日目での純度(%)	88.1	93.1	95.9	96.6	97.8	98.4	98.3	98.5	98.4	98.5	98.4	98.5
15日目での純度(%)	80.3	89.0	94.0	94.9	97.3	98.0	98.1	98.2	98.3	98.3	98.1	98.3
22日目での純度(%)	73.7	85.3	92.2	92.1	96.1	97.5	97.4	97.7	97.5	98.0	97.9	97.8
28日目での純度(%)	67.9	82.3	89.7	91.2	95.5	97.2	97.1	97.3	97.2	97.1	97.3	97.2
60日目での純度(%)	48.1	70.5	79.4	84.4	94.5	96.2	96.0	96.7	96.5	96.6	96.7	96.9
90日目での純度(%)	30.0	61.2	71.9	79.2	93.9	95.8	95.9	96.1	96.2	96.0	96.2	96.3

10

2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0.1% 以下である場合には不安定であった。

【0276】

20

表 10 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl 塩の濃度が水中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 10】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0時間目での純度(%)	98.0	98.2	98.3	98.4	98.5	98.5	98.6	98.5	98.5	98.6	98.5	98.6
3日目での純度(%)	84.2	96.3	97.2	97.8	98.3	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.5	98.5
7日目での純度(%)	72.9	93.6	96.1	97.2	98.0	98.2	98.3	98.3	98.2	98.5	98.3	98.4
14日目での純度(%)	61.3	88.9	94.0	96.0	97.7	98.0	98.0	98.2	98.1	98.2	98.0	98.1
21日目での純度(%)	53.4	84.7	92.4	95.0	97.1	97.7	97.8	98.0	98.0	98.1	98.1	97.9
28日目での純度(%)	45.5	78.7	91.2	94.1	96.5	97.4	97.4	97.6	97.5	97.7	97.5	97.6

30

2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0.1% 以下である場合には不安定であった。

【0277】

40

表 11 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - [[4 - (メチルスルフィニル)フェニル] メチレン] - 1H - インデン - 3 - アセテート・HCl 塩の濃度が水中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

50

【表 1 1】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での純度 (%)	97.1	97.2	97.3	97.3	97.5	97.6	97.5	97.5	97.6	97.6	97.7	97.7
3 日目での純度 (%)	82.3	95.7	96.2	96.7	97.3	97.4	97.4	97.5	97.4	97.4	97.5	97.5
7 日目での純度 (%)	71.2	93.6	95.2	96.3	97.1	97.3	97.2	97.3	97.4	97.6	97.5	97.5
1 4 日目での純度 (%)	59.4	89.8	93.1	95.0	96.7	97.1	96.9	97.0	97.1	97.2	97.3	97.2
2 1 日目での純度 (%)	50.4	84.4	91.5	94.1	96.2	96.6	96.8	97.0	97.1	97.1	97.0	96.8
2 8 日目での純度 (%)	43.7	78.9	90.1	93.1	95.4	96.4	96.5	96.7	96.8	96.8	96.7	96.8

10

【0 2 7 8】

2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - [[4 - (メチルスルフィニル)フェニル]メチレン] - 1 H - インデン - 3 - アセテート・H C l 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0 . 1 % 以下である場合には不安定であった。

【0 2 7 9】

表 1 2 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 1 H - ピロール - 2 - アセテート・H C l 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

20

【表 1 2】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での純度 (%)	97.4	97.5	97.7	97.9	97.9	98.1	98.1	98.2	98.1	98.0	98.1	98.2
3 日目での純度 (%)	82.3	95.6	95.7	96.5	97.2	97.5	97.7	97.9	97.7	97.6	97.7	97.8
7 日目での純度 (%)	72.2	93.3	94.6	96.2	97.0	97.2	97.3	97.5	97.6	97.5	97.5	97.5
1 4 日目での純度 (%)	57.4	88.3	92.3	94.8	96.8	97.2	96.9	97.3	97.4	97.2	97.3	97.2
2 1 日目での純度 (%)	45.4	83.5	90.1	94.0	95.6	96.7	96.9	97.1	97.1	97.1	97.0	96.9
2 8 日目での純度 (%)	35.7	78.1	88.6	92.7	94.4	96.5	96.6	96.5	96.8	96.8	96.7	96.8

30

2 - (ジエチルアミノ)エチル 1 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 1 H - ピロール - 2 - アセテート・H C l 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0 . 1 % 以下である場合には不安定であった。

【0 2 8 0】

表 1 3 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - アセテート・H C l 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

40

50

【表 1 3】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での純度 (%)	97.5	97.5	97.7	97.9	98.0	98.2	98.1	98.2	98.1	98.0	98.1	98.1
3 日目での純度 (%)	85.3	95.3	95.6	96.5	97.2	97.7	97.7	97.8	97.7	97.6	97.8	97.7
7 日目での純度 (%)	72.9	93.3	94.2	96.3	97.0	97.2	97.3	97.4	97.7	97.5	97.5	97.5
1 4 日目での純度 (%)	60.1	88.5	92.5	94.7	96.5	97.2	97.0	97.3	97.6	97.2	97.3	97.2
2 1 日目での純度 (%)	47.4	83.2	90.7	93.8	95.2	96.8	96.9	97.2	97.3	97.3	97.1	97.2
2 8 日目での純度 (%)	37.7	77.6	88.1	92.5	94.7	96.6	96.5	96.7	96.6	96.8	96.9	96.8

10

2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - アセテート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0 . 1 % 以下である場合には不安定であった。

【0 2 8 1】

表 1 4 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 1 4】

20

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での純度 (%)	97.7	97.9	98.1	98.3	98.4	98.5	98.4	98.5	98.5	98.4	98.5	98.5
3 日目での純度 (%)	84.7	96.7	97.0	97.7	98.2	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4	98.5
7 日目での純度 (%)	73.9	95.5	96.0	97.0	98.0	98.2	98.3	98.3	98.2	98.2	98.3	98.3
1 4 日目での純度 (%)	62.3	91.1	94.0	96.0	97.6	98.0	98.0	98.2	98.1	98.2	98.1	98.1
2 1 日目での純度 (%)	53.9	87.2	92.3	94.8	97.0	97.8	97.9	98.0	98.0	98.1	98.1	97.8
2 8 日目での純度 (%)	45.9	83.8	90.9	93.8	96.3	97.4	97.5	97.5	97.6	97.5	97.5	97.6

30

2 - (ジエチルアミノ)エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0 . 1 % 以下である場合には不安定であった。

【0 2 8 2】

表 1 5 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - チアゾールアセテート・HCl 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

40

50

【表 1 5】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での純度 (%)	98.4	98.5	98.7	98.9	98.9	99.1	99.1	99.2	99.1	99.0	99.1	99.1
3 日目での純度 (%)	83.4	96.7	96.6	96.5	98.4	98.6	98.7	98.8	98.7	98.8	98.7	98.8
7 日目での純度 (%)	74.2	95.6	95.5	96.2	98.0	98.2	98.3	98.5	98.6	98.5	98.5	98.5
1 4 日目での純度 (%)	58.4	91.5	92.9	94.8	97.8	98.2	97.9	98.3	98.4	98.2	98.3	98.2
2 1 日目での純度 (%)	46.5	84.7	90.9	94.0	96.6	97.7	97.9	98.1	98.1	98.1	98.0	98.9
2 8 日目での純度 (%)	37.5	80.5	89.1	92.7	95.4	97.5	97.6	97.5	97.8	97.7	97.8	97.8

10

2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - チアゾールアセテート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0.1% 以下である場合には不安定であった。

【0 2 8 3】

表 1 6 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル [(1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) オキシ] アセテート・HCl 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

20

【表 1 6】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での純度 (%)	97.4	97.5	97.7	97.9	97.9	98.1	98.1	98.2	98.1	98.0	98.1	98.2
3 日目での純度 (%)	83.8	95.7	95.6	95.5	97.4	97.6	97.7	97.8	97.7	97.8	97.7	97.8
7 日目での純度 (%)	73.2	94.6	94.5	95.2	97.0	97.2	97.3	97.5	97.6	97.5	97.5	97.5
1 4 日目での純度 (%)	58.4	88.5	91.9	93.8	96.8	97.2	96.9	97.3	97.4	97.2	97.3	97.2
2 1 日目での純度 (%)	45.5	82.7	90.1	93.0	95.6	96.7	96.9	97.1	97.1	97.1	97.0	96.9
2 8 日目での純度 (%)	36.7	79.5	88.1	91.7	94.4	96.5	96.6	96.5	96.8	96.7	96.8	96.7

30

2 - (ジエチルアミノ)エチル [(1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) オキシ] アセテート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0.1% 以下である場合には不安定であった。

【0 2 8 4】

表 1 7 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - [(4 - クロロフェニル) - 5 - ベンゾオキサゾール] プロピオネート・HCl 塩の濃度が水中で 2 5 にて安定性に対して及ぼす影響

40

50

【表 17】

濃度 (重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での 純度 (%)	97.8	97.9	98.1	98.3	98.5	98.6	98.6	98.5	98.6	98.5	98.6	98.5
3 日目での 純度 (%)	84.7	96.7	97.0	97.5	98.0	98.4	98.5	98.4	98.5	98.4	98.5	98.5
7 日目での 純度 (%)	73.9	95.5	96.0	97.0	97.9	98.2	98.3	98.3	98.3	98.3	98.3	98.3
14 日目での 純度 (%)	62.3	91.1	94.0	95.7	97.6	98.0	98.1	98.2	98.1	98.2	98.0	98.0
21 日目での 純度 (%)	52.9	87.2	92.3	94.3	97.0	97.8	97.8	97.7	97.7	97.8	97.7	97.9
28 日目での 純度 (%)	42.9	83.0	89.9	92.8	96.3	97.4	97.4	97.3	97.5	97.4	97.3	97.5

10

2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - [(4 - クロロフェニル) - 5 - ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0.1% 以下である場合には不安定であった。

【0285】

表 18 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 4, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾールプロピオネート・HCl 塩の濃度が水中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 18】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での 純度 (%)	97.8	97.9	98.0	98.4	98.5	98.8	98.7	98.8	98.8	98.7	98.8	98.8
3 日目での 純度 (%)	83.8	94.7	95.3	96.3	98.2	98.6	98.7	98.6	98.7	98.7	98.7	98.7
7 日目での 純度 (%)	73.9	90.6	92.9	95.1	97.8	98.2	98.3	98.5	98.4	98.5	98.5	98.5
14 日目での 純度 (%)	58.9	83.5	88.9	92.5	97.0	98.0	97.9	98.2	98.1	98.2	98.3	98.2
21 日目での 純度 (%)	47.6	75.7	84.6	89.0	96.3	97.7	97.7	97.8	97.9	97.8	97.9	97.8
28 日目での 純度 (%)	38.9	65.5	79.2	85.7	95.0	97.4	97.5	97.4	97.5	97.5	97.6	97.5

20

30

2 - (ジエチルアミノ)エチル 4, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾールプロピオネート・HCl 塩の濃度は安定性に影響し、濃度が 0.1% 以下である場合には不安定であった。

【0286】

表 19 : 2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]ベンゼンチレート・HCl 塩の濃度が水中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 19】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0 時間目での 純度 (%)	97.8	97.9	98.2	98.4	98.5	98.5	98.5	98.6	98.6	98.6	98.5	98.6
3 日目での 純度 (%)	83.1	94.1	95.1	96.2	98.2	98.4	98.5	98.5	98.5	98.4	98.4	98.4
7 日目での 純度 (%)	72.9	89.6	91.9	95.0	97.8	98.2	98.3	98.3	98.4	98.3	98.4	98.3
14 日目での 純度 (%)	56.9	81.5	85.9	91.0	97.0	98.0	97.9	98.2	98.1	98.2	98.3	98.2
21 日目での 純度 (%)	43.2	73.7	81.9	87.3	96.3	97.6	97.7	97.7	97.7	97.8	97.7	97.8
28 日目での 純度 (%)	34.3	62.5	76.9	83.7	95.0	97.4	97.3	97.4	97.3	97.3	97.4	97.4

40

2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]ベンゼンチレート

50

レート・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

【0287】

表20：2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl塩の濃度が水中で25にて安定性に対して及ぼす影響

