



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115629169 A

(43) 申请公布日 2023.01.20

(21) 申请号 202211239453.0 *A61K 9/20* (2006.01)
(22) 申请日 2014.04.30 *A61K 9/08* (2006.01)
(30) 优先权数据 *A61P 37/08* (2006.01)
2013-095565 2013.04.30 JP *A61P 29/00* (2006.01)
(62) 分案原申请数据
201480024736.0 2014.04.30
(71) 申请人 日本脏器制药株式会社
地址 日本大阪府
(72) 发明人 中泽良隆 芝山洋二 中村耕
(74) 专利代理机构 北京尚诚知识产权代理有限公司 11322
专利代理师 龙淳 王磊
(51) Int. Cl.
G01N 33/15 (2006.01)
A61K 35/36 (2015.01)

权利要求书1页 说明书27页

(54) 发明名称
提取物和含有该提取物的制剂

(57) 摘要

本发明的目的在于提供品质更稳定的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物和含有该提取物作为有效成分的制剂等。通过将痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物和含有该提取物的制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量作为指标,能够确保该提取物和制剂的每个制造批次的品质更加稳定。以这样的方法而品质更稳定的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物和含有该提取物的制剂,其有效性和安全性也有更严格的保证,是有用性非常高的提取物和制剂。

1. 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造的管理方法,其特征在于:
测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该提取物每1单位为125ng以上时,被认为该提取物的制造适当。
2. 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的制造的管理方法,其特征在于:
在该制剂中,测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,被认为该制剂的制造适当。
3. 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的制造的管理方法,其特征在于:
在该注射剂中,测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,被认为该注射剂的制造适当。
4. 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的制造的管理方法,其特征在于:
在该片剂中,测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500ng以上时,被认为该片剂的制造适当。
5. 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其特征在于:
在制造痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的方法中,包括在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置5~12日的步骤,所得到的该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位成为125ng以上。
6. 如权利要求5所述的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其特征在于:
在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置5~12日的期间,边搅拌或不搅拌地加热到30~45℃。
7. 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的检查方法,其特征在于:
在每制造批次中测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1单位为125ng以上时,被认为该提取物的制造适当。
8. 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的检查方法,其特征在于:
在该制剂中,测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,被认为该制剂的制造适当。
9. 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的检查方法,其特征在于:
在该注射剂中,测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,被认为该注射剂的制造适当。
10. 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的检查方法,其特征在于:
在该片剂中,测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500ng以上时,被认为该片剂的制造适当。

提取物和含有该提取物的制剂

[0001] 本案是申请日为2014年4月30日、申请号为201480024736.0 (PCT/JP2014/061959)、发明名称为“提取物和含有该提取物的制剂”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及通过试验或检查而确认含有规定量的硫酸化酪氨酸、品质更稳定的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物和以该提取物为有效成分的制剂等。

背景技术

[0003] 医药品是只有确保其品质才能受到制造销售的许可的商品。在日本,在药事法第14条中对此进行了规定。在其他各国,在医药品的性质上,这样的处理基本上也是同样的。这样在医药品中品质的确保被认为很重要是因为品质会保证医药品的有效性和安全性。反过来说,品质没有得到确保的医药品,不能保证有效性和安全性,就缺少作为医药品的资格。

[0004] 在日本,作为在医药品的生产中所使用的原料物质且为医药品的有效成分的物质被称为“原药”。另外,原药也与医药品同样必须确保其品质。原因是医药品的品质依赖于原药的品质。另外,在日本的药事相关法令中,原药被规定为专门用于制造其它医药品的医药品,定义上,原药被包含在医药品中。但是,在本申请中,为了方便,有时分别称医药品和原药,此时的医药品是指除去原药以外的医药品。

[0005] 一般而言,医药品和原药通过由规定的制造方法制造而制造成为规定品质的产品。因此,为了保证医药品和原药的品质,制造管理也重要。因此,在日本制定了“关于医药品和医药部外品的制造管理和品质管理基准的省令”。该省令在日本也称为GMP (Good Manufacturing Practice的简称)。在GMP中对于医药品等的“制造管理”和“品质管理”进行了规定。在“制造管理”中,采取了通过管理原料的采购、制造工序的最开始到最后从而来保障品质的思路。“品质管理”以如下为中心进行:通过在制造后进行的试验或检查来确认实际所制造的医药品和原药是否具有规定的品质。在那样的试验和检查的结果不符合预先确定的基准时,该医药品和原药不被许可出厂、销售、使用等。这样医药品和原药通过制造管理和品质管理来管理其品质。

[0006] 痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物(以下有时称为“本提取物”)是含有从接种痘苗病毒而发痘的兔的炎症皮肤组织中提取分离的非蛋白性的活性物质的提取物。本提取物在被提取后的状态下为液体,但通过干燥也能够制成固体。

[0007] 含有本提取物为有效成分的制剂(以下有时称为“本制剂”),如后所述,作为医药品非常有用。此时,因为本提取物是本制剂的有效成分,所以本提取物就成为本制剂的原药。作为本制剂,申请人在日本制造销售的具体商品中有“含有痘苗病毒接种家兔炎症皮肤提取液的制剂”(商品名:NEUROTROPIN[注册商标],以下称为“NTP制剂”)。在NTP制剂中,有注射剂(以下称为“NTP注射剂”)和片剂(以下称为“NTP片剂”),均为医疗用医药品(ethical drug)。作为NTP制剂有效成分的痘苗病毒接种家兔炎症皮肤提取液(以下称为“NTP提取

液”)是NTP制剂的原药。NTP提取液包含在本提取物中,NTP制剂(NTP注射剂和NTP片剂)包含在本制剂中。

[0008] NTP注射剂的适应症为“腰痛症、颈肩腕综合征、症状性神经痛、伴随皮肤病(湿疹、皮炎、荨麻疹)的搔痒、过敏性鼻炎、亚急性视神经脊髓病(SMON)后遗症的冷感-知觉异常-疼痛”。NTP片剂的适应症为“带状疱疹后神经痛、腰痛症、颈肩腕综合征、肩周炎、变形性关节炎”。NTP制剂是申请人创制并作为医药品开发得到的制剂。就NTP制剂而言,其有效性和安全性中的优异特点受到较高评价,长年被销售,在日本的医药品市场中确立了稳固地位。另外,现在NTP制剂被出口到中国,以“神经妥乐平/NEUROTROPIN”的商品名销售。在中国的NTP制剂的适应症与日本相同。

[0009] 这样,本制剂作为医药品十分有用,本提取物作为本制剂的原药也十分有用。但是,如上所述,本提取物是从接种痘苗病毒而发痘的兔的炎症皮肤组织中提取分离的提取物。因此,本提取物含有极多的物质(成分),使用本提取物制造的本制剂也仍然含有极多的物质(成分)。因此,怎样管理本提取物和本制剂的品质使其稳定是非常重要的事项。

[0010] 许多医药品是以1种或最多2~3种物质(成分)作为有效成分的制剂,通常,这些物质是被化学合成的化合物。因此,测定该制剂中的该化合物的含量,如果含有规定的量,则从该制剂的有效成分含量的方面出发的品质就得到保证。但是,本提取物是来自接种痘苗病毒而发痘的兔的炎症皮肤组织的提取物,含有极多种类的物质。以本提取物为有效成分的本制剂,当然也同样含有极多种类的物质。这样,本提取物和本制剂不是以特定的1种或数种物质作为有效成分,所以不能进行将有效成分作为物质进行特别规定的通常的医药品中那样的品质管理。因此,申请人制造的本提取物和本制剂、即NTP提取液和NTP制剂的有效成分的定量(quantitative determination),通过测定其生物活性(效价、titer)的方法进行。

