

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第6996713号
(P6996713)

(45)発行日 令和4年2月4日(2022.2.4)

(24)登録日 令和3年12月20日(2021.12.20)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	38/22 (2006.01)	A 6 1 K	38/22	
A 6 1 J	1/05 (2006.01)	A 6 1 J	1/05	3 5 3
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	

請求項の数 8 (全11頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-511451(P2018-511451)
 (86)(22)出願日 平成27年12月18日(2015.12.18)
 (65)公表番号 特表2018-531905(P2018-531905
 A)
 (43)公表日 平成30年11月1日(2018.11.1)
 (86)国際出願番号 PCT/KR2015/013981
 (87)国際公開番号 WO2017/061663
 (87)国際公開日 平成29年4月13日(2017.4.13)
 審査請求日 平成30年11月2日(2018.11.2)
 審判番号 不服2020-8830(P2020-8830/J1)
 審判請求日 令和2年6月25日(2020.6.25)
 (31)優先権主張番号 10-2015-0140489
 (32)優先日 平成27年10月6日(2015.10.6)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 韓国(KR)

最終頁に続く

(73)特許権者 517143274
 エイチエルピー・セラピューティクス・
 カンパニー・リミテッド
 H L B Therapeutics Co
 . , L t d .
 大韓民国 1 3 5 5 4 キョンギド、ソンナ
 ムシ、ブンダング、チョンジャイルロ 2
 4 8 番、2 2 エフ
 (74)代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74)代理人 100106518
 弁理士 松谷 道子
 (74)代理人 100138911
 弁理士 櫻井 陽子
 (72)発明者 イ・シヨン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 チモシンベータ4を含む眼科用製剤の製造方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法であって、チモシン 4を含む組成物を、不活性ガスの存在下で容器に充填し、密封する工程を含み、ここで、前記チモシン 4を含む組成物が不活性ガスの存在下で溶媒および賦形剤とチモシン 4を混合することによって製造されるものであり、前記賦形剤は、前記溶媒712gにつき4.89gの塩化ナトリウム、573mgの塩化カリウム、366.72mgの塩化カルシウム水和物、229mgの塩化マグネシウム六水和物、2.98gの酢酸ナトリウム水和物、および1.30gのクエン酸ナトリウム水和物を含んでなり、

前記チモシン 4を含む組成物のpHが6.8～7.0であり、

前記チモシン 4を含む組成物が、25℃、相対湿度40%で12ヶ月間貯蔵後に91.98%以上の純度を維持する、

チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法。

【請求項2】

不活性ガスが、窒素またはアルゴンである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

チモシン 4を含む組成物中のチモシン 4の量が、0.05% (w/v)～0.5% (w/v)の範囲にある、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

容器が、ガラス容器、ポリプロピレン容器、および低密度ポリエチレン容器からなる群か

ら選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

チモシン 4を含む組成物のpHが、塩酸、酢酸およびリン酸からなる群から選択される酸を用いることによって調節される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

チモシン 4を含む組成物のpHが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび炭酸水素ナトリウムからなる群から選択される塩基を用いることによって調節される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

チモシン 4を含む組成物が、フィルターを用いるろ過の工程を通して得られる、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 8】

チモシン 4を含む組成物を含む密封容器を、不活性ガスの存在下、パウチに供給するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

人間の目は再生不可能な器官である。目は、網膜、角膜、結膜またはブドウ膜における変性疾患、緑内障または白内障などの眼疾患に対して脆弱である。特に、角膜は外部に露出した眼球の外膜の一部である。角膜は、眼球を保護し、目に入る波長を屈折させることによって光を網膜に伝達する上で重要な役割を果たす。しかしながら、角膜は、まぶた以外の他の保護構造がないため、傷または衝撃などの傷害に対して脆弱である。さらに、角膜に対する深刻な損傷の場合、移植以外の実際的な治療オプションはない。しかしながら、残念なことに、移植された角膜は、生物学的順応性が乏しく、有害事象を示すことが報告されている。

