

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-188397

(P2012-188397A)

(43) 公開日 平成24年10月4日(2012.10.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C 0 4 7
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 6
A 6 1 J 1/05 (2006.01)	A 6 1 J 1/00 3 1 3 Z	
A 6 1 J 1/10 (2006.01)	A 6 1 J 1/00 3 3 1 Z	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)		

(21) 出願番号 特願2011-53854 (P2011-53854)
 (22) 出願日 平成23年3月11日 (2011. 3. 11)

(71) 出願人 000109543
 テルモ株式会社
 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
 (72) 発明者 北條 智行
 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
 地 テルモ株式会社内
 (72) 発明者 大野 達也
 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番
 地 テルモ株式会社内
 Fターム(参考) 4C047 AA11 AA32 BB11 BB12 BB13
 BB17 BB19 BB20 BB26 BB31
 CC04 CC30 DD02 GG04 GG16
 GG34

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体

(57) 【要約】

【課題】製剤安定性に優れ、かつ安全に使用できる、プラスチック製容器に収容された4%モルヒネ塩酸塩注射液製剤を提供する。

【解決手段】加硫ゴム製封止部材を有するプラスチック製容器に、亜硫酸塩類5~20 μg/mLを含有し、緩衝剤成分を実質的に含有しない4%モルヒネ塩酸塩注射液収容したモルヒネ塩酸塩注射液製剤を、さらに脱酸素剤とともに酸素難透過性包材に封入してなるモルヒネ塩酸塩注射液製剤が、上記課題を解決する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プラスチック製容器に注射液が収容された注射液製剤を、さらに包材に封入されてなる注射液製剤包装体において、

前記プラスチック製容器は、加硫ゴムからなる開口封止部材を有するものであり、

前記注射液は、亜硫酸塩類 $5 \sim 20 \mu\text{g/mL}$ を含有し、かつ緩衝剤成分を実質的に含有しない 4 % モルヒネ塩酸塩注射液であり、

前記包材は、酸素難透過性材料で構成され、前記注射液製剤を脱酸素剤とともに封入するものであるモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

【請求項 2】

前記プラスチック製容器が、開口封止部材として加硫ゴムからなるガスケットを有するプラスチック製シリンジである請求項 1 に記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

【請求項 3】

前記開口封止部材がブチルゴムからなるものである請求項 1 または 2 に記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

【請求項 4】

前記注射液製剤は、高圧蒸気滅菌した後に前記包材に封入したものである請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

【請求項 5】

前記注射液製剤は、前記注射液を不活性ガスでバブリングした後に、該不活性ガス雰囲気下で該注射液をプラスチック製容器に充填して製造されたものである請求項 1 乃至 4 のいずれかに記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

【請求項 6】

前記包材は、遮光性を有するものである請求項 1 乃至 5 のいずれかに記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、モルヒネ塩酸塩注射液製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

モルヒネ塩酸塩は、激しい疼痛時や各種癌における鎮痛に使用される医薬品であり、持続皮下注、持続点滴静注などの方法により投与される。モルヒネ塩酸塩を液剤化したモルヒネ塩酸塩注射液は、当初 1 % 製剤しか存在しなかった。しかし、持続皮下注を行う場合、皮下から投与できる薬液量に限界（およそ 24 mL ）がある関係上、疼痛が強い場合に 1 % 製剤では必要な薬剤量を投与できないことがあった。このような状況から、臨床現場より高濃度・高含量のモルヒネ塩酸塩注射液に対する要望がなされ、モルヒネ塩酸塩濃度を 4 % とした注射液が開発されるに至っている。

【0003】

モルヒネ塩酸塩製剤はガラスアンプルに充填されたものが一般的に用いられているが、医療現場でのモルヒネ塩酸塩注射液の使用における安全性や利便性を向上させる観点から、プラスチック製容器、特にプラスチック製シリンジに充填したプレフィルドシリンジ製剤化が望まれている。プレフィルドシリンジ製剤化するに際しては、容器（シリンジ）に使用されるプラスチックやゴム等の素材と薬剤との化学的相互作用等も考慮した上で、製剤安定性を確保するよう製剤設計を行う必要がある。また、特に高濃度の 4 % モルヒネ塩酸塩注射液を空気透過性を有するプラスチック製容器に収容すると、モルヒネ塩酸塩の酸化による注射液の着色が顕著に現れるため、着色に対する対策も必須である。

