(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
2014 年 1 月 9 日(09.01.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/007239 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/7048 (2006.01) *A61K 47/10* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 47/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 47/34* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/068117

(22) 国際出願日: 2013 年 7 月 2 日(02.07.2013)

(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:
特願 2012-149273 2012 年 7 月 3 日(03.07.2012) JP

(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丁目９番１９号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 伊吹 肇(IBUKI, Hajime); 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 桑野 光明(KUWANO, Mitsuaki); 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄３丁目９番１９号 参天製薬株式会社内 Osaka (JP). 吉井 健太(YOSHII, Kenta); 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 坪井 貴司(TSUBOI, Takashi); 〒6300101 奈良県生駒市高山町８９１６－１６ 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 津国, 外(TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1000013 東京都千代田区霞が関３－７－１ 霞が関東急ビル Tokyo (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, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, 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, 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, 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)）

WO 2014/007239 A1

(54) **Title**: COMPOSITION CONTAINING AMPHOTERICIN B

(54) 発明の名称 : アムホテリシンＢ含有組成物

(57) **Abstract**: The present invention relates to: a water-soluble solid composition and an aqueous composition, each of which contains amphotericin B and a fatty acid polyethylene glycol; and methods for producing the compositions.

(57) 要約: 本発明は、アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する水に可溶な固形組成物および水性組成物、並びにそれらの製造方法に関する。

明　細　書

発明の名称 ： アムホテリシンＢ含有組成物

技術分野

[0001] 本発明は、アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する水に可溶な固形組成物および水性組成物、並びにそれらの製造方法に関する。

背景技術

[0002] アムホテリシンＢは、ポリエン系抗生物質のひとつであって水に極めて難溶性であり、服用しても生体内への吸収性が極めて低いなどの短所を有するが、その優れた薬効のため深在性真菌感染症に対する治療価値の高い注射剤として、また、その生体への低い吸収性を利用して消化管内（胃腸内）におけるカンジダの異常増殖に対する錠剤およびシロップ剤として用いられている。

[0003] 脂肪酸ポリエチレングリコールは、界面活性剤であり、それにはポリエチレングリコール部分の重合度が異なる多数の化合物が存在する。

[0004] アムホテリシンＢを有効成分とする注射用製剤として、例えば「ファンギゾン（登録商標）注射用５０ｍｇ」、「アムビゾーム（登録商標）点滴静注用５０ｍｇ」が知られているが、いずれも他の注射剤と混合すると配合変化するため、その使用には一定の制約が設けられている(非特許文献１、２)。また、院内調剤などにおいてこれらの注射剤を他の注射剤と混合する場合、通常、感染リスク低減の目的で孔径０．２２μｍのフィルターを用いて濾過滅菌を行うが、ファンギゾン注射用５０ｍｇについては孔径０．２２μｍのフィルターを用いて濾過滅菌することはできず、また、アムビゾーム点滴静注用５０ｍｇについても孔径０．２２μｍのフィルターを用いて濾過滅菌することはできない。

[0005] また、ファンギゾン注射用には可溶化剤としてデオキシコール酸が含まれているため、これを使用する場合にはその強力な界面活性作用に起因する強

い粘膜刺激性や溶血性などが問題となっている（非特許文献３）。

特許文献１には、アムホテリシンＢなどの難溶性薬物を高圧ホモジナイザーを用いてナノオーダーサイズに微粒子化することを特徴とする微粒子分散液の製造方法に関する発明が記載されているが、この微粒子分散液においてアムホテリシンＢが溶解しているわけではない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開２００５／０９４７８８号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：添付文書「ファンギゾン注射用５０ｍｇ」

非特許文献2：添付文書「アムビゾーム点滴静注用５０ｍｇ」

非特許文献3：Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 274:549-553,2009.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] アムホテリシンＢを含有する点眼液等の外用剤、注射液、内服剤などを提供するために、生理食塩水などの電解質溶液と混合しても配合変化せず澄明・安定であり、さらに投与による生体への負荷を軽減することができるアムホテリシンＢを含有する組成物を開発することが求められている。

本発明は、アムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物および水性組成物、および、それらの組成物を含む点眼剤、点耳剤、吸引剤、内服剤、皮膚科用剤または歯科口腔用製剤、並びに、それらの製造方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、

（１）アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する固形組成物が、水に溶解して澄明な水溶液となることを見出し、そして、

