

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7340139号
(P7340139)

(45)発行日 令和5年9月7日(2023.9.7)

(24)登録日 令和5年8月30日(2023.8.30)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/46
A 6 1 P 27/10 (2006.01)	A 6 1 P 27/10
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/18 (2017.01)	A 6 1 K 47/18
請求項の数 11 (全19頁) 最終頁に続く	

(21)出願番号	特願2021-540354(P2021-540354)	(73)特許権者	520098501
(86)(22)出願日	令和1年9月10日(2019.9.10)		シェンヤン シンチ ファーマシューティ
(65)公表番号	特表2022-501437(P2022-501437		カル カンパニー, リミテッド
	A)		SHENYANG XINGQI PHA
(43)公表日	令和4年1月6日(2022.1.6)		RMACEUTICAL CO., LT
(86)国際出願番号	PCT/CN2019/105010		D.
(87)国際公開番号	WO2020/063320		中華人民共和国, 1 1 0 1 6 7, リャ
(87)国際公開日	令和2年4月2日(2020.4.2)		オニン, シェンヤン, フーナン ディ
審査請求日	令和3年5月17日(2021.5.17)		ストリクト, チャイナ (リャオニン)
(31)優先権主張番号	201811112830.8		パイロット フリー トレード ゾーン,
(32)優先日	平成30年9月25日(2018.9.25)	(74)代理人	100107456
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		弁理士 池田 成人
前置審査		(74)代理人	100162352
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 低濃度アトロピン眼科用製剤の安定性を改善するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アトロピン硫酸塩製剤の安定性を改善するための方法であって、有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩の総不純物の含有量を 0.25%、及び/又は単一不純物の含有量を 0.05%に制御することを特徴とし、

前記制御が、有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩に、スラリー洗浄用溶媒 a、スラリー洗浄用溶媒 b 及びスラリー洗浄用溶媒 c をこの順番にて用い、スラリー洗浄を実施することによって行われ、

スラリー洗浄用溶媒 a が無水アセトンであり、

スラリー洗浄用溶媒 b が、水の体積が 5% を占めるアセトン - 水混合溶媒であり、

スラリー洗浄用溶媒 c がアセトンである、方法。

【請求項 2】

スラリー洗浄用溶媒 a が、アトロピン硫酸塩 1 グラムあたり 3 ~ 30 ml のスラリー洗浄用溶媒 a が加えられる量で使用され、スラリー洗浄用溶媒 a を用いるスラリー洗浄が、0 ~ 50 で 0.5 ~ 6 時間の間実施され、

スラリー洗浄用溶媒 b が、アトロピン硫酸塩 1 グラムあたり 5 ~ 20 ml のスラリー洗浄用溶媒 b が加えられる量で使用され、スラリー洗浄用溶媒 b を用いるスラリー洗浄が、0 ~ 50 で 0.5 ~ 6 時間の間実施され、

スラリー洗浄用溶媒 c が、アトロピン硫酸塩 1 グラムあたり 3 ~ 30 ml のスラリー洗浄用溶媒 c が加えられる量で使用され、スラリー洗浄用溶媒 c を用いるスラリー洗浄が、

0.5～6時間の間実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

アトロピン硫酸塩を精製するための方法であって、

有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩に、スラリー洗浄用溶媒 a、スラリー洗浄用溶媒 b 及びスラリー洗浄用溶媒 c をこの順番にて用い、スラリー洗浄を実施するステップを含み、

スラリー洗浄用溶媒 a が無水アセトンであり、

スラリー洗浄用溶媒 b が、水の体積が5%を占めるアセトン - 水混合溶媒であり、

スラリー洗浄用溶媒 c がアセトンである、方法。

【請求項4】

スラリー洗浄の前に、有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩を微粉碎するステップをさらに含む、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

スラリー洗浄用溶媒 a が、アトロピン硫酸塩1グラムあたり3～30mlのスラリー洗浄用溶媒 a が加えられる量で使用され、スラリー洗浄用溶媒 a を用いるスラリー洗浄が、0～50で0.5～6時間の間実施され、

スラリー洗浄用溶媒 b が、アトロピン硫酸塩1グラムあたり5～20mlのスラリー洗浄用溶媒 b が加えられる量で使用され、スラリー洗浄用溶媒 b を用いるスラリー洗浄が、0～50で0.5～6時間の間実施され、

スラリー洗浄用溶媒 c が、アトロピン硫酸塩1グラムあたり3～30mlのスラリー洗浄用溶媒 c が加えられる量で使用され、スラリー洗浄用溶媒 c を用いるスラリー洗浄が、0.5～6時間の間実施される、請求項3に記載の方法。

【請求項6】

請求項3～5のいずれか一項に記載の方法によって調製されるアトロピン硫酸塩を含むアトロピン硫酸塩製剤であって、

アトロピン硫酸塩製剤の重量組成が、以下：

アトロピン硫酸塩 0.001%～0.1%

増粘剤 0.1%～10%

錯化剤 0.001%～0.05%

pH調整剤 アトロピン硫酸塩製剤のpHを3.5～6.5に調整する量

及び、水 残部

のとおりであり、

任意選択で、アトロピン硫酸塩製剤が、0.001%～0.05%の静菌剤をさらに含み、

任意選択で、アトロピン硫酸塩製剤が、0.1%～2%の浸透圧調節剤をさらに含む、アトロピン硫酸塩製剤。

【請求項7】

増粘剤が、セルロース誘導体、架橋ポリビニルアルコールピロリドン、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、及びそれらのいずれかの組合せからなる群から選択され、

錯化剤が、エデト酸、エデト酸二ナトリウム及びエデト酸カルシウムナトリウムからなる群から選択され、

pH調整剤が、炭酸緩衝系、ホスフェート緩衝系、クエン酸緩衝系、酢酸緩衝系、バルビツール酸緩衝系、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン緩衝系、ホウ酸、ホウ砂、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸及びそれらの塩からなる群から選択される1つ又は複数である、請求項6に記載のアトロピン硫酸塩製剤。