【0004】

高濃度注射用モルヒネ液に関する酸化防止剤としては、特許文献 1 には亜硫酸塩（ピロ亜硫酸ナトリウム）を使用することが記載されている。しかしながら、当該特許文献は高

10

20

30

40

50

濃度化における溶解補助剤の選択が主たる内容であり、亜硫酸塩類を配合させた場合における製剤安定性について考慮されているものではないし、亜硫酸塩類を配合しただけで製剤安定性が得られるものではない。プラスチック製容器に収容された４％モルヒネ塩酸塩製剤であって、製剤として十分な安定性を実現した製剤は未だ得られていないのが現状である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】特開平９－２０８４６５

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

そこで本発明は、プラスチック製容器に収容された４％モルヒネ塩酸塩製剤であって、製剤として十分な安定性を実現した製剤、特に４％モルヒネ塩酸塩注射液プレフィルドシリンジ製剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

上記課題に鑑み鋭意検討を重ねた結果、亜硫酸塩類の配合量を特定の範囲に設定し、プラスチック製容器に収容された４％モルヒネ塩酸塩注射液製剤を脱酸素剤とともに酸素難透過性包材に封入することにより、上記課題を解決できることを究明し、本発明に到達した。

20

すなわち上記課題は以下の本発明によって解決される。

【０００８】

（１）プラスチック製容器に注射液が収容された注射液製剤を、さらに包材に封入されてなる注射液製剤包装体において、

前記プラスチック製容器は、加硫ゴムからなる開口封止部材を有するものであり、

前記注射液は、亜硫酸塩類５～２０μg/mLを含有し、かつ緩衝剤成分を実質的に含有しない４％モルヒネ塩酸塩注射液であり、

前記包材は、酸素難透過性材料で構成され、前記注射液製剤を脱酸素剤とともに封入するものであるモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

30

（２）前記プラスチック製容器が、開口封止部材として加硫ゴムからなるガスケットを有するプラスチック製シリンジである（１）に記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

（３）前記開口封止部材がブチルゴムからなるものである（１）または（２）に記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

（４）前記注射液製剤は、高圧蒸気滅菌した後に前記包材に封入したものである（１）乃至（３）のいずれかに記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

（５）前記注射液製剤は、前記注射液を不活性ガスでバブリングした後に、該不活性ガス雰囲気下で該注射液をプラスチック製容器に充填して製造されたものである（１）乃至（４）のいずれかに記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

（６）前記包材は、遮光性を有するものである（１）乃至（５）のいずれかに記載のモルヒネ塩酸塩注射液製剤包装体。

40

【発明の効果】

【０００９】

本発明により、プラスチック製容器に収容された４％モルヒネ塩酸塩注射液製剤、特に４％モルヒネ塩酸塩注射液プレフィルドシリンジ製剤において、保存時のpH上昇及び着色を抑えることを可能とし、製剤安定性を向上させることが可能になる。また、本発明のモルヒネ塩酸塩注射液製剤によれば、容器がプラスチック製であることから破損のおそれもなく、ガラスフレークが注射液に混入するおそれもない。さらに、調製時の手間がかからず、菌や異物の混入も抑えることができる。さらに、気管支喘息、蕁麻疹、アナフィラキシーなどを引き起こす可能性がある亜硫酸塩類の添加量を減らすことにより、より安全

50

な製剤を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明は、プラスチック製容器に収容された4%モルヒネ塩酸塩注射液製剤において、該注射液に所定の濃度の亜硫酸塩類を含有させることで、保存時のpH上昇及び着色を抑えることを可能とした4%モルヒネ塩酸塩注射液製剤である。