[0011] 上述方法是使用作为疼痛阈值比正常动物低的慢性应激动物的SART应激(反复寒冷负荷)动物求出镇痛系数的生物学试验方法(“日药理志”、第72卷、第5号、573-584页、1976年)。通过该文献所记载的方法,使用作为疼痛阈值比正常动物低的慢性应激动物的SART应激(反复寒冷负荷)动物,由炎症足加压(Randall-Selitto)法进行镇痛试验求出镇痛系数。该方法是在小鼠的尾部施加压力刺激,以直到小鼠显示逃避反应的加压重量为指标,测定镇痛效果的方法。所谓镇痛系数是将在投与药物后测定的加压重量除以药物投与前测定的加压重量得到的值。关于NTP提取液和NTP制剂,以显示申请人规定的一定值以上的镇痛系数的情况作为镇痛效果阳性,求出被判断为阳性的动物只数的比例,作为镇痛有效率(%)。从该值,根据对于稀释为各种浓度的标准品测定的结果求出ED₅₀值。作为申请人关于NTP制剂使用的生物活性(效价)的单位的“Neurotropin单位(NU)”,通过将ED₅₀值为给药量100mg/kg(小鼠体重)的本提取物1mg显示的活性设为1Neurotropin单位来定义。然后,关于各NTP制剂测定ED₅₀值,与标准品进行比较来定量镇痛活性(有效分量)。以下,在本申请中,作为本提取物和本制剂的有效分量(效价)的尺度,使用“单位”这样的表示,但实质上与NTP提取液和NTP制剂中使用的“Neurotropin单位”意义相同。

[0012] 但是,在申请人制造的本提取物和本制剂,即NTP提取液和NTP制剂中,在上述镇痛活性的定量以外,还进行如下的多个确认试验,规定必须符合这些试验。即,关于申请人制造的本提取物和本制剂,不是只在上述生物活性(效价)中确保其制造批次适合,而且还进

行如下的多个确认试验,将符合这些试验作为本提取物和本制剂的使用、出厂的必要条件。

[0013] • 由液相色谱法进行的氨基酸的确认试验

[0014] • 由紫外可见吸光度测定法进行的紫外部吸收物质的确认试验

[0015] • 由显色反应法进行的磷的确认试验

[0016] • 由液相色谱法进行的核酸碱基的确认试验

[0017] • 由in vitro试验法进行的血管舒缓素样物质产生抑制作用的确认试验

[0018] 虽然进行这样的试验,但是并不是说作为试验对象的氨基酸、紫外部吸收物质、磷和核酸碱基等是本提取物和本制剂的核心有效成分。另外,这些试验中,氨基酸、紫外部吸收物质、磷和核酸碱基的各确认试验为定性试验,作为试验对象的氨基酸等存在即可,不管含有的量多少。尽管如此,这些试验在有效成分未知的本提取物和本制剂两者中,作为用于减少每制造批次的品质偏差、保证均质性的措施,是申请人从当局得到医药品制造许可中所规定的。

[0019] 一般而言,对于制造来自动物或植物这样的生物的提取物和含有该提取物作为有效成分的制剂的制造者来说,该制剂必须符合的基准少,由于不需要用于试验和检查的时间、劳动、费用,另外制品变得不合格的可能性也降低,所以是有利的。但是,从保证上述那样的提取物和制剂品质的观点出发,希望应该符合的基准被更严格地规定。本发明是从这样的观点出发,关于申请人制造的本提取物和本制剂,作为应该符合的新基准而深入研究适合的基准,结果完成的发明。即,测定本发明涉及的本提取物和本制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,该含量在一定范围内时,将该本提取物和本制剂作为被适当制造的物质处理,即,许可使用、出厂。由此,本提取物和本制剂的每制造批次的偏差进一步降低,品质变得更加稳定。另外,由此,本提取物和本制剂的有效性和安全性受到更加严格地保证。只要是硫酸化酪氨酸的含量脱离所规定的一定范围的本提取物和本制剂,就将其作为不良品(不合格品)处理,由此能够将本提取物和本制剂的品质管理得更稳定。即,对于本提取物和本制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,能够设置自主的或公共的基准。另外,申请人关于至今制造的NTP提取物和NTP制剂,对于它们中所含有的硫酸化酪氨酸的量没有设定基准,没有进行在测定该含量、确认该含量在一定范围内的基础上将NTP提取物和NTP制剂投入使用、出厂等。

[0020] 作为公开本提取物或本制剂的文献,存在专利文献1~3。在这些文献中有关于在本提取物或本制剂中的氨基酸和核酸碱基的含量的记载。另外,同样关于本提取物或本制剂,在专利文献4中有关于硅类含量的记载。但是,在这些专利文献1~4中,关于本提取物或本制剂含有多少硫酸化酪氨酸这样的特定物质却没有任何记载。而且,在这些文献中,关于将本提取物或本制剂中的硫酸化酪氨酸的含量作为用于将本提取物或本制剂品质管理得更加稳定的指标既没有记载也没有启示。

[0021] 现有技术文献

[0022] 专利文献

[0023] 专利文献1:中国专利公开CN1205233A公报

[0024] 专利文献2:国际公开W02004/060381号公报

[0025] 专利文献3:中国专利公开CN1613305A公报

[0026] 专利文献4:日本特开平7-97336号公报

发明内容

[0027] 发明所要解决的课题

[0028] 如上所述,在本提取物和本制剂中,没有鉴定单一物质作为有效成分。因此,本提取物和本制剂的品质,通过使用SART应激小鼠求出镇痛系数的生物学试验进行的效价检测和多个确认试验等来确保。另外,尽管如此,在本提取物和本制剂中包含的各种成分在每个制造批次中不可避免地有相当程度的偏差。但是,既然本制剂作为治疗疾病的医药品而使用,就希望其品质尽可能保持一定。更稳定地确保本提取物和本制剂的品质,关系到将本提取物和本制剂的有效性和安全性制造得更恒定,是非常有意义的。

[0029] 用于解决课题的方法

[0030] 本发明是以在本提取物和本制剂中含有的硫酸化酪氨酸的量作为指标来确保本提取物和本制剂的品质的发明。即,本发明提供:通过确认含有规定量的硫酸化酪氨酸而被评价为是适当制造得到的本提取物和本制剂等。

[0031] 发明的效果

[0032] 本发明涉及的本提取物和本制剂是含有规定量的硫酸化酪氨酸的提取物和制剂。由此,本发明涉及的本提取物和本制剂能够作为适当制造得到的提取物和制剂处理。本发明是在更稳定地确保本提取物和本制剂的品质、本提取物和本制剂的有效性和安全性变得更恒定的方面有利的发明。

具体实施方式

[0033] 蛋白质在生物体内发挥着重要作用。构成蛋白质的氨基酸序列信息被基因组DNA编码。以DNA为模板合成mRNA后,根据该mRNA的信息,氨基酸逐渐被结合起来,由此合成蛋白质(翻译:Translation)。这样被合成的蛋白质,有以其自身发挥功能的,但也有很多在翻译后通过添加糖、部分切断或磷酸化等来表达活性或被控制的蛋白质(翻译后修饰:Post-translational modification)。酪氨酸硫酸化(Tyrosine sulfation)是蛋白质的翻译后修饰之一,在蛋白质的酪氨酸残基上添加磺基。硫酸化酪氨酸是在受到了酪氨酸硫酸化的蛋白质被代谢的过程中生成的,是不容易被哺乳类具有的硫酸酯酶分解的非常稳定的物质。

[0034] 然而,如果在生物体内引起炎症反应等,就会观察到白细胞在其组织周边的血管内皮上翻滚的现象(白细胞滚动:Leucocyte Rolling)。白细胞通过位于其表面的选择素等黏附分子,与内皮细胞反复接触,搜索在血管内皮上提呈的趋化因子等游走因子。白细胞如果识别趋化因子,就会与血管内皮细胞牢固地黏附并停止移动。然后,白细胞局部地破坏内皮细胞的连接,从生成的间隙浸润到炎症组织中。经由选择素的白细胞与血管内皮细胞的黏附这样诱导白细胞滚动,但已知酪氨酸的硫酸化参与该黏附反应。即表明,作为选择素的受体的PSGL-1(P-选择素糖蛋白配体,P-selectin glycoprotein ligand-1)的氨基末端附近的酪氨酸被硫酸化修饰,对于选择素向PSGL-1的基于高亲和性的结合是必须的。另外,在白细胞表面存在的作为G蛋白偶联型受体的趋化因子受体(CCR5、CXCR4等)也受到通过酪氨酸硫酸化的翻译后修饰。这样,由于炎症和酪氨酸硫酸化密切相关,所以以在炎症组织中被硫酸化的各种蛋白质为起源的硫酸化酪氨酸能够作为皮肤组织炎症状态的指标利用。本提取物是从对兔接种痘苗病毒使炎症发生的皮肤组织中提取的提取物,需要引起充分的炎症

