

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6635927号
(P6635927)

(45) 発行日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(24) 登録日 令和1年12月27日(2019.12.27)

(51) Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137 ZMD
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02 1 0 4

請求項の数 14 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2016-551222 (P2016-551222)	(73) 特許権者	508069051 シンテティカ ソシエテ アノニム
(86) (22) 出願日	平成27年2月26日 (2015.2.26)		スイス国、シーエイチ-6850 メンド リシオ、ヴィア ペナテ、5
(65) 公表番号	特表2017-506632 (P2017-506632A)	(74) 代理人	100166338 弁理士 関口 正夫
(43) 公表日	平成29年3月9日 (2017.3.9)	(72) 発明者	ミティディエリ アウグスト スイス国 6900 ルガーノ ヴィア ロレト 24
(86) 国際出願番号	PCT/EP2015/054021	(72) 発明者	ドナーティ エリザベッタ イタリア国 アイ-22020 カヴァッ ラスカ ヴィア デルタ 6
(87) 国際公開番号	W02015/128418	(72) 発明者	カロンゾーロ ニコラ スイス国 シーエイチ-6816 ビッソ ーネ ヴィア コッリーナ 27
(87) 国際公開日	平成27年9月3日 (2015.9.3)		最終頁に続く
審査請求日	平成30年1月30日 (2018.1.30)		
(31) 優先権主張番号	M12014A000306		
(32) 優先日	平成26年2月27日 (2014.2.27)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	イタリア (IT)		
前置審査			

(54) 【発明の名称】 ノルアドレナリンの安定な低濃度の注射用溶液を生成するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

0.04 mg/ml から 0.20 mg/ml のノルアドレナリンを含有する抗酸化剤および保存剤を含まない安定な注射用低濃度溶液を生成するための方法であって、以下のステップ:

a. 脱酸素または脱気された水に、ノルアドレナリンおよび任意には賦形剤を溶解して、0.04 mg/ml から 0.20 mg/ml のノルアドレナリンの濃度を得るステップと、

b. 得られた溶液の pH を、3.2 から 3.6 の範囲の値が達成されるまで塩酸を加えることによって調整するステップと、

c. 得られたノルアドレナリン溶液を、不活性ガスの流れにおいて過するステップと、

d. 前記ノルアドレナリン溶液を不活性ガスの流れにおいて分配するステップと、

e. 前記ノルアドレナリン溶液を滅菌するステップと

を含むことを特徴とする、方法。

【請求項2】

前記脱酸素または脱気された水は、不活性ガスの流れを吹込みまたは通気することによって得られる、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

不活性ガスの流れを吹込みまたは通気することによって脱酸素された前記水は、100

p p b未満の酸素含有量を有する、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記不活性ガスは窒素、アルゴン、またはそれらの混合物から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

ステップbにおけるpH値は3.3から3.6の範囲である、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

ステップa)において溶解される前記賦形剤は塩化ナトリウムである、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項7】

ステップa)は、前記ノルアドレナリン溶液を窒素の流れにおいて攪拌するステップを含む、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項8】

前記滅菌するステップe)は加熱下で行われる、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項9】

抗酸化剤および保存剤を含まない安定な注射用低濃度ノルアドレナリン溶液であって、溶媒は脱ガスまたは脱気された水であり、ノルアドレナリンの濃度は0.04mg/mlから0.2mg/mlの範囲であり、pHは塩酸によって3.2から3.6である、安定な注射用低濃度ノルアドレナリン溶液。

20

【請求項10】

前記pH値は3.3から3.6の範囲である、請求項9に記載の安定な注射用ノルアドレナリン溶液。

【請求項11】

賦形剤をさらに含む、請求項9または10に記載の安定な注射用ノルアドレナリン溶液。

【請求項12】

前記賦形剤は塩化ナトリウムである、請求項11に記載の安定な注射用ノルアドレナリン溶液。

30

【請求項13】

100ppb以下の酸素含有量を有する、請求項9～12のいずれか一項に記載の安定な注射用ノルアドレナリン溶液。

【請求項14】

低い末梢抵抗に関連するショック状態における心臓循環虚脱の処置において使用するか、または生理的圧力レベルを回復および/もしくは保持するために使用するための、請求項9～13のいずれか一項に記載の安定な注射用ノルアドレナリン溶液。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ノルアドレナリンの安定な低濃度の注射用溶液を生成するための方法に関する。

