

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4039686号
(P4039686)

(45) 発行日 平成20年1月30日(2008.1.30)

(24) 登録日 平成19年11月16日(2007.11.16)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 K 14/505 (2006.01)	C O 7 K 14/505
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14
C O 7 K 1/14 (2006.01)	C O 7 K 1/14

請求項の数 13 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平8-519294	(73) 特許権者	オーソ・ファーマシユーチカル・コーポレーション
(86) (22) 出願日	平成7年12月15日(1995.12.15)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08869ラリタン・ユーエスルート202
(65) 公表番号	特表平10-511087	(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉
(43) 公表日	平成10年10月27日(1998.10.27)		
(86) 国際出願番号	PCT/US1995/016416	(72) 発明者	メータ, デイパック・ビー
(87) 国際公開番号	W01996/018647		アメリカ合衆国ニュージャージー州08807ブリツジウオーター・フィンダーンアベニュー100-エイ
(87) 国際公開日	平成8年6月20日(1996.6.20)	(72) 発明者	コーボ, ダイアン・シー
審査請求日	平成14年12月11日(2002.12.11)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08822フレミントン・リトンロード17
(31) 優先権主張番号	08/357,947		
(32) 優先日	平成6年12月16日(1994.12.16)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 噴霧乾燥したエリスロポエチン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

- a) 20mg/ml～100mg/mlの範囲内の濃度を有するrhEPO水溶液を準備し、
 b) 該溶液をスプレー中で霧状化し、
 c) スプレーから水を蒸発させるために該スプレーを熱い乾燥用空気乾燥し、そして
 d) 乾燥したrhEPOを乾燥用空気から分離する
 ことを含んでなり、水溶液を段階b)の前に透析して塩を除去する、噴霧乾燥したrhEPOを製造する方法。

【請求項2】

rhEPOの水溶液が塩または他の添加剤を含有しない、請求の範囲第1項記載の方法。

10

【請求項3】

溶液を圧力下でノズル中に供給することにより溶液を霧状化する、請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項4】

スプレーおよび乾燥用空気を同一方向で乾燥器の中に通す、請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項5】

乾燥したrhEPOがサイクロン分離器の中で分離される、請求の範囲第1項記載の方法。

【請求項6】

乾燥が60℃～85℃の温度範囲内で行われる、請求の範囲第1項記載の方法。

20

ay Drying of Pharmaceuticals,"in Drug Dev. Ind. Pharm. 18 (11 & 12) , 1169-1206 (1992)を参照のこと。小分子薬品の他に、種々の生物学的物質も噴霧乾燥されておりそしてそれらには酵素、血清、血漿、微生物および酵母が包含される。噴霧乾燥は液体薬品調合物を微細な無塵性のまたは集塊化された粉末に一段階法で転化させることができる。基本的技術は下記の四段階を含んでなる：

- a) スプレー中での原料溶液の霧状化、
- b) 噴霧-空気接触、
- c) スプレーの乾燥、および
- d) 乾燥した生成物の乾燥用空気からの分離。

薬品分野において既知ではあったが、例えば r h E P O の如き治療用蛋白質のための噴霧乾燥はあまり多くは使用されていなかった。このための明らかな一つの理由はそのような蛋白質が噴霧乾燥法で使用される高温により熱的に変性するかもしれないことである。これは、ポリペプチド骨格の他に生物学的活性に関して必要な複雑な分枝鎖状の炭水化物部分も有する例えば r h E P O の如き複雑な糖蛋白質の場合に特にそうである。容易な代替法としての凍結乾燥の利用が、当分野における作業員が治療用蛋白質のために噴霧乾燥を使用しないようにさせている。しかしながら、噴霧乾燥は、経済的であり、迅速であり且つ規模拡大が容易である点で凍結乾燥より有利である。また、噴霧乾燥した粉末は凍結乾燥した粉末よりその後の処理のために受け入れやすい。

単に塊状薬品の凍結乾燥だけをベースとした調合物を設計することは一般的に実用的でない。その理由は低濃度で凍結乾燥する時には多くのポリペプチド類が相対的に不安定であり且つそれらは生成物の包装に吸着しそして活性を失うからである。これらの問題を克服するために、多くの凍結乾燥した薬品組成物は凍結乾燥工程中に存在する固体物質の量を増加させるために固体希釈剤、寒冷保護剤または塊状化剤の使用に頼ることとなる。その結果として、最終的な凍結乾燥した物質は大きな百分率（重量／重量）の他の固体物質と混合された小さい百分率の活性薬品を含有することとなる。

