



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년01월04일
 (11) 등록번호 10-1692884
 (24) 등록일자 2016년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/5355* (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) *A61K 47/18* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/5355 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2016-7017319
 (22) 출원일자(국제) 2014년06월26일
 심사청구일자 2016년06월28일
 (85) 번역문제출일자 2016년06월28일
 (65) 공개번호 10-2016-0086953
 (43) 공개일자 2016년07월20일
 (86) 국제출원번호 PCT/JP2014/067023
 (87) 국제공개번호 WO 2015/198456
 국제공개일자 2015년12월30일
 (56) 선행기술조사문헌
 CN103462885 A*
 CN100864667 A
 WO2008065142 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
마루이시세이야쿠가부시킴가이사
 일본 오사카시 쓰루미구 이마즈나카 2쵸메 4반 2고
 (72) 발명자
이쓰지 유타카
 일본 오사카후 오사카시 쓰루미구 이마즈나카 2쵸메 2반 18고 마루이시세이야쿠가부시킴가이사 주오 겐큐쇼내
나가하라 히로노리
 일본 오사카후 오사카시 쓰루미구 이마즈나카 2쵸메 2반 18고 마루이시세이야쿠가부시킴가이사 주오 겐큐쇼내
진보 게이스케
 일본 오사카후 오사카시 쓰루미구 이마즈나카 2쵸메 2반 18고 마루이시세이야쿠가부시킴가이사 주오 겐큐쇼내
 (74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 13 항

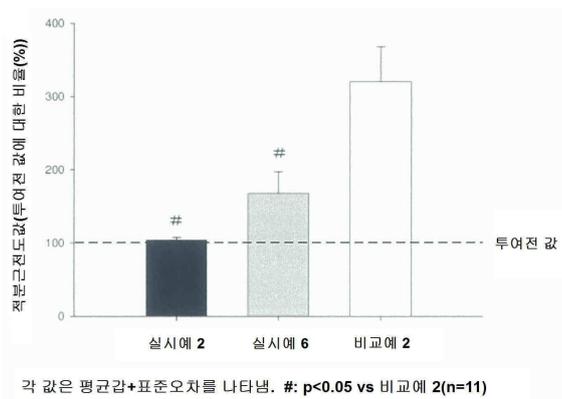
심사관 : 강승진

(54) 발명의 명칭 **안정성을 개선한 로쿠로늄 제제**

(57) 요약

본 발명은, 우수한 안정성을 가지는 로쿠로늄(rocuronium) 제제를 제공한다. 이 제제는, 로쿠로늄 및 완충액을 포함하고, pH가 3.5 이하(예를 들면, 2.5~3.5)로 조정되어 있다. 완충액은, 시트르산·수산화나트륨 완충액, 타르타르산·수산화나트륨 완충액, 프탈산 수소 칼륨·염산 완충액, 글리신·염산 완충액 등이라도 된다. 이와 같은 로쿠로늄 제제는, 예를 들면, 40℃에서 6개월간 보존한 후, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/12 (2013.01)

A61K 47/18 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

로쿠로늄(rocuronium) 및 완충액을 함유하고, pH가 3.5 이하이고, 제형(劑形)이 액제(液劑)인, 로쿠로늄 제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

pH가 2.5~3.5인, 로쿠로늄 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

pH가 2.8~3.2인, 로쿠로늄 제제.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

완충액이, 포름산 완충액, 아세트산 완충액, 시트르산 완충액, 타르타르산 완충액, 프탈산 완충액, 인산 완충액, 시트르산·인산 완충액, 및 글리신 완충액으로부터 선택된 적어도 1종인, 로쿠로늄 제제.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

완충액이, 시트르산·수산화나트륨 완충액, 타르타르산·수산화나트륨 완충액, 프탈산 수소 칼륨·염산 완충액, 및 글리신·염산 완충액으로부터 선택된 적어도 1종인 로쿠로늄 제제.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

pH가 2.5~3.5이며, 완충액이 글리신·염산 완충액이며, 완충액의 농도가 0.01 M 이상인, 로쿠로늄 제제.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

40℃에서 6개월간 보존한 후, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하인, 로쿠로늄 제제.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

주사제인, 로쿠로늄 제제.

청구항 9

제8항에 있어서,

40℃에서 6개월간 보존한 후, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하이며, 또한 주입 시 통증 및 혈관 자극이 모두 방지 또는 억제된, 로쿠로늄 제제.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

실은 보존 가능한, 로쿠로늄 제제.

청구항 11

로쿠로늄 및 완충액을 함유하고, 제형이 액제인 로쿠로늄 제제의 pH를 3.5 이하로 조정함으로써, 40℃에서 6개월간 보존한 후에 있어서의 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하가 되도록, 로쿠로늄 제제의 안정성을 향상 또는 개선하는 방법.

청구항 12

로쿠로늄 및 완충액을 함유하고, 제형인 액제인 로쿠로늄 주사 제제의 pH를 3.5 이하로 조정함으로써, 로쿠로늄 주사 제제의 주입 시 통증 및 혈관 자극을 모두 방지 또는 억제하고, 또한 40℃에서 6개월간 보존한 후에 있어서의 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하가 되도록, 로쿠로늄 주사 제제의 안정성을 향상 또는 개선하는 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 제제를, 또한 실은 보존 가능하게 하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 안정성을 개선한 로쿠로늄(rocuronium) 제제 및 로쿠로늄 제제의 안정성을 개선하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 로쿠로늄(또는 로쿠로늄 브롬화물)은, 마취용 근이완제 등의 유효 성분으로서 알려져 있다(비특허 문헌 1).

[0003] 이와 같은 로쿠로늄은, 수용액 중에 있어서, 비교적 열에 불안정하고, 그 보존이나 운반에 수고나 비용이 든다. 예를 들면, 로쿠로늄 제제의 시판품으로서 알려진 에스락스는, 2~8 ℃의 냉장 보존이 필요하다(비특허 문헌 1).