40

【0002】

本発明は、活性成分の生成のための医薬品技術および工業プロセスの分野において生じる。

【0003】

特定的には、本発明は、活性成分として低濃度のノルアドレナリンを含有する注射用溶液を生成するための方法と、この方法によって典型的に得られる、低濃度のノルアドレナリンの高度に安定な注射用溶液とに関する。

【背景技術】

50

【0004】

ノルアドレナリンまたはノルエピネフリンは、カテコールアミンすなわちカテコールと類似の構造を有するアミン化合物であり、化学式 $C_8H_{11}NO_3$ を有する。

【0005】

生理学的観点からいうと、ノルアドレナリンは、交感神経系の神経効果器接合部における神経活動電位の伝達に対する交感神経刺激作用を有する化学的介在物質である。ノルアドレナリンは、交感神経(ortho-sympathetic)(または交感神経(sympathetic))節後神経終末および副腎髄質において放出され、さまざまなエフェクター器官のレベルにおける交感神経刺激薬の作用の原因となる両方のタイプのアドレナリン受容体に作用するが、アルファ型の作用が優勢である。

10

【0006】

薬理的観点からいうと、ノルアドレナリンは、主に循環器のレベルに制限された多くの活動を行う。ノルアドレナリンは、末梢抵抗および血圧の増加を伴う細動脈血管収縮を引き起こす。

【0007】

ノルアドレナリンは心臓に対して特に明白な影響を有さないが、反射路によって迷走神経反射を通じた心拍数の減少を引き起こし得る。加えて、ノルアドレナリンは、気管支平滑筋および胃腸管筋肉の中程度の弛緩、ならびに中枢神経系および脳循環のレベルでの中程度の作用を生成する。

【0008】

治療的観点からいうと、ノルアドレナリンは、特に末梢血管緊張の減少を伴うときの急性低血圧症の状態におけるその昇圧効果のために使用される。

20

【0009】

典型的に、ノルアドレナリンの作用は短寿命である。なぜなら、この分子は次の2つの代謝経路によって体内で迅速に不活性化されるからである。すなわち、オキシダーゼによって行われる酸化的脱アミノ化と、メチルトランスフェラーゼによって行われるメチル化とである。

【0010】

一般的にノルアドレナリンは溶液の形態で静脈内低速注入によって投与され、心血管虚脱の場合、低い末梢抵抗に関連するショック状態、いわゆる敗血症性ショックにおいて適用されたり、生理的血圧レベルを回復および維持するために適用されたりする。

30

【0011】

1 mg/ml の濃度の注射用ノルアドレナリン溶液が市場で入手可能である。

【0012】

たとえば一般的なカテコールアミンなどのノルアドレナリンは、空気中の酸素に露出したときに容易に分解し得る物質であるという欠点を有する。ノルアドレナリンは酸素と接触すると分解してキノンという副産物を与え、これは医薬品溶液に強い呈色を与える化合物であるために、活性成分の変性を強調する。

【0013】

医薬品技術の実践においては、注射用ノルアドレナリン溶液に抗酸化剤および/または保存剤を加えることによって、この問題が少なくとも部分的に回避される。

40

【0014】

亜硫酸塩は、注射用ノルアドレナリン溶液を安定化するために一般的に使用される抗酸化剤である。しかし、亜硫酸塩の使用は不利益がないわけではない。なぜなら、医薬品調合物内に亜硫酸塩が存在することは、アレルギー反応または感作反応を発生させる危険性を高めることを伴うためである。

【0015】

さらに、水溶液中の亜硫酸は、付加反応によってアドレナリンと相互作用しやすい。これらの反応は、たとえば注射用溶液の高温滅菌処理において起こるものなどの、溶液の熱への露出が原因で促進される。

50

【 0 0 1 6 】

これらの問題を克服するために、ノルアドレナリン注射用溶液の生成に対して高真空包装技術を利用した方法が採用された。

【 0 0 1 7 】

しかし、特に溶液の最終滅菌ステップが高温で行われる方法に適用されるときには、利用可能な技術は適切であることが実証されなかった。実際のところ、これらの条件は活性成分の劣化の危険性を増す。注射用溶液に酸素または微量の金属が存在するだけでも、水溶液に含有されるノルアドレナリンを変性させてしまう。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

