

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 38/15, 9/48, 47/10, 47/34, 47/42 // C07K 11/02</p>	A1	<p>(11) 国際公開番号 WO95/21624</p> <p>(43) 国際公開日 1995年8月17日(17.08.95)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/00145</p> <p>(22) 国際出願日 1995年2月3日(03.02.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/34277 1994年2月8日(08.02.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本化薬株式会社 (NIPPON KAYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒102 東京都千代田区富士見1丁目11番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者；および</p> <p>(75) 発明者／出願人 (米国についてののみ) 平賀浩信(HIRAGA, Hironobu)[JP/JP] 〒364 埼玉県北本市本町8-46 Saitama, (JP) 五十嵐久枝(IGARASHI, Hisae)[JP/JP] 〒177 東京都練馬区高野台3-26-21 Tokyo, (JP) 大熊高明(OHKUMA, Takaaki)[JP/JP] 〒369-01 埼玉県北足立郡吹上町富士見2-5-13 Saitama, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CN, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE):</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title : HIGH-CONCENTRATION AUREOBASIDIN PREPARATION IN SOLUTION FORM</p> <p>(54) 発明の名称 オーレオバシジン類の高濃度溶液製剤</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A high-concentration aureobasidin A (R106-I) preparation in solution form excellent in peroral absorbability of R106-I. The preparation contains as the essential ingredients R106-I useful as an antimycotic, polyoxyethylene-castor oil surfactant and ethanol preferably in amounts of, respectively, 100, at least 65 and at least 30 parts by weight. The concentration of R106-I in the preparation ranges from 20 to 40 w/w %. A capsular preparation made by filling the above preparation into a hard gelatin capsule containing polyethylene glycol (PEG) is an excellent preparation free from capsule breakage and leakage of the contents.</p>		

(57) 要約

抗真菌剤として有用なオーレオバシジンA (R106-I)、ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤及びエタノールを必須成分として含有し、好ましくはR106-Iの100重量部に対してポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤が65重量部以上、及びエタノールが30重量部以上で、かつR106-Iの濃度が製剤全体に対して20~40w/w%であるR106-Iの高濃度溶液製剤はR106-Iの経口吸収性に優れている。また、この高濃度溶液製剤をポリエチレングリコール(PEG)を含有したゼラチン硬カプセルに充填することにより得られるカプセル製剤は、カプセル割れや内容液の漏れを生じない優れた製剤である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SG	シンガポール
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロヴェニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SK	スロヴァキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GB	イギリス	MC	モナコ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SZ	スワジランド
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TM	トルクメニスタン
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IT	イタリア	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CH	スイス	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

明 細 書

オーレオバシジン類の高濃度溶液製剤

5 技術分野

本発明は深在性真菌症に対する抗真菌剤として有用なオーレオバシジン類の高濃度溶液製剤に関するものである。深在性真菌症は癌や臓器移植、後天性免疫不全症候群など免疫の抑制状態にある患者にとり致命的な疾患であり、近年増加しつつある。本発明の製剤はこのような疾患の治療用製剤として極めて有用なもの

10 である。

背景技術

オーレオバシジンA（抗生物質R106-Iと同じ：以下R106-Iと略記）は、例えばオーレオバシディウム属に属する菌株（FERM-BP1938）が生産する分子量1101の環状ペプチドの抗生物質であり、抗真菌剤としての有
15 用性が期待され、それらの誘導体や類縁化合物なども多数合成されているEP352092、特開平3-44398、EP507484。以下、本明細書においては、R106-I及びその誘導体または類縁化合物を含めたオーレオバシジン類を、R106-I類という。

しかしながら、R106-I類は水に極めて溶けにくい化合物であり、固体状
20 態で経口投与した場合の経口吸収性は極めて低いものである。油脂性薬物の吸収を促進することが知られている油脂（例えば中鎖脂肪酸トリグリセリド）にR106-I類を溶解して経口投与した場合にもまったくその経口吸収性の改善が認められない。