対照的に、本発明は塊状 r h E P O から r h E P O 粉末を製造する方法を提供し、そこでは製造される粉末は純粋であるかもしくは本質的に純粋な r h E P O であるかまたは伝統的な凍結乾燥技術を使用して製造できるものより高い百分率（重量／重量）の r h E P O を有する。

発明の要旨

本発明は安定な噴霧乾燥した r h E P O を製造する方法およびそれにより製造される r h E P O 粉末を提供する。

本発明の方法は最初に約 20 mg / ml ～ 約 100 mg / ml の範囲内の濃度を有する r h E P O の水溶液を提供することを含んでなる。この溶液を次にスプレー中で霧状化しそしてスプレーから水を蒸発させるためにスプレーを熱い空気乾燥する。それにより生じた乾燥した r h E P O を次に乾燥用空気から分離する。

最初の水溶液は、r h E P O の他に、賦形剤、例えばマンニトール、グリシンおよび／または界面活性剤、を含有してもよい。本発明の方法により製造される乾燥 r h E P O 組成物は r h E P O を 4.0 % ～ 100 % （重量／重量）の範囲内の濃度で含んでなりそして約 3.0 % ～ 約 5.0 % （重量／重量）の範囲内の残存水分含有量を有する。組成物の粒子寸法は約 2.0 ミクロン～約 6.0 ミクロンの範囲内である。

発明の詳細な記述

少なくとも 20 mg / ml の濃縮 r h E P O 溶液を噴霧乾燥用に使用した。この濃縮水溶液を加圧空気と共にノズル中にポンプで送ることによりそれを微小滴に霧状にした。これらの小滴は次に乾燥室に入りそして原料溶液と同じ方向に流れる熱い乾燥用空気により水を蒸発させた。水が蒸発したら、固体 r h E P O および存在するなら賦形剤を水の小滴から分離した。乾燥した r h E P O を乾燥用空気流により清澄化用のサイクロン分離器に送り、すなわち乾燥した r h E P O を乾燥用空気から分離し、そして乾燥した生成物をサイクロン分離器の底と連結された収集容器の中で集めた。乾燥用空気を次に微細物スクラッバーを通して大気に追い出した。

ここで使用されている「r h E P O」という句はU. S. 4, 703, 008にr h E P Oに関して記載されているポリペプチド骨格の全部および一部を有しそして骨髓細胞が網状赤血球および赤血球細胞の生成を増加させ且つヘモグロビン合成または鉄摂取を増加させるような生物学的性質を有する蛋白質を意味する。E P Oの生物学的に活性な断片、同族体または化学的に合成された誘導体を、そのような断片または誘導体がr h E P Oの生物学的活性を保有する限り、本発明においてむしろr h E P Oより使用できることが考えられる。ある種のE P O同族体はU. S. 4, 703, 008に記載されている。従って、そのような生物学的に活性なE P O同族体、断片、または誘導体は本発明の範囲内であると考えられる。

本発明により製造される濃縮r h E P O粉末はr h E P Oを分配するための代替品分配システムの中で使用できる。一つのそのようなシステムはr h E P Oを予め決められた速度で一定の期間にわたり身体中に分配させる調節放出分配システムである。或いは、濃縮r h E P O粉末を注射用の水または通常の食塩水で再構成して人間の治療用途に適する水溶液を形成してもよい。上記の調節放出システムは重合体状物質、小胞または小型ポンプ内に入れられたr h E P O、並びにr h E P Oと他の重合体状物質との高分子共役物を包含することが想定される。これらのシステムを次に濃縮r h E P Oの皮下受容器移植体として使用してもよい。これらのシステムの非限定的実施例には、r h E P Oを取り囲んでいる固体の疎水性重合体のマトリックス、例えば非一変性エチレン-酢酸ビニル共重合体または変性乳酸-グリコール酸共重合体が包含される。そのような疎水性重合体はさらに微球の形態をとることもできる。