[0004] 이 때문에, 수용액 중에서의 로쿠로늄의 안정성을 개선하는 시도가 행해지고 있다. 예를 들면, WO2008/065142호(특허 문헌 1)에는, 로쿠로늄을 포함하는 수성 용액에, 술폰알킬에테르-β-시클로텍스트린 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 더 첨가함으로써, 수성 용액을 안정화하는 기술이 개시되어 있다.

[0005] 그러나, 이 문헌의 기술에서는, 사용에 의한 신장 장애 등이 보고되어 있는, 술폰알킬에테르-β-시클로텍스트린 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 필요로 한다. 그리고, 이 문헌에는, pH에 대하여, 3.5~7.5의 범위이면 되며, 주입 시 통증의 발생을 억제하기 위해서는, 5.5~7.5가 바람직한 것으로 기재되어 있다. 환언하면, 이 문헌에서는, pH 3.5~7.5에서는 주입 시 통증이 생기는 것으로 인식하고 있고, pH를 3.5 이하로 하는 것을 상정(想定)하고 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) WO2008/065142호 팜플렛

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) 의약품 인터뷰폼 에스락스 정주(靜注) 25 mg/2.5 mL, 정주 50 mg/5.0 mL, 2010년 10월 개정

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명의 목적은, 안정성이 우수한 로쿠로늄 제제를 제공하는 것에 있다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은, pH의 변화를 높은 레벨로 억제할 수 있는 로쿠로늄 제제를 제공하는 것에 있다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은, 혈관에 자극을 주지 않고 투여 가능한 로쿠로늄 제제를 제공하는 것에 있다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은, 주입 시 통증을 방지 또는 억제할 수 있는 로쿠로늄 제제를 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명자들은, 상기 문제점을 해결하기 위해 예의(銳意) 연구를 거듭한 결과, 로쿠로늄과 완충액을 포함하는 로쿠로늄 제제의 pH를, 시판품인 에스락스의 pH(pH 4.0)에 비해, 더욱 낮은 특정 범위로 함으로써, 의외로, 로쿠로늄 제제의 안정성을 현저하게 향상 또는 개선할 수 있는 것과, 그리고, pH를 낮게 하고 있음에도 불구하고, 생리적인 약영향을 미치지 않기 때문에, 안정성을 개선 또는 향상시키면서 안전하게 투여 가능한 로쿠로늄 제제를 얻을 수 있는 것을 발견하고, 본 발명을 완성했다.
- [0013] 즉, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 로쿠로늄 및 완충액을 함유하고, pH가 소정 범위(예를 들면, 3.5 이하)이다. 이와 같은 로쿠로늄 제제의 pH는, 특히, 2.5~3.5(예를 들면, 2.8~3.2) 정도라도 된다.
- [0014] 완충액은, 본 발명의 원하는 pH를 달성할 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 포름산 완충액, 아세트산 완충액, 시트르산 완충액, 타르타르산 완충액, 프탈산 완충액, 인산 완충액, 시트르산·인산 완충액, 및 글리신 완충액으로부터 선택된 적어도 1종이라도 되고, 특히, 시트르산·수산화나트륨 완충액, 타르타르산·수산화나트륨 완충액, 프탈산 수소 칼륨·염산 완충액, 및 글리신·염산 완충액으로부터 선택된 적어도 1종이라도 된다.
- [0015] 대표적인 로쿠로늄 제제에는, pH가 2.5~3.5이며, 완충액이 글리신·염산 완충액이며, 완충액의 농도가 0.01 M 이상(예를 들면, 0.015 M 이상)인 로쿠로늄 제제 등이 포함된다.
- [0016] 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 안정성이 우수하고, 예를 들면, 40℃에서 6개월간 보존한 후, 유사 물질 C의 생성율(각각의 측정 포인트에서의 유사 물질 C의 면적 백분율로부터 초기값의 유사 물질 C의 면적 백분율을 나눈 값)이 5% 이하라도 된다.
- [0017] 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 주사제라도 된다. 이와 같은 주사제에 있어서는, 안정성뿐만 아니라, 주입 시 통증이나 혈관 자극(혈관에 대한 자극)도 방지 또는 억제할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 로쿠로늄 제제(로쿠로늄 주사 제제)는, 40℃에서 6개월간 보존한 후, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하이며, 또한 주입 시 통증 및/또는 혈관 자극이 방지 또는 억제(특히, 주입 시 통증 및 혈관 자극이 모두 방지 또는 억제)된 (방지 또는 억제 가능한) 로쿠로늄 제제라도 된다.
- [0018] 이와 같이, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 열안정성이 우수하므로, 특히, 실온 보존 가능한 제제라도 된다.
- [0019] 본 발명에서는, 로쿠로늄 제제의 pH를 소정 범위로 조정함으로써, 로쿠로늄 제제의 안정성을 향상 또는 개선할 수 있다. 이에 따라, 본 발명에는, 로쿠로늄 및 완충액을 함유하는 로쿠로늄 제제의 pH를 3.5 이하로 조정함으로써, 로쿠로늄 제제의 안정성을 향상 또는 개선하는 방법(보다 구체적으로는, 40℃에서 6개월간 보존한 후에 있어서의 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하가 되도록, 로쿠로늄 제제의 안정성을 향상 또는 개선하는 방법)도 포함된다.
- [0020] 또한, 전술한 바와 같이, 본 발명에서는, 주사제에 있어서, 주입 시 통증이나 혈관 자극도 방지할 수 있다. 이에 따라, 본 발명에는, 로쿠로늄 및 완충액을 함유하는 로쿠로늄 주사 제제의 pH를 3.5 이하로 조정함으로써, 로쿠로늄 주사 제제의 주입 시 통증 및 혈관 자극을 모두 방지 또는 억제하고, 또한 40℃에서 6개월간 보존한 후에 있어서의 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하가 되도록, 로쿠로늄 주사 제제의 안정성을 향상 또는 개선하는 방법도 포함한다.
- [0021] 또한, 이들 방법에서는, 제제(로쿠로늄제제 또는 로쿠로늄 주사 제제)를, 또한 실온 보존 가능하게 할 수도 있다.