【請求項8】

処方1～4：

処方1：

アトロピン硫酸塩 0.005%～0.02%

10

20

30

40

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 %
 エデト酸二ナトリウム 0 . 0 1 %
 塩化ベンザルコニウム 0 . 0 1 %
 リン酸二水素ナトリウム一水和物 0 . 2 5 %
 リン酸水素二ナトリウム 0 . 0 0 2 5 %
 及び、水 残部

処方 2 :

アトロピン硫酸塩 0 . 0 0 5 % ~ 0 . 0 2 %
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 %
 ヒアルロン酸ナトリウム 2 %
 エデト酸二ナトリウム 0 . 0 1 %
 塩化ベンザルコニウム 0 . 0 1 %
 リン酸二水素ナトリウム一水和物 0 . 2 5 %
 リン酸水素二ナトリウム 0 . 0 0 2 5 %
 及び、水 残部

10

処方 3 :

アトロピン硫酸塩 0 . 0 0 5 % ~ 0 . 0 1 %
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 %
 プロピレングリコール 0 . 3 %
 エデト酸二ナトリウム 0 . 0 1 %
 塩化ベンザルコニウム 0 . 0 1 %
 ホウ酸 1 . 8 %
 及び、水 残部

20

処方 4 :

アトロピン硫酸塩 0 . 0 0 5 % ~ 0 . 0 1 %
 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 1 %
 エデト酸二ナトリウム 0 . 0 1 %
 ホウ酸 1 . 8 %
 及び、水 残部

から選択される、請求項 6 に記載のアトロピン硫酸塩製剤。

30

【請求項 9】

請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載のアトロピン硫酸塩製剤を調製するための方法であって、

増粘剤を、60 ~ 90 の水中で拡散及び膨潤させ、20 ~ 30 の水を補充して溶解させて、液体 a を得るステップと、

pH 調整剤、錯化剤、任意選択の静菌剤、及び任意選択の浸透圧調節剤を 60 ~ 80 の水に個別に溶解させ、30 未満に冷却し、アトロピン硫酸塩を加えて、溶解後に液体 b を得るステップと、

液体 a 及び液体 b を混合し、残部の水を加えて、アトロピン硫酸塩製剤を得るステップとを含み、

40

任意選択で、得られたアトロピン硫酸塩製剤をろ過するステップをさらに含む、方法。

【請求項 10】

子供又は青年の近視を含む視力欠陥の予防及び / 又は治療のための医薬の製造における、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載のアトロピン硫酸塩製剤の使用。

【請求項 11】

子供又は青年の近視を含む視力欠陥の予防及び / 又は治療における使用のための、請求項 6 ~ 8 のいずれか一項に記載のアトロピン硫酸塩製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本出願は、出願日2018年9月25日のCN出願番号第201811112830.8号出願に基づくものであり、その優先権を主張する。このCN出願の開示はその全体を本出願に組み込む。

【0002】

本出願は、医薬製剤の分野に属し、詳細には、低濃度アトロピン眼科用製剤の安定性を改善するための方法、及び眼科用製剤を調製するための方法、並びにその方法から調製されるアトロピン眼科用製剤、及びその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

アトロピン眼科用製剤は長年にわたってクリニックで使用されており、主に散瞳、調節麻痺、及び弱視治療の抑制療法に使用されている。さらにアトロピンは、近視の進行を効果的に遅らせることが根拠に基づく医療によって証明されている現在唯一の医薬であり、近視の進行を制御するためのアトロピンの使用は長年の歴史を有する。

10

【0004】

現在、国内外で青年の近視の進行を制御するために使用できる薬物は多くなく、それらの薬物の副作用は無視できない。中国では、過去にアトロピンは、大部分が近視の治療のための高濃度の短期療法に適用され、痙攣を緩和するために使用されており、薬物を中止した後に効果を強化することは容易ではなかった。現在、中国で市販されているアトロピン眼科用製剤の内訳は、1%である。アトロピンが高濃度であるゆえに、散大瞳孔及び霧視などの副作用があり、患者の生活及び学習にある程度影響を及ぼすので、近視の進行を制御するための長期の薬物療法用に臨床で通常用いられる薬物としては使用できない。

20

【0005】

青年の近視を予防及び治療するための低濃度アトロピン眼科用製剤の使用は、若干の段階的進展を遂げている。例えば、シンガポール国立眼科センター眼科研究所(National Eye Center of Singapore Institute of Ophthalmology)は近視のための低濃度アトロピン治療の研究を長年にわたって実施しており、その結果は、低濃度アトロピン治療群では他の高濃度アトロピン治療群と比較して、近視のままである子供の数が最も少なく、瞳孔散大作用が大幅に低減し、それにより、高濃度アトロピンによって引き起こされる瞳孔散大、霧視、羞明、結膜炎及び皮膚炎などの副作用が大幅に低減することが証明している。したがって、低濃度アトロピン眼科用製剤は、青年が近視の進行を制御するために長期間にわたり点眼するのににより適切であり、退薬後のリバウンド効果が大幅に低減する。

30

【0006】

しかし、ムスカリン受容体拮抗薬としてアトロピンは、その高濃度製剤(例えば、0.1%~1%)と比較して、その低濃度製剤(例えば、0.001%~0.05%)において大幅に安定性が低く、このため高い安定性を有する低濃度アトロピン製剤を得ることはより困難である。

【0007】

通常、製剤を調整することが、製剤の安定性を改善するための最も有効な方法である。アトロピン眼科用製剤の安定性は、緩衝系の調整又はpH値の低下によって大幅に改善できる。本発明の発明者らは、低濃度アトロピン眼科用製剤には、安定性の要件を満たすために低いpH値が要求されるが、刺激作用が大幅に増加し、これは患者の服薬順守に影響を及ぼすだけでなく、涙液分泌を引き起こし、それによりアトロピンの生物学的利用能に影響を及ぼすことを発見した。米国特許第9421199B2号では、低濃度アトロピン点眼剤の安定性を改善するために重水が使用されているが、同位体を導入すると必然的に製品の安全性に影響を及ぼすことになり、製造及び品質管理への要求が高まり、それにより製品の開発及び促進が制限されることになる。まとめると、当該技術分野において、高い安定性を有する低濃度アトロピン製剤の必要性が依然として残されている。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

