(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4750270号
(P4750270)

(45)発行日　平成23年8月17日(2011.8.17)　(24)登録日　平成23年5月27日(2011.5.27)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 31/357 (2006.01)　　A61K 31/357
A61K 31/335 (2006.01)　　A61K 31/335
A61K 9/02 (2006.01)　　A61K 9/02
A61K 9/48 (2006.01)　　A61K 9/48
A61K 47/44 (2006.01)　　A61K 47/44

請求項の数 11　(全 10 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2000-518661 (P2000-518661)
(86)(22)出願日　平成10年8月28日 (1998.8.28)
(65)公表番号　特表2001-521894 (P2001-521894A)
(43)公表日　平成13年11月13日 (2001.11.13)
(86)国際出願番号　PCT/CH1998/000372
(87)国際公開番号　WO1999/022727
(87)国際公開日　平成11年5月14日 (1999.5.14)
審査請求日　平成17年8月22日 (2005.8.22)
(31)優先権主張番号　2535/97
(32)優先日　平成9年11月3日 (1997.11.3)
(33)優先権主張国　スイス(CH)

(73)特許権者　500207327
メファ・ゲーエムベーハー
Ｍｅｐｈａ　ＧｍｂＨ
スイス国、ツェーハー－４１４７　アイシュ、ドルナッハーシュトラーセ　１１４
(74)代理人　100078662
弁理士　津国　肇
(74)代理人　100075225
弁理士　篠田　文雄
(72)発明者　シャイヴェ，マックス・ヴェルナー
ドイツ連邦共和国、デー－７９６８９　マウルブルク、アドルフ－シュトリューベ－シュトラーセ　１６

審査官　金子　亜希

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アルテミニシニン及び／又はアルテミシニン誘導体を含有する製薬学的活性組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
直腸投与用坐薬、直腸泡沫剤、浣腸剤又は直腸カプセル剤組成物であって、
（ｉ）活性物質に対して不活性である賦形剤中に、活性物質であるアルテミシニン、アルテエーテル、アルテムエーテル、アルテミシン及び／又はアルテスナートを含み；
（ii）該賦形剤が、植物ろう、並びに４７～８８℃の範囲の融点を有する動物起源のろう；４７～６５℃の範囲の融点を有するパラフィンろう；５４～１０５℃の範囲の融点を有する微結晶ろう；２８～４５℃の範囲の融点を有する脂肪；及び０～２０℃の範囲の融点を有する油を含む群から選択される化合物又は化合物の混合物であり；
（iii）賦形剤に対する活性物質の重量比が、賦形剤の総重量に対して５～１５％であり；
（iv）賦形剤が、７～９．９のＨＬＢ値を有する化合物を、活性物質の重量に対して２重量％以下の濃度で含有する、
ことを特徴とする組成物。
【請求項２】
アルテスナートを活性物質として含有することを特徴とする、請求項１記載の組成物。
【請求項３】
賦形剤に対する活性物質の重量比が、賦形剤の総重量に対して７～１２％であることを特徴とする、請求項１又は２記載の組成物。
【請求項４】
７～９．９のＨＬＢ値を有する化合物が、組成物中に全く存在しない、請求項１～３の