（２）アムホテリシンＢ、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有す

る水性組成物が、生理食塩水と混合しても配合変化せず澄明・安定であり、結果として投与による生体への負荷を軽減することができることを見出し、本発明を完成させた。

さらに、本発明のアムホテリシンＢ含有水性組成物は、濾過滅菌用の孔径０．２２μｍフィルターの透過性も良好であり、既存のアムホテリシンＢ含有注射用製剤よりも利便性に優れていることを見出した。

[0010] すなわち、本発明は、以下に関する。

（１）アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する水に可溶な固形組成物。

（２）アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する工程を経て製造される上記（１）記載の固形組成物。

（３）アムホテリシンＢの濃度が１～５０％（ｗ／ｗ）であり、脂肪酸ポリエチレングリコールの濃度が５０～９９％（ｗ／ｗ）である上記（１)又は（２）記載の固形組成物。

（４）アムホテリシンＢ、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有する水性組成物。

（５）アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する工程を経て製造される上記（４）記載の水性組成物。

（６）アムホテリシンＢの濃度が０．０１～２０％（ｗ／ｗ）であり、脂肪酸ポリエチレングリコールの濃度が０．０１～４０％（ｗ／ｗ）である上記（４）または（５）記載の水性組成物。

（７）脂肪酸ポリエチレングリコールが、モノステアリン酸ポリエチレングリコール５５、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール２５からなる群から選択される少なくとも１種である上記（１）～（６）記載の固形組成物または水性組成物。

（８）低級アルコールが、メタノールまたはエタノールである上記（１）～（６）記載の固形組成物または水性組成物。

（９）上記（１）～（８）記載の固形組成物または水性組成物を含む注射剤

、点眼剤、点耳剤、吸引剤、内服剤、皮膚科用剤または歯科口腔用製剤。

[0011] 更に、本発明は、以下に関する。

（１０）下記工程１または２によって得られるアムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを含有する水に可溶な固形組成物。

工程１：アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから、脂肪酸ポリエチレングリコールを加える工程

工程２：アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する工程

（１１）下記工程１または２によって得られるアムホテリシンＢ、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有する水性組成物。

工程１：アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を加える工程

工程２：アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから水を加える工程

（１２）下記工程１または２によって得られる１～５０％（ｗ／ｗ）のアムホテリシンＢおよび５０～９９％（ｗ／ｗ）の脂肪酸ポリエチレングリコールを含有する水に可溶な固形組成物。

工程１：アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから、脂肪酸ポリエチレングリコールを加える工程

工程２：アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する工程

（１３）下記工程１または２によって得られる０．０１～２０％（ｗ／ｗ）のアムホテリシンＢ、０．０１～４０％（ｗ／ｗ）の脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有する水性組成物。

工程１：アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を加える工程

工程２：アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから水を加える工程

（１４）脂肪酸ポリエチレングリコールが、モノステアリン酸ポリエチレングリコール５５、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール２５からなる群から選択される少なくとも１種である上記（１０）～（１３）記載の固形組成物または水性組成物。

（１５）低級アルコールが、メタノールまたはエタノールである上記（１０）～（１３）記載の固形組成物または水性組成物。

（１６）上記（１０）～（１５）記載の固形組成物または水性組成物を含む注射剤、点眼剤、点耳剤、吸引剤、内服剤、皮膚科用剤または歯科口腔用製剤。

（１７）アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去し、ついで脂肪酸ポリエチレングリコールを加える、アムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物の製造方法。

（１８）アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する、アムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物の製造方法。

（１９）アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去し、ついで脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を加える、アムホテリシンＢを含有する水性組成物の製造方法。

（２０）アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去し、ついで水を加える、アムホテリシンＢを含有する水性組成物の製造方法。

発明の効果

[0012] 本発明によれば、アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する水に可溶な固形組成物および水性組成物、および、それらの組成物を含む点眼剤、点耳剤、吸引剤、内服剤、皮膚科用剤または歯科口腔用製剤、並びに、それらの製造方法を得ることができる。

本発明のアムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する

固形組成物は、水に可溶な固形物であり、これが水に溶解すればアムホテリシンＢを含有する澄明な水溶液となる。本発明のアムホテリシンＢ含有固形組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などに利用できる。

