



(21) 申請案號：107107460

(22) 申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 06 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/734 (2006.01)**A61K9/08 (2006.01)**A61P1/04 (2006.01)**A61P17/02 (2006.01)**C08B37/04 (2006.01)**C08L5/04 (2006.01)*

(30) 優先權：2017/03/07 日本

2017-043095

(71) 申請人：日商持田製藥股份有限公司 (日本) MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72) 發明人：遠藤秋一 ENDO, SHUICHI (JP)；中原基 NAKAHARA, MOTOI (JP)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：13 項 圖式數：7 共 38 頁

(54) 名稱

海藻酸液劑

ALGINIC ACID LIQUID PREPARATION

(57) 摘要

本發明提供一種海藻酸鹽水溶液製劑及其製造方法，前述海藻酸鹽水溶液製劑係無菌且充填於密封容器或氣密容器，可即時使用且具有保存安定性，前述海藻酸鹽水溶液係含有：(a)藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽、(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c)水，成分(a)的濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)的濃度為 0.5 至 2 質量%；使用旋轉黏度計在 20°C 測定的黏度為 2700mPa · s 以上。此海藻酸鹽水溶液製劑是係可即時使用的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

The present invention provides a sterile alginate aqueous solution preparation which is ready-to-use and has storage stability, and a method for producing the same, the sterile alginate aqueous solution preparation containing (a) a monovalent metal salt of low endotoxin alginate having a weight average molecular weight of 50,000 to 400,000 by GPC-MALS method, (b) a salt selected from monovalent metal salt and ammonium salt and (c) water, the concentration of component (a) being 1.5 mass% or more, the concentration of component (b) being 0.5 to 2 mass%, and the viscosity measured at 20°C by using a rotational viscometer being 2700 mPa · s or more, the sterile alginate aqueous solution being filled in a sealed container or an airtight container. This alginate aqueous solution preparation is a ready-to-use low-endotoxin alginate monovalent metal salt aqueous solution preparation.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

海藻酸液劑

ALGINIC ACID LIQUID PREPARATION

【技術領域】

【0001】 本發明是關於有用於作為醫藥品或醫療機器的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑，尤其是藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑，使用旋轉黏度計在 20°C 測定的黏度在 2700mPa·s 以上的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑，經抑制經時性黏度降低的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑，海藻酸的小瓶裝水溶液製劑，即時可用(ready-to-use)的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑，具有保存安定性的海藻酸的水溶液製劑，無菌的海藻酸的水溶液製劑，充填在密封容器或氣密容器內的海藻酸的水溶液製劑，充填有海藻酸的水溶液製劑的載藥注射器，該等的製造方法，海藻酸的水溶液製劑的經時性黏度降低抑制劑，海藻酸的水溶液製劑的經時性黏度降低的抑制方法以及海藻酸的水溶液製劑的安定化方法。

【先前技術】

【0002】 已知有將海藻酸鈉(以下，也簡稱為海藻酸

Na)冷凍乾燥製劑等的海藻酸的 1 價金屬鹽冷凍乾燥製劑溶解於水而成的水溶液，注入於關節軟骨的軟骨缺損部，而實施軟骨再生或治療之技術(專利文獻 1)。

另一方面，工業用海藻酸鈉係含有氯化鈉、硫酸鈉、氫氧化鈉及碳酸鈉等不純物電解質，可利用該等不純物電解質可被約 40%以上的醇萃取的性質而將該不純物電解質除去一事，及在海藻酸鈉水溶液中添加氯化鈉或硫酸鈉等時的黏度、pH、構造黏度、流動曲線及毛細管上昇性等特性的變化正受到探討(非專利文獻 1 及 2)。

又，有報告指出，研究粉末狀及溶液狀的海藻酸鈉由於加熱所致的黏度降低後，二者黏度都會由於加熱而降低，但溶液狀者黏度降低率較大(非專利文獻 3 及 4)。

又，有報告指出在海藻酸鈉溶液中添加檸檬酸鈉，可抑制海藻酸鈉溶液的經時性黏度降低(非專利文獻 5)。

【0003】 關於海藻酸鈉水溶液，有消化性潰瘍用劑 Aruroido G 內服液 5%的販賣，前述 Aruroido G 內服液係海藻酸鈉的含有量 5 質量%，並含有銅葉綠素鈉、去氫乙酸鈉、對羥基苯甲酸酯(paraben)、糖精鈉、乙醇及香料。又，在專利文獻 2 揭示取得內毒素 20EU/g 以下的海藻酸鹽溶液的方法，1.8%AG 溶液的調製係在低黏性海藻酸鹽粉末(海藻酸(E400)的鈉鹽)中添加生理溶液(0.9%NaCl)，攪拌而調製 1.8%AG 溶液。同樣，在專利文獻 3 揭示將多醣類(例如，海藻酸鹽)溶解於生理溶液(0.15M NaCl 水溶液)，以均質機激烈攪拌而調製含有海藻酸鹽 2%(w/v)的海

藻酸鹽試樣，將其以 0.2 μ m 尼龍膜過濾殺菌等。此處所使用的海藻酸鹽是 VLVG(非常低黏度)及 LVG(低黏度)者。再者，在專利文獻 4 揭示高張液組成物的使用，該高張液組成物係用於製造圍手術期(perioperative period)所使用的促進手術創傷或吻合口的癒合的藥物，並揭示該高張液組成物係由分子量為 20,000 至 26,000 的海藻酸鈉 3%至 18%(w/v)及氯化鈉為 1.5%(w/v)以上，並且鈉離子的濃度為 6.9%(w/v)，及餘量為通常用注射液所構成。在專利文獻 5 揭示含有海藻酸鹽 0.5-10wt%，及溶解的 C2-7 的單或二羧酸鹽，在 25 $^{\circ}$ C 的黏度至少為 300cp，pH 為 6.5 至 7.5 的滅菌過的水性組成物，其實施例中添加有氯化鈉 0.8 質量%。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0004】

[專利文獻 1]WO2008/102855 號公報

[專利文獻 2]日本專利 5684575 號公報

[專利文獻 3]US20150352144A 號公報

[專利文獻 4]日本特表 2010-514707 號公報

[專利文獻 5]US8927524B 號公報

[非專利文獻]

【0005】

[非專利文獻 1]化學工業雜誌 61 卷 7 號 1958 p.871-874

[非專利文獻 2]化學工業雜誌 61 卷 7 號 1958 p.874-877

[非專利文獻 3]室蘭工業大學研究報告 1957 Vol.2
No.3 p.609-616

[非專利文獻 4]室蘭工業大學研究報告 1960 Vol.3
p.443-449

[非專利文獻 5]Biomaterials 1985 Vol.6 p.68-69

【發明內容】

【0006】 本發明之目的是提供低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。較佳者為，本發明之目的是提供經時性黏度降低經抑制的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

本發明之目的是提供小瓶裝低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。較佳者為，本發明之目的是提供經時性黏度降低經抑制的小瓶裝低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

本發明之目的是提供即時可用的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑為目的。較佳者為，本發明之目的是提供經時性黏度降低經抑制的即時可用的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

本發明之目的是提供無菌的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。較佳者為，本發明之目的是提供經時性黏度降低經抑制的無菌的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

本發明之目的是提供充填於密封容器或氣密容器的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。較佳者為，本

發明之目的是提供充填於密封容器或氣密容器的經時性黏度降低經抑制的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

本發明之目的是提供充填有低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的載藥注射器。較佳者為，本發明之目的是提供充填有經時性黏度降低經抑制的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的載藥注射器。

本發明之目的是提供經時性黏度降低經抑制的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的有效率的製造方法。

本發明之目的是提供低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低抑制劑。

本發明之目的是提供低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低的抑制方法。

本發明之目的是提供低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的安定化方法。

【0007】 為了要使例如軟骨再生劑等直接注入生體內的醫藥品、醫療機器成為即時可用的製劑，則該製劑有必要是無菌的。為了要得到低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑，而在將海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液製劑無菌化時，如實施附帶加熱的滅菌或電子線等的滅菌時，由於會產生海藻酸的低分子化及黏度降低而不佳。另一方面，例如為了要將做為軟骨再生劑用的高黏度的海藻酸水溶液無菌過濾(0.22 μ m 過濾器)，則有加上高壓的必要，或