50

アトロピン硫酸塩の有効医薬成分に対する要件は厳しく、多くの国が薬局方で品質基準について、特に関連物質の含有量について下記の表に示すとおり厳しい規制を設けている。

【 0 0 0 9 】

【表 1】

ChP2015	EP8.0	JPXVII	USP40
総不純物は1.0%を超えてはならない	不純物 E, H: $\leq 0.3\%$; 不純物 A, B, C, D, F, G: $\leq 0.2\%$; 単一の未知の不純物: $\leq 0.1\%$; 総不純物: $\leq 0.5\%$.	同定試験	不純物 A: $\leq 0.3\%$; 他の既知の不純物: $\leq 0.2\%$; 単一の未知の不純物: $\leq 0.1\%$; 総不純物: $\leq 0.5\%$

10

【 0 0 1 0 】

本発明の発明者らは、すでに上記の規準を満たしている市販のアトロピンの有効医薬成分の総不純物及び / 又は単一不純物の含有量をさらに制御することによって、低濃度アトロピン眼科用製剤の貯蔵寿命安定性を大幅に改善できることを予期せず発見した。

【 0 0 1 1 】

したがって、一態様では、本出願は、アトロピン硫酸塩製剤の安定性を改善するための方法であって、有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩の総不純物の含有量を 0.25% (例えば、0.2%、0.15%、0.1%、0.05%、又は検出不能)、及び / 又は単一不純物の含有量を 0.05% (例えば、0.01%、又は検出不能) に制御することを特徴とする、方法を提供する。いくつかの好ましい実施形態では、単一不純物は、不純物 A である。いくつかの好ましい実施形態では、単一不純物は、不純物 B である。いくつかの好ましい実施形態では、単一不純物は、不純物 C である。いくつかの好ましい実施形態では、単一不純物は、不純物 J である。いくつかの好ましい実施形態では、単一不純物は、不純物 K である。

20

【 0 0 1 2 】

有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩の不純物の含有量は、HPLCによって分析できる。いくつかの実施形態では、HPLCの条件は、以下のとおりである。検出波長: 210 nm; クロマトグラフィーカラム: 充填剤としてオクタデシルシラン結合シリカゲルを使用 (3 μ m, 250 mm x 4.6 mm); 606 ml の 3.5 g/L のリン酸二水素カリウム溶液 (リン酸を用いて pH 3.3 に調整) と 320 ml のアセトニトリルとの混合溶液 (1.7 g のラウリル硫酸ナトリウムを含有) を移動相 A として使用、及びアセトニトリルを移動相 B として使用; 並びに下記表に従って勾配溶離を実施。

30

【 0 0 1 3 】

【表 2】

時間	移動相 A	移動相 B
0	85	15
10	85	15
30	65	35

40

検査試料溶液の濃度は 1mg/ml である。

【 0 0 1 4 】

いくつかの好ましい実施形態では、製剤は、眼科用液体製剤 (例えば、点眼剤) である。いくつかの好ましい実施形態では、製剤は、0.001% ~ 0.1% (好ましくは、0.005% ~ 0.05%) のアトロピン硫酸塩濃度を有する。

【 0 0 1 5 】

別の態様では、本出願は、アトロピン硫酸塩を精製するための方法であって、下記のステップ:

50

有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩を、スラリー洗浄用溶媒 a、スラリー洗浄用溶媒 b 及びスラリー洗浄用溶媒 c をそれぞれ用いてスラリー洗浄するステップを含み、スラリー洗浄用溶媒 a は、低極性溶媒であり、スラリー洗浄用溶媒 b は、アセトン - 水混合溶媒（水の体積は 2 % ~ 10 % を占め、例えば、5 % を占める）であり、スラリー洗浄用溶媒 c は、低極性溶媒である、方法を提供する。

【0016】

いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 a は、アセトン、エタノール - アセトン混合溶媒、ジエチルエーテル、エタノール - ジエチルエーテル混合溶媒、メチル tert - ブチルエーテル、イソプロピルエーテル、石油エーテル（例えば、石油エーテル（60 ~ 90）、石油エーテル（90 ~ 120））又はそれらのいずれかの組合せである。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 a は、アトロピン硫酸塩 1 グラムあたり 3 ~ 30 ml（例えば、5、10、15 又は 20 ml）のスラリー洗浄用溶媒 a が加えられる量で使用される。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 a を用いるスラリー洗浄は、0 ~ 50（例えば、室温又は 40）で実施される。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 a を用いるスラリー洗浄は、0.5 ~ 6 時間（例えば、3 時間）の間実施される。

10

【0017】

いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 b は、アトロピン硫酸塩 1 グラムあたり 5 ~ 20 ml（例えば、10 又は 15 ml）のスラリー洗浄用溶媒 b が加えられる量で使用される。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 b を用いるスラリー洗浄は、0 ~ 50（例えば、室温又は 40）で実施される。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 b を用いるスラリー洗浄は、0.5 ~ 6 時間（例えば、4 時間）の間実施される。

20

【0018】

いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 c は、エタノール - アセトン混合溶媒、エタノール - ジエチルエーテル混合溶媒、アセトン、又はそれらのいずれかの組合せである。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 c は、アトロピン硫酸塩 1 グラムあたり 3 ~ 30 ml（例えば、5 又は 10 ml）のスラリー洗浄用溶媒 c が加えられる量で使用される。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 c を用いるスラリー洗浄は、0 ~ 室温（例えば、10）で実施される。いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄用溶媒 c を用いるスラリー洗浄は、0.5 ~ 6 時間（例えば、1.5 時間）の間実施される。

30

【0019】

いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄の前に、この方法は、有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩を、微粉碎するステップをさらに含む。いくつかの好ましい実施形態では、この方法は、微粉碎した有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩を、30 ~ 100 メッシュふるいに通すステップをさらに含む。