【0011】

前記注射液中のモルヒネ塩酸塩の濃度は4重量%であり、亜硫酸塩類の濃度は、5～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。亜硫酸塩を20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より高濃度とすると、プラスチック製容器の封止部材として一般的な加硫ゴムからなる部材を使用した場合、注射液のpHが保存とともに上昇する現象が発生する。このpH上昇を避けるために、亜硫酸塩類を5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ より低濃度とすると、pHの上昇は起こらないものの、モルヒネが酸化されたことによる着色が生じる。後述するが、この着色を抑えるために、製造時に薬液中の溶存酸素を排除し、充填時に空間部を窒素置換し、脱酸素剤とともに酸素難透過性包材に包装する処理を行った場合においても、亜硫酸塩類を全く添加しない場合は、着色を十分に抑えることはできない。

【0012】

本発明のモルヒネ塩酸塩注射液に含有される亜硫酸塩類としては、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウムおよび亜硫酸ナトリウムなどの亜硫酸アルカリ金属塩類が好適であり、これらを単独または2種以上組み合わせて含有させることができる。

【0013】

また、注射液にはさらに、塩化ナトリウム、ブドウ糖、マルトース、マンニトール、ソルビトール、マンノース、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、または乳酸ナトリウム等の等張化剤を適宜配合してもよい。

【0014】

一方、本発明の注射液は緩衝成分を実質的に含有しない。これは、本発明のモルヒネ塩酸塩注射液のpHは2.5～5.0と低いため、このpH域において緩衝作用を付与することは、特に吸収に時間を要する皮下からの投与の場合、疼痛刺激や組織障害の原因になる可能性があるためである。ここで、「実質的に含有しない」とは、緩衝成分を積極的に添加しないことを意味し、結果として弱い緩衝作用を発揮することになる成分が少量含有されることを排除するものではない。また、塩酸、水酸化ナトリウムのような緩衝作用を持たないpH調整剤は適宜配合することができる。

【0015】

本発明のプラスチック製容器としては、水蒸気透過性の少ない材料が望ましい。これらの観点から、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリスチレン、ポリアミド、ポリ(4-メチルペンテン-1)、アクリル樹脂、アクリロニトリル-ブタジエンスチレン共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、環状オレフィンポリマー(COP)や環状オレフィンコポリマー(COC)等の環状ポリオレフィン、非晶性ポリアリレートなどのポリオレフィン、ポリエステルで光学的に透明な材料で形成されることが好ましく、ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、ポリエチレンを用いることが特に好ましい。

【0016】

プラスチック製容器の形態としては、加硫ゴムからなる開口封止部材を有するものであれば特に限定されないが、注射針あるいはコネクタとの接続部を有する外筒、該外筒の内側面と密接し外筒内部空間の後端開口側を密封するとともに外筒内を摺動可能な加硫ゴム製ガスケット、該ガスケット後端に取り付けられるプランジャーとで構成されるシリンジ形態のものが好ましい。すなわち、本発明のモルヒネ塩酸塩注射液製剤は、プレフィルドシリンジ製剤であることが好ましい。この場合、注射液は上記外筒内部空間に密封されており、加硫ゴム製ガスケットと接触している。

【0017】

プラスチック製容器に備えられた加硫ゴムからなる開口封止部材の材料としては、弾性

10

20

30

40

50

を有する加硫ゴム（ブチルゴム、イソプレンゴム、シリコンゴム、スチレンブタジエンゴムなど）を用いたときに本願発明の効果が発揮されるが、特にブチルゴム製のものを用いることが好ましい。

【0018】

本発明において使用される包材は酸素難透過性を有するものである。該包材を形成する材料は、酸素透過性がないか、あっても極めて低いものであり、具体的には酸素ガスの透過量が $50 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ 以下、好ましくは $10 \text{ ml} / \text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ 以下であるものとする。