また、本発明のアムホテリシンＢ、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有する水性組成物は、アムホテリシンＢが水に溶解した澄明な水溶液であり、必要に応じて濾過滅菌することも可能である。

また、本明細書に記載した各種の試験結果より、本発明のアムホテリシンＢ含有水性組成物は、安定な水溶液であり、また、生理食塩水（電解質溶液）と混合しても配合変化を起こさず生体内投与に適し、さらに、孔径０．２２μｍフィルターを用いて濾過滅菌することが可能であるので、既存の製剤よりも利便性に優れている。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]実施例１～４および比較例１～２で得られた組成物の外観を示す図である。

[図2]実施例１～４または比較例３で得られた組成物を生理食塩水と混合して得られた溶液の外観を示す図である。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に、本発明について詳細に説明する。

[0015] 本明細書において、「水に可溶な」とは、水に溶解して、澄明な溶液となることを意味する。

[0016] 本明細書において、「固形」とは、液体状や気体状ではなく、固体状（蝋状を含む）であることを意味する。

[0017] 本明細書において、「水性」とは、水性溶媒に澄明な状態で溶解していることを意味する。

[0018] 〔本発明の組成物〕

[0019] （１）アムホテリシンＢ

[0020] 本発明で用いられる「アムホテリシンＢ」は、優れた抗真菌剤であり、純度、性状などに違いのあるものが存在するが、市販または公知の製造方法に

より得られるものであれば、特に制限されない。

[0021] （２）脂肪酸ポリエチレングリコール

[0022] 本発明で用いられる「脂肪酸ポリエチレングリコール」は、市販または公知の製造方法により得られるものであれば特に限定されないが、通常ポリエチレングリコール部分の重合度が、２～１５０であるものが挙げられ、好ましくは２５～５５である。

[0023] 本発明で用いられる「脂肪酸ポリエチレングリコール」は、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノイソステアリン酸ポリエチレングリコール、ジステアリン酸ポリエチレングリコール、モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノパルミチン酸ポリエチレングリコール等であり、モノステアリン酸ポリエチレングリコールとしては、例えばモノステアリン酸ポリエチレングリコール２０（ＰＥＧ－２０）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール２５（ＰＥＧ－２５）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０（ＰＥＧ－４０）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール５５（ＰＥＧ－５５）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール１００（ＰＥＧ－１００）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール１５０（ＰＥＧ－１５０）であり、より好ましくはモノステアリン酸ポリエチレングリコール２５（ＰＥＧ－２５）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０（ＰＥＧ－４０）、モノステアリン酸ポリエチレングリコール５５（ＰＥＧ－５５）などが挙げられる。ＰＥＧと共に記載される数値は、ポリエチレングリコール部分の重合度を示す。

[0024] （３）低級アルコール

[0025] 本発明で用いられる「低級アルコール」は、アムホテリシンＢを溶解させることができる炭素数１～５のアルコールであって、好ましくはメタノール、エタノールであり、より好ましくは、メタノールである。とりわけメタノールまたはエタノールを用いれば、アムホテリシンＢを溶解させた後、低温でも容易にこれらを留去することができるため、アムホテリシンＢを熱分解させないという長所を有する。

[0026] （４）水

[0027] 本発明で用いられる「水」は、水であれば特に制限されないが、例えば、注射用水、蒸留水、精製水、滅菌水、滅菌精製水などが挙げられる。

[0028] （５）製造条件

[0029] 本発明においては、アムホテリシンＢ１質量部に対して、脂肪酸ポリエチレングリコールを、通常１～１００質量部、好ましくは２～７０質量部、より好ましくは２～５０質量部を用いる。

[0030] 本発明においては、アムホテリシンＢ１ｇに対して、通常５０Ｌ以下の低級アルコールを用いる。低級アルコールとして、例えばメタノールを用いる場合は、アムホテリシンＢ１ｇに対して、メタノールを、好ましくは２０Ｌ以下、より好ましくは５Ｌ以下で用いる。

[0031] 本発明においては、アムホテリシンＢ、またはアムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解させた後、低級アルコールを留去するので、低級アルコールの使用量はなるべく少ない方が望ましい。

[0032] 本発明においては、本発明のアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物または水性組成物を生体に投与する場合には、低級アルコールを留去して該水性組成物中に医薬として許容される量以上に残存させないことが望ましい。