20

【0003】

近年、視力矯正あるいはファッショントレンズのためにコンタクトレンズを着用する人が増えているため、角膜表面損傷およびドライアイ症候群などの眼疾患に罹患している人の数が増加している。角膜はコンタクトレンズで覆われるので、角膜への酸素供給が遮断され、角膜の乾燥は、涙腺で分泌される涙を遮断することによって悪化する。このように、コンタクトレンズを着用している人のほとんどは、角膜の乾燥を和らげるために人工涙液などを頻繁に使用する。角膜の乾燥が悪化した場合、損傷した角膜の治療は、それによって引き起こされうる他の眼疾患への進行を防ぐために不可欠である。角膜傷害の治療の例として、液体製剤、ゲルまたは軟膏などの眼科用薬の角膜への直接適用が挙げられる。

30

【0004】

眼科用製剤の種々の形態は、優れた薬理活性を有し、安定した貯蔵によって活性を維持することが要求される。眼科用製剤の安定性および薬理活性は、その成分および含量、ならびに製造および流通過程中の処理条件によって影響を受ける。特に、製造および流通過程全体では、眼科用製剤の除湿および酸化防止が非常に重要である。この目的のために、たとえば、滅菌後に包装を密封すること；日光に直接曝されないようにガラスバイアルを着色すること；およびシリカゲルなどの除湿剤を加えること；などの、製品品質を維持するためのいくつかの方法が利用される。しかしながら、上記のような様々な方法を用いてさえも、季節的な温度差、湿度変化または酸化などにより、品質維持を達成するのは困難である。従って、薬理活性を一定に維持するための良好な安定性を有する眼科用製剤の必要性が高まっている。

40

【0005】

一方、チモシン 4は、1981年に胸腺で発見されたタンパク質であり、41～43アミノ酸

50

からなり、その等電点は5.1である。それは、1991年にRivaによって動物細胞中のアクチンを封鎖する分子として同定され、その後、免疫調節および神経内分泌系に関与することが判明した。さらに、チモシン 4が、胸腺細胞において末端デオキシヌクレオチドトランسفェラーゼとして機能するだけでなく、マクロファージおよびその抗原の移動および視床下部外植片による黄体形成ホルモンの分泌を増加させることが見出された。また、シトシンアラビノシドの毒性を除去し、造血幹細胞の細胞周期を阻害して、内皮への接着および移動を増加させることも知られている。

【0006】

そこで、上記のような薬理作用を有するチモシン 4の眼疾患治療への利用のための研究を行った。たとえば、韓国特許公開第10-2008-0033939号は、チモシン 4および殺菌性防腐剤を含む眼科用溶液の用途として、眼炎症、眼感染（細菌、真菌またはウイルス性）および緑内障を治療するための医薬組成物を開示している。しかしながら、このような医薬組成物は、凍結乾燥法により製造されたチモシン 4が温度変化に対して不安定であり、その薬理学的活性の低下をもたらすことになる、温度変化によって変性されることが可能であるという不利点を有する。

10

【0007】

韓国特許公開第10-2015-0080026号は、以下を含む製造方法を開示する：経口投与、静脈注射または食品との同時投与のために、テトラヒドロビオブテリン(BH4)を含有する水溶液にpH緩衝剤および抗酸化剤を添加すること；その溶液に非酸化性ガスを噴霧すること；および該水溶液を容器に密封すること。しかしながら、上記のBH4を含む水溶液は、大気中の酸素に曝されながら、BH4、pH緩衝液および酸化防止剤などを含む混合溶液に調製された後に初めて非酸化性ガスの存在下で容器に充填されるので、容器への充填プロセス前に、上記混合工程中に酸化、不純物の添加などを遮断することができないという不利点を有する。

20

【0008】

このように、本発明者らは、チモシン 4の修飾をブロックすることによって、チモシン 4を含む眼科用製剤の安定性を向上させることに努力し、かつ、その薬理活性を長期間一定のレベルに維持することに努力し、そして、眼科用製剤の製造および充填および密封工程中に、不活性ガスを用いて酸素との接触を遮断することにより、チモシン 4およびその眼科用製剤の安定性を改善することができることを見出した。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、改善された安定性を有するチモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