발명의 효과

[0022] 본 발명에서는, pH를 특정 범위로 함으로써, 안정성(특히 열안정성)이 우수한 로쿠로늄 제제를 얻을 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 냉장 보존하지 않고 장기간 보존하거나, 고온·고압이 작용하도록 한 조건 하에서 처리에 제공해도, 거의 분해되지 않는다. 또한, pH의 변화를 높은 레벨로 억제할 수 있어, 안정성이 극히 우수하다. 이에 따라, 상온 보존이 가능하며, 실용성이 극히 우수하다.

[0023] 또한, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 생리적으로 악영향을 미치지 않으며(또는 악영향이 극히 작으며), 이 점에 있어서도 실용성이 높다. 예를 들면, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 혈전이나 혈관 주위의 염증 등을 일으키지 않고, 혈관에 자극을 주지 않고 투여 가능하다. 또한, 투여에 의한 주입 시 통증은, 생기지 않거나 또는 생겨도 시판품(에스락스)에 비해 극히 작다. 이에 따라, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 주입 시 통증이나 혈관 자극을 방지 또는 억제할 수 있는 제제로서도 유효하다. 또한, 본 발명의 로쿠로늄 제제에서는, 특허 문헌 1에 기재된 성분(술포알킬에테르-β-시클로렉스트린 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염)을 포함하고 있지 않아도, 안정성을 향상 또는 개선할 수 있다.

[0024] 이와 같이, 본 발명의 제제는, 안정성 및 안전성 중 어느 것에 있어서도 우수하고, 극히 실용성이 우수한 제제이다.

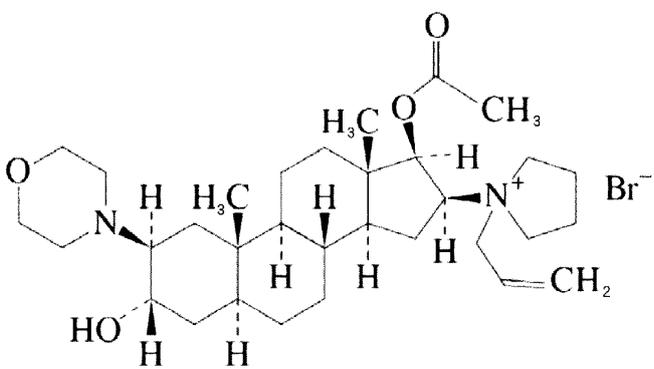
[0025] 그리고, 이와 같은 생리적으로 악영향을 미치지 않는 것은, 시판품인 로쿠로늄 제제(에스락스)의 pH가, 생리적인 악영향을 고려하여 본 발명의 범위보다 큰 4.0으로 결정된(에스락스 심사 결과 보고서에서 인용) 것을 고려하면, 극히 의외하다고 할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은, 실시예 2, 실시예 6 및 비교예 2의 처방에 있어서, 근전도(筋電圖)에 기초하여 주입 시 통증을 평가한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 로쿠로늄 및 완충액을 함유하고, 소정 범위의 pH를 가진다. 로쿠로늄은, 하기 식



[0028] 으로 표시되는 로쿠로늄 브롬화물(화학명: (+)-(17β-아세톡시-3α-하이드록시-2β-모르폴리노-5α-안드로스탄-16β-일)-1-알릴-1-피롤리디늄브로미드)[(+)-(17β-acetoxy-3α-hydroxy-2β-morpholino-5α-androstan-16β-yl)-1-allyl-1-pyrrolidinium bromide)]이다.

[0030] 제제 중의 로쿠로늄의 비율은, 특별히 한정되지 않고, 병상(病狀) 및 투여 형태 등에 따라 적절하게 선택되지만, 예를 들면, 약 0.1~10 w/v%, 바람직하게는 약 0.5~5 w/v%, 더욱 바람직하게는 약 0.8~3 w/v% 정도라도 된다.

[0031] 완충액으로서, 본 발명의 원하는 pH를 달성할 수 있는 것이면 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 카르보산계 완충액(예를 들면, 포름산 완충액, 아세트산 완충액, 시트르산 완충액, 타르타르산 완충액, 프탈산 완충액 등), 인산계 완충액(예를 들면, 인산 완충액, 시트르산·인산 완충액 등), 아미노산계 완충액(예를 들면, 글리신 완충액 등) 등이 있다. 이들 중, 본 발명의 원하는 pH로 하는 데 있어서 적합한 관점에서, 시트르산 완충액(예를 들면, 시트르산·수산화나트륨 완충액 등), 타르타르산 완충액(예를 들면, 타르타르산·수산화나트륨 완충액 등), 프탈산 완충액(예를 들면, 프탈산 수소 칼륨·염산 완충액 등), 글리신 완충액(예를 들면, 글리신·

염산 완충액 등)을 바람직하게 사용할 수도 있으며, 특히 글리신·염산 완충액을 사용할 수도 있다. 이들 완충액은, 단독으로 사용할 수도 있고 또는 2종 이상 조합하여 사용할 수도 있다. 그리고, 완충액은, 조제한 것을 사용할 수도 있고, 시판품을 사용할 수도 있다.