10

【 0 0 1 8 】

現在、安定かつ製造が簡単な、医学的使用のための低濃度のノルアドレナリンの注射用溶液を生成するための技術が必要とされている。

【 0 0 1 9 】

本発明の目的の1つは、安定であり、かつ患者に対する改善されたコンプライアンスおよび安全性プロファイルを備えた、低濃度の活性成分を有するノルアドレナリンの注射用溶液を生成するための方法を提供することである。

【 0 0 2 0 】

さらなる目的は、高度に安定であり、かつ保存剤またはたとえば亜硫酸塩などの抗酸化アレゲン性薬剤を含まない、低濃度のノルアドレナリンの注射用溶液を提供することである。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 1 】

出願人は、医薬品生産技術の分野における特定の条件の組み合わせを採用することによって、保存剤および抗酸化剤の不在下でも特に安定な注射用のノルアドレナリン溶液が得られることを見出した。

【 0 0 2 2 】

一般的な局面に従うと、本発明は請求項1～8のいずれか一項において定義される、抗酸化剤または保存剤の不在下で高度に安定な低濃度注射用ノルアドレナリン溶液を生成するための方法に関する。

30

【 0 0 2 3 】

この第1の局面に従うと、以下のステップを含む、低濃度注射用ノルアドレナリン溶液を生成するための方法が提供される。

a. 脱酸素または脱気された水に、ノルアドレナリンおよび任意には賦形剤を溶解するステップと、

b. 得られた溶液のpHを、3.2～3.6の範囲の値が達成されるまで塩酸を加えることによって調整するステップと、

c. 得られたノルアドレナリン溶液を、不活性ガスの流れにおいて過するステップと、

d. 溶液を不活性ガスの流れにおいて分配するステップと、

40

e. 溶液を滅菌するステップ。

【 0 0 2 4 】

本発明の方法において、典型的には不活性ガスの流れを通気または吹込むことによって脱気または脱酸素された水を用い、不活性ガスの使用によって空気または酸素の実質的不在下でその後のステップを行うことによって、ノルアドレナリンの酸化は実質的に防止される。

【 0 0 2 5 】

前に報告された条件を、3.2から3.6、特に3.3から3.6の範囲で選択されるノルアドレナリン溶液のpHの酸価と組み合わせることによって、ノルアドレナリンの酸化および/またはラセミ化の発生が防止または実質的に低減されて、ノルアドレナリンの

50

変性および低減した治療活性を有する右旋性異性体の形成が防止される。

【0026】

本発明に従う特定の方法条件において、得られるノルアドレナリン溶液は、保存剤の使用に関連する危険性を回避しながら、先行技術に従って亜硫酸塩を添加した同等のノルアドレナリン濃度の注射用溶液に少なくとも等しい安定性を有することを発明者らは見出した。

【0027】

さらに、ラセミ化は3よりも低いpH値において起こるが、それは本発明に従って選択された値においてはほとんどないことを出願人は見出した。逆に、主要な分解産物すなわちアルテレノンの形成をもたらす酸化現象の発生率は、4よりも高いpH値において増加することを出願人は見出した。

10

【0028】

別の局面に従うと、本発明は請求項9～16のいずれか一項において定義される、安定であって、保存剤、錯化剤および/または抗酸化剤を実質的に含まないノルアドレナリン注射用溶液を提供する。

【0029】

本発明の特定の実施形態において、ノルアドレナリンはノルアドレナリン塩基であるか、または薬学的に許容できるノルアドレナリン塩、たとえばノルアドレナリンの酒石酸塩もしくは酒石酸水素塩もしくは酒石酸水素塩一水和物などである。

【0030】

いくつかの実施形態に従うと、安定なノルアドレナリン溶液は、上述の方法によって得られる。

20

【0031】

いくつかの好ましい実施形態に従うと、注射用溶液は0.04mg/mlから0.20mg/mlの範囲の低濃度のノルアドレナリンを有する。

【0032】

さらなる局面に従うと、医薬品において、特に低い末梢抵抗に関連するショック状態における心臓循環虚脱の処置のため、または生理的圧力レベルを回復および/もしくは保持するために使用するための、0.04mg/mlから0.20mg/mlの範囲のノルアドレナリン含有量を有する安定な注射用溶液が提供される。

