

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017 年 3 月 23 日(23.03.2017)



(10) 国際公開番号
WO 2017/047597 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/436 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/077014
- (22) 国際出願日: 2016 年 9 月 13 日(13.09.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
62/220,847 2015 年 9 月 18 日(18.09.2015) US
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3-9-19 Osaka (JP).
- (72) 発明者: チャン ジンチョン (ZHANG, Jinzhong); 94608 カリフォルニア州エメリービル, スイート 1600, パウエルストリート 2100, サンテン・インク内 California (US). 景山 正明 (KAGEYAMA, Masaaki); 94608 カリフォルニア州エメリービル, スイート 1600, パウエルストリート 2100, サンテン・インク内 California (US).
- (74) 代理人: 特許業務法人 H A R A K E N Z O W O R L D P A T E N T & T R A D E M A R K (HARAKENZO WORLD PATENT & TRADE-

MARK); 〒5300041 大阪府大阪市北区天神橋 2 丁目北 2 番 6 号 大和南森町ビル Osaka (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: FUNGAL KERATITIS PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT

(54) 発明の名称: 角膜真菌症の予防または治療剤

(57) Abstract: In order to prevent or treat fungal keratitis, a drug is used that contains rapamycin or a salt thereof as the active ingredient.

(57) 要約: 角膜真菌症を予防または治療するために、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する薬剤を用いる。



WO 2017/047597 A1

明 細 書

発明の名称：角膜真菌症の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する角膜真菌症の予防または治療剤に関する。

背景技術

[0002] 角膜真菌症（*Keratomycosis*）は、真菌（カビ）によって惹起される、角膜における感染症の1つで、真菌性角膜炎（*Mycotic keratitis*）とも呼ばれる。角膜真菌症は、植物などによる外傷、ソフトコンタクトレンズの連続装用、ステロイド剤の長期点眼などにより生じることが知られている。また、角膜真菌症は、診断に苦慮することが多い上、初期に適切な治療が行われないと難治性になり、強い角膜瘢痕を残し、視力の低下に至る。

[0003] 角膜真菌症の医療用医薬品としては、一般にナタマイシン点眼液が使用されている。ナタマイシン点眼液は通常1回1滴、1日頻回の点眼投与を必要とする。また、ナタマイシン点眼液は、薬剤の角膜透過性が低く、十分な治療効果が得られないことが知られている（非特許文献1、非特許文献2）。一方、ラパマイシン（「シロリムス」ともいう）は、イースター島の土壌から分離された放線菌 *Streptomyces hygroscopicus* の代謝産物であり、1970年代にマクロライド系抗生物質として見いだされた。その後、ラパマイシンは免疫抑制作用を有することが明らかとなり、アメリカおよびヨーロッパで「腎移植患者における臓器拒絶反応の予防」を効能・効果として承認され、「Rapamune（登録商標）」の販売名で使用されている。

[0004] 特許文献1には、ラパマイシンによる、血管透過性亢進の抑制効果が開示されている。

[0005] 特許文献2には、加齢黄斑変性（「AMD」ともいう）を治療するための

組成物などが開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開WO2007／112052号パンフレット

特許文献2：国際公開WO2006／086750号パンフレット

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Current Eye Research, 1986, Nov; 5 (11) : 877-82.

非特許文献2：Arch Ophthalmol, 2010, Jun; 128 (6) : 672-678.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明が解決しようとする課題は、角膜真菌症を治療する薬剤を見出すこと、さらには、既存の薬剤よりも少ない投与回数で、かつ、長期間、角膜真菌症の治療効果が持続する薬剤を見出すことである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、角膜真菌症の予防または治療剤を探索すべく鋭意研究を行った結果、ラパマイシンまたはその塩が角膜真菌症の予防または治療効果を有することを見出した。さらに、ラパマイシンまたはその塩、ポリエチレングリコールおよびエタノールを含有する注射剤を結膜下に投与することにより、既存の薬剤よりも少ない投与回数で、かつ、長期間、角膜真菌症の治療効果が持続することを見出し、本発明を完成させた。

[0010] すなわち、本発明は、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する角膜真菌症の予防または治療剤（以下、「本剤」ともいう）に関する。

[0011] また、本剤は、ポリエチレングリコールを含有することが好ましい。

[0012] また、本発明において、ポリエチレングリコールの濃度は、80～99% (w/w) であることが好ましく、90～98% (w/w) であることがよ

り好ましい。

[0013] また、本発明において、ポリエチレングリコールは、ポリエチレングリコール400であることが好ましい。

[0014] また、本剤は、エタノールを含有することが好ましい。

[0015] また、本剤の投与形態としては、結膜下投与が好ましい。

[0016] また、本剤の投与剤型としては、注射剤が好ましい。

[0017] また、本剤は、

投与形態が結膜下投与であり；

投与剤型が注射剤であり；

ラパマイシンまたはその塩の濃度が1～5%（w/w）であり；

エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、ポリエチレングリコール400の濃度が90～98%（w/w）であることが好ましい。

[0018] また、本剤は、

投与形態が結膜下投与であり；

投与剤型が注射剤であり；

ラパマイシンまたはその塩の濃度が2～4%（w/w）であり；

エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、エタノールの濃度が4%（w/w）であり、ポリエチレングリコール400の濃度が92～94%（w/w）であることが好ましい。

[0019] また、本剤は、少なくとも5日以上の間隔で投与されるように用いられることが好ましい。

[0020] また、本発明において、角膜真菌症の起因菌は、*Candida*属、*Fusarium*属、*Saccharomyces*属、*Penicillium*属および*Aspergillus*属からなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。また、*Candida*属は、*C. albicans*であることが好ましい。

