

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6745798号
(P6745798)

(45) 発行日 令和2年8月26日 (2020.8.26)

(24) 登録日 令和2年8月6日 (2020.8.6)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167
A 6 1 K 31/198	(2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 31/197	(2006.01)	A 6 1 K 31/197
A 6 1 K 47/26	(2006.01)	A 6 1 K 47/26

請求項の数 16 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-522738 (P2017-522738)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月17日 (2015.7.17)
 (65) 公表番号 特表2017-522382 (P2017-522382A)
 (43) 公表日 平成29年8月10日 (2017.8.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/066466
 (87) 国際公開番号 W02016/009067
 (87) 国際公開日 平成28年1月21日 (2016.1.21)
 審査請求日 平成30年6月26日 (2018.6.26)
 (31) 優先権主張番号 PCT/EP2014/065544
 (32) 優先日 平成26年7月18日 (2014.7.18)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 517018064
 エバーブライト ファーマシューティカル
 ズ エス. エー. アール. エル.
 ルクセンブルク, エル-8399 ヴィン
 トホーフ, リュ デ トロワ カントン,
 9
 (74) 代理人 100088904
 弁理士 庄司 隆
 (72) 発明者 ヤコブセン, トマス
 ルクセンブルク, エル-8399 ヴィン
 トホーフ, リュ デ トロワ カントン,
 9, シーオー エバーブライト ファーマ
 シューティカルズ エス. エー. アール.
 エル.

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 パラセタモール及びイブプロフェンを含む水性配合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イブプロフェン及びパラセタモールの組合せを含む pH 6.4 ~ pH 7.0 の水性組成物を製造する方法であって、

- a) pH 6.0 ~ pH 8.0、又は、pH 6.2 ~ pH 7.5、又は、pH 6.3 ~ pH 7.3 の水性溶媒を準備する工程と、
 b) 該水性溶媒にイブプロフェン及びパラセタモールを溶解させる工程と、
 c) pH を 6.4 ~ 7.0 に調整する工程と、
 d) それによりイブプロフェン及びパラセタモールの組合せ及び pH 6.4 ~ pH 7.0 を含む該水性組成物を得る工程と、
 を含む、方法。

【請求項 2】

前記水性溶媒は、85 ~ 99 の温度の水性溶媒を用いて、及び / 又は窒素若しくはアルゴンで代表される不活性ガスを該溶媒中で気泡通気させることにより得ることができる 2 ppm 未満の溶存酸素量を有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

工程 a) の前記水性溶媒の pH が 6.3 ~ 6.5 である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記組成物は、該組成物 1 ml 当たり 2.8 mg ~ 3.2 mg のイブプロフェン及び 9.8 mg ~ 10.2 mg のパラセタモールを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記組成物が抗酸化物質を含み、又は、前記組成物が抗酸化物質としてシステイン又はアセチルシステインを含み、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記水性溶媒が等張剤又はマンニトールを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

組成物の1ml当たりで表すと2.8 mg～3.2 mgのイブプロフェン及び9.8 mg～10.2 mgのパラセタモール、又は、組成物の1 ml当たりで表すと3 mgのイブプロフェン及び10 mgのパラセタモールを含むpH 6.4～pH 7.0の水性組成物。

10

【請求項 8】

等張剤を含む、又は等張剤であるマンニトールを含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

少なくとも6カ月、若しくは、12カ月、若しくは、18カ月、若しくは、18カ月の保存安定性を有する、請求項7又は8に記載の組成物。

【請求項 10】

2 ppm未満の溶存酸素量を有する、請求項7～9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

医薬品として使用される、請求項7～10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

疼痛及び／又は炎症の治療に使用のための、又は、疼痛及び／又は炎症の治療に使用のための静脈内注射又は注入による投与のための、請求項7～11のいずれか一項に記載の組成物。

20

【請求項 13】

請求項7～12のいずれか一項に記載の組成物を含むデバイス(1)であって、前記水性組成物を注射又は注入により送達するためのものである、デバイス。

【請求項 14】

請求項13に記載のデバイス(1)であって、

イブプロフェンが第1のリザーバ(2)に含まれており、パラセタモールが第2のリザーバ(3)に含まれている、少なくとも第1及び第2のリザーバ(2、3)と、

30

送達前に該パラセタモール及び該イブプロフェンを混和させるための混合域(9)と、を含み、

混和物が請求項7～12のいずれか一項に記載の組成物であることを特徴とする、デバイス。

【請求項 15】

請求項13又は14に記載のデバイス(1)であって、予め充填された(pre-filled: プレフィルド型)シリンジ、又は、多室(multi-chamber: マルチチャンバ)の予め充填されたシリンジの形態である、デバイス。

【請求項 16】

請求項13又は14に記載のデバイス(1)であって、注入バッグ、又は、多室注入バッグの形態である、デバイス。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イブプロフェン及びパラセタモールを含む安定した水性配合物を作製する方法、該方法を用いて得られた組成物及び特に静脈内注射又は注入のための医薬としてのその使用に関する。

【0002】

本発明は、イブプロフェンとパラセタモールとを組み合わせた、注射による投与のための、特に静脈内注射又は注入のための安定した液体医薬配合物を利用することを望む病院

50

における使用に特に有用である。

【背景技術】

【0003】

イブプロフェンは、鎮痛作用及び解熱作用を有する既知の非ステロイド系抗炎症剤である。その化学名は、2-(p-イソブチルフェニル)プロピオン酸である。イブプロフェンは、関節リウマチ及び変形性関節症の軽度から中等度の疼痛の兆候及び症状を緩和させる治療並びに原発性月経困難の治療に適応される。

【0004】

イブプロフェンは水に対してかなり難溶性である。その結果、経口用又は注射用液等の剤形を開発することは困難であった。水溶性の改善を追求したアプローチには、水溶性の複合体の使用及びナトリウム等のイブプロフェン塩の調製又はアミノ酸を用いた調製がある。

10

【0005】

パラセタモールはアセトアミノフェンとしても知られ、既知の非麻薬性の、非サリチル酸の鎮痛薬及び解熱剤の1つである。その化学名は、N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミドである。パラセタモールは胸焼け又は胃酸過多 (acid indigestion) 及びこれらの症状に関連した胃のむかつきを含む軽度の鈍痛及び疼痛を一時的に緩和する。

【0006】

パラセタモール水溶液は、加水分解が行われやすいことが知られている。パラセタモールの加水分解後に形成されるp-アミノフェノールはそれ自体をキノンイミンに分解することができるが、これについては例えば、非特許文献1の刊行物に記載されている。パラセタモールの分解速度は温度の上昇及び光量の増加に伴い増加する。この速度は、pHが6の領域では最小となる (非特許文献2)。パラセタモールはまた、酸化されやすいことが知られている。酸化に対して水溶液を安定させるには、抗酸化物質の使用及び/又は溶液から酸素を除去することが必要となる。これにより、一部の抗酸化物質の毒性及び/又は水に容易に溶解する酸素の除去の複雑さから、静脈内注射用配合物の開発に対して必要以上の制約を生じている。酸素の除去に使用される技法に応じて、かなりの時間量が必要とされる可能性がある。別の不利な点として、酸化生成物は着色化合物の形成することから、この水溶液は治療用途に不適切となることである。

20

【0007】

イブプロフェンのみの使用は、発疹、耳鳴り、頭痛、眩暈、眠気、腹部痛、悪心、下痢、便秘及び胸焼け等の多くの副作用を伴う。副作用は、患者に不快感を生じるおそれがあり、投薬療法のフォローアップが不良の結果となるおそれがある。既知のアプローチの1つは、イブプロフェンに相補的な他の有効成分との組合せ、好ましくは、イブプロフェンを低用量にさせる組合せである。

30

【0008】

このアプローチは、イブプロフェンとパラセタモールとを組み合わせる、特に静脈内注射に適した形態の生成物における分野において求められている。

【0009】

イブプロフェンのみの市販されている既存の配合物のpHは約7である。イブプロフェンナトリウム配合物は通常、pH 7.0~pH 7.4の範囲であり、緩衝されている。イブプロフェン溶解物の配合物は、pH 6.8~pH 7.1の範囲である。市販されている既存のパラセタモール配合物のpHは、約 5.5~6.0である。pH 7は、イブプロフェンが沈殿するのを防ぎ、pH 5.5~pH 6.0はパラセタモールの加水分解による分解がこのpHでは最小となるため、パラセタモールにおいて有利である。pH 7ではパラセタモールの分解は大きく、pH 5.5~pH 6.0ではイブプロフェンが沈殿する。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】J.E. Fairbrother, "Acetaminophen" in Analytical Profiles of Drug

