

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公開特許公報 ( A )

(11) 特許出願公開番号  
特開2001-161789  
( P2001-161789A )

(43) 公開日 平成13年6月19日 (2001.6.19)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)	
A 6 1 J	1/05	A 6 1 K	9/08	4 C 0 7 6
A 6 1 K	9/08		31/702	4 C 0 8 6
	31/702		33/04	
	33/04		33/30	
	33/30		33/34	

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全5頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-347624

(22) 出願日 平成11年12月7日 (1999.12.7)

(71) 出願人 000209049

沢井製薬株式会社

大阪府大阪市旭区赤川1丁目4番25号

(72) 発明者 澤田 崇

大阪府東大阪市岩田町3-3-10

(72) 発明者 中田 佐織

兵庫県芦屋市大原町27-8-13

(74) 代理人 100090686

弁理士 鎌田 充生

Fターム(参考) 4C076 AA12 BB11 CC32 CC44 CC50

DD24 FF36 FF63 FF70

4C086 AA01 AA02 EA05 HA01 HA03

HA17 MA01 MA04 MA05 MA17

MA66 NA02 NA03 ZB31 ZC80

(54) 【発明の名称】 水性注射剤

(57) 【要約】

【課題】 硫酸塩を有効成分として含有する水溶液をガラス製容器内に充填又は封入した水性注射剤であって、長期間保存しても濁りが生じない、安定な注射剤を提供する。

【解決手段】 硫酸塩を有効成分として含有する水溶液を、バリウムを実質的に含有しないガラス組成物で構成された容器内に充填又は封入する。前記硫酸塩は、硫酸銅、硫酸亜鉛、硫酸アルベカシン及び硫酸イセパマイシンからなる群より選択された少なくとも1種が好ましい。前記ガラス組成物は、ホウケイ酸ガラスが好ましく、前記ガラス組成物中のバリウム含有量が0.3ppm以下である。前記容器はアンプル又はバイアルが好ましい。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 硫酸塩を有効成分として含有する水溶液が、バリウムを実質的に含有しないガラス組成物で構成された容器内に充填又は封入されている注射剤。

【請求項2】 硫酸塩が、硫酸銅、硫酸亜鉛、硫酸アルベカシン及び硫酸イセバマイシンからなる群より選択された少なくとも1種である請求項1記載の注射剤。

【請求項3】 ガラス組成物がホウケイ酸ガラスである請求項1記載の注射剤。

【請求項4】 ガラス組成物中のバリウム含有量が0.3ppm以下である請求項1記載の注射剤。

【請求項5】 容器がアンプル又はバイアルである請求項1記載の注射剤。

【請求項6】 硫酸塩を有効成分として含む注射液を、バリウムを実質的に含まないガラス組成物で構成された容器内に充填又は封入し、微粒子の生成を抑制する方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、硫酸塩を有効成分として含有する水溶液をガラス製容器内に充填又は封入した注射剤（水性注射剤）に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来、硫酸塩を含有する水溶液をアンプルやバイアル等のガラス製容器内に充填又は封入した水性注射剤において、経時的に液の濁りが生じていた。これは、アンプル用ホウケイ酸ガラスに成形及び加工性を改良するために添加されている酸化バリウム由来のバリウムイオンが水溶液中に滲出し、硫酸イオンと不溶性の塩を形成するためであると推定されている（薬学誌, Vol.59, No.1(1999)p.25-31, Chem.Pharm.Bull.35(3)1223-1227(1987)、特開昭59-17542号公報）。

【0003】この濁りを抑制するためには、例えば、ガラス製容器を加熱条件下、水溶性イオウ化合物水溶液で処理することによってガラス製容器の内面のアルカリ成分を除去するサルファー処理（特開平1-268698号公報）や、ガラス製容器の内面にSiO<sub>2</sub>の薄膜を形成するシリコンコート（シリコート）などのコーティング処理等が行われている。

【0004】しかしながら、これらの処理は、いずれもガラス製容器の内表面を処理したにすぎず、経時的に内表面が浸食されると、前記と同様に濁りを生じる。特に、高温滅菌をすると、多数の微粒子が生成するとともに、粒子が大きく成長する。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、硫酸塩を有効成分として含有する水溶液をガラス製容器内に充填又は封入した水性注射剤であって、長期間保存しても濁りが生じない、安定な注射剤を提供することにある。

