

明 細 書

発明の名称：

血管痛を改善したロクロニウム製剤及びその製造方法並びに該ロクロニウム製剤を用いた血管痛の抑制・緩和方法

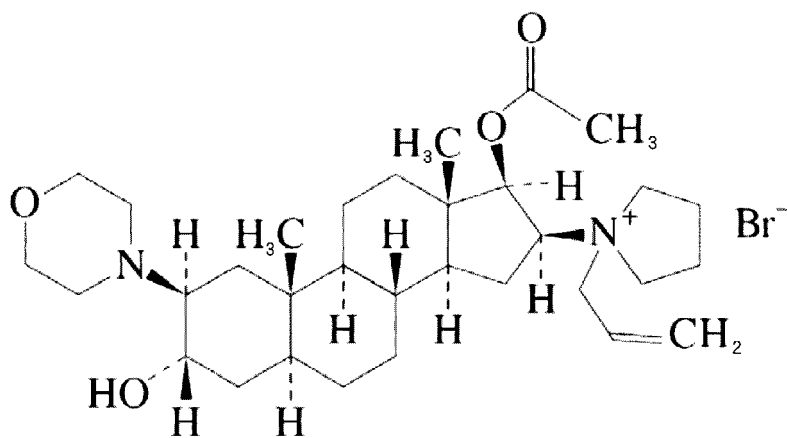
技術分野

[0001] 本発明は、血管痛を改善したロクロニウム製剤及びその製造方法並びに該ロクロニウム製剤を用いた血管痛の抑制・緩和方法に関する。

背景技術

[0002] ロクロニウム（rocuronium）（特許文献１）は、下記式で示されるロクロニウム臭化物の形で麻酔用筋弛緩剤の有効成分として知られている（非特許文献１）。

[化1]



[0003] しかしながら、前記ロクロニウム製剤を無意識下で投与した場合、無意識下のため患者が痛みを訴えることはないもの、無意識のまま手首や腕を突然激しく屈曲させたり、引っ込めたりする等の挙動を示すことが頻繁にあった。

[0004] このような、ロクロニウム製剤の血管痛は、pHの影響であり、pHを調整することにより、血管痛を抑制できると考えられていた（非特許文献２、３）。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特公平7－53751号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1：医薬品インタビューフォーム エスラックス 静注25mg／2.5mL、静注50mg／5.0mL、2010年10月改訂

非特許文献2：British Journal of Clinical Anesthesia 1991; 66, 189-195

非特許文献3：Journal of Clinical Anesthesia(2007) 19, 418-423

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、血管痛を抑制することができるロクロニウム製剤及びその製造方法並びに該ロクロニウム製剤を用いた血管痛の抑制・緩和方法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

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、従来ロクロニウム製剤の血管痛はpHの影響であると考えられていたが、ロクロニウム製剤に含有される緩衝液の滴定酸度を100mEq以下にすることによって、血管痛を抑制できることを見出し、この知見に基づいてさらに研究を進め、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は以下の発明に関する。

[1] ロクロニウムと緩衝液とを含有し、滴定酸度が100mEq以下であることを特徴とするロクロニウム製剤。

[2] pHが6以下であることを特徴とする前記[1]記載のロクロニウム製剤。

[3] 滴定酸度が80mEq以下であることを特徴とする前記[1]又は[2]に記載のロクロニウム製剤。

[4] pHが2.5～4.5であることを特徴とする前記[1]～[3]の

いずれか 1 項に記載のロクロニウム製剤。

〔5〕緩衝液が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ギ酸緩衝液、酒石酸緩衝液、リン酸緩衝液、グリシン・塩酸緩衝液、クエン酸・リン酸緩衝液からなる群から選ばれる 1 種以上であることを特徴とする前記〔1〕～〔4〕のいずれか 1 項に記載のロクロニウム製剤。

〔6〕注射剤であることを特徴とする前記〔1〕～〔5〕のいずれか 1 項に記載のロクロニウム製剤。

〔7〕ロクロニウムと緩衝液とを含有するロクロニウム製剤において、前記ロクロニウム製剤の滴定酸度を 100 meq 以下とする工程を有することを特徴とする前記〔1〕～〔6〕のいずれか 1 項に記載のロクロニウム製剤の製造方法。