深在性真菌症の患者に対し、R106-I類、特にR106-Iを臨床上使用
25 するためには、感染した真菌及び患者の症状により異なるが、1日用量として25mg~2000mgの用量のR106-Iを容易に投与でき、とくに経口投与した場合に吸収性の良いR106-I類の製剤が望まれている。

本発明の目的は、上記現状に鑑み、深在性真菌症の治療に必要な用量のR106-I類を容易に投与できるR106-I類の高濃度溶液製剤、特に経口投与に

適した製剤を提供することにある。

発明の開示

R 1 0 6 - I 類を臨床上容易に経口的に服用できる R 1 0 6 - I 類の高濃度溶液製剤を得ることを目的として鋭意検討した結果、R 1 0 6 - I 類とエタノール、
5 ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤を必須成分として含有する R 1 0 6 - I 類の高濃度溶液を経口投与した場合、R 1 0 6 - I 類の経口吸収性が良好であることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は R 1 0 6 - I 類、ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤及びエタノールを必須成分として含有し、R 1 0 6 - I 類を製剤全体に対して 1 0 w /
10 w % 以上含有する R 1 0 6 - I 類の高濃度溶液製剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

本発明における R 1 0 6 - I 類としては、オーレオバシディウム属に属する菌株 (FERM-BP 1 9 3 8) が生産する分子量 1 1 0 1 の環状ペプチドの抗生物質 R 1 0 6 - I が好ましい。

15 本発明で使用するポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤としては、ポリオキシエチレンヒマシ油やポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。ポリオキシエチレンヒマシ油としては、例えばクレモホール EL (商品名; BASF 社製)、NIKKOL CO-3、CO-10、CO-20TX、CO-40TX、CO-50TX、CO-60TX (商品名; 日光ケミカルズ社製) などが挙げら
20 れる。

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、例えば NIKKOL HCO-5、HCO-10、HCO-20、HCO-30、HCO-40、HCO-50、HCO-60、HCO-80、HCO-100 (商品名; 日光ケミカルズ社製)、クレモホール RH40、RH60 (商品名; BASF 社製)、ユニオックス
25 HC-40、HC-50、HC-60 (商品名; 日本油脂社製) などがあげられる。

これらのポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤は、R 1 0 6 - I の経口吸収性の点からみるとエチレンオキシドの平均付加モル数が 2 0 ~ 8 0、好ましくは 3 0 ~ 7 0 の範囲であり、かつ HLB 値が 8 ~ 1 7 の範囲であるものが好ましい。

使用するポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤の量は、通常R 1 0 6 - I類の1 0 0重量部に対して6 5重量部以上、好ましくは8 0重量部以上である。上限は特に制限されるものではなく、製剤の容量に応じて決定することができる。

使用するエタノールの量は、R 1 0 6 - I類の1 0 0重量部に対して3 0重量部以上、好ましくは3 5重量部以上である。上限は特に制限されるものではなく、製剤の容量及びポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤の量に応じて決定することができる。通常5 0 0重量部以下である。

製剤全体に対しての量は、通常R 1 0 6 - I類が1 0 w/w%以上、好ましくは2 0 ~ 4 0 w/w%であり、ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤が1 0 w/w%以上、好ましくは2 0 ~ 5 0 w/w%、エタノールが好ましくは7 ~ 4 0 w/w%、更に好ましくは8 ~ 3 0 w/w%の範囲である。

本発明の製剤形によっては、エタノールの配合量が多すぎると、その揮発性のために製剤の品質が不安定となったり、その脱水性のために例えばゼラチンカプセル剤の場合には、ゼラチンカプセルの柔軟性を失わせて割れを生じたりする等の不都合を生じる。この様な場合は、R 1 0 6 - I類の溶解度の高い不飽和高級脂肪酸を製剤中に配合すると、エタノールの配合必要量を低下させることが可能で、製剤の容量を増やすことなく、経口吸収性の良い製剤を得ることができる。