【表20】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	7%	8%	10%	15%	20%	30%	50%
0時間目での純度(%)	97.6	97.7	98.0	98.1	98.2	98.4	98.3	98.4	98.4	98.4	98.5	98.4
3日目での純度(%)	83.4	93.7	95.1	96.0	97.8	98.3	98.2	98.3	98.4	98.4	98.4	98.3
7日目での純度(%)	73.2	88.3	90.8	94.3	97.2	98.1	98.2	98.3	98.2	98.3	98.2	98.2
14日目での純度(%)	55.2	80.6	85.1	89.7	95.3	98.0	98.1	98.0	98.1	98.2	98.1	98.2
21日目での純度(%)	43.1	71.5	80.3	84.8	93.0	97.5	97.6	97.5	97.7	97.6	97.8	97.7
28日目での純度(%)	32.0	60.7	73.8	80.6	90.3	97.0	97.0	97.1	97.2	97.2	97.3	97.3

10

2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl塩の濃度は安定性に影響し、濃度が0.1%以下である場合には不安定であった。

20

【0288】

HPDの濃度が医薬組成物の安定性に大きく影響することがわかる。水溶液中の1重量%未満のHPDは不安定であったが、1重量%以上の濃度のHPDが望ましい。有利には、組成物中のHPDの濃度は、1重量%~30重量%、好ましくは1重量%~20重量%、より好ましくは3重量%~15重量%、より好ましくは5重量%~10重量%であってもよい。置換基及び塩の種類は、安定性に対して殆ど影響を示さなかった。

【0289】

対照的に、一般的なエステルの濃度は安定性に大きく影響することはない。

30

【0290】

表21：安息香酸エチルの濃度が50%のエタノール中で25にて安定性に対して及ぼす影響

【表21】

濃度(重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	10%
0時間目での純度(%)	97.8	97.9	98.0	97.9	98.0	97.9
24時間目での純度(%)	97.6	97.7	97.8	97.8	97.8	97.8
3日目での純度(%)	97.4	97.6	97.7	97.8	97.8	97.8
7日目での純度(%)	96.9	97.5	97.6	97.7	97.7	97.8
14日目での純度(%)	96.1	97.2	97.5	97.6	97.6	97.7
28日目での純度(%)	95.3	95.9	97.3	97.5	97.6	97.6

40

安息香酸エチルは、0.01%~10%又はそれより高い濃度で非常に安定であった。濃度は安定性に対する影響はわずかであった。

【0291】

表22：安息香酸イソプロピルの濃度が50%のエタノール中で25にて安定性に対して及ぼす影響

50

【表 2 2】

濃度 (重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	10%
0 時間目での純度 (%)	98.4	98.4	98.5	98.4	98.5	98.5
2 4 時間目での純度 (%)	98.3	98.5	98.4	98.6	98.4	98.8
3 日目での純度 (%)	98.1	98.4	98.5	98.4	98.7	98.4
7 日目での純度 (%)	98.3	98.4	98.4	98.4	98.4	98.4
1 4 日目での純度 (%)	98.2	98.3	98.3	98.4	98.4	98.4
2 8 日目での純度 (%)	98.2	98.3	98.3	98.4	98.4	98.4

10

安息香酸イソプロピルは、0.01%～10%又はそれより高い濃度で非常に安定であり、安息香酸エチルよりも安定であった。濃度は安定性に影響しない。

【0 2 9 2】

表 2 3 : 安息香酸 *t*-ブチル (通常のエステル) の濃度が 50% のエタノール中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

【表 2 3】

濃度 (重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	10%
0 時間目での純度 (%)	97.5	97.4	97.5	97.4	97.4	97.8
2 時間目での純度 (%)	25.2	31.2	41.3	52.3	56.3	65.5
2 4 時間目での純度 (%)	0.0	0.0	1.6	15.4	20.3	25.1
3 日目での純度 (%)	0.0	0.0	0.0	1.1	3.6	5.1
7 日目での純度 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
1 4 日目での純度 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

20

安息香酸 *t*-ブチルは、あらゆる濃度で非常に不安定であり、安息香酸エチル及び安息香酸イソプロピルよりもはるかに安定性が低かった。

【0 2 9 3】

表 2 4 : イソプロピル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノエートの濃度が 50% のエタノール中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

30

【表 2 4】

濃度 (重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	10%
0 時間目での純度 (%)	98.4	98.5	98.7	98.7	98.7	98.8
2 4 時間目での純度 (%)	98.3	98.4	98.5	98.6	98.6	98.7
3 日目での純度 (%)	97.4	97.6	97.9	98.2	98.5	98.6
7 日目での純度 (%)	97.1	97.3	97.6	97.8	98.4	98.5
1 4 日目での純度 (%)	96.5	96.8	97.2	97.4	98.2	98.3
2 1 日目での純度 (%)	95.9	96.5	96.8	97.0	97.8	97.9
2 8 日目での純度 (%)	95.1	95.7	96.1	96.5	97.1	97.3

40

イソプロピル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノエートは 0.01%～10% で非常に安定であり、エチル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノエートよりもはるかに安定であった。恐らくその理由は、イソプロピル基がエチル基よりも立体障害性が高いからである。

【0 2 9 4】

表 2 5 : *t*-ブチル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノエートの濃度が 50% のエタノール中で 25 にて安定性に対して及ぼす影響

50

【表 2 5】

濃度 (重量%)	0.01%	0.1%	1%	3%	5%	10%
0 時間目での純度 (%)	98.0	98.0	98.1	98.2	98.1	98.2
2 4 時間目での純度 (%)	96.1	96.4	96.7	96.9	97.0	97.6
3 日目での純度 (%)	92.1	93.1	93.9	94.6	94.8	95.9
7 日目での純度 (%)	89.4	91.4	92.2	92.4	93.1	93.9
1 4 日目での純度 (%)	83.0	86.1	88.9	89.5	90.0	91.0
2 1 日目での純度 (%)	60.2	64.1	70.9	72.4	73.0	74.9
2 8 日目での純度 (%)	35.2	41.0	48.9	50.4	56.9	59.2

10

t - プチル 2 - アミノ - 3 - フェニルプロパノエートは 0 . 0 1 % ~ 1 0 % では不安定であった。

【0 2 9 5】

2 . 安定性に対する pH 値の影響

【0 2 9 6】

表 2 6 : 2 5 での 3 0 日間の 2 5 % のエタノール中の様々な pH における H - V a l - P r o - G l y - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ・ H C l 塩の 5 % の溶液の安定性

【表 2 6】

	H C l を含む 25% のエタノール (pH1.0)	H C l を含む 25% のエタノール (pH2.0)	多数回の再結晶化後の 25% のエタノール (pH3.7)	25% のエタノール (pH3.0)	0.5 当量の酢酸ナトリウムを含む 25% のエタノール (pH3.7)	1 当量の酢酸ナトリウムを含む 25% のエタノール (pH4.6)	1.5 当量の酢酸ナトリウムを含む 25% のエタノール (pH5.6)	N a O H を含む 25% のエタノール (pH7)	N a O H を含む 25% のエタノール (pH8)
1 日目での純度 (%)	98.3±0.2	98.4±0.2	98.6±0.2	98.5±0.1	98.6±0.2	98.6±0.2	98.5±0.2	98.3±0.3	98.0±0.3
3 0 日目での純度 (%)	85.0±0.2	91.7±0.2	98.1±0.2	97.4±0.2	98.2±0.1	98.2±0.2	97.0±0.2	78.1±0.4	56.3±0.3
9 0 日目での純度 (%)	59.5±0.2	84.7±0.3	97.2±0.1	94.7±0.1	97.1±0.2	97.0±0.1	93.8±0.1	44.1±0.4	32.3±0.4
1 8 0 日目での純度 (%)	43.5±0.3	71.7±0.3	95.4±0.1	90.7±0.2	95.6±0.2	95.6±0.2	88.1±0.2	25.1±0.4	3.9±0.4
3 6 0 日目での純度 (%)	17.6±0.3	52.7±0.3	92.1±0.2	82.7±0.3	92.0±0.2	92.1±0.2	80.1±0.3	0	0

20

30

H - V a l - P r o - G l y - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ・ H C l 塩の溶液は pH 3 ~ 6 でのみ安定であり、室温で約 1 年間貯蔵することができた。

【0 2 9 7】

表 2 7 : 2 5 での 3 0 日間の 2 5 % のエタノール中の様々な pH における H - V a l - P r o - A s p [O C H (C H 3) 2] - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ・ H C l 塩の 5 % の溶液の安定性

40

50

【表 27】

	HClを含む25%のエタノール (pH2.0)	多数回の再結晶化後の25%のエタノール (pH3.7)	25%のエタノール (pH3.0)	0.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH3.7)	1当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH4.6)	1.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH5.6)	NaOHを含む25%のエタノール (pH7)	NaOHを含む25%のエタノール (pH8)
1日目での純度 (%)	98.7±0.1	98.9±0.2	98.8±0.2	98.9±0.1	98.9±0.2	98.8±0.2	98.6±0.3	98.4±0.3
30日目での純度 (%)	91.2±0.2	97.6±0.2	97.1±0.2	97.9±0.1	97.8±0.2	97.0±0.2	77.0±0.2	52.3±0.2
90日目での純度 (%)	83.9±0.2	96.9±0.1	94.1±0.1	96.9±0.2	97.0±0.1	93.4±0.1	41.1±0.3	29.3±0.3
180日目での純度 (%)	69.8±0.2	95.0±0.1	89.3±0.2	95.0±0.2	95.0±0.2	86.9±0.2	21.1±0.3	2.9±0.3
360日目での純度 (%)	48.7±0.3	91.9±0.2	81.3±0.3	92.2±0.2	92.0±0.2	79.8±0.3	0	0

10

H - Val - Pro - Asp [OCH (CH₃)₂] - Pro - Arg (NO₂) - OCH (CH₃)₂ · HCl 塩の溶液は pH 3 ~ 6 で安定であり、室温で約 1 年間貯蔵することができた。

20

【0298】

表 28 : 25 での 30 日間の 25 % のエタノール中の様々な pH における H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - OCH₂CH₃ · HCl 塩の 5 % の溶液の安定性

【表 28】

	HClを含む25%のエタノール (pH1.0)	HClを含む25%のエタノール (pH2.0)	多数回の再結晶化後の25%のエタノール (pH3.7)	25%のエタノール (pH3.0)	0.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH3.7)	1当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH4.6)	1.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH5.6)	NaOHを含む25%のエタノール (pH7)	NaOHを含む25%のエタノール (pH8)
1日目での純度 (%)	98.3±0.2	98.4±0.2	98.5±0.1	98.4±0.1	98.5±0.1	98.5±0.1	98.5±0.2	98.2±0.3	98.2±0.2
30日目での純度 (%)	68.3±0.1	85.6±0.2	97.8±0.2	96.1±0.2	97.7±0.2	97.7±0.2	95.2±0.2	57.3±0.3	25.1±0.3
90日目での純度 (%)	37.3±0.2	71.9±0.2	95.4±0.3	93.3±0.3	95.3±0.2	95.3±0.3	92.3±0.3	33.9±0.4	0
180日目での純度 (%)	14.5±0.2	44.5±0.3	91.9±0.2	86.9±0.2	91.8±0.3	91.7±0.3	85.1±0.3	0	0

30

H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - OCH₂CH₃ · HCl 塩の溶液は pH 3 ~ 6 でのみ安定であり、室温で約 3 ヶ月間しか貯蔵することができなかった。

40

【0299】

表 29 : 25 での 30 日間の 25 % のエタノール中の様々な pH における H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH₂CH₃ · HCl 塩の 5 % の溶液の安定性

50

【表 29】

	HCl を含む25%のエタノール (pH2.0)	多数回の再結晶化後の25%のエタノール (pH3.7)	25%のエタノール (pH3.0)	0.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH3.7)	1当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH4.6)	1.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH5.6)	NaOH を含む25%のエタノール (pH7)	NaOH を含む25%のエタノール (pH8)
1日目での純度 (%)	97.8±0.1	98.1±0.2	98.1±0.2	98.2±0.1	98.2±0.2	98.1±0.2	97.9±0.2	97.5±0.1
30日目での純度 (%)	84.2±0.2	97.3±0.2	95.7±0.3	97.4±0.2	97.3±0.2	94.7±0.2	55.2±0.3	22.6±0.2
90日目での純度 (%)	69.6±0.2	95.0±0.1	92.8±0.3	95.1±0.3	95.0±0.3	91.5±0.3	31.3±0.3	0
180日目での純度 (%)	39.9±0.3	91.2±0.3	86.0±0.3	91.2±0.3	91.1±0.3	83.7±0.3	0	0

10

H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH₂CH₃ · HCl 塩の溶液は pH 3 ~ 6 でのみ安定であり、室温で約 3 ヶ月間しか貯蔵することができなかった。