このような材料としては、例えば、アルミニウム箔、アルミ蒸着フィルム、酸化アルミ蒸着フィルム、酸化珪素蒸着フィルム、ポリビニルアルコール、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリ塩化ビニリデン、等をガスバリア層として有するラミネートフィルムが挙げられる。包装体としたとき包材の外から内部を視認する必要がある場合は、酸化アルミ蒸着フィルム、酸化珪素蒸着フィルム、ポリビニルアルコール、エチレンビニルアルコール共重合体、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリ塩化ビニリデン、等の透明性の高いガスバリア層を採用することが好ましいが、必要に応じアルミニウム箔やアルミ蒸着フィルム等を採用して遮光包材とすることもできる。

【0019】

本発明に用いられる脱酸素剤としては、水酸化鉄、酸化鉄、炭化鉄などの鉄化合物を有効成分とする公知のものを利用できる。その市販品としては、エージレス（登録商標；三菱ガス化学（株）製）、モデュラン（登録商標；日本化薬（株）製）およびセキユール（登録商標；日本曹達（株）製）等が挙げられる。

【0020】

注射液中や容器内の空間部に存在する酸素の影響をさらに少なくするためには、容器空間部および薬液中を窒素などの不活性ガスで置換することが望ましい。例えば、モルヒネ塩酸塩注射液を不活性ガスでバブリングした後に、それと同じ不活性ガス雰囲気下で該注射液をプラスチック製容器に充填して注射液製剤を製造すると、保存時の注射液の着色をより抑えることが可能となる。また、不活性ガスとしては、窒素、ヘリウムなどを用いることができるが、窒素を使用することが最も好ましい。

【0021】

また、本発明の注射液製剤包装体は、モルヒネ塩酸塩注射液を容器に充填後、滅菌した後に酸素難透過性包材に封入されることが好ましい。このような滅菌方法としては、製造コストの観点から高圧蒸気滅菌が好ましい。また本発明の注射液製剤包装体により、高圧蒸気滅菌した後に注射液製剤を酸素難透過性包材に封入した場合においても、保存時の pH 上昇及び着色を抑え、十分な製剤安定性を確保することができる。

【0022】

本発明では、プラスチック製容器を使用するため、保存中にプラスチックを透過してくる酸素により、亜硫酸塩類が消費され、亜硫酸塩類による着色の抑制効果が損なわれる恐れがある。そのため、容器の酸素透過性を積極的に利用し、脱酸素剤と共にモルヒネ塩酸塩注射液を充填したプラスチック容器を酸素難透過性包材で密封することで、従来の亜硫酸塩類の添加量を大幅に減らすことができるとともに、容器に加硫ゴム製の封止部材を使用しても保存時の pH 上昇を抑えることができる。

【実施例】

【0023】

以下に本発明について具体的に説明するが、本発明は以下の例により何ら限定されない。

【0024】

（調製例 1）

注射用水 90 mL にモルヒネ塩酸塩水和物 4.0 g 、亜硫酸水素ナトリウム 0.02 、 0.5 、 1 、 2 、 5 、 10 mg を入れ、攪拌溶解させた。モルヒネ塩酸塩水和物及び亜硫酸水素ナトリウムが完全に溶解した後、希塩酸を加え、pH 3.5 に調整した。注射用

水を加えて全量を100 mLとし、4%モルヒネ塩酸塩注射液（40 mg/mL）を調製した。この液を0.2 μmの酢酸セルロースフィルターにより無菌ろ過後、溶存酸素を窒素バブリングによって窒素置換してから、容器として先端ノズル部を封止してなる容量5 mLのポリプロピレン製シリンジ外筒に5 mL充填し、空間部を窒素置換した後、注射液の充填口として用いたシリンジ後端開口からブチルゴム製のガスケットによる施栓を行い、モルヒネ塩酸塩注射液プレフィルドシリンジを製造した。

【0025】

ついで、該モルヒネ塩酸塩注射液充填プレフィルドシリンジを115℃15分間高圧蒸気滅菌し、脱酸素剤（エージレス）と共にアルミ蒸着フィルム製ガスバリア層を有するラミネートフィルムからなる酸素難透過性包材に開口をヒートシールすることにより密封包装して、モルヒネ塩酸塩注射液プレフィルドシリンジ製剤包装体を製造した。