上記の目的にしたがって、本発明は、チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法であって、チモシン 4を含む組成物を、不活性ガスの存在下で密封容器に充填する工程を含む方法を提供する。

40

【0011】

上記の目的にしたがって、また、本発明は、上記方法により製造された眼科用製剤を提供する。

【発明の効果】

【0012】

発明の有利な効果

本発明の製造方法は、不活性ガスの存在下でチモシン 4を含む眼科用製剤を製造して、チモシン 4と酸素との接触を遮断することによりチモシン 4の酸化を防止し、その薬理活性を長期間維持する。したがって、本発明の製造方法により製造された眼科用製剤は、チモシン 4の薬理活性を長期間安定した状態に維持することができる。

50

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法を示す模式図である。

【図2】チモシン 4スルホキシドの質量分析を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

発明を実施するための最良の形態

本発明は、チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法であって、チモシン 4を含む組成物を、不活性ガスの存在下で容器に充填し、該容器を密封する工程を含む方法を提供する。

【0015】

本明細書で用いる用語「チモシン 4」は、胸腺において最初に単離されたものである、「チモシンベータ-4」または「T 4」と呼ばれるタンパク質を意味する。それは、さまざまな組織で同定された4.9kDaの43アミノ酸からなるポリペプチドである。それは、インビトロでの内皮細胞の移動および分化の間にアップレギュレートされる。チモシン 4の種々のアイソフォームが同定されており、それらは、公知のチモシン 4のアミノ酸配列と約70%、または約75%、または約80%以上の相同性を有する。本発明のチモシン 4は、野生型チモシン 4のN末端変異体またはT 4のC末端変異体であってもよい。具体的には、配列番号：1で表されるアミノ酸配列を有するタンパク質を示す。

10

【0016】

チモシン 4を含む組成物は、窒素またはアルゴン、特に、窒素ガスの存在下で、容器に充填され、密封されうる。充填および密封時における容器内の酸素の付随的流入を防止するために、不活性ガスを充填して一緒に密封してもよい。不活性ガスとしては、窒素、アルゴンの他に、ヘリウム、ネオンなどを用いることができる。しかしながら、コストを考慮すると、比較的安価である窒素やアルゴンを用いることが多く、特に、窒素を主に用いる。

20

【0017】

不活性ガスは酸素または水素分子に比べて安定であるため、チモシン 4を含む組成物を不活性ガスの存在下で容器に充填し、密封するとき、大気下で組成物と酸素との接触を遮断することによって、チモシン 4の酸化を防止することができる。さらに、充填および密封工程において不活性ガスが充填され、それによって容器内に酸素が存在しないため、チモシン 4の酸化を持続的に防止し、その薬理活性を維持することができる。

30

【0018】

従来の材料の容器を、医薬品の充填および密封のための容器として使用することができる。具体的には、ガラス容器、ポリプロピレン容器、低密度ポリエチレン容器を用いることができる。より具体的には、低密度ポリエチレン容器を使用することができる。

【0019】

本発明の眼科用製剤の製造方法は、以下の特定の手順にしたがって行われうる。

【0020】

まず、不活性ガスの存在下で溶媒とチモシン 4を混合することによって、チモシン 4を含む組成物を製造する。

40

【0021】

より具体的には、精製水、純水または注射用滅菌水などの不純物が除去された溶媒を、窒素またはアルゴンなどの不活性ガスの存在下、チモシン 4と混合する。具体的には、100ml/分～140ml/分の速度で窒素をバーピングすることにより、溶媒に溶解した酸素を除去しながら、チモシン 4を混合する。混合組成物中のチモシン 4の量は、総組成物に基づいて、0.05%(w/v)～0.5%(w/v)の範囲にあり得、0.08ml～2.0mlの1日総投与量で投与されうる。組成物は1日1回または数回、具体的には、1日2～5回投与されうる。