[0021] また、本発明の他の態様は、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する、角膜真菌症を予防または治療するための医薬組成物に関する。

[0022] また、本発明の他の態様は、角膜真菌症の予防または治療に使用するための、ラパマイシンまたはその塩に関する。

[0023] また、本発明の他の態様は、角膜真菌症の予防または治療するための医薬の製造のための、ラパマイシンまたはその塩の使用に関する。

[0024] また、本発明の他の態様は、角膜真菌症を治療するための方法であって、ラパマイシンまたはその塩の有効量を投与することを含む方法に関する。

発明の効果

[0025] 本発明によれば、ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する、角膜真菌症の予防または治療剤を提供することができる。さらに、ラパマイシンまたはその塩、ポリエチレングリコールおよびエタノールを含有する注射剤を結膜下に投与することにより、既存の薬剤よりも少ない投与回数で、かつ、長期間、角膜真菌症の治療効果を持続することができる。

図面の簡単な説明

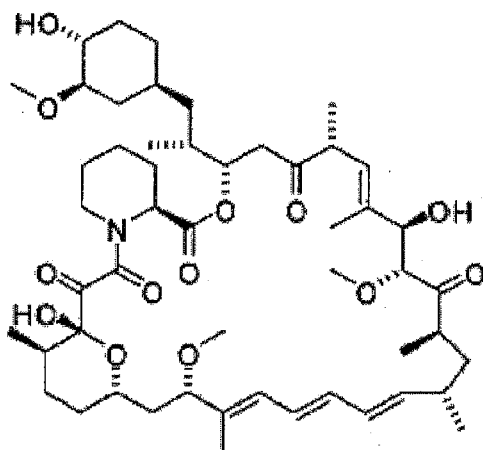
[0026] [図1]ウサギ角膜真菌症モデル動物におけるラパマイシンの薬理効果の評価試験の結果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0027] 以下に、本発明について詳しく説明する。

[0028] ラパマイシンは、シロリムスとも呼ばれ、下記化学構造式で表される物質である。

[0029] [化1]



ラパマイシンの塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩；酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸などの有機酸との塩；臭化メチル、ヨウ化メチルなどとの四級アンモニウム塩；臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；鉄、亜鉛などとの金属塩；アンモニアとの塩；トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス（エタノール）、1-デオキシ-1-（メチルアミノ）-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス（フェニルメチル）-1, 2-エタンジアミンなどの有機アミンとの塩などが挙げられる。

[0030] ラパマイシンまたはその塩に幾何異性体または光学異性体が存在する場合は、当該異性体またはそれらの塩も本発明の範囲に含まれる。また、ラパマイシンまたはその塩にプロトン互変異性体が存在する場合には、当該互変異性体またはそれらの塩も本発明の範囲に含まれる。

[0031] ラパマイシンまたはその塩は、水和物または溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0032] ラパマイシンまたはその塩に結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）が存在する場合には、それらの結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）も本発明の範囲に含まれる。ここで、結晶多形群（結晶多形システム）とは、それら結晶の製造、晶出、保存などの条件および状態（なお

、本状態には製剤化した状態も含む）により、結晶形が種々変化する場合があります。各段階における結晶形およびその過程全体における結晶形の混合物を意味する。

[0033] ラパマイシンまたはその塩は、生化学・有機化学分野における通常の方法に従って製造することができる。また、ラパマイシンまたはその塩は、市販されているものを用いることもできる。

[0034] 本発明において、ラパマイシンまたはその塩の濃度は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限はされないが、0.01～20% (w/w) が好ましく、0.1～15% (w/w) がより好ましく、0.5～10% (w/w) がさらに好ましく、1～5% (w/w) がさらにより好ましく、2～4% (w/w) が特に好ましく、2% (w/w)、2.5% (w/w)、3% (w/w)、3.5% (w/w)、4% (w/w) が最も好ましい。

[0035] 本剤は、ポリエチレングリコールを含有することができる。ポリエチレングリコール（以下、「PEG」ともいう）は、エチレングリコールが重合したポリエーテルであり、化学構造式 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で表され、 n は重合数である。

[0036] 本発明において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、100～2000 が好ましく、100～1000 がより好ましく、100～800 がさらに好ましく、200～600 がもっと好ましく、400～600 がさらにより好ましく、400 及び 600 が特に好ましく、400 が最も好ましい。ポリエチレングリコールの具体例として、ポリエチレングリコール100 (PEG100)、ポリエチレングリコール200 (PEG200)、ポリエチレングリコール300 (PEG300)、ポリエチレングリコール400 (PEG400)、ポリエチレングリコール600 (PEG600)、ポリエチレングリコール800 (PEG800) などが挙げられる。

[0037] 本発明において、ポリエチレングリコールの濃度は、70～99.99% (w/w) が好ましく、80～99.9% (w/w) がより好ましく、80～99% (w/w) がさらに好ましく、90～99% (w/w) が特に好ま

しく、90～98% (w/w) が最も好ましい。

[0038] 本剤は、エタノールを含有することができる。

[0039] 本発明において、エタノールの濃度は、0.01～30% (w/w) が好ましく、0.1～15% (w/w) がより好ましく、0.5～10% (w/w) がさらに好ましく、1～5% (w/w) がさらにより好ましく、2～4% (w/w) が特に好ましく、2% (w/w)、2.5% (w/w)、3% (w/w)、3.5% (w/w)、4% (w/w) が最も好ましい。

