

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6043429号
(P6043429)

(45) 発行日 平成28年12月14日 (2016.12.14)

(24) 登録日 平成28年11月18日 (2016.11.18)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/05	(2006.01)	A 6 1 K 31/05
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 K 9/48	(2006.01)	A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/44	(2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42

請求項の数 6 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-518776 (P2015-518776)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月2日 (2012.8.2)
 (65) 公表番号 特表2015-521633 (P2015-521633A)
 (43) 公表日 平成27年7月30日 (2015.7.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2012/079589
 (87) 国際公開番号 W02014/005363
 (87) 国際公開日 平成26年1月9日 (2014.1.9)
 審査請求日 平成27年6月3日 (2015.6.3)
 (31) 優先権主張番号 201210224673.6
 (32) 優先日 平成24年7月2日 (2012.7.2)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 515005172
 シーアン リーバン ファーマシューティ
 カル カンパニー リミテッド
 中華人民共和国 710075 シャンシ
 ー, シーアン ハイテック ゾーン,
 ケージー ファースト ロード, ナンバ
 ー22
 (74) 代理人 110000914
 特許業務法人 安富国際特許事務所
 (72) 発明者 ワン, ルータオ
 中華人民共和国 710075 シャンシ
 ー, シーアン ハイテック ゾーン,
 ケージー ファースト ロード, ナンバ
 ー22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2, 2', 6, 6' - テトライソプロピル - 4, 4' - ビフェノール軟カプセル製剤及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

カプセルシェルとカプセル内容物からなり、軟カプセルのカプセル内容物は、カプセル内容物に基づいて、1% ~ 30% の 2, 2', 6, 6' - テトライソプロピル - 4, 4' - ビフェノールと 1 ~ 20% の抗酸化剤を含み、前記抗酸化剤は、ビタミン E であり、前記のビタミン E が酢酸トコフェロール、トコトリエノール、トコフェロール、及びトコトリエノールの誘導体の内の一種又は多種であることを特徴とする 2, 2', 6, 6' - テトライソプロピル - 4, 4' - ビフェノールの軟カプセル製剤。

【請求項 2】

カプセルシェルとカプセル内容物からなり、軟カプセルのカプセル内容物は、カプセル内容物に基づいて、

2, 2', 6, 6' - テトライソプロピル - 4, 4' - ビフェノール 1% ~ 30%、

分散剤 60% ~ 90%、

抗酸化剤 1% ~ 20%、

防腐剤 0% ~ 0.3% を含み、

前記分散剤は、植物油、中鎖油脂及び構造油脂の内から選ばれる一種又は多種の混合物であり、前記植物油が、紫蘇油、綿実油、オリーブ油、リノレン酸、大豆油、落花生油、サフラワー油、トウモロコシ油から選ばれるものであることを特徴とする 2, 2', 6, 6' - テトライソプロピル - 4, 4' - ビフェノールの軟カプセル製剤。

【請求項 3】

10

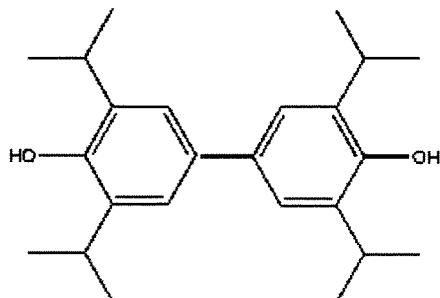
20

前記カプセルシェルは、ガム料、可塑剤、溶剤からなり、そのうち、ガム料がアラビアゴム、カラギーナン、ゼラチンから選ばれるものであり；可塑剤がグリセリン、キシリトール、ソルビトール、ソルビン酸メチルの内から選ばれる一種又は多種であり；溶剤が水であり；カプセルシェルにおいて、各成分の重量比が、ガム料：可塑剤：水＝１：０．３～０．６：１であることを特徴とする請求項１又は２に記載の軟カプセル製剤。

【請求項４】

前記の２，２'，６，６'-テトライソプロピル-４，４'-ビフェノールの化学構造式は

【化１】



10

であることを特徴とする請求項１～３のいずれかに記載の軟カプセル製剤。

【請求項５】

軟カプセル１個あたりは、２，２'，６，６'-テトライソプロピル-４，４'-ビフェノールを５～１５０ｍｇ含有することを特徴とする請求項１～４のいずれかに記載の軟カプセル製剤。

20

【請求項６】

全身性強直性痙攣発作、欠神発作、単純部分性発作、複雑部分性発作、及び植物神経性発作からなる群から選択される癲癇症状を治療対象とし、請求項１～５のいずれかに記載の軟カプセル製剤である癲癇治療薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、２，２'，６，６'-テトライソプロピル-４，４'-ビフェノールの新型製剤に係るものであり、詳しくは、その軟カプセル製剤に係るものであり、薬物製剤分野に属するものである。

30

【背景技術】

【０００２】

目下の市場において、２，２'，６，６'-テトライソプロピル-４，４'-ビフェノール（以下、ビフェノールと略称する）は、本社により新たに開発される癲癇発作に対抗できる化合物（特許文献１を参照、その発明名称：ビフェノール及びその誘導体の癲癇治療薬における用途）であり、それが全身性強直性痙攣発作（大発作）、欠神発作（小発作）、単純部分性発作、複雑部分性発作（精神運動性発作）、及び植物神経性発作（間代性発作）等の多種癲癇症状を治療することができる。

40

【０００３】

ビフェノールは、ＧＡＢＡ受容体に強い親和力を持ち、且つＧＡＢＡアゴニスト作用を有し、又ＮＭＤＡ受容体に拮抗でき、 Ca^{2+} チャネルの Ca^{2+} 流入を調節でき、更にカイン酸（*kainic acid*）による興奮性毒性に対して保護作用を有することが実験研究により判明した。

【０００４】

ビフェノールは、脂溶性が極めて強い化合物であるので、水に難溶解し、且つ酸化されやすいものである。発明者は、シクロデキストリン、*tween* 80、VC、DMSO等の界面活性剤を使用することで溶解を促進させ、又は可溶化させようと研究していたが、望ましい効果を達成しにくく、従って、ビフェノールの薬物効果の発揮が影響され、臨床応