過濾時需要長時間等，由工業生產上等的理由均不佳。又，例如，將冷凍乾燥製劑等的海藻酸的 1 價金屬鹽的固形製劑在使用時溶解而使用時，為了要維持無菌性而有必要使用無塵無菌操作檯(clean bench)等的相應的設備、設施，又，為了要成為海藻酸的 1 價金屬鹽均勻的高濃度溶液，則在溶解時有需要長時間的情況，因而有需求便利性更高的製劑。

於是對於獲得低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽的即時可用的水溶液製劑的方法，精心檢討的結果，令人驚異的是根據如下的見識：先調製低濃度的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液，在其中溶解預定量的由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽，將所得的水溶液無菌過濾，充填於小瓶並在非氧化環境下以常法乾燥，例如減壓乾燥等，而濃縮海藻酸的 1 價金屬鹽濃度，即可獲得低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液，而黏度降低經抑制的水溶液製劑，並且此水溶液製劑是可有效率的抑制經時性黏度降低，而完成本發明。

或者，調製低濃度的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液，在其中溶解預定量的由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽，將所得的水溶液無菌過濾，在充填於小瓶或注射筒等容器之前，在非氧化環境下以常法乾燥，例如減壓乾燥等，將海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液濃縮之後，充填於前述容器並加以密封，也可獲得目的之低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液，且黏度降低經抑制的水溶液製劑，並且確認可有效率的抑制此水溶液製劑的經時性黏度降低。

【0008】 即，本發明是具有達成上述目的之以下的態樣。

(1-1)一種海藻酸鹽水溶液製劑，其係無菌且充填於密封容器或氣密容器之即時可用並具有保存安定性者，前述海藻酸鹽水溶液製劑係含有：(a)藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽、(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c)水，成分(a)的濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)的濃度為 0.5 至 2 質量%；使用旋轉黏度計在 20°C 測定的黏度為 2700mPa·s 以上。

(1-2) 如(1-1)所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽是水溶性的無機鹽。

(1-3) 如(1-1)或(1-2)所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽是氯化鈉。

(1-4) 如(1-1)至(1-3)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器是小瓶。

(1-5) 如(1-1)或(1-3)所述的海藻酸鹽水溶液製劑的載藥注射器，其密封容器或氣密容器是注射筒。

(1-6) 如(1-1)至(1-5)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，係由成分(a)、(b)及(c)所構成。

(1-7) 如(1-1)至(1-6)所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，前述具有保存安定性的製劑在 3 個月中的黏度降低率係滿足下列條件任一者：

1)在 2 至 8°C 保存時未達 3%，

2)在 25°C 保存時未達 7%，

3)在 40°C 保存時未達 47%。

【0009】

(1-8) 如 (1-1)至 (1-7)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，係做為醫藥品或醫療機器使用。

(1-9) 如 (1-1)至 (1-8)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器的容量為 2 至 50ml。

(1-10) 如 (1-1)至 (1-9)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器中的海藻酸鹽水溶液的充填量為 5 至 20ml。

(1-11) 如 (1-1)至 (1-10)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器中的海藻酸鹽的充填量是乾燥海藻酸鈉 50 至 500mg。

(1-12) 如 (1-9)至 (1-11)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器為小瓶。

(1-13) 如 (1-9)至 (1-11)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑的載藥注射器，其中，密封容器或氣密容器為注射筒。

(1-14) 如 (1-1)至 (1-13)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器的空氣係由氮氣所取代。

(1-15) 如 (1-14)所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器為小瓶。

(1-16) 如 (1-14)所述的海藻酸鹽水溶液製劑的載藥注射器，其中，密封容器或氣密容器為注射筒。

(2-1) 如 (1-1)至 (1-16)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑的製造方法，係將含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽的

海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液加以滅菌或無菌過濾並充填於容器之後，將濾液濃縮，或在冷凍乾燥之後在無菌下恢復水分並加以密封。

(2-2) 如(2-1)所述的海藻酸鹽水溶液製劑的製造方法，其中，容器為小瓶。

(2-3) 如(1-1)至(1-16)中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑的製造方法，係將含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽的海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液加以滅菌或無菌過濾並將濾液濃縮之後，在無菌下充填於容器中並加以密封。

(2-4) 如(2-3)所述的海藻酸鹽水溶液製劑的製造方法，其中，密封容器或氣密容器為小瓶。

(2-5) 如(2-3)所述的海藻酸鹽水溶液製劑的載藥注射器的製造方法，其中，容器為注射筒。

(3-1) 海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低抑制劑，係以由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽做為有效成分。

(4-1) 抑制海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低的方法，係使海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液中含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽。

(5) 無菌小瓶，其係一種充填有海藻酸鹽水溶液且即時可用並具有保存安定性，前述海藻酸鹽水溶液係含有：(a) 藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽、(b) 由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c) 水，成分(a)濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)濃度為 0.5 至 2 質量%；使用旋轉黏度計在 20°C 測定的黏

度為 2700mPa · s 以上。

(6)海藻酸鹽水溶液組成物，係無菌且充填於密封容器或氣密容器且即時可用並具有保存安定性，前述海藻酸鹽水溶液組成物係含有：(a)藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽、(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c)水，成分(a)濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)的濃度為 0.5 至 2 質量%；使用旋轉黏度計在 20℃測定的黏度為 2700mPa · s 以上。

【0010】 依據本發明可提供海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑，係即使長期間保管或儲藏中亦可有效率的抑制海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑中的海藻酸的 1 價金屬鹽的經時性黏度降低。又，由於採用將成分(a)及成分(b)溶解而成的水溶液進行無菌過濾，並在非氧化環境下乾燥而濃縮海藻酸的 1 價金屬鹽濃度的製程，而可獲得低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液的黏度降低經抑制的水溶液製劑，並且此水溶液製劑享有可抑制經時性黏度降低的工業生產上的大優點。

【圖式簡單說明】

【0011】

第 1 圖用以表示本發明的海藻酸鈉濃度 2 質量%水溶液在 25℃/60%RH(加速條件)及在 40℃/75%RH(苛酷條件)下的經時性黏度變化的評定結果之圖。

第 2 圖用以表示實施例 2 的各種分子量的海藻酸鈉水溶液製劑在 40℃/75%RH 保存時，氯化鈉的黏度降低抑制

效果之圖。

第 3 圖用於表示實施例 3 在 40°C /75%RH 保存時，氯化鈉的黏度降低抑制效果之圖。

第 4 圖用於表示實施例 3 在 25°C /60%RH 保存時，氯化鈉的黏度降低抑制效果之圖。

第 5 圖用於表示實施例 3 在 2 至 8°C 保存時，氯化鈉的黏度降低抑制效果之圖。

第 6 圖用於表示實施例 4 中本發明的海藻酸鈉水溶液製劑在 25°C /60%RH 保存時及在 2 至 8°C 保存時的長期保存中的經時性黏度變化之圖。

第 7 圖用於表示實施例 5 中本發明的海藻酸鈉水溶液製劑在 40°C /75%RH 保存時的長期保存時的經時性黏度變化之圖。

【實施方式】

【0012】 本發明所使用的海藻酸的 1 價金屬鹽(a)的構成成分的海藻酸是由海藻萃取並精製而製造的天然多醣類的一種。又，其係 D-甘露糖醛酸(M)及 L-葡萄糖醛酸(G)聚合而成的聚合物。海藻酸的工業的製造方法有酸法及鈣法等，在本發明中任一製法所製造者都可使用，但以含有藉由精製而 HPLC 法的定量值在 90 至 110 質量%的範圍者為佳。就商品而言，例如，由(股)KIMICA 做為 KIMICA ALGIN SERIES 而販賣者，較佳者是購入高純度食品/醫藥品用規格者而使用。也可將市售品再適宜精製而使用。