本発明は安定なr h E P O粉末を提供する。ここで使用されている「安定な」は、r h E P Oがその生物学的活性を時間がたっても維持し且つその構造がその元の状態で保たれる、すなわちそれが酸化されたり他の方法で別の化学種に変性されないことを意味する。安定性はR I A、ウェスタンブロットおよび生体内もしくは試験管内バイオアッセイにより標準化することができる。

下記の実施例は当該発明を説明するために示す。本発明はこれらの実施例により限定されるものでなく添付の請求の範囲によってのみ限定され则认为すべきである。

実施例 1

r h E P O用の噴霧乾燥方法

この実施例は専ら固体形態または不活性な薬理学的に許容可能な賦形剤と一緒にになった非晶質r h E P Oを製造するために使用される噴霧乾燥方法を記載する。このようにして調合された非晶質の塊状のr h E P Oは5℃の貯蔵（冷蔵庫）において少なくとも6カ月間にわたり安定である。治療用蛋白質の噴霧乾燥を記載している最近の文献は限られておりしかも例えば25%（重量／重量）およびそれ以上の比較的高濃度における乾燥形態の治療用蛋白質の安定性は論じていない。例えば、Mumenthaler et al., Pharm. Res. 11:12-20 (1994)を参照のこと。さらに、最近の文献は固体形態でのこれらの蛋白質の安定性の十分な証明を与えていない。実際に、文献の一部は使用された賦形剤または処理条件に起因するであろう不満足な安定性を示している。例えば、ある種の無機塩類、アミノ酸類、界面活性剤などが溶液中で蛋白質を安定化させることが知られている。しかしながら、塊状のr h E P O中でのクエン酸塩の存在は安定な噴霧乾燥したr h E P Oを生じなかった。従って、塊状のr h E P Oを噴霧乾燥前に注射用の水の中に透析した。噴霧乾燥時の生成物の満足のいく収率を得るためには、r h E P Oの濃度が20-100mg/mLの範囲内になるまで透析を続けた。これらの注射用の水の中の濃縮塊状r h E P O溶液は5℃における貯蔵時に少なくとも6カ月間の満足のいく安定性を示した。乾燥蛋白質を製造するための代替技術、すなわち凍結乾燥、はクエン酸塩の存在と関係なくその劣悪な安定性のために、適していない（実施例2参照）。

賦形剤を用いて固体のr h E P Oおよびr h E P O粉末を製造する方法は下記の二段階からなっていた：

A. 塊状r h E P Oの透析および濃縮；並びに

B. 透析した塊状r h E P Oの噴霧乾燥。

A. 透析および濃縮

20 mM クエン酸塩緩衝液中に供給された塊状 r h E P O を透析して全てのクエン酸塩を除去しそして注射用の水により置換した。透析は下記の通りに行われた：

クエン酸塩緩衝液中の塊状 r h E P O (200 mL) (概略濃度 2.0 mg/mL) を 10,000 の分子量を除去する透析膜を装備した Amicon^R 透析器の中に加えた。この透析室は注射用の水を含むステンレス鋼容器と連結されておりそしてこの容器は窒素気体タンクと連結されていた。透析は 30-40 psi において行われそして少なくとも 2000 mL の透析物が集められるまで続けられた。クエン酸塩を含まない生じた水溶液を次に約 20-約 100 mg/mL の r h E P O の最終濃度に濃縮した。生じた r h E P O の濃縮水溶液を次にそれを噴霧乾燥するまで 5℃ において貯蔵した。濃縮 r h E P O 溶液も 5℃ において r h E P O 安定性に関して監視した。

10

B. 噴霧乾燥

噴霧乾燥方法は下記の段階からなっていた：

1. 原料溶液の霧状化
2. 噴霧-空気接触
3. 溶媒の蒸発
4. 乾燥した固体の乾燥用気体からの清澄化。この方法では研究室規模のスプレー乾燥器 (Buch^Ri、モデル 190) を使用した。

1. 霧状化：

r h E P O 水溶液を室温において蠕動ポンプを用いてアトマイザーノズル (0.5 mm 内径) に供給した。液体原料を高圧空気により小滴状に霧状化した。そのような霧状化は回転ディスクを使用することによっても実施できる。