不飽和高級脂肪酸としては、医薬用に使用しうるものであれば特に制限はないが、好ましいものとしては、炭素数1 8 ~ 2 0の不飽和脂肪酸類があげられる。これらの脂肪酸の例としては、例えばオレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸等があげられる。これらの脂肪酸の添加量は、通常R 1 0 6 - I類の1 0 0重量部に対して0重量部から2 0 0重量部の範囲であり、製剤全体に対しては1 0 ~ 6 0 w/w%の範囲である。

更に、临床上の使用性（飲みやすさ、携帯性）を考慮して、通常ゼラチン硬カプセルに本発明の高濃度溶液製剤を充填したゼラチン硬カプセル製剤とすることができる。しかしカプセルの割れや内容液の漏れ等の問題を生じることもあるので、必要に応じて、ポリエチレングリコール（PEG）を含有したゼラチン硬カプセルに薬液を充填することにより、カプセルからの液漏れ、カプセルの割れ等をふせぐことができる。PEGを含有したゼラチン硬カプセルとしては、例え

ば特開平 3-80930 記載の日本エランコ社製のもの等が使用可能である。前記の公報によると、その PEG の含有量は、使用される PEG の分子量によって若干異なる。すなわち、ゼラチンカプセル組成物中のゼラチンに対して、

- 分子量が 200~1540 である場合 : 1~50 w/w%
- 5 分子量が 4000 である場合 : 0.5~15 w/w%
- 分子量が 6000 である場合 : 0.5~10 w/w%
- 分子量が 20000 である場合 : 0.1~5 w/w%

の範囲が好ましい。

- 又、本発明の高濃度溶液製剤は必要に応じてシロップ剤等として利用することもできる。
- 10

また本発明の高濃度溶液製剤には、上記成分以外の他に、R106-I 類の溶解補助剤、酸化防止剤、保存剤等の医薬品添加物が添加されてもよい。

- PEG を含有したゼラチン硬カプセルに、本発明の高濃度溶液製剤を充填すると、まれに、ゼラチン硬カプセルの不溶化や、内液の分散性不良の為に、溶出性の低下という問題が生じることがある。この場合は、必要に応じて薬液に抗酸化剤を配合することが有効であり、本発明の高濃度溶液製剤では特にビタミン E 類、
- 15 トコフェロール類もしくはそのエステルなどの誘導体等や、アスコルビン酸、アセトアミノフェン、リボフラビン等の抗酸化剤を配合することが有効であり、脂溶性の抗酸化剤が好ましい。

- 20 抗酸化剤の配合量としては、製剤全体に対して、好ましくは 0.01~10 w/w% であり、より好ましくは、0.1~5 w/w% の範囲である。

また、R106-I 類の溶解補助剤として、特に不飽和結合を含む油脂を製剤中に配合するときは、油脂の酸化防止を目的としてビタミン E 類、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール等の抗酸化剤を用いることができる。

- 25 これらの抗酸化剤の配合量は、油脂 1 重量部に対し 0.0001 重量部~0.01 重量部の範囲である。また、脂質の酸化による変化を防ぐため、製剤を収納する容器又は包装中の大気を窒素ガス等の不活性ガスで置換することや脱酸素剤を使用することも通常行われる。

本発明における好ましい製剤をあげれば下記の組成からなる溶液を PEG 含有

ゼラチン硬カプセルに充填したゼラチン硬カプセル剤である。なおw/w%はいずれも溶液全体に対する割合である。

R 1 0 6 - I 1 5 ~ 4 0 w / w % より好ましくは 2 0 ~ 4 0 w / w %

ポリオキシエチレン 1 5 ~ 6 0 w / w % より好ましくは 2 0 ~ 5 0 w / w %

5 ヒマシ油系活性剤

(エチレンオキシドの平均付加モル数 3 0 ~ 7 0)