本發明所使用的海藻酸的 1 價金屬鹽是以海藻酸的羧

基的氫陽離子是與鈉或鉀等 1 價金屬陽離子，尤其是鹼金屬陽離子進行離子交換者為佳。該等中，以海藻酸鈉、海藻酸鉀或該等的混合物等為佳，尤其是海藻酸鈉為佳。

【0013】 本發明使用的海藻酸的 1 價金屬鹽是使用藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬者。其中，以 10 萬至 40 萬者為佳。此處，重量平均分子量的上限為 30 萬者更佳。

一般而言，來自天然物的高分子物質是並不具有單一的分子量，因為是具有種種分子量的分子的集合體，故係做為某一定幅度的分子量分布而測定。代表性的測定手法是凝膠過濾層析法。由凝膠過濾層析法所得的分子量分布的代表性資訊是可列舉重量平均分子量(Mw)、數目平均分子量(Mn)、分散比(Mw/ Mn)。

強調分子量大的高分子對平均分子量貢獻的是重量平均分子量，係以下述式表示。

$$M_w = \frac{\sum(W_i M_i)}{W} = \frac{\sum(H_i M_i)}{\sum(H_i)}$$

數目平均分子量是將高分子的總重量除以高分子的總數而算出。

$$M_n = \frac{W}{\sum N_i} = \frac{\sum(M_i N_i)}{\sum N_i} = \frac{\sum(H_i)}{\sum(H_i/M_i)}$$

此處，W 是高分子的總重量，W_i 是第 i 個高分子的重量，M_i 是第 i 個溶出時間的分子量，N_i 是分子量 M_i 的個數，H_i 是第 i 個溶出時間的高度。

【0014】 在測定來自天然物的高分子物質的分子量中，已知由於測定方法而測定值會有不同(玻尿酸之例：

Chikako YOMOTA et.al. Bull.Natl.Health Sci., Vol.117, pp135-139(1999), Chikako YOMOTA et.al. Bull.Natl.Inst. Health Sci., Vol.121, pp30-33(2003))。關於海藻酸鹽的分子量測定，有文獻記述由固有黏度(Intrinsic viscosity)算出的方法、由配備多角度雷射光散射檢出器的粒徑排阻層析法(SEC-MALLS: Size Exclusion Chromatography with Multiple Angle Laser Light Scattering Detection)算出的方法(ASTM F2064-00 (2006), ASTM International 發行)。又，在該文獻中，以粒徑排阻層析法(size exclusion chromatography=凝膠過濾層析法)測定分子量時，認為由只使用聚三葡萄糖(pullulan)做為標準物質而得的標準曲線算出是不夠充分，而推薦併用多角度光散射檢出器(MALLS)(=以 SEC-MALLS 測定)。因此，在本發明中，採用依據 SEC-MALLS 的海藻酸鹽的重量平均分子量(Mw)(FMC Biopolymer 社，PRONOVA™ sodium alginates catalogue)。此處，SEC-MALLS 是在 GPC(SEC)連接多角度光散射檢出器(MALS)，而求聚合物的絕對分子量的方法。

【0015】 因此，本說明書中特定之海藻酸鹽的分子量，如無特別註明係指由 SEC-MALLS(GPC-MALS 法)算出的重量平均分子量。SEC-MALLS 的合適的測定條件而言，例如，可列舉使用以聚三葡萄糖做為標準物質而得的標準曲線。做為標準物質所使用的聚三葡萄糖的分子量以使用至少 160 萬、78.8 萬、40.4 萬、21.2 萬及 11.2 萬者做為標準物質為佳。其他，可特定溶離液(200mM 硝酸鈉溶液)、

管柱條件等。管柱條件而言，使用聚甲基丙烯酸酯樹脂系充填劑，以使用至少 1 支排阻極限分子量在 1000 萬以上的管柱為佳。代表性的管柱是 TSKgel GMPWx1(直徑 7.8mm×300mm)(東曹股份有限公司製)。

【0016】 又，本發明使用的海藻酸的 1 價金屬鹽例如，以使用旋轉黏度計依照日本藥局方(日本藥典)黏度測定法測定的 1%液的黏度(20℃)為 50 至 2 萬 mPa·s 者為佳，更佳者是 50 至 1 萬 mPa·s，又更佳者是 100 至 5 千 mPa·s，更佳者是 300 至 800mPa·s，又更佳者是 300 至 600mPa·s。又，醫藥品或醫療機器即時可用的製劑，例如，以使用旋轉黏度計日本藥局方黏度測定法測定的黏度(20℃)為 2700mPa·s 以上者為佳，以 3000mPa·s 以上者更佳，以 3300mPa·s 以上者又更佳。

又，本發明使用的海藻酸的 1 價金屬鹽視其最終使用用途，而使用適當的 M/G 比者為佳。以使用 M/G 比為 0.4 至 2.0 者為佳，更佳者是 0.6 至 1.8，又更佳者是 0.8 至 1.6。該等 M/G 比的海藻酸的 1 價金屬鹽對軟骨疾病治療有用。

又，本發明使用的海藻酸的 1 價金屬鹽係使用降低內毒素水平者。以使用依據日本藥局方內毒素試驗測定的內毒素值未達 100EU/g 者為佳，更佳者是未達 75EU/g，又更佳者是未達 50EU/g。此種降低內毒素水平者可依照公知的方法或比照其方法實施。例如，精製玻尿酸鈉的菅等人的方法(例如，參照日本特開平 9-324001 號公報等)，精製 β 1,3-葡聚糖的吉田等人的方法(例如，參照日本特開平

8-269102 號公報等)，精製海藻酸鹽、結蘭膠(Gellan gum) 等的生體高分子鹽的 William 等的方法(例如，參照日本特表 2002-530440 號公報等)，精製多醣類的 James 等人的方法(例如，參照國際公開第 93/13136 號小冊等))，Louis 等人的方法(例如，參照美國專利第 5589591 號說明書等)，精製海藻酸鹽的 Herman Frank 等人的方法(例如，參照 Appl Microbiol Biotechnol(1994)40：638-643 等)等或比照該等的方法即可實施。本發明的低內毒素處理並不限於此等，可使用清洗、藉由過濾器(內毒素除去過濾器或帶電的過濾器)過濾、超過濾、使用管柱(內毒素吸附親和性管柱、凝膠過濾管柱、離子交換樹脂的管柱等)的精製，疏水性物質、樹脂或活性碳等的吸附，有機溶媒處理(藉由有機溶媒萃取，藉由有機溶劑添加的析出/沈降等)，界面活性劑處理(例如，參照日本特開 2005-036036 號公報等)等公知的方法，或可將該等適宜組合而實施。在該等的處理製程中，亦可適宜組合離心分離等公知的方法。以配合海藻酸的種類等適宜選擇為佳。

【0017】 本發明的成分(b)而使用的 1 價金屬鹽及銨鹽可列舉水溶性的無機鹽。其中，1 價金屬鹽可列舉鈉或鉀等 1 價金屬的鹽，尤其以鹼金屬的水溶性鹽為佳。具體而言，無機鹽可列舉鹼金屬的鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽等。該等中，以鹽酸鹽為佳，尤其是氯化鈉及氯化鉀為佳。最佳者是氯化鈉。

又，銨鹽可列舉水溶性的氯化銨等做為較佳者。

在本發明中，成分(a)/成分(b)的質量比是以 100/70 至 100/10 者為佳，較佳者是 100/60 至 100/20，最佳者是 100/約 45。成分(b)是氯化鈉時，係以使即時可用的製劑中的氯化鈉濃度成為相當於生理食鹽水的濃度之方式對成分(a)調配成分(b)為最佳。

【0018】 本發明的海藻酸鹽水溶液製劑是成分(a)的濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)的濃度為 0.5 至 2 質量%。此處，成分(a)的較佳濃度是依存於使用的海藻酸的分子量，後述實施例記載，使用 ALG-1(藉由 GPC-MALS 法所得的平均分子量為 25 萬)時，以 1.5 質量%至 3 質量%為佳，更佳者是 1.8 質量%至 2.5 質量%，最佳者是 2 質量%。使用後述的實施例所述的 ALG-2(藉由 GPC-MALS 法所得的平均分子量為 15 萬)時，以 2 質量%至 5 質量%為佳，更佳者是 2.5 質量%至 4 質量%，最佳者是 3.5 質量%。使用藉由 GPC-MALS 法所得的平均分子量為 7.2 萬的海藻酸時以 3 質量%至 7 質量%為佳，更佳者是 4 質量%至 6 質量%，最佳者是 4.5 至 5 質量%。