いずれか１項記載の組成物。
【請求項５】
４～６．９及び１０～１３のＨＬＢ値を有する化合物の濃度が、活性物質の重量に基づいて、２重量％以下である、請求項１～４のいずれか１項記載の組成物。
【請求項６】
４～６．９及び１０～１３のＨＬＢ値を有する化合物が、存在しない、請求項５記載の組成物。
【請求項７】
１３．１～１５のＨＬＢ値を有する化合物の濃度が、組成物中に存在する活性物質の重量に基づいて、２重量％以下であることを特徴とする、請求項１～６のいずれか１項記載の組成物。
【請求項８】
１３．１～１５のＨＬＢ値を有する化合物が、組成物中に全く存在しないことを特徴とする、請求項７項記載の組成物。
【請求項９】
坐薬又は直腸カプセル剤である、請求項１～８のいずれか１項記載の組成物。
【請求項１０】
該組成物が、請求項１記載の活性物質を含む軟ゼラチンカプセルであり、当該軟カプセルが、潤滑用コーティングを備えている、請求項９記載の組成物。
【請求項１１】
マラリア寄生虫、及びプラスモジウム・ファルシパルムの多剤耐性系統用医薬を製造するための、請求項１０記載の組成物の使用。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は、マラリア寄生虫に対して活性である物質を含有し、プラスモジウム・ファルシパルム（熱帯熱マラリア原虫）の多剤耐性系統に対して高い活性を有する製薬学的活性組成物に関する。本発明は、特に、経直腸投与に許容され得る形態のアルテミシニン及び／又はアルテミシニン誘導体、例えばアルテエーテル、アルテムエーテル、アルテミシン又はアルテスナート、特にアルテスナートに関する。アルテスナートは、アルテミシニンの水溶性誘導体である。アルテミシニン（キンガオス：qinghaosu）は、潅木であるヨモギ（アルテミシア・アンヌア：Artemisia annua）の葉から得られ、エンドペルオキシド基を有する天然に産するセスキテルペンラクトンである。天然物質のアルテミシニンは、水溶解度が低いため、製薬学的利用可能性を改善するために、様々な合成誘導体へと転化する試みがなされている。そのような一つの誘導体がアルテスナートである。アルテミシニン及びアルテスナートは、マラリアの治療における有効な活性物質である。アルテミシニン製剤は、現在、マラリア寄生虫に対して最も速やかに作用する物質である。特に、それらは、プラスモジウム・ファルシパルムの多剤耐性系統に対して高い活性を示す。また、ヒトに投与したとき、僅かな副作用のみが観察されるにすぎず、重大な毒性は全く観察されていないが、神経毒性が動物に生じている。にもかかわらず、アルテミシニン及びアルテスナートの薬理遺伝学に関しては、血中のこれらの薬物を定量するのに要する複雑な分析方法が関連することもあって、これまで、比較的僅かにのみ開示されているにすぎない。
【０００２】
体内では、アルテミシニン及びアルテスナートは、ジヒドロアルテミシニン（ＤＨＡ、アルテソール）に転化され、これが、実際のシゾント減殺剤の活性を有する物質となる。そのため、アルテミシニン及びアルテスナートは、ジヒドロアルテミシニンのプロドラッグと見なすことができる。
【０００３】
アルテスナートは、ヘミコハク酸ジヒドロアルテミシニンという化合物、及びその塩、特にそのナトリウム塩に相当する。ジヒドロアルテミシニンは、３α，１２α－エポキシ－

３，４，５，５ａα，６，７，８ａα，９，１０，１２β，１２ａ－ドデカヒドロ－１０－ヒドロキシ－３β，６α，９β－トリメチルピラノ〔４，３－ｊ〕－１，２－ベンゾジオキセピンという化学名を有する。ジヒドロアルテミシニンは、ジヒドロキンガオスという名称によっても既知である。アルテスナート、又はヘミコハク酸ジヒドロアルテミシニンは、例えば、ジヒドロアルテミシニンをアシル化によってヘミコハク酸ジヒドロアルテミシニンに転化することによって製造することができる。アルテエーテル、アルテムエーテル及びアルテミシンは、それ自体既知である。

【０００４】

アルテミシニン、アルテスナート、ジヒドロアルテミシニン、及びそれらの誘導体は、特に中国及びベトナム国で製造され、例えば、錠剤形態で市販されている。プラスモジウム・ファルシパルムによって生起される（ともすると脳性の）マラリアの重い症例では、患者は、しばしば、意識を失い、経口投与は不可能である。例えばキニーネの非経口投与は、病院内でのみ許されるにすぎない。そのような場合、経直腸の投与形態でのアルテスナートが、世界中で、かつ臨床的にいかなる状況でも生命を救うことができる。経直腸形態のそれ以上の利点は、経口的使用がしばしば嚥下の問題を併発する、小児への投与である。経直腸形態のアルテスナートは、他の種類のマラリア、例えば三日熱（VIVAX）に対して投与して、奏効させることもできる。

【０００５】

アフリカでは、毎年約百万の小児がマラリアで死亡する。錠剤及び注射可能溶液（粉末製剤として）が既に商業的に入手できるが、坐薬はまだである。これは、主として、アルテスナートが、特に高い温度では、慣用の坐薬配合物中で不安定であるという事実に結びついている。無数の地域、例えば亜熱帯及び熱帯領域は、しばしば、気候が例外的に暑く、そのため、温度も平均を越える。更に、まさにその性質上、坐薬は、約３７℃で融解することが意図されているため、概して、高い戸外温度で不安定である。

【０００６】

本発明の目的は、アルテミシニン及び／又はアルテミシニン誘導体、例えばアルテエーテル、アルテムエーテル、アルテミシン及び／又はアルテスナートを活性物質として含有する、経直腸製薬学的形態を見出すことであって、該形態は、適切な貯蔵期間にわたって活性物質の適切な安定性を有し、血中のプラスモジウム属病原体の信頼できる制御を許すのに充分な量の活性物質を含有する。経直腸形態の例は、坐薬、直腸泡沫剤、浣腸剤又は直腸カプセル剤である。アルテスナートという用語は、以下、アルテミシニン及びその誘導体を表すために、専ら用いることにする。