【0020】

いくつかの好ましい実施形態では、スラリー洗浄の後に、この方法は、ろ過及び / 又は乾燥するステップをさらに含む。いくつかの好ましい実施形態では、ろ過は、吸引ろ過、加圧ろ過及びスピンドルろ過から選択される。いくつかの好ましい実施形態では、乾燥は、減圧下での乾燥である。

40

【0021】

別の態様では、本出願は、上記の方法によって調製される；又はその総不純物の含有量が 0.25 %（例えば、0.2 %、0.15 %、0.1 %、0.05 %、又は検出不能）及び / 若しくは単一不純物の含有量が 0.05 %（例えば、0.01 %、又は検出不能）である、アトロピン硫酸塩を提供する。

【0022】

50

別の態様では、本出願は、上述のアトロピン硫酸塩及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0023】

いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は眼科用液体製剤、例えば点眼剤である。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物において、アトロピン硫酸塩の濃度は、0.001%~0.1%（好ましくは、0.005%~0.05%）の範囲である。

【0024】

いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物の重量組成は、以下：
アトロピン硫酸塩 0.001%~0.1%（好ましくは、0.005%~0.05%）
増粘剤 0.1%~10%
錯化剤 0.001%~0.05%
pH調整剤 医薬組成物のpHを3.5~6.5に調整する量
及び、水 残部

のとおりであり、

任意選択で、医薬組成物は、0.001%~0.05%の静菌剤をさらに含み、

任意選択で、医薬組成物は、0.1%~2%の浸透圧調節剤をさらに含む。

【0025】

いくつかの好ましい実施形態では、増粘剤は、セルロース誘導体、架橋ポリビニルアルコールピロリドン、ヒアルロン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、及びそれらのいずれかの組合せから選択される。いくつかの好ましい実施形態では、セルロース誘導体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びそれらのいずれかの組合せから選択される。いくつかの好ましい実施形態では、増粘剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物中の増粘剤は、0.5%~10%、例えば、0.5%~8%、0.5%~5%、0.5%~3%、又は1%~3%の重量含有量を有する。

【0026】

いくつかの好ましい実施形態では、錯化剤は、エドト酸、エドト酸二ナトリウム及びエドト酸カルシウムナトリウム、好ましくは、エドト酸二ナトリウムから選択される。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物中の錯化剤は、0.005%~0.05%、例えば、0.005%~0.03%、0.005%~0.02%、0.005%~0.01%、又は0.008%~0.01%の重量含有量を有する。

【0027】

いくつかの好ましい実施形態では、静菌剤は、塩化ベンザルコニウム、臭化ベンザルコニウム、臭化セトリモニウム、フェノキシエタノール、フェネチルアルコール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル静菌剤、及びそれらのいずれかの組合せから選択される。いくつかの好ましい実施形態では、静菌剤は、塩化ベンザルコニウム及びp-ヒドロキシ安息香酸エチル又はそれらのいずれかの組合せから選択される1つである。いくつかの好ましい実施形態では、静菌剤は、塩化ベンザルコニウムである。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物中の静菌剤は、0.005%~0.03%、例えば、0.005%~0.02%、0.006%~0.02%、0.006%~0.012%、又は0.008%~0.01%の重量含有量を有する。

【0028】

いくつかの好ましい実施形態では、pH調整剤は、炭酸緩衝系、ホスフェート緩衝系、クエン酸緩衝系、酢酸緩衝系、バルビツール酸緩衝系、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン緩衝系、ホウ酸、ホウ砂、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸及びそれらの塩から選択される1つ又は複数である。いくつかの好ましい実施形態では、pH調整剤は、ホウ酸及びホスフェート緩衝系（例えば、リン酸二水素ナトリウム-リン酸水素二ナトリウム緩衝系、リン酸二水素カリウム-リン酸水素二カリウム緩衝系）である。いくつかの好

10

20

30

40

50

ましい実施形態では、医薬組成物中の pH 調整剤は、医薬組成物が、4.0 ~ 6.0、例えば 4.5 ~ 5.5 の pH を有するようにする含有量を有する。

【0029】

いくつかの好ましい実施形態では、浸透圧調節剤は、塩化ナトリウム、グリセリン、プロピレングリコール、マンニトール、及びそれらのいずれかの組合せから選択される。いくつかの好ましい実施形態では、浸透圧調節剤は、プロピレングリコールである。いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物中の浸透圧調節剤は、0.1% ~ 1%、0.1% ~ 0.5%、又は 0.1% ~ 0.3% の重量含有量を有する。

【0030】

いくつかの好ましい実施形態では、医薬組成物は、処方 1 ~ 4 から選択される。

10

処方 1 :

アトロピン硫酸塩	0.005% ~ 0.02%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1%
エデト酸二ナトリウム	0.01%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.25%
リン酸水素二ナトリウム	0.0025%
及び、水	残部

【0031】

処方 2 :

20

アトロピン硫酸塩	0.005% ~ 0.02%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1%
ヒアルロン酸ナトリウム	2%
エデト酸二ナトリウム	0.01%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.25%
リン酸水素二ナトリウム	0.0025%
及び、水	残部

【0032】

処方 3 :

30

アトロピン硫酸塩	0.005% ~ 0.01%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1%
プロピレングリコール	0.3%
エデト酸二ナトリウム	0.01%
塩化ベンザルコニウム	0.01%
ホウ酸	1.8%
及び、水	残部

【0033】

処方 4 :

40

アトロピン硫酸塩	0.005% ~ 0.01%
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1%
エデト酸二ナトリウム	0.01%
ホウ酸	1.8%
及び、水	残部

【0034】

別の態様では、本出願は、上述の医薬組成物を調製するための方法であって、増粘剤を、60 ~ 90 (例えば、70 ~ 90、80 ~ 90) の水中で拡散及び膨潤させ、20 ~ 30 (例えば、20 ~ 25) の水を補充して溶解させて、液体 a を得るステップと、

pH 調整剤、錯化剤、静菌剤、及び任意選択の浸透圧調節剤を 60 ~ 80 (例えば、

50

65 ~ 80、65 ~ 75) の水に個別に溶解させ、30 未満 (例えば、室温) に冷却し、アトロピン硫酸塩を加えて、溶解後に液体 b を得るステップと、液体 a 及び液体 b を混合し、残部の水を加えて、医薬組成物を得るステップとを含み、任意選択で、得られた医薬組成物をろ過する、好ましくは得られた医薬組成物を 0.22 μm のろ過膜でろ過するステップをさらに含む、方法を提供する。