又，成分(b)的濃度以 0.5 至 2%為佳，更佳者是 0.9%。

在本發明的海藻酸鹽水溶液製劑中，在不損傷其性能的範圍內，可含有甘露醇、木糖醇、白糖等糖做為追加成分，但以只由成分(a)及成分(b)及水(c)構成為佳。另一方面，本發明的海藻酸鹽水溶液製劑以不含 C2-7 的單或二羧酸鹽為佳。又，本發明的海藻酸水溶液製劑以不含檸檬酸鈉為佳。又，本發明的海藻酸水溶液製劑以不含鈣鹽為佳。

又，本發明的海藻酸水溶液製劑是以海藻酸未交聯者為佳。

此處所使用的水以注射用水為佳。

本發明的海藻酸鹽水溶液製劑的黏度通常顯示 2700mPa·s 以上的值，較佳者是顯示 3000mPa·s 以上的值，更佳者是顯示 3300mPa·s 以上的值。

本發明的海藻酸鹽水溶液製劑的黏度可依照常法測定。例如，可使用旋轉黏度計法的共軸雙重圓筒形旋轉黏度計、單一圓筒形旋轉黏度計(Brookfield 型黏度計)，圓錐-平板形旋轉黏度計(cone-plate 型黏度計)等進行測定。較佳者是依照日本藥局方(第 16 版)的黏度測定法。本發明中黏度測定是以在 20℃ 的條件下實施為佳。例如，使用圓錐-平板型黏度計測定時，可依照以下的測定條件加以測定。試料溶液的調製是使用 MilliQ 水進行。測定溫度設定為 20℃。測定海藻酸 1 價金屬鹽的 1% 溶液時，圓錐-平板型黏度計的旋轉數是 1rpm，測定 2% 溶液時設定為 0.5rpm，以此為準而決定。測定海藻酸 1 價金屬鹽的 1% 溶液時，讀取時間是測定 2 分鐘，取開始 1 分鐘後至 2 分鐘止的平均值。測定 2% 溶液時是測定 2.5 分鐘，取開始 0.5 分鐘後至 2.5 分鐘止的平均值。試驗值是取 3 次測定的平均值。

本發明中黏度的測定是依照後述實施例所述，使用旋轉黏度計的 Rheostress RS600(Thermo Haake GmbH 社製)的 2 軸圓筒狀的金屬製杯，在 20℃ 測定黏度 3 分鐘將其中由開始 1 分鐘後至 2 分鐘後的平均做為測定值。

【0019】 本發明的海藻酸鹽水溶液製劑是冷藏，較

佳是以 2 至 8°C 保存為佳。由於冷藏保存抑制海藻酸的 1 價金屬鹽的分解，而可抑制黏度降低。本發明的海藻酸鹽水溶液製劑由於在 2 至 8°C 保存，有效期間或使用期限以 2 年或 3 年為佳。本發明的海藻酸鹽水溶液製劑在 2 至 8°C 保存 2 年後的黏度降低率通常未達 40%，較佳者是未達 30%，更佳者是未達 20%。黏度降低率可由加速試驗結果，以統計處理等而外推(extrapolate)。

本發明的海藻酸鹽水溶液製劑較佳者是具有保存安定性。在本發明中，具有保存安定性是指將該製劑在以下的各條件保存 3 個月後的黏度降低率滿足下述條件任一項者：

- 1)在 2 至 8°C 保存時未達 3%，
- 2)在 25°C，濕度 60%保存時未達 7%，
- 3)在 40°C，濕度 75%保存時未達 47%。

又，在 2 至 8°C 保存時，保存 3 個月後的較佳黏度降低率是未達 2%，更佳是未達 1.5%，在 25°C，濕度 60%保存時，保存 3 個月後的較佳黏度降低率是未達 6%，更佳是未達 5%，在 40°C，濕度 75%保存時，保存 3 個月後的較佳者黏度降低率是未達 45%，較佳者是未達 43%。

【0020】 本發明的海藻酸鹽水溶液製劑可做為醫藥品或醫療機器使用。具體而言，可用於做為軟骨再生劑、軟骨疾病治療劑、軟骨損傷填補劑、椎間板疾病治療劑及半月板疾病治療劑等的醫藥品或醫療機器使用。本發明的海藻酸鹽水溶液製劑可為調製成即時可用者，也可添加注

射用水、生理食鹽水等溶媒稀釋成為適於目的用途的濃度、黏度的溶液而使用。也可將該溶液浸漬於海綿等載體而使用。又，也可在該溶液中添加氯化鈣溶液等交聯劑，將溶液凝膠化而使用。又，也可將本發明的海藻酸鹽水溶液由小瓶等容器取出，直接或稀釋後塗布在患部等而使用。

其次說明本發明的海藻酸鹽水溶液製劑較佳的製造方法。

即，將由(a)海藻酸的 1 價金屬鹽及(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽溶解而成的水溶液無菌過濾並充填於小瓶等容器，繼而，藉由乾燥濃縮至預定的濃度的方法製造較佳。

又，亦可將由(a)海藻酸的 1 價金屬鹽及(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽溶解而成的水溶液無菌過濾並充填於小瓶等容器，繼而，將經冷凍乾燥者在無菌下恢復水分而製造。

又，亦可將由(a)海藻酸的 1 價金屬鹽及(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽溶解而成的水溶液無菌過濾並濃縮乾燥至預定的濃度，繼而，充填於小瓶、注射筒等容器的方法而製造。

又，亦可將由(a)海藻酸的 1 價金屬鹽及(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽溶解而成的水溶液無菌過濾後，充填於小瓶、注射筒等容器的方法而製造。

【0021】 更具體而言，將成分(a)及成分(b)溶解於注射用水而調製水溶液。此時，成分(a)的海藻酸的 1 價金屬鹽的濃度以成為 0.1 質量%以上 1.4 質量%以下為佳，更佳

者是 0.2 質量%以上 1.3 質量%以下，又更佳者是 0.3 質量%以上 1.2 質量%以下。相對於所使用的成分(a)，成分(b)的鹽是以使成分(a)/成分(b)的質量比成為 100/70 至 100/10 的量，更佳者是 100/60 至 100/20 的量使用為佳。但是，重要的是需調整使在乾燥濃縮後，成分(b)的濃度會成為 0.5 至 2 質量%。可以任意選定對水添加成分(a)及成分(b)的順序，但以成分(a)、成分(b)的順序添加為佳。通常，在室溫溶解，但視情況亦可將溶液加溫至 40°C 左右，可加熱也可冷卻。在溶解時，使用任意的攪拌機也可以。

在本發明中，以溶解成分(a)及成分(b)而成的水溶液的黏度(20°C)為 40 至 800mPa·s 較佳。此處，水溶液的黏度是使用旋轉黏度計的 Rheostress RS600(Thermo Haake GmbH 社製)的 2 軸圓筒狀的金屬製杯，可使用在 20°C 測定的值。

溶解後，在本發明中係將水溶液過濾，較佳是實施無菌過濾使內毒素水平降低。此時，使用過濾器，例如，以使用 0.22um 過濾器為佳。

又，本發明的無菌的製劑是指例如適合於日本藥局方所規定的無菌試驗法的製劑。

【0022】 在本發明中，將成分(a)及成分(b)經溶解的水溶液，或將成分(a)及成分(b)溶解而成的水溶液充填於小瓶等容器後，較佳例如在氮氣流中等非氧化環境下，經由常法乾燥，例如減壓乾燥或常壓乾燥而濃縮，可使海藻酸的 1 價金屬鹽的濃度成為 1.5%以上。或，在本發明中，將