20

【0300】

表 30 : 25 での 30 日間の 25 % のエタノール中の様々な pH における H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - OCH (CH₃)₂ · HCl 塩の 5 % の溶液の安定性

【表 30】

	HCl を含む25%のエタノール (pH2.0)	多数回の再結晶化後の25%のエタノール (pH3.7)	25%のエタノール (pH3.0)	0.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH3.7)	1当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH4.6)	1.5当量の酢酸ナトリウムを含む25%のエタノール (pH5.6)	NaOH を含む25%のエタノール (pH7)	NaOH を含む25%のエタノール (pH8)
1日目での純度 (%)	98.5±0.1	98.9±0.2	98.7±0.2	98.9±0.1	98.9±0.2	98.8±0.2	98.5±0.3	98.2±0.2
30日目での純度 (%)	92.1±0.2	98.3±0.2	97.9±0.2	98.4±0.1	98.4±0.2	97.2±0.2	77.9±0.2	56.2±0.2
90日目での純度 (%)	85.1±0.2	97.2±0.1	95.1±0.1	97.3±0.2	97.4±0.2	94.1±0.1	43.6±0.2	33.3±0.3
180日目での純度 (%)	71.9±0.2	95.4±0.1	90.9±0.2	95.5±0.2	95.5±0.2	88.7±0.2	24.3±0.3	5.8±0.3
360日目での純度 (%)	51.8±0.2	92.3±0.2	82.8±0.3	92.5±0.2	92.4±0.2	81.1±0.3	0	0

30

H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - OCH (CH₃)₂ · HCl 塩の溶液は pH 3 ~ 6 でのみ安定であり、室温で約 1 年間貯蔵することができた。

【0301】

これらの結果は、再構成溶液が pH 3 ~ 6 のみ、好ましくは pH 3 ~ 5、より好ましくは pH 3.5 ~ 4.5 で安定であることを示している。溶液の pH は、HCl 又は NaOH 等のあらゆる酸又は塩基、好ましくは弱塩基で調整することができる。pH 調整・緩衝剤は、有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、又はマグネシウ

40

50

ム塩、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、又はマレイン酸のナトリウム塩、カリウム塩、又はリチウム塩であってもよい。

【0302】

表31：25 での28日間の水中の様々なpH値（pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した）における2-（ジエチルアミノ）エチル（R，S）-2-（6-メトキシ-2-ナフチル）プロピオネート・HCl塩（C-1）、2-（ジエチルアミノ）エチル（R，S）-2-（6-メトキシ-2-ナフチル）プロピオネート・HBr塩（C-2）、及び2-（ジエチルアミノ）エチル（R，S）-2-（6-メトキシ-2-ナフチル）プロピオネート・クエン酸塩（C-3）の7%の溶液の安定性

10

【表31】

pH	溶媒	0日目から28日目の 純度 (%) (C-1)	0日目から28日目の 純度 (%) (C-2)	0日目から28日目の 純度 (%) (C-3)
1.0	水	98.5±0.3→68.9±0.3	98.3±0.3→69.7±0.3	98.0±0.3→68.2±0.4
2.0	水	98.6±0.2→80.9±0.4	98.5±0.3→80.1±0.3	98.2±0.4→80.1±0.3
3.0	水	98.6±0.2→90.3±0.3	98.6±0.4→90.7±0.3	98.2±0.2→90.3±0.3
3.7	水	98.8±0.3→97.2±0.2	98.6±0.3→97.1±0.3	98.3±0.4→96.8±0.2
4.0	水	98.8±0.2→97.8±0.2	98.7±0.4→97.7±0.2	98.4±0.3→97.1±0.2
4.3	水	98.8±0.3→97.9±0.2	98.8±0.2→97.8±0.2	98.3±0.4→97.1±0.3
4.6	水	98.8±0.2→97.9±0.1	98.7±0.3→97.8±0.2	98.3±0.2→97.0±0.3
5.0	水	98.7±0.3→96.3±0.2	98.7±0.2→96.5±0.3	98.1±0.3→96.0±0.3
6.0	水	98.6±0.2→89.9±0.3	98.7±0.3→89.0±0.4	98.1±0.3→88.4±0.3
7.0	水	98.5±0.3→65.8±0.3	98.6±0.3→65.5±0.3	98.0±0.3→55.8±0.4
8.0	水	98.3±0.3→45.8±0.4	98.5±0.3→45.5±0.5	98.0±0.2→35.8±0.5

20

【0303】

これらの結果は、2-（ジエチルアミノ）エチル2-（6-メトキシ-2-ナフチル）プロピオネートと塩を形成したHCl、HBr、又はクエン酸等の酸ではなく、pH値のみが2-（ジエチルアミノ）エチル2-（6-メトキシ-2-ナフチル）プロピオネート塩の安定性に大きく影響したことを示している。

30

【0304】

表32：25 での28日間の25%のエタノール中の様々なpH値（pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した）における7%の2-（ジエチルアミノ）エチル（R，S）-2-（p-イソブチルフェニル）プロピオネート・HCl塩（C-4）、2-（ジメチルアミノ）エチル（R，S）-2-（p-イソブチルフェニル）プロピオネート・HCl塩（C-5）、及び2-（ジブチルアミノ）エチル（R，S）-2-（p-イソブチルフェニル）プロピオネート・HCl塩（C-6）の安定性

40

【表 3 2】

pH	溶媒	0日目から28日目の 純度 (%) (C-4)	0日目から28日目の 純度 (%) (C-5)	0日目から28日目の 純度 (%) (C-6)
1.0	25%の エタノール	98.2±0.3→69.1±0.2	98.0±0.3→65.3±0.3	97.9±0.3→68.4±0.3
2.0	25%の エタノール	98.3±0.3→80.8±0.4	98.2±0.4→77.4±0.3	98.0±0.3→79.2±0.4
3.0	25%の エタノール	98.5±0.2→92.5±0.3	98.3±0.3→88.4±0.2	98.2±0.4→91.2±0.3
3.7	25%の エタノール	98.6±0.3→97.2±0.4	98.5±0.4→95.7±0.3	98.3±0.3→96.9±0.2
4.0	25%の エタノール	98.6±0.2→97.8±0.3	98.5±0.3→96.6±0.4	98.4±0.3→97.3±0.2
4.3	25%の エタノール	98.7±0.3→97.7±0.2	98.6±0.3→96.8±0.3	98.4±0.3→97.3±0.3
4.6	25%の エタノール	98.6±0.2→97.3±0.3	98.5±0.2→96.8±0.2	98.3±0.3→97.1±0.3
5.0	25%の エタノール	98.5±0.3→94.3±0.2	98.5±0.3→93.1±0.4	98.3±0.3→94.5±0.3
6.0	25%の エタノール	98.4±0.3→89.9±0.3	98.4±0.3→85.3±0.2	98.2±0.4→89.2±0.4
7.0	25%の エタノール	98.2±0.3→52.8±0.4	98.2±0.3→47.1±0.3	98.0±0.3→51.5±0.3
8.0	25%の エタノール	98.0±0.4→35.3±0.3	98.0±0.3→34.9±0.5	97.8±0.4→35.1±0.3

10

20

【0305】

これらの結果は、アミノ基上の R₁、R₂、及び R のサイズがアミノアルキル (R, S) - 2 - (p-イソブチルフェニル)プロピオネートの安定性に大きく影響しなかったことを示している。

【0306】

表 33 : 25 での 28 日間の 25% のエタノール中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の HCl 又は 3 N の NaOH で調整した) における 7% の 2 - ピロリジンメチル (R, S) - 2 - (p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩 (C-7)、4 - ピペリジンエチル (R, S) - 2 - (p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩 (C-8)、1 - ピロリジンエチル (R, S) - 2 - (p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩 (C-9)、及び 1 - ピペリジンエチル (R, S) - 2 - (p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩 (C-10) の安定性

30

40

50

【表 3 3】

pH	溶媒	0日目から28日 目の純度 (%) (C-7)	0日目から28日 目の純度 (%) (C-8)	0日目から28日 目の純度 (%) (C-9)	0日目から28日 目の純度 (%) (C-10)
1.0	25%の エタノール	97.8±0.4→66.8±0.3	97.6±0.4→68.4±0.4	98.0±0.3→68.3±0.2	97.6±0.3→68.1±0.3
2.0	25%の エタノール	98.1±0.3→86.0±0.4	98.0±0.3→87.3±0.3	98.2±0.4→87.7±0.3	97.9±0.4→87.0±0.3
3.0	25%の エタノール	98.3±0.3→86.0±0.3	98.1±0.2→87.3±0.3	98.5±0.3→87.7±0.2	98.0±0.3→87.0±0.2
3.7	25%の エタノール	98.5±0.2→94.3±0.3	98.3±0.3→95.0±0.2	98.6±0.4→95.5±0.3	98.2±0.3→95.1±0.3
4.0	25%の エタノール	98.6±0.3→95.8±0.3	98.4±0.3→96.1±0.3	98.6±0.3→96.3±0.3	98.2±0.2→95.8±0.3
4.3	25%の エタノール	98.5±0.3→96.5±0.4	98.4±0.2→96.3±0.3	98.7±0.2→96.4±0.2	98.3±0.3→95.9±0.2
4.6	25%の エタノール	98.5±0.2→96.2±0.3	98.3±0.2→96.3±0.2	98.6±0.3→96.4±0.3	98.2±0.4→95.8±0.3
5.0	25%の エタノール	98.4±0.3→89.3±0.2	98.3±0.4→89.7±0.3	98.5±0.4→88.6±0.3	98.2±0.3→88.5±0.4
6.0	25%の エタノール	98.4±0.4→86.2±0.3	98.2±0.3→87.3±0.3	98.4±0.5→89.0±0.4	98.1±0.3→87.9±0.3
7.0	25%の エタノール	98.2±0.3→48.0±0.3	97.9±0.3→48.3±0.4	98.1±0.5→48.1±0.3	97.8±0.3→47.8±0.3
8.0	25%の エタノール	97.7±0.3→34.3±0.4	97.6±0.5→34.2±0.3	97.9±0.5→34.4±0.4	97.5±0.5→34.1±0.4

10

20

【0307】

これらの結果は、アミノ基上の R₁、R₂、及び R のサイズがアミノアルキル (R, S) - 2 - (p-イソブチルフェニル) プロピオネートの安定性に大きく影響しなかったことを示している。

【0308】

表 3 4 : 25 での 14 日間の水中の様々な pH 値 (pH を 3 N の HCl 又は 3 N の NaOH で調整した) における 7% の 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・マレイン酸塩 (A-1)、2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・安息香酸塩 (A-2)、2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・乳酸塩 (A-3)、及び 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・吉草酸塩 (A-4) の安定性

30

【表 3 4】

pH	溶媒	0日目から14日 目の純度 (%) (A-1)	0日目から14日 目の純度 (%) (A-2)	0日目から14日 目の純度 (%) (A-3)	0日目から14日 目の純度 (%) (A-4)
1.0	水	98.1±0.3→59.1±0.4	98.2±0.2→60.5±0.3	97.8±0.3→57.9±0.4	97.8±0.2→58.1±0.3
2.0	水	98.2±0.3→78.8±0.3	98.4±0.2→79.7±0.4	98.0±0.2→77.0±0.4	98.1±0.2→77.3±0.2
3.0	水	98.4±0.1→90.9±0.2	98.5±0.1→91.0±0.2	98.2±0.1→88.7±0.2	98.3±0.1→87.5±0.3
3.7	水	98.5±0.1→94.0±0.3	98.6±0.1→94.1±0.2	98.2±0.2→93.1±0.3	98.4±0.1→93.2±0.3
4.0	水	98.6±0.1→94.5±0.2	98.6±0.2→95.0±0.3	98.3±0.1→94.1±0.4	98.4±0.2→94.2±0.4
4.3	水	98.5±0.2→94.6±0.3	98.7±0.2→95.0±0.4	98.2±0.1→94.4±0.2	98.5±0.1→94.7±0.2
4.6	水	98.5±0.3→94.3±0.2	98.6±0.3→94.4±0.3	98.2±0.3→94.1±0.2	98.4±0.3→94.0±0.2
5.0	水	98.4±0.1→86.9±0.3	98.5±0.2→87.3±0.2	98.2±0.2→85.6±0.4	98.3±0.2→85.5±0.4
6.0	水	98.3±0.2→78.9±0.3	98.4±0.3→78.3±0.3	98.0±0.1→78.3±0.3	98.2±0.2→77.3±0.3
7.0	水	98.2±0.2→57.8±0.4	98.2±0.2→56.0±0.4	98.0±0.2→55.1±0.3	98.0±0.3→52.5±0.4
8.0	水	98.0±0.3→16.1±0.4	98.0±0.3→17.7±0.4	97.8±0.2→15.0±0.4	97.9±0.2→15.2±0.4