[0033] 本発明においては、低級アルコールに、アムホテリシンＢ、または、アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを、通常、４℃～室温で溶解する。アムホテリシンＢ、または、アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールの溶解性を向上させ、また、低級アルコールの使用量を減少させるために、アムホテリシンＢ、または、アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールＢを含有する低級アルコール溶液を加温することもできるが、なるべく４０℃以下に加温することが好ましい。

[0034] 本発明において、低級アルコールを留去する方法は特に限定されないが、アムホテリシンＢが熱分解することを避けるために、例えばエバポレーター

を用いれば低温（例えば４０℃以下）で低級アルコールを減圧留去することができる。また、スプレードライ技術により、比較的低温で固形物を得ることもできる。

[0035] 本発明のアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物中のアムホテリシンＢの配合割合は、１～５０％（ｗ／ｗ）、好ましくは２～４０％（ｗ／ｗ）、より好ましくは３～３５％（ｗ／ｗ）である。

[0036] また、本発明のアムホテリシンＢを含有する水性組成物中のアムホテリシンＢの配合割合は、アムホテリシンＢが過少になると薬効が不十分となり、過大になると澄明性又は安定性が損なわれることがあるため、０．０１～２０％（ｗ／ｗ）、好ましくは０．０１～１５％（ｗ／ｗ）、より好ましくは０．０２～１０％（ｗ／ｗ）である。

[0037] 本発明のアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物中の脂肪酸ポリエチレングリコールの配合割合は、５０～９９％（ｗ／ｗ）、好ましくは６０～９８％（ｗ／ｗ）、より好ましくは６５～９７％（ｗ／ｗ）である。

[0038] また、本発明のアムホテリシンＢを含有する水性組成物中の脂肪酸ポリエチレングリコールの配合割合は、０．０１～３０％（ｗ／ｗ）、好ましくは０．０１～２０％（ｗ／ｗ）、より好ましくは０．０１～１０％（ｗ／ｗ）である。

[0039] 本発明のアムホテリシンＢ含有組成物におけるアムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールの配合割合（アムホテリシンＢ／脂肪酸ポリエチレングリコール）は、特に限定されないが１／１００～１／１（質量比）、好ましくは１／７０～１／２、より好ましくは１／５０～１／２である。

[0040] 本発明のアムホテリシンＢ含有組成物は、例えば医薬、動物薬、農薬として適用することができる。医薬や動物薬の場合には、経口でも、非経口でも投与することができる。投与剤型としては、注射剤、点眼剤、点耳剤、吸引剤、内服剤（錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤）、皮膚科用剤、歯科口腔用製剤などが挙げられ、それらは汎用されている技術を用いて製剤化することができる。また、本発明のアムホテリシンＢ含有組成物は、水または生理食

塩水に可溶であるので、用時溶解させて注射剤などの液剤として使用することもできる。なお、本発明のアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物および水性組成物に含まれるアムホテリシンＢの含有量は、症状、年齢、剤形などにより適宜調整することができる。

[0041] 本発明のアムホテリシンＢ含有組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの経口剤であれば、乳糖、マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウムなどの賦形剤、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クエン酸カルシウムなどの崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂などのコーティング剤、パラオキシ安息香酸エチル、ベンジルアルコールなどの安定化剤、甘味料、酸味料、香料などの矯味矯臭剤などを必要に応じて配合して調製することができる。

[0042] 本発明のアムホテリシンＢ含有水性組成物は、例えば、注射剤、点眼剤などの非経口剤であれば、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどの等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、ε－アミノカプロン酸などの緩衝化剤、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどの防腐剤などを必要に応じて配合して調製することができる。

[0043] 本発明のアムホテリシンＢ含有水性組成物は、安定な水溶液であり、また、生理食塩水（電解質溶液）と混合しても配合変化を起こさず、さらに、孔径０．２２μｍフィルターを用いて濾過滅菌することが可能であるので、既存の製剤よりも利便性に優れている。

実施例

[0044] 以下に、各種の実施例および試験結果を示すが、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。

[0045] １．アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する水に可溶な固形組成物の調製

実施例Ａ

ナカライテスク社製のアムホテリシンＢ（以下「ＡＭＰＨ－Ｂ」とする）５ｍｇを、約４～１０℃で、メタノール ２０ｍＬに溶解した。この溶液に界面活性剤である日光ケミカルズ社製のステアリン酸ポリオキシル４０（以下「ＭＹＳ－４０」とする） ２５ｍｇを、約４～１０℃で加えて溶解し、減圧下約３５℃でエバポレーターを用いてメタノールを留去することにより、アムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0046] 実施例Ｂ