50

Substances, 1974, vol. 3, pages 1-109

【非特許文献2】K.T. Koshy et al., 1961, J. Pharm. Sci. 50, pages 116-118

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明の目的は、上記の問題の少なくとも1つを解決するイブプロフェンとパラセタモールとの混和生成物を提供することである。特に本発明は、静脈内注射に好適な水性形態の混和生成物を提供することを目的とする。本発明の更なる目的は、イブプロフェン/パラセタモールの混和物を作製する方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、イブプロフェンとパラセタモールとを組み合わせ、また相溶性が改善された組成物を提供することにより、上記の問題の少なくとも1つを解決する。

【0013】

第1の態様において、本発明は、イブプロフェン及びパラセタモールの組合せを含む水性組成物を製造する方法であって、

- a) pH 6.0~pH 8.0、好ましくは、pH 6.2~pH 7.5、より好ましくは、pH 6.3~pH 7.3の水性溶媒を準備する工程と、
 - b) 該水性溶媒にイブプロフェン及びパラセタモールを溶解させる工程と、
 - c) 必要な場合は、pHを6.3~7.3に調整する工程と、
 - d) それによりイブプロフェン及びパラセタモールの組合せ及びpH 6.3~pH 7.3を含む該水性組成物を得る工程と、
- を含む、方法を提供する。

【0014】

より詳細には、イブプロフェン及びパラセタモールの組合せを含む水性組成物を製造する方法は、順に、pH 6.0~pH 8.0、好ましくは、pH 6.2~pH 7.5、より好ましくは、pH 6.3~pH 7.3の水性溶媒を準備する工程と、上記水性溶媒に、上記組成物の1 ml当たりで表すと2.8 mg~3.2 mgのイブプロフェン及び9.8 mg~10.2 mgのパラセタモールを溶解させる工程とを含む。得られた最終組成物のpHはpH 6.3~pH 7.3にすべきである。したがって、必要な場合pHを調整する。

【0015】

この方法は、イブプロフェン溶解度の低さ及びパラセタモールの分解しやすさを同時に克服する条件が用いられるという利点を有する。得られた生成物は長期保存安定性を有する。

【0016】

第2の態様において、本発明は、好ましくは、本発明の方法により得られた水性組成物を提供する。

【0017】

より詳細には、本発明は、pHが6.3~7.3の、イブプロフェン及びパラセタモールを含む水性組成物を提供する。

【0018】

本発明の実施の形態による生成物は、生理学的に許容されるpHにて、イブプロフェン及びパラセタモールの安定した組合せを提供することを特徴とする。

【0019】

第3の態様において、本発明は、本発明による組成物の医療用途を提供する。本発明による生成物は、イブプロフェン及びパラセタモールを同時に投与するのに使用することができることが有利である。2つの薬剤を個別に管理する問題を克服する。

【0020】

第4の態様において、本発明は、本発明によるpH 6.3~pH 7.3の、イブプロフェン及びパラセタモールの水溶液の送達のためのデバイスを提供する。

【0021】

それゆえ本発明は、注射又は注入により上記水性組成物を送達するための、本発明の実施形態による組成物を含むデバイス1を提供する。このデバイスは、シリンジ又は注入バッグ (infusion bag: 輸液バッグ) であってよい。

【0022】

このデバイスは、すぐに使用できる状態であってよく、すなわちpH 6.3~pH 7.3の、イブプロフェン及びパラセタモールの上記水溶液を含むことができる。投与前に組成物の個別の構成要素を混合するためのデバイスを備えることができる。

【0023】

好ましい実施の形態において、このデバイスは、
イブプロフェンが第1のリザーバ2に含まれており、パラセタモールが第2のリザーバ3に含まれている、少なくとも第1及び第2のリザーバ2、3と、
送達前に該パラセタモール及び該イブプロフェンを混和させるための混合域9と、
を含み、
混和物が本発明の実施の形態による組成物であることを特徴とする。

10

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】本発明による送達デバイスの例である、注入バッグ1のいくつかの異なる実施形態a~eを示す図である。

【発明を実施するための形態】

20

【0025】

別途定義されない限り、本発明の開示において使用される技術用語及び科学用語を包含する全ての用語は、本発明が属する技術分野における当業者によって通常理解される意味を有する。更なる指標により、本発明の教示をよりよく理解する用語の定義が包含される。

【0026】

本明細書で使用される以下の用語は、以下の意味を有する。

【0027】

本明細書で使用される数量を特定していない単数形 ("A", "an", and "the") は、別途文脈により明確に指示されない限り、単数及び複数の両方の指示物を意味する。例えば、
「区画 (a compartment)」は1つ又は2つ以上の区画を意味する。

30

【0028】

本明細書においてパラメータ、量、期間等の計測可能な値に対する言及で使用される「約 (About)」は、規定値より $\pm 20\%$ 以下、好ましくは $\pm 10\%$ 以下、より好ましくは、 $\pm 5\%$ 以下、更に好ましくは、 $\pm 1\%$ 以下、そして更に好ましくは、 $\pm 0.1\%$ 以下の変動を包含することを意味し、そのような変動であれば開示される本発明を実施するのに適切である。しかしながら、修飾語句「約」が言及する値そのものも具体的に開示されることが理解される。

【0029】

本明細書で使用される「含む、備える ("Comprise," "comprising," and "comprises" and "comprised of")」は、「包含する、含有する ("include", "including", "includes" or "contain", "containing", "contains")」と同義であり、例えば成分の後に続く語の存在を明示する総称又は無制限の用語であり、当該技術分野において既知である又は当該技術分野に開示される追加の特定されていない成分、特徴、因子、部材、工程の存在を排除又は除外するものではない。

40

【0030】

端点による数値範囲の記述は、その範囲内に含まれる全ての数値及び小数部分、並びに記述された端点を含む。別段の定めがない限り、又は別の意味が、その使用からまたそれが使用される状況において当業者に自明でない限り、パーセンテージは全て、重量パーセンテージとして理解されるものとし、「%wt」と略記する。

50

【 0 0 3 1 】

第1の態様において、本発明は、イブプロフェン及びパラセタモールの組合せを含む水性組成物を製造する方法であって、

- a) pH 6.0~pH 8.0、好ましくは、pH 6.3~pH 7.3の水性溶媒を準備する工程と、
 - b) 該水性溶媒にイブプロフェン及びパラセタモールを溶解させる工程と、
 - c) 必要な場合は、pHを6.3~7.3に調整する工程と、
 - d) それによりイブプロフェン及びパラセタモールの組合せ及びpH 6.3~pH 7.3を含む該水性組成物を得る工程と、
- を含む、方法を提供する。

【 0 0 3 2 】

10

より詳細には、本発明の実施形態による、イブプロフェン及びパラセタモールの組合せを含む水性組成物を製造する方法は、記載の順に、pH 6.0~pH 8.0、好ましくは、pH 6.3~pH 7.3の水性溶媒を準備する工程と、上記水性溶媒に上記組成物の1 ml当たりで表すと2.8 mg~3.2 mgのイブプロフェン及び9.8 mg~10.2 mgのパラセタモールを溶解させる工程とを含む。

【 0 0 3 3 】

本発明はまた、本発明の方法により得ることができる液体配合物に関する。本発明はまた、本発明の方法により得られた液体配合物に関する。

【 0 0 3 4 】

「水性」という用語は、水を含むことを意味する。好ましくは、水性溶媒は水、より好ましくは、生理食塩溶液である。

20

【 0 0 3 5 】

好ましくは、イブプロフェン及びパラセタモールを機械によりかき混ぜながら、例えば攪拌下において水性溶媒に溶解させる。イブプロフェンをイブプロフェンナトリウムの形態で 사용할 ことが好ましい。混和生成物中のイブプロフェンの量は、組成物1 ml当たり2.8 mg~3.2 mgであり、3.0 mg/mlの量が好ましい。イブプロフェンナトリウムを使用することが好ましい。イブプロフェン3.0 mg/mlの量に対して3.85 mgのイブプロフェンナトリウムを使用する。

【 0 0 3 6 】

混和生成物中のパラセタモールの量は、9.8 mg~10.2 mg、好ましくは、10.0 mg/mlである。

30

【 0 0 3 7 】

活性成分を添加する水性溶媒は、pH 6.0~pH 8.0、好ましくは、pH 6.2~pH 7.5、好ましくは、pH 6.3~pH 7.3を特徴とする。より好ましい実施形態において、水性溶媒はpH 6.4~pH 6.6を有する。より好ましい実施形態において、最終組成物はpH 6.4~pH 6.6を有する。「最終組成物」において、この組成物は容器に充填され、保存されるものを意味する。上記pHの範囲の下限から開始することが有利であることがわかっている。最終生成物の保存時のpHは安定したままであり又は特定の範囲(6.3~7.3)内で放出されることができる。

【 0 0 3 8 】

40

上記pHの範囲はイブプロフェンの沈殿及びパラセタモールの分解を同時に防ぐ。

【 0 0 3 9 】

pHを、NaOH又はHCl等のpH調整物質を用いて、混合する前に所望のレベルに調整することができる。

【 0 0 4 0 】

溶液のpHを緩衝することができる。好適な緩衝剤は、クエン酸、クエン酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、クエン酸カリウム等の1つ又は複数を含むことができ、緩衝剤はリン酸二ナトリウムであることが好ましい。

