

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2012 年 9 月 7 日(07.09.2012)



(10) 国際公開番号
WO 2012/118194 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/728 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61M 5/28 (2006.01)
A61K 47/16 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/055427
- (22) 国際出願日: 2012 年 3 月 2 日(02.03.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2011-045773 2011 年 3 月 2 日(02.03.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 電気化学工業株式会社(DENKI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1038338 東京都中央区日本橋室町 2 丁目 1 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 能見 健司 (NOHMI, Kenji) [JP/JP]; 〒1948560 東京都町田市旭

町 3-5-1 電気化学工業株式会社 中央研究所内 Tokyo (JP). 島田 賢太郎(SHIMADA, Kentaro) [JP/JP]; 〒1948560 東京都町田市旭町 3-5-1 電気化学工業株式会社 中央研究所内 Tokyo (JP). 守川 忠志 (MORIKAWA, Tadashi) [JP/JP]; 〒1948560 東京都町田市旭町 3-5-1 電気化学工業株式会社 中央研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: S K 特許業務法人, 外(SK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM et al.); 〒1508512 東京都渋谷区桜丘町 2 6-1 セルリアンタワー 1 5 階 Tokyo (JP).

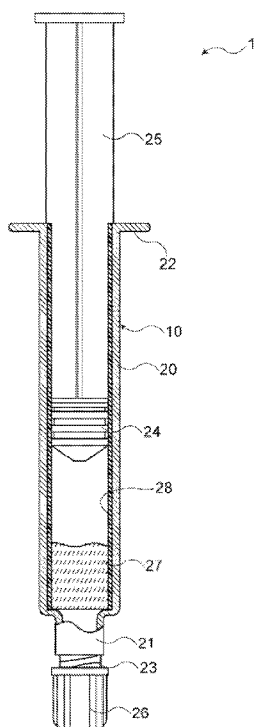
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT,

[続葉有]

(54) Title: PRE-FILLED SYRINGE FILLING SYRINGE HAVING RESIN BARREL WITH AQUEOUS SOLUTION CONTAINING HYALURONIC ACID OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 樹脂製バレルを有するシリンジ内にヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を充填してなるプレフィルドシリンジ

[図1]



(57) Abstract: Provided is a pre-filled syringe that can stably store a highly-pure sodium hyaluronate aqueous solution that fills the inside of a resin barrel. Provided is a pre-filled syringe that fills a syringe having a resin barrel with an aqueous solution containing hyaluronic acid or a salt thereof. Moreover, the aqueous solution containing hyaluronic acid or a salt thereof contains a divalent soluble iron content of no greater than 5 ppb, and contains at least one additive selected from the group consisting of a metal thiosulfate, a metal thiocyanate, a thiourea, a thiosemicarbazide, a thioketone, and a sulfide.

(57) 要約: 樹脂製バレル内に充填した高純度のヒアルロン酸ナトリウム水溶液を安定して保存できるプレフィルドシリンジを提供する。樹脂製バレルを有するシリンジ内にヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を充填してなるプレフィルドシリンジが提供される。なお、上記のヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液は、2価の溶解性鉄を5 ppb以下の含有率で含有し、チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる1種以上の添加物を含有する。



QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

樹脂製バレルを有するシリンジ内にヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を充填してなるプレフィルドシリンジ

技術分野

[0001] 本発明は、樹脂製バレルを有するシリンジ内にヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を充填してなるプレフィルドシリンジに関する。

背景技術

[0002] ヒアルロン酸とは、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の二糖単位が連結して構成されている多糖として知られている。ヒアルロン酸は、一般的に医薬品・化粧品・食品等の原材料として使用されている。ヒアルロン酸の生産方法としては、鶏の鶏冠等からの抽出物により製造する方法や、微生物を用いた発酵法により生産する方法がある。

[0003] 例えば、特許文献1にはストレプトコッカスズーエピデミカスを用いて、発酵法によりヒアルロン酸を生産したことが記載されている。また、特許文献2にはストレプトコッカス・エクイ(ATCC9527)を用いて、発酵法によりヒアルロン酸粉末を生産したことが記載されている。

[0004] 一方、プレフィルドシリンジは、医薬組成物を充填した状態で保管、流通されるため、生産工場での充填から投与まで数年程度にわたることがある。そのため、長期安定性を備えることが必要なのは言うまでもないが、投与する際に、不純物の混入を目視で判断でき、医薬組成物の安全性を確認できるものが求められる。そのため、バレルを構成する材質は高度に透明であることが要求され、従来のプレフィルドシリンジでは、透明性を確保できるガラス製のバレルが多用されていた。

[0005] しかし、ガラス製のバレルでは、比較的簡単に割れを生じ、廃棄の際に他の部品と分別する必要があるため、まとめて焼却処理することが不可能であり、しかも、対価も高くなることから、バレルが樹脂製であることが望まれている。

る。近年になって、ガラス製バレルに匹敵する透明性を有する樹脂が出現したこともあって、樹脂製バレルへの移行が徐々に進みつつある。

[0006] 例えば、特許文献3には樹脂製バレルと、このバレル内に褶動自在に挿入されたガスケットと、このガスケットに取り付けられたプランジャーと、を有するシリンジに、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液が充填されたプレフィルドシリンジが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平9－56394号公報

特許文献2：特公平7－2117号公報

特許文献3：国際公開第2010／064667号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] しかしながら、特許文献1及び特許文献2の生産方法で得られたヒアルロン酸ナトリウム水溶液を、特許文献3の樹脂製バレルを有するシリンジに充填した場合、一般的なガラス製バレルを有するシリンジに充填した場合に比べて、何故か長期間保存した場合にヒアルロン酸ナトリウム水溶液の粘度又は安定性が低下しやすいという問題があった。

[0009] 本発明は上記事情に鑑みてなされたものであり、樹脂製バレル内に充填した高純度のヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を安定して保存できるプレフィルドシリンジ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

[0010] 本発明者らは、ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液に含まれる不純物に関する研究を行った結果、COP樹脂をはじめとする樹脂製バレルはガラス製バレルに比べて紫外線を透過しやすいため、紫外線によるヒアルロン酸ナトリウム水溶液の粘度又は安定性の低下することを初めて見出した。また、本発明者らは、驚くべきことに、COP樹脂をはじめとする樹脂製バレル

を用いた場合にも、ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液にチオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類などを添加した場合には、ヒアルロン酸ナトリウム水溶液の粘度又は安定性が顕著に回復することも見出し、本発明を完成した。