20

2. 噴霧-空気接触および蒸発：

小滴が蒸発室 (105 mm 内径 × 450 mm 長さ) に入ったら、水を同一方向に流れる熱い乾燥用空気により蒸発させる。乾燥用空気の温度は 64-80℃ に変動する。水が蒸発したら、固体が球または半球の形状で水溶液から分離した。乾燥は向流技術により行うこともでき、そこでは乾燥用空気および原料溶液流が反対方向に流れる。

3. 清澄化：

乾燥した粉末は乾燥用空気流により清澄化のためにサイクロン分離器に運ばれた。サイクロン分離器の中で、乾燥した固体物体が乾燥用空気から分離された。乾燥した生成物をサイクロン物体の底と連結された収集容器の中で集めた。乾燥用空気 (乾燥した生成物を含まない) は微細物スクラッパーを通して大気中に吐き出された。

30

C. 化学的特徴

既知量の噴霧乾燥した r h E P O を注射用の水の中に溶解させた。この水溶液を次に下記の通りにして分析した：

1. 放射-免疫検定 (RIA)：

使用した方法は Egrie et al., J Immunol Meth, 99: 235-241 (1987) のものであった。この方法は r h E P O を兎のポリクローン性抗体 (r h E P O に対して生産された) を用いて錯体形成することからなる。これは r h E P O を兎のポリクローン性抗体を冷蔵温度において一夜にわたり培養することによりなされた。¹²⁵I-E P O を加えた後に培養をさらに 1 日間にわたり続けた。抗原-抗体錯体を山羊の抗-兎抗体、正常な兎の血清およびポリエチレングリコールにより沈澱させた。沈澱した錯体を洗浄しそして結合された ¹²⁵I-E P O の量をガンマカウンターを使用することにより測定した。この工程を既知濃度の標準 r h E P O 溶液および試験サンプル溶液に対して繰り返した。ガンマカウンターの読みを標準 r h E P O 溶液のものと比較することにより試験サンプルの r h E P O 濃度を計算した。

40

2. ウェスタンブロット：

使用した方法は Egrie et al., J Immunol Meth, 172: 213-224 (1986) のものであった。0.5 μg アリコートの変性 r h E P O を標準的な (12.5%) ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル (SDS-PAGE) 上に充填した。電気泳動を行いそしてニ

50

トロセルロース膜上でT R I S、グリシンおよびメタノールからなる転移緩衝液を用いてゲルに点をつけた。このニトロセルロース膜をT R I S緩衝食塩水中の5%無脂肪牛乳で阻止した。r h E P Oを含有する阻止されたニトロセルロース点を次にマウスー抗ーヒトモノクローン性抗体と共役させそして次に山羊の抗ーマウスポリクローン性抗体と共役させた。この錯体を次にアルカリ性ホスファターゼ共役基質キットを用いて染色した。各々の点は標準r h E P O、既知量のr h E P O集塊を含有する標準r h E P Oおよび1個もしくは複数の試験サンプルを含有していた。r h E P O標準および集塊標準の強度を試験サンプルと比較した。

3. マウスのバイオアッセイ：

既知量の噴霧乾燥したr h E P Oを注射用の水の中で再構成した。r h E P O溶液の注射後のエクスハイポキシック(exhypoxic)マウスへの鉄の導入速度を監視することによりこの溶液の生物学的活性を測定した。使用した方法はCotes et al., Nature, 191:1065-1067 (1961) のものであった。

表 1

調合例：

		調合物 #				
		(量、グラム)				
番号	成分	I	II	III	IV	V
1.	r h E P O	0.0813	0.162	1.5	25	25
2.	グリシン	1.00	2.00	0	37.5	37.495
3.	マンニトール	1.00	2.00	0	37.5	37.495
4.	Tween ^R 80	0.01	0	0	0	0.01
5.	W F I (q. s.)	100	100	100	2000	2000

註：W F I = 注射用の水

調合物番号IIは64および80℃の2種の入り口温度で噴霧乾燥された。

例えばマンニトール、グリシンおよび／またはTwee n^R80の如き賦形剤をr h E P O濃縮水溶液中に一度に穏やかに攪拌しながら溶解させることにより5種の溶液を製造した。調合物IIIの場合には、賦形剤は加えられなかった。これらの溶液に関する調合物は以上の表1に示されている。これらの溶液の全ては下記の噴霧乾燥パラメーターに従い噴霧乾燥された：