実施例ＡのＭＹＳ－４０ ２５ｍｇに代えてＭＹＳ－４０ ５０ｍｇを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0047] 実施例Ｃ

実施例ＡのＭＹＳ－４０ ２５ｍｇに代えてＭＹＳ－４０ １００ｍｇを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0048] 実施例Ｄ

実施例ＡのＭＹＳ－４０ ２５ｍｇに代えてＭＹＳ－４０ １５０ｍｇを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0049] 実施例Ｅ

実施例ＡのＭＹＳ－４０ ２５ｍｇに代えてＭＹＳ－４０ １０ｍｇを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0050] 実施例Ｆ

実施例ＡのＭＹＳ－４０ ２５ｍｇに代えて日光ケミカルズ社製のステアリン酸ポリオキシル５５（以下「ＭＹＳ－５５」とする）２５ｍｇを用いる以

外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0051] 実施例Ｇ

実施例ＡのＭＹＳ－４０　２５ｍｇに代えてＭＹＳ－５５　１００ｍｇを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0052] 実施例Ｈ

実施例ＡのＭＹＳ－４０　２５ｍｇに代えて日光ケミカルズ社製のステアリン酸ポリオキシル２５（以下「ＭＹＳ－２５」とする）　１００ｍｇを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0053] 実施例Ｉ

ＡＭＰＨ－Ｂ　３００ｍｇをメタノール　１２００ｍＬで溶解後、減圧下約３５℃でメタノールを留去して固体の残留物を得た。この残留物１００ｍｇを約４０℃に加温したＭＹＳ－４０　２ｇに混和することによりアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0054] 実施例Ｊ

実施例Ａのメタノール　２０ｍＬに代えてエタノール　５００ｍＬを用いる以外は実施例Ａと同様の操作を行ってアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物を得た。

[0055]　実施例Ａ～Ｊの配合組成を表１に示す。

[0056]

［表1］

	ＡＭＰＨ－Ｂ（％）	ステアリン酸ポリオキシル（％）	溶媒
実施例Ａ	１６．７	８３．３［ＭＹＳ－４０］	メタノール
実施例Ｂ	９．１	９０．９［ＭＹＳ－４０］	メタノール
実施例Ｃ	４．８	９５．２［ＭＹＳ－４０］	メタノール
実施例Ｄ	３．２	９６．８［ＭＹＳ－４０］	メタノール
実施例Ｅ	３３．３	６６．７［ＭＹＳ－４０］	メタノール
実施例Ｆ	１６．７	８３．３［ＭＹＳ－５５］	メタノール
実施例Ｇ	４．８	９５．２［ＭＹＳ－５５］	メタノール
実施例Ｈ	４．８	９５．２［ＭＹＳ－２５］	メタノール
実施例Ｉ	４．８	９５．２［ＭＹＳ－４０］	メタノール
実施例Ｊ	１６．７	８３．３［ＭＹＳ－４０］	エタノール

［0057］２．アムホテリシンＢ、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有する水性組成物の調製

実施例１～１０

実施例Ａ～Ｊで得られた各アムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物に、水性組成物中のアムホテリシンＢの濃度が０．１％となるように注射用水を加えた後、遮光下、約４～１０℃で攪拌して澄明なアムホテリシンＢを含有する水性組成物［実施例１～１０］を得た。

［0058］比較例１

ＭＹＳ－４０　１００ｍｇを注射用水５ｍＬに溶解した。この水溶液にＡＭＰＨ－Ｂ　５ｍｇを添加して、遮光下、約４～１０℃で攪拌して混濁したアムホテリシンＢを含有する組成物を得た。

［0059］比較例２

ＡＭＰＨ－Ｂ　５ｍｇをメタノール　２０ｍＬで溶解した。この溶液に界面活性剤であるポリソルベート８０　１００ｍｇを加えて溶解後、減圧下約３５℃でメタノールを留去することによりアムホテリシンＢを含有する組成物を得た。このアムホテリシンＢ含有組成物に、注射用水　５ｍＬを加えた後、遮