50

用が限れていた。

【 0 0 0 5 】

ビフェノールの治療作用をより良く発揮するため、それに適する特定製剤を選択することは、目下の研究の重点であり、目下の医薬臨床上の切実な需要でもある。

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 特許文献 1 】 中国特許出願公開第 2 0 1 0 1 0 1 6 0 0 3 4 . 9 号明細書

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

10

【 0 0 0 7 】

長い創造的な研究の末、本発明者は、2, 2', 6, 6' - テトライソプロピル - 4, 4' - ビフェノール (全文において、ビフェノールと略称する) を採用して軟カプセルとすることで、その薬物水溶性差という欠点を克服するのみならず、容易に経口投与で生体利用効率が良いことを予想外に見出した。

【 0 0 0 8 】

本発明の目的の一つは、薬物の安定性、生体利用効率及び抗癲癇効果を向上できるのみならず、薬物の貯蔵と運送に有利なビフェノール軟カプセル製剤を提供することにある。

【 0 0 0 9 】

軟カプセル製剤が昔から薬物の水溶性不良を解決する通常手段の一つとなっているが、しかし、安全、安定、有効なビフェノール軟カプセル製剤を製造するため、如何にビフェノールの特別な理化学的性質に対して、製剤処方を合理的に設計するかということは、本発明が解決しようとする課題であり、それが本発明者の創造的な労働から得られ、自明ではないものである。

20

【 0 0 1 0 】

一般的には、軟カプセル製剤は、カプセルシェルとカプセル内容物から軟カプセル機で製造されるものである。薬物の安定性と薬物効果の向上は、カプセル内容物の組成だけではなくカプセルシェルの材質にも関係がある。

【 0 0 1 1 】

本発明の活性成分であるビフェノール中のフェノール性水酸基が酸化されやすいという性質により、出願人は、研究したところ、ビタミン E 及びその誘導体は、ビフェノールへ酸化防止に特に適し、製剤の安定性を良く向上させるとともに、予想外にこのような抗酸化剤の添加により該製剤の薬物効果を向上させることを予想外に見出した。

30

【 0 0 1 2 】

特に、カプセル内容物の重量で 5 ~ 1 0 % の抗酸化剤を添加することは、薬物の製剤における安定性をより確保できる。

【 0 0 1 3 】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、本発明は、前記軟カプセルのカプセル内容物が、カプセル内容物に基づいて、1 % ~ 3 0 % のビフェノールと 1 ~ 2 0 % の抗酸化剤を含むことを特徴とするビフェノール軟カプセルを提供する。

40

【 0 0 1 4 】

前記の抗酸化剤は、ビタミン E 及びその誘導体から選ばれるものであり、好ましくは、トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコトリエノール及びトコトリエノールの一種又は多種であり；特に好ましくは、酢酸トコフェロールである。

【 0 0 1 5 】

本発明の目的は、簡単に製造でき、服用が便利で安全なビフェノール軟カプセルを提供することにある。本発明における好ましい分散剤は、ビフェノールを良く溶解できるのみならず、同時にビフェノールの安定性を向上できる。

【 0 0 1 6 】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、本発明は、前記軟カプセルのカプセル内容物が

50

ピフェノール、分散剤、抗酸化剤を含み、カプセル内容物重量に基づいて、ピフェノールが1%～30%であり、分散剤が60%～90%であり、抗酸化剤が1%～20%であることを特徴とするピフェノール軟カプセルを提供する。

【0017】

前記の分散剤は、植物油、中鎖油脂又は構造油脂（本願に記載の構造油脂とは、中鎖脂肪酸と長鎖脂肪酸を高温と触媒の下で共に加水分解して更にエステル化して、同じグリセリン分子骨格上にランダムに構造を再構築してなるものを意味する）の内の一種又は多種が好ましい。

【0018】

前記の植物油は、紫蘇油、綿実油、オリーブ油、大豆油、落花生油、サフラワー油及びトウモロコシ油の内の一種又は多種の組み合わせが好ましい。

10

【0019】

本発明の軟カプセルを更に安定させるために、防腐剤を添加してもよい。前記防腐剤は、ソルビン酸、ソルビン酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸エチル及びp-ヒドロキシ安息香酸プロピルの内から選ばれる一種又は多種である。

【0020】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、本発明は、軟カプセルのカプセル内容物がピフェノール、分散剤、抗酸化剤及び防腐剤を含み、カプセル内容物重量に基づいて、ピフェノールが1%～30%であり、分散剤が60%～90%であり、抗酸化剤が1%～20%であり、防腐剤が0～0.3%である、ことを特徴とするピフェノール軟カプセルを提供する。

20

【0021】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、防腐剤は、カプセル内容物に添加されてもよいのみではなく、カプセルシェルに添加されてもよく、いずれも、軟カプセルの安定性を向上させる作用を良く実現できる。

【0022】

本発明のもう一つの目的は、ピフェノール中軟カプセルに適するカプセルシェルを提供することにある。前記カプセルシェルは本分野の通常のカプセルシェル材料から選ばばよい。

【0023】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、本発明の前記のカプセルシェルは、ガム料、可塑剤及び溶剤からなり、そのうち、ガム料は、アラビアゴム、カラギーナン、ゼラチンから選ばれるものであり、好ましくはゼラチンであり；可塑剤は、グリセリン、キシリトール、ソルビトール、ソルビン酸メチルの内から選ばれる一種又は多種であり；溶剤は、水であり；且つ各成分の好ましい重量比（ガム料：可塑剤：水）は、1：0.3～0.6：1である。

30

【0024】

本発明の好ましい実施形態の一つとして、本発明の前記のカプセルシェルがガム料、可塑剤、防腐剤及び溶剤からなり、且つ各成分の好ましい重量比（ガム料：可塑剤：防腐剤：水）が1：0.3～0.6：0.005～0.05：1である。