30

【0033】

さらなる局面に従うと、特に低い末梢抵抗に関連するショック状態における心臓循環虚脱の処置のため、または生理的圧力レベルを回復および/もしくは保持するための方法が提供され、前記方法は、添付の請求項9～16のいずれか一項において定義される、安定であって、保存剤および/または抗酸化剤を実質的に含まないノルアドレナリン注射用溶液の有効量の投与を含む。

【0034】

典型的に、本発明の安定なノルアドレナリン溶液は、静脈内または動脈内注射によって投与される。特定の実施形態においては、本発明に従う上記の安定なノルアドレナリン溶液の治療上活性な量の注入が提供される。

40

【発明を実施するための形態】

【0035】

出願人は、特に抗酸化剤、保存剤および/または錯化剤の不在下で安定である、特に低濃度のノルアドレナリン注射用溶液を生成するための方法を確認した。

【0036】

よって特定の局面に従うと、本発明は以下のステップを含む、特に0.04mg/mlから0.20mg/mlのノルアドレナリン含有量を有するノルアドレナリン注射用溶液の生成のための方法に関する。

a. 脱酸素または脱気された水に、ノルアドレナリンおよび任意には賦形剤を溶解してノルアドレナリン溶液を与えるステップと、

50

b . 3 . 2 から 3 . 6 の p H に達するように塩酸の水溶液を加えることによって、ノルアドレナリン溶液の p H を調整するステップと、

c . ステップ b . から得られたノルアドレナリン溶液を、不活性ガス、典型的には窒素の流れにおいて過するステップと、

d . ステップ c . のノルアドレナリン溶液を、不活性ガス、典型的には窒素の流れにおいて分配するステップと、

e . ステップ d . によって得られたノルアドレナリン溶液を滅菌するステップ。

【 0 0 3 7 】

本発明のいくつかの実施形態に従うと、溶解するステップは、注入水 1 m l 当り 0 . 0 4 m g から 0 . 2 0 m g のノルアドレナリンを溶解するステップを含む。

10

【 0 0 3 8 】

典型的に、溶液を調製するために使用される水は、医薬品への使用のための、脱ガスまたは脱気され、蒸留された、無菌のピロジェンフリーの水である。

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態に従うと、脱酸素または脱気された水は、典型的には窒素またはたとえばアルゴンなどの希ガスに基づく不活性ガスの流れを吹込みまたは通気することによって得られる。

【 0 0 4 0 】

本発明の方法において、1つまたはそれ以上のステップにおいて酸素または空気を除去するため、および注射用水溶液に含有されるノルアドレナリンの酸化の危険性を制限するために、たとえば窒素、アルゴン、およびそれらの混合物などの任意の不活性ガスが使用され得る。

20

【 0 0 4 1 】

典型的に、ステップ a) においては、ノルアドレナリンおよびあらゆる任意の賦形剤が、たとえば不活性ガスを通気または吹込みすることによって脱気または脱ガスされるなどした医薬品無菌調製物のための水に溶解される。溶解は、不活性ガスを通過させることによって中の空気または酸素を除去した好適な不活性容器内で行われてもよい。

【 0 0 4 2 】

ノルアドレナリンの溶解の際に、あらゆる残留酸素を除去するために、溶液の容器またはタンクに不活性ガスを吹込んでよい。

30

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態に従うと、方法ステップ a) の完了の際に、得られたノルアドレナリン注射用溶液は 1 0 0 p p b 以下の残留酸素含有量を有する。

【 0 0 4 4 】

方法ステップ b) において、ノルアドレナリン分解を低減して溶液をさらに安定化するために、典型的には 1 N H C l を加えることによって、ノルアドレナリン水溶液の p H が、選択された 3 . 2 から 3 . 6 の範囲内、好ましくは 3 . 3 から 3 . 6 の p H 範囲内、たとえば特に 3 . 4 に近い値に達するまで精密に調整される。

【 0 0 4 5 】

出願人は実際に、3 . 6 よりも高い溶液の p H 値はアルテレノンの形成の増加を引き起こし、一方で 3 . 2 よりも低い p H 値では d - ノルアドレナリンの出現の発生率が高くなることを検証した。