エタノール 5 ~ 5 0 w / w % より好ましくは 7 ~ 4 0 w / w %

オレイン酸 1 0 ~ 6 0 w / w % より好ましくは 1 5 ~ 5 0 w / w %

脂溶性抗酸化剤 0 ~ 1 0 w / w % より好ましくは 0 . 1 ~ 5 w / w %

- 10 本発明の製剤は、特別の方法を採用することなく、通常の方法によって調製することができる。すなわち、例えば、ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤及びエタノールに、必要に応じて不飽和高級脂肪酸、抗酸化剤等を加えて混合し、次いでR 1 0 6 - I 類を加えて必要により加熱しながら混合しR 1 0 6 - I 類を溶解させ、得られる溶液を、必要に応じて、例えばゼラチン硬カプセルに充填することによって調製することができる。

以下に本発明を実施例をあげて具体的に説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

実施例 1

	R 1 0 6 - I	1 . 0 g (2 9 . 4 w / w %)
20	H C O - 6 0 (商品名)	1 . 4 g (4 1 . 2 w / w %)
	(ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油： エチレンオキシドの平均付加モル数 6 0 , H L B 値 1 4)	
	エタノール	1 . 0 g (2 9 . 4 w / w %)
25	合計	3 . 4 g

エタノール 1 . 0 g に H C O - 6 0 , 1 . 4 g を加えて必要ならば加熱して完全に溶解させ、これに R 1 0 6 - I を 1 . 0 g 加えて溶解させた。この薬液 0 . 3 4 g (R 1 0 6 - I の量として 0 . 1 g) を日本薬局方 2 号 ノーマル硬カプセ

ル（日本エランコ（株）製）に充填して、硬カプセル剤とした。

実施例 2

	R 1 0 6 - I	1. 0 g (32. 3 w/w%)
	クレモホールEL (商品名)	0. 8 5 g (27. 4 w/w%)
5	(ポリオキシエチレンヒマシ油： エチレンオキシドの平均付加モル数 35-40, HLB値12-14)	
	エタノール	0. 4 g (12. 9 w/w%)
	エキストラオレイン (商品名)	0. 8 5 g (27. 4 w/w%)
10	(オレイン酸)	

合計 3. 1 g

クレモホールEL, 0. 85 g及びオレイン酸 (エキストラオレイン: 商品名, 日本油脂社製), 0. 85 gにエタノール0. 4 gを加えて混合し、これにR 1
15 06-Iを1. 0 g加えて必要ならば加熱して完全に溶解させた。この薬液0.
31 g (R 1 0 6 - Iの量として0. 1 g) を日本薬局方2号PEG含有硬カプ
セル (日本エランコ (株) 製) に充填して、硬カプセル剤とした。

実施例 3

	R 1 0 6 - I	1. 0 g (32. 1 w/w%)
20	クレモホールEL (商品名)	0. 8 5 g (27. 2 w/w%)
	(ポリオキシエチレンヒマシ油)	
	エタノール	0. 4 g (12. 8 w/w%)
	エキストラオレイン (商品名)	0. 8 5 g (27. 2 w/w%)
	(オレイン酸)	
25	酢酸トコフェロール	0. 0 2 2 g (0. 7 w/w%)

合計 3. 1 2 2 g

クレモホールEL, 0. 85 g及びオレイン酸 (エキストラオレイン: 商品名, 日本油脂社製), 0. 85 gにエタノール0. 4 gを加え、更に酢酸トコフェロ

ール0.022gを加えて混合し、これにR106-Iを1.0g加えて必要ならば加熱して完全に溶解させた。この薬液0.31g(R106-Iの量として0.1g)を日本薬局方2号PEG含有硬カプセル(日本エランコ(株)製)に充填して、硬カプセル剤とした。

- 5 尚、実施例1、2及び3並びに対照例1及び4で用いた硬カプセルは、日本エランコ(株)製で、PEG含有硬カプセルとは分子量4000のPEGを剤皮全体に対して5.3w/w%含有するゼラチン硬カプセルであり、ノーマル硬カプセルとはPEGを含有しない通常のゼラチン硬カプセルを示す。