40

【0025】

本発明の目的の一つは、以下のステップを含むピフェノール軟カプセル製剤の製造方法を提供することにある。

（1）カプセルシェルの製造：ガム料と水を適量取り、均一に混合し；別途に可塑剤を取り、適量の水と均一に混合し、熔解加熱した後、調製しておいたガム料溶液を添加し、攪拌下で熔融状態に加熱し、均一に混合し、真空排気した後、保温下で蓄えておく；

（2）カプセル内容物の製造：ピフェノール、分散剤と抗酸化剤を取って混合し、防腐剤を添加し、窒素ガス保護で約55～80℃に加熱し、溶解するまで均一に攪拌し、保温下で蓄えておく；

（3）軟カプセル製剤の製造：前記製造されたカプセル内容物及びカプセルシェル材料を

50

軟カプセル機で軟カプセルに製造し、乾燥した後、ピフェノール軟カプセル製剤を得た。

【0026】

本発明の目的の一つは、以下のステップを含むピフェノール軟カプセル製剤の製造方法を提供することにある。

(1) カプセルシェルの製造：適量のガム料と水を取って均一に混合し；別途に可塑剤を取り、適量の水と均一に混合し、熔解加熱した後、調製しておいたガム料溶液を添加し、攪拌下で防腐剤を添加し、熔融状態に加熱し、均一に混合し、真空排気した後、保温下で蓄えておいた。

(2) カプセル内容物の製造：ピフェノール、分散剤と抗酸化剤を取り、混合し、窒素ガス保護下で約55～80 に加熱し、溶解するまで均一に攪拌、保温下で蓄えておいた。

(3) 軟カプセル製剤の製造：前記製造されたカプセル内容物及びカプセルシェル材料を軟カプセル機で軟カプセルに製造し、乾燥した後、ピフェノール軟カプセル製剤を得た。

【0027】

尚、(2)における保温温度は、約60～75 が好ましい。

【0028】

本発明における植物油分散剤は、ピフェノールを良く溶解できる。薬物を、消化されることが出来る油類に完全に溶解させることにより、安全性が極めて高い製剤が得られる。その生体適合性に起因して、遊離脂肪酸となるようにすぐに消化されることができ、従って、生体利用効率高を向上させ、良い抗癲癇効果を持つ。

【0029】

本発明の軟カプセルのカプセル内容物に添加するビタミンE及びその誘導体は、構造上でピフェノールの安定性を良く向上できるのみならず、より重要なのは、植物油を添加した後、抗酸化剤ビタミンE等と組み合わせて、複合溶媒溶解ピフェノールとなることで、分子態ピフェノールの安定型液体が得られる。

【0030】

本発明の目的の一つは、ピフェノール軟カプセルの各種様々な癲癇症状の治療及び対抗の用途を提供することにある。製造される製剤は、内服に用いられ、治療全身性強直性痙攣発作（大発作）、欠神発作（小発作）、単純部分性発作、複雑部分性発作（精神運動性発作）及び植物神経性発作（間代性発作）等多種癲癇症状の治療に用いることができる。本発明により製造される軟カプセル製剤の製造プロセスは、簡単で容易であり、得られる軟カプセル製剤は、安定性が良く、服用が便利であり、臨床用薬物の安全性上の要求に適する。

【発明を実施するための形態】

【0031】

以下の実施例は、本発明を更に説明するものであるが、決して本発明の範囲を限定するものではない。以下、実施例を参照して、本発明を更に詳しく述べるが、本発明は、当業者であれば、これらの実施例及び使用の製造方法に限定されるものではないと理解すべきである。又、当業者は、本願の記載に基づいて、本発明を等しく取り替え、組み合わせ、改良又は修飾することができるが、それらは、いずれも本発明の範囲内に含まれるものとする。

【0032】

第一部分 異なるピフェノール濃度で製造された軟カプセル製剤

【0033】

10

20

30

40

【表 1】

実施例 1 20%ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	100 g
大豆油	350 g
酢酸トコフェロール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	1 g

【0034】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

10

【0035】

製造プロセス：

1. カプセル内容物の製造：ビフェノール 100 g、大豆油 350 g、及び酢酸トコフェロール 50 g を取って混合し、p-ヒドロキシ安息香酸メチル 1 g を添加し、窒素ガス保護下で 70 に加熱し、溶解するまで攪拌し、保温下で蓄えておいた。

2. カプセルシェルの製造：ゼラチン 100 g、適量の水を取り、均一に混合し；別途にグリセリン 40 g を取り、水と均一に混合し、調製しておいたガム料溶液を添加し、攪拌下で熔融状態に加熱し、均一に混合し、真空排気した後、保温下で蓄えておいた。

3. 軟カプセル製剤の製造：前記製造されたカプセル内容物及びカプセルシェル材料を軟カプセル機で軟カプセルに製造し、乾燥した後、ビフェノール軟カプセル製剤を得た。

20

【0036】

【表 2】

実施例 2 10%ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	50 g
トウモロコシ油	400 g
トコトリエノール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	1 g

【0037】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

30

【0038】

製造プロセス：

1. カプセル内容物の製造：ビフェノール 50 g、トウモロコシ油 400 g、及びトコトリエノール 50 g を取り、混合し、窒素ガス保護下で 70 に加熱し、溶解するまで攪拌し、保温下で蓄えておいた。

2. カプセルシェルの製造：ゼラチン 100 g、適量の水を取り、均一に混合し；別途にグリセリン 40 g を取り、水と均一に混合し、調製しておいたガム料溶液を添加し、攪拌下で p-ヒドロキシ安息香酸メチル 1 g を添加し、熔融状態に加熱して、均一に混合し、真空排気した後、保温下で蓄えておいた。

40

3. 軟カプセル製剤の製造：前記製造されたカプセル内容物及びカプセルシェル材料を軟カプセル機で軟カプセルに製造し、乾燥した後、ビフェノール軟カプセル製剤を得た。

【0039】

【表 3】

実施例 3 30%ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	150 g
大豆油	300 g
酢酸トコフェロール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	1.5 g