反应。因此,作为用于将本提取物和本制剂的品质管理得更稳定的指标,硫酸化酪氨酸成为符合目的的物质(成分)。即可以支持如下事实:通过确保本提取物或本制剂中所含有的硫酸化酪氨酸的量在一定量以上或一定的范围内,包括本提取物或本制剂中所含有的来自兔炎症皮肤组织的有效成分在内的各种成分成为稳定的成分。另外,确认了在以与本提取物同样的方法从正常的兔皮肤提取的提取物不存在镇痛作用等。

[0035] 接着,说明制造本提取物和本制剂的方法。

[0036] 本提取物能够通过采集在兔的皮肤中接种痘苗病毒而发痘的炎症皮肤,进行破碎,加入提取溶剂处理后,除去组织片,进行除蛋白处理,在酸性条件下使其吸附于吸附剂,接着在碱性条件下将有效成分洗脱而得到。

[0037] 其中,痘苗病毒(vaccinia virus)可以是任意株的痘苗病毒。作为例子,可以列举利斯特(Lister)株、大连(Dairen)株、池田(Ikeda)株、EM-63株、纽约市公众卫生局(New York City Board of Health)株等。

[0038] 另外,兔只要属于兔形目就可以为任意的兔。作为例子,有穴兔、家兔(将穴兔驯化的兔)、野兔(日本野兔)、鼠兔、雪兔等。其中,适合使用家兔。在日本,有从过去被饲养的作为家畜或实验用动物而频繁使用的称为家养兔(イエウサギ)的兔,但这也是家兔的别称。在家兔中存在多个品种(breed),但能够优选使用称为日本白色种和新西兰白色种(新西兰白)的品种。

[0039] 作为本提取物的基本的提取工序,例如,使用以下那样的工序。

[0040] (A) 采集皮内接种痘苗病毒而使其发痘的兔的皮肤组织,将发痘组织破碎,加入水、苯酚水、生理盐水或加有苯酚的甘油水等提取溶剂进行数日的提取处理后,由过滤或离心分离,得到组织片被除去的粗提取液(滤液或上清液)。

[0041] (B) 将在(A)中得到的粗提取液调整为酸性的pH进行加热,过滤或离心分离进行除蛋白处理。接着,将除蛋白后的溶液调整为碱性的pH进行加热,再过滤或离心分离,得到除蛋白处理后的滤液或上清液。

[0042] (C) 将在(B)中得到的滤液或上清液调整为酸性的pH,使其吸附于活性炭、高岭土等吸附剂。

[0043] (D) 在(C)中得到的吸附剂中加入水等提取溶剂,调整为碱性的pH,通过将吸附成分洗脱,得到痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物(本提取物)。

[0044] 以上是基本的工序,如下将更详细地叙述这些工序。

[0045] 关于(A)

[0046] 采集在兔的皮肤中将痘苗病毒进行皮内接种使其发痘的炎症皮肤组织。采集的皮肤组织以苯酚溶液等进行清洗、消毒。破碎该炎症皮肤组织,加入其1~5倍量的提取溶剂。其中,所谓破碎是指使用绞肉机等细细地破碎为肉末状。另外,作为提取溶剂,能够使用蒸馏水、生理盐水、弱酸性至弱碱性的缓冲液等,也可以适当添加苯酚等杀菌-防腐剂、甘油等稳定剂、氯化钠、氯化钾、氯化镁等盐类等。此时,也能够通过冷冻融化、超声波、细胞膜溶解酶或表面活性剂等的处理来破坏细胞组织使提取变得容易。将得到的悬浊液放置5日~12日。此期间,可以边适当搅拌或不搅拌边加温到30~45℃。通过将得到的液体进行固液分离(过滤或离心分离等)除去组织片,得到粗提取液(滤液或上清液)。

[0047] 关于(B)

[0048] 对在(A)中得到的粗提取液进行除蛋白处理。除蛋白能够由通常进行的公知方法实施,能够应用加热处理、由蛋白质变性剂(例如酸、碱、脲、胍、丙酮等有机溶剂等)的处理、等电点沉淀、盐析等的方法。接着,通过除去不溶物的通常方法,例如使用滤纸(纤维素、硝酸纤维素等)、玻璃过滤器、硅藻土制品、塞茨过滤板等的过滤、超滤、离心分离等,得到除去了析出的不溶蛋白质的滤液或上清液。

[0049] 关于(C)

[0050] 将在(B)中得到的滤液或上清液调整为酸性、优选调整为pH3.5~5.5,进行向吸附剂的吸附操作。作为能够使用的吸附剂,能够列举活性炭、高岭土等,在提取液中添加吸附剂进行搅拌或使提取液通过吸附剂填充柱,能够使有效成分吸附于该吸附剂。在提取液中添加吸附剂时,通过过滤或离心分离等除去溶液,能够得到吸附有活性成分的吸附剂。

[0051] 关于(D)

[0052] 为了使活性成分从(C)中得到的吸附剂中洗脱(脱离),在该吸附剂中加入洗脱溶剂,调整为碱性、优选调整为pH9~12,在室温或适当加热、或者搅拌进行洗脱,以过滤或离心分离等通常的方法除去吸附剂。作为所使用的洗脱溶剂,能够使用碱性溶剂,例如,能够使用调整为碱性pH的水、甲醇、乙醇、异丙醇等或它们的适当的混合溶液,能够优选使用调整为pH9~12的水。洗脱溶剂的量能够适当设定。为了将这样操作得到的洗脱液作为原药使用,能够将pH适当地调整到中性附近等,最终得到痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物(本提取物)。

[0053] 本提取物在制成时为液体,因此也能够通过适当浓缩、稀释制成所希望浓度的提取物。从本提取物制造制剂时,优选实施加热灭菌处理。为了制成注射剂,例如,能够加入氯化钠等配制与生理盐水等渗的溶液。另外,也能够通过对液体状态的本提取物进行适当的浓缩干燥固化等的操作,制造片剂等口服用固体制剂。从本提取物制造这样的口服用固体制剂的具体方法,在日本专利第3818657号和日本专利第4883798号的说明书中有记载。本制剂是这样操作得到的注射剂或口服用固体制剂等。

[0054] 本提取物和本制剂中的硫酸化酪氨酸的含量,能够由通常所使用的定量法测定。具体而言,例如,能够使用利用液相色谱质谱分析仪(LC-MS)或毛细管电泳质谱仪(CE-MS)的测定法、高效液相色谱(HPLC)等。在任意1种方法中,都能够使用以校正用的硫酸化酪氨酸试样制作的校正曲线,将本提取物和本制剂中的硫酸化酪氨酸进行定量。

[0055] 以上述那样的方法测定申请人制造的本提取物和本制剂中所含有的硫酸化酪氨酸的含量。其结果,在本提取物和本制剂中,虽然有偏差,但每1单位含有125ng以上的硫酸化酪氨酸。进一步而言,在本提取物和本制剂中,每1单位含有125~425ng的硫酸化酪氨酸。因此,在以本提取物和本制剂中的硫酸化酪氨酸的含量作为指标管理本提取物和本制剂的品质时,判断能够将这样的含量设定为基准。另外,对申请人而言,确认了在本提取物和本制剂的制造方法上有变动时,硫酸化酪氨酸的含量有时会低于每1单位125ng以下。