【0006】また、本発明の他の目的は、硫酸塩を有効成分として含有する水溶液をガラス製容器内に充填又は封入した水性注射剤において、微粒子の生成を抑制する方法を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者は、前記目的を達成するため鋭意検討した結果、実質的にバリウムを含有しないガラス製容器に、硫酸塩を有効成分として含有する水溶液を充填又は封入すると、加熱滅菌しても濁りが生じない水性注射剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0008】すなわち、本発明の注射剤は、硫酸塩を有効成分として含有する水溶液が、バリウムを実質的に含有しないガラス組成物で構成された容器内に充填又は封入されている。前記硫酸塩は、硫酸銅、硫酸亜鉛、硫酸アルベカシン及び硫酸イセバマイシンからなる群より選択された少なくとも1種が好ましい。前記ガラス組成物はホウケイ酸ガラスが好ましく、前記ガラス組成物中のバリウム含有量が0.3ppm以下である。前記容器はアンプル又はバイアルが好ましい。

【0009】また、本発明には、硫酸塩を有効成分として含む注射液を、バリウムを実質的に含まないガラス組成物で構成された容器内に充填又は封入し、微粒子の生成を抑制する方法も含まれる。

## 【0010】

【発明の実施の形態】本発明の注射剤は、容器（バリウムを実質的に含有しないガラス組成物で構成された容器）と、その容器内に充填又は封入される薬液（硫酸塩を含有する水溶液）とで構成されている。

【0011】[薬液]本発明で用いる薬液は、硫酸塩を含有する水溶液である。硫酸塩としては、注射液として使用される種々の硫酸塩、例えば、金属の硫酸塩や有機物の硫酸塩等が挙げられる。

【0012】金属の硫酸塩としては、例えば、周期表第1A族金属の硫酸塩（例えば、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム等）、第2A族金属の硫酸塩（例えば、硫酸マグネシウム等）、第7A族金属の硫酸塩（例えば、硫酸マンガンなど）、第8族金属の硫酸塩（例えば、硫酸第一鉄、硫酸銅等）、第2B族金属の硫酸塩（例えば、硫酸亜鉛など）、第3B族金属の硫酸塩（例えば、硫酸アルミニウムカリウム、硫酸アルミニウムなど）等が挙げられる。

【0013】有機物の硫酸塩としては、例えば、硫酸アルベカシン、硫酸イセバマイシン、硫酸アトロピン、硫酸アマカシン、硫酸オルシブレナリン、硫酸カナマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸シソマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸テルブタリン、硫酸ネチルマイシン、硫酸プロタミン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ベルベリン、硫酸マイクロノマイシン、硫酸リボスタマイシン等が挙げられる。

【0014】これらのうち、硫酸銅、硫酸亜鉛、硫酸アルベカシン、硫酸イセパマイシン等が好ましい。

【0015】水溶液中の硫酸イオンの濃度としては、1～150mg/ml、好ましくは3～70mg/ml程度である。

【0016】薬液には、その他、注射剤として通常用いられる成分、例えば、安定化剤（アスコルビン酸、トコフェロール、ソルビン酸、レチノール、亜硫酸水素ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等の抗酸化剤や、クエン酸、レチノール等のキレート剤等）、等張化剤（グリセリン、糖アルコール、単糖類、二糖類、アミノ酸等）、  
10 乳化剤（製薬上許容されるリン脂質、非イオン界面活性剤等）、乳化安定剤（コレステロール、コレステロールエステル、アルブミン、脂肪酸アミド誘導體、多糖類、  
多糖類の脂肪酸エステルの誘導體等）、溶解補助剤（水溶性のアルコール類及びその誘導體、有機酸、有機窒素化合物等）、懸濁化剤（カルボキシメチルセルロースナ  
20 トリウム、モノステアリン酸アルミニウム等）、緩衝剤（塩化カリウム、炭酸ナトリウム等）、無痛化剤（塩酸プロカイン、塩酸カルボカイン等の局所麻酔薬、ベンジ  
30 ルアルコール、クロロブタノール、ブドウ糖等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エステル類など）を含有してよい。また、他の塩（塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩）を含有してもよい。

【0017】〔容器〕本発明で用いる容器は、バリウムを実質的に含有しないガラス組成物で構成されている。バリウムを実質的に含有しないガラス組成物としては、  
40 具体的には、前記ガラス組成物中のバリウム含有量（重量基準）が、0.6ppm以下、好ましくは0.3ppm以下、さらに好ましくは0.1ppm以下のガラス組成物が例示できる。

【0018】ガラス組成物の種類は、バリウムを実質的に含有しない限り、特に制限されず、ケイ酸塩ガラス、リン酸塩ガラス、ホウ酸塩ガラス等を用いることができる。これらのうち、通常、ケイ酸塩ガラス（例えば、ホウケイ酸ガラス、ソーダ石灰ガラス、ケイ酸ガラス、ケイ酸アルカリガラス、カリ石灰ガラス、鉛ガラス、バリウムガラス等）が用いられ、特にホウケイ酸ガラスが好ましい。