40

【 0 0 4 6 】

意外なことに、ノルアドレナリン注射用溶液の p H 値の 3 . 1 から 3 . 2 、さらに特に 3 . 1 から 3 . 3 への小さな変動または調整であっても、ノルアドレナリンから d - ノルアドレナリンへのラセミ化の顕著な低減または不在、ならびに注射用溶液の治療活性および安定性の増加を引き起こすことが観察された。

【 0 0 4 7 】

したがって、本発明の方法の特定の条件は、ノルアドレナリンの主要な分解産物であるアルテレノンと、治療活性が低いことを特徴とする d - ノルアドレナリンの鏡像異性体と

50

の形成を最小化する。

【0048】

この方法のろ過のステップc)は、滅菌用のタイプのフィルタにノルアドレナリンを含む溶液を通すことによって行われる。担体として作用する不活性ガスの流れを吹込むことによって、フィルタを通るノルアドレナリン溶液の通過を加速できる。

【0049】

好適なフィルタは、医薬品技術において無菌注射用溶液の調製のために使用されるフィルタである。

【0050】

ステップd)において、ノルアドレナリン溶液は、密閉ボトルのヘッドにおける残留酸素の体積を最小化し、かつ溶液自体の安定性に影響し得る酸化的影響を防ぐために、好ましくは不活性ガス、典型的には窒素の存在下で脱パイロジェンされた、たとえばバイアルまたはアンプルなどの好適な容器中に分配される。

10

【0051】

それぞれろ過および充填のためのステップc)およびd)の両方を窒素の流れの中で行うことによって、ノルアドレナリン注射用溶液における残留酸素の値を非常に低いレベルまたは無酸素に保つという主目的が満たされる。

【0052】

いくつかの実施形態において、ステップd)の最後に得られるノルアドレナリン注射用溶液は、100 ppb以下の残留酸素含有量を有する。

20

【0053】

典型的には100 を超える温度にて、たとえば15分間以上などの滅菌に好適な時間だけ加熱することによって、希釈ノルアドレナリン溶液滅菌ステップが達成されてもよい。

【0054】

驚くべきことに、低濃度のノルアドレナリン注射用溶液は、121にて15分間の滅菌後にも安定であった。

【0055】

空気または酸素を実質的に不在にすることと、溶液のpHを3.2から3.6の範囲の値、特に3.4単位の近くに補正することとによって、ノルアドレナリン溶液の安定性が増加し、最大6か月の長期間にわたる室温での保存が可能になることを発明者らは見出した。

30

【0056】

本発明のいくつかの局面に従うと、ノルアドレナリン溶液の細菌汚染を避けるために、製造の方法のステップは無菌環境において行われる。

【0057】

さらなる局面に従うと、本発明は、安定であり、かつ保存剤および/または抗酸化剤を実質的に含まず、任意に賦形剤を含有するノルアドレナリン注射用溶液を提供し、ここでノルアドレナリンの濃度は0.04 mg/mlから0.2 mg/mlの範囲であり、pHは3.2から3.6である。

40

【0058】

いくつかの実施形態において、ノルアドレナリンの安定な注射用溶液は、保存剤および/または抗酸化剤を実質的に含まず、ノルアドレナリンの濃度は0.04 mg/mlから0.2 mg/mlであり、pHは3.2から3.6、好ましくは3.3から3.6である。

【0059】

本発明の範囲において、「保存剤および/または抗酸化剤を実質的に含まない」という用語は、もし存在すれば、保存剤および/または抗酸化剤は不純物として存在し、典型的にはHPLC-MSによって定められる0.005重量%未満の量であることを意味する。

50

【0060】

いくつかの実施形態において、ノルアドレナリン注射用溶液は抗酸化剤および/または保存剤を含まない。

【0061】

典型的に、安定な注射用溶液は水ベースの溶液であり、前述の実施形態のいずれか1つに従う方法によって得られてもよい。

【0062】

いくつかの実施形態に従うと、本発明の注射用溶液は、特に8.2 mg/mlから8.6 mg/mlの範囲、たとえば8.4 mg/mlなどに等しい濃度の賦形剤、典型的にはNaClを含有する。