[0056] 其中,从上述说明可知,所谓“每1单位”是指在本提取物和本制剂中的每有效成分含量的意思。在申请人制造的本提取物(NTP提取液)中,含有1.2单位/mL的有效成分。在使用其制造的注射用的本制剂(NTP注射剂)也同样含有1.2单位/mL的有效成分。在NTP注射剂中,存在容量3mL的注射剂和1mL的注射剂。因此,在3mL的制剂中含有3.6单位的有效成分,在1mL的制剂中含有1.2单位的有效成分。另一方面,在申请人制造的口服用的本制剂(NTP

片剂)中,每1片含有4单位的有效成分。

[0057] 然而,本提取物能够浓缩或稀释。另外,本制剂也能够制造含有各种单位的制剂。此时,在本提取物和本制剂的每份分量(每1mL、每1mg、每1管、每1片等)中所含有的有效成分的量也会变化。因此,基本上意味着以与本提取物和本制剂的有效成分的量的关系规定硫酸化酪氨酸的含量。原因是这涉及与本提取物和本制剂的有效性和安全性的关系的缘故。因此,申请人以每有效成分的含量(“每1单位”)规定本提取物和本制剂中的硫酸化酪氨酸的含量。另一方面,申请人从现在制造销售NTP制剂考虑,以具体的注射剂的每1mL和每1管或以片剂每1片进行规定,还由于在与给药量的关系上具有一定的意义,所以也进行那样的规定。

[0058] 但是,在NTP注射剂中,在日本和中国存在申请人以外的公司(以下称为“其它公司”)制造的非专利药(generic drug)或类似制剂(similar drug)(以下将这些称为“其它公司注射剂”)。这些其它公司注射剂也与NTP制剂同样地使用SART应激小鼠,以镇痛效果为指标,进行作为有效成分的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物(本提取物)的定量。在表示上,这些其它公司注射剂的有效成分的含量,如作为在日本的多个其它公司注射剂的“ROSEMORGEN Inj.”(注册商标)、“NABUTOPIN Inj.”(注册商标)和“NOLPORT Inj.”(注册商标)那样,既有简单表示为“单位”的注射剂,也有作为在中国的其它公司注射剂的“恩再适/ANALGECINE”(注册商标)那样地表示为“Analgecine单位”或“AGC单位”的注射剂。但是,即使是在这些任意制剂中,有效成分的含量也与NTP注射剂同样地为每1mL为1.2单位或1.2Analgecine(1.2AGC)单位,在3mL装的制品1管中含有3.6单位或3.6Analgecine(3.6AGC)单位。结果,在NTP制剂中使用的“Neurotropin单位”和其它公司使用的“单位”或“Analgecine单位”只是表示方法不同,作为规定有效成分含量的单位是相同的尺度。因此,在本申请中,不仅NTP制剂,而且还包含所有的其它公司的注射剂,作为表示有效成分即本提取物的含量的表示都使用“单位”。这样,多个以痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物作为有效成分的制剂,以“单位”表示有效成分,就该制剂而言,“单位”表示对于本领域技术人员是明确的。

[0059] 从以上可知,在本申请中,“本制剂”是包含NTP制剂(NTP注射剂和NTP片剂)和其它公司注射剂的概念。另外,其它公司作为NTP制剂的非专利品或类似品要制造、销售片剂(以下称为“其它公司片剂”)的情况下,“本制剂”是还包含其它公司片剂的概念。

[0060] 以下,作为实施例表示本提取物和本制剂制造的具体例、以及在本提取物和本制剂中的硫酸化酪氨酸含量的测定结果,但本发明不受这些实施例的记载任何限制。

[0061] 实施例

[0062] 实施例1(本提取物的制造)

[0063] 在健康成熟家兔的皮肤中皮内接种痘苗病毒,切下并采集发痘的皮肤。采集的皮肤以苯酚溶液进行清洗、消毒后,除去多余的苯酚溶液,进行破碎,加入苯酚溶液混合,放置3~7日后,进而边搅拌3~4日边在35~40℃加热。然后,以盐酸将固液分离得到的提取液调整到pH4.5~5.2,以90~100℃加热处理30分钟后,过滤进行除蛋白。再以氢氧化钠将滤液调整到pH9.0~9.5,以90~100℃加热处理15分钟后,进行固液分离。

[0064] 以盐酸将得到的除蛋白液调整到pH4.0~4.3,加入除蛋白液质量的2%量的活性炭,搅拌2小时后,进行固液分离。在采集的活性炭中加水,以氢氧化钠调整到pH9.5~10,以

60℃搅拌90~100分钟后,进行离心分离得到上清液。在以离心分离沉淀的活性炭中再加入水后,以氢氧化钠调整到pH10.5~11,以60℃搅拌90~100分钟后,进行离心分离得到上清液。合并两上清液,以盐酸中和,得到本提取物。

[0065] 实施例2(硫酸化酪氨酸含量的测定方法)

[0066] 如下以高效液相色谱质谱分析仪(LC-MS)测定本提取物和本制剂的硫酸化酪氨酸含量。

[0067] 以水10倍稀释按照实施例1制造的本提取物(1.2单位/mL),注入LC-MS。

[0068] 使用按照实施例1所制造的本提取物来制造的本制剂(NTP注射剂)也同样以水10倍稀释,注入LC-MS。

[0069] 使用按照实施例1所制造的本提取物来制造的本制剂(NTP片剂),将3片以甲醇/氯仿(1:1)3mL清洗3次,除去膜包衣层,干燥后,加入12mL水进行悬浮(1单位/mL),离心后将上清液以水10倍稀释,注入LC-MS。

[0070] 就硫酸化酪氨酸而言,配制水溶液的标准溶液制成校正曲线。

[0071] LC-MS在HPLC部中使用Agilent生产的1100系列,在质谱分析装置中使用API3000(Applied Biosystems/MDS Sciex生产)。分析条件如下。

[0072] 柱:Inertsil ODS-3(Φ2.1×150mm)

[0073] 柱温:25℃,流速:200μL/分钟

[0074] 流动相:甲醇/0.05%甲酸

[0075] 甲醇%/分钟:0/0-0/1-44/8-100/8.1-100/11

[0076] 进样量:5μL,样品室设定温度:4℃

[0077] 检测:正离子检测MRM

[0078] 在表1中表示LC-MS的测定条件。表1中的各参数的意义如下。

[0079] • DP:施加于孔板的电压

[0080] • FP:施加于聚焦环的电压

[0081] • CE:碰撞能量

[0082] • CXP:施加于Q2出口的电压

[0083] • NEB:雾化器气体的压力

[0084] • CUR:气帘气体的压力

[0085] • IS:离子喷雾器的电压

[0086] • CAD:碰撞气体的压力

[0087] • TEM:叶轮气体温度(turbo gas temperature)

[0088] [表1]

[0089]

检测离子(Q1/Q3)	DP	FP	CE	CXP	NEB	CUR	IS	CAD	TEM
310/274	20	100	20	20	12	10	5000	8	450

[0090] 实施例3(本提取物的硫酸化酪氨酸含量的测定结果)

[0091] 在表2中表示将本提取物中的硫酸化酪氨酸含量以上述实施例2中记载的方法测定得到的结果。本提取物中的有效成分含量为1.2单位/mL。以本提取物的每1单位(“/单位”)和本提取物的每1mL(“/mL”)两者表示本提取物中的硫酸化酪氨酸的含量。另外,批序号中的A~C记号表示申请人的制造场所(设施)的不同。另外,测定值统一到有效数字3位

(以下,在全部测定值中相同)。

[0092] [表2]

批次序号	硫酸化酪氨酸含量	
	(ng/单位)	(ng/mL)
A01	217	260
A02	344	413
A03	299	359
B01	183	220
B02	198	237
B03	193	232
B04	223	268
B05	205	246
B06	331	397
B07	314	377
C01	179	215
C02	195	234
C03	193	232
C04	188	226
C05	195	234
C06	193	232
C07	257	308
C08	198	237
C09	198	237
C10	184	221
C11	270	324
C12	283	340
平均	218	262

[0093]