【0019】容器としては、特に制限されず、例えば、注射剤として通常用いられる円柱形状の容器（例えば、アンプルやバイアル）が用いられる。容器の容積は、通常、0.5～5ml（例えば、1～3ml）程度である。

【0020】〔注射剤の製法〕注射剤の製法としては、例えば、薬剤の水溶液をろ過して、洗浄した（必要に応じて滅菌した）容器に、充填又は封入した後、加熱滅菌する方法が挙げられる。加熱滅菌は、常法で行われるが、例えば、100～140 で1～60分間、好まし  
50

くは110～130 で10～30分間処理することができる。

【0021】

【発明の効果】従って、本発明では、硫酸塩を有効成分として含有する水溶液をガラス製容器内に充填又は封入し、長期間保存しても、微粒子の生成が抑制され、安定である。

【0022】

【実施例】以下に、実施例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。以下の例で用いた、無処理、サルファー処理、シリコート処理及びバリウムフリーガラスアンプルについて以下に示す。なお、以下の例において、「%」は「重量%」である。

【0023】（無処理アンプル）市販のアンプル用ホウケイ酸ガラス（SiO<sub>2</sub>:72.2%、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:6.8%、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:10.3%、CaO:0.8%、Na<sub>2</sub>O:6.4%、K<sub>2</sub>O:1.3%、BaO2.1%）を用いた。

【0024】（サルファー処理アンプル）2mlアンプルに、0.5%濃度の硫酸アンモニウム水溶液0.2mlを充填後、600 にて加熱した。次いで、このアンプルを超音波洗浄後、蒸留水で最終洗浄し、250、30分間乾熱滅菌した。

【0025】（シリコート処理アンプル）アンプルの内表面にSiO<sub>2</sub>をコーティングし、加熱処理することによって、SiO<sub>2</sub>の薄膜を形成した。

【0026】（バリウムフリーガラスアンプル）SiO<sub>2</sub>:72.0%、Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:5.5%、B<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:13.5%、CaO:1.0%、Na<sub>2</sub>O:6.0%、K<sub>2</sub>O:2.0%の組成のガラスを用いた。

【0027】実施例1

硫酸アルベカシン100mg（力価）、亜硫酸水素ナトリウム1.0mgを含む2mlの注射液を、無処理、サルファー処理及びバリウムフリーガラスアンプルにそれぞれ充填して封入し、サンプルを得た。充填には、ガラスシリンジを用い、異物の混入を防ぐため、フィルター（材質：ポリビニリデンフルオライド、ポアサイズ：0.22μm、直径：25mm）によって濾過した。各サンプルを60 で4週間静置し、性状を観察した。その結果、60 で2週間の時点では、無処理、サルファー処理及びバリウムフリーガラスアンプルの全てに変化が認められなかった。60 で4週間の時点では、バリウムフリーガラスアンプルには変化は認められず、無処理及びサルファー処理アンプルに微濁が認められた。

【0028】実施例2

硫酸イセパマイシン200mg（力価）、亜硫酸水素ナトリウム2.0mgを含む2mlの注射液を、無処理、サルファー処理、シリコート処理及びバリウムフリーガラスアンプルにそれぞれ充填して封入し、サンプルを得

た。充填には、ガラスシリンジを用い、異物の混入を防ぐため、フィルター（材質：ポリビニリデンフルオライド、ポアサイズ：0.22μm、直径：25mm）によって濾過した。これらのサンプルをオートクレーブで121、20分間の条件で加熱処理したが、各アンプルに差が認められなかった。そこで、再度オートクレーブで121、20分間の条件で加熱処理し、目視で観察し、以下の基準で評価した。また、同時に微粒子カウンター（測定機器：SVSS-C/HCB-LD-25/\*

\*25（PAMAS社製）で微粒子の数を測定した。その結果を表1に示す。

【0029】（目視による観察の評価基準）

：濁りが見られない

：濁りが微かに見られる

x：濁りが見られる

【0030】

【表1】

表1

	目視性状	微粒子測定（個/m <sup>1</sup> ）		
		1μm以上	10μm以上	25μm以上
無処理	×	1151	25	5
サルファー処理	△	762	15	1
シリコート処理	×	781	10	0
バリウムフリー	○	778	9	0
加熱処理前	○	693	7	1

【0031】表1の結果より、バリウムフリーガラスアンプルでは、目視での性状に変化がなく、ほぼ透明であり、不溶性微粒子に関しても異常な増加が認められなかった。これに対して、サルファー処理アンプルでは、微かに濁りが認められ、シリコート及び無処理アンプルでは濁りが認められた。