【0040】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

10

【0041】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

【0042】

【表 4】

実施例 4 5%ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	25 g
トウモロコシ油	450 g
トコフェロール	25 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.5 g

20

【0043】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

【0044】

製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【0045】

第二部分 異なる含有量の分散剤で製造された軟カプセル製剤

【0046】

【表 5】

実施例 5 60%大豆油含有ビフェノール軟カプセル製剤：

30

ビフェノール	60 g
大豆油	180 g
トコフェロール	60 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.5 g

【0047】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

【0048】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

40

【0049】

【表 6】

実施例 6 70%サフラワー油含有ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	100 g
サフラワー油	350 g
酢酸トコフェロール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	0.5 g

【0050】

50

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 5 1 】

製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【 0 0 5 2 】

【表 7】

実施例 7 80%トウモロコシ油含有ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	75 g
トウモロコシ油	400 g
酢酸トコフェロール	25 g
p-ヒドロキシ安息香酸プロピル	1 g

10

【 0 0 5 3 】

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 5 4 】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

【 0 0 5 5 】

【表 8】

実施例 8 90%紫蘇油含有ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	30 g
紫蘇油	450 g
トコトリエノール	20 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.5 g

20

【 0 0 5 6 】

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 5 7 】

製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【 0 0 5 8 】

第三部分 異なる含有量の抗酸化剤で製造された軟カプセル製剤

【 0 0 5 9 】

【表 9】

実施例 9 5%ビタミンE 軟カプセル製剤：

ビフェノール	50 g
大豆油	425 g
酢酸トコフェロール	25 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	1 g

40

【 0 0 6 0 】

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 6 1 】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

【 0 0 6 2 】

【表 10】

実施例 10 10%ビタミンE 軟カプセル製剤：

ビフェノール	100 g
大豆油	350 g
トコフェロール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	1 g

【0063】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

10

【0064】

製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【0065】

【表 11】

実施例 11 20%ビタミンE 軟カプセル製剤：

ビフェノール	100 g
トウモロコシ油	300 g
トコトリエノール	100 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	0.5g

20

【0066】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

【0067】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

【0068】

第四部分 異なる含有量の防腐剤で製造された軟カプセル製剤

【0069】

【表 12】

実施例 12 0.3%防腐剤含有軟カプセル製剤

30

ビフェノール	100 g
トウモロコシ油	350 g
酢酸トコフェロール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	1.5g

【0070】

合計 1000 個の軟カプセルを製造した。

【0071】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

40

【0072】

【表 13】

実施例 13 0.1%防腐剤含有軟カプセル製剤

ビフェノール	50 g
トウモロコシ油	400 g
トコトリエノール	50 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	0.5 g

【0073】

50

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 7 4 】

製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【 0 0 7 5 】

【 表 1 4 】

実施例 14 防腐剤非含有軟カプセル製剤

ビフェノール	50 g
トウモロコシ油	400 g
トコフェロール	50 g

10

【 0 0 7 6 】

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 7 7 】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

【 0 0 7 8 】

【 表 1 5 】

実施例 15 1% ビフェノール軟カプセル製剤：

ビフェノール	5 g
トウモロコシ油	450 g
トコフェロール	25 g
p-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.5 g

20

【 0 0 7 9 】

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 8 0 】

製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【 0 0 8 1 】

【 表 1 6 】

実施例 16 1% ビタミン E 軟カプセル製剤：

ビフェノール	50 g
大豆油	425 g
トコフェロール	5 g
p-ヒドロキシ安息香酸エチル	1 g

30

【 0 0 8 2 】

合計 1 0 0 0 個の軟カプセルを製造した。

【 0 0 8 3 】

製造プロセスは、実施例 1 と同じであった。

【 0 0 8 4 】

試験例 1 ビフェノールの中鎖油脂、構造油脂及び植物油における溶解度：

【 0 0 8 5 】

溶解度測定法により、中鎖油脂、構造油脂及び植物油それぞれにおけるビフェノールの溶解度を測定した結果は、以下の通りである：

【 0 0 8 6 】

40

【表 17】

油類	ビフェノールの油における溶解度 (mg/g)
紫蘇油	440
綿実油	420
オリーブ油	370
大豆油	480
落花生油	420
サフラワー油	410
トウモロコシ油	390
中鎖油脂	340
構造油脂	330

10

【0087】

ビフェノールの上記の油における溶解度は、いずれも300mgビフェノール/g油より大きく、そのうち、大豆油における溶解度は、480mgビフェノール/g大豆油と最も良かった。

【0088】

20

試験例2 抗酸化剤作用試験：

【0089】

ビフェノールは、フェノール性水酸基を含むので、酸化による破壊が起きやすい。処方には、抗酸化剤を添加すべきである。5%酢酸トコフェロールの大豆油への添加による抗酸化効果をそれぞれ考察した。100mg/gビフェノール油溶液を調製し、80℃で三日間加速破壊した結果は、以下の通りである：

【0090】

【表 18】

	安定測定条件	ビフェノール含有量(標示量に対する%である)
ビフェノール軟カプセル	熱破壊されていない 時を0hとする	99.56
ビフェノール軟カプセル (酢酸トコフェロール を含まない)	80℃で 72h 破壊	71.04
ビフェノール軟カプセル (5%酢酸トコフェロール を含む)	80℃で 72h 破壊	98.34

30

40

【0091】

その結果より示されるように、5%抗酸化剤が添加されたビフェノール軟カプセルは、安定測定した後、含有量が降下することが殆どなく、抗酸化剤が添加されていないビフェノール軟カプセルは、含有量が30%ぐらい降下した。

【0092】

試験例3 抗酸化剤濃度の選別：

【0093】

我々は、ビタミンE（酢酸トコフェロール）の本発明製剤における抗酸化の作用に対して

50

、深く研究し、酢酸トコフェロール濃度が 0 %、1 %、5 %、10 %、20 % 及び 30 % の場合をそれぞれ考察し、80 三日間破壊して、HPLC 測定（サンプル溶液は、大豆油溶解 1 g 当たり 100 mg のビフェノールであった）した。その結果は、以下の通りである：