[0094] 实施例4(本制剂的硫酸化酪氨酸含量的测定结果1)

[0095] 本制剂中,在表3中表示将NTP注射剂(每1mL含有1.2单位)中的硫酸化酪氨酸含量以在上述实施例2中记载的方法测定得到的结果。结果以本制剂有效成分的每1单位(“/单位”)、本制剂的每1mL(“/mL”)和3mL装的安瓿管每1管(“/管”)的各含量表示。

[0096] [表3]

本制剂的种类 (识别序号)	硫酸化酪氨酸含量		
	(ng/单位)	(ng/mL)	(ng/管)
NTP 注射剂 (NI01)	216	259	777
NTP 注射剂 (NI02)	244	293	879
[0097] NTP 注射剂 (NI03)	228	274	822
NTP 注射剂 (NI04)	315	378	1134
NTP 注射剂 (NI05)	297	356	1070
NTP 注射剂 (NI06)	302	362	1090
平均	267	320	960

[0098] 实施例5(本制剂的硫酸化酪氨酸含量的测定结果2)

[0099] 本制剂中,在表4中表示将NTP片剂(每1片含有4单位)中的硫酸化酪氨酸含量以上述实施例2中记载的方法测定得到的结果。结果以有效成分的每1单位(“/单位”)和每1片(“/片”)的各含量表示。

[0100] [表4]

本制剂的种类 (识别序号)	硫酸化酪氨酸含量	
	(ng/单位)	(ng/片)
NTP 片剂 (NT01)	237	948
NTP 片剂 (NT02)	161	644
NTP 片剂 (NT03)	226	904
NTP 片剂 (NT04)	218	872
NTP 片剂 (NT05)	230	920
[0101] NTP 片剂 (NT06)	232	928
NTP 片剂 (NT07)	258	1030
NTP 片剂 (NT08)	236	944
NTP 片剂 (NT09)	226	904
NTP 片剂 (NT10)	242	268
NTP 片剂 (NT11)	232	928
NTP 片剂 (NT12)	272	1090
NTP 片剂 (NT13)	315	1260
平均	237	948

[0102] 比较例1(其它公司注射剂的硫酸化酪氨酸含量的测定结果)

[0103] 接着,在表5中表示与NTP注射剂同样地测定其它公司注射剂中的硫酸化酪氨酸含量的结果。另外,“ROSEMORGEN Inj.”是本申请在提出申请时销售已结束、在市场上不存在的批次,下述测定结果是申请人过去在市场上购入进行测定的结果。

[0104] [表5]

其它公司注射剂的种类 (批次数号)	硫酸化酪氨酸含量	
	(ng/单位)	(ng/mL)
ROSEMORGEN Inj. (2E27B)	14.9	18.0
ROSEMORGEN Inj. (4E57A)	16.5	20.4
[0105] NOLPORT Inj. (678405)	42.6	51.6
NOLPORT Inj. (709203)	35.1	42.0
NABUTOPIN Inj. (BD597E)	41.4	49.2
NABUTOPIN Inj. (KF606E)	35.9	43.2
Analgesine (20071209)	108	130
Analgesine (20080301)	87	104

[0106] 从以上的结果可知,即使是相同的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取液制剂,根据制造公司,硫酸化酪氨酸的含量也有很大不同(表3~表5)。另外,还可知也包含申请人在内,即使是相同公司的制剂,也有硫酸化酪氨酸含量显著不同的情况(表3~表5)。关于作为痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取液制剂的原药的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取液,因为不能获得其它公司的产品,所以只测定了申请人制造的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取液(NTP提取液)。而且,对于此可知,硫酸化酪氨酸的含量中有一定程度的偏差(表2)。

[0107] 但是,在申请人制造的本提取物和本制剂中,含有125ng/单位以上、进一步而言150ng/单位以上的硫酸化酪氨酸(表2~表4)。另外,在申请人制造的本提取物和本制剂中,以125~425ng/单位、进一步而言150~400ng/单位的范围含有硫酸化酪氨酸。另一方面,在其它公司制造的本制剂中,不存在具有这样高的硫酸化酪氨酸含量的制剂(表5)。虽然不清楚各公司制造的本制剂中的硫酸化酪氨酸含量之差起因于何种原因,但极力推测是起因于各公司的本制剂的制造方法的不同。总之,由于如上所述,硫酸化酪氨酸与兔皮肤的炎症密切相关,从被硫酸化的各种蛋白质中游离的硫酸化酪氨酸,能够在皮肤组织的发痘(炎症状态)的指标中利用,所以作为申请人理解为该物质(成分)在申请人制造的本制剂(NTP注射剂)中相比于其它公司含量多,其本身就是特征且为优选的特征。

[0108] 如上所述,在本提取物和本制剂中含有125ng/单位以上、优选150ng/单位以上的硫酸化酪氨酸为本提取物和本制剂的特征。同样地,在本提取物和本制剂中,以125~425ng/单位的范围、优选150~400ng/单位的范围含有硫酸化酪氨酸为本提取物和本制剂的特征。

[0109] 另外,本制剂中,关于每1mL含有1.2单位的注射剂(以下称为“本注射剂”),以150ng/mL以上、优选180ng/mL以上含有硫酸化酪氨酸为本注射剂的特征。同样地,以150~510ng/mL的范围、优选180~480ng/mL的范围含有硫酸化酪氨酸为本注射剂的特征。另外,在本注射剂为3mL容量的安瓿管装的注射剂时(以下将这样的注射剂称为“本3mL装注射剂”),每1管含有450ng/管以上、优选540ng/管以上的硫酸化酪氨酸为本3mL装注射剂的特征。同样地,以450~1530ng/管的范围、优选540~1440ng/管的范围含有硫酸化酪氨酸为本3mL装注射剂的特征。

[0110] 另外,在本制剂中,关于每1片含有4单位的片剂(以下称为“本片剂”),以500ng/片以上、优选600ng/片以上含有硫酸化酪氨酸为本片剂的特征。同样地,以500~1700ng/片的

范围、优选600~1600ng/片的范围含有硫酸化酪氨酸为本片剂的特征。

[0111] 从这样的情况出发,能够测定在本提取物和本制剂中含有的硫酸化酪氨酸的量,确认本提取物和本制剂是否被适当地制造,管理它们的品质。即,测定在本提取物和本制剂中含有的硫酸化酪氨酸的量,如果其为125ng/单位以上、优选150ng/单位以上,就能够评价为适当制造得到的提取物和制剂。另外,将在本提取物和本制剂中含有的硫酸化酪氨酸的量确认是否为125~425ng/单位、优选150~400ng/单位的范围,也能够将该本提取物和本制剂评价为适当制造得到的提取物和制剂。

[0112] 本注射剂的情况下,测定在本注射剂中含有的硫酸化酪氨酸的量,如果其为150ng/mL以上、优选180ng/mL以上,就能够将该本注射剂评价为适当制造得到的注射剂。另外,测定在本注射剂中含有的硫酸化酪氨酸的量,在其确认为150~510ng/mL、优选为180~480ng/mL的范围,就能够将该本注射剂评价为适当制造得到的注射剂。另外,同样地在本3mL装注射剂的情况下,测定所含有的硫酸化酪氨酸的量,如果其为450ng/管以上、优选540ng/管以上或在450~1530ng/管、优选540~1440ng/mL的范围,就能够将3mL装该本注射剂评价为适当制造得到的注射剂。

[0113] 本片剂时,测定在本片剂中含有的硫酸化酪氨酸的量,如果其为500ng/片以上、优选600ng/片以上时,就能够将该本片剂评价为适当制造得到的片剂。另外,本片剂中含有的硫酸化酪氨酸的量确认为500~1700ng/片、优选600~1600ng/片的范围,也能够将该本片剂评价为适当制造得到的片剂。

[0114] 从以上内容,作为本发明能够导出如下内容。但是,这些为例示,本发明不受这些限定。另外,在以下表示的各发明中,记载为“测定硫酸化酪氨酸的量”,通常以在本提取物和本制剂的每制造批次中测定硫酸化酪氨酸的量的意义使用。