[0040] 本発明において、本剤の実施形態としては、例えば、

ラパマイシンまたはその塩の濃度が1～5% (w/w) であり；
エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、ポリエチレングリコール400の濃度が90～98% (w/w) である、角膜真菌症の予防または治療剤が挙げられる。

[0041] 本発明において、本剤の実施形態としては、例えば、

ラパマイシンまたはその塩の濃度が2～4% (w/w) であり；
エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、エタノールの濃度が4% (w/w) であり、ポリエチレングリコール400の濃度が92～94% (w/w) である、角膜真菌症の予防または治療剤が挙げられる。

[0042] 本発明において、本剤の投与形態としては、好ましくは非経口投与であり、より好ましくは、点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与であり、特に好ましくは結膜下投与である。

[0043] 本発明において、本剤の投与剤型としては、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されないが、例えば、点眼剤、眼軟膏剤、注射剤、挿入剤などが挙げられる。好ましくは注射剤であり、より好ましくは眼科用注射剤であり、特に好ましくは結膜下投与用注射剤である。

[0044] また、本剤を結膜下に投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば投与量に特に制限はないが、1回につき、1～100 μ L が好ましく、5～50 μ L がより好ましく、10～30 μ L がさらに好ましく、10 μ L、20 μ L または30 μ L が最も好ましい。ラパマイシンまたはその塩の

投与量は、0.001～30mg/eyeが好ましく、0.01～10mg/eyeがより好ましく、0.1～5mg/eyeがさらに好ましく、0.2～1.6mg/eyeが特に好ましく、0.2mg/eye、0.3mg/eye、0.4mg/eye、0.5mg/eye、0.6mg/eye、0.7mg/eye、0.8mg/eye、0.9mg/eye、1mg/eye、1.2mg/eye、1.4mg/eyeまたは1.6mg/eyeが最も好ましい。

[0045] 本剤を結膜下に連続して投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば投与間隔に特に制限はないが、少なくとも1日に1回から6か月に1回の間隔で投与されるのが好ましく、1日に1回、2日に1回、3日に1回、4日に1回、5日に1回、6日に1回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、1カ月に1回、2カ月に1回、3カ月に1回、4カ月に1回、5カ月に1回、6カ月に1回の間隔で投与されるのがより好ましく、少なくとも5日に1回、少なくとも1週間に1回、少なくとも2週間に1回、少なくとも1カ月に1回、少なくとも2カ月に1回の間隔で投与されるのが特に好ましい。また、投与間隔は適宜変更することができるが、少なくとも5日以上の間隔で投与されることが好ましい。

[0046] 本剤は、汎用されている技術を用い、必要に応じて製薬学的に許容され得る添加剤を用いて調製することができる。添加剤としては、例えば、等張化剤、緩衝化剤、界面活性剤、増粘剤などが挙げられる。等張化剤としては、例えば、塩化ナトリウムなどが挙げられる。緩衝化剤としては、例えば、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレートなどが挙げられる。増粘剤としては、例えば、メチルセルロースなどが挙げられる。

[0047] 本発明において、角膜真菌症の起因菌としては、例えば、*Candida* 属、*Fusarium* 属、*Saccharomyces* 属、*Penicillium* 属および *Aspergillus* 属などを挙げることができる。*Candida* 属としては、*C. albicans* が挙げられる。

実施例

[0048] 以下に、薬理試験および製剤例の結果を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0049] [薬理試験1] ウサギ角膜真菌症モデル動物におけるラパマイシンの薬理効果の評価試験

(試料調製)

4% (w/w) ラパマイシン溶液：ラパマイシン (Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., Ltd.) を、4% (w/w) エタノールおよび92% (w/w) ポリエチレングリコール400を含有する溶液に溶解させて調製した。

[0050] (試験方法)

約3kgの雄性ニュージーランド白色ウサギの右眼の中央角膜実質層 (central corneal stroma) に、約10 μ LのC. albicans溶液 (1~5 \times 10⁴ CFU/mL) を投与し、ウサギ角膜真菌症モデル動物を作製した (Cornea, Volume 26, Number 3, 336-342, April 2007)。

[0051] 基剤投与群 (Group 1; N=4) は、基剤20 μ L (4% (w/w) エタノールおよび96% (w/w) ポリエチレングリコール400を含有する溶液) を惹起当日に結膜下投与した。

[0052] ラパマイシン投与群 (Group 2; N=4) は、4% (w/w) ラパマイシン溶液20 μ L (0.88mgラパマイシン) を惹起当日に結膜下投与した。

[0053] 右眼の観察は、惹起2日目と5日目にスリットランプを用いて行い、McDonald-Shadduck評価基準 (McDonald-Shadduck scoring system) に従い評価した。

[0054] (試験結果)

惹起2日目、5日目における各群の臨床スコアの結果を図1に示す。図1中、「Group 1」は基剤投与群、「Group 2」はラパマイシン

投与群を示す。

[0055] (考察)

ラパマイシン投与群では、いずれの観察日においても基剤投与群に比較して臨床スコアは低かった。すなわち、ラパマイシンの結膜下投与によって角膜真菌症の改善が認められ、ラパマイシンは角膜真菌症の予防または治療に有効であることが示された。また、ラパマイシン、ポリエチレングリコール、エタノールを含有する注射剤を結膜下に1回投与することにより、角膜真菌症に対して少なくとも5日間持続的に顕著な治療効果を有することが示された。

[0056] [製剤例]

製剤例を挙げて本発明の薬剤をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの製剤例にのみ限定されるものではない。