【0094】

【表 19】

	酢酸トコフェ ロール濃度	ビフェノール含有量(標 示量に対する%である)
ビフェノール軟カプセル	0%	70.39%
ビフェノール軟カプセル	1%	75.12%
ビフェノール軟カプセル	2%	81.3%
ビフェノール軟カプセル	5%	98.23%
ビフェノール軟カプセル	10%	99.31%
ビフェノール軟カプセル	20%	99.54%
ビフェノール軟カプセル	30%	99.52%

10

【0095】

その結果より示されるように、ビタミン E 含有量が 5 % 以上であるときに、その抗酸化効果は、より顕著であり、ビタミン E 含有量が 20 % 以上であるときに、薬物の含有量が変わらなかった。ビタミン E を抗酸化剤として使用する量は、多すぎない方がよいことを考えると、5 % ~ 10 % の濃度を選択することを勧める。尚、ビタミン E の濃度は、(ビタミン E / 大豆油) × 100 % に基づいて算出した。

20

【0096】

試験例 4 フェノール軟カプセル製剤安定性試験：

【0097】

1. 影響要因試験

ビフェノール軟カプセルを高温 (40)、高温 (60)、高湿 (相対湿度 90 % ± 5 %)、強光 (4500 lx ± 500 lx) のそれぞれの条件下で 10 日間放置して、

30

五日目及び十日目にサンプルして測定した。その結果を下記の表に示す：

【0098】

【表 2 0】

考察条件	時間(日)	カプセル内容物性状	崩壊時間(分間)	含有量(標示量に対する%である)
高温 40℃	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	5	黄色油状液体	8.6	99.65
	10	黄色油状液体	8.8	99.46
高温 60℃	0	黄色油状液体	8.7	99.87
	5	黄色油状液体	7.9	99.65
	10	黄色油状液体	8.4	99.13
高湿 90%±5%	0	黄色油状液体	8.9	99.96
	5	黄色油状液体	6.8	99.78
	10	黄色油状液体	7.6	99.67
強光照射	0	黄色油状液体	8.6	99.89
	5	黄色油状液体	9.1	99.91
	10	黄色油状液体	8.3	99.83

10

20

【0099】

以上の結果より、ピフェノール軟カプセルは、性状、崩壊時間及び含有量がいずれも0日と対比すると基本的に一致したことが見られ、ピフェノール軟カプセルが高温、高湿及び強光条件下で質量安定であったことが証明された。

【0100】

2. 加速実験

実施例1、3、5、9、11、14で製造されたサンプルを温度40 ± 2、相対湿度75% ± 5%下で六ヶ月放置して、加速実験を行った。その結果を下記の表に示す：

【0101】

30

【表 2 1】

サンプル	時間 (月)	カプセル内容 物性状	崩壊時間 (分間)	含有量(標示量に対する%である)
実施例 1	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	1	黄色油状液体	8.6	99.65
	2	黄色油状液体	8.8	99.76
	3	黄色油状液体	8.4	99.54
	6	黄色油状液体	9.3	99.12
実施例 3	0	黄色油状液体	8.7	99.87
	1	黄色油状液体	7.9	99.85
	2	黄色油状液体	8.4	99.73
	3	黄色油状液体	7.9	99.12
	6	黄色油状液体	8.9	98.77
実施例 5	0	黄色油状液体	8.9	99.96
	1	黄色油状液体	6.8	99.78
	2	黄色油状液体	7.6	99.67
	3	黄色油状液体	7.9	99.32
	6	黄色油状液体	8.6	99.07
実施例 9	0	黄色油状液体	8.6	99.89
	1	黄色油状液体	9.1	99.91
	2	黄色油状液体	8.3	99.83
	3	黄色油状液体	8.8	99.41
	6	黄色油状液体	7.9	99.43
実施例 11	0	黄色油状液体	7.6	99.96
	1	黄色油状液体	8.5	99.88
	2	黄色油状液体	8.7	99.83
	3	黄色油状液体	8.8	99.65
	6	黄色油状液体	8.5	99.44
実施例 14	0	黄色油状液体	8.5	99.88
	1	黄色油状液体	9.2	99.87
	2	黄色油状液体	8.2	99.68
	3	黄色油状液体	8.4	99.32
	6	黄色油状液体	7.3	99.22

【0102】

上記の結果より、ピフェノール軟カプセルは、性状、崩壊時間及び含有量がいずれも0月と対比すると基本的に一致したことが見られ、ピフェノール軟カプセルが質量安定であったことが証明された。

【0103】

3. 長期試験

実施例1、3、5、9、11、14で製造されたサンプルを、温度25 ± 2、相対湿

10

20

30

40

50

度 60% ± 10% 下で十二ヶ月放置して、長期試験を行った。その結果を下記の表に示す：

【 0 1 0 4 】

【 表 2 2 】

サンプル	時間 (月)	カプセル内容 物性状	崩壊時間 (分間)	含有量(標示量に対する%である)
実施例 1	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	3	黄色油状液体	8.6	99.65
	6	黄色油状液体	8.6	99.43
	9	黄色油状液体	9.3	99.17
	12	黄色油状液体	9.1	98.65
実施例 3	0	黄色油状液体	8.7	99.87
	3	黄色油状液体	8.4	99.73
	6	黄色油状液体	7.6	99.23
	9	黄色油状液体	8.6	99.01
	12	黄色油状液体	9.3	98.86
実施例 5	0	黄色油状液体	8.9	99.96
	3	黄色油状液体	7.6	99.67
	6	黄色油状液体	7.9	99.45
	9	黄色油状液体	8.4	99.27
	12	黄色油状液体	8.5	99.18
実施例 9	0	黄色油状液体	8.6	99.89
	3	黄色油状液体	8.3	99.83
	6	黄色油状液体	8.6	99.76
	9	黄色油状液体	7.9	99.21
	12	黄色油状液体	9.2	98.67
実施例 11	0	黄色油状液体	7.9	99.97
	3	黄色油状液体	8.6	99.78
	6	黄色油状液体	8.6	99.56
	9	黄色油状液体	8.3	99.38
	12	黄色油状液体	9.3	98.90
実施例 14	0	黄色油状液体	8.2	99.87
	3	黄色油状液体	8.4	99.76
	6	黄色油状液体	9.3	99.62
	9	黄色油状液体	8.8	99.39
	12	黄色油状液体	9.5	98.66