【０００７】

直腸カプセル剤の製造のための慣用の必要条件は、界面活性物質、特に湿潤剤（界面活性剤）がいかなる場合でも、しかし乳化剤、場合により洗濯活性物質も存在して、直腸内での分布を改善することによる、活性物質の適切な生体利用能を確保することである。しかし、研究は、そのようなアルテスナート配合物が、短い貯蔵期間後でさえ、高度の不安定性を有することを示している。

【０００８】

界面活性物質は、その親水・親油バランスに従って、すなわちそのＨＬＢ値によって、起泡防止剤（１～３のＨＬＢ値）、乳化剤（４～６及び８～１８のＨＬＢ値）、湿潤剤（７～９のＨＬＢ値）、洗濯活性物質（１３～１５のＨＬＢ値）及び可溶化剤（１０～１８のＨＬＢ値）に下位分類される。これらの効果間の境界は、部分的に重複し、流動的である。それが存在する組成物に応じて、化合物は、その割り当てられた効果を、そのＨＬＢ値にも拘わらず、全くではないにしても、不適切にしか示さないか、又は例えば、乳化剤及び湿潤剤の双方として作用することがある。起泡防止剤、乳化剤、湿潤剤、洗濯活性物質及び可溶化剤として挙げられた化合物は、それ自体は既知である。

【０００９】

驚くべきことに、７～９．９の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物を実質的に含まず、活性物質のアルテミシニン及び／又はアルテミシニン誘導体、特にアルテスナートを、活性物

質に対して不活性である賦形剤中に含有する組成物は、活性物質の化学的安定性に関して必要な基準を満たす、医薬的に安定である配合物を与えるばかりでなく、比較生体利用能に適用される国際的に認められた限度内にある、活性物質生体利用能も有することがここに見出された。

【００１０】

本発明に関して述べると、「７～９．９の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物を実質的に含まない」という表現は、７～９．９の範囲内のＨＬＢ値を有して存在するいかなる化合物、好ましくは７～９の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物も、製薬学的活性物質の重量に対して１０重量％以下、好ましくは５重量％以下、特に好ましくは２重量％以下の濃度を組成物中に有することを意味する。通常、７～９．９の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物、好ましくは７～９の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物は、組成物中に全く存在しないことが好ましい。

【００１１】

本発明は、請求項で定義される。特に、本発明は、マラリア寄生虫に対して活性である物質を含有し、プラスモジウム・ファルシパルムの多剤耐性系統に対して高い活性を有する、製薬学的活性組成物であって、活性物質であるアルテミシニン及び／又はアルテミシニン誘導体の製薬学的有効量を、該活性物質に対して不活性である賦形剤中に含み、該賦形剤は、７～９．９の範囲内、好ましくは７～９の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物を実質的に含まないことを特徴とする組成物に関する。

【００１２】

「アルテミシニン及びアルテミシニン誘導体」という表現は、特にアルテエーテル、アルテムエーテル、アルテミシン及び／又はアルテスナート、好ましくはアルテスナートを意味するとして理解しなければならない。

【００１３】

本発明は、更に、経直腸投与のための製剤形態を製造するための本発明による組成物の用途にも関する。経直腸投与のためのそのような形態は、好ましくは、坐薬、直腸泡沫剤、浣腸剤及び直腸カプセル剤である。

【００１４】

本発明は、更に、本発明による組成物を含有する、経直腸形態、好ましくは坐薬、直腸泡沫剤、浣腸剤又は直腸カプセル剤、特に好ましくは坐薬及び直腸カプセル剤にも関する。直腸カプセル剤が好ましい。

【００１５】

本発明は、更に、坐薬であって、本発明による組成物の製薬学的有効量を含有する硬ゼラチンカプセル又は軟ゼラチンカプセルからなり、該硬ゼラチンカプセル又は軟ゼラチンカプセルが、直腸カプセルのための、それ自体は既知であるコーティング材料からなる潤滑用コーティングを備えていることを特徴とする坐薬にも関する。軟ゼラチンカプセルからなる坐薬が好ましい。本発明は、更に、マラリア寄生虫、及びプラスモジウム・ファルシパルムの多剤耐性系統を制御するための、これらの坐薬の用途にも関する。

【００１６】

また、本発明による組成物は、好ましくは、４～６．９及び１０～１３の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物を実質的に含まない。換言すれば、組成物中に存在するいかなるそのような化合物も、製薬的活性物質の重量に基づいて、１０重量％以下、好ましくは５重量％以下、特に好ましくは２重量％以下の濃度を有する。通常、４～６及び１０～１３の範囲内、好ましくは４～６．９及び１０～１３の範囲内のＨＬＢ値を有する化合物は、組成物中に全く存在しないのが好ましい。