溶液供給速度： 1 m L / 分
 空気霧状化速度： 600-700 ノルムリットル / 時
 乾燥用空気速度： 32,000-45,000 リットル / 時
 入り口温度： 64-80℃
 出口温度： 46-65℃。

噴霧乾燥後に、調合物IおよびIIに関する最終的な固体r h E P O含有量は約4% (重量

／重量）であり、ホルマリンIIIは100％重量／重量でありそして調合物IVおよびVは25％（重量／重量）r h E P Oであった。残存水分含有量はカールーフィッシャー法（USP XXIII-NF XVII、1840-1843頁、方法1a（1995））により測定して3.0％～5.0％（重量／重量）に変動した。粒子寸法は噴霧乾燥した調合物II Iに関しては4.1ミクロン±1.89であった。

クエン酸塩緩衝液を含有する塊状r h E P Oを使用する予備実験はマンニトール、グリシンおよび／またはT w e e n^R80を用いては安定な噴霧乾燥したr h E P Oを生成しなかった。従って、クエン酸塩を除去するための塊状r h E P Oの透析が噴霧乾燥にとって必須であった。噴霧乾燥で良好な収率を得るためには、原料溶液は少なくとも2％の固体含有量を有していなければならない。従って、透析されたr h E P O溶液は20-100

10

mg/mLに濃縮された。調合物IおよびII並びに調合物IVおよびVに関する安定性データを比較することにより、安定な噴霧乾燥したr h E P Oを製造するためにはT w e e n^R80が必要なかったことが測定された。また、純粋なr h E P Oに関する6カ月間の安定性データは、安定な噴霧乾燥したr h E P Oを製造するためにマンニトールおよび／またはグリシンが必要ないかもしれないことも示唆している。それ故、使用する場合には、マンニトールおよびグリシンは最終的な噴霧乾燥したr h E P O調合物中のr h E P O濃度を変えるために使用できる塊状化剤（等張性／等浸透圧性調節剤）の機能を果たすだけであると思われる。

本発明の噴霧乾燥したr h E P Oは凍結乾燥したr h E P Oに比べて利点を有する。比較用に、調合物I、IIおよびIIIも凍結乾燥した（実施例2）。しかしながら、5℃において2カ月間にわたり貯蔵した凍結乾燥したサンプルに関するR I Aデータは表示値（L C）の73-78％の範囲であった。そのような短い貯蔵期間におけるこれらの低いE P O能力値（R I Aにより測定した）は不安定性を示している。また、6カ月間の凍結乾燥したサンプルは再構成後にS D S-P A G E上で2％より多いE P O集塊を示した。これは再構成されたr h E P Oの不安定性を示している。それ故、噴霧乾燥した調合物の方が同じ組成の凍結乾燥した調合物より安定であった。

20

上記の噴霧乾燥した調合物番号IIIおよびIVの安定性の表を以下に示す。両者の場合とも、サンプルは5℃において貯蔵されそして2％より少ない集塊を有するr h E P Oの存在が各測定においてウェスタンブロット分析により確認された。

表2

30

調合物 # IVに関する安定性データ

時間	予測濃度 (U/mL)	R I A (U/mL)	R I A (% L C)
0	31.500	35049	111
1	30.843	34188	111
2	30.121	29646	98
6	29.250	28521	97.5

40

表 3

調合物 # III に関する安定性データ

時間	予測濃度 (U / m l)	R I A (U / m l)	R I A (% L C)
0	1 4 2 . 1 6 9	1 2 0 3 3 9	8 4
1	1 2 3 . 6 1 4	9 6 2 9 5	7 8
2	1 2 0 . 4 8 2	1 0 6 5 2 3	8 8
3	1 2 5 . 5 4 2	1 0 9 5 2 0	8 7
6	1 1 8 . 5 5 4	1 1 5 4 4 1	9 7

実施例 2

E P O に関する凍結乾燥方法

この実施例は、純粋な形態でまたは薬理学的に許容可能な賦形剤と組み合わせて、乾燥した r h E P O を製造するために使用される凍結乾燥方法を記載する。凍結乾燥した r h E P O の安定性を測定しそして結果を以下に表す。この実施例で使用した r h E P O 調合物の全ては上記の通りにして噴霧乾燥された。R I A およびウェスタンブロット工程は本質的に噴霧乾燥した r h E P O 例に関して以上で記載されている通りにして実施した。