[0115] (1) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其是通过测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1单位为125ng以上,而被评价为是适当制造得到的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0116] (2) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其是通过测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1单位为125~425ng,而被评价为是适当制造得到的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0117] (3) 一种液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其是通过测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1mL为150ng以上,而被评价为是适当制造得到的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0118] (4) 一种液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其是通过测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1mL为150~510ng,而被评价为是适当制造得到的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0119] (5) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其是通过测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0120] (6) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其是通过测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单

位为125~425ng,而被评价为是适当制造得到的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0121] (7) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其是通过测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上,而被作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0122] (8) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其是通过测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng,而被作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0123] (9) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其是测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0124] (10) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其是测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0125] (11) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0126] (12) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0127] (13) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上,而作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0128] (14) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng,而作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0129] (15) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该注射剂每1mL为150ng以上的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0130] (16) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该注射剂每1mL为150~510ng的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0131] (17) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0132] (18) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0133] (19) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上,而作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0134] (20) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其是通过测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng,而作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0135] (21) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该注射剂每1管为450ng以上的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0136] (22) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该注射剂每1管为450~1530ng的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0137] (23) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其是通过测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500ng以上,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0138] (24) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其是通过测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng,而被评价为是适当制造得到的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0139] (25) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其是通过测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500ng以上,而作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0140] (26) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其是通过测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng,而作为适当制造得到的产品出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0141] (27) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其是测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该片剂每1片为500ng以上的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0142] (28) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其是测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量满足该片剂每1片为500~1700ng的基准而出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0143] (29) 在(5)~(10)的任一项中记载的制剂,其为镇痛剂。

[0144] (30) 在(11)~(22)的任一项中记载的注射剂,其为镇痛剂。

[0145] (31) 在(23)~(28)的任一项中记载的片剂,其为镇痛剂。

[0146] (32) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,其是测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1单位为125ng以上的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0147] (33) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,其是测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1单位为125~425ng的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0148] (34) 一种液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在於,其是测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1mL为150ng以上的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0149] (35) 一种液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在於,其是测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该提取物每1mL为150~510ng的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0150] (36) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其特征在於,其是测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0151] (37) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其特征在於,其是测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0152] (38) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其特征在於,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0153] (39) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其特征在於,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0154] (40) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其特征在於,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0155] (41) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其特征在於,其是测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0156] (42) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其特征在於,其是测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0157] (43) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其特征在於,其是测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0158] (44) 在(36)或(37)中记载的制剂,其为镇痛剂。

[0159] (45) 在(38)~(41)的任一项中记载的注射剂,其为镇痛剂。

[0160] (46) 在(42)或(43)中记载的片剂,其为镇痛剂。

[0161] (47) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其特征在於,其是测定在出厂前该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0162] (48) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其特征在於,其是测定在出厂前该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0163] (49) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其特征在于,其是测定在出厂前该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0164] (50) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其特征在于,其是测定在出厂前该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0165] (51) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其特征在于,其是测定在出厂前该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0166] (52) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其特征在于,其是测定在出厂前该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂。

[0167] (53) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其特征在于,其是测定在出厂前该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1片为500ng以上的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0168] (54) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其特征在于,其是测定在出厂前该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0169] (55) 在(47)或(48)中记载的制剂,其为镇痛剂。

[0170] (56) 在(49)~(52)的任一项中记载的注射剂,其为镇痛剂。

[0171] (57) 在(53)或(54)中记载的片剂,其为镇痛剂。

[0172] (58) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的检查方法,其中,测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该提取物每1单位为125ng以上时,被认为该提取物的制造适当。

[0173] (59) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的检查方法,其中,测定该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该提取物每1单位为125~425ng时,被认为该提取物的制造适当。

[0174] (60) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的检查方法,其中,测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,被认为该制剂的制造适当。

[0175] (61) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的检查方法,其中,测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng时,被认为该制剂的制造适当。

[0176] (62) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的检查方法,在该注射剂中,测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,被认为该注射剂的制造适当。

[0177] (63) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的检查方法,在该注射剂中,测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150~510ng时,被认为该注射剂的制造适当。

[0178] (64) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的检查方法,在该3mL装注射剂中,测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1管为450ng以上时,被认为该3mL装注射剂的制造适当。

[0179] (65) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的检查方法,在该3mL装注射剂中,测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1管为450~1530ng时,被认为该3mL装注射剂的制造适当。

[0180] (66) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的检查方法,在该片剂中,测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500ng以上时,被认为该片剂的制造适当。

[0181] (67) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的检查方法,在该片剂中,测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500~1700ng时,被认为该片剂的制造适当。

[0182] (68) 一种管理痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造的方法,其是通过该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上时,被认为该提取物的制造适当而进行的。

[0183] (69) 一种管理痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造的方法,其是通过该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125~425ng时,被认为该提取物的制造适当而进行的。

[0184] (70) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的制造的方法,该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,被认为该制剂的制造适当。

[0185] (71) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的制造的方法,该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng时,被认为该制剂的制造适当。

[0186] (72) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的制造的方法,在该注射剂中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150ng以上时,被认为该注射剂的制造适当。

[0187] (73) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的制造的方法,在该注射剂中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150~510ng时,被认为该注射剂的制造适当。

[0188] (74) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的制造的方法,在该3mL装注射剂中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450ng以上时,被认为该3mL装的注射剂的制造适当。

[0189] (75) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的制造的方法,在该3mL装注射剂中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450~1530ng时,被认为该3mL装的注射剂的制造适当。

[0190] (76) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的制造的方法,在该片剂中,该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500ng以上时,被认为该片剂的制造适当。

[0191] (77) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的制造的方法,在该片剂中,该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500~1700ng时,被认为该片剂的制造适当。

[0192] (78) 在含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂制造中,硫酸化酪氨酸的含量在该提取物每1单位为125ng以上的该提取物的使用。

[0193] (79) 在含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂制造中,硫酸化酪氨酸的含量在该提取物每1单位为125~425ng的该提取物的使用。

[0194] (80) 在含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂制造中,硫酸化酪氨酸的含量在该提取物每1mL为150ng以上的该提取物的使用。

[0195] (81) 在含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂制造中,硫酸化酪氨酸的含量在该提取物每1mL为150~510ng的该提取物的使用。

[0196] (82) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的出厂方法,其中,对该制剂测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,判断该制剂能够作为被适当制造的制剂出厂。

[0197] (83) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的出厂方法,其中,对该制剂测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng时,判断该制剂能够作为被适当制造的制剂出厂。

[0198] (84) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的出厂方法,其中,对该注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,判断该注射剂能够作为被适当制造的注射剂出厂。

[0199] (85) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的出厂方法,其中,对该注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng时,判断该注射剂能够作为被适当制造的注射剂出厂。

[0200] (86) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的出厂方法,其中,对该3mL装的注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上时,判断该3mL装注射剂能够作为被适当制造的3mL装注射剂出厂。

[0201] (87) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的出厂方法,其中,对该3mL装的注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng时,判断该3mL装注射剂能够作为被适当制造的3mL装注射剂出厂。

[0202] (88) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的出厂方法,其中,对该片剂测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500ng以上时,判断该片剂能够作为被适当制造的片剂出厂。

[0203] (89) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的出厂方法,其中,对该片剂测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng时,判断该片剂能够作为被适当制造的片剂出厂。

[0204] (90) 根据(82)或(83)中记载的出厂方法所出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0205] (91) 根据(84)~(87)的任一项中记载的出厂方法所出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0206] (92) 根据 (88) 或 (89) 中记载的出厂方法所出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0207] (93) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂, 通过在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上, 由此降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0208] (94) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂, 通过在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng, 由此降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0209] (95) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂, 通过在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上, 由此降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0210] (96) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂, 通过在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng, 由此降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0211] (97) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂, 通过在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上, 由此降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0212] (98) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂, 通过在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng, 由此降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0213] (99) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂, 通过在每制造批次中测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该片剂每1片为500ng以上, 由此降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0214] (100) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂, 通过在每制造批次中测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng, 由此降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差。