【0022】

混合物には、薬学的に許容される賦形剤を添加することができる。本発明に使用される賦形剤は、医薬製剤を製造する際に添加されうる従来の賦形剤であってもよく、具体的には

50

、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、塩化マグネシウム六水和物、酢酸ナトリウム水和物、クエン酸ナトリウム水和物などが挙げられる。

【0023】

また、酸または塩基を用いて、組成物のpHを6.8～7.2に調節する。酸は、塩酸、酢酸、リン酸などからなる群から選択され、具体的には塩酸でありうる。塩基は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、および炭酸水素ナトリウムなどからなる群から選択され、具体的には水酸化ナトリウムでありうる。

【0024】

次に、pH調節された組成物をフィルターでろ過した。不純物、細菌などは、フィルター、特に1.0 μm以下、より具体的には0.2 μm以下の孔径を有する滅菌フィルターでろ過することにより除去されうる。

10

【0025】

上記製造方法により製造されたチモシン 4を含む組成物を充填した眼科用製剤を、不活性ガスの存在下でパウチに密封した。充填および密封プロセスは、酸素の付随する流入を防止するために、窒素ガスの存在下で行なわれうる。

【0026】

チモシン 4を含む眼科用製剤の具体的な製造方法は図1に記載されており、各工程はチモシン 4と酸素との接触を防ぐために不活性ガスの存在下で行われる。

20

【0027】

本発明は、上記製造方法により製造されたチモシン 4を含有する眼科用製剤を提供する。チモシン 4を含有する眼科用製剤を製造する全ての工程は、眼科用製剤中の酸化物の生成や不純物の混入を防止し、生理的特性を長期間一定に保つために不活性ガスの存在下で行われるので、本発明の眼科用製剤は、チモシン 4の薬理学的活性をより安定な状態で長期間維持することができる。

【0028】

発明の形態

本発明は、下記項に記載される態様を包含する：

【項1】

チモシン 4を含む眼科用製剤の製造方法であって、チモシン 4を含む組成物を、不活性ガスの存在下で容器に充填し、密封する工程を含む方法。

30

【項2】

不活性ガスが、窒素またはアルゴンである、上記項1に記載の方法。

【項3】

チモシン 4を含む眼科用製剤中のチモシン 4の量が、0.05% (w/v)～0.5% (w/v)の範囲にある、上記項1に記載の方法。

【項4】

容器が、ガラス容器、ポリプロピレン容器、および低密度ポリエチレン容器からなる群から選択される、上記項1に記載の方法。

40

【項5】

チモシン 4を含む組成物が、不活性ガスの存在下で溶媒とチモシン 4を混合することによって製造される、上記項1に記載の方法。

【項6】

チモシン 4を含む組成物のpHが、6.8～7.2の範囲にある、上記項1に記載の方法。

【項7】

組成物のpHが、塩酸、酢酸およびリン酸からなる群から選択される酸を用いることによって調節される、上記項6に記載の方法。

【項8】

組成物のpHが、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび炭酸水素ナトリウムからなる群から選択される塩基を用いることによって調節される、上記項6に記載の方法。

【項9】

50

チモシン 4を含む組成物が、フィルターを用いるろ過の工程を通して得られる、上記項1に記載の方法。

【項10】

組成物を含む密封容器を、不活性ガスの存在下、パウチに供給するステップをさらに含む、上記項1に記載の方法。

【項11】

上記項1～10に記載の方法のいずれか1つによって製造された眼科用製剤。

以下、本発明をより明確に理解するために、以下の実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。しかしながら、本発明の実施例は、異なる変形または変更を含むことができ、本発明の範囲は以下の実施例の範囲内に限定されると解釈されない。