〔8〕滴定酸度を 100 meq 以下とし、pH を 6 以下とする工程を有することを特徴とする前記〔7〕記載のロクロニウム製剤の製造方法。

〔9〕ロクロニウムと緩衝液とを含有するロクロニウム製剤において、前記ロクロニウム製剤の滴定酸度を 100 meq 以下に調整することを特徴とするロクロニウム製剤の血管痛の抑制・緩和方法。

発明の効果

[0010] 本発明のロクロニウム製剤を用いることにより、血管痛を抑制することができる。

図面の簡単な説明

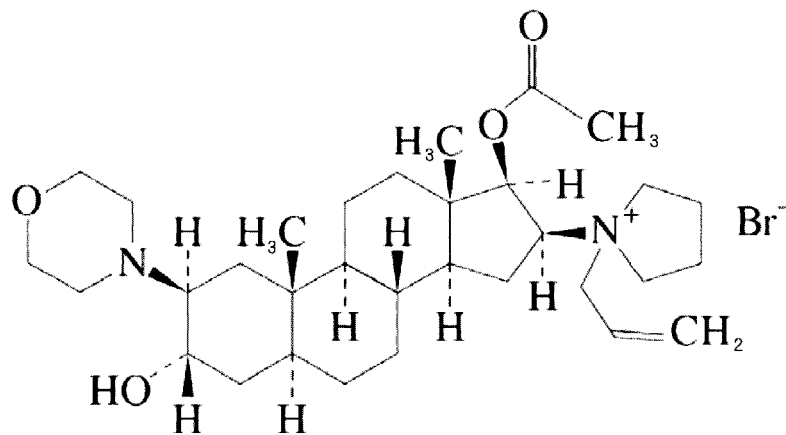
[0011] [図1]図 1 は、試験例 1 の結果を示す。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明のロクロニウム製剤は、ロクロニウムと緩衝液とを含有し、滴定酸度が 100 meq 以下であることを特徴とする。

[0013] 本発明に用いるロクロニウム製剤の有効成分のロクロニウムは、下記式

[化2]



で示されるロクロニウム臭化物（化学名：(+)-(17 β -acetoxy-3 α -hydroxy-2 β -morpholino-5 α -androstan-16 β -yl)-1-allyl-1-pyrrolidinium bromide）である。

[0014] 本発明のロクロニウム製剤に用いられる前記ロクロニウムの量は、特に限定はされず、病状及び投与形態等に応じて適宜選択されるが、通常は、全医薬製剤中に、約0.1～10質量%であり、約0.5～5質量%が好ましく、約0.8～3質量%がさらに好ましい。投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患の程度等によって異なるため、特に限定はされないが、一般的には、成人に対して一日につき、有効成分の合計量が通常約0.01～100mgであり、好ましくは約10～60mgであり、また、用法用量は、患者の年齢、性別、体重、疾患の程度等によって異なるため、特に限定はされないが、一般的には、1日1回ないし数回（例えば2～4回）に分けて投与することが適切であり、例えば、ロクロニウム臭化物0.6mg/kgとなるように静脈内投与し、術中必要に応じて0.1～0.2mg/kgを持続注入により追加投与する方法等が挙げられる。

[0015] 本発明のロクロニウム製剤の剤形は、特に限定されないが、通常、液剤であり、例えば、注射剤（静脈注射、動脈注射、筋肉注射、皮下注射、皮内注射、腹腔内注射、脊髓内注射、硬膜外注射）、点眼剤、経鼻剤等の非経口剤が挙げられる。本発明のロクロニウム製剤の投与経路は、特に限定されない

が、注射剤を用いた非経口投与の場合、静脈内、動脈内、皮下、皮内、筋肉内、腹腔内投与等が好ましく、患者の年齢や病状その他の条件に応じて適宜選択することが好ましい。

[0016] 本発明のロクロニウム製剤は、特に限定されないが、ロクロニウムの安定性も考慮し、pH 6.0以下が好ましく、pH 2.5～4.5がより好ましく、pH 3.0～4.3がさらに好ましい。なお、pHは、温度20～30℃における値であってもよい。