【 0 1 0 5 】

以上の結果より、ピフェノール軟カプセルは、性状、崩壊時間及び含有量がいずれも 0 月と対比すると基本的に一致したことが見られ、ピフェノール軟カプセルが質量安定であったことが証明された。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 6 】

試験例 5 薬力学実験：

【 0 1 0 7 】

実験は、モデル組、対比組（CMC-Na-ビフェノール組）、投与組 1、投与組 2 及び投与組 3（投与組は、いずれも実施例 1 で製造された軟カプセルから選ばれるものである）の 5 組に分けて、組ごとに各 20 匹の昆明マウス（Kunming mouse）であった。

【 0 1 0 8 】

1．異なる濃度のビフェノール軟カプセル製剤のペンテトラゾール（PTZ）誘発癲癇マウスに対抗する薬力学の実験

10

【 0 1 0 9 】

実験は、5 組に分けた。投与方式、投与種類及び投与剂量は、下記の表の通りである。2 時間投与した後、PTZ（75 mg / kg）を腹腔内投与してモデルを作製した。その結果を下記の表に示す。

【 0 1 1 0 】

【表 2 3】

組分け	投与方式	投与種類	投与剂量 (mg/kg)	発作ステージ						有効率 (≤Ⅲ)
				0	I	II	III	IV	V	
モデル組 (n=20)	胃 内 注 入	ブランク軟カプセル内容液	等体積	0	0	0	0	18	2	0
対比組 (n=20)	胃 内 注 入	CMC-Na-ビフェノール	200	0	0	2	3	15	0	25%
投与組 1 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール軟カプセル内容液	200	20	0	0	0	0	0	100%
投与組 2 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール軟カプセル内容液	100	17	3	0	0	0	0	100%
投与組 3 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール軟カプセル内容液	50	14	3	3	0	0	0	100%

20

30

40

【 0 1 1 1 】

発作ステージの評価は、Racine 基準に準拠して、癲癇モデル動物を評価した（0 級

50

：無反応；Ⅰ級：口嘴又は顔面の間代性痙攣；Ⅱ級：點頭又は尻尾振り；Ⅲ級：単肢の痙攣；Ⅳ級：多肢の痙攣又は強直；Ⅴ級：全面性強直 - 間代性痙攣発作）。

【 0 1 1 2 】

2．異なる濃度のビフェノール軟カプセル製剤のジセントリン誘発癲癇マウスに対抗する薬力学の実験

【 0 1 1 3 】

実験は、5組に分けた。投与方式、投与種類及び投与剂量は、下記の表の通りである。2時間投与した後、B i c (2 . 7 m g / k g) を皮下注射してモデルを作製した。その結果を下記の表に示す：

【 0 1 1 4 】

10

【表 2 4 】

組分け	投与方式	投与種類	投与剂量 (mg/kg)	発作ステージ						有効率 (≤Ⅳ)	
				0	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ		
モデル組 (n=20)	胃 内 注 入	ブランク軟カ プセル内容液	等体積	0	0	0	0	0	20	0	20
対比組 (n=20)	胃 内 注 入	CMCNa-ビフェ ノール	200	0	0	2	4	2	14	30%	
投与組 1 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール 軟カプセル内 容液	200	20	0	0	0	0	0	100%	30
投与組 2 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール 軟カプセル内 容液	100	15	3	2	0	0	0	100%	
投与組 3 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール 軟カプセル内 容液	50	12	3	3	2	0	0	100%	40

ジセントリン(Bic)モデルの評価基準：該作製されたモデルの死亡率が 100%であり、その故、投与された後で死亡しないものを有効とする。

【 0 1 1 5 】

3．異なる濃度のビフェノール軟カプセル製剤の3 - メルカプトプロピオン酸誘発癲癇マウスに対抗する薬力学の実験

【 0 1 1 6 】

実験は、5組に分けた。投与方式、投与種類及び投与剂量は、下記の表の通りである。2

50

時間投与した後、3-MP (60 mg/kg) を皮下注射してモデルを作製した。その結果を下記の表に示す：

【0117】

【表25】

組分け	投与方式	投与種類	投与剤量 (mg/kg)	発作ステージ				有効率 (<Ⅲ)
				0	I	Ⅱ	Ⅲ	
モデル組 (n=20)	胃内 注入	ブランク軟カプセル 内容液	等体積	0	0	0	20	0%
対比組 (n=20)	胃内 注入	CMCNa-ビフェノール	200	1	1	3	15	25%
投与組 1 (n=20)	胃内 注入	ビフェノール軟カ プセル内容液	200	20	0	0	0	100%
投与組 2 (n=20)	胃内 注入	ビフェノール軟カ プセル内容液	100	20	0	0	0	100%
投与組 3 (n=20)	胃内 注入	ビフェノール軟カ プセル内容液	50	18	1	1	0	100%

10

20

3-メルカプトプロピオン酸(3-MP)モデルの評価基準：I 潜伏期、II 間代性コンバルジョン発作(前肢間代性痙攣)、III 強直性コンバルジョン発作(後肢強直)

【0118】

4. 異なる濃度のビフェノール軟カプセル製剤の電撃誘発癲癇マウスに対抗する薬力学の実験

【0119】

実験は、5組に分けた。投与方式、投与種類及び投与剤量は、下記の表の通りである。2時間投与した後、MESモデルを作製した。その結果を下記の表に示す：

30

【0120】

【表 2 6】

組分け	投与方式	投与種類	投与剤量 (mg/kg)	発作ステージ		対抗有効率
				未発作	発作	
モデル組 (n=20)	胃内 注入	ブランク軟カプセル 内容液	等体積	0	20	0%
対比組 (n=20)	胃内 注入	CMCNa-ビフェノール	200	3	17	15%
投与組 1 (n=20)	胃内 注入	ビフェノール軟カ プセル内容液	200	17	3	85%
投与組 2 (n=20)	胃内 注入	ビフェノール軟カ プセル内容液	100	14	6	70%
投与組 3 (n=20)	胃内 注入	ビフェノール軟カ プセル内容液	50	12	8	60%