【0035】

別の態様では、本出願は、視力欠陥 (近視、特に子供又は青年の近視など) の予防及び / 又は治療のための医薬の製造における医薬組成物の使用をさらに提供する。

【図面の簡単な説明】

【0036】

【図1】市販の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 B160903 の、HPLC 分析スペクトルを示す。

【図2】市販の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 B160903 の精製後に得られる 160903-P01 の、HPLC 分析スペクトルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0037】

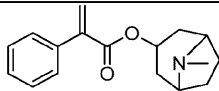
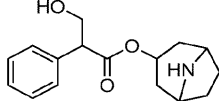
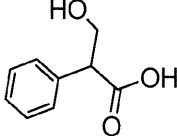
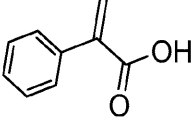
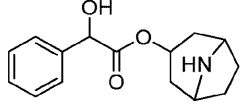
本発明の実施形態を実施例とともに以下に詳細に記載するが、下記の例は、本発明を例示するためだけに使用され、本発明の範囲を限定するものと考えてはならないことを当業者は理解されよう。実施例中に特定の条件が示されない場合、従来条件、又は製造業者が推奨する条件に従って実施されたい。製造業者を示さずに使用される試薬又は機器は、すべて市販品として購入できる従来製品であり、実施例中で検出方法が示されない試験は、当該技術分野で一般式な方法で実施されるか、又は「Pharmacopoeia of the People's Republic of China」(2015 Edition) に規定されている検出方法を参照して実施される。

【0038】

有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩におけるそれぞれの不純物のコード及び構造は、下記のとおりである。

【0039】

【表3】

コード	不純物の構造
不純物 A	
不純物 B	
不純物 C	
不純物 J	
不純物 K	

10

20

30

40

50

【 0 0 4 0 】

実施例 1：アトロピン硫酸塩バルク薬物の精製

純度 99% 超の市販の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 A 又は B を、60 - メッシュ微粉碎機に入れ、徐々に微粉碎してふるいにかけて、ふるいの下で使用するために回収した。50 g の微粉碎した有効医薬成分を取って、3000 mL の三口フラスコに入れ、20 倍量の無水アセトンを加え、3 時間の間 40 で攪拌してスラリー洗浄を実施し、次いで吸引る過にかけて湿った生成物 1 を得た。この湿った生成物 1 を取って、3000 mL の三口フラスコに入れ、15 倍量の、水の体積が 5% を占めるアセトン - 水混合溶媒を加え、4 時間の間 40 で攪拌してスラリー洗浄を実施し、次いで吸引る過にかけて湿った生成物 2 を得た。この湿った生成物 2 を取って、1000 mL の三口フラスコに入れ、10 倍量のアセトンを加え、1.5 時間の間 5 で攪拌してスラリー洗浄を実施し、次いで吸引る過にかけ、6 時間の間減圧下で乾燥して、収率 82% で 41 g のアトロピン硫酸塩を得た。不純物の HPLC 分析を実施し、結果を図 1 ~ 2 及び表 1 ~ 2 に示した。

10

【 0 0 4 1 】

HPLC 分析は、下記の方法によって実施した。

【 0 0 4 2 】

上記生成物の試料を取り、移動相 A を加えて溶解及び希釈し、1 mL あたり生成物 1 mg の濃度の溶液を、試料溶液として得た。適量の試料溶液を取り、移動相 A を加えて溶解及び希釈し、1 mL あたりアトロピン硫酸塩 1 µg の濃度の溶液を、対照溶液として得た。別の適量のアトロピン硫酸塩及び不純物 B を取り、移動相を加えて溶解及び希釈し、濃度が 1 mL あたり約 1 µg / mL の不純物 B 及び約 1 mg / mL のアトロピン硫酸塩の混合溶液を、系安定性試験溶液として得た。分析は、高性能液体クロマトグラフィー (General Rules 0512、Chinese Pharmacopoeia、2015 Edition) に従って実施し、オクタデシルシラン結合シリカゲルを、高性能液体クロマトグラフィーの充填剤 (3 µm、250 mm x 4.6 mm) として使用した。[606 mL の 3.5 g / L リン酸二水素カリウム溶液 (リン酸を用いて pH 3.3 に調整) 及び 320 mL のアセトニトリルの混合溶液] (1.7 g のラウリル硫酸ナトリウムを含有する) を、移動相 A として使用し、アセトニトリルを移動相 B として使用し、勾配溶離を下記表に従って実施して、検出波長は、210 nm であった。10 µL の系安定性試験溶液を正確に取り、液体クロマトグラフに注入したが、アトロピン硫酸塩と不純物 B のピーク分離度は、2.0 未満であってはならない。10 µL の対照溶液及び 10 µL の試料溶液を正確に取り、液体クロマトグラフに注入した。

20

30

【 0 0 4 3 】

【表 4】

時間	移動相 A	移動相 B
0	85	15
10	85	15
30	65	35

40

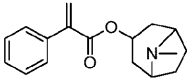
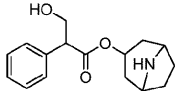
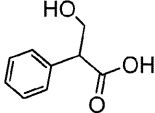
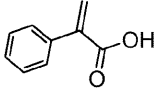
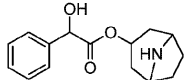
【 0 0 4 4 】