- [0032] 제제 중의 완충액의 농도는, 특별히 한정되지 않으며, 완충액의 종류나 원하는 pH 등에 따라 적절하게 선택 가능하지만, 0.001 M 이상(예를 들면, 0.003~0.8 M)의 범위로부터 선택할 수 있고, 예를 들면, 0.005 M 이상(예를 들면, 0.008~0.7 M), 바람직하게는 0.01 M 이상(예를 들면, 0.015~0.5 M), 더욱 바람직하게는 0.02 M 이상(예를 들면, 0.03~0.4 M), 특히 0.04 M 이상(예를 들면, 0.05~0.3 M)이라도 된다.
- [0033] 특히, 완충액이 글리신·염산 완충액인 경우, 제제 중의 농도는, 예를 들면, 0.01 M 이상(예를 들면, 0.015~0.8 M), 바람직하게는 0.02 M 이상(예를 들면, 0.025~0.6 M), 더욱 바람직하게는 0.03 M 이상(예를 들면, 0.04~0.5 M), 특히 0.05 M 이상(예를 들면, 0.06~0.3M) 정도라도 된다.
- [0034] 완충액의 농도를 높게 하면, 제제에서의 pH의 변화 또는 변동을 효율적으로 억제하기 쉽다.
- [0035] 그리고, 완충액의 농도란, 완충능(완충 작용)을 나타낸 성분의 농도를 의미하고, 예를 들면, 글리신·염산 완충액의 농도란, 글리신 농도를 의미한다.
- [0036] 본 발명의 로쿠로늄 제제의 pH는, 3.5 이하(예를 들면, 1.8~3.5), 바람직하게는 3.4 이하(예를 들면, 2~3.35), 더욱 바람직하게는 3.3 이하(예를 들면, 2.2~3.3)라도 된다. 특히, 로쿠로늄 제제의 pH는, 예를 들면, 2~3.5, 바람직하게는 2.5~3.5(예를 들면, 2.8~3.2)라도 되고, 통상 3.5 미만(예를 들면, 2~3.4)이라도 된다. 그리고, pH는, 온도 20~30 °C에서의 값이라도 된다.
- [0037] 본 발명의 로쿠로늄 제제에는, 필요에 따라, 다른 성분(제제 담체 등)을 배합할 수도 있다. 다른 성분으로서, 예를 들면, 용제, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 무통화제 등이 있다. 또한 필요에 따라, 보존제, 항산화제, 안정화제, 산화 방지제 등의 제제 분야에 있어서 통상적으로 사용되는 임의의 공지의 첨가제나 약리학적으로 허용되는 첨가제를 사용할 수도 있다. 이들을, 목적으로 하는 제제 형태 등에 따라, 단독으로 또는 2종 이상을 조합하여 사용할 수 있다. 이들은, 시판품을 사용할 수도 있다.
- [0038] 용제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 정제수, 에탄올, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 마크로골, 참기름, 옥수수유, 올리브유 등이 있다. 용해 보조제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 프로필렌글리콜, D-만니톨, 벤조산 벤질, 에탄올, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산 나트륨 등이 있다. 현탁화제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 염화 벤질코늄, 카르멜로스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 프로필렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 모노 스테아르산 글리세린, 라우릴 황산 나트륨, 레시틴, 폴리비닐알코올 등이 있다. 등장화제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 포도당, D-소르비톨, 염화 나트륨, D-만니톨, 글리세린 등이 있다. 무통화제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 벤질알코올 등이 있다.
- [0039] 보존제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 파라옥시벤조산 에틸, 클로로부탄올, 벤질알코올, 테하이드로아세트산 나트륨, 소르빈산 등이 있다. 항산화제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 아황산 나트륨, 아스코르브산 등이 있다. 안정화제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 카제인, 카제인나트륨염 등이 있다. 산화 방지제로서는, 예를 들면, tert-부틸하이드로퀴논, 부틸하이드록시아니솔, 부틸하이드록 톨루엔, 및 α -토코페롤, 및 이들의 유도체가 있다.
- [0040]]그리고, 본 발명의 제제는, 상기 특허 문헌 1에 기재된 특정 성분, 즉 술포알킬에테르- β -시클로덱스트린 유도체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수도 있지만, 통상, 포함하고 있지 않아도 된다. 본 발명에서는, 이와 같은 성분을 포함할 필요가 없기 때문에, 신장 장애 등의 위험을 수반하지 않고 높은 안전성으로 로쿠로늄 제제를 안정화할 수 있다.
- [0041] 본 발명의 로쿠로늄 제제에서의 삼투압은, 특별히 한정되지 않고, 예를 들면, 250~1000 mosmol/kg이라도 되고, 260~600 mosmol/kg이라도 된다.
- [0042] 그리고, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 로쿠로늄과 완충액과 (또한 필요에 따라 다른 성분)을 혼합으로써 제조할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 로쿠로늄 제제의 제형은, 특별히 한정되지 않지만, 통상, 액제이며, 예를 들면, 주사제(정맥 주사, 동맥 주사, 근육 주사, 피하 주사, 피내 주사, 복강내 주사, 척수내 주사, 경막외 주사), 점안제, 경비제 등의 비경구제가 있다.

