(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3694868号
(P3694868)
(45)発行日　平成17年9月14日(2005.9.14)　(24)登録日　平成17年7月8日(2005.7.8)

(51)Int.Cl.[7]　F I
A61K 31/728　A61K 31/728
A61K 9/08　A61K 9/08
A61K 47/12　A61K 47/12

請求項の数 3　(全 9 頁)

(21)出願番号　特願平6-275457
(22)出願日　平成6年10月4日(1994.10.4)
(65)公開番号　特開平8-104642
(43)公開日　平成8年4月23日(1996.4.23)
審査請求日　平成13年10月3日(2001.10.3)

(73)特許権者　000169880
高田製薬株式会社
東京都台東区鳥越２丁目１３番１０号
(74)代理人　100102842
弁理士　葛和　清司
(72)発明者　土井　憲豪
埼玉県朝霞市根岸台７－２５－１１
(72)発明者　幾田　尚人
埼玉県大宮市土呂町１－６－６　大宮土呂駅前ハイツ５０７号
(72)発明者　皆川　靖
千葉県鎌ケ谷市中沢８９７－３

審査官　渡辺　仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒアルロン酸ナトリウム溶液にクエン酸および／またはクエン酸塩が添加され、溶液のｐＨが７～７．５である、ヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物。
【請求項２】
上記クエン酸塩がクエン酸ナトリウムである請求項１記載のヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物。
【請求項３】
上記クエン酸および／またはクエン酸塩の添加量がヒアルロン酸ナトリウム１重量部に対し、０．１～２重量部である請求項１または請求項２記載のヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【技術分野】
本発明は、人および動物の医療分野で使用されるヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物に関する。
【０００２】
【背景技術】
１９４２年、Ｂａｌａｚｓは関節疾患治療薬としてヒアルロン酸を外傷性関節炎、変形性関節症、関節切開術後切開などのパンヌス形成の抑制、関節拘縮の進行防止などに使用す

ることを提案した（Ｂａｌａｚｓ，Ｅ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．：Ｔｈｅｓｉｓ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｂｕｔａｐｅｓｔ，Ｆａｃｕｌｔｙ　ｏｆ　ｍｅｄｉｃｉｎｅ，１９４２）。

【０００３】

その後の研究によりヒアルロン酸もしくはその塩はヒトの変性性関節症その他の関節疾患をはじめ、競争馬の外傷性関節炎などに試用され、最近、国内でも変形性関節症や肩関節周囲炎の治療薬として使用されるようになってきた。

近年、鶏冠由来のヒアルロン酸ナトリウム注射液が、膝及び肩の関節炎の治療に用いられ、その効果が高く評価され、多くの患者の苦痛をやわらげ、生活の質を高めている。

【０００４】

ところで、ヒアルロン酸は、それ自体では不安定な物質であるため、そのナトリウム塩の形で製剤化して適用されているが、ヒアルロン酸ナトリウムさえも水溶液の状態においては安定性に欠けている。また、ヒアルロン酸は、分子量が大きくなるほど安定性が悪くなるという性質を有する。

ヒアルロン酸ナトリウムの溶液は、ｐＨによってその安定性が左右され、中性付近においては比較的安定なものであるが、中性に保つために使用する緩衝液の種類によって安定性に差があるため安定性に優れた取扱い易い製剤の開発が強く要望されていた。

【０００５】

本発明者らは、このような状況のもとでヒアルロン酸ナトリウムの注射液の安定化につき鋭意研究を進めた結果、クエン酸またはクエン酸塩をヒアルロン酸ナトリウム溶液に添加することによってより安定性が増すことを見出した。本発明は、かかる知見にもとづいてなされたものである。

【０００６】

【発明の開示】

本発明は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液にクエン酸および／またはクエン酸塩が添加され、溶液のｐＨが７～７．５である、ヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物を提供するものである。

【０００７】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、ヒアルロン酸ナトリウム溶液に対し、クエン酸またはクエン酸塩をヒアルロン酸ナトリウム１重量部に対して、好ましくは０．１～２重量部の量で配合して添加することにより、ヒアルロン酸ナトリウム溶液の安定性を高めるものである。

【０００８】

本発明に用いられるヒアルロン酸ナトリウムは、その由来は限定されるものではなく、鶏冠由来および微生物由来のいずれも用いることができる。

本発明において、ヒアルロン酸ナトリウムとしては、その分子量は特定されず、特に、不安定な物質である高分子量のヒアルロン酸ナトリウム（分子量１９０万以上）についても顕著な安定化が認められる。

使用するクエン酸およびクエン酸塩は、人および動物に対して生理的に許容される物質であり、具体的には、クエン酸、クエン酸ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸カルシウム、クエン酸リチウム、クエン酸アンモニウム、クエン酸水素カリウム、クエン酸鉄、クエン酸銅などがあげられる。