10

【実施例】

【0029】

実施例1：チモシン 4を含む眼科用製剤の製造

工程1：チモシン 4を含む眼科用製剤の製造

加圧可能なステンレス製攪拌槽に注射用滅菌水630gを入れ、5℃に冷却しながら、約120ml/分の速度で、溶液中に沈めたスパージャーを通して窒素ガスをバーリングして、溶液中に溶解した酸素を除去した。冷却した溶液に、塩化ナトリウム4.89g、塩化カリウム57.3mg、塩化カルシウム水和物366.72mg、塩化マグネシウム6水和物229mg、酢酸ナトリウム水和物2.98g、およびクエン酸ナトリウム水和物1.30gを加え、温度を3～7℃に保ちながら攪拌溶解した。得られた溶液に、チモシン 4アセテート(Bachem Inc.、米国、配列番号：1)764mg(純度およびペプチド補正量)を加え、3～7℃で攪拌して完全に溶解させた。各成分とチモシン 4を溶解させながら、チモシン 4が酸素と接触するのを妨げるために窒素を連続的に供給した。得られた溶液に水酸化ナトリウムおよび塩酸を加えてpHを7.0に調節し、次いで、注射用滅菌水82gを加え、チモシン 4の濃度を1mg/mlに調節した。得られた混合物を、0.2μmのポリエーテルスルホン(PES)滅菌フィルター(製品番号：MCY4440EKVPH4、Pall Corporation)を用いて窒素加圧下で滅菌ろ過して、ろ過溶液を得た。

20

【0030】

工程2：眼科用組成物の充填および密封工程

工程1で得られたろ過された滅菌溶液を0.27ml/バイアルにて低密度ポリエチレンバイアルに入れ、窒素ガスをバイアルに充填しながら密封した。次いで、バイアルを、窒素バックフラッシュ下でアルミパウチ中に密封して、眼科用製剤を製造した。製造した眼科用用品を、2～8℃で保存した。

30

【0031】

比較例1：チモシン 4不活性ガスを排除しての眼科用製剤の製造-(1)

実施例1の工程1および2を不活性ガスを使用せずに大気下(O₂の存在下)で行ったこと以外は、実施例1と同様にして眼科用製剤を製造した。

【0032】

比較例2：チモシン 4不活性ガスを排除しての眼科用製剤の製造-(2)

実施例1の工程1を不活性ガスを使用せずに大気下(O₂の存在下)で行ったこと以外は、実施例1と同様にして眼科用製剤を製造した。

40

【0033】

試験例1：チモシン 4を含む組成物の安定性確認

(1)純度分析

第1表および第2表の条件下で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)Agilent 1200装置を使用して、上記実施例および比較例で製造した眼科用製剤の純度の変化を、製造直後から12ヶ月後まで分析し、HPLCによる結果を第3表に示す。

【0034】

[第1表]

50

【表1】

HPLC 操作条件	カラム	Waters Delta-Pak C18 5 μ m (3.9 X 150 mm)
	移動相	A : 0.1体積%のトリフルオロ酢酸(TFA)を含有する水 B : 0.1体積%のトリフルオロ酢酸(TFA)を含有するアセトニトリル
	流速	1.0 ml/分
	検出	UV 205 nm
	カラム温度	室温
	注入体積	純度試験: 10 μ l、不純度試験: 100 μ l

10

【0035】

[第2表]

【表2】

20

経時濃度勾配(分)	A (体積%)	B (体積%)
0.0	85	15
15.0	75	25
15.1	20	80
17.0	20	80
17.1	85	15

30

【0036】

(2)不純度分析

上記実施例および比較例で製造した眼科用製剤中の不純物の量を以下のようにして測定し、その結果を第3表に示す。

【0037】

具体的には、チモシン 4スルホキシドを、(文献(Eur. J. Biochem. 223, 345-350 (1994)、Nature Medicine 5(12), 1424 (1999))の方法に従って合成した。チモシン 4スルホキシドは、酸化によりチモシン 4から修飾された物質であり、チモシン 4と比較して、その薬理学的活性の変化を引き起こす。

40

【0038】

合成されたチモシン 4スルホキシドの分子量を、MALDI-TOF MS装置を用いる質量分析(LC/MS)によって同定した。分析された分子量は、4,978.5であり、これは4,980 \pm 2の値と一致した。