電撃発作 (MES) モデルの評価基準: 動物に四肢硬直が起こるか否やを評価基準とする。

【 0 1 2 1 】

5 . 異なる濃度のビフェノール軟カプセル製剤のペニシリン誘発癲癇マウスに対抗する薬力学の実験

【 0 1 2 2 】

実験は、5 組に分けた。投与方式、投与種類及び投与剤量は、下記の表の通りである。2 時間投与した後、ペニシリン (6 0 0 万 U / k g) を腹腔内投与してモデルを作製した。その結果を下記の表に示す :

【 0 1 2 3 】

10

20

30

【表 2 7】

組分け	投 与 方 式	投与種類	投与剤 量 (mg/kg)	発作ステージ						有効率 ($\leq$ Ⅲ)	
				0	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	V		
モデル組 (n=20)	胃 内 注 入	ブランク軟カ プセル内容液	等体積	0	0	0	0	16	4	0	10
対比組 (n=20)	胃 内 注 入	CMCNa-ビフェ ノール	200	0	0	2	2	16	0	20%	
投与組 1 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール 軟カプセル内 容液	200	18	1	1	0	0	0	100%	20
投与組 2 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール 軟カプセル内 容液	100	15	2	2	1	0	0	100%	
投与組 3 (n=20)	胃 内 注 入	ビフェノール 軟カプセル内 容液	50	12	3	1	2	2	0	90%	30

【 0 1 2 4 】

ペニシリン発作ステージの評価は、R a c i n e 基準に準拠して、癲癇モデル動物を評価した（0級：無反応；I級：口嘴又は顔面の間代性痙攣；ⅡⅡ級：點頭又は尻尾振り；ⅢⅢ級：単肢の痙攣；ⅣⅣ級：多肢の痙攣又は強直；V級：全面性強直 - 間代性痙攣発作）。

【 0 1 2 5 】

実験の結果により、ビフェノール軟カプセル製剤はCMC - Na - ビフェノールより、薬物効果が数倍に向上したことが示された。ビフェノールを本発明の処方における油類で溶解したことで、薬物の吸収が改善され、治療効果が著しく向上したことが証明された。

【 0 1 2 6 】

40

【表 2 8】
対比例 1～8

成分	対比例 1	対比例 2	対比例 3	対比例 4	対比例 5	対比例 5	対比例 7	対比例 8
ビフェノール	100	100	100	100	100	100	100	100
イノシトール	50				50			
リンゴ酸		50				50		
ブチルヒドロキシアニソール			50				50	
没食子酸プロピル				50				50
大豆油	350							350
トウモロコシ油		350			350			
サフラワー油			350				350	
紫蘇油				350		350		

10

20

【0127】

尚、対比例 1～4 の製造プロセスは、実施例 1 と同じであり；対比例 5～8 の製造プロセスは、実施例 2 と同じであった。

【0128】

安定性試験での比較

30

【0129】

実施例 1、2、5、6、9、10、12、13 と対比例 1～8 で製造されたサンプルを選び、温度 40 ± 2 、相対湿度 $75\% \pm 5\%$ 下で六ヶ月放置して、加速実験を行った。その結果を下記の表に示す：

【0130】

【表 29 - 1】

サンプル	時間(月)	カプセル内容 物性状	崩壊時間 (分間)	含有量(標示量に 対する%である)
実施例 1	0	黄色油状液体	7.8	99.87
	1	黄色油状液体	7.6	99.75
	2	黄色油状液体	8.3	99.67
	3	黄色油状液体	8.1	99.45
	6	黄色油状液体	8.3	99.13
実施例 2	0	黄色油状液体	7.7	99.97
	1	黄色油状液体	8.1	99.91
	2	黄色油状液体	8.5	99.82
	3	黄色油状液体	8.4	99.55
	6	黄色油状液体	9.1	98.37
実施例 5	0	黄色油状液体	8.5	99.88
	1	黄色油状液体	7.1	99.74
	2	黄色油状液体	7.3	99.61
	3	黄色油状液体	7.7	99.55
	6	黄色油状液体	8.2	99.17
実施例 6	0	黄色油状液体	8.3	99.94
	1	黄色油状液体	9.3	99.88
	2	黄色油状液体	7.5	99.73
	3	黄色油状液体	8.2	99.34
	6	黄色油状液体	7.5	99.32
実施例 9	0	黄色油状液体	8.2	99.83
	1	黄色油状液体	8.4	99.82
	2	黄色油状液体	8.9	99.69
	3	黄色油状液体	8.7	99.66
	6	黄色油状液体	8.4	99.23
実施例 10	0	黄色油状液体	7.8	99.97
	1	黄色油状液体	8.2	99.82
	2	黄色油状液体	8.3	99.76
	3	黄色油状液体	9.2	99.69
	6	黄色油状液体	8.9	99.42
実施例 12	0	黄色油状液体	8.6	99.83
	1	黄色油状液体	8.4	99.81
	2	黄色油状液体	8.9	99.64
	3	黄色油状液体	8.4	99.45
	6	黄色油状液体	9.3	99.12
実施例 13	0	黄色油状液体	8.3	99.85
	1	黄色油状液体	7.8	99.78
	2	黄色油状液体	8.4	99.56
	3	黄色油状液体	8.8	99.47
	6	黄色油状液体	9.1	99.04