[0017] 本発明に用いる緩衝液としては、特に限定されないが、例えば、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ギ酸緩衝液、酒石酸緩衝液、リン酸緩衝液、グリシン・塩酸緩衝液、クエン酸・リン酸緩衝液等が挙げられる。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を混合して用いてもよい。これらは、市販品を使用することもできる。

[0018] 本発明のロクロニウム製剤の滴定酸度は、100 mEq以下であり、より血管痛の抑制効果が高い点から、好ましくは80 mEq以下であり、より好ましくは60 mEq以下である。本発明の滴定酸度は、溶液1Lを、水酸化ナトリウムを用いてpH 7.4まで滴定した際に消費した水酸化ナトリウムの量(mEq)を意味する。滴定酸度は、緩衝液の種類及び濃度によって、調整できる。なお、滴定酸度は、温度20～30℃における値であってもよい。

[0019] 緩衝液の濃度は、滴定酸度が上記範囲内となるように使用できる範囲であれば、特に限定されない。例えば、緩衝液がクエン酸緩衝液(pH 4.0)の場合、0.07 M以下であってよい。緩衝液がクエン酸・リン酸緩衝液(pH 4.0)の場合、0.04 M以下であってよい。

[0020] 本発明のロクロニウム製剤は、特に限定されないが、麻酔下に用いるのが好適である。前記麻酔は特に限定されず、例えば、吸入麻酔薬及び静脈麻酔薬等が好適に挙げられる。吸入麻酔薬としては、特に限定されないが、例えば、ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、メトキシフルラン、セボフルラン、デスフルラン等の揮発性吸入麻酔薬；エチレン、シクロプロパン、ジ

エチルエーテル、クロロホルム、亜酸化窒素又はキセノン等のガス性吸入麻酔薬が挙げられる。静脈麻酔薬としては、特に限定されないが、例えば、プロポフォール、ミダゾラム、ケタミン、チレタミン、チオペンタール、メトヘキシタール又はエトミデート等が挙げられ、プロポフォール、ミダゾラム等が好ましい。これらは、1種単独で使用してもよく、2種以上を混合して用いてもよい。これらは、市販品を使用することもできる。

[0021] また、本発明のロクロニウム製剤は、必要に応じて製剤担体が好適に配合される。担体としては、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、安定化剤、酸化防止剤等の製剤分野において通常用いられる任意の公知の添加剤や薬理学的に許容される添加剤を用いることもできる。これらを、目的とする製剤形態に応じて、単独で又は2種以上を組み合わせ使用することができる。これらは、市販品を使用することもできる。

[0022] 溶剤としては、特に限定されないが、例えば、精製水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、特に限定されないが、例えば、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、特に限定されないが、例えば、塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、レシチン、ポリビニルアルコール等が挙げられる。等張化剤としては、特に限定されないが、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等が挙げられる。無痛化剤としては、特に限定されないが、例えば、ベンジルアルコール等が挙げられる。

[0023] 保存剤としては、特に限定されないが、例えば、パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソ

ルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、特に限定されないが、例えば、亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等が挙げられる。安定化剤としては、特に限定されないが、例えば、カゼイン、カゼインナトリウム塩等が挙げられる。酸化防止剤としては、例えば t -ブチルヒドロキノン、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、及び α -トコフェロール、並びにそれらの誘導体が挙げられる。

[0024] 本発明のロクロニウム製剤における浸透圧は、血管痛が発生しない範囲であれば特に限定されず、 $250 \sim 1000 \text{ mosmol/kg}$ であってもよく、 $260 \sim 600 \text{ mosmol/kg}$ であってもよい。

[0025] 本発明のロクロニウム製剤の製造方法は、ロクロニウムと緩衝液とを含有するロクロニウム製剤において、前記ロクロニウム製剤の滴定酸度を 100 meq 以下に調整する工程を有することを特徴とする。ロクロニウム及び緩衝液については、上述のとおりである。