【0039】

実施例1および比較例1および2で製造した眼科用製剤、ならびに合成チモシン 4スルホキシドを、HPLCおよびLC/MSにより同一条件下で分析した。結果は、保持時間および質量分析値が同一であることを示し、検出された単一の最大不純物がチモシン 4スルホキシドであることを確認した(図2参照)。

50

【0040】

[第3表]

【表3】

	チモシンβ4 (原料)		実施例1		比較例1		比較例2	
分析項目	純度 (%)	单一の最大不純物(%)	純度 (%)	单一の最大不純物(%)	純度 (%)	单一の最大不純物(%)	純度 (%)	单一の最大不純物(%)
	99.3	検出されず	99.1	0.29	96.3	2.9	97.9	0.7

10

【0041】

第3表の結果に基づいて、不活性ガス充填下で製造された実施例の眼科用製剤は、比較例1および2のものと比較して高純度を維持し、不活性ガスは、製造プロセス全体またはプロセスの一部において排除された。以上のことから、窒素充填下で製造された実施例の眼科用製剤は、高純度を維持し、不純物の発生を抑制し、それによって元のものと同様の品質を維持することが見出されている。

【0042】

20

(3)保存安定性試験

保存期間中の安定性を調べるために、上記実施例1および比較例1および2で製造された眼科用製剤を、5±3℃(冷蔵条件)および25℃、相対湿度(RH)40%の条件下で12ヶ月間保存した。そして、試験例(1)および(2)と同様の方法を用いて、眼科用製剤の純度および不純物(チモシンβ4スルホキシド)における変化を分析した。測定結果を第4表および第5表に示す。

【0043】

30

[第4表]

40

50

【表4】

5±3°C (冷蔵条件)	実施例1		比較例1		比較例2	
分析項目	純度 (%)	チモシ ンβ4ス ルホキ シド(%)	純度 (%)	チモシ ンβ4ス ルホキ シド(%)	純度 (%)	チモシ ンβ4ス ルホキ シド(%)
初期値	99.10	0.29	96.30	2.90	97.90	0.70
1ヶ月	99.43	0.57	94.76	3.30	97.20	1.20
2ヶ月	99.35	0.65	95.56	4.00	99.00	0.90
3ヶ月	99.39	0.61	91.81	5.90	99.00	0.80
6ヶ月	99.28	0.72	95.18	4.00	98.10	0.90
9ヶ月	99.27	0.65	90.30	6.40	98.80	0.90
12ヶ月	99.09	0.81	94.43	3.90	98.30	0.90

【0044】

[第5表]

【表5】

25°C, RH 40%	実施例1		比較例1		比較例2	
分析項目	純度 (%)	チモシ ンβ4ス ルホキ シド(%)	純度 (%)	チモシ ンβ4ス ルホキ シド(%)	純度 (%)	チモシ ンβ4ス ルホキ シド(%)
初期値	99.10	0.29	96.30	2.90	97.90	0.70
1ヶ月	97.76	0.77	93.60	5.40	97.70	1.30
2ヶ月	96.72	0.72	90.10	5.70	95.00	1.70
3ヶ月	95.75	0.83	87.60	5.70	93.50	1.30
6ヶ月	94.38	0.99	84.70	4.50	86.30	1.60
9ヶ月	93.69	1.21	—	—	81.60	2.00
12ヶ月	91.98	1.32	—	—	—	—