試料溶液のクロマトグラムに不純物のピークがあった場合、その相対保持時間が 0.25 以前の不純物ピークは差し引くべきであり、不純物 A、不純物 B、不純物 C、不純物 J 及び不純物 K のピーク面積 (相対保持時間及び補正係数については、下記表を参照されたい) は、対照溶液 (0.1%) の主要なピーク面積より大きくなるべきではなく、他の単一の不純物のピーク面積は、対照溶液 (0.1%) の主要なピーク面積より大きくなるべきではなく、不純物のピーク面積の合計は、対照溶液の主要なピーク面積の 5 倍 (0.5%) より大きくなるべきではない。試料溶液のクロマトグラムで、クロマトグラフのピークが対照溶液の主要なピーク面積の 0.5 倍未満であるピーク面積は、無視すべきである。

50

【 0 0 4 5 】

【 表 5 】

不純物の名称	不純物の構造	相対保持時間	補正係数
不純物 A (無水アトロピン)		2.17	0.47
不純物 B (デメチルアトロピン)		0.88	1
不純物 C (トロパ酸)		0.30	0.48
不純物 J (アトロパ酸)		0.60	0.28
不純物 K (ホマトロピン)		0.82	0.84

【 0 0 4 6 】

【 表 6 】

表 1:市販の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 A の、精製前後の純度の比較

	有効医薬成分 A			精製された有効医薬成分 A		
	150301	150601	160301	150301-P06	150601-P03	160301-P01
不純物 A	0.16%	0.12%	0.08%	検出されず	検出されず	検出されず
不純物 B	0.09%	0.07%	0.11%	検出されず	検出されず	検出されず
不純物 C	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
不純物 J	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
不純物 K	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
他の単一の 不純物	0.13%	0.07%	0.19%	検出されず	検出されず	検出されず
総不純物	0.37%	0.26%	0.38%	検出されず	検出されず	検出されず

【 0 0 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 2:市販の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 B の、精製前後の純度の比較

不純物	有効医薬成分 B		精製された有効医薬成分 B	
	160902	160903	160902-P01	160903-P01
不純物 A	0.16%	0.13%	検出されず	検出されず
不純物 B	0.01%	0.01%	検出されず	検出されず
不純物 C	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
不純物 J	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
不純物 K	検出されず	0.02%	検出されず	検出されず
他の単一の 不純物	0.18%	0.07%	検出されず	検出されず
総不純物	0.35%	0.23%	検出されず	検出されず

10

【 0 0 4 8 】

実施例 2 ~ 実施例 6

表 3 の処方 / 配合に従って、アトロピン眼科用製剤を下記の調製方法によって調製した。

【 0 0 4 9 】

調製方法：

(1) 1 0 g の 8 0 ~ 9 0 の注入水を取り、規定量のヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒアルロン酸ナトリウムを注入水に加え、十分に拡散及び膨潤させ、3 0 未満の温度の注入水を補充して 2 0 g にし、攪拌して溶解させ、後で使用するための透明な溶液を得た。

(2) 5 0 g の 6 5 ~ 7 5 の温度の注入水を取り、規定量のリン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム、エドト酸二ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを、順次加えて溶解し、静置して 3 0 未満に冷却し、実施例 1 の方法に従って精製した規定量のアトロピン硫酸塩を加えて、攪拌して溶解した。

(3) (1) で得たヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液及び (2) で得た溶液を均一に混合した。

(4) (3) で得た混合溶液に、水を補充して合計量を 1 0 0 g にし、均一に攪拌し、0 . 2 2 μ m ろ過膜のろ過によって無菌化して、瓶詰めした。

【 0 0 5 0 】

【表 8】

表 3:処方/配合

成分	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6
アトロピン硫酸塩	0.005g	0.010g	0.050g	0.010g	0.020g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.000g	1.000g	1.000g	1.000g	1.000g
ヒアルロン酸ナトリウム	-	-	-	2.0 g	2.0 g
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g	0.250g
リン酸水素二ナトリウム	0.0025g	0.0025g	0.0025g	0.0025g	0.0025g
エドト酸二ナトリウム	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g
塩化ベンザルコニウム	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g	0.010g
注入水	残部	残部	残部	残部	残部

40

【 0 0 5 1 】

実施例 7 ~ 実施例 9

対応する表 4 の処方 / 配合に従って、アトロピン眼科用製剤を下記の調製方法によって

50

調製した。

【 0 0 5 2 】

調製方法：

(1) 1 0 g の 8 0 ~ 9 0 の注入水を取り、規定量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを注入水に加えて十分に拡散及び膨潤させ、3 0 未満の温度の注入水を補充して2 0 g にし、攪拌して溶解させ、後で使用するための透明な溶液を得た。

(2) 5 0 g の 6 5 ~ 7 5 の温度の注入水を取り、規定量のホウ酸、エドト酸二ナトリウム、及び塩化ベンザルコニウムを順次加えて溶解し、静置して3 0 未満に冷却して、実施例 1 の方法に従って精製した規定量のアトロピン硫酸塩を加えて、攪拌して溶解した。

(3) (1) で得たヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液、及び(2) で得た溶液を均一に混合した。

(4) (3) で得た混合溶液に、水を補充して合計量を 1 0 0 g にし、均一に攪拌し、0 . 2 2 μ m ろ過膜のろ過によって無菌化して、瓶詰めした。

【 0 0 5 3 】

【表 9】

表 4:処方/配合

成分	実施例 7	実施例 8	実施例 9
アトロピン硫酸塩	0.005g	0.010g	0.050g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.000g	1.000g	1.000g
プロピレングリコール	0.300g	-	0.300g
ホウ酸	1.800g	1.800g	1.800g
エドト酸二ナトリウム	0.010g	0.010g	0.010g
塩化ベンザルコニウム	0.010g	-	0.010g
注入水	残部	残部	残部

【 0 0 5 4 】

比較例 1 ~ 比較例 5

対応する表 3 の処方 / 配合に従って、アトロピン眼科用製剤を、下記の調製方法によって調製した。

【 0 0 5 5 】

調製方法：

(1) 1 0 g の 8 0 ~ 9 0 の注入水を取り、規定量のヒドロキシプロピルメチルセルロース又はヒアルロン酸ナトリウムを注入水に加え、十分に拡散及び膨潤させ、3 0 未満の温度の注入水を補充して2 0 g にし、攪拌して溶解させ、後で使用するための透明な溶液を得た。