10

【0063】

本発明の注射用溶液は、溶媒水に溶解された酸素含有量が特に低く、典型的には100 ppb未満である。

【0064】

いくつかの実施形態に従うと、本発明の安定なノルアドレナリン注射用溶液は、0.05重量%未満のアルテレノンを含有する。本発明のこれらの実施形態およびその他の実施形態に従うと、本発明の安定なノルアドレナリン注射用溶液は、3.2から3.6、好ましくは3.3から3.6の範囲で選択される酸性pHを有し、さらに溶液中に存在する活性成分(活性形の1つであるノルアドレナリン)の総重量に関して5重量%以下の鏡像異性体d-ノルアドレナリン含有量を有してもよい。

20

【0065】

いくつかの実施形態において、本発明の注射用溶液は、3.3から3.6のpH値と、溶液中に存在するノルアドレナリンの総重量に関して2重量%または1重量%以下の鏡像異性体d-ノルアドレナリン含有量を有する。

【0066】

いくつかの実施形態に従うと、注射用溶液に含有されるノルアドレナリンは、たとえば酒石酸水素塩などの薬学的に許容できる塩の形態である。

【0067】

ノルアドレナリン注射用溶液は、高温においても驚くほどの安定性を有する。発明者らはノルアドレナリン注射用溶液による40での安定性に対する調査を行い、これらの温度条件においては安定性が少なくとも3か月間続くことを見出した。

30

【0068】

本発明によって、発明者らは、0.04 mg/mlから0.2 mg/mlの濃度を有する注射用溶液の安定性の驚くべき増加と、3.2~3.6、特に3.3から3.6のpHによる驚くべき低レベルの不純物とを含むいくつかの顕著な利点を達成し、これらは生成物安全性プロファイルの顕著な増加を定めるものである。

【0069】

加えて、低濃度ノルアドレナリン溶液は室温にて少なくとも6か月間、驚くほど安定である。

【0070】

典型的に、本発明の低濃度ノルアドレナリン注射用溶液は、たとえば基本的に窒素および/またはアルゴンを含有する不活性ガスの存在下などの修正された雰囲気中で、たとえばバイアルまたはアンプルなどの無菌容器に充填される。

40

【0071】

さらなる局面に従うと、本発明は、前述の実施形態のいずれか1つに従う方法によって得られる0.04 mg/mlから0.2 mg/mlの量のノルアドレナリンと、薬学的に許容できる担体および/または賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0072】

薬学的に許容できる担体および賦形剤は、医薬品および医療デバイスの生産技術において一般的に使用される物質を含む。

50

【0073】

本発明は、本明細書においてその内容を全体的に引用により援用する2014年2月27日出願のイタリア特許出願第MI2014A000306号の優先権を主張するものである。

【0074】

単に例示の目的のために提供されるものであって、本発明を限定するものと理解されるべきではない以下の実施例を参照して、本発明を以下に説明する。

【実施例】

【0075】

実施例 1

異なる濃度のノルアドレナリンの4つの希釈溶液を調査した。

- 0.04 mg/ml (2 mg/50 ml) のノルアドレナリンを含有する希釈溶液、
- 0.06 mg/ml (3 mg/50 ml) のノルアドレナリンを含有する希釈溶液、
- 0.12 mg/ml (6 mg/50 ml) のノルアドレナリンを含有する希釈溶液、
- 0.20 mg/ml (10 mg/50 ml) のノルアドレナリンを含有する希釈溶液。

【0076】

硝化によって脱酸素した水を用いて、ノルアドレナリン溶液を調製した(残留酸素 < 100 ppb)。

【0077】

以下の概略ステップを含む方法によって、ノルアドレナリン溶液を得た。

- a) 窒素の流れにおける脱気によって脱酸素した水に活性成分および賦形剤を溶解するステップと、
- b) 窒素の流れにおいて溶液をろ過するステップと、
- c) 窒素の流れにおいて溶液を分配するステップと、
- d) バイアルを121にて15分間滅菌するステップ。

【0078】

ブレンダに入れた後、注射用の水を煮沸によって脱気し、次いで25に冷却した。塩化ナトリウムおよびノルアドレナリン酒石酸水素塩を、この順序で加えた。溶液を10分間、窒素の一定の吹込みを維持ながら攪拌し続けた。