[0011] すなわち、本発明によれば、樹脂製バレルを有するシリンジ内にヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を充填してなるプレフィルドシリンジが提供される。なお、上記のヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液は、チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる１種以上の添加物を含有する。

[0012] このプレフィルドシリンジによれば、ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液にチオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類などを添加しているため、COP樹脂をはじめとする樹脂製バレルを用いているにも関わらずヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液の粘度又は安定性の低下が起こりにくい。その結果、このプレフィルドシリンジによれば、紫外線が透過しやすい樹脂製バレルを用いた場合にも、樹脂製バレル内に充填した高純度のヒアルロン酸ナトリウム水溶液を安定して保存できる。

[0013] また、本発明によれば、ヒアルロン酸又はその塩と、チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる１種以上の添加物と、を含有する、樹脂製バレルを有するシリンジ充填用ヒアルロン酸組成物が提供される。

[0014] このヒアルロン酸組成物によれば、ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液にチオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類などを添加しているため、COP樹脂をはじめとする樹脂製バレルに充填した場合にもヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液の粘度又は安定性の低下が起こりにくい。その結果、このヒ

アルロン酸組成物によれば、紫外線が透過しやすい樹脂製バレルを用いた場合にも、樹脂製バレル内に充填した高純度のヒアルロン酸ナトリウム水溶液を安定して保存できる。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、ヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液が、チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる１種以上の添加物を含有するため、樹脂製バレル内に充填した高純度のヒアルロン酸ナトリウム水溶液を安定して保存できる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図１は、本発明の実施形態に係るプレフィルドシリンジの概略図である。

[図2]図２は、Ｌ-メチオニンを含む水溶液に、ヒアルロン酸ナトリウム粉末を添加したときの、極限粘度残存率の変化を表したグラフである。

発明を実施するための形態

[0017] 以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて説明する。尚、すべての図面において、同様な構成要素には同様の符号を付し、適宜説明を省略する。

[0018] <プレフィルドシリンジの概要>

図１は、本発明の好適な実施形態であるプレフィルドシリンジの概略図である。本実施形態に係るプレフィルドシリンジ１は、基本的に従来のプレフィルドシリンジの構成をそのまま採用することができ、図１に示すように、先端部に先端開口部２１が設けられたバレル２０と、バレル２０内を液密かつ気密に摺動可能なガスケット２４と、ガスケット２４の後端部に取り付けられたプランジャー２５とを備えるシリンジ１０と、バレル２０の先端開口部２１を封止するキャップ部材２６と、シリンジ１０の内部に収納された医薬組成物２７とから構成される。そして、バレル２０の内周面には、シリコーンオイルを噴霧することによって形成されたシリコーン膜２８が設けられ

ている。

[0019] <バレル>

バレル 20 は、図 1 に示すように、筒状体であり、先端には、注射針を取付けるための先端開口部 21 が設けられており、後端には、医薬組成物注入操作時に指をかけるための一対のフランジ 22 が対向して設けられている。

[0020] また、バレル 20 の先端開口部 21 には、後述する封止部材であるキャップ部材 26 が取り付けられる。なお、キャップ部材 26 ではなく注射針（図示せず）を直接取り付けてもよい。本実施形態では、先端開口部 21 の外周面には、キャップ部材 26 または注射針を取り付けるための螺合部 23 が設けられている。

[0021] バレル 20 は、充填されている医薬組成物 27 の目視による検査を可能にするために、透明な樹脂材料により形成されている。バレル 20 の形成材料としては、特に限定しないが、光透過性、強度または寸法精度の面から、例えば、ポリスチレン、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリ（４－メチルペンテンー１）、ポリビニルアルコール、アクリル樹脂、アクリルニトリル－ブタジエーン－スチレン共重合体、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、環状ポリオレフィン、環状オレフィンコポリマーのような各種樹脂が挙げられる。

[0022] その中でも、内容物の目視検査の効率および精度を向上させる観点から、特に透過性に優れた環状オレフィンポリマー（COP）または環状オレフィンコポリマー（COC）が好ましい。このような樹脂としては、日本ゼオン株式会社から Zeonex（登録商標）のもとに市販されている熱可塑性飽和ノルボルネン系樹脂組成物であって、特に熱可塑性飽和ノルボルネン系樹脂にそれと非相溶であるゴム質重合体等の配合剤を分散させたものが好ましい。

[0023] <ガスケット>

ガスケット 24 は、特に材料を限定しないが、気密性を維持するために、ゴム、熱可塑性エラストマー等の弾性体により形成されることが好ましい。な

かでも、オートクレーブ滅菌における寸法変化の少ないブチルゴムを主原料とすることが特に好ましい。ブチルゴムとしては、架橋性、接着性などを改善するために塩素化や臭素化を施した、ハロゲン化ブチルゴムを使用することもできる。もっとも、医療用器具として使用が許容され、従来からシリンジのガスケットの形成材料として使用されているものであれば、特に限定されない。また、ガスケットの表面材料としては、特に限定するものではないが、例えばコスト低減の観点からはテトラフルオロエチレン樹脂フィルムや超高分子量ポリエチレンフィルムによる表面加工をしていないものが好ましい。なお、ガスケットが固着する可能性をより低減するため、ガスケット表面にシリコンオイルを塗布することもできる。

[0024] <プランジャー>

また、プランジャー25は、ガスケット24をバレル20内で摺動させるに必要な押し込み力および曲げに耐え得る強度を備えていれば十分であり、例えばポリエチレンやポリプロピレン等の硬質プラスチック材料からなるものが挙げられるが、医療用器具として使用が許容され、従来からプランジャーの形成材料として使用されているものであれば、特に限定されない。

[0025] <キャップ部材>

キャップ部材26は、バレル20の先端開口部21に密着し、先端開口部21を気密にシールするものであり、ブチルゴム、高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリエチレンテレフタレート等の弾性体または硬質樹脂からなるものを使用できるが、医療用器具として使用が許容され、従来からキャップ部材の形成材料として使用されているものであれば、特に限定されない。本実施形態では、キャップ部材26の内周面に、バレル20の先端開口部21の外周面に形成された螺合部23と螺合する雌ねじ部が形成されている。

[0026] <シリコン膜>

バレル20の内周面には、後述する所定の動粘度のシリコンオイルを噴霧することによって形成されたシリコン膜28が設けられている。バレル内

周面に塗布されシリコン膜28を形成するシリコンオイルは、基本的にはポリジメチルシロキサンであるが、潤滑性を損なわない範囲で側鎖や末端が置換されたポリジメチルシロキサンを用いることができる。具体的には、ポリメチルフェニルシロキサンやポリメチルヒドロジェンシロキサンなどがあげられる。シリコンオイルには、必要に応じて各種添加剤を配合してもよい。