対照例1

- 10 R106-Iの無晶-粉末0.1gを日本薬局方2号ノーマル硬カプセル(日本エランコ(株)製)に充填して、硬カプセル剤とした。

対照例2

- | | | | |
|----|------------------------|-------|------------|
| | R106-I | 1.0g | (2.0w/w%) |
| | 中鎖脂肪酸トリグリセリド | 49.0g | (98.0w/w%) |
| 15 | (パナセート800, 商品名、日本油脂社製) | | |

合計	50.0g
----	-------

パナセート800, 49.0gにR106-I, 1.0gを加えて必要ならば加熱して完全に溶解し、試験液とした。

20 対照例3

- | | | | |
|--|-------------------------|------|------------|
| | R106-I | 1.0g | (10.0w/w%) |
| | ヒドロキシプロピルセルロース
(HPC) | 5.0g | (50.0w/w%) |
| | エタノール | 4.0g | (40.0w/w%) |

25

合計	10.0g
----	-------

エタノール, 4.0gにR106-I, 1.0g及びHPC, 5.0gを加えて必要ならば加熱して完全に溶解させた。経口投与時には、この薬液に蒸留水を加えて均一に分散しながら100ml(R106-Iの量として0.1g/10

m 1) にメスアップし、試験液とした。

対照例 4

	R 1 0 6 - I	1. 0 g	(1 5. 4 w / w %)
	PEG 4 0 0	5. 0 g	(7 6. 9 w / w %)
5	クレモホールEL (商品名)	0. 5 g	(7. 7 w / w %)

合計 6. 5 g

PEG 4 0 0, 5. 0 g にクレモホールEL (商品名), 0. 5 g 及び R 1 0 6 - I を 1. 0 g 加えて必要ならば加熱して完全に溶解させた。この薬液 0. 6 5 g (R 1 0 6 - I の量として 0. 1 g) を日本薬局方 0 号ノーマル硬カプセル (日本エランコ (株) 製) に充填して、硬カプセル剤とした。

対照例 5

	R 1 0 6 - I	1. 0 g	(1 9. 5 w / w %)
	マンニトール	2. 0 g	(3 9. 0 w / w %)
15	微小結晶セルロース	2. 0 g	(3 9. 0 w / w %)
	SDS	0. 1 g	(2. 0 w / w %)
	ステアリン酸マグネシウム	0. 0 2 5 g	(0. 5 w / w %)

合計 5. 1 2 5 g

20 R 1 0 6 - I, 1. 0 g、マンニトール, 2. 0 g、微小結晶セルロース, 2. 0 g、SDS (ソディウムドデシルサルフェイト), 0. 1 g 及びステアリン酸マグネシウム, 0. 0 2 5 g をメノウ乳鉢でよく混合し、その 0. 5 1 2 5 g を打錠 (R 1 0 6 - I の量として 0. 1 g) して錠剤とした。

試験例 1

25 一群 3 頭のビーグル犬 (体重約 1 0 k g) に実施例 1 および 2 で調製したカプセル剤を経口投与した。対照として、クレモホールEL (商品名), 2 0 g に R 1 0 6 - I を 1 g 加えて溶解させ、注射用水を加えて 1 0 0 m l (R 1 0 6 - I の量として 0. 1 g / 1 0 m l) として調製した注射剤をビーグル犬の前肢より静脈注射した。また、対照例 1 ~ 5 で調製したカプセル剤、液剤及び錠剤を経口

投与した。投与量は実施例及び対照例ともにR106-Iとして100mg/頭とした。投与後0.5、1、2、4、6時間後に採血を行い、血漿中のR106-I量を液体クロマトグラフィー紫外吸光光度法を用いて測定した。得られた各時点の血中濃度値より最高血中濃度（Cmax）及び0～6時間までの血中濃度時間曲線下面積（AUC）を求めた。また、経口投与時のAUCを静脈内投与時のAUCで除して100を乗じた値を生物学的利用率（BA）%とした。結果を表1に示す。