- [0044] 본 발명의 로쿠로늄 제제의 투여 경로는, 특별히 한정되지 않지만, 주사제를 사용한 비경구 투여의 경우, 정맥내, 동맥내, 피하, 피내, 근육내, 복강내 투여 등이 바람직하고, 환자의 연령이나 병상 그 외의 조건에 따라 적절하게 선택하는 것이 바람직하다.
- [0045] 본 발명의 로쿠로늄 제제의 투여량(사용량)은, 환자의 연령, 성별, 체중, 질환의 정도 등에 따라 상이하므로, 특별히 한정은 되지 않지만, 일반적으로는, 성인에 대하여 1일당, 유효 성분(즉, 로쿠로늄)의 합계량이 통상 약 0.01~100 mg이며, 바람직하게는 약 10~60 mg이며, 또한, 용법 용량은, 환자의 연령, 성별, 체중, 질환의 정도 등에 따라 상이하므로, 특별히 한정은 되지 않지만, 일반적으로는, 1일 1회 내지 수회(예를 들면 2~4 회)로 나누어서 투여하는 것이 적절하며, 예를 들면, 로쿠로늄 0.6 mg/kg이 되도록 정맥내 투여하고, 수술 중 필요에 따라 0.1~0.2 mg/kg을 지속 주입에 의해 추가 투여하는 방법 등이 있다.
- [0046] 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 특별히 한정되지 않지만, 마취하에 사용하는 것이 바람직하다. 상기 마취는 특별히 한정되지 않고, 예로서, 흡입 마취약 및 정맥 마취제 등이 바람직하게 들 수 있다. 흡입 마취약으로서, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 할로탄, 이소플루란, 엔플루란, 메톡시플루란, 세보플루란, 데스플루란 등의 휘발성 흡입 마취약; 에틸렌, 시클로프로판, 디에틸에테르, 클로로포름, 아산화 질소 또는 크세논 등의 가스성 흡입 마취약이 있다. 정맥 마취제로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들면, 프로포폴, 미다졸람, 케타민, 티레타민, 티오펜탈, 메토크시탈 또는 에토미데이트 등이 있고, 프로포폴, 미다졸람 등이 바람직하다. 이들은, 1종 단독으로 사용할 수도 있고, 2종 이상을 혼합하여 사용할 수도 있다. 이들은, 시판품을 사용할 수도 있다.
- [0047] 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 전술한 바와 같이, 높은 안정성을 가지고 있다. 예를 들면, 로쿠로늄 제제를 40℃에서 3개월간 보존했을 때, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율은, 2.5% 이하(예를 들면, 0~2.3%), 바람직하게는 2% 이하(예를 들면, 0.1~1.8%), 더욱 바람직하게는 1.5% 이하(예를 들면, 0.2~1.3%) 정도로 극히 낮으며, 유사 물질 C의 생성율을 1% 이하(예를 들면, 0.1~0.8%)로 할 수도 있다.
- [0048] 또한, 로쿠로늄 제제를 40℃에서 6개월간 보존했을 때, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율은, 5% 이하(예를 들면, 0~4.9%), 바람직하게는 4% 이하(예를 들면, 0.01~3.9%), 더욱 바람직하게는 3% 이하(예를 들면, 0.1~2.9%) 정도로 할 수도 있다.
- [0049] 그리고, 전술한 유사 물질 C의 생성율이 5% 이하이면, 의약품으로서 실온 보존이 가능하게 되는 것으로 판단된다. 여기서, 실온이란 1~30℃(일본약방)를 지칭한다.
- [0050] 이와 같이, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 유사 물질 C의 생성율을, 3개월의 보존에서는 실온 보존이 가능한 5%보다 훨씬 낮게 억제할 수 있고, 또한, 6개월과 같은 장기 보존에 의해서도 충분히 실온 보존에 견딜 수 있는 5% 이하로 할 수 있어 극히 우수한 안정성을 가지고 있다.
- [0051] 그리고, 유사 물질 C는, 로쿠로늄의 주요한 분해물이며, 미국 약국방(USP)이나 유럽 약국방(EP)에도 기재되어 있는 물질이다.
- [0052] 또한, 로쿠로늄 제제를 121℃에서 20분간 열처리했을 때, 열처리 후의 로쿠로늄 제제에서의, 로쿠로늄의 유사 물질 C의 생성율은, 0.7% 이하(예를 들면, 0~0.6%), 바람직하게는 0.5% 이하(예를 들면, 0.01~0.45%), 더욱 바람직하게는 0.4% 이하(예를 들면, 0.05~0.35%) 정도로 극히 낮으며, 유사 물질 C의 생성율을 0.3% 이하(예를 들면, 0.01~0.3%)로 할 수도 있다.
- [0053] 또한, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, pH의 변화를 최대한 억제할 수도 있다. 예를 들면, 로쿠로늄 제제를 40℃에서 6개월간 보존했을 때, 보존 전후의 로쿠로늄 제제에서의 pH의 차(또는 그 절대값)는, 0.25 이하(예를 들면, 0~0.22), 바람직하게는 0.2 이하(예를 들면, 0~0.18), 더욱 바람직하게는 0.15 이하(예를 들면, 0~0.12) 정도로 작고, 0.1 이하(예를 들면, 0~0.08, 바람직하게는 0~0.05, 더욱 바람직하게는 0~0.03)로 할 수도 있다. 또한, 로쿠로늄 제제를 121℃에서 20분간 열처리했을 때, 열처리 전후의 로쿠로늄 제제에서의 pH의 차도 동일한 범위로부터 선택할 수 있다.
- [0054] 이와 같이 본 발명에서는, pH를 조정(또한 완충액의 종류의 선택이나 완충액의 농도를 조정)함으로써, 극히 높은 안정성을 가지는 로쿠로늄 제제를 얻을 수 있다. 그러므로, 본 발명에는, 로쿠로늄 및 완충액을 함유하는 로쿠로늄 제제에 있어서, pH를 전술한 소정 범위(예를 들면, 3.5 이하)로 조정하고, 로쿠로늄 제제의 안정성을 향상 또는 개선하는 방법도 포함된다.
- [0055] 또한, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 비교적 낮은 pH를 가지고 있음에도 불구하고, 생리적인 악영향이 없거나 또는 거의 없다. 특히, 본 발명의 로쿠로늄 제제는, 주입 시 통증이나 혈관 자극을 높은 레벨로 방지 또는 억제할

수 있다. 그러므로, 본 발명에는, 로쿠로늄 및 완충액을 함유하는 로쿠로늄 제제(로쿠로늄 주사 제제)에 있어서, pH를 전술한 소정 범위(예를 들면, 3.5 이하)로 조정하고, 로쿠로늄 제제에 의한(상세하게는 로쿠로늄 제제의 투여에 의한) 주입 시 통증 및/또는 혈관 자극(특히, 주입 시 통증 및 혈관 자극)을 방지 또는 억제(완화)하는 방법도 포함된다.

[0056] 그리고, 본 발명은, 본 발명의 효과를 얻을 수 있는 한, 본 발명의 기술적 범위 내에 있어서, 전술한 구성을 여러 가지 조합한 태양을 포함한다.