[0027] <充填剤>

充填剤として使用する医薬組成物27として、ヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液が充填される。上記構成のシリンジ10は、ヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液のような高粘度の医薬組成物を充填するのに特に適している。例えば、上記構成のシリンジ10に充填されているヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液は、チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる1種以上の添加物を含む。このような組成からなるヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液は、後述する実施例で実証されているように、保存後の極限粘度残存率が高いため、物理的な安定性に優れている。また、長期保存後または長期時間経過後にも粘度や品質の低下が生じにくく、例えばプレフィルドシリンジとしてシリンジ内にあらかじめ充填する医薬組成物として好適である。

[0028] 上記のチオ硫酸金属塩類は、例えばチオ硫酸カリウムまたはチオ硫酸ナトリウム等であってもよい。上記のチオシアン酸金属塩類は、例えばチオシアン酸カリウムまたはチオシアン酸ナトリウム等であってもよい。上記のチオケトン類は、例えばチオペンタール等であってもよい。上記のスルフィド類は、例えばL-メチオニンまたはD-メチオニン等であってもよい。上記のチオ尿素類は、 $R-N-C(=S)-N-R$ の構造を有する化合物であり、例えば $H_2N-C(=S)-NH_2$ であってもよい。上記のチオセミカルバジド類は、 $R-N-C(=S)-NH-N-R$ の構造を有する化合物であり、例えば $H_2N-C(=S)-NH-NH_2$ であってもよい。ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液の安定性をより向上させるという観点か

らは、Ｌ－メチオニンまたはチオ硫酸ナトリウムが好ましい。

[0029] 上記の 5 p p b 以下は、例えば 0.001、0.01、0.1、0.5、1、2、4、または 5 p p b であってもよい。またこの含有率は、ここで例示した値以下、またはいずれか 2 つの値の範囲内であってもよい。この含有率は、ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液の安定性を向上させるという観点からは、より少ない方が好ましい。

[0030] 本実施形態で用いるヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液に含まれる、上記の還元剤の含有率は、例えば 5、10、30、50、100、150、300、500、800、1000、1500、2000、5000 または 10000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であってもよい。またこの含有率は、ここで例示したいずれか 2 つの値の範囲内であってもよい。ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液の安定性をより向上させるという観点からは、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上が好ましく、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上がより好ましい。またこの含有率は、生産コスト低減、または操作性向上の観点からは 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下が好ましく、1500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下がより好ましい。

[0031] 本実施形態で用いるヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液に含まれる、ヒアルロン酸ナトリウムまたはその塩の平均分子量は、例えば 50 万、80 万、100 万、150 万、180 万、200 万、250 万、300 万、500 万、または 800 万であってもよい。この平均分子量は、ここで例示したいずれか 2 つの値の範囲内であってもよい。ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液の粘性をより向上させるという観点からは、100 万以上が好ましく、150 万以上がより好ましい。粘性の高いヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液は、関節症治療用の注射剤として使用した場合、患部での滞留性に優れている。ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液に含まれるヒアルロン酸ナトリウムの平均分子量は、極限粘度を測定した後、L a u r e n t の式 (LAURENT et al., Biochim Biophys Acta. 1960 Aug 26;42:476-485.) を用いて算出することができる。

[0032] 本実施形態で用いるヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液に含まれる、ヒアルロン酸またはその塩の含有量は、例えば、0.1、1、5、8、9、10、11、12、15、または 20 mg/mL であってもよい。この含有量は、ここで例示し

たいずれか2つの値の範囲内であってもよい。治療効果、または注射剤等に使用する際の操作性の観点からは、5と15mg/mLの値の範囲内が好ましく、8と12mg/mLの値の範囲内がより好ましい。

[0033] 本実施形態で用いるヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液のpHは、例えば5.5、6、6.5、6.8、7、7.8、8、8.5、または9であってもよい。このpHは、ここで例示したいずれか2つの値の範囲内であってもよい。安定性の観点からは、6.5と8の値の範囲内が好ましく、6.8と7.8の値の範囲内がより好ましい。

[0034] 本明細書において「ヒアルロン酸の塩」とは、例えばヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウム、ヒアルロン酸亜鉛、ヒアルロン酸カルシウム、またはヒアルロン酸アンモニウムであってもよい。この中でも、所望の粘性、または関節症への治療効果が期待できるという観点からは、ヒアルロン酸ナトリウムが好ましい。ヒアルロン酸ナトリウムの化学名は、例えば[→3)-2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-sodium glucopyranosyluronate-(1→]n(IUPAC)で表すことができる。

[0035] 本明細書において「2価の溶解性鉄」とは、溶解性の状態にある鉄で2価のものである。Fe²⁺や2価鉄と表記することもできる。

[0036] <医薬組成物>

本実施形態のプレフィルドシリンジにおいて、シリンジ中にあらかじめ充填する医薬組成物は、ヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液である。この場合、上記医薬組成物は安定性に優れたヒアルロン酸またはその塩を含む水溶液を含むため、長期保存後にも粘度や品質の低下が生じにくい。また、例えば関節内またはその周辺に投与した場合に、患部に長時間または所望の時間滞留することができる。この医薬組成物の剤形は、関節等の患部へ直接投与することができるという観点からプレフィルドシリンジの形の注射剤が採用される。この医薬組成物は投与形態に合わせて、緩衝剤（例えば、リン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩酸リドカイン、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレ

ングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）、酸化防止剤などと配合してもよい。またこの医薬組成物は、添加剤としてリン酸水素ナトリウム、結晶リン酸二水素ナトリウム、塩化ナトリウムを含んでいてもよい。調整された医薬組成物は、例えばヒトや哺乳動物（例えばラット、マウス、ウサギ、イヌ、サル、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコなど）に対して投与することができる。なお医薬組成物には、予防を目的として使用される組成物を含む。

[0037] この医薬組成物の投与方法は被験者の年齢、症状、患部等により適宜選択することができる。変形性膝関節症の治療に使用する場合には、例えば、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与することができる。または、症状の維持を目的とする場合は、2～4週間隔で投与することができる。また肩関節周囲炎の治療に使用する場合には、例えば、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包、または上腕二頭筋長頭腱腱鞘）内に投与することができる。また関節リウマチにおける膝関節痛の治療に使用する場合には、例えば、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与することができる。また、適切な化学療法薬と併用で投与してもよい。