[0026] さらに、前記製造方法において、滴定酸度を 100 meq 以下とし、かつ pH を6以下とすることが好ましい。 pH については、上述のとおりである。

[0027] また、本発明の他の態様としては、ロクロニウムと緩衝液とを含有するロクロニウム製剤において、前記ロクロニウム製剤の滴定酸度を 100 meq 以下に調整することを特徴とするロクロニウム製剤の血管痛の抑制・緩和方法が挙げられる。ロクロニウム及び緩衝液については、上述のとおりである。

[0028] 本発明は、本発明の効果を奏する限り、本発明の技術的範囲内において、上記の構成を種々組み合わせた態様を含む。

実施例

[0029] 次に、実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではなく、多くの変形が本発明の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により可能である。

[0030] [実施例1]

0.018 M クエン酸水溶液 100 mL に 0.018 M クエン酸ナトリウム水溶液 61.5 mL を加えて pH 4 に調整したクエン酸緩衝溶液 (I) 30 mL に、等張化剤 (NaCl) 72 mg とロクロニウム 1.0 g を加え、pH 調整剤 (0.018 M クエン酸水溶液) を加えて pH 4 とし、(I) 液で容積を 100 mL に調整した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0031] [実施例 2]

0.014 M クエン酸水溶液 100 mL にリン酸水素二ナトリウム 0.59 g を加えて pH 4 に調整したクエン酸・リン酸緩衝液 (II) 20 mL に、等張化剤 (NaCl) 71 mg とロクロニウム 1.0 g を加え、pH 調整剤 (0.014 M クエン酸水溶液) を加えて pH 4 とし、(II) 液で容積を 100 mL に調整した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0032] [実施例 3]

0.045 M 塩酸 100 mL にグリシン 1.75 g を加えて pH 3 に調整したグリシン・塩酸緩衝液 (III) 30 mL に、等張化剤 (NaCl) 37 mg とロクロニウム 1.0 g を加え、pH 調整剤 (0.045 M 塩酸) を加えて pH 3 とし、(III) 液で容積を 100 mL に調整した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0033] [実施例 4]

0.055 M 酒石酸水溶液に 0.055 M 酒石酸ナトリウム水溶液を加えて、pH 4 に調整した酒石酸緩衝液 (IV) を用いて、実施例 1 と同様に、等張化剤 (NaCl) 及びロクロニウムを加え、pH 調整剤 (0.055 M 酒石酸水溶液) を加えて pH 4 とし、(IV) 液でメスアップして調製した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0034] [実施例 5]

0.1 M ギ酸水溶液に 0.1 M ギ酸ナトリウム水溶液を加えて、pH

4 に調整したギ酸緩衝液(V)を用いて、実施例 1 と同様に、等張化剤 (NaCl) 及びロクロニウムを加え、pH調整剤 (0.1M ギ酸水溶液) を加えて pH4 とし、(V)液でメスアップして調製した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0035] [実施例 6]

クエン酸緩衝液及び pH調整剤の濃度を下記表 1 の量とし、実施例 1 と同様にして、ロクロニウム製剤を調製した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0036] [実施例 7]

クエン酸水溶液及び pH調整剤の濃度を下記表 1 の量とし、実施例 2 と同様にして、ロクロニウム製剤を調製した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0037] [実施例 8]

塩酸及び pH調整剤の濃度を下記表 1 の量とし、実施例 3 と同様にして、ロクロニウム製剤を調製した。得られた製剤について、滴定酸度を測定したところ、下記表 1 に記載の値であった。

[0038] 上記実施例 1 ～ 8 の製剤は、各濃度の酸性水溶液にロクロニウムを溶解後、pHメーターで pHを測りながら各塩基性水溶液を加えていき、目標の pHまで達したところで、さらに各濃度の緩衝液でメスアップして最終製剤とすることでも調製できる。

[0039] [比較例 1]

市販のロクロニウム製剤 (商品名: エスラックス (登録商標) 静注 50mg/5.0mL、酢酸緩衝液、pH4.0) を比較例 1 とした。

[0040] [試験例 1]