【0032】実施例3

塩化第二鉄9.460mg、硫酸亜鉛17.25mg、塩化マンガン3.958mg、硫酸銅1.248mg、ヨウ化ナトリウム0.1660mg、コンドロイチン硫酸ナトリウム9.774mg、水酸化ナトリウム適量、

バランス量の水を含む2mlの注射液を、無処理アンプル、バリウムフリーガラスアンプル、シリコート処理アンプル、サルファー処理アンプルにそれぞれ充填した後、121で40分間加熱処理を行った。各サンプルを40で1ヶ月、60で2週間及び60で4週間静置し、目視による観察、微粒子カウンター（測定機器は実施例2と同じ）による不溶性微粒子数の測定を行った。その結果を表2に示す。

【0033】

【表2】

表2

	直径	冷所保存品	40℃, 1ヶ月	60℃, 2週間	60℃, 4週間
無処理 (個/m <sup>1</sup> )	2μm以上	8859	9030	9240	5573
	10μm以上	139	265	653	665
	25μm以上	1	6	25	16
	40μm以上	0	1	3	2
バリウムフリー (個/m <sup>1</sup> )	2μm以上	460	692	1161	634
	10μm以上	40	89	121	47
	25μm以上	20	15	12	17
	40μm以上	0	2	1	3
シリコート処理 (個/m <sup>1</sup> )	2μm以上	745	766	1102	2327
	10μm以上	76	70	128	179
	25μm以上	6	7	26	14
	40μm以上	1	0	4	1
サルファー処理 (個/m <sup>1</sup> )	2μm以上	366	1064	1341	2500
	10μm以上	55	30	142	170
	25μm以上	4	0	10	16
	40μm以上	0	0	1	1

【0034】表2の結果より、バリウムフリーガラスアンプルに充填したサンプルは、無処理アンプルと比較して、いずれの条件でも微粒子発生数が抑制されていた。また、高温で、長時間放置した場合、シリコート処理アンプル、サルファー処理アンプルでは、微粒子の増加がみられたが、バリウムフリーガラスアンプルにはその傾向は認められなかった。

【0035】目視による観察の結果では、シリコート処

理アンプル、バリウムフリーガラスアンプルに充填したサンプルには、微粒子発生による濁り、沈殿は見られなかった。また、40で1ヶ月、60で2週間、60で4週間静置しても、変化は見られなかった。

【0036】無処理アンプルに充填したサンプルについては、冷所保存品に微粒子の沈殿が観察された。また、60で4週間静置した場合、微粒子の増加が観察された。

【0037】サルファー処理アンブルに充填したサンプルでは、冷所保存品には微粒子の発生による濁り、沈殿はなく、シリコート処理、バリウムフリーガラスアンブルと同程度であった。60で2週間静置後から微粒子の発生が認められた。

【0038】実施例4

実施例3に従って、同様の注射液を製造し、無処理アン \*

表3

	直径	加熱処理なし	30分	35分	40分
無処理 (個/m <sup>1</sup> )	2~3 μm	147	968	1265	2532
	3~5 μm	154	310	599	905
	5~10 μm	144	128	134	144
	10~15 μm	19	18	7	11
	15~20 μm	2	2	0	0
	20 μm~	0	0	1	0
	総数	466	1426	2006	3592
バリウムフリー (個/m <sup>1</sup> )	2~3 μm	147	124	205	156
	3~5 μm	154	128	216	160
	5~10 μm	144	92	156	112
	10~15 μm	19	12	10	16
	15~20 μm	2	1	1	2
	20 μm~	0	1	0	0
	総数	466	358	588	446

【0040】表3の結果より、無処理アンブルでは、加熱時間が長くなるほど2~5 μmの微粒子が増加するのに対して、バリウムフリーガラスアンブルでは加熱時間と関係なく、微粒子の増加はほとんど認められなかつ

\* プル、バリウムフリーガラスアンブルにそれぞれ充填した後、各サンプルを121で30分、35分、40分の3条件で加熱処理を行い、目視による観察、微粒子カウンター（測定機器は実施例2と同じ）による不溶性微粒子数の測定を行った。その結果を表3に示す。

【0039】

【表3】

た。また、目視による観察の結果、無処理アンブルでは加熱時間が長いほど濁りが増す傾向にあるが、バリウムフリーガラスアンブルでは、加熱時間による濁りの増加は殆ど認められなかった。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テ-マ-ド (参考)

A 6 1 K 33/34

A 6 1 J 1/00

3 1 1