[0057] 処方例1：注射剤（4%（w/w））

100g中

ラパマイシン	: 4 g
エタノール	: 4 g
ポリエチレングリコール400	: 92 g

処方例2：注射剤（2%（w/w））

100g中

ラパマイシン	: 2 g
エタノール	: 4 g
ポリエチレングリコール400	: 94 g

処方例3：注射剤（0.2%（w/w））

100g中

ラパマイシン	: 0.2 g
エタノール	: 4 g
ポリエチレングリコール400	: 95.8 g

ラパマイシンをエタノールおよびポリエチレングリコール400に溶解さ

せることで上記注射剤を調製できる。

[0058] 本発明は上述した各実施形態に限定されるものではなく、請求項に示した範囲で種々の変更が可能であり、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。さらに、各実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を組み合わせることにより、新しい技術的特徴を形成することができる。

産業上の利用可能性

[0059] ラパマイシンまたはその塩は、角膜真菌症の予防または治療剤として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ラパマイシンまたはその塩を有効成分として含有する角膜真菌症の予防または治療剤。
- [請求項2] ポリエチレングリコールを含有する、請求項1に記載の予防または治療剤。
- [請求項3] ポリエチレングリコールの濃度が80～99%（w/w）である、請求項2に記載の予防または治療剤。
- [請求項4] ポリエチレングリコールの濃度が90～98%（w/w）である、請求項2に記載の予防または治療剤。
- [請求項5] ポリエチレングリコールがポリエチレングリコール400である、請求項2～4のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項6] エタノールを含有する、請求項1～5のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項7] 投与形態が結膜下投与である、請求項1～6のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項8] 投与剤型が注射剤である、請求項1～7のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
- [請求項9] 投与形態が結膜下投与であり；
 投与剤型が注射剤であり；
 ラパマイシンまたはその塩の濃度が1～5%（w/w）であり；
 エタノールおよびポリエチレングリコール400を含有し、ポリエチレングリコール400の濃度が90～98%（w/w）である、請求項1に記載の予防または治療剤。
- [請求項10] ラパマイシンまたはその塩の濃度が2～4%（w/w）であり；
 エタノールの濃度が4%（w/w）であり；
 ポリエチレングリコール400の濃度が92～94%（w/w）である、請求項9に記載の予防または治療剤。
- [請求項11] 少なくとも5日以上の間隔で投与されるように用いられることを特

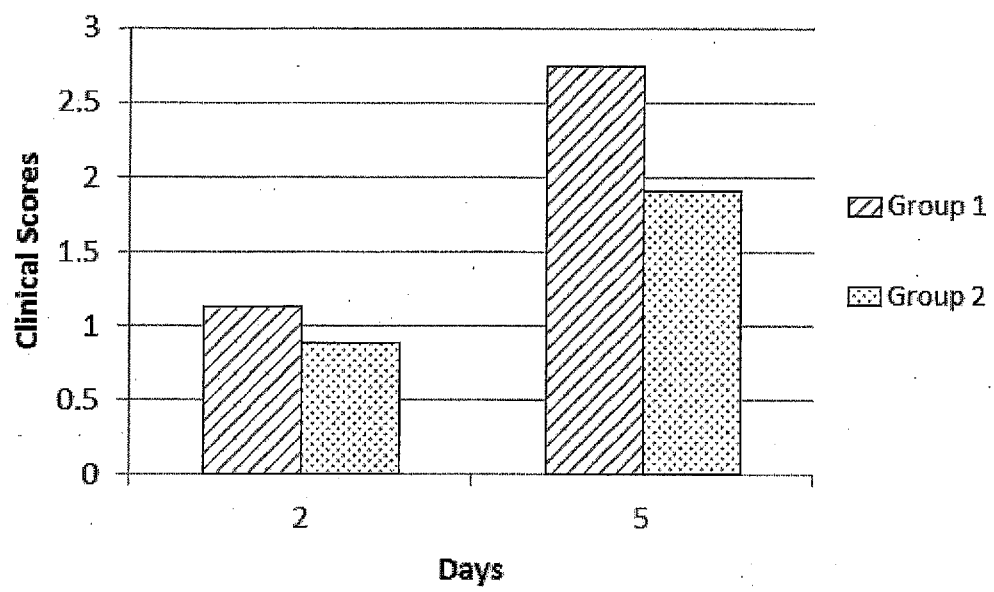
徴とする、請求項1～10のいずれか一項に記載の予防または治療剤。
。

[請求項12] 角膜真菌症の起因菌が、*Candida*属、*Fusarium*属、*Saccharomyces*属、*Penicillium*属および*Aspergillus*属からなる群より選択される少なくとも1種である、請求項1～11のいずれか一項に記載の予防または治療剤。

[請求項13] *Candida*属が*C. albicans*である、請求項12に記載の予防または治療剤。

[図1]

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/077014

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/436(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

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)

A61K31/436, A61K47/10, A61P27/02, A61P31/10

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kayo UCHIYAMA, "Topical Fluconazole : High Intraocular Penetration without Corneal Toxicity", Journal of the Juzen Medical Society, Kanazawa University, 2001, vol.110, no. 5, 6 combined issue, pages 339 to 347, ISSN 0022-7226, Summary, page 339, left column, lines 8 to 10, table 2	1-13
Y	VEZINA, C. et al., RAPAMYCIN (AY-22,989), A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC I. TAXONOMY OF THE PRODUCING STREPTOMYCETE AND ISOLATION OF THE ACTIVE PRINCIPLE, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1975, Vol.28, No.10, p.721-726, ISSN 0021-8820, Summary, table 3	1-13

☒ 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 application or patent 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
22 November 2016 (22.11.16)

Date of mailing of the international search report
06 December 2016 (06.12.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/077014