40

【0309】

これらの結果は、2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレートと塩を形成したマレイン酸、安息香酸、乳酸、又は吉草酸等の酸ではなく、pH 値のみが 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート塩の安定性に大きく影響したことを示している。

50

【 0 3 1 0 】

これらの結果は更に、プロトン化アミン基を形成する H C l、H B r、クエン酸、マレイン酸、安息香酸、又は乳酸等の酸ではなく、p H 値のみが溶液の安定性に大きく影響したことを示している。さらに、R 1、R 2、及び R 等のアミノ基上の基のサイズは安定性に大きく影響しなかった。

【 0 3 1 1 】

3 . 安定性に対する温度の影響

【 0 3 1 2 】

表 3 5 : 2 5 % のエタノール中の様々な温度における 1 当量の酢酸ナトリウムを含む H - V a l - P r o - G l y - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ⋅ H C l 塩 (T - 1)、1 当量の酢酸ナトリウムを含む H - A l a - P r o - G l y - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ⋅ H C l 塩 (T - 2)、及び 1 当量の酢酸ナトリウムを含む H - V a l - P r o - A s p [O C H (C H 3) 2] - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ⋅ H C l 塩 (T - 3) の 5 % の溶液の安定性

【表 3 5】

	pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	3 0 日目での純度 (%) (5°C)	3 0 日目での純度 (%) (25°C)	3 0 日目での純度 (%) (40°C)	3 0 日目での純度 (%) (60°C)
T-1	4.50	2 5 % のエタノール	98.7±0.2	98.5±0.3	97.7±0.2	71.6±0.2	32.4±0.4
T-2	4.51	2 5 % のエタノール	98.9±0.2	98.8±0.2	97.8±0.3	71.3±0.2	32.8±0.2
T-3	4.49	2 5 % のエタノール	99.1±0.1	98.9±0.2	97.9±0.3	71.9±0.2	33.2±0.3
	pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	9 0 日目での純度 (%) (5°C)	9 0 日目での純度 (%) (25°C)	9 0 日目での純度 (%) (40°C)	9 0 日目での純度 (%) (60°C)
T-1	4.50	2 5 % のエタノール	98.7±0.2	98.4±0.3	97.0±0.3	32.7±0.3	0
T-2	4.51	2 5 % のエタノール	98.9±0.2	98.5±0.3	97.0±0.2	33.6±0.2	0
T-3	4.49	2 5 % のエタノール	99.1±0.1	98.6±0.3	97.2±0.3	34.2±0.3	0
	pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	1 8 0 日目での純度 (%) (5°C)	1 8 0 日目での純度 (%) (25°C)	1 8 0 日目での純度 (%) (40°C)	1 8 0 日目での純度 (%) (60°C)
T-1	4.50	2 5 % のエタノール	98.7±0.2	97.8±0.3	95.1±0.3	12.2±0.3	0
T-2	4.51	2 5 % のエタノール	98.9±0.2	97.8±0.2	95.2±0.3	13.6±0.2	0
T-3	4.49	2 5 % のエタノール	99.1±0.1	97.9±0.2	95.2±0.3	13.5±0.3	0
	pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	3 6 0 日目での純度 (%) (5°C)	3 6 0 日目での純度 (%) (25°C)	3 6 0 日目での純度 (%) (40°C)	3 6 0 日目での純度 (%) (60°C)
T-1	4.50	2 5 % のエタノール	98.7±0.2	97.3±0.3	92.2±0.2	0	0
T-2	4.51	2 5 % のエタノール	98.9±0.2	97.4±0.3	92.3±0.3	0	0
T-3	4.49	2 5 % のエタノール	99.1±0.1	97.4±0.3	92.5±0.4	0	0

【 0 3 1 3 】

H - V a l - P r o - G l y - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ⋅ H C l 塩 (T - 1)、H - A l a - P r o - G l y - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ⋅ H C l 塩 (T - 2)、及び H - V a l - P r o - A s p [O C H (C H 3) 2] - P r o - A r g (N O 2) - O C H (C H 3) 2 ⋅ H C l 塩 (T - 3) の溶液は、温度が低いほど安定であり、2 5 及び 5 で 1 年超にわたって貯蔵することができた。

【 0 3 1 4 】

表 3 6 : 水中の様々な p H 値及び温度 (p H を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における (R , S) - 2 - (ジエチルアミノ) エチル 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート ⋅ H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 3 6】

pH	溶媒	0 日目での 純度 (%)	2 1 日目での 純度 (%) (5℃)	2 1 日目での 純度 (%) (25℃)	2 1 日目での 純度 (%) (40℃)	2 1 日目での 純度 (%) (60℃)
1.02	水	98.6±0.2	93.8±0.2	72.2±0.2	18.1±0.3	0
2.09	水	98.6±0.3	98.1±0.2	86.3±0.2	30.2±0.4	0
3.00	水	98.7±0.2	98.4±0.2	96.3±0.2	56.7±0.2	7.9±0.2
3.68	水	98.8±0.3	98.6±0.1	98.0±0.1	63.7±0.2	15.3±0.4
4.07	水	98.7±0.4	98.7±0.1	98.3±0.2	72.5±0.3	21.5±0.3
4.35	水	98.8±0.3	98.7±0.1	98.2±0.1	72.3±0.2	18.7±0.2
4.67	水	98.8±0.3	98.7±0.1	98.2±0.2	58.5±0.2	10.6±0.2
4.95	水	98.7±0.2	97.9±0.2	95.5±0.3	50.6±0.2	3.1±0.3
5.98	水	98.8±0.3	96.1±0.2	90.7±0.3	30.3±0.3	0
6.98	水	98.±50.2	90.9±0.2	70.8±0.2	19.9±0.3	0
8.01	水	98.3±0.3	81.9±0.2	58.8±0.2	0	0

10

【 0 3 1 5 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル)プロピオネート・HCl 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

20

【 0 3 1 6 】

表 3 7 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の HCl 又は 3 N の NaOH で調整した)における 2 - (ジエチルアミノ)エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 3 7】

pH	溶媒	0 日目での 純度 (%)	2 1 日目での 純度 (%) (5℃)	2 1 日目での 純度 (%) (25℃)	2 1 日目での 純度 (%) (40℃)	2 1 日目での 純度 (%) (60℃)
1.02	水	98.0±0.4	93.7±0.3	73.0±0.4	18.6±0.4	0
2.09	水	98.2±0.4	97.6±0.4	86.1±0.3	30.4±0.3	0
3.00	水	98.5±0.3	98.0±0.4	96.5±0.4	56.3±0.4	8.8±0.3
3.68	水	98.5±0.2	98.4±0.3	98.1±0.4	64.3±0.4	16.4±0.4
4.07	水	98.6±0.3	98.5±0.3	98.2±0.2	72.7±0.3	22.6±0.4
4.35	水	98.6±0.2	98.6±0.4	98.2±0.3	72.6±0.3	18.8±0.2
4.67	水	98.5±0.1	98.5±0.4	98.1±0.4	58.2±0.4	10.3±0.3
4.95	水	98.5±0.3	97.5±0.4	95.4±0.4	50.2±0.4	3.9±0.3
5.98	水	98.4±0.3	96.1±0.3	90.7±0.3	29.9±0.2	0
6.98	水	98.3±0.4	90.7±0.4	78.6±0.4	19.7±0.4	0
8.01	水	98.0±0.4	81.6±0.5	52.5±0.5	0	0

30

40

【 0 3 1 7 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ)エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

【 0 3 1 8 】

表 3 8 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の HCl 又は 3 N の NaOH で調整した)における 2 - (ジエチルアミノ)エチル (R) - 2 - (p - イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩の 7 % の溶液の安定性

50

【表 3 8】

pH	溶媒	0 日目での 純度 (%)	2 1 日目での 純度 (%) (5℃)	2 1 日目での 純度 (%) (25℃)	2 1 日目での 純度 (%) (40℃)	2 1 日目での 純度 (%) (60℃)
1.02	水	97.8±0.4	93.1±0.3	70.7±0.4	18.5±0.3	0
2.09	水	98.0±0.4	97.0±0.4	86.0±0.4	30.6±0.4	0
3.01	水	98.1±0.3	97.8±0.4	96.1±0.3	56.1±0.4	8.4±0.3
3.68	水	98.2±0.2	98.1±0.3	97.7±0.3	64.1±0.5	16.0±0.4
4.07	水	98.2±0.3	98.0±0.4	97.8±0.4	72.6±0.4	22.7±0.4
4.35	水	98.3±0.2	98.1±0.4	97.8±0.3	72.6±0.5	18.3±0.3
4.67	水	98.2±0.3	98.1±0.2	97.5±0.4	58.3±0.4	10.4±0.5
4.96	水	98.1±0.3	97.0±0.4	95.1±0.4	50.5±0.5	4.0±0.3
5.98	水	98.0±0.4	95.8±0.4	90.2±0.4	29.9±0.4	0
6.99	水	97.9±0.4	90.0±0.5	77.1±0.4	19.9±0.4	0
8.01	水	97.6±0.5	81.1±0.5	52.3±0.4	0	0

10

【0 3 1 9】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ)エチル(R) - 2 - (p - イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定で、(R, S) 異性体と (R) 異性体との間では大きな差がなかったことを示している。

20

【0 3 2 0】

表 3 9 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の HCl 又は 3 N の NaOH で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ)ベンゼンアセテート・HCl 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 3 9】

pH	溶媒	0 日目での 純度 (%)	2 1 日目での 純度 (%) (5℃)	2 1 日目での 純度 (%) (25℃)	2 1 日目での 純度 (%) (40℃)	2 1 日目での 純度 (%) (60℃)
1.0	水	97.9±0.3	91.3±0.3	67.3±0.3	15.1±0.3	0
2.0	水	98.0±0.2	95.1±0.3	82.1±0.3	27.0±0.3	0
3.0	水	98.3±0.2	97.0±0.2	93.5±0.2	48.3±0.3	0
3.7	水	98.4±0.1	97.6±0.2	96.9±0.3	57.2±0.2	13.3±0.5
4.0	水	98.5±0.1	98.0±0.1	97.0±0.2	68.1±0.3	18.2±0.3
4.3	水	98.5±0.2	98.0±0.1	97.0±0.3	68.1±0.3	17.2±0.2
4.6	水	98.6±0.1	98.1±0.2	96.1±0.2	54.5±0.2	14.3±0.3
5.0	水	98.4±0.2	96.9±0.2	93.1±0.3	40.8±0.3	1.2±0.2
6.0	水	98.2±0.2	95.0±0.2	86.7±0.2	27.8±0.2	0
7.0	水	98.0±0.3	90.0±0.3	59.3±0.3	11.0±0.4	0
8.0	水	97.8±0.3	78.3±0.3	47.1±0.3	0	0

30

40

【0 3 2 1】

これらの結果は、2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - (2, 4 - ジクロロフェノキシ)ベンゼンアセテート・HCl 塩が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

【0 3 2 2】

表 4 0 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の HCl 又は 3 N の NaOH で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ)エチル(R, S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビ

50

フェニル)プロピオネート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表40】

pH	溶媒	0日目での 純度 (%)	21日目での 純度 (%) (5℃)	21日目での 純度 (%) (25℃)	21日目での 純度 (%) (40℃)	21日目での 純度 (%) (60℃)
1.0	水	98.2±0.3	94.0±0.3	72.0±0.3	18.5±0.3	0
2.0	水	98.3±0.3	97.8±0.2	86.1±0.3	30.1±0.4	0
3.0	水	98.4±0.2	98.0±0.2	96.0±0.2	56.5±0.3	8.7±0.3
3.7	水	98.5±0.3	98.2±0.1	97.5±0.1	64.5±0.3	16.2±0.3
4.0	水	98.5±0.2	98.3±0.1	97.7±0.2	72.3±0.3	22.4±0.3
4.3	水	98.5±0.3	98.3±0.1	97.8±0.1	72.2±0.3	18.3±0.2
4.6	水	98.4±0.2	98.3±0.1	97.7±0.1	58.1±0.4	10.4±0.3
5.0	水	98.5±0.3	97.6±0.2	96.7±0.2	50.1±0.3	3.0±0.3
6.0	水	98.3±0.3	95.4±0.2	90.5±0.3	29.7±0.4	0
7.0	水	98.1±0.4	89.7±0.3	75.1±0.3	19.8±0.3	0
8.0	水	98.0±0.4	81.9±0.3	52.8±0.3	0	0