成分(a)及成分(b)經溶解的水溶液，或將成分(a)及成分(b)溶解而成的水溶液，較佳例如在氮氣流中等非氧化環境下，經由常法乾燥，例如減壓乾燥或常壓乾燥而濃縮，使海藻酸的 1 價金屬鹽的濃度成為 1.5%以上之後，可充填於小瓶、注射筒等容器。用於充填本發明的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液的小瓶、注射筒等容器以容量為 2 至 50ml 者為佳。又，本發明的海藻酸的 1 價金屬鹽的水溶液的充填量以小瓶、注射筒等容器的容量的 1 至 90%左右為佳。例如，容器中海藻酸鹽水溶液的充填量可列舉 5 至 20ml。又，容器中海藻酸鹽的充填量可列舉乾燥海藻酸鈉 50 至 500mg，較佳者是 50 至 150mg，90 至 110mg 者為更佳。

濃縮終了後或充填至容器後，將小瓶等容器中的空氣以氮氣，較佳以乾燥氮氣取代，繼而，加蓋、封閉等進行密封為佳。小瓶等所用的蓋是橡膠製，尤其是以溴丁烷橡膠製者為佳。又，小瓶可使用玻璃製小瓶等市售的種種的材料所成者。又，小瓶的內壁也可以聚矽氧等覆蓋。充填本發明的水溶液製劑的密封容器或氣密容器可列舉小瓶，但，也可以使用安瓶、注射筒、軟袋等代替小瓶，而以小瓶或注射筒為佳。使用注射筒時，做為載藥注射器而即時可用，便利性較高。

【0023】 本發明又提供含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽的海藻酸的 1 價金屬鹽海藻酸鹽水溶液製劑的經時性黏度降低抑制劑。又，本發明提供海藻酸的 1 價金屬鹽海藻酸鹽水溶液製劑的經時性黏度降低的抑制方法，其係

使海藻酸的 1 價金屬鹽海藻酸鹽水溶液製劑中含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽。

在該等的態樣中，相對於海藻酸的 1 價金屬鹽的成分 (a)，以使成分 (a)/成分 (b) 的質量比在 100/70 至 100/10 的範圍使用由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽的成分 (b) 為佳，更佳是在 100/60 至 100/20 的範圍使用，可抑制海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低。

本發明又提供海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的安定化方法，其係包含將成分 (a) 及成分 (b) 溶解而成的水溶液無菌過濾，在非氧化環境下乾燥而濃縮海藻酸的 1 價金屬鹽濃度的製程。

[實施例]

【0024】 其次，提示實施例更具體的說明本發明，但本發明不受該等所限定。

實施例 1

藉由以下的方法調製海藻酸鈉水溶液製劑。

(1) 海藻酸鈉水溶液的調製方法

使用精製海藻酸鈉(由(股)KIMICA 購入：ALG-1(平均分子量 25 萬：藉由 GPC-MALS 法測定：純度(定量值)98%：黏度(1 質量%溶液，20℃)525mPa·s：M/G 比 1.2)，氯化鈉(MERCK(股)社製)及水(注射用水：大塚製藥(股)社製)。

在經滅菌的 1 至 2L 容量的容器中，將精製海藻酸鈉及氯化鈉與注射用水一起裝入，在室溫下攪拌使溶解而調製海藻酸鈉濃度 1% 的水溶液。

繼而，將此調製藥液在無塵無菌操作檯內使用 $0.22\mu\text{m}$ 過濾器(MILLIPORE 社製)進行無菌過濾。

(2)濃縮

將由上述方法調製的調製藥液充填於 20ml 容量的玻璃小瓶，使每 1 小瓶含有乾燥海藻酸鈉 102mg，使用冷凍乾燥裝置以常法濃縮之後，將小瓶內的空氣以乾燥氮氣取代，繼而，加蓋成為密封狀態，調製海藻酸鈉 2 質量%，氯化鈉 0.9 質量%的水溶液製劑。

【0025】

(3)海藻酸 Na 水溶液製劑的經時安定性

為了評定在上述(2)所得的海藻酸 Na 濃度 2 質量%水溶液的經時性黏度的變化，在 25°C ，60%RH(加速條件)及在 40°C ，75%RH(苛酷條件)的恆溫恆濕室保存，評定經時性黏度變化。

黏度的測定是使用旋轉黏度計的 Rheostress RS600 (Thermo Haake GmbH 社製)的 2 軸圓筒狀的金屬製杯，在 20°C 測定黏度 3 分鐘取其開始 1 分鐘後至 2 分鐘後止的平均做為測定值。

(4)結果

將所得的結果示於第 1 圖。

由第 1 圖的結果，在 25°C (加速條件)時，黏度降低緩慢而得知在冷所保存下，有可擔保 2 年間安定性的可能性。尤其是可知在 25°C ，60%RH 的加速條件下，3 個月內的黏度降低率未達 1%。又，由在 40°C ，75%RH 的 2 個月

間的結果，推定 3 個月間的黏度降低率約為 40%。

【0026】

實施例 2

比照實施例 1 的方法，使用不同分子量的海藻酸鈉調製海藻酸鈉水溶液製劑。

(1)海藻酸鈉水溶液的調製方法及濃縮

使用精製海藻酸鈉 ALG-1(與實施例 1 相同)及 ALG-2 (由(股)KIMICA 購入：平均分子量 15 萬：藉由 GPC-MALS 法測定)調製海藻酸鈉 2 質量%(ALG-1)及 3.5 質量%(ALG-2)的水溶液製劑。氯化鈉濃度均為 0.9 質量%。

(2)海藻酸 Na 水溶液製劑的經時安定性

為了要評定在上述(1)所得的各海藻酸 Na 水溶液的經時性黏度的變化，在 40℃，75%RH(苛酷條件)的恆溫恆濕室保存，比照實施例 1 的方法評定經時性黏度變化。

(3)結果

所得的結果示於第 2 圖。

由第 2 圖在苛酷條件的結果，得知在冷所保存，有可擔保 2 年安定性的可能性。又，由 ALG-1 及 ALG-2 在 40℃，75%RH 的苛酷條件 3 週中的結果推定 3 個月間的黏度降低率各分別為約 39%及約 45%。

【0027】

實施例 3

由以下的方法，調製各種海藻酸鈉冷凍乾燥製劑之後，對於在無菌下恢復水分而成為海藻酸鈉水溶液製劑

者，比照實施例 1 的方法測定經時性黏度，而評定。

(1) 海藻酸鈉水溶液的調製方法

使用在實施例 1 所用的相同的精製海藻酸鈉、氯化鈉 (MERCK(股)社製) 及水 (注射用水：大塚製藥(股)社製)。

在經滅菌的 1 至 2L 容量的容器中，單獨裝入精製海藻酸鈉單獨 (海藻酸鈉 5.1g/L)，或將精製海藻酸鈉及氯化鈉 (海藻酸鈉 5.1g/L：NaCl 2.25g/L) 與注射用水一起裝入，在室溫下攪拌使溶解，調製使用之原藥液。

繼而，將使用之原藥液在無塵無菌操作檯內使用 0.22 μ m 過濾器 (MILLIPORE 社製) 進行無菌過濾，並充填於 20ml 容量的玻璃小瓶，使每 1 小瓶含有乾燥海藻酸鈉 102mg。

【0028】

(2) 冷凍乾燥

使用冷凍乾燥裝置將充填海藻酸鈉水溶液的玻璃小瓶在下述的條件下進行冷凍乾燥。

冷凍/乾燥條件：以 270 分鐘冷卻至 -40 $^{\circ}$ C，在此溫度保持 600 分鐘使完全冷凍後，以 240 分鐘將溫度上升至 -10 $^{\circ}$ C，在此溫度減壓至冷凍乾燥機庫內達 3Pa 以下，保持約 120 小時，乾燥至水分含量約 2 質量%為止。

冷凍乾燥後，將小瓶中的空氣以乾燥氮氣取代，繼而，加蓋成為密封狀態，供以下的試驗。

(3) 海藻酸鈉 2 質量%溶液的經時安定性

將在上述 (2) 所得的海藻酸鈉冷凍乾燥品溶解於水 (注

射用水：大塚製藥(股)社製)，調製下述的海藻酸鈉濃度 2 質量%水溶液 1 及 2。又，將精製海藻酸鈉單獨的冷凍乾燥品溶解於生理食鹽水，調製下述的海藻酸鈉濃度 2 質量%水溶液 3。

水溶液 1：冷凍乾燥時有 NaCl：以注射用水調製(實施例 3-1)