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2008-530128 A (Macusight, Inc.), 07 August 2008 (07.08.2008), examples 17, 18 & US 2006/0182771 A1 & WO 2006/086750 A1 examples 17, 18 & EP 1848431 A1 & KR 10-2007-0104931 A & CN 101137369 A	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/436(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/436, A61K47/10, A61P27/02, A61P31/10

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 年

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

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 請求項の番号
Y	内山佳代, 局所投与によるフルコナゾールの眼内移行と前眼部への影響, 金沢大学十全医学会雑誌, 2001, 第 1 1 0 巻、第 5 - 6 合併号, p. 339-347, ISSN 0022-7226, 要旨、3 3 9 頁左欄 8 - 1 0 行、表 2	1-13
Y	VEZINA, C. et al., RAPAMYCIN (AY-22,989), A NEW ANTIFUNGAL ANTIBIOTIC I. TAXONOMY OF THE PRODUCING STREPTOMYCETE AND ISOLATION OF THE ACTIVE PRINCIPLE, THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 1975, Vol. 28, No. 10, p. 721-726, ISSN 0021-8820, 要旨、表 3	1-13

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ 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	「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
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「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
「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)	「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
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」 同一パテントファミリー文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日

2 2 . 1 1 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

0 6 . 1 2 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

小堀 麻子

4 C

5 5 7 4

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 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 請求項の番号
Y	JP 2008-530128 A (マクサイト, インコーポレイテッド) 2008.08.07, 実施例 1 7, 1 8 & US 2006/0182771 A1 & W0 2006/086750 A1, Example 17, 18 & EP 1848431 A1 & KR 10-2007-0104931 A & CN 101137369 A	1-13



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108025000 A

(43)申请公布日 2018.05.11

(21)申请号 201680054195.5

(22)申请日 2016.09.13

(30)优先权数据

62/220,847 2015.09.18 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2016/077014 2016.09.13

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/047597 JA 2017.03.23

(71)申请人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72)发明人 张金忠 景山正明

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 焦成美

(51)Int.Cl.

A61K 31/436(2006.01)

A61K 47/10(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

A61P 31/10(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图1页

(54)发明名称

角膜真菌病的预防或治疗剂

(57)摘要

为预防或治疗角膜真菌病,使用含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的药剂。

1. 含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的角膜真菌病的预防或治疗剂。
2. 如权利要求1所述的预防或治疗剂,其含有聚乙二醇。
3. 如权利要求2所述的预防或治疗剂,其中,聚乙二醇的浓度为80~99% (w/w)。
4. 如权利要求2所述的预防或治疗剂,其中,聚乙二醇的浓度为90~98% (w/w)。
5. 如权利要求2~4中任一项所述的预防或治疗剂,其中,聚乙二醇为聚乙二醇400。
6. 如权利要求1~5中任一项所述的预防或治疗剂,其含有乙醇。
7. 如权利要求1~6中任一项所述的预防或治疗剂,其给药形式为结膜下给药。
8. 如权利要求1~7中任一项所述的预防或治疗剂,其给药剂型为注射剂。
9. 如权利要求1所述的预防或治疗剂,其中,
给药形式为结膜下给药;
给药剂型为注射剂;
雷帕霉素或其盐的浓度为1~5% (w/w);
含有乙醇和聚乙二醇400,聚乙二醇400的浓度为90~98% (w/w)。
10. 如权利要求9所述的预防或治疗剂,其中,
雷帕霉素或其盐的浓度为2~4% (w/w);
乙醇的浓度为4% (w/w);
聚乙二醇400的浓度为92~94% (w/w)。
11. 如权利要求1~10中任一项所述的预防或治疗剂,其特征在于,按以至少5日以上的间隔进行给药的方式来使用。
12. 如权利要求1~11中任一项所述的预防或治疗剂,其中,角膜真菌病的病原菌为选自念珠菌属、镰刀菌属、酵母属、青霉属以及曲霉属组成的组中的至少1种。
13. 如权利要求12所述的预防或治疗剂,其中,念珠菌属为白色念珠菌。

角膜真菌病的预防或治疗剂

技术领域

[0001] 本发明涉及含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的角膜真菌病的预防或治疗剂。

背景技术

[0002] 角膜真菌病(Keratomycosis)是由于真菌(霉菌)引起的角膜中的感染疾病之一,也被称为真菌性角膜炎(Mycotic keratitis)。已知角膜真菌病是由因植物等而造成的创伤、软性隐形眼镜的持续佩戴和类固醇剂的长期滴眼等而引起的。另外,角膜真菌病大多难以诊断,若初期没有进行适当的治疗则会演化为难治性疾病,留下严重的角膜瘢痕,导致视力降低。

[0003] 作为角膜真菌病的医疗用药品,一般使用纳他霉素滴眼液。纳他霉素滴眼液通常必须以1次1滴、每日频繁地滴眼给药。另外,就纳他霉素滴眼液而言,药剂的角膜透过性低,不能获得充分的治疗效果,这是已知的(非专利文献1、非专利文献2)。另一方面,雷帕霉素(也称为“Sirolimus”)是从复活节岛的土壤中分离的放线菌吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)的代谢产物,在20世纪70年代,以大环内酯类抗生素的形式被发现。此后,雷帕霉素被发现具有免疫抑制作用,在美国和欧洲被承认具有“预防肾移植患者的器官排斥反应”的功能/效果,以“Rapamune(注册商标)”的商品名被使用。

[0004] 专利文献1中公开了由雷帕霉素带来的抑制血管透过性亢进的效果。

[0005] 专利文献2中公开了用于治疗老年黄斑变性(也称为“AMD”)的组合物等。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:国际公开W02007/112052号小册子