[0215] (101) 在 (93) 或 (94) 中记载的制剂, 其中, 效果为镇痛效果。

[0216] (102) 在 (93) 或 (94) 中记载的制剂, 其中, 每制造批次的偏差是基于接种了痘苗病毒的兔的皮肤组织炎症状态的不同

[0217] (103) 在 (95) ~ (98) 的任一项中记载的注射剂, 其中, 效果为镇痛效果。

[0218] (104) 在 (95) ~ (98) 的任一项中记载的注射剂, 其中, 每制造批次的偏差是基于接种了痘苗病毒的兔的皮肤组织炎症状态的不同。

[0219] (105) 在 (99) 或 (100) 中记载的片剂, 其中, 效果为镇痛效果。

[0220] (106) 在 (99) 或 (100) 中记载的片剂, 其中, 每制造批次的偏差是基于接种了痘苗病毒的兔的皮肤组织炎症状态的不同。

[0221] (107) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的制造的方法, 降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差, 在该制剂中, 在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量, 其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时, 被认为该制剂的制造适当。

[0222] (108) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的制造的方法,降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该制剂中,在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng时,被认为该制剂的制造适当。

[0223] (109) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的制造的方法,降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,被认为该注射剂的制造适当。

[0224] (110) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的制造方法,降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150~510ng时,被认为该注射剂的制造适当。

[0225] (111) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的制造的方法,降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该3mL装的注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1管为450ng以上时,被认为该3mL装的注射剂的制造适当。

[0226] (112) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的制造的方法,降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该3mL装的注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1管为450~1530ng时,被认为该3mL装的注射剂的制造适当。

[0227] (113) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的制造的方法,降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该片剂中,在每制造批次中测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500ng以上时,被认为该片剂的制造适当。

[0228] (114) 一种管理含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的制造的方法,降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该片剂中,在每制造批次中测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500~1700ng时,被认为该片剂的制造适当。

[0229] (115) 在(107)~(114)的任一项中记载的管理制造的方法,其中,效果为镇痛效果。

[0230] (116) 在(107)~(114)的任一项中记载的管理制造的方法,其中,每制造批次的偏差是基于接种了痘苗病毒的兔的皮肤组织炎症状态的不同。

[0231] (117) 通过(107)或(108)中记载的方法管理了制造的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0232] (118) 通过(109)~(112)的任一项中记载的方法管理了制造的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0233] (119) 通过(113)或(114)中记载的方法管理了制造的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

[0234] (120) 由(115)中记载的方法管理了制造的制剂、注射剂或片剂。

[0235] (121) 由(116)中记载的方法管理了制造的制剂、注射剂或片剂。

[0236] (122) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的检查方法,降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该制剂中,在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,被认为该制剂的制造适当。

[0237] (123) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的检查方法,降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该制剂中,在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng时,被认为该制剂的制造适当。

[0238] (124) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的检查方法,降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,被认为该注射剂的制造适当。

[0239] (125) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的检查方法,降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1mL为150~510ng时,被认为该注射剂的制造适当。

[0240] (126) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的检查方法,降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该3mL装的注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1管为450ng以上时,被认为该3mL装的注射剂的制造适当。

[0241] (127) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的检查方法,降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该3mL装的注射剂中,在每制造批次中测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该注射剂每1管为450~1530ng时,被认为该3mL装的注射剂的制造适当。

[0242] (128) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的检查方法,降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该片剂中,在每制造批次中测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500ng以上时,被认为该片剂的制造适当。

[0243] (129) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的检查方法,降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差,在该片剂中,在每制造批次中测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该片剂每1片为500~1700ng时,被认为该片剂的制造适当。

[0244] (130) 在(122)~(129)的任一项中记载的检查方法,其中,效果为镇痛效果。

[0245] (131) 在(122)~(129)的任一项中记载的检查方法,其中,每制造批次的偏差是基于接种了痘苗病毒的兔的皮肤组织炎症状态的不同。

[0246] (132) 通过(122)或(123)中记载的检查方法所检查的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。

[0247] (133) 通过(124)~(127)的任一项中记载的检查方法所检查的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

[0248] (134) 通过(128)或(129)中记载的检查方法所检查的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。

- [0249] (135) 由 (130) 中记载的检查方法所检查的制剂、注射剂或片剂。
- [0250] (136) 由 (131) 中记载的检查方法所检查的制剂、注射剂或片剂。
- [0251] (137) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的出厂方法,降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该制剂测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,判断该制剂能够适当地制造。
- [0252] (138) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的出厂方法,降低了该制剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该制剂测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng时,判断该制剂能够适当地制造。
- [0253] (139) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的出厂方法,降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150ng以上时,判断该注射剂能够适当地制造。
- [0254] (140) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂的出厂方法,降低了该注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1mL为150~510ng时,判断该注射剂能够适当地制造。
- [0255] (141) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的出厂方法,降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该3mL装的注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450ng以上时,判断该3mL装的注射剂能够适当地制造。
- [0256] (142) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂的出厂方法,降低了该3mL装的注射剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该3mL装的注射剂测定该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该注射剂每1管为450~1530ng时,判断该3mL装的注射剂能够适当地制造。
- [0257] (143) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的出厂方法,降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该片剂测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500ng以上时,判断该片剂能够适当地制造。
- [0258] (144) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂的出厂方法,降低了该片剂具有的效果在每制造批次的偏差,在每制造批次中对该片剂测定该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,确认其含量在该片剂每1片为500~1700ng时,判断该片剂能够适当地制造。
- [0259] (145) 在 (137) ~ (144) 的任一项中记载的出厂方法,其中,效果为镇痛效果。
- [0260] (146) 在 (137) ~ (144) 的任一项中记载的出厂方法,其中,每制造批次的偏差是基于接种了痘苗病毒的兔的皮肤组织炎症状态的不同。
- [0261] (147) 通过 (137) 或 (138) 中记载的出厂方法所出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。
- [0262] (148) 通过 (139) ~ (142) 的任一项中记载的出厂方法所出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂。

- [0263] (149) 通过 (143) 或 (144) 中记载的出厂方法所出厂的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂。
- [0264] (150) 由 (145) 中记载的出厂方法所出厂的制剂、注射剂或片剂。
- [0265] (151) 由 (146) 中记载的出厂方法所出厂的制剂、注射剂或片剂。
- [0266] (152) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其特征在于,在该方法中,在破碎的发痘组织中加入提取溶剂,放置5~12日。
- [0267] (153) 在 (152) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其特征在于,在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置5~12日的期间,边搅拌或不搅拌边加热到30~45℃。
- [0268] (154) 在 (153) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其特征在于,在破碎的发痘组织中加入提取溶剂,放置3~7日后,再边搅拌3~4日边加热到35~40℃。
- [0269] (155) 在 (152) ~ (154) 的任一项中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其中,在破碎的发痘组织中加入的提取溶剂为苯酚溶液。
- [0270] (156) 在 (155) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造方法,其中,苯酚溶液的量 of 破碎的发痘组织的1~5倍量。
- [0271] (157) 通过 (152) ~ (156) 的任一项中记载的制造方法所制造的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。
- [0272] (158) 在 (157) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其中,该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上。
- [0273] (159) 在 (157) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其中,该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125~425ng。
- [0274] (160) 通过 (152) ~ (156) 的任一项中记载的制造方法所制造的含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂。
- [0275] (161) 在 (160) 中记载的制剂,其中,该制剂为注射剂。
- [0276] (162) 在 (160) 中记载的制剂,其中,该制剂为3mL装的注射剂。
- [0277] (163) 在 (160) 中记载的制剂,其中,该制剂为片剂。
- [0278] (164) 在 (160) 中记载的制剂,其中,该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,在该制剂所含有的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上。
- [0279] (165) 在 (160) 中记载的制剂,其中,该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,在该制剂所含有的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng。
- [0280] (166) 在 (161) 中记载的制剂,其中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150ng以上。
- [0281] (167) 在 (161) 中记载的制剂,其中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150~510ng。
- [0282] (168) 在 (162) 中记载的制剂,其中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450ng以上。
- [0283] (169) 在 (162) 中记载的制剂,其中,该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450~1530ng。