表 1

10		Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g hr/ml}$)	BA (%)	水への分散状態
	静脈注射	—	22.3	—	無色澄明な水溶液
15	実施例 1	1.19	3.06	13.7	白色の乳化液、沈澱物等は認められなかった。
	実施例 2	1.17	3.53	15.8	白色の乳化液、沈澱物等は認められなかった。
	対照例 1	0.12	0.44	2.0	R106-I粒子の濡れが悪く、粒子が水面に浮遊。
20	対照例 2	0.10	0.28	1.3	2相に分離。静置後油状分が浮遊。
	対照例 3	0.28	0.87	3.9	分散性は良好。白色の懸濁液、静置後沈澱物あり。
25	対照例 4	0.33	1.01	4.5	分散性は良好。白色の懸濁液、静置後沈澱物あり。
	対照例 5	0.11	0.38	1.7	崩壊性、分散性は良好。静置後沈澱物あり。

表1の結果から明らかなように、実施例1及び2の製剤は、対照例1～5のいずれの製剤よりも、高いC_{max}、AUC値を示し、生物学的利用率(BA)が極めて優れている。

試験例2

- 5 実施例2の処方により得られる薬液をノーマル硬カプセルおよびPEG含有硬カプセルに充填し、スクリーキャップ付バイアルに入れて、25℃に気密保存した。尚、ノーマル硬カプセルおよびPEG含有硬カプセルとは、前述のとおりである。保存開始後1及び3箇月後、このカプセルの横方向に5kgの荷重圧を加えたときのカプセルの割れる個数を測定した。割れた個数を試験した個数で除
- 10 して100を乗じた値(%)を求めた。結果を表2に示す。

表 2

保存期間	開始時	1 箇月	3 箇月
15 通常のゼラチン硬カプセル	0 %	5 0 %	8 0 %
PEG配合ゼラチン硬カプセル	0 %	0 %	0 %

- 表2の結果から明らかなように、本発明のR106-Iの高濃度溶液製剤をPEG含有ゼラチン硬カプセルに充填した製剤は、長期間保存後においてもその安
- 20 定性が優れている。

試験例3

- 実施例2及び3の処方により得られる薬剤をPEG含有ゼラチン硬カプセルに充填し、スクリーキャップ付バイアルに入れて、25℃、40℃に気密保存した。保存開始後1、2及び3箇月後、この各カプセル剤について溶出試験を行っ
- 25 た。尚、試験方法は日本薬局方溶出試験法第2法(パドル法)に準じて、行った。

具体的な試験方法は次の通りである。

パドルをあらかじめ温度を37℃に調節した容器中の精製水に浸した。カプセル剤1個をとり、カプセル剤をシンカーに入れて容器の中心に沈めた後、直ちに回転を始めた。操作中は、温度計を除き、試験液の蒸発を防ぐためふたをし、試験

器を滑らかに50rpmで回転させ、動揺及び振動を生じないように注意した。

- 30分後に溶出液の液面と攪拌翼の上端との中間で、容器壁から10mm離れた位置から一定量の溶出液を採取した。採取した溶出液は直ちにろ過し、ろ液を定量し、溶出率を求めた。但し、ろ過には溶出液中のR106-Iが吸着するか、
5 又はろ過に用いる材質からの溶出物によって定量に影響を与えないものを用いた。

更にカプセル剤2個について同様に操作し、30分後の溶出率の平均値を求めた。結果を表3に示す。

表 3

10	保存期間	1箇月		2箇月		3箇月	
		25℃	40℃	25℃	40℃	25℃	40℃
	実施例2	95%	69%	105%	57%	110%	40%
15	実施例3	103%	102%	103%	88%	106%	93%

表3の結果から明らかなように、抗酸化剤を配合した実施例3の薬液をPEG含有硬カプセルに充填した製剤は、長期間保存後においてもR106-Iの溶出性が極めて良好である。