10

20

30

40

【表 29 - 2】

サンプル	時間(月)	カプセル内容 物性状	崩壊時間 (分間)	含有量(標示量に 対する%である)
対比例 1	0	黄色油状液体	8.3	99.98
	1	黄色油状液体	7.7	99.75
	2	黄色油状液体	8.5	99.32
	3	黄色油状液体	8.3	98.92
	6	黄色油状液体	8.6	97.01
対比例 2	0	黄色油状液体	8.7	99.86
	1	黄色油状液体	8.4	99.54
	2	黄色油状液体	7.6	99.13
	3	黄色油状液体	8.6	98.42
	6	黄色油状液体	7.8	96.26
対比例 3	0	黄色油状液体	7.6	99.93
	1	黄色油状液体	8.8	99.44
	2	黄色油状液体	8.3	99.25
	3	黄色油状液体	8.9	98.76
	6	黄色油状液体	8.4	98.18
対比例 4	0	黄色油状液体	7.8	99.79
	1	黄色油状液体	8.4	98.88
	2	黄色油状液体	8.9	98.64
	3	黄色油状液体	9.3	97.37
	6	黄色油状液体	8.7	95.96
対比例 5	0	黄色油状液体	8.3	99.76
	1	黄色油状液体	7.7	99.17
	2	黄色油状液体	8.6	98.45
	3	黄色油状液体	8.5	98.12
	6	黄色油状液体	8.3	97.09
対比例 6	0	黄色油状液体	7.6	99.88
	1	黄色油状液体	8.7	99.87
	2	黄色油状液体	8.1	99.68
	3	黄色油状液体	8.0	99.32
	6	黄色油状液体	8.2	99.22
対比例 7	0	黄色油状液体	8.1	99.89
	1	黄色油状液体	8.7	99.65
	2	黄色油状液体	8.9	99.11
	3	黄色油状液体	9.1	98.56
	6	黄色油状液体	9.2	98.02
対比例 8	0	黄色油状液体	8.1	99.78
	1	黄色油状液体	8.2	99.18
	2	黄色油状液体	7.5	98.26
	3	黄色油状液体	8.6	97.23
	6	黄色油状液体	9.3	96.66

【0132】

以上の結果により、実施例のピフェノール軟カプセルは、性状、及び崩壊時間が対比例と

10

20

30

40

50

基本的に一致したが、含有量の安定性が対比例より著しく良かったことが示され、本発明で採用された処方及びプロセスによりピフェノール軟カプセルの質量がより安定したことが証明された。

【 0 1 3 3 】

薬力学試験での比較

【 0 1 3 4 】

実施例 1、2、5、6、9、10、12、13 と対比例 1 ~ 8 で製造されたサンプルを選び、PTZ 誘導癲癇マウスモデルの薬物効果に対して試験した。実験は、17 組に分けた。投与方式、投与種類及び投与剤量は、下記の表の通りである。2 時間投与した後、PTZ (7 5 m g / k g) を腹腔内投与してモデルを作製した。その結果を下記の表に示す：

10

【 0 1 3 5 】

【表 3 0 - 1】

組分け	投与方式	投与種類	投与剤量 (mg/kg)	発作ステージ						有効率 (≤Ⅲ)
				0	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	V	
モデル組 (n=20)	胃内 注入	ブランク軟 カプセル内 容液	等体積	0	0	0	0	17	3	0
実施例 1 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	19	0	1	0	0	0	100%
実施例 2 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	18	1	1	0	0	0	100%
実施例 5 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	17	3	0	0	0	0	100%
実施例 6 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	18	0	2	0	0	0	100%
実施例 9 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	17	1	1	1	0	0	100%
実施例 10 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	18	2	0	0	0	0	100%
実施例 12 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	16	1	2	1	0	0	100%
実施例 13 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	17	1	2	0	0	0	100%

【 0 1 3 6 】

【表 3 0 - 2】

組分け	投与方式	投与種類	投与剤量 (mg/kg)	発作ステージ						有効率 (≤Ⅲ)
				0	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	V	
対比例 1 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	12	2	1	3	2	0	90%
対比例 2 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	13	1	2	1	3	0	85%
対比例 3 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	14	2	2	1	1	0	95%
対比例 4 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	11	1	3	2	3	0	85%
対比例 5 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	11	2	3	1	3	0	85%
対比例 6 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	10	3	1	2	4	0	80%
対比例 7 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	15	1	2	1	1	0	95%
対比例 8 (n=20)	胃内 注入	ビフェノー ル軟カプセ ル内容液	200	12	2	1	2	3	0	85%

【 0 1 3 7】

発作ステージの評価は、R a c i n e基準に準拠して、癲癇モデル動物を評価した（0級：無反応；Ⅰ級：口嘴又は顔面の間代性痙攣；Ⅱ級：點頭又は尻尾振り；Ⅲ級：単肢の痙攣；Ⅳ級：多肢の痙攣又は強直；Ⅴ級：全面性強直 - 間代性痙攣発作）。

【 0 1 3 8】

試験の結果により、実施例で製造されたビフェノール軟カプセルは、いずれもの効果が対比例の薬物より良かったことが証明された。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14

(72)発明者 アン, ロン
中華人民共和国 710075 シャンシー, シーアン ハイテック ゾーン, ケージー ファースト ロード, ナンバー 22

(72)発明者 フー, フィジン
中華人民共和国 710075 シャンシー, シーアン ハイテック ゾーン, ケージー ファースト ロード, ナンバー 22

(72)発明者 グオ, シューパン
中華人民共和国 710075 シャンシー, シーアン ハイテック ゾーン, ケージー ファースト ロード, ナンバー 22

(72)発明者 チェン, タオ
中華人民共和国 710075 シャンシー, シーアン ハイテック ゾーン, ケージー ファースト ロード, ナンバー 22

(72)発明者 ワン, ウェイジャオ
中華人民共和国 710075 シャンシー, シーアン ハイテック ゾーン, ケージー ファースト ロード, ナンバー 22

審査官 前田 亜希

(56)参考文献 中国特許出願公開第101804043(CN, A)
特開2000-095676(JP, A)
特表2007-513097(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00
A 6 1 K 9/00
A 6 1 K 47/00
CAplus/REGISTRY(STN)