10

【0323】

これらの結果は、水中の2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl塩の溶液が、40より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

20

【0324】

表41：水中の様々なpH値及び温度(pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した)における2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表41】

pH	溶媒	0日目での 純度 (%)	21日目での 純度 (%) (5℃)	21日目での 純度 (%) (25℃)	21日目での 純度 (%) (40℃)	21日目での 純度 (%) (60℃)
1.0	水	98.1±0.3	92.3±0.3	69.0±0.3	15.3±0.3	0
2.0	水	98.3±0.4	95.9±0.3	83.1±0.3	27.5±0.3	0
3.0	水	98.5±0.2	97.3±0.3	94.5±0.2	49.3±0.3	0
3.7	水	98.5±0.2	97.7±0.2	97.3±0.3	57.9±0.2	16.3±0.5
4.0	水	98.7±0.1	98.1±0.3	97.5±0.2	68.7±0.3	19.6±0.3
4.3	水	98.8±0.2	98.3±0.3	97.3±0.3	70.1±0.3	17.7±0.2
4.6	水	98.7±0.1	98.2±0.2	96.4±0.2	56.3±0.2	15.3±0.3
5.0	水	98.6±0.3	97.0±0.2	94.1±0.3	42.8±0.3	1.9±0.2
6.0	水	98.5±0.4	95.3±0.3	87.8±0.2	27.6±0.2	0
7.0	水	98.4±0.3	90.2±0.3	59.9±0.3	11.4±0.4	0
8.0	水	98.0±0.5	79.3±0.4	47.6±0.3	0	0

30

40

【0325】

これらの結果は、水中の2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl塩の溶液が、40より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

【0326】

表42：水中の様々なpH値及び温度(pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整

50

した)における2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表42】

pH	溶媒	0日目での純度(%)	21日目での純度(%) (5℃)	21日目での純度(%) (25℃)	21日目での純度(%) (40℃)	21日目での純度(%) (60℃)
1.0	水	97.2±0.3	91.1±0.4	67.5±0.4	10.4±0.4	0
2.0	水	97.3±0.3	94.7±0.3	81.1±0.3	23.6±0.3	0
3.0	水	97.6±0.2	96.3±0.2	92.2±0.2	45.7±0.3	0
3.7	水	97.6±0.2	97.3±0.2	96.8±0.2	55.5±0.2	13.5±0.3
4.0	水	97.9±0.1	97.4±0.1	96.9±0.1	60.3±0.2	19.7±0.3
4.3	水	97.7±0.2	97.3±0.1	96.7±0.1	63.1±0.1	16.8±0.2
4.6	水	97.8±0.1	97.3±0.2	95.9±0.2	57.3±0.2	15.5±0.3
5.0	水	97.7±0.3	96.1±0.2	93.9±0.3	38.9±0.3	1.5±0.3
6.0	水	97.5±0.3	94.4±0.3	88.9±0.2	21.6±0.2	0
7.0	水	97.3±0.3	89.0±0.3	59.8±0.3	5.4±0.3	0
8.0	水	96.9±0.4	77.1±0.3	44.5±0.4	0	0

10

20

【0327】

これらの結果は、水中の2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl塩の溶液が、40より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

【0328】

表43：水中の様々なpH値及び温度(pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した)における2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表43】

pH	溶媒	0日目での純度(%)	21日目での純度(%) (5℃)	21日目での純度(%) (25℃)	21日目での純度(%) (40℃)	21日目での純度(%) (60℃)
1.0	水	97.4±0.4	90.3±0.3	65.5±0.3	9.4±0.3	0
2.0	水	97.6±0.3	93.5±0.3	78.1±0.3	20.6±0.3	0
3.0	水	97.8±0.2	95.3±0.3	91.2±0.2	41.7±0.2	0
3.7	水	97.9±0.2	96.4±0.2	95.6±0.2	56.6±0.2	11.5±0.3
4.0	水	98.1±0.1	96.8±0.1	95.7±0.2	58.3±0.2	23.0±0.3
4.3	水	98.1±0.2	96.9±0.1	95.4±0.1	60.1±0.1	25.8±0.2
4.6	水	97.9±0.1	96.3±0.2	94.9±0.2	55.3±0.2	13.5±0.3
5.0	水	97.8±0.2	96.1±0.2	92.1±0.3	37.8±0.3	1.7±0.3
6.0	水	97.6±0.3	94.4±0.2	79.5±0.3	19.5±0.2	0
7.0	水	97.4±0.3	90.0±0.3	59.7±0.3	5.7±0.3	0
8.0	水	97.1±0.3	78.1±0.3	43.6±0.4	0	0

30

40

【0329】

これらの結果は、水中の2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl塩の溶液が、40より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

50

【 0 3 3 0 】

表 4 4 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 4 4】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	2 1 日目での純度 (%) (5°C)	2 1 日目での純度 (%) (25°C)	2 1 日目での純度 (%) (40°C)	2 1 日目での純度 (%) (60°C)
1.0	水	98.0±0.3	92.7±0.3	69.1±0.3	16.3±0.3	0
2.0	水	98.1±0.3	95.9±0.3	83.5±0.3	27.5±0.3	0
3.0	水	98.3±0.2	97.4±0.3	94.6±0.2	49.3±0.2	0
3.7	水	98.4±0.2	97.7±0.2	97.3±0.2	59.9±0.2	19.3±0.3
4.0	水	98.5±0.1	98.2±0.2	97.5±0.2	70.7±0.2	23.6±0.3
4.3	水	98.5±0.2	98.2±0.2	97.6±0.1	70.1±0.2	27.7±0.2
4.6	水	98.5±0.1	98.2±0.2	97.5±0.2	59.3±0.2	22.3±0.2
5.0	水	98.4±0.2	97.5±0.2	94.9±0.2	45.8±0.3	5.9±0.2
6.0	水	98.2±0.2	95.3±0.2	88.8±0.2	28.6±0.2	0
7.0	水	98.0±0.3	90.2±0.3	60.9±0.2	17.4±0.3	0
8.0	水	97.7±0.3	79.7±0.3	49.9±0.3	0	0

10

20

【 0 3 3 1 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ) エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート・H C l 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

【 0 3 3 2 】

表 4 5 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - トリアゾールアセテート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 4 5】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	2 1 日目での純度 (%) (5°C)	2 1 日目での純度 (%) (25°C)	2 1 日目での純度 (%) (40°C)	2 1 日目での純度 (%) (60°C)
1.0	水	98.5±0.3	90.9±0.3	66.5±0.3	9.9±0.3	0
2.0	水	98.7±0.2	93.9±0.2	78.9±0.3	21.6±0.3	0
3.0	水	98.8±0.2	96.8±0.2	92.3±0.2	42.3±0.2	0
3.7	水	98.9±0.2	98.5±0.2	96.6±0.2	57.6±0.2	10.5±0.3
4.0	水	99.1±0.1	98.6±0.1	96.7±0.2	60.2±0.2	25.2±0.2
4.3	水	99.1±0.1	98.7±0.2	95.4±0.1	60.8±0.1	26.8±0.2
4.6	水	98.9±0.1	98.5±0.1	95.8±0.1	55.9±0.1	15.5±0.1
5.0	水	98.8±0.2	96.9±0.2	92.8±0.2	37.3±0.2	4.6±0.3
6.0	水	98.6±0.2	94.7±0.2	79.9±0.3	21.5±0.2	0
7.0	水	98.5±0.3	90.3±0.3	60.7±0.3	7.7±0.2	0
8.0	水	98.3±0.3	78.4±0.3	44.8±0.3	0	0

30

40

【 0 3 3 3 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ) エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - トリアゾールアセテート・H C l 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

50

【 0 3 3 4 】

表 4 6 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - アセトキシアセテート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 4 6】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	2 1 日目での純度 (%) (5°C)	2 1 日目での純度 (%) (25°C)	2 1 日目での純度 (%) (40°C)	2 1 日目での純度 (%) (60°C)
1.0	水	98.1±0.3	91.9±0.3	67.3±0.3	15.6±0.3	0
2.0	水	98.3±0.3	95.7±0.2	82.2±0.2	26.7±0.3	0
3.0	水	98.5±0.2	98.0±0.2	93.0±0.2	47.7±0.3	0
3.7	水	98.7±0.1	98.2±0.1	97.1±0.1	57.6±0.2	13.9±0.3
4.0	水	98.7±0.1	98.4±0.1	97.4±0.2	68.7±0.3	19.2±0.3
4.3	水	98.8±0.2	98.5±0.1	97.5±0.1	68.6±0.3	17.9±0.2
4.6	水	98.8±0.2	98.4±0.2	96.5±0.2	53.7±0.2	14.8±0.3
5.0	水	98.6±0.2	97.1±0.2	93.8±0.2	39.8±0.3	3.2±0.2
6.0	水	98.4±0.2	95.8±0.2	86.9±0.2	28.8±0.2	0
7.0	水	98.1±0.2	90.2±0.3	59.7±0.3	11.2±0.4	0
8.0	水	97.7±0.3	78.5±0.2	47.9±0.3	0	0

10

20

【 0 3 3 5 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - アセトキシアセテート・H C l 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

【 0 3 3 6 】

表 4 7 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチル [(1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) オキシ] アセテート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 4 7】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	2 1 日目での純度 (%) (5°C)	2 1 日目での純度 (%) (25°C)	2 1 日目での純度 (%) (40°C)	2 1 日目での純度 (%) (60°C)
1.0	水	97.5±0.3	89.9±0.3	63.5±0.3	9.1±0.3	0
2.0	水	97.7±0.2	93.0±0.2	77.8±0.3	19.6±0.3	0
3.0	水	97.8±0.2	96.8±0.2	91.3±0.2	40.4±0.2	0
3.7	水	97.9±0.1	97.5±0.1	95.6±0.2	55.6±0.2	8.5±0.2
4.0	水	98.1±0.1	97.6±0.1	95.7±0.1	57.2±0.2	23.2±0.2
4.3	水	98.1±0.1	97.7±0.2	95.5±0.1	58.8±0.3	25.8±0.2
4.6	水	97.9±0.1	97.6±0.1	95.1±0.1	54.7±0.2	16.5±0.2
5.0	水	97.8±0.2	95.9±0.2	91.8±0.2	36.1±0.2	4.2±0.2
6.0	水	97.6±0.3	93.7±0.2	78.9±0.2	18.5±0.2	0
7.0	水	97.5±0.3	89.3±0.2	59.7±0.3	7.1±0.3	0
8.0	水	97.4±0.4	77.5±0.3	39.8±0.3	0	0

40

【 0 3 3 7 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ) エチル [(1 - ベンジル - 1 H - イン

50

ダゾール - 3 - イル) オキシ] アセテート・HCl 塩の溶液が、40 より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

【0338】

表48：水中の様々なpH値及び温度(pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した)における2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表48】

pH	溶媒	0日目での純度(%)	21日目での純度(%) (5℃)	21日目での純度(%) (25℃)	21日目での純度(%) (40℃)	21日目での純度(%) (60℃)
1.0	水	98.1±0.3	92.9±0.3	69.2±0.3	11.3±0.3	0
2.0	水	98.2±0.3	96.1±0.3	83.0±0.3	20.5±0.3	0
3.0	水	98.3±0.2	97.5±0.2	94.0±0.3	45.3±0.2	0
3.7	水	98.5±0.1	97.6±0.2	96.6±0.2	51.9±0.2	11.3±0.3
4.0	水	98.6±0.1	98.0±0.1	96.7±0.2	62.7±0.2	18.6±0.2
4.3	水	98.6±0.1	98.0±0.1	96.7±0.1	63.1±0.2	17.7±0.2
4.6	水	98.6±0.1	98.0±0.1	96.6±0.1	50.3±0.2	12.3±0.2
5.0	水	98.4±0.2	97.1±0.2	92.9±0.2	39.8±0.2	2.9±0.2
6.0	水	98.2±0.2	94.8±0.2	86.8±0.2	20.6±0.3	0
7.0	水	98.0±0.2	89.1±0.3	60.9±0.2	7.4±0.3	0
8.0	水	97.7±0.3	78.7±0.3	47.9±0.3	0	0

10

20

【0339】

これらの結果は、水中の2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl塩の溶液が、40 より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