(2) 5 0 g の 6 5 ~ 7 5 の温度の注入水を取り、規定量のリン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナトリウム、エドト酸二ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムを順次加えて溶解し、静置して3 0 未満に冷却し、規定量の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 B 1 6 0 9 0 3 を加え、攪拌して溶解させた。

(3) (1) で得たヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液、及び(2) で得た溶液を、均一に混合した。

(4) 水を補充して合計量を 1 0 0 g にし、均一に攪拌し、0 . 2 2 μ m ろ過膜のろ過によって無菌化して、瓶詰めした。

【 0 0 5 6 】

比較例 6 ~ 比較例 8

対応する表 4 の処方 / 配合に従って、アトロピン眼科用製剤を、下記の調製方法によって調製した。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 7 】

調製方法：

(1) 1 0 g の 8 0 ~ 9 0 の注入水を取り、規定量のヒドロキシプロピルメチルセルロースを注入水に加え、十分に拡散及び膨潤させ、3 0 未満の温度の注入水を補充して 2 0 g にし、攪拌して溶解させ、後で使用するための透明な溶液を得た。

(2) 5 0 g の 6 5 ~ 7 5 の温度の注入水を取り、規定量のホウ酸、エドト酸二ナトリウム、及び塩化ベンザルコニウムを順次加えて溶解し、静置して 3 0 未満に冷却し、規定量の有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 B 1 6 0 9 0 3 を加え、攪拌して溶解させた。

(3) (1) で得たヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液、及び (2) で得た溶液を、均一に混合した。 10

(4) (3) で得た混合溶液に、水を補充して合計量を 1 0 0 g にし、均一に攪拌し、0 . 2 2 μ m ろ過膜のろ過によって無菌化して、瓶詰めした。

【 0 0 5 8 】

実験例 1：精製した有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩の加速安定性実験

実施例 1 で精製した有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩 (バッチ番号： 1 6 0 9 0 3 - P 0 1) を取り、包装して (医薬品用の低密度ポリエチレン袋を内層として、アルミニウム製筒を外層として用い、樹脂で封止した)、 $4 0 \pm 2$ 、相対湿度 $7 5 \% \pm 5 \%$ の条件下で貯蔵し、製品の変化を 0 か月、1 か月、2 か月、3 か月、及び 6 か月目でそれぞれ観察した。結果を表 5 に示した。 20

【 0 0 5 9 】

30

40

50

【表 1 0】

表5.精製した有効医薬成分であるアトロピン硫酸塩の加速安定性の観察結果

観察項目	限界要件	0か月	1か月	2か月	3か月	6か月
性質	無色の結晶又は白色の結晶粉末、無臭	無色の結晶又は白色の結晶粉末、無臭	無色の結晶又は白色の結晶粉末、無臭	無色の結晶又は白色の結晶粉末、無臭	無色の結晶又は白色の結晶粉末、無臭	無色の結晶又は白色の結晶粉末、無臭
融点	189°C以上、同時に融解及び分解する	194.2°C ~195.8°C	193.8°C ~196.2°C	193.6°C ~195.8°C	193.2°C ~194.2°C	189.8°C ~191.0°C
酸性度	4.5~6.2	4.91	4.86	4.86	4.58	5.24
ヒヨスチアミン	-0.40° ~+0.05°	+0.002°	+0.002°	+0.001°	0.000°	0.000°
関連物質	不純物A ≤0.1%	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
	不純物B ≤0.1%	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
	不純物C ≤0.1%	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
	不純物J ≤0.1%	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
	不純物K ≤0.1%	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
異性体	≤0.5%	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず	検出されず
含水量	0.1%以下	3.15%	3.24%	2.97%	3.49%	3.69%
含有量	2.0%~4.0%	100.3%	100.3%	100.2%	100.4%	100.3%
	99.0%以上					

10

20

30

40

【0060】

実験例 1：低濃度アトロピン眼科用製剤の安定性の比較実験

実施例 2 ~ 9 及び比較例 1 ~ 8 で得られたアトロピン眼科用製剤を取り、40 ± 2、相対湿度 25% ± 5% の条件下で貯蔵し、有効成分の含有量及び主要分解物の不純物 C の含有量を、0 か月、1 か月、2 か月、3 か月、及び 6 か月目でそれぞれ試験した。結果を表 6 に示した。

【0061】

有効成分の含有量の測定方法は、以下のとおりである。約 0.5 g の眼科用製剤を取り、正確に量って、40 ml の無水酢酸を加えて溶解させ、続いて 1 ~ 2 滴のクリスタルバ

50

イオレット指示薬溶液を加え、溶液が純粋な青色に見えるまで過塩素酸滴定薬（0.1 mol/L）で滴定し、滴定結果をブランク試験で補正した。各1mlの過塩素酸滴定薬（0.1 mol/L）は、67.68mgの(C₁₇H₂₃NO₃)₂・H₂SO₄に相当した。