【０００９】

以下に本発明の実施例を試験例、比較例と共に示し、本発明を更に具体的に説明する。

なお、各実施例および比較例においては、分子量約１００万および約２００万の２種のヒアルロン酸ナトリウムを使用したが、本発明の実施にあたっては、これら実施例の記載に限定されるものではない。

【００１０】

【実施例】

実施例１

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	３．０ｇ
リン酸水素ナトリウム	３．６ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	０．５ｇ
クエン酸	１０．０ｇ
水酸化ナトリウム	６．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１１】
調製法
上記処方中のヒアルロン酸ナトリウムを除き他の処方成分すべてを９００ｍｌの注射用水に溶解させた。この溶液にヒアルロン酸ナトリウムを少量ずつ加えた後、注射用水で全量を１０００ｍｌとした。この処方液をバイアルに充填密封後、常法により滅菌した。調製した溶液は、比較例３、４、５および６以外は、ヒアルロン酸ナトリウムが比較的安定な領域とされるｐＨ７から７．５の範囲となるように調整した。
以下の、実施例および比較例においては、各実施例および比較例に記載の処方で実施例１記載の調製法に準じて調製した。
【００１２】
実施例２

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	４．５ｇ
クエン酸	０．０２ｇ
クエン酸ナトリウム	１４．７ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１３】
実施例３

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	７．０ｇ
クエン酸ナトリウム	６．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１４】
実施例４

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	７．０ｇ
リン酸水素ナトリウム	０．５ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	０．１ｇ
クエン酸ナトリウム	６．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１５】
実施例５

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	３．０ｇ
リン酸水素ナトリウム	３．６ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	０．５ｇ
クエン酸	１０．０ｇ
水酸化ナトリウム	６．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１６】

実施例６

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	８．０ｇ
クエン酸	適量
クエン酸ナトリウム	２．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１７】

実施例７

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
マンニトール	２０．０ｇ
クエン酸	適量
クエン酸ナトリウム	２．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１８】

実施例８

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	８．０ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	適量
クエン酸ナトリウム	２．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００１９】

実施例９

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	７．７ｇ
リン酸水素ナトリウム	０．６ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	０．１ｇ
クエン酸ナトリウム	３．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００２０】
【比較例】
比較例１

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	８．５ｇ
リン酸水素ナトリウム	０．６ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	０．０２ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００２１】
比較例２

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	８．５ｇ
リン酸水素ナトリウム	０．６ｇ
結晶リン酸二水素ナトリウム	０．０２ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ｍｌ

【００２２】
比較例３

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ml

【００２３】
比較例４

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約１００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	９．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ml

【００２４】
比較例５

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ml

【００２５】
比較例６

処方

ヒアルロン酸ナトリウム（分子量約２００万）	１０．０ｇ
塩化ナトリウム	９．０ｇ
注射用水	適量
全　　量	１０００ml

【００２６】
試験方法
各実施例、比較例により得られた各製剤および市販品（分子量約８０万）をバイアルに密封後、６０℃で保存（遮光）し、２週間後および１０日後の極限粘度を測定し、その測定結果からLaurentの式により平均分子量の不変化率を求めた。また、実施例５、実施例９、比較例２により得られた各製剤および市販品については、さらに、４０℃で保存し、１

箇月後の平均分子量の不変化率も測定した。
その結果を表１および表２に示す。
【００２７】
【表１】

表１　平均分子量の不変化率（その１）

分子量約100万の検体	60℃ 2週間後	分子量約200万の検体	60℃ 10日後
実施例 1	86%	実施例５	95%
実施例 2	87%	実施例６	96%
実施例 3	86%	実施例７	95%
実施例 4	89%	実施例８	92%
比較例 1	74%	比較例５	70%
比較例 3	69%	比較例６	82%
比較例 4	82%		
市販品	79%		

【００２８】
【表２】

表２　平均分子量の不変化率（その２）

分子量約100万の検体	40℃ １箇月後	分子量約200万の検体	40℃ １箇月後
実施例９	98%	実施例５	96%
市販品	95%	比較例２	86%

【００２９】
以上の実験結果に示されているとおり、本発明に係るヒアルロン酸ナトリウム注射液組成物は、クエン酸および／またはクエン酸の塩が添加されていることによって、その分子量が約１００万および約２００万のいずれについても著しく向上した安定性が認められた。したがって、本発明によりヒアルロン酸ナトリウム注射液の取扱い上、著しい利点をもたらし、人および動物用の医療用注射液に対し極めて有用なものである。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平０６－１９２１１０（ＪＰ，Ａ）
特開昭５５－１５３７１１（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－２４６２３３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K31/726-31/728
A61K47/12-47/14
A61K 9/08