【 0 0 4 1 】

好ましい実施形態において、水性溶媒の溶存酸素量は2 ppm未満である。

50

【0042】

本方法及びその得られた組成物において、最大2 ppmの酸素量がイブプロフェンの存在下においてパラセタモールの分解を防ぐのに好ましいレベルである。

【0043】

好ましい実施形態において、水溶液の酸素量は5 ppm未満、好ましくは、2 ppm未満、より好ましくは、1 ppm未満、更により好ましくは、0.5 ppm未満、最も好ましくは、0.2 ppm未満である。

【0044】

溶存酸素量を当業者に既知の技法により測定することができる。最初の又は残りの溶存酸素量は、クラーク原理 (Clark principle) に従い操作し、mg/l単位の酸素量の値が得られる酸素計により測定することができる。媒体の温度及び雰囲気圧を考慮して、ゼロ点 (還元溶液) と蒸留水の飽和時の酸素量との尺度を校正する。酸素量を温度及び圧の関数としてチャートを用いて算出する。

10

【0045】

本発明のプロセスの好ましい実施形態において、溶存酸素量の減少は、初めから65 ~ 99、好ましくは80 ~ 98の温度の水性溶媒を用いて得られる。一実施形態において、本発明は、水性溶媒が初めから85 ~ 97又は90 ~ 95の温度である、本明細書に定義された方法に関する。

【0046】

好ましいプロセスは、有効成分を高温の水性溶媒に混合することを含む。水性溶媒は冷却せずに有効成分と混合することが有利であり、これは水性溶媒を冷却するために熱交換器を使用する必要がないとして配合物の調製時間における利点となるだけでなく、好適な酸素濃度を得ることを可能にする。酸素感受性の高いパラセタモール及び抗酸化物質を酸素量の低い媒体に添加することは、既にこれらの成分を含有する溶液の脱酸素とは対照的に、酸素の有害な作用を最小限に保つという利点がある。抗酸化物質は早くに消費されることはなく、長期間の保存安定性は利用可能なままである。

20

【0047】

本発明のプロセスの別の好ましい実施形態において、不活性ガスを上記溶媒中で気泡通気させることにより酸素量の減少が得られる。酸素を除去するために溶液中で気泡通気させるガスは、窒素、アルゴン又はキセノンであってよい。窒素が好ましい。窒素及び少量の酸素が最も好ましい。

30

【0048】

本発明のプロセスの別の実施形態において、酸素量の減少は真空を用いて得られる。真空は、ベーンポンプ等の適切な真空ポンプを用いて得ることができる。

【0049】

配合物中の酸素量を減少させる技法、例えば温水、気泡通気及び/又は上記の真空法を組み合わせることができる。

【0050】

好ましい実施形態において、容器に充填する前の溶液に不活性ガス、例えば窒素、アルゴン又はキセノンをつぎ足す。アルゴンが好ましい。アルゴンの使用は、空気より重く、溶液の上部に保護層が得られると思われるため有利である。

40

【0051】

本発明のプロセスの好ましい実施形態において、工程a)の水性溶媒のpHは6.3~6.5である。pH 6.4±0.1にてプロセスを開始することは、得られた組成物の保存安定性がより長くなるという利点がある。

【0052】

好ましい実施形態において、本発明のプロセスを用いて調製した、pH 6.4+/-0.1の溶液は、少なくとも6カ月、好ましくは、12カ月、より好ましくは、18カ月、最も好ましくは、18カ月の保存安定性を有する。

【0053】

50

別の好ましい実施形態において、調製時間（ t_0 ）にて本発明のプロセスを用いて調製した、pH 6.3～pH 6.6の溶液は、少なくとも6カ月（ t_6 ）、好ましくは、少なくとも8カ月（ t_8 ）、より好ましくは、少なくとも10カ月（ t_{10} ）、最も好ましくは、少なくとも12カ月（ t_{12} ）の保存安定性を有する。

【0054】

本発明のプロセス及び組成物の好ましい実施形態において、抗酸化物質を水性組成物に添加する。本発明で使用される抗酸化物質は亜硫酸塩、又は亜硫酸誘導体、チオール系物質、例えばシステイン、アセチルシステイン、ジチオスレイトール又は α -チオグリセロール、チオリンゴ酸、チオグリセロール、メチオニン等；水酸化物質、例えばアスコルビン酸、イソ-アスコルビン酸、マンニトール、ソルビトール；エチレン性不飽和物質、例えばソルビン酸、ウンデシレン酸若しくはフマル酸若しくはヒドロキシ多価カルボン酸；又は還元糖、例えばトレハロース、マルツロース若しくはイソマルツロースの群から選択することが好ましい。好ましい実施形態では、抗酸化物質はシステイン及びアセチルシステインから選択される。システインはシステイン塩酸塩であることが好ましい。アセチルシステイン又はシステイン塩酸塩は一水和物であることが好ましい。本明細書において使用される「（アセチル）システイン」とは、アセチルシステイン及び/又はシステインを意味する。抗酸化物質としてのアセチルシステイン又はシステインは、酸化によるパラセタモールの未知の分解生成物の発生を抑制する。アセチルシステイン又はシステインの使用により黄色溶液となる危険にも関わらず、パラセタモール毒性の危険を減少させることができるとしてセチルシステイン又はシステインが好ましい。

【0055】

温水技法を用いる場合、組成物の温度は、システイン又はアセチルシステインを添加する前に40℃以下に低下させる。冷却は機械によりかき混ぜながら、例えば攪拌下において行うことができる。抗酸化物質を高くても40℃の温度にて添加し、高温でのアセチルシステイン又はシステインの分解を防ぐ。次いでイブプロフェン及びパラセタモールを含む水溶液を高くても40℃、好ましくは、39℃又は38℃、37℃、36℃又は35℃にて冷却した後にアセチルシステイン又はシステインを添加する。システイン又はアセチルシステインを上記水性溶媒に添加することにより、上記pHを6.3～7.3の範囲外に変化させないことが好ましい。好ましい実施形態において、水性組成物は、抗酸化物質の添加前及び添加後にpH 6.3～pH 7.3である。最終生成物のpHは約6.6であることが好ましい。

【0056】

本発明のプロセス及び組成物の好ましい実施形態において、水性溶媒は等張剤を更に含む。等張剤の使用は、浸透圧を生理食塩水の浸透圧の領域にするという利点がある。本明細書における等張剤はマンニトール、ソルビトール、イノシトール、グルコース及びグリセロールから選択された、ポリオール、糖、炭素数2～10の直状又は環状のグルシトールであってよい。好ましい等張剤はマンニトールである。

【0057】

等張剤とパラセタモール、例えばマンニトール：パラセタモールの質量比（w/w）は、好ましくは、2～6：1、より好ましくは、3～5：1、最も好ましくは、約4：1である。等張剤を水溶液、好ましくは、水に添加した後に、イブプロフェン及びパラセタモールを添加することが好ましい。

【0058】

好ましい実施形態において、本発明による方法に使用されるpH調整剤は、水酸化ナトリウム-リン酸二ナトリウム塩及びアセチルシステイン又はシステインである。

【0059】

好ましい実施形態において、配合物の最終pHは6.3～7.3である。好ましくは、最終pHは6.4～6.9、より好ましくは、6.5～6.8である。本発明のプロセスの好ましい実施形態において、得られた水性組成物は約6.6のpHである。少なくとも6カ月の保存期間後のpHは6.3～7.3であることが好ましい。

【0060】

添加が完了した後に、反応管を閉じ、管の上方に残る空気を、管の上方から導入した窒素等の不活性ガスにより圧縮する。圧は1 bar～1.5 barであることが好ましい。不活性ガスの導入後に続いて攪拌を行う。

【0061】

好ましくは、システイン塩酸塩とパラセタモールとの質量比(w/w)は0.010～0.040:1、好ましくは、0.020～0.030:1、好ましくは、0.025:1である。

【0062】

好ましくは、アセチルシステイン又はシステイン塩酸塩とイブプロフェンとの質量比(w/w)は0.20～0.40:1、好ましくは、0.10～0.20:1、好ましくは、0.08:1である。

【0063】

例えば、本明細書において定義された配合物及び方法において、(アセチル)システイン塩酸塩を最終配合物に好ましくは、0.015%～0.05%、好ましくは、約0.025%(w/v)の量にて含むことができる。

【0064】

得られた溶液を、例えば濾過装置において濾過することができる。

【0065】

化合の間として、充填/包装及び/又は保存の間に、酸素が水溶液に接触し、又は酸素が水溶液に侵入することを防ぐことが好ましい。

【0066】

パラセタモール-イブプロフェン溶液を入れるためのバイアル等の容器を温水で洗浄した後に充填することが好ましい。特に、容器を75～100の温度にて注射用水を用いて洗浄することができる。この水は溶存酸素量が低い。容器から酸素を排除し、酸素量を減少させることに特に適している。