水溶液 2：冷凍乾燥時無 NaCl：以注射用水調製(參考例 3-2)

水溶液 3：冷凍乾燥時無 NaCl：以生理食鹽水調製(參考例 3-3)

【0029】 將該等的海藻酸鈉 2 質量%溶液在 40℃ /75%RH、25℃ /60%RH 及 2 至 8℃ 的經時安定性係以經時性黏度變化評定。與實施例 1 同樣的方法測定黏度。

將所得的結果示於第 3 圖至第 5 圖。

由第 3 圖的結果，在冷凍乾燥時有 NaCl 存在時，黏度降低緩慢(水溶液 1：實施例 3-1：黏度降低的斜率-548，3 個月間的黏度降低率約為 38%)，由此得知可抑制經時性黏度降低。與此相對，在冷凍乾燥時無 NaCl 存在，則經時性黏度降低大(水溶液 2：參考例 3-2：黏度降低的斜率-623，3 個月間的黏度降低率約 49%)，可知冷凍乾燥時無 NaCl 存在，其後即使添加也無法抑制經時性黏度降低(水溶液 3：參考例 3-3：黏度降低的斜率-702，3 個月間的黏度降低率約為 54%)。又，可知實施例 3-1 的製劑在 40℃，75%RH 的條件，3 個月間的黏度降低率未達 47%。

【0030】 由第 4 圖的結果，可知冷凍乾燥時有 NaCl 存在時可抑制經時性黏度降低，冷凍乾燥時無 NaCl 存在，則經時性黏度降低大，又，冷凍乾燥時無 NaCl 存在，即使其後添加也無法抑制經時性黏度降低。又，可知實施例 3-1 的製劑在 25℃，60%RH 的條件，3 個月間的黏度降低率未達 7%。

由第 5 圖的結果，可知在冷凍乾燥時有 NaCl 存在時可抑制經時性黏度降低，冷凍乾燥時無 NaCl 存在則經時性黏度降低大，又，在冷凍乾燥時無 NaCl 存在，即使其後添加也無法抑制經時性黏度降低。又，可知實施例 3-1 的製劑在 2 至 8℃ 的保存條件下，3 個月間的黏度降低率未達 3%。

【0031】

實施例 4

由經時性黏度變化評定實施例 3-1 調製的海藻酸鈉 2 質量%溶液(水溶液 1)在 25℃/60%RH 及 2 至 8℃，18 個月為止的經時安定性。與實施例 1 同樣的方法測定黏度。

所得的結果示於第 6 圖。

由第 6 圖的結果，確認冷凍乾燥時有 NaCl 存在時，恢復水分後的水溶液製劑為長期間安定。由本試驗的結果，可知實施例 3-1 的製劑在 25℃，60%RH 的條件下在 3 個月間的平均黏度降低率約為 6%，未達 7%。又，實施例 3-1 的製劑在 2 至 8℃ 的保存條件下 18 個月間未見看到實質上的黏度降低，可知 3 個月間的平均黏度降低率未達約

3%。

【0032】

實施例 5

將在實施例 1 之(1)調製並無菌過濾的調製藥液 1.6kg，在無菌下充填於容量 5L 的點滴液袋，將乾燥氮氣在點滴液袋內通氣，在無塵無菌操作檯內適宜加溫，於攪拌中在常壓下濃縮，獲得海藻酸鈉 2 質量%、氯化鈉 0.9 質量%的調製藥液(lot 1)。除了將加溫條件變更以外，與前述同樣操作，獲得調劑藥液(lot 2)。將此藥液在無菌下充填於 20mL 容量的玻璃小瓶並加蓋密封，獲得海藻酸鈉水溶液製劑。另外，將前述藥液在無菌下充填於 20mL 容量的注射筒並加蓋密封，獲得充填海藻酸鈉水溶液製劑的載藥注射器。此處，在無菌下充填操作是在無塵無菌操作檯內實施。

對充填在小瓶的前述海藻酸鈉 2 質量%溶液(lot 1, lot 2)，以經時性黏度變化評定在 40℃ /70%RH，2 個月為止的經時安定性。與實施例 1 同樣的方法測定黏度。

將所得的結果示於第 7 圖。

由第 7 圖的本試驗的結果，在 40℃，75%RH 的 2 個月間的結果，可推定實施例 5 的製劑(lot 1, lot 2)的 3 個月間的黏度降低率各分別約為 35%及約為 37%，具有與冷凍乾燥後恢復水分的水溶液製劑同等的安定性。

【符號說明】

無

發明摘要

【發明名稱】(中文/英文)

海藻酸液劑

ALGINIC ACID LIQUID PREPARATION

【中文】

本發明提供一種海藻酸鹽水溶液製劑及其製造方法，前述海藻酸鹽水溶液製劑係無菌且充填於密封容器或氣密容器，可即時使用且具有保存安定性，前述海藻酸鹽水溶液係含有：(a)藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽、(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c)水，成分(a)的濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)的濃度為 0.5 至 2 質量%；使用旋轉黏度計在 20℃測定的黏度為 2700mPa·s 以上。此海藻酸鹽水溶液製劑是係可即時使用的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑。

【英文】

The present invention provides a sterile alginate aqueous solution preparation which is ready-to-use and has storage stability, and a method for producing the same, the sterile alginate aqueous solution preparation containing (a) a monovalent metal salt of low endotoxin alginic acid having a weight average molecular weight of 50,000 to 400,000 by GPC-MALS method, (b) a salt selected from monovalent metal salt and ammonium salt and (c) water, the concentration of component (a) being 1.5 mass% or more, the concentration of component (b) being 0.5 to 2 mass%, and the viscosity measured at 20°C by using a rotational viscometer being 2700 mPa · s or more, the sterile alginate aqueous solution being filled in a sealed container or an airtight container. This alginate aqueous solution preparation is a ready-to-use low-endotoxin alginate monovalent metal salt aqueous solution preparation.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：

由於本案的圖為實驗數據，並非本案的代表圖。
故本案無指定代表圖。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

本案無化學式

申請專利範圍

1. 一種海藻酸鹽水溶液製劑，其係無菌且充填於密封容器或氣密容器之即時可用(ready-to-use)並具有保存安定性者，前述海藻酸鹽水溶液製劑係含有：(a)藉由GPC-MALS法所得的重量平均分子量為5萬至40萬的低內毒素海藻酸的1價金屬鹽、(b)由1價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c)水，成分(a)的濃度在1.5質量%以上，成分(b)的濃度為0.5至2質量%；使用旋轉黏度計在20°C測定的黏度為2700mPa·s以上。
2. 如申請專利範圍第1項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，成分(b)由1價金屬鹽及銨鹽選出的鹽為氯化鈉。
3. 如申請專利範圍第1項或第2項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其中，密封容器或氣密容器為小瓶。
4. 如申請專利範圍第1項至第3項中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其係由成分(a)、(b)及(c)所構成。
5. 如申請專利範圍第1項至第4項中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，

其中，前述具有保存安定性的製劑的3個月間的黏度降低率係滿足下列條件之任一者：

- 1)在2至8°C保存時未達3%，
 - 2)在25°C保存時未達7%，
 - 3)在40°C保存時未達47%。
6. 如申請專利範圍第1項至第5項中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，其係用於作為醫藥品或醫療機器。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，

其中，密封容器或氣密容器的容量為 2 至 50ml。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項的任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑，

其中，密封容器或氣密容器的空氣為氮氣所取代。

9. 一種申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑的製造方法，係將含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽的海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液加以滅菌或無菌過濾並充填於容器後，濃縮濾液，或經冷凍乾燥之後在無菌下恢復水分並加以密封。

10. 一種申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項所述的海藻酸鹽水溶液製劑的製造方法，係將含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽的海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液加以滅菌或無菌過濾，將濾液濃縮之後在無菌下充填於容器中並加以密封。