[0057] [실시예]

[0058] 다음으로, 실시예를 들어 본 발명을 보다 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들 실시예에 의해 전혀 한정되지 않고, 많은 변형이 본 발명의 기술적 사상 내에서 당 분야에 있어서 통상의 지식을 가진 자에 의해 가능하다.

[0059] 그리고, 실시예에 있어서, 각종 특성은 하기와 같이 측정 또는 평가했다.

[0060] [pH]

[0061] 일본약국방(Japanese Pharmacopoeia) pH 측정법에 따라, 20~30 °C에서 측정하였다.

[0062] [유사 물질(imp) C의 생성율]

[0063] USP의 HPLC 시험법에 준거하여 측정하였다.

[0064] [혈관 자극성]

[0065] 투여 개시 전에 토끼(수컷 JW계, 14주령, 6마리(1군: 3마리))의 투여 부위를 전기 바리칸으로 털을 깎고, 왼쪽 귓바퀴 후 정맥의 중앙부 부근에서, 소혈관 분지가 적은 부분을 3 cm 선택(저류(貯留) 부위), 그 양단에 유성 매직으로 표시를 하고 이 2개소를 심장측 및 말초측 지혈 부위로 하였다. 투여 당일, 세보플루란 마취하(도입: 5%, 유지: 3%)에서 말초측 지혈 부위로부터 말초 측으로 5 mm인 곳에 유성 매직으로 표시를 하여 주사 바늘 자입(刺入) 부위로 하였다.

[0066] 투여시에는 주사 바늘 자입 부위의 말초 측에 클램프를 장착하고, 혈류를 멈추게 하고 주사 바늘을 주사 바늘 자입 부위로부터 심장 측을 향해 말초측 지혈 부위까지 자입했다. 피험액을 0.025 mL 주입하고, 국소 혈관이 피험 물질로 채워진 것을 확인하였다. 이어서, 심장측 지혈 부위를 클램프로 지혈하고, 또한 피험액을 0.025 mL 주입하고, 말초측 지혈 부위를 클램프로 지혈했다. 다음으로, 2.5 w/v% 수가마텍스(sugammadex) 용액 0.2 mL를 우측 귓바퀴 정맥으로부터 급속 투여했다. 피험액을 3분간 저류시킨 후, 클램프를 제거하고, 동물의 자발 호흡을 확인한 후에 마취를 해제하였다. 그리고, 피험액의 각 투여일에서의 저류 부위, 주사 바늘 자입 부위는 가능한 한 동일 부위로 하였다.

[0067] 투여 횟수: 1일 1회, 8일간 연속

[0068] 투여 용량: 0.05 mL/site/일

[0069] 그리고, 투여 방법, 투여 횟수, 투여 기간 및 투여 용량은, 후카와 등의 방법(일본 약리학 잡지 71: 307~315, 1975)에 따라 선택하였다.

[0070] 그리고, 이하의 육안적 검사 판정 기준으로 1일 1회 혈관 자극성을 평가하였다.

[0071] (혈전)

[0072] -: 혈전 없음(0 mm)

[0073] +: 작은 혈전(1~4 mm)

[0074] ++: 중 정도의 혈전(5~14 mm)

[0075] +++: 큰 혈전(15 mm 이상)

[0076] (혈관 주위의 염증(충혈, 종창))

[0077] -: 변화 없음

[0078] +: 경도의 염증(폭 3 cm의 지혈 부위에 국한)

[0079] ++: 중 정도의 염증(지혈 부위를 중심으로 컷바퀴의 1/3에 걸쳐 발생)

[0080] +++: 심한 염증(컷바퀴의 1/2~전체에 걸쳐 발생)

[0081] [주입 시 통증]

[0082] 래트(수컷 SD계 8주령, 1군: 11마리)에 우레탄을 1.1 g/kg의 용량으로 복강내 투여한 후, 처치부 부근의 털을 깎고, 피부를 절개하여 대퇴 동맥 부근의 혈관을 노출하였다. 사전에 앞을 가늘게 한 PFA 튜브를, 앞은 후복벽(後腹壁) 동맥에 역행성으로 대퇴 동맥과의 분지 부분까지 약 2 cm 삽입하였다. 좌후부(左後部) 반힘줄모양근에 동심침 전극(26G)을 삽입하였다. 수술 종료 후, 래트는 약 37℃로 보온했다. 투여 전치(Baseline)를 30초간 측정 후, PFA 튜브를 통하여 투여 속도 0.8 mL/분으로 각 피험액을 50 μL 투여하고, 투여 개시 30초간의 근전도(EMG)를 측정하였다. 각 피험액은 투여 간격을 1시간 이상 두고 반복적으로 투여했다. 그리고, 피험액 투여 전 및 전체 피험액 투여 후에 1% 프로포폴 「마루이시」를 투여하고, 근 수축이 인정된 개체만을, 채용하였다. 근전도의 해석은 파워 랩(PowerLab)(16sp, ADInstruments)를 사용하여, 원시파형(raw waveform)을 정류화한 것을 적분함으로써 정량화했다(μV·s). 결과는 투여전 값을 100%로 했을 때의 비율로 나타낸다.

[0083] (실시에 1)

[0084] 주사용수에 글리신 0.06 g, 염화 나트륨 0.67 g, 0.1 M HCl 30 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.

[0085] 얻어진 제제의 pH는 2.0이었다. 이 제제를, 40℃에서 3개월 및 6개월 보존한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 바, pH는 모두 2.0, 유사 물질 C의 생성율은, 각각, 1.24%(3개월 보존 후), 2.52%(6개월 보존 후)였다.

[0086] (실시에 2)

[0087] 주사용수에 글리신 0.55 g, 염화 나트륨 0.50 g, 0.1M HCl 30 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.

[0088] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 40℃에서 3개월 및 6개월 보존한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 바, pH는 모두 3.0, 유사 물질 C의 생성율은, 각각, 0.77%(3개월 보존 후), 1.58%(6개월 보존 후)였다.

[0089] (참고예 1)

[0090] 주사용수에 글리신 4.58 g, 0.1 M HCl 30 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.