[0038] この医薬組成物の薬理作用としては、例えば、a)ヒアルロン酸塩が軟骨組織に結合し表面を被覆することによる粘弾性もしくは潤滑作用、b)軟骨基質の安定化による関節軟骨保護作用(変性抑制作用、修復作用等)、c)炎症性細胞及び滑膜細胞の表面を被覆することによる、もしくは発痛増強物質の産生抑制等による鎮痛作用、またはd)滑膜及び軟骨変性を伴う関節炎と密接な関わりをもつ滑膜細胞、軟骨細胞、もしくは好中球やマクロファージといった炎症性細胞に影響を及ぼして発現される炎症作用、を挙げることができる。これら作用により、例えば疼痛の軽減、または日常生活活動や関節可動域の改善が期待される。

[0039] 以上、図面を参照して本発明の実施形態について述べたが、これらは本発明の例示であり、上記以外の様々な構成を採用することもできる。

実施例

[0040] 以下、本発明を実施例によりさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0041] <実施例 1>

以下の手順で、ヒアルロン酸Na水溶液を調整した。まず、グルコース5%、リン酸第1カリウム0.2%、ポリペプトン1.0%、酵母エキス0.5%からなる培地1リットルを加熱殺菌後、ストレプトコッカス・エキF M-100（微工研条寄第9027号）を接種した。空気を1vvmで通気しながら、攪拌200回転/分、温度33℃、pH8.5（20%水酸化ナトリウムの自動滴下によるコントロール）で20時間培養した。この液を菌体ろ過装置によりろ過し、水に対して12時間透析して透析膜内のヒアルロン酸溶液を回収した。回収容器は、鉄の混入を防ぐため、内表面がガラス製のものを用いた。ここに塩化ナトリウムを2.5%となるように添加し、エタノールをヒアルロン酸溶液の2倍量加えてヒアルロン酸Naを沈殿させた。沈殿をエタノールで5回洗浄し、不純物を十分に洗い流してから40℃で10時間風乾し、ヒアルロン酸Naの粉末を得た。

[0042] 次に、得られたヒアルロン酸Na粉末を、2mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に溶解し、ヒアルロン酸Naをそれぞれ5、8、10、12、15mg/mL含むヒアルロン酸Na水溶液を得た。さらに、極限粘度を測定し、Laurentの式を用いてヒアルロン酸Naの分子量を求めた結果、253万であった。

[0043] <比較例 1>

実施例1に記載の手順でストレプトコッカス・エキF M-100を培養し、特許文献3（特開2008-280430）の実施例1に記載の手順と同様の手順で、ヒアルロン酸Na水溶液を精製した。具体的には、まず、グルコース5%、リン酸第1カリウム0.2%、ポリペプトン1.0%、酵母エキス0.5%からなる培地1リットルを加熱殺菌後、ストレプトコッカス・エキF M-100を接種した。空気を1vvmで通気しながら、攪拌200

回転／分、温度 33℃、pH 8.5（20%水酸化ナトリウムの自動滴下によるコントロール）で20時間培養した。培養液を、イオン交換水を用いて10倍に希釈し、その2.5L水溶液に活性炭（武田薬品社製の白鷺RW50-T）を5g、パーライト（三井金属鉱業株式会社のロカヘルプ#409）を30g添加して1時間処理し、ヌッチェを用いて濾過した。この操作を2回繰り返して培地中の有機成分を除去し、ヒアルロン酸Na含有液を調整した。次に、内径15mm、高さ300mmのクロマトカラムに三菱化学社製ダイアイオンCR11を68ml充填し、樹脂を再生した。このクロマトカラムに上記ヒアルロン酸Na含有液2.5Lを、SV=18（1200ml/hr）で通液した。クロマトカラム通過液1Lに食塩2gを溶解し、pH7に調整後、2-プロパノールで析出を行い、40℃で真空乾燥し、ヒアルロン酸Naの粉末を得た。

[0044] 次に、得られたヒアルロン酸Na粉末を、2mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に溶解し、ヒアルロン酸Naをそれぞれ5、8、10、12、15mg/mL含むヒアルロン酸Na水溶液を得た。さらに、極限粘度を測定し、Laurentの式を用いてヒアルロン酸Naの分子量を求めた結果、240万であった。

[0045] <評価例1>

（1）溶解性鉄の分析

実施例1および比較例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を、2mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に溶解し、ヒアルロン酸Naを5、8、10、12、または15mg/mL含有するヒアルロン酸Na水溶液をそれぞれ調製した（No.1~10）。次に、それぞれの水溶液について、鉄量2価の溶解性鉄量、2価および3価の溶解性鉄量、および全鉄量を下記（1-1）~（1-3）の手順で測定した。全鉄量には溶解性および不溶解性の鉄量を含む。鉄量2価の溶解性鉄量、2価および3価の溶解性鉄量、および全鉄量の検出限界は、5ppbであった。

[0046] （1-1）2価の溶解性鉄の分析方法

- a) ヒアルロン酸Na水溶液2.75gをサンプル瓶に分取する。
- b) チオシアン酸カリウム溶液0.1mL、1,10-フェナントロリン溶液0.05mLを添加して混合する。
- c) 約10mLに希釈した後、約10分間放置する。
- d) クロロホルム5mLを加えた後、密栓する。5分間振り混ぜ、抽出する。
- e) 静置後、クロロホルム相を4mL分取し、別のサンプル瓶に移す。
- f) ホットプレート上で蒸発乾固した後、濃硝酸0.5mLを加え酸分解する。
- g) 希硝酸(1+100)2mLを加え、残分を溶解する。
- h) ICP発光分析でFeを定量する。

[0047] (1-2) 2価および3価の溶解性鉄の分析方法

- a) ヒアルロン酸Na水溶液2.75gをサンプル瓶に分取する。
- b) 塩酸ヒドロキシルアミン溶液0.2mLを添加する。
- c) 1,10-フェナントロリン溶液0.2mL、チオシアン酸カリウム溶液0.5mLを添加する。
- d) 約10mLに希釈した後、約10分間放置する。
- e) 4-メチル-2-ペンタノン5mLを加えた後、密栓する。1分間振り混ぜ、抽出する。
- f) 静置後、4-メチル-2-ペンタノン相を4mL分取し、別のサンプル瓶に移す。
- g) ホットプレート上で蒸発乾固した後、濃硝酸0.5mLを加え酸分解する。
- h) 希硝酸(1+100)2mLを加え、残分を溶解する。
- i) ICP発光分析でFeを定量する。