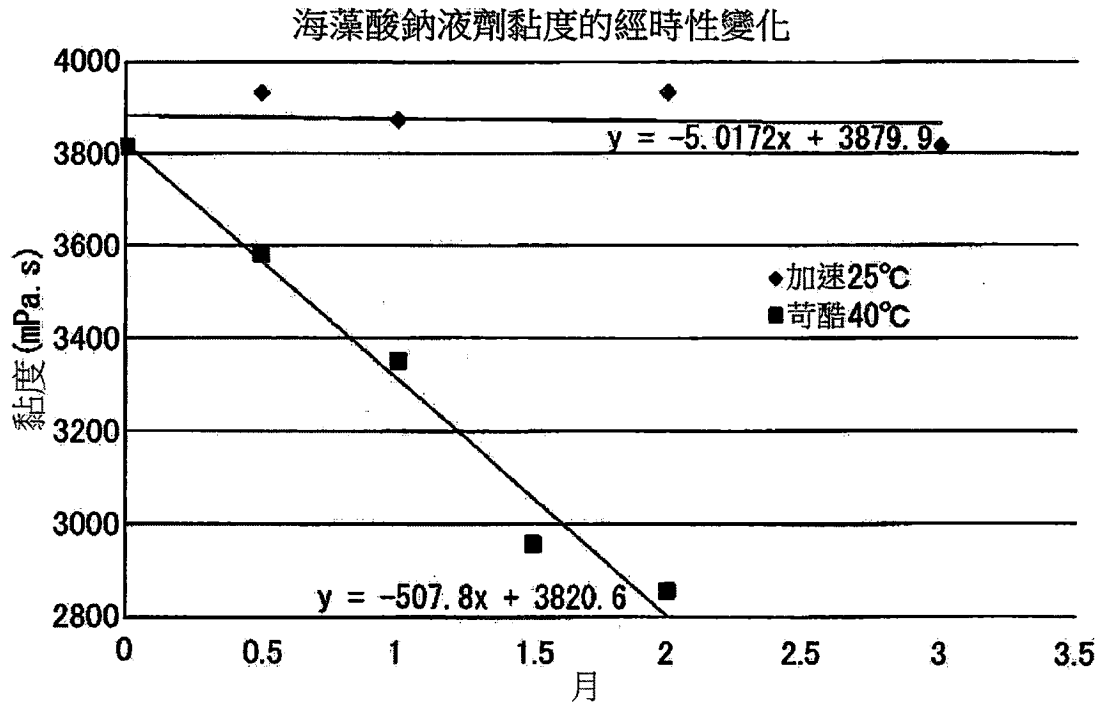
11. 一種海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低抑制劑，其係以由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽做為有效成分。

12. 一種抑制海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液製劑的經時性黏度降低的方法，係使海藻酸的 1 價金屬鹽水溶液中含有由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽。

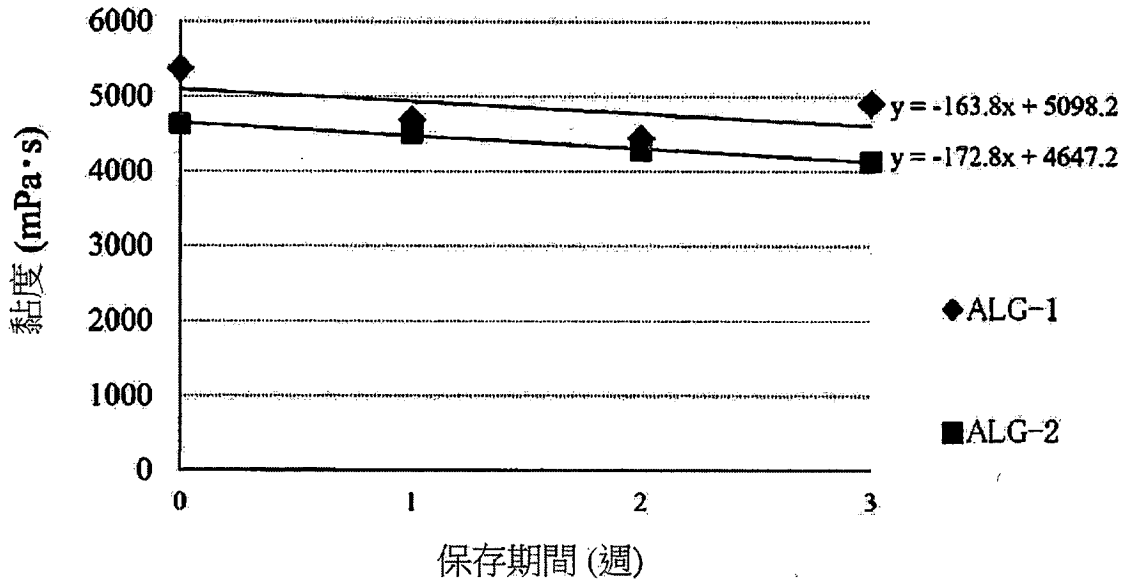
13. 一種無菌的小瓶，其係充填有海藻酸鹽水溶液，且係即時可用(ready-to-use)並具有保存安定性，前述海藻酸鹽

水溶液係含有：(a)藉由 GPC-MALS 法所得的重量平均分子量為 5 萬至 40 萬的低內毒素海藻酸的 1 價金屬鹽、(b)由 1 價金屬鹽及銨鹽選出的鹽及(c)水，成分(a)的濃度在 1.5 質量%以上，成分(b)的濃度為 0.5 至 2 質量%；使用旋轉黏度計在 20°C 測定的黏度為 2700mPa · s 以上。