[0091] 얻어진 제제의 pH는 4.0이었다. 이 제제를, 실시예 1과 동일한 방법으로 3개월 및 6개월 보존한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 바, pH는 모두 4.0, 유사 물질 C의 생성율은, 각각, 2.81%(3개월 보존 후), 5.36%(6개월 보존 후)였다.

[0092] (비교예 1)

[0093] 시판 중인 로쿠로늄 제제(아세트산 완충액, 아세트산 이온으로서 0.15 M, pH 4.0)와 동일한 조성으로 한 점 이외에는, 실시예 1과 동일한 수순으로 조제한 제제를, 실시예 1과 동일한 방법으로 3개월 및 6개월 보존한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 바, pH는 모두 4.0, 유사 물질 C의 생성율은, 각각, 2.53%(3개월 보존 후), 5.46%(6개월 보존 후)였다.

[0094] 표 1에 이들 결과를 정리한 것을 나타낸다.

[0095] [표 1]

	조제시			40℃, 3개월 보존 후		40℃, 6개월 보존 후	
	pH	염산 농도 (M)	글리신 농도 (M)	유사물질 C의 생성율(%)	pH	유사물질 C의 생성율(%)	pH
실시예 1	2.0	0.03	0.007	1.24	2.0	2.52	2.0
실시예 2	3.0		0.073	0.77	3.0	1.58	3.0
참고예 1	4.0		0.61	2.81	4.0	5.36	4.0
비교예 1	4.0	-	-	2.53	4.0	5.46	4.0

[0096] 표 1의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, pH를 소정 범위로 함으로써, pH가 4.0인 경우와 비교하여, 유사 물질 C의 생성율을 현저하게 작게 할 수 있고, 안정성을 향상시킬 수 있는 것을 알았다.

[0098] 특히, 실시예 1, 2, 참고예 1을 비교하면, pH의 저하에 따라, 유사 물질 C의 생성율이 단순하게 저하되는 것이 아니라, 유사 물질 C의 생성율이 상승으로 전환하는 거동(舉動)을 나타낸 것은, 의외였다. 또한, 실시예에서는, pH의 변화가 없으며, 이 점에서도 안정성이 우수한 것을 알았다. 또한, 참고예 1과 비교예 1의 비교에 의해, 이와 같은 안정성은, 완충액의 종류에 의하지 않는 것도 알았다.

[0099] (실시예 3)

[0100] 주사용수에 글리신 1.17 g, 염화 나트륨 0.37 g, 0.1M HCl 45 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.

[0101] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 121℃에서 20분간 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정 한 바, pH는 3.0, 유사 물질 C의 생성율은 0.28%였다.

[0102] (실시예 4)

[0103] 실시예 2에서 얻어진 제제(pH 3.0)를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정 한 바, pH는 3.0, 유사 물질 C의 생성율은 0.23%였다.

[0104] (실시예 5)

[0105] 주사용수에 글리신 0.18 g, 염화 나트륨 0.64 g, 0.1M HCl 20 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.

[0106] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정 한 바, pH는 3.1, 유사 물질 C의 생성율은 0.23%였다.

[0107] (비교예 1)

[0108] 비교예 1에서 얻어진 제제(pH 4.0)를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정 한 바, pH는 4.0, 유사 물질 C의 생성율은 0.75%였다.

[0109] 표 2에 이들 결과를 정리한 것을 나타낸다.

[0110] [표 2]

	조제시			121℃에서 20분간, 열처리후	
	p H	염산 농도 (M)	글리신 농도 (M)	유사물질 C의 생성율 (%)	p H
실시예 3	3. 0	0. 0 4 5	0. 1 6	0. 2 8	3. 0
실시예 4		0. 0 3	0. 0 7 3	0. 2 3	3. 0
실시예 5		0. 0 2	0. 0 2 4	0. 2 3	3. 1
비교예 1	4. 0	-	-	0. 7 5	4. 0

[0111] 표 2의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, pH를 고정하고, 완충액의 농도를 변화시켜도, 유사 물질 C의 생성율을 현저하게 작게 할 수 있는 것을 알았다. 또한, 열처리를 행한 후조차도, pH의 변화를 억제할 수 있다.

[0112] (참고예 2)

[0113] 주사용수에 염화 나트륨 0.90 g, 0.1 M HCl 15 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.

[0114] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH를 측정 한 바, pH는 3.3이었다.

[0115] 표 3에, 참고예 2의 결과와 실시예 5의 결과를 정리한 것을 나타낸다.

[0116] [표 3]

	조제시			121℃에서 20분간, 열처리후	
	p H	염산 농도 (M)	글리신 농도 (M)	p H	
실시예 5	3. 0	0. 0 2	0. 0 2 4	3. 1	
참고예 2		0. 0 1 5	0	3. 3	

[0117] 표 3의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, 완충 작용이 없으면, 열처리에 의해 pH가 크게 변화하는 것이

확인되었다.

- [0120] (실시예 6)
- [0121] 주사용수에 글리신 0.55 g, 염화 나트륨 0.50 g, 0.1M HCl 51 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.
- [0122] 얻어진 제제의 pH는 2.5였다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 2.5, 유사 물질 C의 생성율은 0.10%였다.
- [0123] (실시예 7)
- [0124] 주사용수에 글리신 0.55 g, 염화 나트륨 0.50 g, 0.1M HCl 38 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.
- [0125] 얻어진 제제의 pH는 2.8이었다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 2.8, 유사 물질 C의 생성율은 0.14%였다.
- [0126] (실시예 8)
- [0127] 주사용수에 글리신 0.55 g, 염화 나트륨 0.50 g, 0.1M HCl 27 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.
- [0128] 얻어진 제제의 pH는 3.2였다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 3.2, 유사 물질 C의 생성율은 0.27%였다.
- [0129] (실시예 9)
- [0130] 주사용수에 글리신 0.55 g, 염화 나트륨 0.50 g, 0.1M HCl 21 g, 로쿠로늄 브롬화물 1.0 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 100 mL로 조절하였다.
- [0131] 얻어진 제제의 pH는 3.5였다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 3.5, 유사 물질 C의 생성율은 0.31%였다.
- [0132] 표 4에 이들 결과를 정리한 것을 나타낸다. 그리고, 표 4에서는, 참고를 위해, 이미 표 2에 기재된 실시예 4 및 비교예 1의 결과도 함께 기재하고 있다.
- [0133] [표 4]