光下、約４～１０℃で攪拌して混濁したアムホテリシンＢを含有する組成物を得た。

[0060] 比較例３

「ファンギゾン注射用５０ｍｇ」を注射用水 １０ｍＬに加えて溶解させた。

[0061] （結果）

実施例１～４および比較例１～２で得られた各組成物の外観を図１に示す。

[0062] （考察）

実施例１～１０、比較例１～２および図１から明らかなように、市販のＡＭＰＨ－Ｂをメタノールで処理［溶解・留去］することなくそのまま用いても澄明な水溶液とはならず、また、脂肪酸ポリエチレングリコール（ＭＹＳ－５５、ＭＹＳ－４０、ＭＹＳ－２５）に代えてポリオキシエチレンソルビタンオレイン酸エステル（ポリソルベート８０）を用いても澄明な水溶液は得られない。したがって、（１）アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去して得られたものに脂肪酸ポリエチレングリコールと水を加えた水性組成物、または（２）アムホテリシンＢおよび脂肪酸ポリエチレングリコールを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去してから水を加えた水性組成物とすることによってはじめて澄明な水溶液が得られる。

[0063] ３．アムホテリシンＢを含有する水性組成物中のアムホテリシンＢ濃度

（測定用標準液の調製）

ＡＭＰＨ－Ｂ ２．５ｍｇをＤＭＳＯ ５ｍＬに溶解し、さらにＤＭＳＯを加えて１０ｍＬとした（ＡＭＰＨ－Ｂ-ＤＭＳＯ溶液）。マイクロチューブにＤＭＳＯをそれぞれ９２０、９６０、９８０μＬ量り取り、ＡＭＰＨ－Ｂ-ＤＭＳＯ溶液 ８０、４０、２０μＬをそれぞれ添加して測定用標準液とした。

[0064] （試料溶液の調製）

実施例１～４および比較例１～２で得られた組成物を１３、０００ｒｐｍ

１０分間遠心分離し、その上清を得た（上清液）。マイクロチューブにＤＭＳＯ ９９０μＬを量り取り、上清液 １０μＬを添加して各試料溶液とした。

[0065] 各試料溶液中のＡＭＰＨ－Ｂ濃度は吸光プレートリーダー（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ Ｐｌｕｓ^{384}、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ社）にて波長３９０ｎｍで測定し、測定用標準液の吸光度と比較して算出した。

[0066] （結果）

各試料溶液中のＡＭＰＨ－Ｂ濃度を表２に示す。

[0067] [表2]

	ＡＭＰＨ－Ｂ濃度 （理論濃度との対比）
実施例１	１００．０％
実施例２	９９．８％
実施例３	１００．１％
実施例４	９９．４％
比較例１	２９．１％
比較例２	２４．６％

[0068] （考察）

表２より、実施例１～４で得られた組成物中のＡＭＰＨ－Ｂの濃度は理論濃度と一致しているので、本発明のアムホテリシンＢを含有する水性組成物は水への溶解性に優れていることが明らかとなった。

[0069] ４．生理食塩水による配合変化

実施例１～４および比較例３で得られた組成物を生理食塩水と混合して配合変化の有無を検討した。

[0070] （試験材料および方法）

実施例１～４で得られた組成物を遠心分離処理した後の上清液を用いた。生理食塩水と各上清液は、生理食塩水：上清液＝１：１（容量比）で混合し、室温にて外観を観察した。

比較例３で得られた組成物は添付文書に記載の調製法に従ってファンギゾン注射用５０ｍｇに注射用水１０ｍＬを添加して溶解した。生理食塩水との混合は上記と同様に容量比１：１で混合し、室温にて外観を観察した。

[0071] （結果）

実施例１～４または比較例３で得られた組成物を、生理食塩水と混合後して得られる溶液の外観を図２に示す。

[0072] （考察）

図２から明らかなように、本発明のアムホテリシンＢを含有する水性組成物は、生理食塩水（電解質溶液）と混合しても配合変化を起こさず安定であるのに対して、比較例３（市販のアムホテリシンＢ含有注射用製剤）は配合変化を起こして混濁している。したがって、本発明のアムホテリシンＢを含有する水性組成物は、生理食塩水などの電解質溶液と混合しも配合変化を起こさず安定である。

[0073] ５．フィルター通過性

実施例１～２および比較例２～３で得られた組成物を用いて、孔径０．２２μｍフィルターの通過性を検討した。

[0074] （試験材料および方法）

実施例１～２および比較例２～３と生理食塩液を１：１（容量比）の割合で混合した各混合液をシリンジに取り、ついで、ミリポア社の直径３３ｍｍ、孔径０．２２μｍフィルター（型番：Millex(登録商標)-GV）に装着してプランジャーを指で押して抵抗の有無を確認した。