賦形剤なしの凍結乾燥用 r h E P O 溶液に関する典型的な凍結乾燥サイクルは、溶液を約 -40°C に凍結しそして溶液が完全に凍結するのを確実にするためにこの温度に約 3 時間にわたり保つことにより始まった。溶液が凍結したら、コンデンサー温度を約 -50°C に下げた。最初の乾燥は乾燥室中の圧力を約 200 ミリトールに下げることにより行われ、そしてシステムを約 3 時間にわたりそのままにして安定化させた。温度を次に毎分約 0.1°C の速度で約 -30°C に高めた。(氷を水蒸気に昇華させることによる) 乾燥を約 60 時間にわたり続けた。第二の乾燥は生成物の温度を毎分約 0.5°C の速度で約 15°C に高めることにより行われた。乾燥室中の圧力も約 200 ミリトールから約 100 ミリトールに下げた。第二の乾燥段階は完全な乾燥を確実にするために約 16 時間にわたり続けた。第二の乾燥後に、瓶にふたをしそして密封した。密封した瓶を下記の安定性試験のために取り出すまで約 5°C において貯蔵した。安定性試験用に、瓶の内容物を水で再構成し、そして R I A およびウェスタンブロットにより分析した。安定性試験の結果を r h E P O 残存率としてまとめた。低目の r h E P O 残存率は劣悪な安定性を示す。ウェスタンブロットの結果はどの r h E P O が元の形態または変性した集塊形態であるかを判定する。2% より多い集塊を有する r h E P O のサンプルは、2% の集塊 r h E P O 標準と比べて、劣悪な安定性を有すると判定される。種々の調合物中で凍結乾燥した r h E P O に対して行った安定性試験の結果を表 4 に示す。

表 4

5℃における凍結乾燥した調合物中のEPOの表示値率としての安定性

調合物	R I A			ウェスタンブロット			
	最初	1 カ月	2 カ月	最初	1 カ月	2 カ月	6 カ月
I	93.2	71.5	75.0	E P O の存在が			2%より多
II	82.0	76.5	72.9	2%より少ない集塊			い集塊
III	79.6	69.7	78.1	を確認した			

表 4 に示されたデータは、凍結乾燥した r h E P O が噴霧乾燥した r h E P O ほどの安定性を保たないことを示した。従って、r h E P O の噴霧乾燥は凍結乾燥と比べてより安定な生成物を生ずる。本発明は従って例えばシクロデキストリン類、グリシン、マンニトールまたは T w e e n 8 0 の如き賦形剤または安定剤を添加せずに製造できる安定な噴霧乾燥した r h E P O を提供する。r h E P O の賦形剤を含まない調合物は、一般的にはできるだけ賦形剤を含まないことが望まれる例えば肺を経由する分配のようなある種の薬品分配システム用に望ましい。

本発明をここではある種の好適な態様および実施例を参照しながら記載してきた。明白な変更は当技術の専門家には自明であるため、本発明はそれらに限定されるものでなく下記の請求の範囲によってのみ限定される。

10

20

フロントページの続き

(72)発明者 イクバル, カーシド
アメリカ合衆国ニュージャージー州ウオレン・キングロード2

審査官 佐久 敬

(56)参考文献 国際公開第94/017784 (WO, A1)
特表平05-503700 (JP, A)
特開昭61-097229 (JP, A)
特開平04-283510 (JP, A)
国際公開第94/015636 (WO, A1)
Broadhead J., The Spray Drying of Pharmaceuticals, Drug Development and Industrial Pharmacy, 1992年, Vol.18, No.11&12, p.1169-1206
Mumenthaler M., Feasibility Study on Spray-Drying Protein Pharmaceuticals: Recombinant Human Growth Hormone and Tissue Type Plasminogen Activator, Pharmaceutical Research, 1994年, Vol.11, No.1, p.12-20

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 38/00 - 38/58
A61K 41/00 - 45/08
A61K 48/00
A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48
A61P 1/00 - 43/00
C07K 1/14
C07K 14/505
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
EMBASE(STN)
JMEDPlus(JDream2)
JST7580(JDream2)
JSTPlus(JDream2)