[0048] (1-3) 全鉄の分析方法

- a) ヒアルロン酸Na水溶液2.75gをサンプル瓶に分取する。
- b) HCl(1+1)0.1mLを加えホットプレートで加熱する。

c) 上記(1-2) 2価および3価の溶解性鉄の分析方法のb)以降の操作を行う。

[0049] (1-4) 鉄量の分析結果

上記(1-1)～(1-3)の分析結果を表1に示す。

[0050] [表1]

No.	ヒアルロン酸Na 濃度(mg/mL)	2価の溶解性鉄量 (ppb)	溶解性鉄量 (2価+3価)(ppb)	全鉄量(ppb)
1	実施例1	5	検出されず	検出されず
2		8	検出されず	検出されず
3		10	検出されず	検出されず
4		12	検出されず	検出されず
5		15	検出されず	検出されず
6	比較例1	5	6	20
7		8	9	29
8		10	11	35
9		12	15	43
10		15	17	53

[0051] (2) 極限粘度測定

2 mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に対して、実施例1または比較例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を、ヒアルロン酸Na濃度が10 mg/mLとなるようにそれぞれ溶解した(No. 11～12)。さらに、80°Cで24時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率(%)を測定した結果を表2に示す。なお、極限粘度は第十五改正日本薬局方第二追補「精製ヒアルロン酸ナトリウム」の粘度の項の記載に従い測定した。その結果を表2に示す。

[0052] [表2]

No.		保存前極限粘度 (dL/g)	保存後極限年度 (dL/g)	極限粘度残存率(%)
11	実施例1	35.6	26.8	75.3
12	比較例1	34.1	18.2	53.4

[0053] 2 mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に対

して、表3に示すように塩化鉄(II) (FeCl_2) を溶解した(No.13~19)。次に、それぞれの水溶液に実施例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を、ヒアルロン酸Na濃度が10mg/mLとなるように溶解した。さらに、80°Cで24時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率(%)を測定した。その結果を表3に示す。

[0054] [表3]

No.	塩化鉄(II) 添加濃度 (ppb)	塩化鉄(II)に含まれる 2価の溶解性鉄濃度 (ppb)	保存前 極限粘度 (dL/g)	保存後 極限粘度 (dL/g)	極限粘度 残存率(%)
13	0	0	35.6	26.8	75.3
14	2.3	1	35.6	24.2	68.0
15	4.5	2	35.6	22.1	62.1
16	11.3	5	35.6	19.3	54.2
17	15.9	7	35.6	18.9	53.1
18	22.7	10	35.6	18.7	52.5
19	113	50	35.6	17.0	47.8

[0055] 2mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に対して、表4に示すように塩化鉄(III) (FeCl_3) を溶解した(No.20~22)。次に、それぞれの水溶液に実施例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を、ヒアルロン酸Na濃度が10mg/mLとなるように溶解した。さらに、80°Cで24時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率(%)を測定した。その結果を表4に示す。

[0056] [表4]

No.	塩化鉄(III) 添加濃度 (ppb)	塩化鉄(III)に含まれる 3価の溶解性鉄濃度 (ppb)	保存前 極限粘度 (dL/g)	保存後 極限粘度 (dL/g)	極限粘度残存率(%)
20	0	0	35.6	26.8	75.3
21	29.0	10	35.6	26.2	73.6
22	290	100	35.6	26.9	75.6

[0057] 以上の結果から、1) 実施例1に記載の方法を用いれば、2価の溶解性鉄の混入量が5ppb以下のヒアルロン酸Na水溶液を調整できること、2) 2価の溶解性鉄によって、ヒアルロン酸Na水溶液の保存後の極限粘度が低下すること、3) 3価の溶解性鉄は、ヒアルロン酸Na水溶液の保存後の極

限粘度に影響を与えないこと、がわかった。

[0058] <評価例 2>

2 mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に対して、表5に示すように各種添加物を溶解した (No. 23~34)。次に、それぞれの水溶液に実施例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を、濃度が10 mg/mLとなるように溶解した。さらに、80°Cで24時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率(%)を測定した。なお、上記添加物のうち、グリシン、L-アスパラギン酸Na、精製白糖は非還元性の化合物である。L-メチオニン、チオ硫酸Na、臭化Na、亜硫酸水素Na、硫化Na、チオグリコール酸Na、ブドウ糖、およびアスコルビン酸は還元性の化合物である。

[0059] [表5]

No.	添加物	添加物濃度 (μ g/mL)	保存前 極限粘度 (dL/g)	保存後 極限粘度 (dL/g)	極限粘度残存 率(%)
23	なし	0	35.6	26.7	75.0
24	L-メチオニン	1000	35.6	29.6	83.1
25	チオ硫酸Na	1000	35.6	27.8	78.1
26	グリシン	1000	35.6	26.6	74.7
27	L-アスパラギン酸Na	1000	35.6	26.6	74.7
28	臭化Na	1000	35.6	25.7	72.2
29	亜硫酸水素Na	1000	35.6	14.6	41.0
30	硫化Na	1000	35.6	9.0	25.3
31	チオグリコール酸Na	1000	35.6	9.7	27.2
32	ブドウ糖	1000	35.6	14.6	41.0
33	精製白糖(ショ糖)	1000	35.6	26.5	74.4
34	アスコルビン酸Na	1	35.6	24.0	67.4

[0060] ・添加剤

L-メチオニン：和光純薬社、133-01602

チオ硫酸Na：和光純薬社、190-13845

グリシン：和光純薬社、036435

L-アスパラギン酸Na：和光純薬社、193-01262

臭化Na：和光純薬社、193-01505

亜硫酸水素Na：和光純薬社、190-01375

硫化Na：和光純薬社、197-03362

チオグリコール酸Na：和光純薬社、590-11762

ブドウ糖：和光純薬社、076-05705

精製白糖（ショ糖）：和光純薬社、196-13705

アスコルビン酸Na：和光純薬社、196-01252

[0061] 以上の結果、実施例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を溶解させた水溶液は、L-メチオニンまたはチオ硫酸Naを含有させると、ヒアルロン酸Na水溶液の安定性が向上することがわかった。また、L-メチオニンおよびチオ硫酸Naと同じく還元性の性質を有する化合物であっても、亜硫酸水素Na、硫化Na、チオグリコール酸Na、ブドウ糖、およびアスコルビン酸を含有させた場合には、むしろ安定性が低下していた。