【0067】

次の工程において、洗浄した容器を乾燥させることができる。乾燥は、乾燥した空気によって行うことが好ましい。繰り返しになるが、水分含量が少ない乾燥した空気により、包装による、またその後のパラセタモール-イブプロフェン溶液による酸素の再取り込みが最小になる。

【0068】

乾燥後、洗浄及び/又は乾燥させた容器を、窒素を用いてすすぐことができる。窒素及び少量の酸素を使用することが好ましい。

【0069】

容器に前処理を行った後、上記の容器にイブプロフェン/パラセタモール溶液を充填する。

【0070】

化合法により、充填/包装前に、好ましくは、2.0 ppm未満、より好ましくは、1.0 ppm未満、更により好ましくは、0.8 ppm未満、最も好ましくは、0.5 ppm未満、通例として約0.4 ppmの溶存酸素量のイブプロフェン/パラセタモール水溶液を得ることが好ましい。

【0071】

好ましい実施形態において、本発明の方法により作製したパラセタモール-イブプロフェン溶液は、充填の間、0.8 ppm以下の溶存酸素を有する。

【0072】

容器を真空下において密封することが好ましく、上記の真空は、450 mbar～約1 barであることが好ましい。

【0073】

次いで容器を、例えば栓を設け、真空下において密封し、栓を被覆するクリンキャップを備えることによって密封する。

【0074】

次いでこれらのボトルを、例えば121にて15分間、加熱殺菌することができる。

【0075】

10

20

30

40

50

好ましい実施形態において、本発明による方法は、明記された順に、
上記の容器を、注射用水を用いて75 ~100 の温度にて洗浄する工程と、
上記洗浄した容器を乾燥した空気を用いて乾燥させる工程と、
上記洗浄した容器を、窒素を用いてすすぐ工程と、
上記窒素をイブプロフェン/パラセタモール水溶液を含む洗浄した容器に充填する工程と、
上記容器を真空下、好ましくは、450 mbar ~ 約1 barにて密封する工程と、
を更に含む。

【0076】

より好ましい実施形態において、上記の真空により密封した生成物の容器は、クrimp
キャップによって被覆された弾性材料製の栓を含む。

10

【0077】

好ましい実施形態において、上記栓の弾性材料は、ゴム、好ましくは、ブチルゴム又は
ハロブチルゴムである。これらの種類のゴムは、酸素透過係数が低い。栓は、アルミニウ
ムクrimpキャップにより密封することが好ましい。上記のバイアルを、(ハロ)ブチル
ゴムの栓、好ましくは、プロモブチルゴムを用いて閉じ、またアルミニウムキャップによ
り密封することが好ましい。

【0078】

本発明の実施形態による生成物を得るために使用される容器はバイアルであることが好
ましく、Eur. Ph. 3.2.1の無色のII型ガラスバイアルが好ましい。

20

【0079】

本発明による好ましい実施形態において、閉じた生成物の容器は内部が減圧されている
。好ましくは、減圧し、例えば針を閉じた容器に貫通させることによって閉じた系に注射
用溶媒を添加することが可能である。減圧は450 mbar ~ 約1 barであることが好ましい。

【0080】

好ましい実施形態において、容器は、フランジの内部に吹き戻し(blow back)を含む
バイアルを含む。吹き戻しは栓の嵌合を良くし、栓がバイアルから飛び出すことを防ぐ。
バイアルのフランジ及び栓の寸法を、封栓及び密封時に栓の良好な嵌合が確保されるよう
に選択する。可能な限りバイアルの真空を長く維持するため、バイアルと栓との間の表面
を十分に密封するような大きさの寸法の吹き戻しを有することが好ましい。

30

【0081】

容器/閉じた系は、特に減圧したときに吹き戻しを有することが好ましい。吹き戻しを
含まない系と比べて、吹き戻しの系は非常に気密性が高く、空気の流入の危険及びしたが
って酸化を少なくすることができる。

【0082】

本発明の実施形態による配合物は、概ね以下のように調製することができる。まず、pH
6.3~pH 7.3が得られるような量の等張剤(マンニトール)、イブプロフェンナトリウム
及び塩酸の配合物の正確な量を反応管に添加する。場合により、1つ又は複数の他の水混
和性溶媒(複数の場合もある)及び/又は界面活性剤を含むことができる。次いで、溶媒
として注射用水を65 ~98 の温度にて準備する。反応管を閉じ、管の上方に残る空気を
管の上方から0.22 μ m濾過した窒素を導入することによって圧縮する。次いで、構成要素
を攪拌しながら溶解させる。攪拌を停止させた後、反応管を素早く開口し、パラセタモ
ールを素早く添加する。この時点での手順は混合することなく行われ、空気の導入が少ない
。次いで、反応管を閉じる。空気は、60 を超える温度になると水に溶解しづらくなる。

40

【0083】

管の上方に残る空気を、上方から0.22 μ m濾過した窒素を、好ましくは、1 bar ~1.5 b
arにて圧縮した後に続いて攪拌を行う。溶液を高くて40 の温度に冷却する。冷却した
ら、反応管を素早く開口し、pH 6.3~pH 7.3とするため、配合物の水酸化ナトリウム及び
リン酸二ナトリウムの正確な量を素早く添加し、反応管を閉じる。管の上方に残る空気を
上方から0.22 μ m濾過した窒素を、好ましくは、1 bar ~1.5 barにて圧縮した後に続いて

50

撈拌を行う。反応管を素早く開口し、システイン又はアセチルシステインを素早く添加し、反応管を再び閉じる。管の上方に残る空気を上方から0.22 μm 濾過した窒素を導入し、好ましくは、1 bar ~ 1.5 barにて圧縮した後に続いて撈拌を行う。使用した窒素は、0.22 μm のフィルターを用いて導入する前に濾過されている。

【0084】

第2の態様において、本発明は、pHが6.3~7.3の、イブプロフェン及びパラセタモールを含む水性組成物を提供する。

【0085】

より詳細には、上記組成物の1 ml当たりで表すと2.8 mg ~ 3.2 mgのイブプロフェン、9.8 mg ~ 10.2 mgのパラセタモール及びシステインを含み、好ましくは、上記方法により調製された水性組成物は、pHが6.3~7.3であることを特徴とする。

10

【0086】

本発明者は、予期せぬことに、上記のpHの範囲が水溶液中でのイブプロフェン及びパラセタモールの混和を可能にし、それと同時にイブプロフェンの沈殿及びパラセタモールの分解を低減させることがわかった。

【0087】

水性溶媒は水及び等張剤を含むことが好ましい。より好ましい実施形態において、上記の等張剤はマンニトールである。

【0088】

より薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。しかし、好ましい実施形態において追加の賦形剤を含まない。

20

【0089】

USP 788による点降下法 (point depression) によって求められるように、水溶液の浸透圧は285 mOsmol/l ~ 320 mOsmol/lであることが好ましい。

【0090】

好ましい実施形態において、上記組成物は、欧州薬局方2.2.29及びUSP 621に従い、HPLCによって測定したパラセタモール/イブプロフェン含量に対して少なくとも6カ月、好ましくは、少なくとも9カ月、より好ましくは、少なくとも12カ月、最も好ましくは、24カ月の保存安定性を有する。

【0091】

30

好ましい実施形態において、調製完了時の組成物の(アセチル)システイン量は、添加された最初の量の少なくとも80 %、好ましくは、少なくとも85 %、最も好ましくは、少なくとも90 %である。

【0092】

好ましい実施形態において、(アセチル)システイン塩酸塩含量は、イブプロフェン/パラセタモール溶液の保存期間中に、添加された最初の量の少なくとも40 %、好ましくは、少なくとも50 %、好ましくは、少なくとも75 %である。(アセチル)システインの消費が低いことは保存期間中の酸素への曝露が少ないことを示す。

【0093】

更なる実施形態において、上記組成物は、医薬品として使用される。特に薬学及び医学分野における適合性において重要なことは組成物のpHである。

40

【0094】

より好ましい実施形態において、上記組成物は疼痛及び/又は炎症の治療に使用される。

【0095】

そのpHによって、静脈内注射による投与に特に好適な組成物とされる。最も好ましい実施形態において、上記組成物は静脈内注射による投与のためのものである。

【0096】

このようにして得られた溶液をすぐに使用することができる状態に密閉して封栓した又は密封したバッグ、パウチ又はボトルに分配することができる。

50

【0097】

第3の態様において、本発明は上記水性組成物を注射又は注入により送達するための本発明の実施形態による組成物を含むデバイスを提供する。

【0098】

好ましい実施形態において、このデバイスは、

イブプロフェンが第1のリザーバに含まれており、パラセタモールが第2のリザーバに含まれている、少なくとも第1及び第2のリザーバと、

送達前に該パラセタモール及び該イブプロフェンを混和させるための混合域と、を含み、

混和物が本発明の実施形態による組成物であることを特徴とする。

10

【0099】

好ましい実施形態において、上記の第1及び第2のリザーバを一時的な分離手段により互いに分離する。分離手段を除去し、又は開口することによってリザーバを結合したとき、リザーバを混合域として使用する

