

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3636480号

(P3636480)

(45) 発行日 平成17年4月6日(2005.4.6)

(24) 登録日 平成17年1月14日(2005.1.14)

(51) Int.Cl.⁷

F I

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 37/24

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 9/14

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/26

請求項の数 1 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平5-139252	(73) 特許権者	000124269
(22) 出願日	平成5年5月19日(1993.5.19)		科研製薬株式会社
(65) 公開番号	特開平6-321800		東京都文京区本駒込2丁目28番8号
(43) 公開日	平成6年11月22日(1994.11.22)	(72) 発明者	福永 和弘
審査請求日	平成12年5月17日(2000.5.17)		静岡県藤枝市源助301番地
			科研製薬株
			式会社中央研究所内
		(72) 発明者	佐久田 敬三
			静岡県藤枝市源助301番地
			科研製薬株
			式会社中央研究所内
		(72) 発明者	石村 公敬
			静岡県藤枝市源助301番地
			科研製薬株
			式会社中央研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 凍結乾燥製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

グルコン酸マグネシウムを含有することを特徴とする塩基性線維芽細胞成長因子の凍結乾燥製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、グルコン酸塩を含有することを特徴とするペプチドまたはタンパク質の凍結乾燥製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

ペプチドおよびタンパク質は溶液状態では不安定であり、安定なペプチド製剤またはタンパク質製剤を提供するには、凍結乾燥などの操作が必要となる。しかし、凍結乾燥時にペプチドおよびタンパク質は種々の要因によって分解や変性を起こし失活や不溶化することが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

凍結乾燥する際に、従来から知られているマンニトール、マルトース、グルコース、ラクトースなどの糖類やグリシンやアルギニンなどの親水性アミノ酸の安定化基剤を用いても、ペプチドまたはタンパク質の一部には満足する結果を得られず、本発明者らは、さらに

安定化基剤について鋭意検討を進めてきた。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明はペプチドまたはタンパク質の凍結乾燥製剤の調製において、安定化基剤としてグルコン酸塩を加え、長期に安定な凍結乾燥製剤を提供することに特徴を有する。

本発明で用いられるグルコン酸塩としては、グルコン酸カルシウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸ナトリウム、グルコン酸塩カリウムなどがあげられる。特に好ましくはグルコン酸マグネシウムである。

グルコン酸塩は単独、もしくは2種以上の混合物として用いることができ、また従来より使用されてきた他の安定化基剤と配合使用してもよい。

本発明で用いられるグルコン酸塩の添加量は、ペプチドまたはタンパク質1重量部に対し10分の1重量部から10万重量部であり、凍結乾燥するペプチドまたはタンパク質溶液中に加えられるグルコン酸塩の濃度としては0.5～10%が好ましい。

本発明の凍結乾燥製剤を調製する際の溶液のpHは4.0～7.5が好ましく、場合によってはpH調整剤、さらに生理的に許容される添加剤、希釈剤、賦形剤などを混合することができる。

本発明の凍結乾燥製剤は、グルコン酸塩を含有するペプチドまたはタンパク質溶液を－15℃～－60℃にて、凍結し、次いで減圧乾燥することにより調製できる。

本発明におけるペプチドまたはタンパク質としては、特に生理活性ペプチドまたは生理活性タンパク質であり、例えばタフトシン、バゾプレッシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、ヒト成長ホルモン、成長ホルモン放出因子、サブスタンスP、インスリン、テトラガストリン、塩基性線維芽細胞成長因子、酸性線維芽細胞成長因子、肝細胞増殖因子、上皮細胞増殖因子、骨形成因子、コロニー刺激因子、インスリン様成長因子、神経成長因子、幹細胞増殖因子、腫瘍壊死因子、血管内皮細胞増殖因子、各種インターロイキンなどがあげられる。

【0005】

【実施例】

実施例1

2.5%のグルコン酸マグネシウムを含む注射用水に、タフトシン、バゾプレッシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、サブスタンスP、インスリン、上皮細胞増殖因子または塩基性線維芽細胞成長因子をそれぞれ50μg/mlとなるように添加し、1バイアルに1mlを充填し、－40℃にて2時間保持し凍結後、減圧乾燥して、凍結乾燥製剤を調製した。

【0006】

実施例2

3.0%のグルコン酸カリウムを含む注射用水に、タフトシン、バゾプレッシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、サブスタンスP、インスリン、上皮細胞増殖因子または塩基性線維芽細胞成長因子をそれぞれ50μg/mlとなるように添加し、1バイアルに1mlを充填し、－20℃にて2時間保持し凍結後、減圧乾燥して、凍結乾燥製剤を調製した。

【0007】

実施例3

2.0%のグルコン酸ナトリウムを含む注射用水に、タフトシン、バゾプレッシン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、サブスタンスP、インスリン、上皮細胞増殖因子または塩基性線維芽細胞成長因子をそれぞれ50μg/mlとなるように添加し、1バイアルに1mlを充填し、－50℃にて1時間保持し凍結後、減圧乾燥して、凍結乾燥製剤を調製した。

【0008】

試験例1

実施例1で調製した凍結乾燥製剤を60℃の苛酷条件下に2週間保存し、生理活性ペプチ

10

20

30

40

50

ドまたはタンパク質の安定性を比較した。なお、対照としては実施例 1 における 2.5 % のグルコン酸マグネシウムの代わりに、2.5 % のグリシンあるいは 2.5 % のマンニトールを用い、比較対照製剤とした。

結果を表 1 に示した。

【0009】

表 1

試料	基剤	残存率 (2 週間)	
タフトシン	グリシン	0	10
	マンニトール	0	
	グルコン酸マグネシウム	101.0	
バソプレッシン	グリシン	8.1	
	マンニトール	43.2	
	グルコン酸マグネシウム	60.4	
黄体形成ホルモン 放出ホルモン	グリシン	63.6	20
	マンニトール	75.8	
	グルコン酸マグネシウム	98.2	
サブスタンス P	グリシン	45.3	
	マンニトール	32.8	
	グルコン酸マグネシウム	63.6	
インスリン	グリシン	25.7	
	マンニトール	14.5	
	グルコン酸マグネシウム	53.2	
上皮細胞増殖因子	グリシン	0	30
	マンニトール	0	
	グルコン酸マグネシウム	63.2	
塩基性線維芽細胞 成長因子	グリシン	5.5	
	マンニトール	0	
	グルコン酸マグネシウム	73.2	

【0010】

【発明の効果】

これらの試験から、本発明の凍結乾燥製剤は優れた安定性を示した。

フロントページの続き

審査官 小堀 麻子

(56)参考文献 特開昭56-035985 (JP, A)

特開昭56-029993 (JP, A)

特開昭57-036985 (JP, A)

LABRUDE, P. et al, Freeze-drying of heamoglobin in the presence of carbohydrates, J. Pharm. Pharmacol., 1980年, Vol.32, pp588-589

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 38/00-58

A61K 9/00-72

A61K 47/00-48

CA(STN)

REGISTRY(STN)