ラット (雄性SD系ラット、8～9週齢、1群: 9～10匹) にウレタンを 1.4g/kgの用量で腹腔内投与し、次いで、ラットに気管挿管した。処置部付近の毛刈りを行い、皮膚を切開し大腿動脈付近の血管を露出した。あらかじめ先を細くしたPFAチューブを、浅後腹壁動脈に逆行性に大腿動脈

との枝分かれ部分まで約 2 c m 挿入した。左後部半腱様筋に同心針電極（26 G）を挿入した。手術終了後、ラットは約 37℃ に保温した。投与前値（Baseline）を 30 秒間測定した後、PFA チューブを通して投与速度 0.8 mL/分 で各被験液（実施例 1～8 及び比較例 1）を 50 μ L 投与し、投与開始 30 秒間の筋電図（EMG）を測定した。各被験液は投与間隔を 1 時間以上あけて繰り返し投与した。なお、手術後約 1 時間後に 1% プロポフォール「マルイシ」を投与し、筋収縮が認められた個体のみ、試験に使用した。筋電図の解析はパワーラブ（16 s p、AD Instruments）を用いた。生波形を 500 μ s ごとに整流したものを積分することで定量化した（ μ V $\cdot$ s²）。結果は投与前値（Baseline）を 100% としたときの割合で示した。結果を下記表 1 及び図 1 に示す。

なお、図 1 において、各値は、平均値＋標準誤差で示した。

[0041] [表1]

試料 N o	p H	濃度	滴定酸度	積分筋電図値	
		(M)	(m E q)	(% of baseline)	標準誤差
実施例 1	4.0	0.018	41	99.97	2.14
実施例 2	4.0	0.014 (クエン酸)	43	103.81	3.87
実施例 3	3.0	0.045 (塩酸)	40	100.94	4.32
実施例 4	4.0	0.055	39	105.51	3.94
実施例 5	4.0	0.1	39	103.38	5.38
実施例 6	4.0	0.042	83	126.09	15.41
実施例 7	4.0	0.028 (クエン酸)	80	123.67	10.43
実施例 8	3.0	0.09 (塩酸)	79	106.95	5.29
比較例 1	4.0	0.15	114	264.73	40.18

[0042] 表 1 及び図 1 に示される結果から、本発明のロクロニウム製剤は、血管痛を顕著に抑制でき、滴定酸度が約 40 m E q 以下の製剤では血管痛が起こらないことが確認できた。

産業上の利用可能性

[0043] 本発明のロクロニウム製剤は、血管痛を顕著に抑制でき、麻酔下での筋弛緩剤として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ロクロニウムと緩衝液とを含有し、滴定酸度が100mEq以下であることを特徴とするロクロニウム製剤。
- [請求項2] pHが6以下であることを特徴とする請求項1記載のロクロニウム製剤。
- [請求項3] 滴定酸度が80mEq以下であることを特徴とする請求項1又は2に記載のロクロニウム製剤。
- [請求項4] pHが2.5～4.5であることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載のロクロニウム製剤。
- [請求項5] 緩衝液が、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ギ酸緩衝液、酒石酸緩衝液、リン酸緩衝液、グリシン・塩酸緩衝液、クエン酸・リン酸緩衝液からなる群から選ばれる1種以上であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載のロクロニウム製剤。
- [請求項6] 注射剤であることを特徴とする請求項1～5のいずれか1項に記載のロクロニウム製剤。
- [請求項7] ロクロニウムと緩衝液とを含有するロクロニウム製剤において、前記ロクロニウム製剤の滴定酸度を100mEq以下とする工程を有することを特徴とする請求項1～6のいずれか1項に記載のロクロニウム製剤の製造方法。
- [請求項8] 滴定酸度を100mEq以下とし、pHを6以下とする工程を有することを特徴とする請求項7記載のロクロニウム製剤の製造方法。
- [請求項9] ロクロニウムと緩衝液とを含有するロクロニウム製剤において、前記ロクロニウム製剤の滴定酸度を100mEq以下に調整することを特徴とするロクロニウム製剤の血管痛の抑制・緩和の方法。