[0062] <評価例3>

2 mMリン酸バッファーおよび0.9%塩化ナトリウムを含む水溶液に対して、表6に示すように各種添加物を溶解した（No. 35~41）。さらに、それぞれの水溶液に塩化鉄（II）を11.3 ppb（2価の溶解性鉄として5 ppb）添加した。次に、それぞれの水溶液に実施例1で調製したヒアルロン酸Naの粉末を、濃度が10 mg/mLとなるように溶解した。その後、80°Cで24時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率（%）を測定した。

[0063] [表6]

No.	添加物	添加物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	保存前 極限粘度 (dL/g)	保存後 極限粘度 (dL/g)	極限粘度残 存率(%)
35	なし	0	35.6	19.3	54.2
36	L-メチオニン	1000	35.6	23.9	67.1
37	チオ硫酸Na	1000	35.6	23.4	65.7
38	グリシン	1000	35.6	19.4	54.5
39	L-アスパラギン酸 Na	1000	35.6	19.8	55.6
40	臭化 Na	1000	35.6	18.7	52.5
41	亜硫酸水素 Na	1000	35.6	8.5	23.9

[0064] 以上の結果、実施例 1 で調製したヒアルロン酸 Na の粉末を溶解させた水溶液は、2 価の溶解性鉄を 5 p p b 含有させると、ヒアルロン酸 Na 水溶液の安定性が低下することが示された。さらには、その安定性の低下は、L-メチオニンまたはチオ硫酸 Na によって顕著に抑制されることがわかった。

[0065] <評価例 4>

2 mM リン酸バッファーおよび 0.9% 塩化ナトリウムを含む水溶液に対して、表 7 に示す濃度で L-メチオニンを溶解した (No. 42~48)。次に、それぞれの水溶液に実施例 1 で調製したヒアルロン酸 Na の粉末を、濃度が 10 mg/mL となるように溶解した。さらに、80°C で 24 時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率 (%) を測定した。

[0066] [表 7]

No.	L-メチオニン 濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	保存前 極限粘度 (dL/g)	保存後 極限粘度 (dL/g)	極限粘度残存率 (%)
42	0	35.6	26.9	75.6
43	10	35.6	27.7	77.8
44	50	35.6	28.8	80.9
45	100	35.6	29.6	83.1
46	500	35.6	29.1	81.7
47	1000	35.6	29.6	83.1
48	2000	35.6	29.6	83.1

[0067] 以上の結果から、実施例 1 で調製したヒアルロン酸 Na の粉末を溶解させた水溶液は、L-メチオニンを 10 $\mu\text{g/mL}$ 以上含有させると、ヒアルロン酸 Na 水溶液の安定性が向上することがわかった。また、その安定性の向上は、L-メチオニンを 100 $\mu\text{g/mL}$ 含有したあたりで緩やかになった。

[0068] <評価例 5>

2 mM リン酸バッファーおよび 0.9% 塩化ナトリウムを含む水溶液に対して、L-メチオニンを、濃度が 1000 $\mu\text{g/mL}$ となるように溶解した。さらに、それぞれの水溶液に表 8 に示す濃度の塩化鉄 (II) を添加した (No. 49~54)。次に、それぞれの水溶液に実施例 1 で調製したヒアルロン酸 Na の粉末を、濃度が 10 mg/mL となるように溶解した。その後、80°C

で24時間保存した後、極限粘度および極限粘度残存率（％）を測定した。

[0069] [表8]

No.	塩化鉄(II) 添加濃度 (ppb)	塩化鉄(II)に含まれる 2価の溶解性鉄濃度 (ppb)	L-メチオニン 濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	保存後 極限粘度 (dL/g)	極限粘度 残存率(%)
49	0	0	1000	29.6	83.1
50	2.3	1	1000	28.5	80.1
51	4.5	2	1000	26.7	75.0
52	11.3	5	1000	23.9	67.1
53	15.8	7	1000	20.9	58.7
54	22.6	10	1000	19.9	55.9

[0070] 表8の結果と、表3の結果をグラフにすると、図2の通りである。この図2から、2価の溶解性鉄濃度が低濃度含まれているヒアルロン溶液に、L-メチオニンを1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 含有させると、ヒアルロン酸Na水溶液の安定性が向上することがわかる。この安定化効果は、特に2価の溶解性鉄濃度が5ppb以下のときに顕著であった。

[0071] 以上のように、2価の溶解性鉄の含有率が低いヒアルロン酸Na水溶液は、保存後の極限粘度残存率が向上していた。さらには、そのヒアルロン酸Na水溶液にL-メチオニン含有させると、より一層極限粘度残存率が向上した。このヒアルロン酸Na水溶液は安定性が高く、長期保存後にも粘度や品質の低下が生じにくいため、例えば医薬組成物等の原材料として優れている。また、長期保存に適しているためコストも抑えられる。

[0072] <評価例6>

COP樹脂を主成分として形成された容量5mL、筒外径15.05mm、筒内径12.45mm、全長79.0mmのバレルの内周面に、動粘度が5,000cStのシリコンオイル（信越化学工業社製「KF-96-5000cs」）を、1cm²あたり12~25 μg の範囲で平均塗布量が18 μg となるように以下の条件で噴霧した。COP樹脂は、日本ゼオン株式会社からZeonex（登録商標）として市販されている熱可塑性飽和ノルボルネン系樹脂組成物を用いた。

[0073] シリコンオイル噴霧条件

噴霧時間：0.05秒

エア圧力：0.5MPa

シリコンオイル加熱温度：180℃

ノズル径：1.0mm

[0074] そして、このバレルにキャップ部材を取り付けた上で、実施例1のヒアルロン酸水溶液に対して、表8に示す濃度で各種添加剤を加えたヒアルロン酸水溶液を2.9ml充填し、ガスケットを打栓してプレフィルドシリンジを組み上げた。このプレフィルドシリンジを25℃条件下で、色比較・検査用D65ランプ（東芝ライテック社製FL20S、D-EDL-D65）にて120万Lux・hr（3000Lux×400hr）の光を照射した後の極限粘度、極限粘度残存率（%）を測定した（実施例2とする）。また、比較のために比較例1のヒアルロン酸水溶液を2.9ml充填し、ガスケットを打栓してプレフィルドシリンジを組み上げたものについても同様の実験を行った（比較例2とする）。また、別の比較のために一般的なガラスシリンジを別途用意して実施例1のヒアルロン酸水溶液を充填したものについても同様の実験を行った（比較例3とする）。また、別の比較のためにアルミニウムホイルで遮光したCOP樹脂製のバレルを有するシリンジを別途用意して実施例1のヒアルロン酸水溶液を充填したものについても同様の実験を行った（比較例4とする）。なお、光量は通常の場合には上記の通り120万Lux・hrとし、光量を強めた場合（「強」と表示する）には、240万Lux・hr（3000Lux×800hr）の光を照射した。