[0075] （結果）

実施例１～２で得られた組成物では、抵抗はほとんどなくフィルター通過性が良好であったが、比較例２～３で得られた組成物では抵抗が大きくフィルターを完全に通過させることができなかった。

[0076] （考察）

本発明のアムホテリシンＢを含有する水性組成物を生理食塩水（電解質液）で希釈したものは、孔径０．２２μｍフィルターを用いて濾過滅菌するこ

とが可能となる。

[0077] ６．製剤例（実施例）

本発明のアムホテリシンＢを含有する水に可溶な固形組成物または水性組成物を用いた代表的な製剤例を以下に示す。

[0078] １）注射剤（１０ｍＬ中）

実施例Ａの水に可溶な固形組成物	０．３ｇ
塩化ナトリウム	９０ｍｇ
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

実施例Ａの水に可溶な固形組成物および添加物の混合比を適宜変更することにより、所望の注射剤を得ることができる。また、凍結乾燥して用時溶解用注射剤とすることもできる。

[0079] ２）点眼剤（１００ｍＬ中）

実施例１の水性組成物	３ｇ
塩化ナトリウム	９００ｍｇ
塩化ベンザルコニウム	１０ｍｇ
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
滅菌精製水	適量

実施例１の水性組成物および添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の点眼剤を得ることができる。

[0080] ３）錠剤（１錠）

実施例Ａの水に可溶な固形組成物	０．３ｇ
乳糖	６６．４ｍｇ
トウモロコシデンプン	２０ｍｇ
カルボキシメチルセルロースカルシウム	６ｍｇ
ヒドロキシプロピルセルロース	４ｍｇ

ステアリン酸マグネシウム　０．６ｍｇ

上記処方の錠剤に、コーティング剤（たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコーン樹脂などの通常のコーティング剤）２ｍｇを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る。また、実施例Ａの水に可溶な固形組成物および添加物の種類および量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

[0081] ４）カプセル剤（１カプセル中）

実施例Ａの水に可溶な固形組成物　０．３ｇ

乳糖　１００ｍｇ

トウモロコシデンプン　３０ｍｇ

ポビドン　１５ｍｇ

タルク　５ｍｇ

実施例Ａの水に可溶な固形組成物と乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

請求の範囲

［請求項1］ アムホテリシンＢと脂肪酸ポリエチレングリコールとを含有する水に可溶な固形組成物。

［請求項2］ アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する工程を経て製造される請求項１記載の固形組成物。

［請求項3］ アムホテリシンＢの濃度が１～５０％（ｗ／ｗ）であり、脂肪酸ポリエチレングリコールの濃度が５０～９９％（ｗ／ｗ）である請求項１または２記載の固形組成物。

［請求項4］ アムホテリシンＢ、脂肪酸ポリエチレングリコールおよび水を含有する水性組成物。

［請求項5］ アムホテリシンＢを低級アルコールに溶解後、低級アルコールを留去する工程を経て製造される請求項４記載の水性組成物。

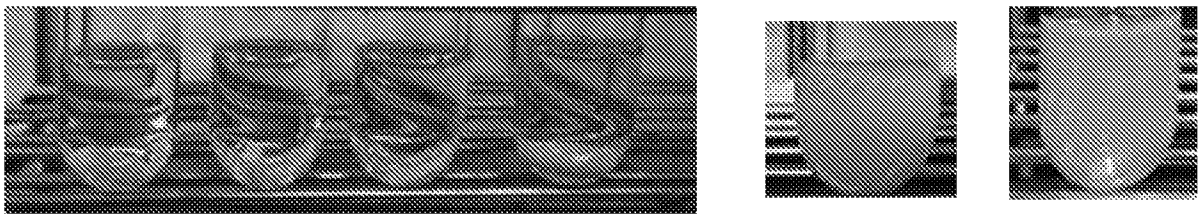
［請求項6］ アムホテリシンＢの濃度が０．０１～２０％（ｗ／ｗ）あり、脂肪酸ポリエチレングリコールの濃度が０．０１～４０％（ｗ／ｗ）である請求項４または５記載の水性組成物。