[0009] 专利文献2:国际公开W02006/086750号小册子

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:Current Eye Research,1986年11月;5(11):877—82。

[0012] 非专利文献2:Arch Ophthalmol,2010年6月;128(6):672—678。

发明内容

[0013] 发明所要解决的课题

[0014] 本发明所要解决的课题是找到治疗角膜真菌病的药剂,进而找到相较于既有的药剂而言给药次数少、并且角膜真菌病的治疗效果长期持续的药剂。

[0015] 用于解决课题的手段

[0016] 本发明的发明人为探寻角膜真菌病的预防或治疗剂而进行了深入研究,结果发现雷帕霉素或其盐具有预防或治疗角膜真菌病的效果。进而发现通过结膜下施予含有雷帕霉素或其盐、聚乙二醇以及乙醇的注射剂,由此相较于既有的药剂而言给药次数少、并且角膜真菌病的治疗效果长期持续,从而完成了本发明。

[0017] 即,本发明涉及含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的角膜真菌病的预防或治疗剂

(以下也称为“本剂”)。

- [0018] 另外,本剂优选含有聚乙二醇。
- [0019] 另外,本发明中聚乙二醇的浓度优选为80~99% (w/w)、更优选为90~98% (w/w)。
- [0020] 另外,本发明中聚乙二醇优选为聚乙二醇400。
- [0021] 另外,本剂优选含有乙醇。
- [0022] 另外,作为本剂的给药形式,优选为结膜下给药。
- [0023] 另外,作为本剂的给药剂型,优选为注射剂。
- [0024] 另外,对于本剂而言优选的是:
- [0025] 给药形式为结膜下给药;
- [0026] 给药剂型为注射剂;
- [0027] 雷帕霉素或其盐的浓度为1~5% (w/w);
- [0028] 含有乙醇和聚乙二醇400,聚乙二醇400的浓度为90~98% (w/w)。
- [0029] 另外,对于本剂而言优选的是:
- [0030] 给药形式为结膜下给药;
- [0031] 给药剂型为注射剂;
- [0032] 雷帕霉素或其盐的浓度为2~4% (w/w);
- [0033] 含有乙醇和聚乙二醇400,乙醇的浓度为4% (w/w),聚乙二醇400的浓度为92~94% (w/w)。
- [0034] 另外,本剂优选按以至少5日以上的间隔进行给药的方式来使用。
- [0035] 另外,本发明中的角膜真菌病的病原菌优选为选自由念珠菌属、镰刀菌属、酵母属、青霉属以及曲霉属组成的组中的至少1种。另外,念珠菌属优选为白色念珠菌。
- [0036] 另外,本发明的其他方案涉及含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的、用于预防或治疗角膜真菌病的药物组合物。
- [0037] 另外,本发明的其他方案涉及用于预防或治疗角膜真菌病的雷帕霉素或其盐。
- [0038] 另外,本发明的其他方案涉及雷帕霉素或其盐在制备用于预防或治疗角膜真菌病的药物中的用途。
- [0039] 另外,本发明的其他方案涉及用于治疗角膜真菌病的方法,所述方法包括施予有效量的雷帕霉素或其盐。
- [0040] 发明的效果
- [0041] 根据本发明,能够提供含有雷帕霉素或其盐作为有效成分的角膜真菌病的预防或治疗剂。进而,通过结膜下施予含有雷帕霉素或其盐、聚乙二醇以及乙醇的注射剂,由此相较于既有的药剂而言给药次数少、并且角膜真菌病的治疗效果能够长期持续。

附图说明

- [0042] 图1:为表示在兔子角膜真菌病动物模型中雷帕霉素药理效果评价试验的结果的图。

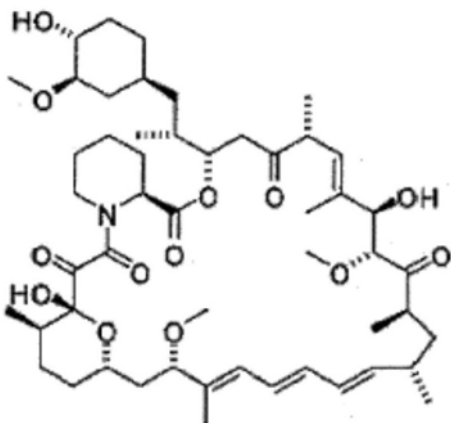
具体实施方式

- [0043] 关于本发明,以下进行详细说明。

[0044] 雷帕霉素,也称为“Sirolimus”,是下述化学结构式所表示的物质。

[0045] [化学式1]

[0046]



[0047] 作为雷帕霉素的盐,只要是作为药物而言允许的盐即可,没有特别的限制。可举出与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等无机酸形成的盐;与乙酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡萄糖酸、葡庚糖酸、葡萄糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、乳酸、马尿酸、1,2-乙二磺酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、油酸、亚甲基双羟萘酸(pamoic acid)、多聚半乳糖醛酸、硬脂酸、鞣酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水杨酸等有机酸形成的盐;与溴代甲烷、碘代甲烷等形成的季铵盐;与溴离子、氯离子和碘离子等卤素离子形成的盐;与锂、钠、钾等碱金属形成的盐;与钙、镁等碱土金属形成的盐;与铁、锌等形成的金属盐;与氨形成的盐;与三亚乙基二胺、2-氨基乙醇、2,2-亚氨基双(乙醇)、1-脱氧-1-(甲基氨基)-2-D-山梨糖醇、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇、普鲁卡因、N,N-双(苯基甲基)-1,2-乙二胺等有机胺形成的盐。