【0340】

表49：水中の様々なpH値及び温度(pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した)における2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表49】

pH	溶媒	0日目での純度(%)	21日目での純度(%) (5℃)	21日目での純度(%) (25℃)	21日目での純度(%) (40℃)	21日目での純度(%) (60℃)
1.0	水	98.2±0.3	90.1±0.3	59.9±0.3	7.9±0.3	0
2.0	水	98.4±0.3	93.0±0.2	74.8±0.2	17.6±0.2	0
3.0	水	98.6±0.1	96.9±0.2	88.9±0.2	36.4±0.2	0
3.7	水	98.7±0.2	97.8±0.1	94.5±0.2	50.6±0.2	7.3±0.3
4.0	水	98.8±0.1	97.9±0.1	95.1±0.1	53.2±0.2	20.2±0.2
4.3	水	98.8±0.2	97.9±0.2	95.2±0.2	54.8±0.1	21.8±0.3
4.6	水	98.7±0.1	97.8±0.2	95.0±0.1	54.7±0.2	15.5±0.3
5.0	水	98.6±0.3	96.3±0.2	89.8±0.1	30.1±0.2	3.2±0.2
6.0	水	98.4±0.2	93.4±0.2	73.9±0.2	16.5±0.2	0
7.0	水	98.2±0.3	89.2±0.3	59.7±0.2	7.1±0.3	0
8.0	水	98.0±0.3	77.1±0.3	40.8±0.3	0	0

40

【0341】

これらの結果は、水中の2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl塩の溶液が、40 より高い温度及び3より低いpH又は6より高いpHでは不安定であったことを示している。

50

【 0 3 4 2 】

表 5 0 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 5 0】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	1 4 日目での純度 (%) (5℃)	1 4 日目での純度 (%) (25℃)	1 4 日目での純度 (%) (40℃)	1 4 日目での純度 (%) (60℃)
1.0	水	99.1	90.2	61.2	0	0
2.0	水	99.1	95.8	82.7	0	0
3.0	水	99.1	97.5	87.7	2.3	0
3.7	水	99.1	98.2	95.5	14.1	0
4.0	水	99.1	98.4	95.9	14.3	0
4.3	水	99.1	98.4	95.8	12.8	0
4.6	水	99.1	98.3	95.6	3.4	0
5.0	水	99.1	97.0	91.0	0.9	0
6.0	水	99.1	91.6	84.1	0	0
7.0	水	99.1	87.3	60.3	0	0
8.0	水	99.1	57.3	21.2	0	0

10

【 0 3 4 3 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・H C l 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であったことを示している。

【 0 3 4 4 】

これらの結果は、温度が低いほど溶液が安定であり、25 以下、好ましくは 2 ~ 8 の温度で貯蔵されるべきであることを示している。

【 0 3 4 5 】

4 . 安定性に対する溶媒の影響

【 0 3 4 6 】

表 5 1 : 水中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 5 1】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	1 4 日目での純度 (%) (5℃)	1 4 日目での純度 (%) (25℃)	1 4 日目での純度 (%) (40℃)	1 4 日目での純度 (%) (60℃)
1.0	水	99.1±0.3	90.8±0.3	62.2±0.4	0	0
2.0	水	99.3±0.2	96.3±0.2	83.3±0.3	0	0
3.0	水	99.5±0.2	98.1±0.1	88.5±0.2	2.5±0.2	0
3.7	水	99.5±0.1	98.7±0.1	96.1±0.1	14.5±0.3	0
4.0	水	99.6±0.1	98.8±0.1	96.6±0.2	14.5±0.3	0
4.3	水	99.7±0.1	98.9±0.1	96.6±0.1	12.9±0.2	0
4.6	水	99.5±0.2	98.5±0.2	96.5±0.2	3.6±0.2	0
5.0	水	99.5±0.1	97.3±0.1	92.5±0.2	1.0	0
6.0	水	99.4±0.3	92.1±0.2	84.7±0.3	0	0
7.0	水	99.2±0.3	87.9±0.3	59.8±0.3	0	0
8.0	水	99.0±0.3	57.9±0.3	21.7±0.4	0	0

40

【 0 3 4 7 】

これらの結果は、水中の 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・H C l 塩の溶液が、40 より高い温度及び 3 より低い pH 又は 6 より高い pH では不安定であ

50

ったことを示している。

【 0 3 4 8 】

表 5 2 : 1 5 % のエタノール中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

【表 5 2】

pH	溶媒	0 日目での純度 (%)	1 4 日目での純度 (%) (5℃)	1 4 日目での純度 (%) (25℃)	1 4 日目での純度 (%) (40℃)	1 4 日目での純度 (%) (60℃)
1.0	1 5 % のエタノール	99.1±0.2	92.1±0.3	62.7±0.3	0	0
2.0	1 5 % のエタノール	99.4±0.2	96.5±0.2	83.8±0.3	0	0
3.0	1 5 % のエタノール	99.5±0.1	98.3±0.3	88.8±0.2	2.9±0.3	0
3.7	1 5 % のエタノール	99.6±0.1	98.9±0.2	96.2±0.3	15.2±0.3	0
4.0	1 5 % のエタノール	99.7±0.2	98.9±0.1	96.7±0.2	15.7±0.3	0
4.3	1 5 % のエタノール	99.7±0.1	98.9±0.1	96.7±0.1	13.6±0.3	0
4.6	1 5 % のエタノール	99.6±0.2	98.6±0.2	96.5±0.2	4.1±0.3	0
5.0	1 5 % のエタノール	99.5±0.2	97.4±0.2	92.9±0.2	1.3±0.3	0
6.0	1 5 % のエタノール	99.4±0.2	92.3±0.3	84.9±0.3	0	0
7.0	1 5 % のエタノール	99.2±0.1	87.9±0.3	60.2±0.3	0	0
8.0	1 5 % のエタノール	99.1±0.2	58.7±0.4	22.7±0.3	0	0

10

20

【 0 3 4 9 】

これらの結果は、溶媒 (1 5 % のエタノール) が 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・H C l 塩の溶液の安定性に大きくは影響しなかったが、安定性を幾らか改善したことを示している。1 5 % のエタノールは細菌の成長を抑止することができるため、2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・H C l 塩の医療用途にとって良い選択である。

30

【 0 3 5 0 】

表 5 3 : 2 5 % のエタノール中の様々な pH 値及び温度 (pH を 3 N の H C l 又は 3 N の N a O H で調整した) における 2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・H C l 塩の 7 % の溶液の安定性

40

50

【表 5 3】

pH	溶媒	0 日目での 純度 (%)	1 4 日目での 純度 (%) (5℃)	1 4 日目での 純度 (%) (25℃)	1 4 日目での 純度 (%) (40℃)	1 4 日目での 純度 (%) (60℃)
1.0	2 5 %の エタノール	99.1±0.3	92.3±0.3	63.5±0.3	0	0
2.0	2 5 %の エタノール	99.4±0.3	96.9±0.3	84.2±0.3	0	0
3.0	2 5 %の エタノール	99.5±0.2	98.5±0.2	88.9±0.2	2.9±0.2	0
3.7	2 5 %の エタノール	99.6±0.1	99.1±0.2	96.3±0.2	15.1±0.3	0
4.0	2 5 %の エタノール	99.8±0.1	99.1±0.1	96.9±0.1	15.2±0.3	0
4.3	2 5 %の エタノール	99.7±0.2	99.1±0.2	96.8±0.2	13.8±0.3	0
4.6	2 5 %の エタノール	99.7±0.2	98.8±0.1	96.5±0.2	4.2±0.1	0
5.0	2 5 %の エタノール	99.6±0.2	98.0±0.2	92.8±0.2	1.6±0.1	0
6.0	2 5 %の エタノール	99.5±0.3	92.7±0.2	85.0±0.3	0	0
7.0	2 5 %の エタノール	99.4±0.3	88.0±0.3	61.2±0.3	0	0
8.0	2 5 %の エタノール	99.1±0.3	59.8±0.3	23.1±0.3	0	0

10

20

【 0 3 5 1】

これらの結果は、溶媒（25%のエタノール）が2-（ジエチルアミノ）エチルアセチルサリチレート・HCl塩の溶液の安定性に大きく影響しなかったことを示している。

【 0 3 5 2】

表 5 4：50%のエタノール中の様々なpH値及び温度（pHを3NのHCl又は3NのNaOHで調整した）における2-（ジエチルアミノ）エチルアセチルサリチレート・HCl塩の7%の溶液の安定性

【表 5 4】

pH	溶媒	0 日目での 純度 (%)	1 4 日目での 純度 (%) (5℃)	1 4 日目での 純度 (%) (25℃)	1 4 日目での 純度 (%) (40℃)	1 4 日目での 純度 (%) (60℃)
1.0	5 0 %の エタノール	99.2±0.3	92.4±0.3	63.8±0.4	0	0
2.0	5 0 %の エタノール	99.5±0.2	96.9±0.3	84.7±0.3	0	0
3.0	5 0 %の エタノール	99.6±0.3	98.6±0.3	89.5±0.3	3.2±0.3	0
3.7	5 0 %の エタノール	99.7±0.2	99.1±0.3	96.6±0.2	16.9±0.3	0
4.0	5 0 %の エタノール	99.8±0.2	99.2±0.3	97.2±0.3	16.8±0.4	0
4.3	5 0 %の エタノール	99.7±0.2	99.1±0.2	97.2±0.2	14.9±0.3	0
4.6	5 0 %の エタノール	99.7±0.3	99.0±0.3	96.9±0.3	4.9±0.3	0
5.0	5 0 %の エタノール	99.6±0.2	98.2±0.3	93.1±0.3	2.3±0.2	0
6.0	5 0 %の エタノール	99.5±0.3	92.9±0.4	85.5±0.3	0	0
7.0	5 0 %の エタノール	99.4±0.3	88.2±0.3	61.9±0.4	0	0
8.0	5 0 %の エタノール	99.2±0.3	60.3±0.4	23.9±0.4	0	0

30

40

【 0 3 5 3】

これらの結果は、溶媒（50%のエタノール）が2-（ジエチルアミノ）エチルアセチルサリチレート・HCl塩の安定性に大きく影響しなかったことを示している。

50

【0354】

表51～表54から、エタノールの量が2-(ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・HCl塩の7%の溶液の安定性に大きく影響しなかったことがわかる。溶媒としての純水と比較して、様々な濃度のエタノールを含む溶媒は、溶液を幾らか安定にしている。エタノールの濃度は、0%(容量/容量)～70%(容量/容量)であってもよく、好ましくは10%(容量/容量)～35%(容量/容量)で、より好ましくは15%(容量/容量)～25%(容量/容量)である。例えば、細菌の成長を阻止できる15%のエタノールを含む水溶液は、医療用途にとって良い選択である。

【0355】

様々な濃度のアセトン又はDMSOを含む水溶液等の他の溶媒を用いた実験でも同様の結果が得られた。つまり、溶媒は溶液の安定性に大きく影響しなかった。

【0356】

他のHPDも非常に類似した挙動を示す。他のHPDは、例えば、

ペプチドのHPD、例えば、H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl、H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl、及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HCl、

【0357】

並びに他のHPD、例えば、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル3-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾールアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセトキシアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル[(1-ベンジル-1H-インダゾール-3-イル)オキシ]アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、及び2-(ジエチルアミノ)エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-アセトキシベンゾエート・HCl、である。

【0358】

本発明の一態様における上述の一般的な、好ましい、又はより好ましい特徴(複数の場合もある)を、本発明の別の態様における他の一般的な、好ましい、又はより好ましい特徴(複数の場合もある)と組み合わせることができることを理解されるべきである。例えば、再構成溶液中のHPDの濃度は3%～10%であり、pHは3～5であり、薬学的に許容可能な担体は純水中15%～35%のエタノールである。

【0359】

10

20

30

40

50

5. 純粋なHPDの安定性

【0360】

表55：25 / RH60%でのH-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩(T-1)、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩(T-2)、及びH-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩(T-3)の安定性

【表55】

時間	0日目	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
純度(T-1)	98.7±0.2	98.8±0.2	98.6±0.2	98.5±0.2	98.4±0.3	98.2±0.3	98.2±0.2
純度(T-2)	98.9±0.1	98.9±0.3	98.6±0.2	98.6±0.3	98.5±0.2	98.5±0.2	98.4±0.2
純度(T-3)	99.1±0.2	99.0±0.2	99.0±0.2	98.8±0.2	98.7±0.0	98.6±0.0	98.5±0.2

10

【0361】

これらの結果は、H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩(T-1)、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩(T-2)、及びH-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl塩(T-3)の純粋な粉末が非常に安定であり、室温で数年にわたって貯蔵することができることを示している。