[0075]

[表9]

	シリンジ [*]	遮光の有無	光量	添加物	添加物濃度 (μ g/mL)	保存前 極限粘度(dL/g)	光照射後 極限粘度(dL/g)	光照射後 極限粘度残存率(%)
実施例2	COP樹脂	無し	通常	なし	0	35.6	28.0	79
				L-メチオニン	10	35.6	30.3	85
				L-メチオニン	100	35.6	34.1	96
				L-メチオニン	1000	35.6	35.4	99
			強	L-メチオニン	1000	35.6	34.8	98
			通常	チオ硫酸Na	1000	35.3	34.2	97
				L-メチオニン	2000	35.6	35.3	99
比較例2				なし	0	34.1	23.7	70
比較例3	ガラス			なし	0	35.6	34.5	97
			L-メチオニン	1000	35.6	35.8	101	
比較例4	COP樹脂	有り	強	なし	0	35.6	36.0	101
						35.6	35.5	100

[0076] 以上のように、ガラスシリンジに充填した場合に比べて、COP樹脂製バレルを有するシリンジに充填した場合のヒアルロン酸水溶液は外部からの光の影響を受けて安定性が低下しやすい。その理由は、おそらくCOP樹脂製バレルを有するシリンジが一般的なガラスシリンジよりも紫外光を透過させやすいからであると想定される。しかしながら、樹脂製シリンジに充填した場合であっても、そのヒアルロン酸水溶液にL-メチオニン又はチオ硫酸Naのいずれかを添加すると、ガラスシリンジの場合と同程度がそれ以上に安定性が回復した。このヒアルロン酸水溶液は、長期保存後にも粘度や品質の低下が生じにくいいため、例えば医薬品の原材料として優れている。また、長期保存に適しているためコストも抑えられる。

[0077] 以上、本発明を実施例に基づいて説明した。この実施例はあくまで例示であり、種々の変形例が可能なこと、またそうした変形例も本発明の範囲にあることは当業者に理解されるところである。

符号の説明

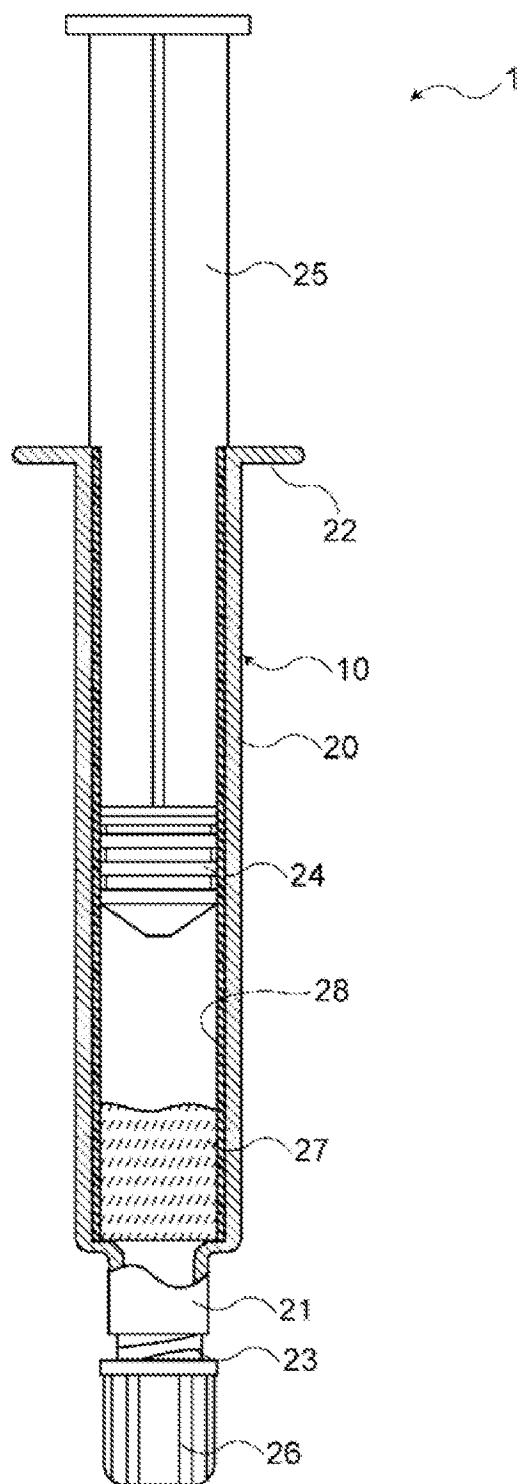
[0078] 1 プレフィルドシリンジ

- 1 0 シリンジ
- 2 0 バレル
- 2 1 先端開口部
- 2 2 フランジ
- 2 3 螺合部
- 2 4 ガスケット
- 2 5 プランジャー
- 2 6 キャップ部材
- 2 7 医薬組成物
- 2 8 シリコーン膜