［請求項7］ 脂肪酸ポリエチレングリコールが、モノステアリン酸ポリエチレングリコール５５、モノステアリン酸ポリエチレングリコール４０およびモノステアリン酸ポリエチレングリコール２５からなる群から選択される少なくとも１種である請求項１～６記載の固形組成物または水性組成物。

［請求項8］ 低級アルコールが、メタノールまたはエタノールである請求項１～６記載の固形組成物または水性組成物。

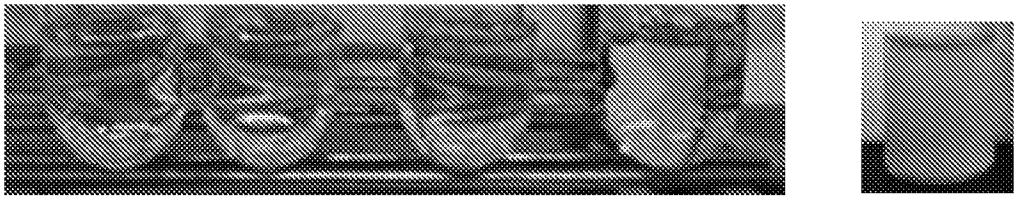
［請求項9］ 請求項１～８記載の固形組成物または水性組成物を含む注射剤、点眼剤、点耳剤、吸引剤、内服剤、皮膚科用剤または歯科口腔用製剤。

[図1]



実施例1　実施例2　実施例3　実施例4　比較例1　比較例2

[図2]



実施例1　実施例2　実施例3　実施例4　比較例3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/068117

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/7048(2006.01)i, *A61K9/08*(2006.01)i, *A61K9/20*(2006.01)i, *A61K47/10*(2006.01)i, *A61K47/16*(2006.01)i, *A61K47/34*(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)
A61K31/7048, A61K9/08, A61K9/20, A61K47/10, A61K47/16, A61K47/34

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 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Darole, Pradnya S. et al., Formulation and evaluation of microemulsion based delivery system for amphotericin B, AAPS PharmSciTech, 2008, Vol.9, No.1, p.122-128	1,3,4,6,7,9 1-9
X Y	Tasset, Chantal et al., Comparison of nephrotoxicities of different polyoxyethylene formulations of amphotericin B in rats, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992, Vol.36, No.7, p.1525-1531	1,3,4,6,7,9 1-9
X Y	Tasset, C. et al., The influence of Myrj 59 on the solubility, toxicity and activity of amphotericin B, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1991, Vol.43, No.5, p.297-302	1,3,4,6,7,9 1-9

☒ 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	Date of mailing of the international search report
18 September, 2013 (18.09.13)	08 October, 2013 (08.10.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/068117

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Kaur, Rabinder et al., Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide. I: Phase equilibriums, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1980, Vol.69, No.11, p.1317-1321	2,5,8
Y	Kaur, Rabinder et al., Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide. II: Dissolution and solubility studies, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1980, Vol.69, No.11, p.1321-1326	2,5,8

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０６８１１７

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/7048(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K9/20(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/34(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（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/7048, A61K9/08, A61K9/20, A61K47/10, A61K47/16, A61K47/34

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	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３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）

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

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
X Y	Darole, Pradnya S. et al., Formulation and evaluation of microemulsion based delivery system for amphotericin B, AAPS PharmSciTech, 2008, Vol.9, No.1, p.122-128	1,3,4,6,7,9 1-9
X Y	Tasset, Chantal et al., Comparison of nephrotoxicities of different polyoxyethylene formulations of amphotericin B in rats, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1992, Vol.36, No.7, p.1525-1531	1,3,4,6,7,9 1-9

☑　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
「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
「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の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 １８．０９．２０１３	国際調査報告の発送日 ０８．１０．２０１３
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 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）　４Ｕ　９４５４ 上條　のぶよ 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４３９

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
X Y	Tasset, C. et al., The influence of Myrj 59 on the solubility, toxicity and activity of amphotericin B, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1991, Vol.43, No.5, p.297-302	1,3,4,6,7,9 1-9
Y	Kaur, Rabinder et al., Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide. I: Phase equilibriums, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1980, Vol.69, No.11, p.1317-1321	2,5,8
Y	Kaur, Rabinder et al., Comparison of polyethylene glycol and polyoxyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamide. II: Dissolution and solubility studies, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1980, Vol.69, No.11, p.1321-1326	2,5,8