20 産業上の利用可能性

- 以上の実施例及び試験例で示されるように、本発明のR106-I類の高濃度溶液製剤は臨床上容易に投与できる大きさの製剤であり、且つ高い経口吸収性を示し、低い投与量でも抗真菌活性等の薬理作用を表すのに十分な血中濃度を示した。又、本発明の高濃度溶液製剤をPEG含有硬カプセルに充填することにより、
25 長期保存においてもカプセルの割れ等を生じなく、更に抗酸化剤を配合することにより、溶出性が良好であり、物理的にも安定な製剤とすることができ、真菌症等の治療に有用である。

請求の範囲

1. オーレオバシジン類、ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤及びエタノールを必須成分として含有し、オーレオバシジン類を製剤全体に対して10w/w%以上含有するオーレオバシジン類の高濃度溶液製剤。
5
2. オーレオバシジン類100重量部に対してポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤を65重量部以上及びエタノールを30重量部以上含有し、オーレオバシジンAを製剤全体に対して20~40w/w%含有する請求の範囲第1項の製剤。
3. 更に不飽和高級脂肪酸を含有する請求の範囲第1項又は第2項の製剤。
- 10 4. ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤におけるエチレンオキシドの平均付加モル数が30~70の範囲であり、かつHLB値が8~17の範囲である請求の範囲第1項から第3項のいずれかの製剤。
5. 製剤全体に対して、オーレオバシジン類を20~40w/w%、ポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤を20~50w/w%、エタノールを7~40w/w%、及び炭素数18~20の不飽和高級脂肪酸を10~60w/w%含有する
15 請求の範囲第3項又は第4項の製剤。
6. 不飽和高級脂肪酸がオレイン酸である請求の範囲第3項から第5項のいずれかの製剤。
7. 請求の範囲第1項から第6項のいずれかの製剤を充填したゼラチン硬カプセル製剤。
20
8. カプセル剤皮にポリエチレングリコールを含有するゼラチン硬カプセルである請求の範囲第7項のゼラチン硬カプセル製剤。
9. 請求の範囲第1項から第6項のいずれかの製剤に更に抗酸化剤を配合した請求の範囲第8項のゼラチン硬カプセル製剤。
- 25 10. オーレオバシジン類、エチレンオキシドの平均付加モル数30~70であるポリオキシエチレンヒマシ油系活性剤、エタノール、オレイン酸及び脂溶性抗酸化剤を必須成分とし含有する溶液であって、溶液全体に対するそれらの割合が
オーレオバシジン類 20~40w/w%
ポリオキシエチレン

- ヒマシ油系活性剤
(エチレンオキシドの平均付加モル数 30 ~ 70) 20 ~ 50 w/w%
- エタノール 7 ~ 40 w/w%
- オレイン酸 15 ~ 50 w/w%
- 5 脂溶性抗酸化剤 0.1 ~ 5 w/w%

である溶液をポリエチレングリコール含有ゼラチン硬カプセルに充填した製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/00145

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K38/15, 9/48, 47/10, 47/34, 47/42//C07K11/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K38/15, 9/48, 47/10, 47/34, 47/42

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/00142, A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), January 6, 1994 (06. 01. 94) & JP, 6-72890, A	1 - 10
A	JP, 4-305534, A (Takara Shuzo Co., Ltd.), October 28, 1992 (28. 10. 92) & EP, 507484, A	1 - 10

 Further documents are listed in the continuation of Box C.
 See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 10, 1995 (10. 05. 95)

Date of mailing of the international search report

May 30, 1995 (30. 05. 95)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ A 61K 38/15, 9/48, 47/10, 47/34, 47/42 //C 07K 11/02		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ⁸ A 61K 38/15, 9/48, 47/10, 47/34, 47/42		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/00142, A (日本化薬株式会社), 6. 1月. 1994 (06. 01. 94) & JP, 6-72890, A	1-10
A	JP, 4-305534, A (寶酒造株式会社), 28. 10月. 1992 (28. 10. 92) & EP, 507484, A	1-10
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
10. 05. 95	30. 05. 95	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 松浦新司	4 C 8 3 1 4
	電話番号 03-3581-1101 内線	3452