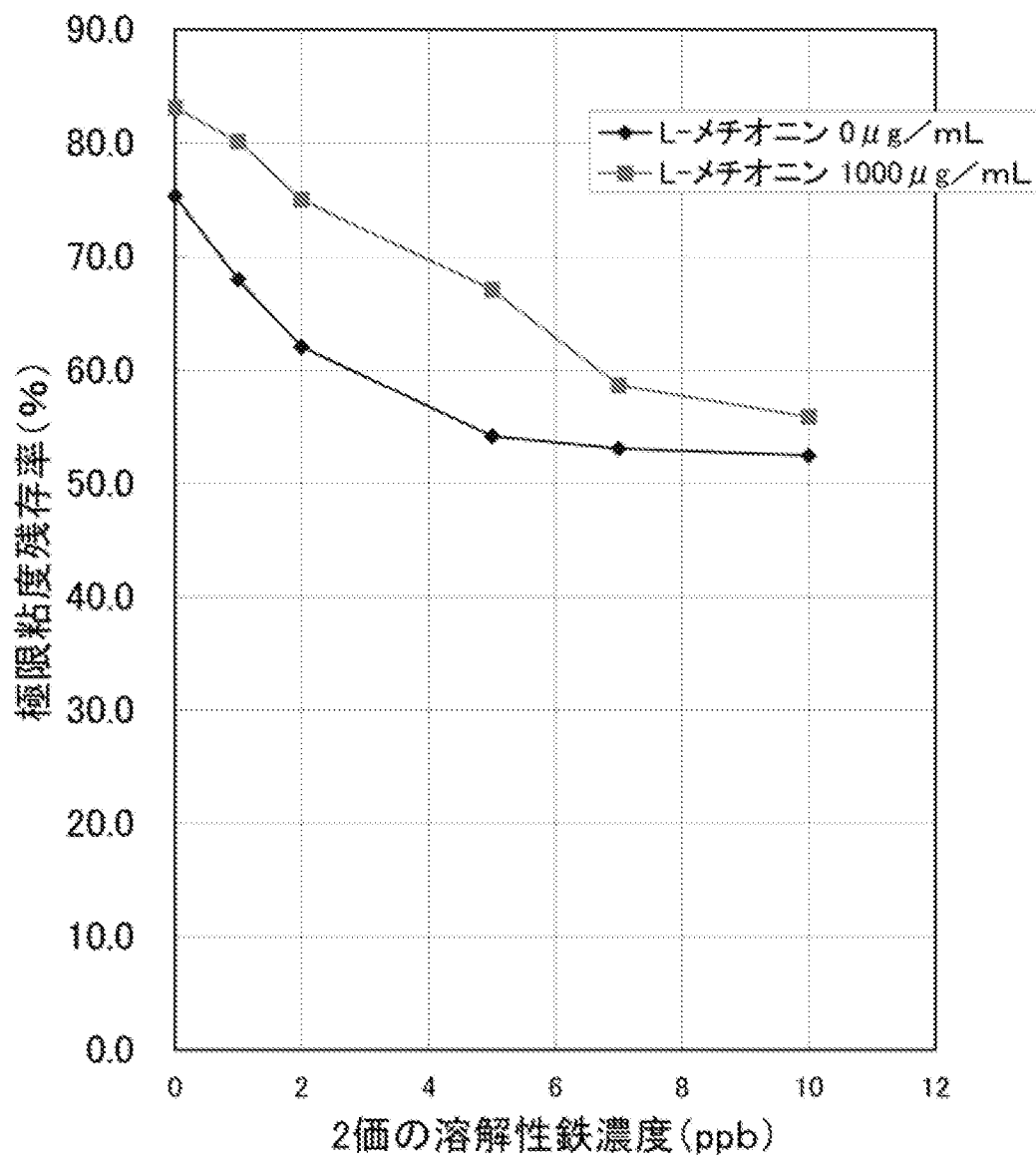
請求の範囲

- [請求項1] 樹脂製バレルを有するシリンジ内にヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液を充填してなるプレフィルドシリンジであって、
前記ヒアルロン酸又はその塩を含む水溶液が、
チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる1種以上の添加物を含有する、
プレフィルドシリンジ。
- [請求項2] 前記バレルが熱可塑性飽和ノルボルネン系樹脂組成物からなる、請求項1に記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項3] 前記ヒアルロン酸またはその塩の濃度が、5～15 mg/mLである、請求項1又は2に記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項4] 前記添加物が、L-メチオニン又はチオ硫酸ナトリウムである、請求項1～3のいずれかに記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項5] 前記添加物の含有量が10～2000 µg/mLである、請求項1～4のいずれかに記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項6] 前記ヒアルロン酸塩の平均分子量が100万以上である、請求項1～5のいずれかに記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項7] 2価の溶解性鉄を5 ppb以下の含有率でさらに含有する、請求項1～6のいずれかに記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項8] 前記ヒアルロン酸水溶液が関節治療用の医薬組成物である、請求項1～7のいずれかに記載のプレフィルドシリンジ。
- [請求項9] ヒアルロン酸又はその塩と、
チオ硫酸金属塩類、チオシアン酸金属塩類、チオ尿素類、チオセミカルバジド類、チオケトン類及びスルフィド類からなる群から選ばれる1種以上の添加物と、
を含有する、樹脂製バレルを有するシリンジ充填用ヒアルロン酸組成物。

[図1]



[図2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/055427

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/728(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61M5/28(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/728, A61K9/08, A61K47/16, A61K47/20, A61M5/28, A61P19/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-212303 A (Denki Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 11 August 1998 (11.08.1998), claims; paragraphs [0009], [0011] to [0027] (Family: none)	1-9
Y	JP 2003-160464 A (Denki Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 03 June 2003 (03.06.2003), claims; paragraphs [0019], [0030] to [0033] (Family: none)	1-9
Y	WO 2010/064667 A1 (Denki Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 10 June 2010 (10.06.2010), claims; paragraph [0002] & CA 2745621 A	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
04 April, 2012 (04.04.12)

Date of mailing of the international search report
17 April, 2012 (17.04.12)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/055427

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PIGMAN, W. et al, Depolymerization of hyaluronic acid by the ORD reaction, Arthritis Rheumatism, 1961, Vol.4, p.240-52	1-9
Y	KENNEDY, J.F. et al, The degradation of hyaluronic acid by ferrous ions, Carbohydrate research, 1972, Vol.22, No.1, p.43-51	1-9
A	JP 11-302197 A (Seikagaku Corp.), 02 November 1999 (02.11.1999), claims (Family: none)	1-9
A	JP 8-104642 A (Takata Seiyaku Co., Ltd.), 23 April 1996 (23.04.1996), claims (Family: none)	1-9
A	JP 2-103204 A (Denki Kagaku Kogyo Kabushiki Kaisha), 16 April 1990 (16.04.1990), claims (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/728(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i,
A61M5/28(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/728, A61K9/08, A61K47/16, A61K47/20, A61M5/28, A61P19/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 10-212303 A（電気化学工業株式会社）1998.08.11, 特許請求の範囲、【0009】、【0011】－【0027】 （ファミリーなし）	1-9
Y	JP 2003-160464 A（電気化学工業株式会社）2003.06.03, 特許請求の範囲、【0019】、【0030】－【0033】 （ファミリーなし）	1-9

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 4 . 0 4 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

1 7 . 0 4 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

安居 拓哉

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4 C

4 8 6 5

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2010/064667 A1 (電気化学工業株式会社) 2010.06.10, 特許請求の範囲、[0002] & CA 2745621 A	1-9
Y	PIGMAN, W. et al, Depolymerization of hyaluronic acid by the ORD reaction, Arthritis Rheumatism, 1961, Vol.4, p.240-52	1-9
Y	KENNEDY, J.F. et al, The degradation of hyaluronic acid by ferrous ions, Carbohydrate research, 1972, Vol.22, No.1, p.43-51	1-9
A	JP 11-302197 A (生化学工業株式会社) 1999.11.02, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 8-104642 A (高田製薬株式会社) 1996.04.23, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2-103204 A (電気化学工業株式会社) 1990.04.16, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-9