【0100】

これは、様々な構成要素を最も安定した保存条件においてそれぞれの構成要素毎に配合することができるという利点を有する。これは、最も好ましいpHの或る量のパラセタモールと最も好ましいpHの或る量のイブプロフェンを個別に保存することを可能にする。代替法として、水性溶媒と、その或る量のパラセタモール又はイブプロフェンを個別に保存することを可能にする。組成物を患者に投与する直前に、一時的な密封手段を除去し又は開口し、様々な構成要素と一緒に混合することができる。

20

【0101】

「デバイス」という用語は、組成物の非経口投与、好ましくは、液体組成物の静脈内投与のための医療用デバイスを指す。

【0102】

好ましい実施形態において、注射デバイスはシリンジの形態である。

【0103】

これは、医療従事者が上記注射デバイスの使用方法を知っているという利点を有する。

【0104】

好ましい実施形態において、注射デバイスは注入バッグの形態である。

30

【0105】

注入バッグはより多くの容量を患者に投与することができるため、シリンジよりも多くの量のイブプロフェン及びパラセタモールの投与することができる。投与速度を、長期間にわたり投与され得るように制御することができる。

【0106】

「一時的な密封手段」という用語は、液体がリザーバ間を流動することを防止し又はリザーバから混合域に流動することを防止する手段を指す。これらの手段を、液体が上記リザーバから流動できるように破壊し、開口し又は除去することができる。密封手段を、可逆的に又は恒久的に破壊し、開口し又は除去することができる。密封手段は、タップ(tap)、弁、リザーバ(reservoir)混合域の間の分離部における易破壊性突起部又は脆弱区分であってよい。

40

【0107】

好ましい実施形態において、水性溶媒を様々なリザーバにおいて分割し、各リザーバにおいて異なるpHとすることができる。

【0108】

好ましい実施形態において、上記の少なくとも2つのリザーバの溶液のpHは異なり、好ましくは、pH 1.0～pH 2.0の装置間の違いがある。これは、例えば1つのリザーバ内のpH 5.8～pH 6.0のパラセタモール溶液及び別のリザーバ内のpH 7.0～pH 8.0のイブプロフェン溶液に該当する。

【0109】

50

これは、1つのリザーバが最も安定したpHのイブプロフェンを保持することができ、別のリザーバが最も安定したpHのパラセタモールを保持することができるという利点を有する。

【0110】

好ましい実施形態において、注射デバイスは、第1のリザーバ内にpH 7.0～pH8.0の水に溶解した上記イブプロフェンを含んでいる。

【0111】

これは、イブプロフェンが既に溶解しているので、投与時に或る量のイブプロフェンを溶解させるのに費やす時間を必要としないという利点を有する。イブプロフェンが溶解しているpHはイブプロフェン溶液が最も安定したpHであり、イブプロフェンの分解の発生が最小量であることを意味する。これは、イブプロフェン溶液を、好ましくは、少なくとも1年、より好ましくは、少なくとも2年保存することを可能にする。

10

【0112】

好ましい実施形態において、注射デバイスは、第2のリザーバ内にpH 5.5～pH 6.0の水溶性溶媒に溶解した上記パラセタモールを含んでいる。

【0113】

これは、パラセタモールが既に溶解しているので、投与時に或る量のパラセタモールを溶解させるのに費やす時間を必要としないという利点を有する。パラセタモールが溶解しているpHはパラセタモール溶液が最も安定したpHであり、パラセタモールの分解の発生が最小量であることを意味する。これは、パラセタモール溶液を好ましくは、少なくとも6ヵ月、より好ましくは、1年、最も好ましくは、少なくとも2年保存することを可能にする。

20

【0114】

好ましい実施形態において、注射デバイスは、上記リザーバから一時的又は恒久的に流体分離した混合域を含む。混合域は上記リザーバから一時的な密封手段によって流体分離されることが好ましい。

【0115】

これは、混合域においてのみ条件が長期間保存に不利であるという利点を有する。組成物は投与前の短時間に混合域に含まれるに過ぎない。この時間は、組成物の構成要素の1つが分解するにはあまりに短いものである。

30

【0116】

より好ましい実施形態において、リザーバの1つ又はリザーバの両方は、一時的な密封手段を除去した後に混合域となる。

【0117】

これは空の容量が出ないという利点がある。空の容量には、空気が入るおそれがあり、空気が投与時に血流に混入されないよう注意を必要とするという不利な点がある。

【0118】

混合域のpHは6.3～7.3である。これは本発明者によって、安定性の点で、溶液中にイブプロフェン及びパラセタモールの両方を含む最適なpH範囲であることが示されている。

【0119】

40

好ましい実施形態において、デバイスは注射手段と想定され、注射手段は皮下注射針又は皮下注射針のコネクタ、カテーテル又はドリップである。

【0120】

これは、注射デバイスを通常の医療施行に組み込むことができるという利点がある。

【0121】

本発明の更なる態様において、二室のデバイス、好ましくは、注射デバイスに組成物を含む。

【0122】

好ましい実施形態において、上記注射デバイスは、本発明の実施形態による組成物を含む。好ましくは、第1及び第2のリザーバを含んでおり、上記組成物の1 ml当たりで表すと

50

2.8 mg ~ 3.2mgのイブプロフェンとするための或る量のイブプロフェンがリザーバの一方に含まれ、上記組成物の1 ml当たりで表すと9.8 mg ~ 10.2 mgのパラセタモールとするための或る量のパラセタモールがもう一方のリザーバに含まれ、両方のリザーバの含量を混合すると、上記組成物のpHが6.3 ~ 7.3となることを特徴とする。

【0123】

好ましい実施形態において、上記注射デバイスは第1及び第2のリザーバを含む本発明の実施形態による組成物を含み、上記組成物の1 ml当たりで表すと2.8 mg ~ 3.2mgのイブプロフェンが、リザーバの一方に含まれ、上記組成物の1 ml当たりで表すと9.8 mg ~ 10.2 mgのパラセタモールがもう一方のリザーバに含まれ、両方のリザーバの含量を混合すると、上記組成物のpHが6.3 ~ 7.3となることを特徴とする。

10

【0124】

好ましい実施形態において、注射デバイスは第1及び第2のリザーバを備え、第1のリザーバは第1の開口端を有し、第1のリザーバで滑動するその開口端を介して第2のリザーバを取り付けることができ、第1のリザーバは第1の末端に対面して位置づけられる第2の末端を有し、第2の末端に注射針を配置することができ、第2のリザーバは出口と嵌合する底面を備え、出口に、注射デバイスが底面から第2の末端の方向に延びるように取り付けられた状態で突起部が配置され、突起部は、突起部が第2の末端に到達するときに第2のリザーバの出口を破壊して開口するように、第2のリザーバの底面に易破壊的に配置される。

【0125】

このような注射デバイスは、突起部が出口に取り付けられ、注射デバイスが底面から第2の末端に延びるように取り付けられた状態で、突起部は、突起部が第2の末端に到達するときに第2のリザーバの出口を破壊して開口するように、第2のリザーバの底面に易破壊的に取り付けられることを特徴とする。それは、突起部が第2のリザーバの底面に配置され、第2の末端に到達すると破壊され、第1のリザーバからの医薬品の流出に対して障害となる物を形成しないためである。それゆえ、第1のリザーバの排出は最適となる。加えて、突起部が第2のリザーバの底面の出口に配置されることから、第2のリザーバの注射成形において余分な工程を含まずに注射デバイスの作製と同時にこれを行うことができる。本注射デバイスの作製は安価となる。

20

【0126】

本発明に使用される好適なデバイス、特にシリンジは、例えばベルギー特許第1020614号に記載される。

30

【0127】

本発明を以下の実施例に詳細に記載し、非限定的に例示する。これらの実施例において、温度は室温であり、又はセ氏温度で表され、圧は雰囲気圧である。使用される水及び全ての試薬は注射用グレードのものである。

【0128】

さらに、全ての実施例は、実施例を含む説明を任意に特徴付ける、本発明の不可欠部分を形成し、それが実施例の特定の特徴形態ではなく一般的な特徴形態の任意の従来技術に対して新規になると思われる。

【実施例】

40

【0129】

以下の実施例は、本発明を更に明確することを意図し、本発明の範囲を限定することを意図しない。

【0130】

1. 本発明による液体医薬配合物の調製

配合物を、等張剤（マンニトール）、イブプロフェン、塩酸、注射用水、パラセタモール及びアセチルシステイン又はシステインを混合することにより調製し、pHは、塩酸、水酸化ナトリウム及びリン酸二ナトリウムにより6.3 ~ 7.3である。組成物を調製した後に、濾過を行い、ガラスバイアル又はボトルに充填した。溶液の濾過は、40 未満の温度にて行った。これらの容器を121 °Cにて15分間滅菌した。