[0048] 雷帕霉素或其盐存在几何异构体或光学异构体的情况下,该异构体或其盐也包含在本发明的范围内。另外,雷帕霉素或其盐存在质子互变异构体的情况下,该互变异构体或其盐也包含在本发明的范围内。

[0049] 雷帕霉素或其盐也可以采用水合物或溶剂合物的形式。

[0050] 雷帕霉素或其盐存在多晶型体以及多晶型组(多晶型系统)的情况下,其多晶型体以及多晶型组(多晶型系统)也包含在本发明的范围内。此处,所谓多晶型组(多晶型系统),表示因这些结晶的制造、晶析、保存等条件以及状态(需要说明的是,该状态也包括经制剂化的状态),晶型发生种种变化的情况下,在各阶段中的晶型及其全过程中的晶型的混合物。

[0051] 雷帕霉素或其盐可以根据生物化学/有机化学领域中通常的方法制备。另外,雷帕霉素或其盐也可以使用市售产品。

[0052] 在本发明中,关于雷帕霉素或其盐的浓度,只要为足以发挥所期望药效的量即可,没有特别限制,优选0.01~20% (w/w),较优选0.1~15% (w/w),更优选0.5~10% (w/w),更进一步优选1~5% (w/w),特别优选2~4% (w/w),最优选2% (w/w)、2.5% (w/w)、3% (w/w)、3.5% (w/w)、4% (w/w)。

[0053] 本剂可含有聚乙二醇。聚乙二醇(以下也称为“PEG”)是由乙二醇聚合形成的聚醚,由化学结构式 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 表示,n为聚合数。

[0054] 在本发明中,聚乙二醇的平均分子量优选为100~2000,较优选100~1000,更优选

100~800,进一步优选200~600,更进一步优选400~600,特别优选400以及600,最优选400。作为聚乙二醇的具体例,可以举出聚乙二醇100(PEG100)、聚乙二醇200(PEG200)、聚乙二醇300(PEG300)、聚乙二醇400(PEG400)、聚乙二醇600(PEG600)、聚乙二醇800(PEG800)等。

[0055] 在本发明中,聚乙二醇的浓度优选为70~99.99% (w/w),较优选80~99.9% (w/w),更优选80~99% (w/w),特别优选90~99% (w/w),最优选90~98% (w/w)。

[0056] 本剂可以含有乙醇。

[0057] 在本发明中,乙醇的浓度优选为0.01~30% (w/w),较优选0.1~15% (w/w),更优选0.5~10% (w/w),进一步优选1~5% (w/w),特别优选2~4% (w/w),最优选2% (w/w)、2.5% (w/w)、3% (w/w)、3.5% (w/w)、4% (w/w)。

[0058] 在本发明中,作为本剂的实施方式,例如可以举出以下的角膜真菌病的预防或治疗剂:

[0059] 雷帕霉素或其盐的浓度为1~5% (w/w);

[0060] 含有乙醇和聚乙二醇400,聚乙二醇400的浓度为90~98% (w/w)。

[0061] 在本发明中,作为本剂的实施方式,例如可以举出以下的角膜真菌病的预防或治疗剂:

[0062] 雷帕霉素或其盐的浓度为2~4% (w/w);

[0063] 含有乙醇和聚乙二醇400,乙醇的浓度为4% (w/w),聚乙二醇400的浓度为92~94% (w/w)。

[0064] 在本发明中,作为本剂的给药形式,优选非经口给药,更优选滴眼给药、结膜囊内给药、玻璃体内给药、结膜下给药、Tenon囊下给药,特别优选结膜下给药。

[0065] 在本发明中,作为本剂的给药剂型,只要可作为药品使用即可,没有特别的限制,例如可以举出滴眼剂、眼软膏剂、注射剂、插入剂等。优选为注射剂,更优选为眼科用注射剂,特别优选为结膜下给药用注射剂。

[0066] 另外,结膜下施予本剂时,其给药量只要为足以发挥所期望药效的量即可,没有特别的限制,但每次优选给药1~100 μ L,较优选5~50 μ L,更优选10~30 μ L,最优选10 μ L、20 μ L或30 μ L。雷帕霉素或其盐的给药量优选为0.001~30mg/眼,较优选0.01~10mg/眼,更优选0.1~5mg/眼,特别优选0.2~1.6mg/眼,最优选0.2mg/眼、0.3mg/眼、0.4mg/眼、0.5mg/眼、0.6mg/眼、0.7mg/眼、0.8mg/眼、0.9mg/眼、1mg/眼、1.2mg/眼、1.4mg/眼或1.6mg/眼。

[0067] 结膜下连续施予本剂时,只要能够充分发挥所期望的药效即可,对给药间隔没有特别的限制,但优选至少以每日一次到每6个月一次的间隔给药,较优选以每日一次、每2日一次、每3日一次、每4日一次、每5日一次、每6日一次、每周一次、每2周一次、每3周一次、每个月一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次、每6个月一次的间隔给药,特别优选以至少每5日一次、至少每周一次、至少每2周一次、至少每个月一次、至少每2个月一次的间隔给药。另外,尽管给药间隔可以适当变化,但优选以至少5日以上的间隔给药。

[0068] 本剂可以采用通用技术、必要时可以使用制药学上可允许的添加剂来制备。作为添加剂,可举出例如等渗剂、缓冲剂、表面活性剂、增稠剂等。作为等渗剂,可举出例如氯化钠等。作为缓冲剂,可举出例如磷酸钠等。作为表面活性剂,可举出例如聚氧乙烯脱水山梨