[0284] (170) 在 (163) 中记载的制剂,其中,该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500ng以上。

[0285] (171) 在 (163) 中记载的制剂,其中,该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500~1700ng。

[0286] (172) 一种痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,在制造痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中,具有在破碎的发痘组织中加入提取溶剂,放置3~7日后,再在30~45℃加热3~4日的工序,由此,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上。

[0287] (173) 在 (172) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,该提取物每1单位的硫酸化酪氨酸的含量为125~425ng。

[0288] (174) 在 (172) 或 (173) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,在制造痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中的3~4日的加热工序是边搅拌边加热到30~40℃的工序。

[0289] (175) 一种液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,在制造液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中,具有在破碎的发痘组织中加入提取溶剂,放置3~7日后,再在30~45℃加热3~4日的工序,由此,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1mL为150ng以上。

[0290] (176) 在 (175) 中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,该提取物每1mL的硫酸化酪氨酸的含量为150~510ng。

[0291] (177) 在 (175) 或 (176) 中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,其特征在于,在制造痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中的3~4日的加热工序是边搅拌边加热到35~40℃的工序。

[0292] (178) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其特征在于,其含有 (172) 或 (174) 中记载的液体痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上。

[0293] (179) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂,其特征在于,其含有 (173) 或 (174) 中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125~425ng。

[0294] (180) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其特征在于,其含有 (175) 或 (177) 中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150ng以上。

[0295] (181) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的注射剂,其特征在于,其含有 (176) 或 (177) 中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150~510ng。

[0296] (182) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其特征在于,

其含有(175)或(177)中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该3mL装的注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450ng以上。

[0297] (183)一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的3mL装的注射剂,其特征在于,其含有(176)或(177)中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该3mL装的注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450~1530ng。

[0298] (184)一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其特征在于,其是使用(175)或(177)中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物所制造的,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500ng以上。

[0299] (185)一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的片剂,其特征在于,其是使用(176)或(177)中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物所制造的,降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差,使得该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500~1700ng。

[0300] (186)在权利要求(178)或(179)中记载的制剂,其为镇痛剂。

[0301] (187)在权利要求(180)~(183)的任一项中记载的注射剂,其为镇痛剂。

[0302] (188)在权利要求(184)或(185)中记载的片剂,其为镇痛剂。

[0303] (189)痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物用于制造降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的含有该提取物的制剂的使用,其中,在含有该提取物的制剂的制造中,使该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上,由此降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差。

[0304] (190)痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的用于制造含有该提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂的使用,其中,在制造该提取物的工序中,具有在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置3~7日后,再在30~45℃加热3~4日的工序,由此该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上,从而制造含有该提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂。

[0305] (191)在(189)或(190)中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的使用,其中,该提取物每1单位的硫酸化酪氨酸的含量为125~425ng。

[0306] (192)在(190)或(191)中记载的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的使用,其中,在制造痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中,加热3~4日的工序是边搅拌边加热到35~40℃的工序。

[0307] (193)液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的用于制造含有该提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂的使用,其中,在制造该提取物的工序中,具有在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置3~7日后,再在30~45℃加热3~4日的工序,由该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1mL为150ng以上,从而制造含有该提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂。

[0308] (194)在(193)中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的使用,其中,该提取物每1mL的硫酸化酪氨酸的含量为150~510ng。

[0309] (195) 在 (193) 或 (194) 中记载的液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的使用, 其中, 在制造该提取物的工序中, 加热3~4日的工序是边搅拌边加热到35~40℃的工序。

[0310] (196) 以痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂作为镇痛剂的使用, 其中, 在该提取物的制造中, 使该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上, 由此降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差。

[0311] (197) 以痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂作为镇痛剂的使用, 其中, 在制造该提取物的工序中, 具有在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置3~7日后, 再在30~45℃加热3~4日的工序, 由此, 该提取物所含有的硫酸化酪氨酸的量在该提取物每1单位为125ng以上, 从而降低了以该提取物为有效成分的制剂的每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差。

[0312] (198) 在 (196) 或 (197) 中记载的制剂的使用, 其中, 该提取物每1单位的硫酸化酪氨酸的含量为125~425ng。

[0313] (199) 在 (197) 或 (198) 中记载的制剂的使用, 其中, 在制造痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中, 3~4日的加热工序是边搅拌边加热到35~40℃的工序。

[0314] (200) 以液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物为有效成分且降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差的制剂作为镇痛剂的使用, 其中, 在该提取物的制造中, 具有在破碎的发痘组织中加入提取溶剂放置3~7日后, 再在30~45℃加热3~4日的工序, 由该提取物所含有的硫酸化酪氨酸量在该提取物每1mL为150ng以上, 从而降低了每制造批次的硫酸化酪氨酸的含量的偏差。

[0315] (201) 在 (200) 中记载的使用液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物制造的制剂的使用, 其中, 该提取物每1mL的硫酸化酪氨酸的含量为150~510ng。

[0316] (202) 在 (200) 或 (201) 中记载的制剂的使用, 在制造液体的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的工序中, 3~4日的加热工序是边搅拌边加热到35~40℃的工序。

[0317] (203) 在 (197) ~ (202) 的任一项中记载的制剂的使用, 其中, 该制剂为注射剂。

[0318] (204) 在 (203) 中记载的制剂的使用, 其中, 该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150ng以上。

[0319] (205) 在 (203) 中记载的制剂的使用, 其中, 该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1mL为150~510ng。

[0320] (206) 在 (203) 中记载的制剂的使用, 其中, 该注射剂为3mL装的注射剂, 该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450ng以上。

[0321] (207) 在 (203) 中记载的制剂的使用, 其中, 该注射剂为3mL装的注射剂, 该注射剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该注射剂每1管为450~1530ng。

[0322] (208) 在 (197) ~ (202) 的任一项中记载的制剂的使用, 其中, 该制剂为片剂。

[0323] (209) 在 (208) 中记载的制剂的使用, 其中, 该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500ng以上。

[0324] (210) 在 (208) 中记载的制剂的使用, 其中, 该片剂所含有的硫酸化酪氨酸的量在该片剂每1片为500~1700ng。

[0325] (211) 一种含有痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制剂的制造的管理方法, 其中,

[0326] 在痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物的制造中,包括下述(A)~(D)的工序,在每制造批次中测定该制剂所含有的硫酸化酪氨酸的量,其含量在该制剂中的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物每1单位为125ng以上时,被认为该制剂的制造适当,

[0327] (A) 采集皮内接种痘苗病毒而使其发痘的兔的皮肤组织,将发痘组织破碎,加入提取溶剂进行提取处理后,由过滤或离心分离,得到组织片被除去的粗提取液;

[0328] (B) 将在(A)中得到的粗提取液调整为酸性的pH进行加热,过滤或离心分离进行除蛋白处理,接着,将除蛋白后的溶液调整为碱性的pH进行加热,再过滤或离心分离,得到除蛋白处理后的滤液或上清液;

[0329] (C) 将在(B)中得到的滤液或上清液调整为酸性的pH,使其吸附于吸附剂;

[0330] (D) 在(C)中得到的吸附剂中加入提取溶剂,调整为碱性的pH,通过将吸附成分洗脱,得到痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物。

[0331] 工业上的可利用性

[0332] 如上所述,本发明提供通过测定硫酸化酪氨酸的含量并确认含有规定量而被评价为是适当制造的痘苗病毒接种兔炎症皮肤提取物或含有该提取物的制剂。另外,本发明提供通过在这样的提取物或制剂的每个制造批次中确认含有规定量的硫酸化酪氨酸,而评价该提取物和制剂为适当制造的检查方法。这样的提取物和制剂由于使用生物体组织制造,所以能够更严格地确保其每制造批次的品质的恒定性,非常有用。