50

【0131】

関連する製造工程は、化合管に空気が入ることを防ぎ、また必要な温度、すなわちアセチルシステイン又はシステインを添加する前の混合工程において65 ～98 及びアセチルシステイン又はシステイン添加パートにおいて40 未満に溶液を保持するため、迅速かつ不必要に干渉することなく行われる。

【0132】

反応管の内部の空気を、反応管の上方から充填した0.22 μm濾過した窒素圧で圧縮した。化合管の溶液に加圧した窒素圧がフィルターを通して溶液を押圧する。

【0133】

最後に、充填したバイアルを121 にて15分間滅菌した。

10

【0134】

表1：配合物1

【表1】

Name of ingredient 成分名	Unit formula 単位配合物 100 ml	Formula per 1 ml 1 ml当たりの配合物
Ibuprofen sodium イブプロフェンナトリウム	Equivalent to 300 mg ibuprofen 300 mgのイブプロフェン に等しい	Equivalent to 3 mg ibuprofen 3 mgのイブプロフェン に等しい
Paracetamol パラセタモール	1.0 g	10 mg
Mannitol マンニトール	3.2850 g	32.850 mg
Hydrochloric acid 塩酸	to pH = 6.6 pH=6.6まで	to pH = 6.6 pH=6.6まで
Cysteine hydrochloride monohydrate システイン塩酸塩一水和物	25.0 mg	0.25 mg
Di sodium phosphate dihydrate リン酸二ナトリウム二水和物	13.0 mg	0.13 mg
Sodium hydroxide 水酸化ナトリウム	to pH = 6.6 pH=6.6まで	to pH = 6.6 pH=6.6まで
Water For Injection 注射用水	q.s. ad 100.0 ml 適量を添加して 100.0 mlにする	q.s. ad 1.0 ml 適量を添加して 1.0 mlにする
Nitrogen Low Oxygen 窒素及び少量の酸素	q.s. 適量	q.s.

20

30

【0135】

2. 本発明による代替液体医薬配合物の調製

代替配合物を実施例1に記載の方法に従い調製した。

40

【0136】

表2：配合物2

【表 2】

Name of ingredient 成分名	Unit formula 単位配合物 100 ml	Formula per 1 ml 1 ml当たりの配合物
Ibuprofen sodium イブプロフェンナトリウム	Equivalent to 300 mg ibuprofen 300 mgのイブプロフェン に等しい	Equivalent to 3 mg ibuprofen 3 mgのイブプロフェン に等しい
Paracetamol パラセタモール	1.0 g	10 mg
Mannitol マンニトール	3.2850 g	32.850 mg
Hydrochloric acid 1M / Sodium hydroxide 1M 塩酸 1M/水酸化ナトリウム 1M	to pH = 6.4 まで	to pH = 6.4 まで
Cysteine hydrochloride monohydrate システイン塩酸塩一水和物	25.0 mg	0.25 mg
Di sodium phosphate dihydrate リン酸二ナトリウム二水和物	15.0 mg	0.15 mg
Water For Injection 注射用水	q.s. ad 100.0 ml 適量を添加して 100.0 mlにする	q.s. ad 1.0 ml 適量を添加して 1.0 mlにする
Nitrogen Low Oxygen 窒素及び少量の酸素	q.s. 適量	q.s.

10

20

【0137】

3. 保存安定性データ

イブプロフェン/パラセタモール混和生成物を以下のように調製した：

【0138】

混合タンクにマンニトール、イブプロフェン、pH 6.3～pH 7.3を得るための塩酸 0.1N 及び注射用水（WFI）を、75 を超える温度にて添加した。添加する塩酸量を予め算出し、所望のpHの6.3～7.3を維持するようにした。混合管を閉じ、管の上方に残る空気を上方から1 bar～1.5 barにて導入した0.22 μm濾過した窒素により圧縮した後、撹拌した。

30

【0139】

混合管を素早く開口し、パラセタモールを撹拌することなく素早く添加した。混合管を閉じ、管の上方に残る空気を管の上方から1 bar～1.5 barにて導入した0.22 μm濾過した窒素により圧縮した後、撹拌した。

【0140】

溶液を40 未満の温度に冷却した。温度に達すると、混合管を素早く開口し、水酸化ナトリウム0.1 N及びリン酸二ナトリウムを撹拌することなく素早く添加した。混合管を閉じ、管の上方に残る空気を管の上方から1 bar～1.5 barにて導入した0.22 μm濾過した窒素により圧縮した後、撹拌した。

40

【0141】

添加する水酸化ナトリウム及びリン酸二ナトリウムの量は予め算出し、システインを添加後に所望のpHの6.3～7.3を維持するようにする。

【0142】

混合管を素早く開口し、アセチルシステイン又はシステインを撹拌することなく素早く添加した。混合管を閉じ、管の上方に残る空気を管の上方から1 bar～1.5 barにて導入した0.22 μm濾過した窒素により圧縮した後、撹拌した。

【0143】

50

サンプルを保存し、設定された時間間隔の後に分析した。25+/-2 の温度、40+/-5 %の相対湿度で保存したpH 6.6の溶液の結果を表8に要約する。25+/-2 の温度、40+/-5 %の相対湿度で保存したpH 7.0のものを表9に挙げる。上記の通りに調製したサンプルに対する保存安定性の更なる結果を表10に挙げる。これらのサンプルを25+/-2 の温度及び40+/-5 %の相対湿度にて保持した。25+/-2 の温度、60+/-5 %の相対湿度で保存したpH 6.4のものを表11に挙げる。

【 0 1 4 4 】

サンプルに一連の分析を行った。溶液の様子は、USP 641に従い目視検査により決定し、pH値をUSP 791より電位差測定法を用いて求め、着色をEur. Ph 2.2.2の点降下法、USP 785に従い求め、不溶性粒子をUSP 788の光遮蔽粒子計数法を用いて評価した。システイン HCl*H₂O、イブプロフェン及びアセトアミノフェンをUSP 621の液体クロマトグラフィーを用いて識別した。アセトアミノフェン含量をEur. Ph. 2.2.29、0049のHPLCにより求めた。イブプロフェン含量及びシステインHCl*H₂Oの量をUSP 621の液体クロマトグラフィーにより求める。アセトアミノフェン不純物質をEur. Ph 2.2.29、0049を用いて決定した。イブプロフェン不純物質をEur. Ph 2.2.29を用いて決定した。

【 0 1 4 5 】

両方の表のデータから、透明な液体溶液が得られることがわかる。12カ月以上の保存の後でもこの物質の様子が得られている。システイン含量は、経時的に高く、また本質的に安定したままであった。不純物質のレベルはパラセタモール及びイブプロフェンともに非常に少ないものであったが、そのpHは、単独で含まれるときには有効成分に対して不利な点と考えられていた。

【 0 1 4 6 】

保存安定性試験の結果は、2年の生成物保存期間が実行可能であることを示している。本発明がpH 6.3～pH 7.3の安定したイブプロフェン/パラセタモール混和生成物を提供することを結論づけることができる。

【 0 1 4 7 】

4. 相溶性

イブプロフェンとパラセタモールとの組合せの相溶性を試験するため、以下の実験を行った。

【 0 1 4 8 】

3 mg/mlのイブプロフェンに等しい3.85 mg/mlのイブプロフェンナトリウム2H₂Oの溶液のpH 8.80は徐々に低下し、沈殿物の有無を溶解度/相溶性の指標として観察する。結果を記録し、表3に要約する。イブプロフェンの沈殿はpHが5.75になると観察されている。イブプロフェン溶液を25 にて1カ月間保存した。この溶液の沈殿の兆候を再度観察した。結果を表4に要約する。pH 6のイブプロフェン溶液は沈殿を示したが、pH 6.2のイブプロフェン溶液では、沈殿はなかった。

【 0 1 4 9 】

表3：イブプロフェンナトリウム2H₂Oのみの水溶液の溶解

【表 3】

pH	3	4	5	5.5	5.8	6	6.2	6.4	6.6	6.8	7	7.5
Dissolved	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

溶解

No なし

Yes あり

【 0 1 5 0 】

表4：25 にて1カ月保存後のイブプロフェンナトリウム2H₂O水溶液の溶解

【表 4】

pH	5.8	6	6.2	6.4	6.6	6.8	7	7.5
Dissolution 溶解	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

No なし Yes あり

【 0 1 5 1 】

更なる実験において、イブプロフェンナトリウム $2H_2O$ の溶解を1リットル当たり10 mgの
パラセタモールの濃度のパラセタモールと組み合わせて試験した。様々なpHでの結果を表
5に要約する。25 にて1カ月保存後の結果を表6に挙げる。

10

【 0 1 5 2 】

表5：3 mg/mlのパラセタモール及び10 mg/mlのイブプロフェンの配合物におけるイブプロ
フェンナトリウム $2H_2O$ の溶解

【表 5】

pH	6.2	6.3	6.4	6.6	7
Dissolved 溶解	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Yes あり