【0079】

10分後、溶液のpH値を測定し、3.4単位の値に達するまで1N塩酸によって補正し、いかなる場合にも3.2~3.6の範囲内にした。

【0080】

【表1】

	2mg/50ml	3mg/50ml	6mg/50ml	10mg/50ml
pH	3.4	3.5	3.4	3.5

【0081】

溶液を窒素の流れにおける窒素圧力の下でろ過し、透明ガラスの50mlボトル中に分配した。次いで、ボトルに過剰条件下(121にて15分間)のオートクレーブにおける終末滅菌を受けさせた。

【0082】

滅菌後のバイアルに対して行ったテストは、以下の結果を与えた。

【0083】

10

20

30

40

【表 2】

	2mg/50ml	3mg/50ml	6mg/50ml	10mg/50ml
色および 透明度	適合	適合	適合	適合
溶液のpH	3.4	3.5	3.4	3.5
ノルアドレナリン の力価 (HPLC)	99.3%	99.2%	98.8%	98.7%
アルテレノンの 力価(HPLC)	検出せず	検出せず	検出せず	< 0.05%
不純物の力価 (HPLC)	検出せず	検出せず	< 0.05%	< 0.05%

10

20

【0084】

実施例 2希釈ノルアドレナリン溶液の安定性

安定性：それぞれ 0.04 mg/ml、0.06 mg/ml、0.12 mg/ml、0.20 mg/ml のノルアドレナリン濃度を有する 4 つのバッチを、25 および 40 にて置いた。

【0085】

25 にて 6 か月後、および 40 にて 3 か月後に、溶液は物理化学的観点から変化していなかった。

30

【0086】

ノルアドレナリンの力価は 90% より上のままである。アルテレノン不純物は常に 0.2% 未満であり、他の不純物の合計は 0.5% 未満であった。鏡像異性体濃度は常に 10% 未満のままである。

【0087】

実施例 3低濃度ノルアドレナリン注射用溶液

【0088】

【表 3】

ノルアドレナリン 0.04mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
ノルアドレナリン酒石酸水素塩	0.08* mg	4.00* mg
塩化ナトリウム	8.4 mg	420.0 mg
塩酸	pH3.3-3.6に対する 十分量	pH3.3-3.6に対する 十分量
注射用水	1 mlに対して	50 mlに対して

10

* それぞれ0.04mgおよび2.00mgのノルアドレナリン塩基に対応する。

【0089】

実施例 4

低濃度ノルアドレナリン注射用溶液

20

【0090】

【表 4】

ノルアドレナリン 0.06 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
ノルアドレナリン酒石酸水素塩	0.12* mg	6.00* mg
塩化ナトリウム	8.4 mg	420.0 mg
塩酸	pH3.2-3.6に対する 十分量	pH3.2-3.6に対する 十分量
注射用水	1 mlに対して	50 mlに対して

30

* それぞれ0.06mgおよび3.00mgのノルアドレナリン塩基に対応する。

【0091】

実施例 5

低濃度ノルアドレナリン注射用溶液

40

【0092】

【表 5】

ノルアドレナリン 0.12 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
ノルアドレナリン酒石酸水素塩	0.24* mg	12.00* mg
塩化ナトリウム	8.4 mg	420.0 mg
塩酸	pH3.2-3.6に対する 十分量	pH3.2-3.6に対する 十分量
注射用水	1 mlに対して	50 mlに対して

10

* それぞれ0.12mgおよび6.00mgのノルアドレナリン塩基に対応する。

【0093】

実施例 6

低濃度ノルアドレナリン注射用溶液

20

【0094】

【表 6】

ノルアドレナリン 0.2 mg/ml	Pro 1 ml	Pro 50 ml
ノルアドレナリン酒石酸水素塩	0.40* mg	20.0* mg
塩化ナトリウム	8.4 mg	420.0
塩酸	pH3.3-3.6に対する 十分量	pH3.3-3.6に対する 十分量
注射用水	1 mlに対して	50 mlに対して

30

* それぞれ0.20mgおよび10.0mgのノルアドレナリン塩基に対応する。

40

フロントページの続き

審査官 古閑 一実

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2005/0070613(US, A1)
特表2012-528830(JP, A)
米国特許出願公開第2004/054012(US, A1)
仏国特許出願公開第2880807(FR, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00 - 33/44

A61K 9/00 - 9/72

A61K 47/00 - 47/69

A61P 1/00 - 43/00

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580(JDREAMIII)