【0062】

不純物Cの含有量を、実施例1のHPLC法を参照して測定した。

【0063】

【表11】

表6:低濃度アトロピン眼科用製剤の安定性データ

時間	0か月		1か月		2か月		3か月		6か月	
	含有量 (%)	不純物C (%)	含有量 (%)	不純物C (%)	含有量 (%)	不純物C (%)	含有量 (%)	不純物C (%)	含有量 (%)	不純物C (%)
実施例 2	99.6	検出されず	98.5	0.06	99.3	0.11	99.0	0.15	99.3	0.27
比較例 1	100.4	0.02	99.5	0.32	99.7	0.6	98.7	0.87	97.1	1.73
実施例 3	100.6	検出されず	99.5	0.05	99.6	0.09	99.4	0.16	99.3	0.30
比較例 2	99.7	0.02	99.9	0.33	100.2	0.65	98.8	0.91	97.3	1.66
実施例 4	100.7	検出されず	100.2	0.07	99.8	0.11	99.7	0.15	99.8	0.29
比較例 3	100.3	0.02	99.3	0.29	99.8	0.61	98.2	0.88	97.9	1.81
実施例 5	99.8	検出されず	99.6	0.06	99.2	0.09	100.1	0.17	99.1	0.31
比較例 4	99.6	0.02	100.2	0.31	99.3	0.64	98.6	0.85	97.3	1.76
実施例 6	99.3	検出されず	99.3	0.04	99.2	0.12	98.2	0.16	100.6	0.28
比較例 5	99.0	0.02	100.1	0.27	98.2	0.58	98.3	0.89	98.1	1.69
実施例 7	101.2	検出されず	100.9	0.06	100.2	0.11	99.8	0.17	100.3	0.33
比較例 6	100.7	0.03	100.2	0.32	99.7	0.59	99.2	0.91	98.3	1.77
実施例 8	99.6	検出されず	99.7	0.08	99.9	0.09	100.1	0.18	99.1	0.29
比較例 7	100.8	0.03	99.2	0.35	98.7	0.71	99.1	0.92	97.3	1.81
実施例 9	101.9	検出されず	101.2	0.06	100.9	0.12	100.3	0.18	100.1	0.31
比較例 8	100.1	0.03	99.8	0.26	99.2	0.61	98.8	0.86	98.1	1.79

【0064】

表6のデータからわかるように、本出願のアトロピン硫酸塩を使用して調製した低濃度

10

20

30

40

50

眼科用製剤は従来のプロセスで調製した製品と比較して、有効成分の分解速度が大幅に遅くなり、主要分解物である不純物Cの含有量が大幅に低減したことを示しており、低濃度アトロピン硫酸塩眼科用製剤の安定性が大幅に改善し、製品の品質が向上し、製品の貯蔵寿命が効果的に延長した。

【 0 0 6 5 】

本発明の特定の実施態様を詳細に記載してきたが、当業者は、開示されているすべての教示に従って本発明の技術的解決策の詳細に対して種々の改変及び代用を施すことが可能であり、これらの変更はすべて本発明の保護範囲内にある。本発明の全範囲は、添付の特許請求の範囲及びその任意の均等物によって与えられる。

10

20

30

40

50

【 図 面 】
【 図 1 】

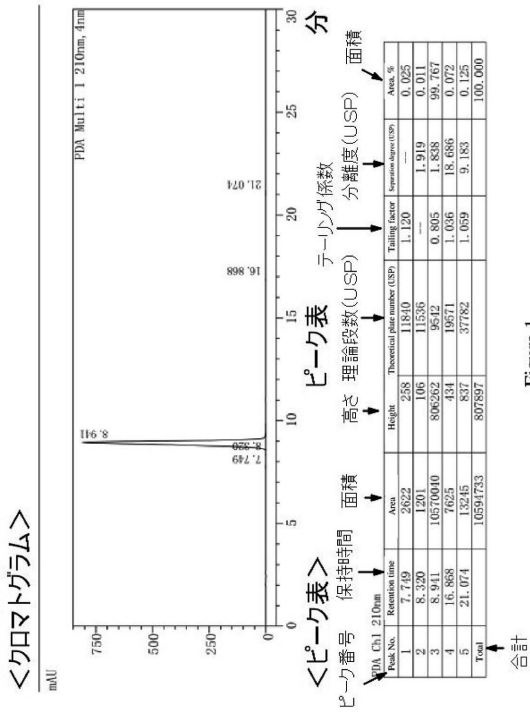


Figure 1

【 図 2 】

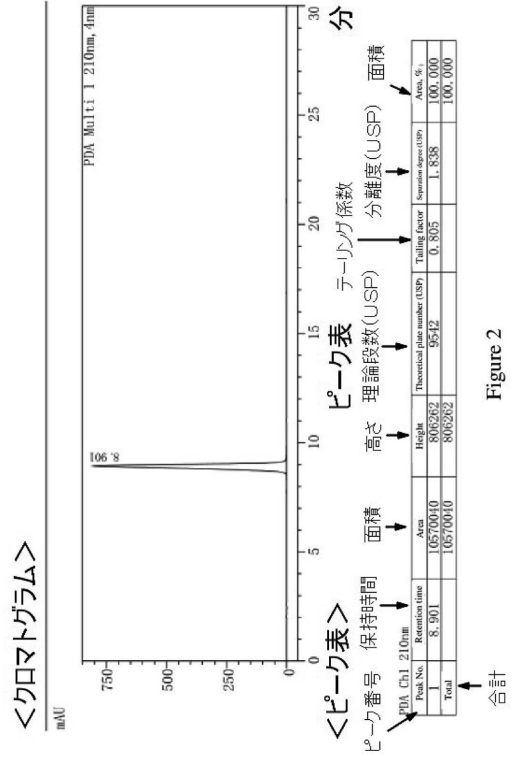


Figure 2

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/04 (2006.01) A 6 1 K 47/04
 A 6 1 K 47/36 (2006.01) A 6 1 K 47/36

弁理士 酒巻 順一郎

(74)代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(74)代理人 100217157

弁理士 野村 梨沙

(72)発明者 リュウ, ジードン

中華人民共和国, リャオニン 1 1 0 1 6 3, シェンヤン, ドンリン ディストリクト, シシ
ユイ ストリート, ナンバー 6 8

(72)発明者 ガオ, クン

中華人民共和国, リャオニン 1 1 0 1 6 3, シェンヤン, ドンリン ディストリクト, シシ
ユイ ストリート, ナンバー 6 8

(72)発明者 ワン, ジュウリャン

中華人民共和国, リャオニン 1 1 0 1 6 3, シェンヤン, ドンリン ディストリクト, シシ
ユイ ストリート, ナンバー 6 8

(72)発明者 ヤン, チァン

中華人民共和国, リャオニン 1 1 0 1 6 3, シェンヤン, ドンリン ディストリクト, シシ
ユイ ストリート, ナンバー 6 8

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 2 2 2 9 2 (J P , A)

特開 2 0 1 8 - 0 2 1 0 0 7 (J P , A)

特開平 0 1 - 2 0 3 3 2 0 (J P , A)

IN 201611015904 A, 2016年

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)