【 0 1 5 3 】

表6：パラセタモール - イブプロフェン配合物におけるイブプロフェンナトリウム $2H_2O$ の
溶解 - 1カ月

20

【表 6】

pH	6.2	6.3	6.4	6.6	7
Dissolution 溶解	No	Yes	Yes	Yes	Yes

No なし Yes あり

【 0 1 5 4 】

表7：パラセタモール - イブプロフェン配合物におけるイブプロフェンナトリウム $2H_2O$ の
溶解 - 6カ月、25

30

【表 7】

pH	6.3	6.4	6.6	7
Dissolution	Yes	Yes	Yes	Yes

溶解 No なし Yes あり

【 0 1 5 5 】

パラセタモールの量を種々の (various) 時間点及び様々なpHにて試験した。データは6
.3~7.3のpHの範囲にて生じたパラセタモールの分解が最小であることを示した。

40

【 0 1 5 6 】

上記から、pHの範囲が6.3~7.3のイブプロフェンとパラセタモールとの組合せは安定し
ていると結論付けられる。

【 0 1 5 7 】

5. 注射デバイス

図1は、注入バッグ1の形態の注射デバイスの本発明による幾つかの様々な実施形態a~e
を示す。図1aは本発明の実施形態による注入バッグ1を示し、バッグは水性溶媒の一部に
溶解した或る量のイブプロフェン4を保持する第1のリザーバ2を備える。注入バッグはま

50

た、水性溶媒の残りに溶解した或る量のパラセタモール5を保持する第2のリザーバ3を備える。一時的な密封手段8は、これらのリザーバ2及びリザーバ3を混合域9から分離する。注射手段12は、混合域9に接続され、流量調節弁11は上記注射手段12と上記混合域9との間に設けられる。注入バッグは締結手段10によって引っ掛けることができる。図1bは、本発明の実施形態による注入バッグ1を示し、設定が類似しているが、リザーバ2及び3は容量が異なる。図1cは混合域が分離していない注入バッグを示し、混合域は一次的な密封手段8を除去すると、リザーバ2及び3によって形成される。図1dは混合域9が注入バッグ1そのものに収容されていない注入バッグ1を示す。図1eは本発明の実施形態による注入バッグ1を示す。リザーバ3は6.3～7.3のpHの水性溶媒6を保持し、リザーバ2は乾燥状態の或る量のイブプロフェン及び或る量のパラセタモール7を保持する。

10

【 0 1 5 8 】

表8：3 mg/mlのイブプロフェン、10 mg/mlのパラセタモール及びシステインの保存安定性データ (data) (pH 6.6、25+/-2 、40+/-5 %の相対湿度)

【表 8 - 1】

Analysis	Specification	1 month	2 months	3 months	6 months	9 months	12 months	15 months	18 months	24 months
Appearance of solution	Clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid
pH value	To be determined	6,66	6,66	6,69	6,70	6,75	6,72	6,79	6,81	6,83
Coloration	≤ Y 6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Sub visible particles	≥10 μm: ≤ 6000 p / vial	3158	1020	3885	905	2582	4895	N.R.	1790	888
	≥25 μm: ≤ 600 p / vial	50	5	20	38	47	65	N.R.	40	17
Identification	Same retention time	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Cysteine HCl*H ₂ O	as standard	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Ibuprofen		Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen		Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen content (HPLC)	95-105%	104	104	104	101	99	101	103	104	103
Ibuprofen content (HPLC)	95-105%	104	104	103	102	103	100	102	103	103
Cysteine HCl*H ₂ O (HPLC)	Min 60%	89%	86%	87%	90%	87%	85%	90%	72%	84%
Impurities Acetaminophen										
Impurity K (4-aminophenol)	<0,05%	0,02	0,02	0,01	0,01	0,03	0,03	0,03	0,04	0,03
Impurity F (4-nitrophenol)	<0,05%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Any other impurity	<0,10%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,03	0,02	0,03	0,01
Total impurities	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
Impurities Ibuprofen										
Impurity A	<0,1%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Impurity B	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00
Any other impurity	<0,10%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,000	0,000	0,000
Total impurities	<0,2%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,00	0,00	0,00

10

20

30

40

【表 8 - 2】

Analysis	分析	Specification	詳細
Appearance of solution	溶液の様子	Clear liquid	透明な液体
pH value	pH値	To be determined	予測値
Coloration	着色	vial	バイアル
Sub visible particles	不溶性粒子	Same retention time as standard	標準物質と同じ滞留時間
Identification	識別	Complies	コンパイル
Cysteine HCl*H ₂ O	システインHCl*H ₂ O	N.R.	最小
Ibuprofen	イブプロフェン	month	カ月
Acetaminophen	アセトアミノフェン		
Acetaminophen content (HPLC)	アセトアミノフェン量		
Ibuprofen content (HPLC)	イブプロフェン量		
Cysteine HCl*H ₂ O (HPLC)	システインHCl*H ₂ O		
Impurities Acetaminophen	アセトアミノフェン不純物質		
Impurity K (4-aminophenol)	不純物質K (4-アミノフェノール)		
Impurity F (4-nitrophenol)	不純物質F (4-ニトロフェノール)		
Any other impurity	任意の他の不純物質		
Total impurities	不純物質合計		
Impurities Ibuprofen	イブプロフェン不純物質		
Impurity A	不純物質		
Impurity B	不純物質		
Any other impurity	任意の他の不純物質		
Total impurities	不純物質合計		

10

20

【 0 1 5 9 】

表9：3 mg/mlのイブプロフェン及び10 mg/mlのパラセタモール並びにシステインの保存安定性データ（pH 7.0、25+/-2 、40+/-5 %の相対湿度）

【表 9 - 1】

Analysis	Specification	Method and Method No.	1 month	2 months	3 months	6 months
Appearance of solution	Clear liquid	Visual inspection.USP<641>	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid
pH value	To be determined	Potentiometry.USP<791>	7,02	6,99	7,00	7,00
Coloration	≤ Y 6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Sub visible particles	≥10 µm:≤ 6000 p / vial	Light obscuration particle	3425	2810	1142	795
	≥25 µm:≤ 600 p / vial	count method.USP<788>	37	10	3	5
Deliverable volumes	> 100ml	Volume measurement.USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	103
Identification						
Cysteine HCl*H2O	Same retention time	Liquid chromatography.	sejduoC	Complies	Complies	Complies
Ibuprofen	as standard	USP<621>	Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen			Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen content by HPLC	95-105%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	97	98	97	95
Ibuprofen content by HPLC	95-105%	Liquid chromatography.	99	100	99	97,00
Cysteine HCl*H2O by HPLC	Min 60%	USP<621>	75%	72%	77%	83%
Acetaminophen						
Impurity K (4-aminophenol)	<0,05%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,03
Impurity F (4-nitrophenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Any other impurity	<0,10%		0,01	0,01	0,01	0,01
Total impurities	<0,2%		0,2	0,2	0,1	0,2
Ibuprofen						
Impurity A	<0,1%	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Impurity B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Any other impurity	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Total impurities	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

10

20

30

40

【表 9 - 2】

Analysis		Specification	
Appearance of solution	溶液の様子	Clear liquid	詳細 透明な液体
pH value	pH値	To be determined	予測値
Coloration	着色		
Sub visible particles	不溶性粒子	vial	バイアル
Deliverable volumes	送達可能な容量	Same retention time as standard	標準物質と同じ滞留時間
Identification			
Cysteine HCl*H ₂ O	システインHCl*H ₂ O	Min	最小
Ibuprofen	イブプロフェン		
Acetaminophen	アセトアミノフェン		
Acetaminophen content by HPLC	HPLCによるアセトアミノフェン含量		
Ibuprofen content by HPLC	HPLCによるイブプロフェン含量		
Cysteine HCl*H ₂ O by HPLC	HPLCによるシステインHCl*H ₂ O		
Acetaminophen			
Impurity K (4-aminophenol)	不純物質K (4-アミノフェノール)	month	1カ月
Impurity F (4-nitrophenol)	不純物質F (4-ニトロフェノール)	Complies	コンパイル
Any other impurity	任意の他の不純物質		
Total impurities	不純物質合計	Method and Method No.	方法及び方法番号
Ibuprofen			
Impurity A	不純物質	Visual inspection.USP<641>	* 目視検査
Impurity B	不純物質	Potentiometry.USP<791>	* 電位差測定法
Any other impurity	任意の他の不純物質	Light obscuration particle count method.USP<788>	光遮蔽粒子計測法
Total impurities	不純物質合計	Volume measurement.USP<698>	容量測定法
		Liquid chromatography.	