10

20

30

40

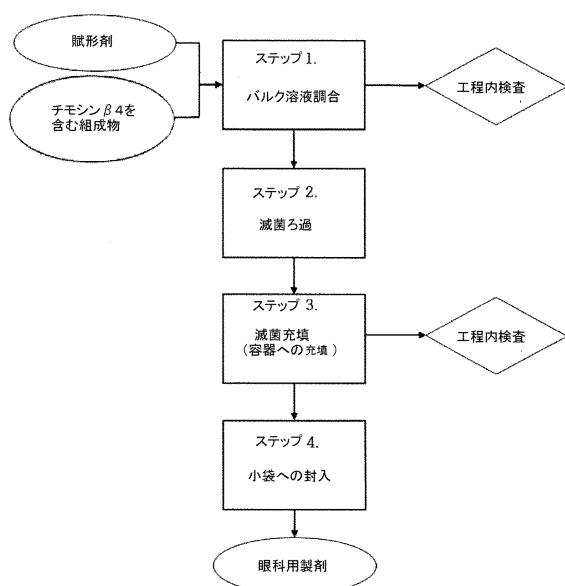
50

【0045】

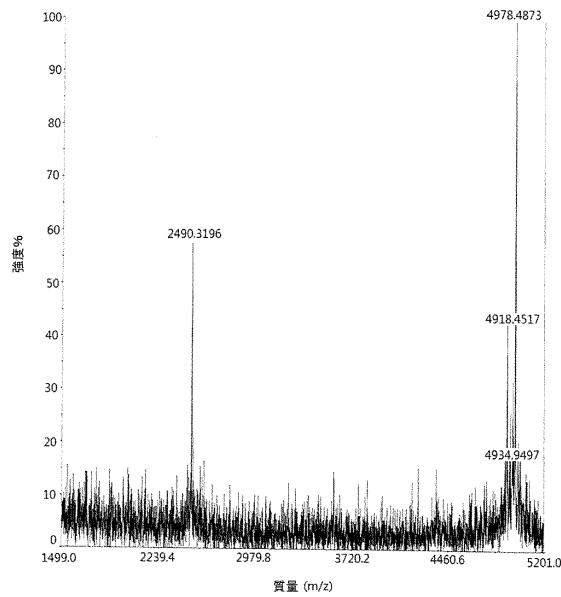
第4表および第5表の結果に基づいて、不活性ガス充填下で製造された実施例1の眼科用製剤は、製造直後に、高純度、および低量の不純物チモシン β 4を維持することが判明した。さらに、時間に依存した純度および不純度の有意な変化は観察されず、したがって、眼科用製剤は、5±3および25、RH40%の保存条件下で、12ヶ月後でさえも高純度、低不純度を維持した。特に、5±3の条件下では、実施例1の眼科用製剤は、12ヶ月後でさえも、99%以上の高い純度および1%未満の低い不純度を示した。対照的に、比較例の眼科用製剤は、5±3および25、RH40%の条件での製造直後に、実施例に比べて、低純度および高い不純物の量を示した。比較例の眼科用製剤は、時間の経過とともに純度の低下と不純度の上昇を示すことが判明した。したがって、不活性ガス下で製造された実施例1の眼科用製剤は、高純度を長時間維持し、不純物の発生を抑制し、優れた保存安定性を示した。

【図面】

【図1】



【図2】



【配列表】

0006996713000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

F I

C 0 7 K 14/47

Z N A

早期審理対象出願

大韓民国 1 5 5 0 0 キョンギド、アンサンシ、サンノクク、ジュンボロ 2 2、1 0 8 - 1 0 2

(72)発明者 カン・シヌク

大韓民国 1 3 5 3 2 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、パンギヨヨクロ 1 0 0、6 0 2 - 9 0
2

(72)発明者 ソン・ジヘ

大韓民国 0 7 2 9 5 ソウル、ヨンドゥンポグ、ムルレロ 2 0 ギル 1 4、1 - 1 0 1 7

(72)発明者 オム・テフム

大韓民国 0 5 4 0 9 ソウル、カンドング、ヤンジェデロ 1 3 4 0、4 0 2 - 7 0 3

合議体

審判長 岡崎 美穂

審判官 原田 隆興

富永 みどり

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 1 0 8 9 2 7 号

特表 2 0 0 8 - 5 4 3 8 7 7 号公報

V i t a m i n s a n d H o r m o n e s , 2 0 0 3 年 1 月 1 日 , V o l . 6 6 , p .
2 5 7 - 2 9 6

(58)調査した分野 (Int.Cl. , DB名)

A61K35/00-35/768

M E D L I N E / C A p l u s / B I O S I S / E M B A S E / W P I D S (S T N)