糖醇单油酸酯等。作为增稠剂,可举出例如甲基纤维素等。

[0069] 在本发明中,作为角膜真菌病的病原菌,可举出例如念珠菌属、镰刀菌属、酵母属、青霉属以及曲霉属等。作为念珠菌属,可举出白色念珠菌。

[0070] 实施例

[0071] 以下示出药理试验以及制剂例的结果,但这些例子是为了更好地理解本发明,并不限制本发明的范围。

[0072] [药理试验1]兔子角膜真菌病动物模型中雷帕霉素药理效果的评价试验

[0073] (试样制备)

[0074] 4% (w/w) 雷帕霉素溶液:将雷帕霉素 (Chunghwa Chemical Synthesis&Biotech Co.,Ltd.) 溶解于含有4% (w/w) 乙醇以及92% (w/w) 聚乙二醇400的溶液中进行制备。

[0075] (试验方法)

[0076] 向约3kg的雄性新西兰白兔的右眼中央角膜实质层 (central corneal stroma) 中施予约10 μ L的白色念珠菌溶液 ($1\sim5\times10^4$ CFU/mL), 制作兔子角膜真菌病动物模型 (Cornea, Volume 26, Number 3, 336-342, April 2007)。

[0077] 对于基质施予组 (组1; N=4), 在引起感染的当日结膜下施予基质20 μ L (含有4% (w/w) 乙醇以及96% (w/w) 聚乙二醇400的溶液)。

[0078] 对于雷帕霉素施予组 (组2; N=4), 在引起感染的当日结膜下施予4% (w/w) 雷帕霉素溶液20 μ L (0.88mg雷帕霉素)。

[0079] 在引起感染的第2天和第5天使用裂隙灯 (slit lamp) 对右眼进行观察, 根据McDonald-Shadduck评价基准 (McDonald-Shadduck scoring system) 来评价。

[0080] (试验结果)

[0081] 在引起感染的第2天、第5天, 各组的临床评分 (score) 结果示于图1。在图1中, “组1”为基质施予组, “组2”为雷帕霉素施予组。

[0082] (讨论)

[0083] 在雷帕霉素施予组中, 在每个观察日, 与基质施予组相比临床评分都更低。即, 确认到通过结膜下施予雷帕霉素改善了角膜真菌病, 表明雷帕霉素对于角膜真菌病的预防或治疗而言是有效的。另外, 表明通过结膜下施予一次含有雷帕霉素、聚乙二醇、乙醇的注射剂, 对于角膜真菌病而言, 具有至少持续5天的显著治疗效果。

[0084] [制剂例]

[0085] 给出制剂例更具体地说明本发明的药剂, 但本发明不限于这些制剂例。

[0086] 处方例1: 注射剂 (4% (w/w))

[0087] 100g中

[0088] 雷帕霉素: 4g

[0089] 乙醇: 4g

[0090] 聚乙二醇400: 92g

[0091] 处方例2: 注射剂 (2% (w/w))

[0092] 100g中

[0093] 雷帕霉素: 2g

[0094] 乙醇: 4g

[0095] 聚乙二醇400:94g

[0096] 处方例3:注射剂(0.2% (w/w))

[0097] 100g中

[0098] 雷帕霉素:0.2g

[0099] 乙醇:4g

[0100] 聚乙二醇400:95.8g

[0101] 通过将雷帕霉素溶解于乙醇和聚乙二醇400中,可制备上述注射剂。

[0102] 本发明不限于上述各实施方式,在权利要求所示的范围内能够进行各种变更,并且将在不同实施方式中分别公开的技术手段进行适当组合而得到的实施方式,也包括在本发明的技术范围内。此外,通过组合各实施方式中分别公开的技术手段,可以形成新的技术特征。

[0103] 产业上的可利用性

[0104] 雷帕霉素或其盐作为角膜真菌病的预防或治疗剂是可用的。

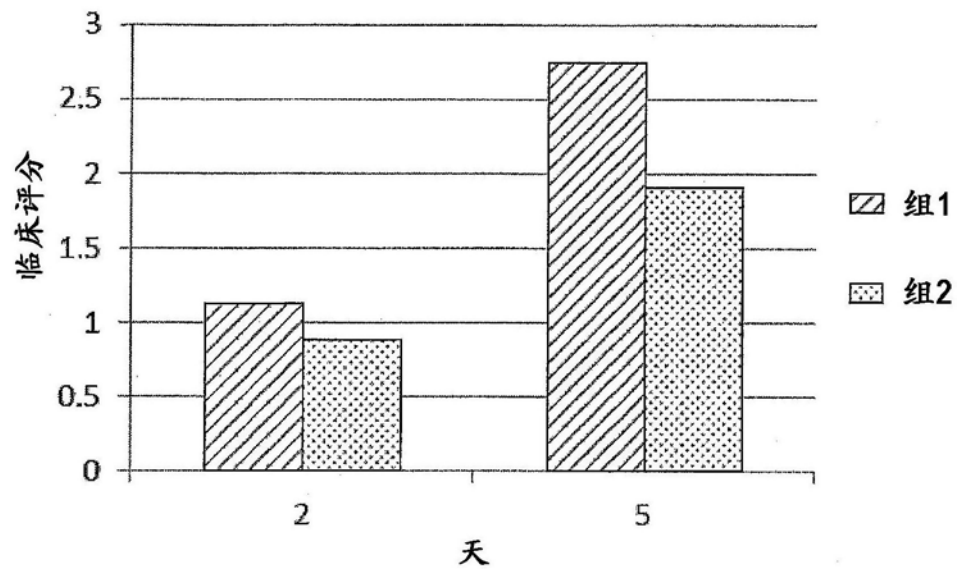


图1