20

【0362】

表56：25 / RH60%でのH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl(U-1)及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HCl塩(U-2)の安定性

【表56】

時間	0日目	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
純度(U-1)	98.5±0.2	98.5±0.2	98.4±0.2	98.3±0.2	98.2±0.3	98.2±0.3	98.0±0.2
純度(U-2)	98.9±0.1	98.9±0.3	98.6±0.2	98.6±0.3	98.5±0.2	98.5±0.2	98.4±0.2

【0363】

これらの結果は、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl(U-1)及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HCl塩(U-2)の純粋な粉末が非常に安定であり、室温で数年にわたって貯蔵することができることを示している。

30

【0364】

表57：25 / RH60%での2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-1-1)、2-(ジエチルアミノ)エチル(S)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-1-2)、2-(ジエチルアミノ)エチル(R)-2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-1-3)、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HBr塩(A-1-4)、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・クエン酸塩(A-1-5)、2-(ジメチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-2)、2-(ジブチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-3)、2-(ジヘキシルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-4)、2-(ジ-3-ヘキセニルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-5)、2-(ジ-3-ヘキシニルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-6)、及び2-(ジ-2-(2-メトキシエトキシ)エチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl塩(A-7)

40

50

) の安定性

【 0 3 6 5 】

【 表 5 7 】

時間	0 日目	3 ヶ月	6 ヶ月	1 2 ヶ月	1 8 ヶ月	2 4 ヶ月
純度(A-1-1)	98.8±0.2	98.6±0.1	98.8±0.1	98.5±0.2	98.3±0.2	98.2±0.2
純度(A-1-2)	98.6±0.3	98.5±0.3	98.4±0.2	98.3±0.2	98.2±0.2	98.0±0.1
純度(A-1-3)	98.5±0.2	98.4±0.2	98.5±0.2	98.2±0.1	98.1±0.2	97.9±0.2
純度(A-1-4)	98.6±0.3	98.9±0.1	98.6±0.4	98.4±0.2	98.2±0.1	98.0±0.4
純度(A-1-5)	99.0±0.2	99.0±0.4	98.9±0.1	98.7±0.2	98.4±0.2	98.2±0.2
純度(A-2)	98.5±0.2	98.4±0.1	98.2±0.2	97.9±0.1	97.6±0.2	97.1±0.2
純度(A-3)	98.3±0.1	98.4±0.2	98.2±0.2	97.9±0.2	97.3±0.1	96.8±0.2
純度(A-4)	98.6±0.2	98.5±0.1	98.6±0.1	98.0±0.2	97.9±0.2	97.2±0.1
純度(A-5)	98.5±0.3	98.3±0.3	98.4±0.2	97.9±0.1	97.6±0.2	97.1±0.2
純度(A-6)	98.3±0.2	98.5±0.2	98.0±0.1	97.8±0.2	97.4±0.2	97.1±0.2
純度(A-7)	98.1±0.2	98.0±0.1	98.2±0.2	97.4±0.2	97.1±0.2	96.7±0.1

10

【 0 3 6 6 】

2 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート・H A 塩の固体は非常に安定であり、室温で2年超にわたって貯蔵することができた。アミノ基上のアルキル基のサイズ及び形状並びにA⁻は、安定性に大きく影響しなかった。乾燥薬物物質は、大きく変化せずに25℃で2年間以上貯蔵することができた。

【 0 3 6 7 】

20

表 5 8 : 25℃ / R H 6 0 % での 2 - (ジエチルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 1 - 1)、2 - (ジエチルアミノ) エチル (S) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 1 - 2)、2 - (ジエチルアミノ) エチル (R) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 1 - 3)、2 - (ジエチルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H B r 塩 (B - 1 - 4)、2 - (ジエチルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・クエン酸塩 (B - 1 - 5)、2 - (ジメチルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 2)、2 - (ジブチルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 3)、2 - (ジヘキシルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 4)、2 - (ジ - 3 - ヘキセニルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 5)、2 - (ジ - 3 - ヘキシニルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 6)、及び 2 - (ジ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エチルアミノ) エチル 2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・H C l 塩 (B - 7) の安定性

30

【 0 3 6 8 】

【 表 5 8 】

時間	0 日目	3 ヶ月	6 ヶ月	1 2 ヶ月	1 8 ヶ月	2 4 ヶ月
純度(B-1-1)	98.5±0.2	98.4±0.1	98.1±0.1	98.2±0.1	98.1±0.1	98.0±0.1
純度(B-1-2)	98.7±0.2	98.6±0.1	98.5±0.2	98.4±0.2	98.3±0.1	98.2±0.1
純度(B-1-3)	98.4±0.1	98.3±0.1	98.3±0.1	98.2±0.1	98.1±0.2	98.0±0.1
純度(B-1-4)	98.6±0.2	98.5±0.1	98.4±0.1	98.3±0.1	98.1±0.1	97.9±0.1
純度(B-1-5)	98.3±0.2	98.2±0.1	98.2±0.1	98.1±0.1	98.0±0.1	97.9±0.1
純度(B-2)	98.1±0.3	98.0±0.1	97.9±0.1	98.0±0.1	97.6±0.1	97.4±0.2
純度(B-3)	98.3±0.2	98.3±0.1	98.1±0.1	98.2±0.1	97.6±0.1	97.5±0.1
純度(B-4)	98.0±0.2	98.0±0.1	97.9±0.1	97.8±0.1	97.5±0.3	97.2±0.1
純度(B-5)	98.2±0.3	98.1±0.1	98.1±0.1	98.1±0.1	97.8±0.1	97.7±0.2
純度(B-6)	98.1±0.2	98.1±0.1	98.0±0.1	97.9±0.2	97.8±0.2	97.6±0.1
純度(B-7)	98.3±0.3	98.2±0.1	98.2±0.1	98.1±0.1	98.0±0.1	97.9±0.1

40

【 0 3 6 9 】

50

2 - (2 - フルオロ - 4 - ビフェニル) プロピオネート・HCl 塩の固体は非常に安定であり、室温で2年超にわたって貯蔵することができた。アミノ基上のアルキル基のサイズ及びA⁻は、安定性に大きく影響しなかった。乾燥薬物物質は、大きく変化せずに25で2年間以上貯蔵することができた。

【0370】

表59：25 / RH 60%での2 - (ジエチルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 1 - 1)、2 - (ジエチルアミノ) エチル (S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 1 - 2)、2 - (ジエチルアミノ) エチル (R) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 1 - 3)、2 - (ジエチルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HBr 塩 (C - 1 - 4)、2 - (ジエチルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・クエン酸塩 (C - 1 - 5)、2 - (ジメチルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 2)、2 - (ジブチルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 3)、2 - (ジヘキシルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 4)、2 - (ジ - 3 - ヘキセニルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 5)、2 - (ジ - 3 - ヘキシニルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 6)、及び2 - (ジ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エチルアミノ) エチル (R, S) - 2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HCl 塩 (C - 7)

10

20

【0371】

【表59】

時間	0日目	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
純度(C-1-1)	99.8±0.1	99.9±0.2	99.8±0.2	99.8±0.3	99.5±0.3	99.8±0.3	99.7±0.4
純度(C-1-2)	98.5±0.1	98.5±0.3	98.4±0.4	98.5±0.3	98.3±0.4	98.2±0.1	98.0±0.5
純度(C-1-3)	98.2±0.1	98.2±0.2	98.1±0.3	98.0±0.1	98.0±0.3	97.9±0.3	97.8±0.2
純度(C-1-4)	98.5±0.2	98.4±0.1	98.5±0.3	98.3±0.1	98.3±0.3	98.2±0.4	98.0±0.5
純度(C-1-5)	98.8±0.1	98.7±0.2	98.8±0.3	98.5±0.1	98.7±0.1	98.4±0.4	98.3±0.3
純度(C-2)	98.5±0.1	98.4±0.2	98.4±0.1	98.1±0.1	98.2±0.3	97.9±0.3	97.7±0.4
純度(C-3)	98.4±0.2	98.3±0.1	98.2±0.3	98.4±0.3	98.1±0.3	97.9±0.4	97.8±0.3
純度(C-4)	98.3±0.1	98.4±0.2	98.2±0.3	98.2±0.1	98.1±0.3	98.0±0.1	97.9±0.3
純度(C-5)	98.2±0.1	98.1±0.2	98.1±0.3	98.2±0.1	98.0±0.4	97.9±0.1	97.7±0.4
純度(C-6)	98.5±0.1	98.5±0.3	98.4±0.4	98.4±0.1	98.3±0.2	98.3±0.3	98.1±0.2
純度(C-7)	98.3±0.2	98.2±0.1	98.2±0.2	98.1±0.1	98.2±0.3	98.0±0.3	97.9±0.1

30

【0372】

2 - (p - イソブチルフェニル) プロピオネート・HA 塩の固体は非常に安定であり、室温で2年超にわたって貯蔵することができた。アミノ基上のアルキル基のサイズ及び形状並びにA⁻は安定性に大きく影響しなかった。

【0373】

他のHPDも非常に類似した挙動を示す。他のHPDは、例えば、2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - [[4 - (メチルスルフィニル) フェニル] メチレン] - 1H - インデン - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 1H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 4 - ジメチル - 1H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - チアゾールアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - アセトキシアセテート

40

50

・ H C 1、 2 - (ジエチルアミノ)エチル [(1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 3 - イル)オキシ]アセテート・ H C 1、 2 - (ジエチルアミノ)エチル 2 - [(4 - クロロフェニル) - 5 - ベンゾオキサゾール]プロピオネート・ H C 1、 2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 , 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾールプロピオネート・ H C 1、 2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - [ビス(2 - クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・ H C 1、 2 - (ジエチルアミノ)エチル 4 - [ビス(2 - メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・ H C 1、 2 - (ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・ H C 1、 及び 2 - (ジエチルアミノ)エチル 5 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・ H C 1、 である。

【 0 3 7 4 】

10

I I I . 生物学的障壁の透過を介した H P D の投与

本発明の別の態様は、生体被験体における 1 つ以上の生物学的障壁を透過させる際の、医薬組成物の使用方法に関する。この方法は、医薬組成物を生体被験体に投与する工程を含む。

【 0 3 7 5 】

本明細書において使用される「生物学的障壁」という用語は、環境を様々な空間領域又は区画に分割した生体層を指し、その分割は、一方の区画/領域からもう一方への物質又は物体の通過、透過、又は移動を調節する(例えば、制限する、限定する、増強する、又は何もしない)ことができる。本明細書において言及される様々な空間領域又は区画は、同じ又は異なる化学的環境又は生物学的環境(複数の場合もある)を有してもよい。本明細書において言及される生体層としては、限定されるものではないが、生体膜、細胞層、生体構造物、被験体の内表面、生物の内表面、器官の内表面、若しくは体腔の内表面、被験体の外表面、生物の外表面、器官の外表面、若しくは体腔の外表面、又はそれらのあらゆる組合せ若しくは複数個が挙げられる。

20

【 0 3 7 6 】

生体膜の例としては、脂質二重層構造物、真核細胞膜、原核細胞膜、及び細胞内膜(例えば、核膜又はオルガネラ膜、例えば、ゴルジ装置、粗面小胞体及び滑面小胞体(E R)、リボソーム、液胞、小胞、リボソーム、ミトコンドリア、リソソーム、細胞核、葉緑体、色素体、ペルオキシソーム又は微小体の膜又は外皮)が挙げられる。

【 0 3 7 7 】

30

本明細書において言及される脂質二重層は、限定されるものではないが、リン脂質及びコレステロールを含む脂質クラス分子の二重層である。具体的な実施形態においては、二重層のための脂質は、極性頭部基及び非極性脂肪酸尾部からなる両親媒性分子である。二重層は、炭化水素の尾部が互いに向き合って、疎水性効果によって結びついた油性コアを形成し、一方で、荷電した頭部が膜の両側で水溶液に面するように配置された脂質の 2 つの層から構成されている。別の具体的な実施形態においては、脂質二重層は 1 つ以上の埋め込まれたタンパク質及び/又は糖分子を含んでもよい。

【 0 3 7 8 】

細胞層の例としては、真核細胞の内層(例えば、上皮、粘膜固有層、及び平滑筋又は粘膜筋板(消化管内))、原核細胞の内層(例えば、同一のタンパク質又は糖タンパク質から構成される二次元構造の単分子層を指す表面層、すなわち S 層、具体的には、S 層は細菌及び古細菌において一般的に見られる細胞外被の一部を指す)、バイオフィーム(自己発達した高分子マトリックス内に取り囲まれ、生命表面又は不活性表面に付着する微生物の群衆構造体(structured community))、及び植物細胞層(例えば、表皮)が挙げられる。