【發明圖式】

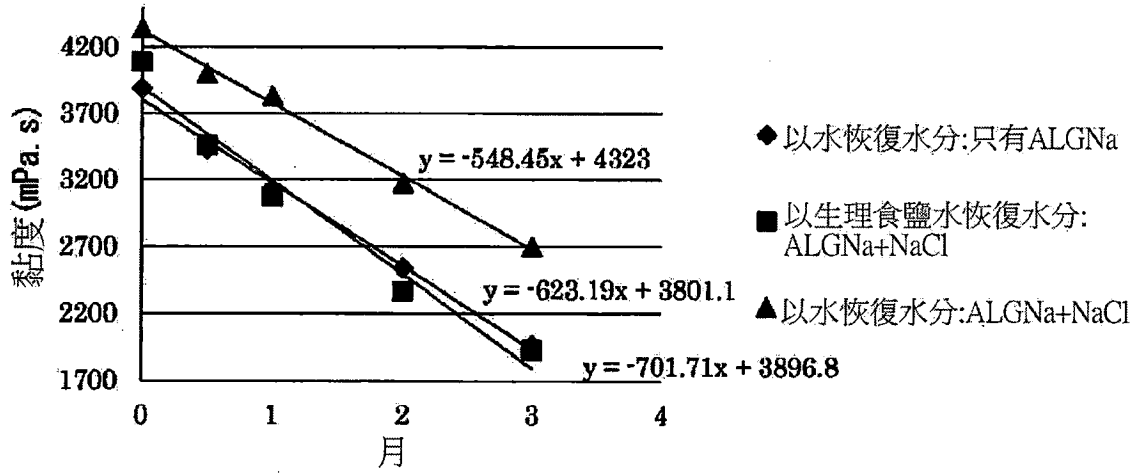


【第1圖】



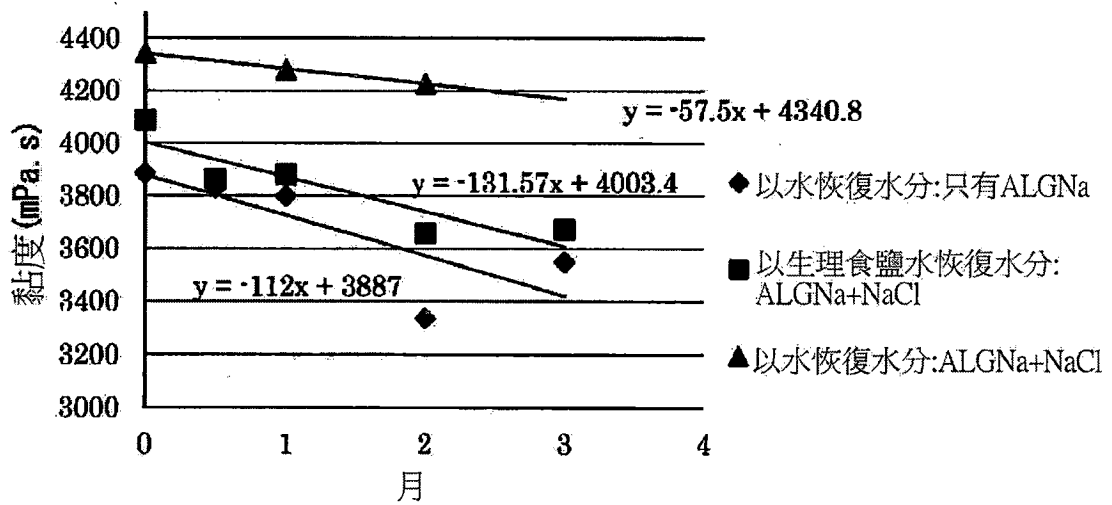
【第2圖】

40°C/75%RH

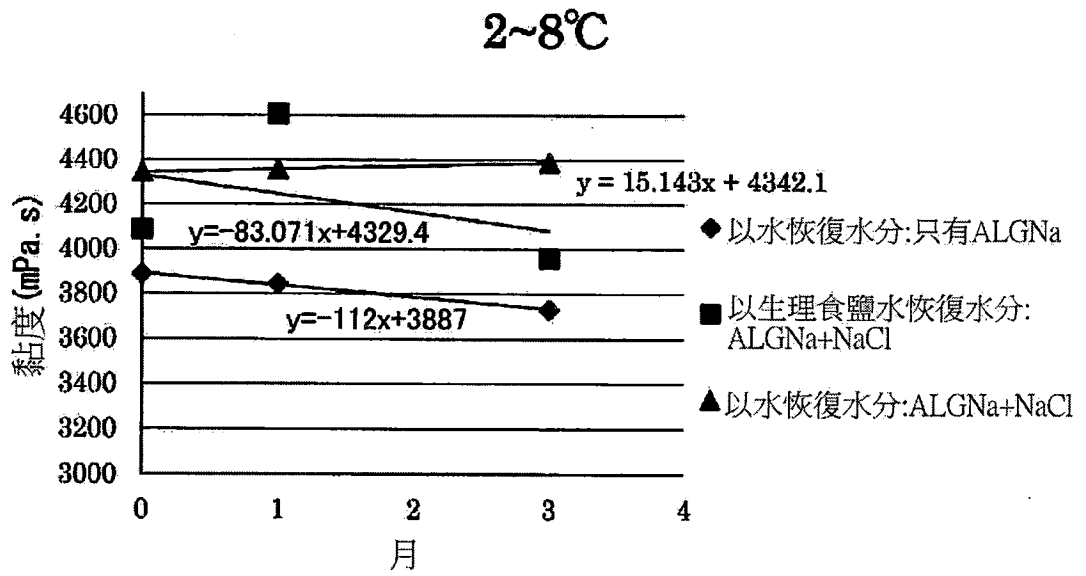


【第3圖】

25°C/60%RH

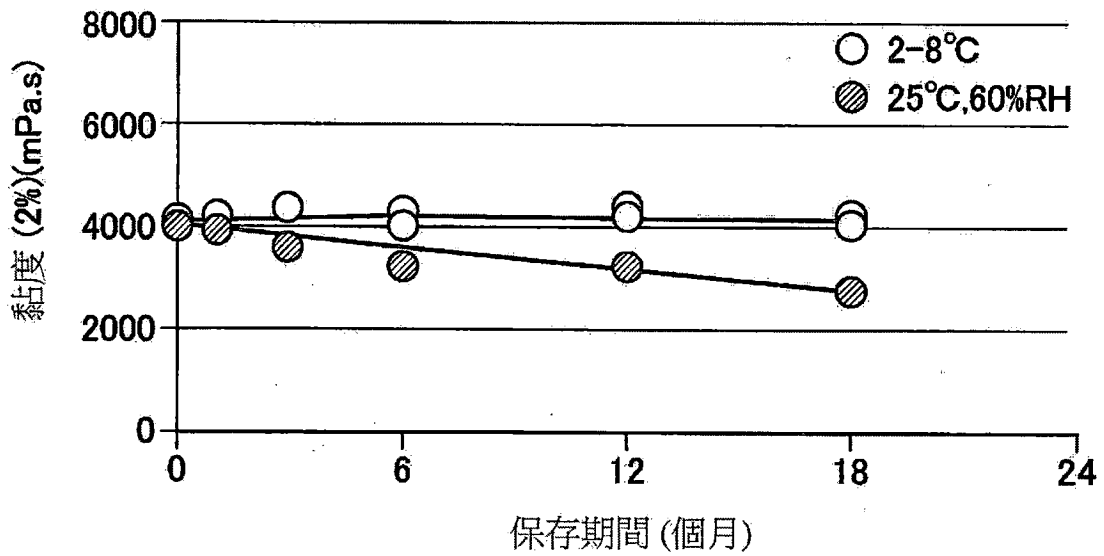


【第4圖】

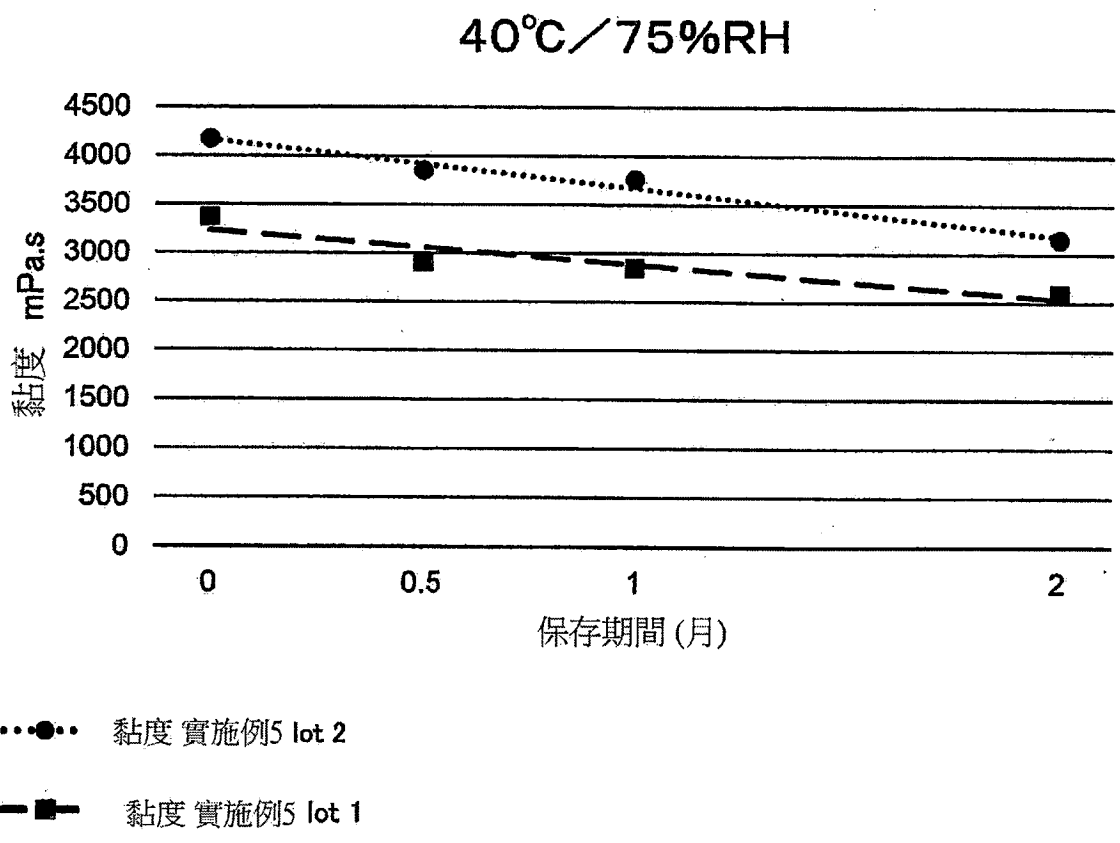


【第5圖】

海藻酸鈉2%溶液的安定性
黏度(2%)



【第6圖】



【第7圖】