10

20

【 0 1 6 0 】

表10：3 mg/mlのイブプロフェン及び10 mg/mlのパラセタモール並びにシステインの保存安定性試験（pH 6.6、25+/-2 、40+/-5 %の相対湿度）

【表 10 - 1】

Analysis	Specification	Method and Method No.	1 month	2 months	3 months	6 months
Appearance of solution	Clear liquid	Visual inspection. USP<641>	Complies	Complies	Complies	Complies
pH value	To be determined	Potentiometry. USP<791>	6,96	6,95	7,02	7,00
Coloration	≤ Y 6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y6	< Y6	< Y6
Sub visible particles	≥10 µm:≤ 6000 p / vial	Light obscuration particle	3250	1690	2992	2407
	≥25 µm:≤ 600 p / vial	count method. USP<788>	33	0	3	15
Deliverable volumes	> 100ml	Volume measurement. USP<698>	N.R.	N.R.	N.R.	102
Identification						
Cysteine HCl*H ₂ O	Same retention time	Liquid chromatography	Complies	Complies	Complies	Complies
Ibuprofen	as standard	USP<621>	Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen			Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen content by HPLC	95-105%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	103	103	103	100
Ibuprofen content by HPLC	95-105%	Liquid chromatography	104	104	104	102
Cysteine HCl*H ₂ O by HPLC	Min 60%	USP<621>	90	85	90	91
Acetaminophen						
Impurity K (4-aminophenol)	<0,05%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	0,02	0,02	0,02	0,02
Impurity F (4-nitrophenol)	<0,05%		0,00	0,00	0,00	0,00
Any other impurity	<0,10%		0,00	0,00	0,02	0,03
Total impurities	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Ibuprofen						
Impurity A	<0,1%	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0
Impurity B	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0
Any other impurity	<0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00
Total impurities	<0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0

10

20

30

40

【表 10 - 2】

Analysis	分析	Specification	詳細
Appearance of solution	溶液の様子	Clear liquid	透明な液体
pH value	pH値	To be determined	予測値
Coloration	着色		
Sub visible particles	不溶性粒子	vial	バイアル
Deliverable volumes	送達可能な容量	Same retention time as standard	標準物質と同じ滞留時間
Identification	識別		
Cysteine HCl*H ₂ O	システインHCl*H ₂ O	Min	最小
Ibuprofen	イブプロフェン		
Acetaminophen	アセトアミノフェン		
Acetaminophen content by HPLC	HPLCによるアセトアミノフェン含量		
Ibuprofen content by HPLC	HPLCによるイブプロフェン含量		
Cysteine HCl*H ₂ O by HPLC	HPLCによるシステインHCl*H ₂ O		
Acetaminophen	アセトアミノフェン		
Impurity K (4-aminophenol)	不純物質K (4-アミノフェノール)	month	1か月
Impurity F (4-nitrophenol)	不純物質F (4-ニトロフェノール)	Complies	コンパイル
Any other impurity	任意の他の不純物質		
Total impurities	不純物質合計	Method and Method No.	方法及び方法番号
Ibuprofen	イブプロフェン	Visual inspection.USP<641>	* 目視検査
Impurity A	不純物質	Potentiometry.USP<791>	* 電位差測定法
Impurity B	不純物質	Light obscuration particle count method.USP<788>	光遮蔽粒子計測法
Any other impurity	任意の他の不純物質	Volume measurement.USP<698>	容量測定法
Total impurities	不純物質合計	Liquid chromatography.	

10

20

【 0 1 6 1】

表11：3 mg/mlのイブプロフェン及び10 mg/mlのパラセタモール並びにシステインの保存安定性試験（pH 6.4、25+/-2 、60+/-5 %の相対湿度）

【表 1 1 - 1】

Analysis	Specification	Method and Method No.	Release	1 month	3 months	6 months	9 months	12 months
Appearance of solution	Clear liquid	Visual inspection. USP<631>, Ph.Eur. 2.2.1	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid	clear liquid
pH	6,3 - 7,3	Potentiometry. USP<791> Eur.Ph 2.2.3; Eur.Ph 2.9.17	6,4	6,6	6,8	6,9	6,9	6,9
Coloration	≤ Y 6	Eur.Ph 2.2.2	< Y6	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5	< Y5
Particulate matter	≥10 µm: ≤ 6000 p / vial ≥25 µm: ≤ 600 p / vial	Light obscuration particle count USP<788> Ph.Eur. 2.9.19	2331 43	1083 2	229 3	148 2	N.R. N.R.	394 2
Identification								
Ibuprofen			Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen		USP<621> Ph.Eur. 2.2.29	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Cysteine			Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Acetaminophen content (HPLC)			Complies	Complies	Complies	Complies	Complies	Complies
Ibuprofen content (HPLC)	95,0-105,0%	Eur.Ph 2.2.29; 0049	102,0%	100,4%	101,9%	100,7%	101,4%	99,9%
Cysteine hydrochloride monohydrate (HPLC)	95,0-105,0%	Liquid chromatography USP<621> In house-Ph.Eur. 2.2.29	98,0%	99,7%	99,6%	98,7%	98,0%	100,2%
	80 - 105% at release Min 40% at s.h.	Liquid chromatography USP<621> In house-Ph.Eur. 2.2.29	84%	86%	84%	78,0%	77,2%	80,6%
Impurities Acetaminophen								
Impurity K (4-aminophenol)	≤ 0,05%		0,020	0,021	0,020	0,025	0,028	0,030
Impurity F (4-nitrophenol)	≤ 0,05%		0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Any other impurity	≤ 0,10%		0,017	0,013	0,019	0,010	0,017	0,011
Total impurities	≤ 0,2%		0,037	0,035	0,039	0,035	0,045	0,041
Impurities Ibuprofen								
Impurity A	≤ 0,1%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Impurity B	≤ 0,2%	Eur.Ph 2.2.29	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Any other impurity	≤ 0,10%		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Total impurities	≤ 0,2%		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

10

20

30

40

【表 1 1 - 2】

Analysis	分析	Specification	詳細
Appearance of solution	溶液の様子	Clear liquid	透明な液体
pH	pH値	vial	バイアル
Coloration	着色	Same retention time as standard	標準物質と同じ滞留時間
Particulate matter	粒子状物質	Min	最小
Identification	識別		
Ibuprofen	イブプロフェン		
Acetaminophen	アセトアミノフェン		
Cysteine	システイン		
Acetaminophen content (HPLC)	HPLCによるアセトアミノフェン含量	Method and Method No.	方法及び方法番号
Ibuprofen content (HPLC)	HPLCによるイブプロフェン含量 HPLCによるシステインHCl $\cdot$ H ₂ O	Visual inspection.USP<631>, Ph.Eur.2.2.1	目視検査
Cysteine hydrochloride monohydrate (HPLC)	システイン塩酸塩一水和物 (HPLC)	Potentiometry.USP<791> Eur.Ph 2.2.3; Eur.Ph 2.9.17 Eur.Ph 2.2.2	電位差測定法
Impurities Acetaminophen	アセトアミノフェン不純物質	Light obscuration particle count USP<788> Ph.Eur.2.9.19	光遮蔽粒子計測法
Impurity K (4-aminophenol)	不純物質K (4-アミノフェノール)	Volume measurement.USP<698>	容量測定法
Impurity F (4-nitrophenol)	不純物質F (4-ニトロフェノール)	Liquid chromatography.	液体クロマトグラフィー
Any other impurity	任意の他の不純物質		
Total impurities	不純物質合計		
Impurities Ibuprofen	不純物質イブプロフェン	month	1カ月
Impurity A	不純物質	Complies	コンパイル
Impurity B	不純物質		
Any other impurity	任意の他の不純物質		
Total impurities	不純物質合計		

10

20

【図 1】

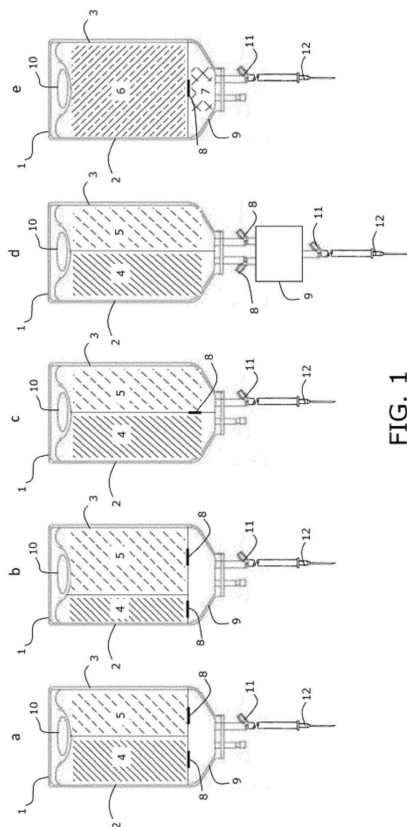


FIG. 1

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/08 (2006.01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

審査官 古閑 一実

(56)参考文献 特表2012-524738(JP,A)
特表2011-508768(JP,A)
特表2013-541583(JP,A)
特表2012-505830(JP,A)
Drug Development and Industrial Pharmacy, 2005年, Vol.31, p.515-525

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00 - 33/44
A 6 1 K 9/00 - 9/72
A 6 1 P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)