40

細胞は正常細胞又は病的細胞(例えば、疾患細胞、癌細胞)であってもよい。

【 0 3 7 9 】

生体構造物の例としては、毒素、細菌、及びウイルスの侵入に対する障壁を提供する密着結合又は閉鎖結合によって密閉された構造物、例えば、血液乳関門、血液脳脊髄液(C S F)関門、血液滑液(S F)関門、及び血液脳関門(B B B)が挙げられる。特に、B

50

B B は、不透過性の部類の内皮から構成され、隣接する内皮細胞を結び付ける密着結合を介した物理的障壁及び排出輸送体から構成される輸送障壁の両方を表す。生体構造物としては、細胞、タンパク質、及び糖類の混合物（例えば、凝血塊）、例えば、誘電性物質であるミエリンによって形成されるニューロンの軸索の周りの層であるミエリン鞘を挙げることもできる。

【0380】

被験体、生物体、器官、又は体腔の内表面の例としては、頬粘膜、食道粘膜、胃粘膜、腸粘膜、嗅粘膜、口腔粘膜、気管支粘膜、子宮粘膜、及び子宮内膜（子宮の粘膜、花粉粒の壁の内側層、又は胞子の内壁層）、又はそれらの組合せ若しくは複数個が挙げられる。

【0381】

被験体、生物、器官、又は体腔の外表面の例としては、毛細血管（例えば、心臓組織における毛細血管）、皮膚と連続する（例えば、鼻孔、口唇、耳、生殖器領域、及び肛門等の）粘膜、器官（例えば、肝臓、肺、胃、脳、腎臓、心臓、耳、目、鼻、口、舌、結腸、膵臓、胆嚢、十二指腸、直腸と胃（rectum stomach）、結腸直腸、腸、静脈、呼吸器系、血管、肛門直腸、及び肛門）の外表面、皮膚、クチクラ（例えば、表皮細胞若しくはは角化細胞の死層、又は動物の毛幹を覆う重なり合う細胞の表層、多くの無脊椎動物の表皮の外側の多層構造物、植物クチクラ、又は高分子のクチン及びノ又はクタン）、花粉粒の壁の外層又は胞子の外壁層、及びそれらの組合せ又は複数個が挙げられる。

【0382】

さらに、生物学的障壁としては、糖層、タンパク質層、若しくはあらゆる他の生体層、又はそれらの組合せ若しくは複数個が更に挙げられる。例えば、皮膚は、複数の生体層を有する生物学的障壁である。皮膚は、表皮層（外表面）、真皮層、及び皮下層を含む。表皮層は、基底細胞層、有棘細胞層、顆粒細胞層、及び角質層を含む幾つかの層を含む。表皮中の細胞は角化細胞と呼ばれる。角質層（「角層」）は表皮の最外層であり、ここにある細胞は平坦で鱗状（「扁平」）の形状をしている。これらの細胞は多くのケラチンを含み、重なり合った層で配置され、これにより、皮膚の表面に強靱で耐油性及び防水性の性質が与えられる。

【0383】

いくつかの実施形態において、本開示のHPDは、1つ以上の生物学的障壁を横断する高められた能力を有するので、HPDを局部的に（例えば、局所的に又は経皮的に）投与して、全身投与（例えば、経口投与又は非経口投与）を必要とせずに、疾病が生ずる位置に到達させることができる。

【0384】

HPDの局部的な投与及び透過により、HPDは、親薬物の全身投与と比較してはるかに少ない量又は投与量で、作用物質又は薬物の同じレベルの局部的濃度に到達することができ、或いは、全身投与においては得ることができない又は可能であれば全身投与において大幅に高い投与量の作用物質を必要とする、より高いレベルの局部的濃度に到達することができる。

【0385】

HPDの局部的な投与により、生体被験体は、全身投与による潜在的苦痛、例えば、作用物質に対する全身曝露、消化管/腎臓への影響に関連する有害反応を軽減することが可能である。さらに、局部的な投与は、HPDが多数の生物学的障壁を横断し、例えば、全身循環を通じて全身に達するため、全身投与（例えば、注射）の必要性を避け、非経口注射に伴う痛みを不要にすることができる。

【0386】

本開示のHPDは、生物学的障壁を通じた高い透過速度（例えば、プロスタグランジン又はプロスタグランジン類似体を単独で投与した場合の透過速度より約10倍超、約50倍超、約100倍超、約200倍超、約300倍超、約500倍超、約1000倍超、約10000倍超、又はそれ以上）を示した。HPDが投与された被験体から副作用は観察されなかったのに対して、親薬物又はその類似体が同様の投与量で投与された被験体から

10

20

30

40

50

は副作用が観察された。

【 0 3 8 7 】

当業者は、本発明の趣旨から逸脱せずに、本発明の化合物、組成物、及び/又は方法に対して多くの様々な変更を加えることができることを理解すべきである。したがって、本明細書において記載される本発明の様々な実施形態は、例示的なものであるにすぎず、本発明の範囲を限定することを決して意図するものではない。本明細書において引用される全ての特許文献又は非特許文献は、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。

。

10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】令和6年5月16日(2024.5.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

高透過性薬物の物質と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の安定性を改善する方法であって、

前記方法は、使用前に前記高透過性薬物の物質と前記薬学的に許容可能な担体とを混合することによって前記医薬組成物の溶液を再構成するステップを含み、

前記高透過性薬物の物質の分子には1つ又は2つのプロトン化アミン基が含まれ、前記高透過性薬物の物質の機能単位と輸送単位との間のリンカーはエステル結合であり、前記薬学的に許容可能な担体は水溶性担体であり、前記再構成溶液における前記高透過性薬物の濃度は1重量%～30重量%であり、前記再構成溶液のpHは2～6であり、前記再構成溶液は経皮適用される方法。

【請求項2】

前記薬学的に許容可能な担体は、水、アルコール、アセトン、DMSOのうちの少なくとも一つを含む請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記薬学的に許容可能な担体は0容量%～70容量%のエタノールを含む水溶液である請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記再構成溶液を室温又は冷蔵庫に2～8の温度で貯蔵することを更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記医薬組成物は、前記薬学的に許容可能な担体中にpH調整・緩衝剤を更に含む請求項1に記載の方法。

【請求項6】

前記pH調整・緩衝剤は有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、又はマグネシウム塩である請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記有機酸は、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸、乳酸、サリチル酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、及びマレイン酸からなる群から選択される請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記医薬組成物の前記再構成溶液のpHは3～5である請求項1に記載の方法。

【請求項9】

前記医薬組成物の前記再構成溶液のpHは3.5～4.5である請求項1に記載の方法。

【請求項10】

前記再構成溶液における前記高透過性薬物の濃度は3重量%～10重量%である請求項1に記載の方法。

【請求項11】

前記高透過性薬物の物質は、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エ

10

20

30

40

50

チル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - [[4 - (メチルスルフィニル) フェニル] メチレン] - 1 H - インデン - 3 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - メチル - 5 - (4 - メチルベンゾイル) - 1 H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - (4 - クロロベンゾイル) - 1, 4 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 3 - (6 - メトキシ - 2 - ナフチル) プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - フェニル - 5 - チアゾールアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 1 - (4 - クロロベンゾイル) - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - アセトキシアセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル [(1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) オキシ] アセテート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 2 - [(4 - クロロフェニル) - 5 - ベンゾオキサゾール] プロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 4, 5 - ジフェニル - 2 - オキサゾールプロピオネート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 4 - [ビス (2 - クロロエチル) アミノ] ベンゼンブチレート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチル 4 - [ビス (2 - メチルスルホニルエチル) アミノ] ベンゼンブチレート・HCl、2 - (ジエチルアミノ) エチルアセチルサリチレート・HCl、及び 2 - (ジエチルアミノ) エチル 5 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - アセトキシベンゾエート・HCl、H - Val - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH (CH₃)₂ · HCl、H - Ala - Pro - Gly - Pro - Arg (NO₂) - OCH₂CH₃ · HCl、H - Val - Pro - Asp [OCH (CH₃)₂] - Pro - Arg (NO₂) - OCH (CH₃)₂ · HCl、H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Leu - OCH (CH₃)₂ · HCl、及び H - Tyr - Gly - Gly - Phe - Met - OCH (CH₃)₂ · HClからなる群から選択される請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記再構成溶液における前記高透過性薬物の濃度は 3 重量% ~ 8 重量% であり、前記再構成溶液の pH は 3.5 ~ 4.5 であり、前記薬学的に許容可能な担体は 15 容量% ~ 35 容量% のアルコール水溶液を含む請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

経皮適用のための医薬組成物の再構成溶液であって、

前記再構成溶液は高透過性薬物の物質と薬学的に許容可能な担体とを含み、

前記再構成溶液は前記高透過性薬物の物質と薬学的に許容可能な担体とを混合することにより製造され、

前記高透過性薬物の物質の分子には 1 つ又は 2 つのプロトン化アミン基が含まれ、前記高透過性薬物の物質の機能単位と輸送単位との間のリンカーはエステル結合であり、前記薬学的に許容可能な担体は水溶性担体であり、前記高透過性薬物が再構成溶液における濃度が 1 重量% ~ 30 重量% であり、前記再構成溶液の pH は 2 ~ 6 である経皮適用のための医薬組成物の再構成溶液。

【請求項 14】

脳卒中、関節炎、鬱病、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、性機能障害、敗血症、薬剤耐性細菌感染症、癲癇、糖尿病、乾癬、エリテマトーデス、潰瘍性腸炎、喘息、下気道感染症及び上気道感染症、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、痒み、及び鼻水からなる群から選択される一つ以上の疾患又は病症の治療に用いられる請求項 13 に記載の経皮適用のための医薬組成物の再構成溶液。

【請求項 15】

治療用キットであって、前記治療用キットには、高透過性薬物の物質と薬学的に許容可能な担体がそれぞれ独立して収納されるためのスペースが設けられ、前記高透過性薬物の物質と前記薬学的に許容可能な担体とを混合することにより再構成溶液を形成することでき、前記高透過性薬物の物質の分子には 1 つ又は 2 つのプロトン化アミン基が含まれ、前

10

20

30

40

50

記高透過性薬物の物質の機能単位と輸送単位との間のリンカーはエステル結合であり、前記薬学的に許容可能な担体は水溶性担体であり、前記高透過性薬物の再構成溶液における濃度が1重量%～30重量%であり、前記再構成溶液のpHは2～6であり、前記再構成溶液は経皮適用される治療用キット。

【請求項16】

前記高透過性薬物の物質は、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル(R,S)-2-(2-フルオロ-4-ピフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-(p-イソブチルフェニル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-フルオロ-2-メチル-1-[[4-(メチルスルフィニル)フェニル]メチレン]-1H-インデン-3-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-メチル-5-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(4-クロロベンゾイル)-1,4-ジメチル-1H-ピロール-2-アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル3-(6-メトキシ-2-ナフチル)プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-(4-クロロフェニル)-2-フェニル-5-チアゾールアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-1H-インドール-3-アセトキシアセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル[(1-ベンジル-1H-インダゾール-3-イル)オキシ]アセテート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル2-[(4-クロロフェニル)-5-ベンゾオキサゾール]プロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4,5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオネート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル4-[ビス(2-メチルスルホニルエチル)アミノ]ベンゼンブチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチルアセチルサリチレート・HCl、2-(ジエチルアミノ)エチル5-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-アセトキシベンゾエート・HCl、H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₃・HCl、H-Val-Pro-Asp[OCH(CH₃)₂]-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂・HCl、H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OCH(CH₃)₂・HCl、及びH-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH(CH₃)₂・HClからなる群から選択される請求項15に記載の治療用キット。

【請求項17】

前記薬学的に許容可能な担体中にpH調整・緩衝剤を更に含む請求項15又は16に記載の治療用キット。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/28 (2006.01)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)
A 6 1 P 25/06 (2006.01)
A 6 1 P 15/10 (2006.01)
A 6 1 P 31/04 (2006.01)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 1/04 (2006.01)
A 6 1 P 11/14 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 11/02 (2006.01)
A 6 1 P 27/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 K 31/135 (2006.01)
A 6 1 K 31/404 (2006.01)
A 6 1 K 47/12 (2006.01)

F I

A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 38/08
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/16
A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 15/10
A 6 1 P 31/04
A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 11/14
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 37/08
A 6 1 K 31/135
A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 47/12

ゲ 9 ルーム 4 0 1