	조제시			121℃에서 20분간, 열처리후	
	pH	염산 농도 (M)	글리신 농도 (M)	유사물질 C의 생성율 (%)	pH
실시예 6	2.5	0.051	0.073	0.10	2.5
실시예 7	2.8	0.038		0.14	2.8
실시예 4	3.0	0.03		0.23	3.0
실시예 8	3.2	0.027		0.27	3.2
실시예 9	3.5	0.021		0.31	3.5
비교예 1	4.0	-	-	0.75	4.0

- [0134]
- [0135] 표 4의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, pH를 변동시켜도, 소정의 pH 범위 내이면, 유사 물질 C의 생성율을 현저하게 작게 할 수 있는 것을 알았다. 또한, pH의 변동에 의해, pH의 변화에 큰 차이는 없고, pH의 변화를 현저하게 억제할 수 있다.
- [0136] (실시예 10)
- [0137] 주사용수에 0.1 M 염산 15 g, 염화 나트륨 0.45 g, 프탈산 수소 칼륨 0.42 g, 로쿠로늄 브롬화물 0.50 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 50 mL로 조절하였다.
- [0138] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 3.0, 유사 물질 C의 생성율은 0.25%였다.
- [0139] (실시예 11)
- [0140] 주사용수에 염화 나트륨 0.45 g, 시트르산 수화물 0.34 g, 0.1 M 수산화나트륨 용액 2.46 g, 로쿠로늄 브롬화물

0.50 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 50 mL로 조절하였다.

[0141] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 3.0, 유사 물질 C의 생성율은 0.19%였다.

[0142] (실시예 12)

[0143] 주사용수에 염화 나트륨 0.45 g, 타르타르산 0.23 g, 0.1 M 수산화나트륨 용액 2.50 g, 로쿠로늄 브롬화물 0.50 g을 가하고 용해시키고, 주사용수로 용적을 50 mL로 조절하였다.

[0144] 얻어진 제제의 pH는 3.0이었다. 이 제제를, 실시예 3과 동일한 방법으로 열처리한 후, pH 및 유사 물질 C의 생성율을 측정할 때, pH는 3.0, 유사 물질 C의 생성율은 0.28%였다.

[0145] 표 5에 이들 결과를 정리한 것을 나타낸다. 그리고, 표 5에서는, 참고를 위하여, 이미 표 2에 기재된 비교예 1의 결과도 함께 기재하고 있다.

[0146] [표 5]

	조제시		121℃에서 20분간, 열처리후	
	pH	완충액	유사물질 C의 생성율 (%)	pH
실시예 10	3.0	염산-프탈산 칼륨	0.25	3.0
실시예 11		시트르산-수산화나트륨	0.19	3.0
실시예 12		타르타르산-수산화나트륨	0.28	3.0
비교예 1	4.0	아세트산-아세트산나트륨	0.75	4.0

[0147] 표 5의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, 소정의 pH 범위 내이면, 각종 완충액에 있어서도, 열처리 후에 있어서의 유사 물질 C의 생성율을 현저하게 작게 할 수 있고, pH의 변동도 현저하게 억제할 수 있는 것을 알았다.

[0149] [혈관 자극성의 평가]

[0150] 실시예 6에서 얻어진 로쿠로늄 제제(pH 2.5) 및 시판 중인 로쿠로늄 제제[상품명: 에스라스(등록상표) 정주 50 mg/5.0 mL, 아세트산 완충액, 아세트산 이온으로서 0.15 M, pH 4.0](비교예 2)의 각각에 대하여, 혈관 자극성을 평가했다.

[0151] 결과를 표 6에 나타낸다.

[0152] [표 6]

처방	식별 번호	소견	투여후 시간(day)									
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	
실시예 6	1	혈전	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		염증	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	혈전	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		염증	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	혈전	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		염증	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
비교예 2	4	혈전	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		염증	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	혈전	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
		염증	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	6	혈전	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		염증	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[0153] 표 6의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, 시판품인 비교예 2보다 pH의 값을 낮게 해도, 혈관 자극성은 인정되지 않았다. 따라서, 본 발명에서는, 혈관에 자극을 주지 않고, 로쿠로늄의 안정성을 향상시킬 수 있는 것을 알 수 있다.

[0155] [주입 시 통증의 평가]

[0156] 실시예 2에서 얻어진 로쿠로늄 제제(pH 3.0), 실시예 6에서 얻어진 로쿠로늄 제제(pH 2.5), 및 비교예 2의 각각에 대하여, 주입 시 통증을 평가했다.

[0157] 결과를 표 7 및 도 1에 나타낸다.

[0158] [표 7]

처방	적분근전도값(투여전 값에 대한 비율)	
	%	표준오차
실시예 2	104.8	3.8
실시예 6	167.9	29.5
비교예 2	309.0	51.2

[0159]

[0160]

표 7의 결과로부터 밝혀진 바와 같이, 실시예 2 및 6의 로쿠로늄 제제는, 시판품에 비해, 주입 시 통증을 통계학적으로 유의차가 인정될수록 현저하게 억제할 수 있는 것을 알았다. 따라서, 본 발명에서는, 주입 시 통증을 주지 않고, 로쿠로늄 제제를 안정화할 수 있는 것을 알 수 있다.

[0161]

[산업상 이용가능성]

[0162]

본 발명에서는, 근이완제 등으로서 유용한 로쿠로늄 제제의 안정성(보존 안정성 등)을 향상시킬 수 있다.

도면

도면1