10

【0026】

（試験例1）

調製例1により得られたモルヒネ塩酸塩注射液充填プレフィルドシリンジ包装体をそれぞれ、60℃にて保存し、3週間経過後のモルヒネ塩酸塩水和物含量（%）、pH、着色（UV吸収：435 nmを測定し、その結果を表1に示した。含量測定にあたっては、日本薬局方モルヒネ塩酸塩注射液の試験方法に準拠した。

【0027】

【表1】

亜硫酸水素ナトリウム (μg/mL)	60℃3週間経過後		
	モルヒネ塩酸塩 水和物含量 (%)	pH	着色 (UV吸収: 435 nm)
0	101.0	3.58	0.022
2	100.9	3.55	0.025
5	101.2	3.55	0.014
10	100.9	3.60	0.012
20	100.8	3.72	0.011
50	101.5	4.15	0.011
100	101.2	4.30	0.011

20

30

【0028】

（調製例2）

4%モルヒネ塩酸塩注射液（40 mg/mL）について、窒素バブリングによる溶存酸素の窒素置換を行わず、外筒に充填する際における空間部の窒素置換を行わなかったこと以外は調製例1と同様に調製し、モルヒネ塩酸塩注射液プレフィルドシリンジを製造した。

【0029】

ついで、該モルヒネ塩酸塩注射液充填プレフィルドシリンジを115℃15分間高圧蒸気滅菌し、脱酸素剤（エージレス）と共にアルミ蒸着フィルム製ガスバリア層を有するラミネートフィルムからなる酸素難透過性包材に開口をヒートシールすることにより密封包装して、モルヒネ塩酸塩注射液プレフィルドシリンジ製剤包装体を製造した。

40

【0030】

（試験例2）

調製例2により得られたモルヒネ塩酸塩注射液充填プレフィルドシリンジ包装体をそれぞれ、60℃にて保存し、3週間経過後のモルヒネ塩酸塩水和物含量（%）、pH、着色（UV吸収：435 nmを測定し、その結果を表2に示した。含量測定にあたっては、日本薬局方モルヒネ塩酸塩注射液の試験方法に準拠した。

【0031】

50

【表 2】

亜硫酸水素ナトリウム ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	60℃3週間経過後		
	モルヒネ塩酸塩 水和物含量 (%)	pH	着色 (UV吸収: 435 nm)
0	100.9	3.59	0.038
2	101.0	3.54	0.030
5	101.1	3.54	0.017
10	101.1	3.54	0.015
20	101.0	3.63	0.013
50	101.4	3.87	0.012
100	101.2	3.98	0.013

10

【0032】

試験の結果、調製例1及び調製例2の製剤は、いずれもモルヒネ塩酸塩水和物の含量に差はみられなかった。また、pHについては、調製例1及び調製例2のいずれにおいても亜硫酸水素ナトリウムを50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上添加した場合に大きく上昇した。これは4%モルヒネ塩酸塩注射液に含まれている亜硫酸塩が加硫ゴム中の硫黄と反応し、チオ硫酸塩を生成することに起因すると考えられた。また、着色については、調製例1及び調製例2のいずれにおいても亜硫酸水素ナトリウムの添加量が0～2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合に著しく増加したが、亜硫酸水素ナトリウムを5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上加えることにより抑制された。これらのことから、亜硫酸水素ナトリウムの添加量が5～20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の場合にpH上昇及び着色を抑えられることが示唆された。この亜硫酸水素ナトリウム添加範囲において、薬液中及び容器空間部を窒素で置換することにより、着色はより抑えられ、pHはわずかに増加する傾向がみられた。一方、窒素置換を行った場合においても、亜硫酸塩類を全く添加しない場合は、着色を十分に抑えることはできなかった。

20

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 BB13 BB16 CC01 CC27 DD23Z DD24S FF36 FF51
FF61 FF65
4C086 AA01 AA02 CB23 MA03 MA05 MA17 MA66 NA03 ZA08 ZB26