【００１７】

また、本発明による組成物は、好ましくは、１３．１～１５の範囲内のＨＬＢ値を実質的に含まない。換言すれば、組成物中に存在するいかなるそのような化合物も、製薬学的活性物質の重量に基づいて、１０重量％以下、好ましくは５重量％以下、特に好ましくは２重量％以下の濃度を有する。通常、１３～１５の範囲内、好ましくは１３．１～１５の範

囲内のＨＬＢ値を有する化合物は、組成物中に全く存在しないのが好ましい。

【００１８】

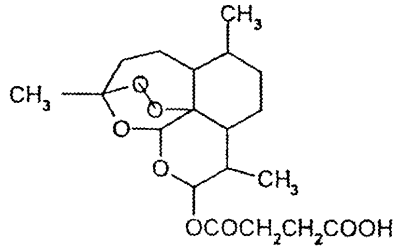
坐薬及び直腸カプセルが好ましい。坐薬は、約３７℃で融解することが意図されている。そのため、平均温度が既に３７℃又はそれ以上である暑い国々では、直腸カプセルが用いられるが、平均温度が３７℃未満である緯度では、坐薬を用いるのが好ましい。

【００１９】

アルテスナートは、ヘミコハク酸ジヒドロアルテミシニン（$C_{19}H_{28}O_8$）であり、式（Ｉ）を有する。

【００２０】

【化１】



(I)

【００２１】

湿潤剤は、陰イオン性、陽イオン性、両性又は非イオン性であることができる。慣用の湿潤剤は、約７～９のＨＬＢ値を有し、例えば不飽和脂肪酸のアルカリ金属又はアンモニウム塩、特にアルカリ金属アルキル硫酸塩、例えばドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルステアリル硫酸ナトリウム又はドコサン酸ナトリウム、アルキル－又はアリールアルキル硫酸塩のアルカリ金属及び土類金属塩、没食子酸の塩、例えばコール酸ナトリウム、及び酸性サポニン類のような陰イオン性湿潤剤である。陽イオン性湿潤剤の例は、第四級アンモニウム化合物である。両性湿潤剤の例は、レシチン及びベタイン誘導体である。非イオン性湿潤剤の例は、場合により第一級乳化剤、例えば乳化用セチルステアリルアルコール（セチルステアリル硫酸ナトリウム及びセチルステアリルアルコールの組合せ）と組み合わせた、脂肪性アルコール、コレステロール、又はセトマクロゴール乳化用ろう、コレステロール、グリセリンの部分脂肪酸エステル、例えば、場合により親水性乳化剤と組み合わせた、グリセリン脂肪酸モノエステル、例えばモノステアリン酸グリセロール、ソルビタンの部分脂肪酸エステル、ソルビタンのエトキシ化部分脂肪酸エステル、他の部分脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪性アルコールエーテル、ショ糖の脂肪酸エステル、ポリグリセロールの脂肪酸エステル、及びポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとのブロック共重合体である。そのような界面活性剤は、通常、充填重量に対して１～１０％の量で用いられる。本発明によれば、湿潤剤を用いるのが好ましい。

【００２２】

活性物質に対して不活性である賦形剤は、特に、ろう、脂肪及び油、並びにそれらの混合物である。これらは、植物又は動物起源のものであることができ、水素化することもできる。植物起源のろう、脂肪及び油が好ましい。パラフィンろう及びパラフィン油を用いることも可能である。

【００２３】

ろうの例は、天然の植物ろう、例えばカルナウバろう、動物起源のろう、例えば黄色又は白色蜜ろう、及び融点（又は融点範囲）が約４７～約８８℃のステアリンワックスである。しかし、パラフィンろう、例えば融点が約４７～約６５℃のハードパラフィン、及び融点が約５４～約１０５℃の微結晶ろうを用いることも可能である。そのようなろうは、主として、増粘剤として用いられる。

【００２４】

脂肪は、一般的には、（C_{18}～C_{24}）脂肪酸、主として融点又は融点範囲が約２８～約４５℃の（C_{18}～C_{19}）脂肪酸のトリグリセリドである。坐薬の製造のための半合成脂肪の形態での硬脂肪は、飽和（C_{10}～C_{18}）脂肪酸のモノ－、ジ－及びトリ－グリセリドの混合物からなる。パラフィン脂肪、すなわち融点又は融点範囲が上記の範囲内にあるパラフィンを用いることも可能である。脂肪は、実際的な賦形剤である。

【００２５】

油は、一般的には、（C_8～C_{16}）脂肪酸、主として（C_8～C_{12}）脂肪酸の中鎖トリグリセリドであって、室温で液体であり、約０～２０℃、好ましくは約０～１０℃の融点又は融点範囲を有する。パラフィン油、すなわち融点又は融点範囲が上記の範囲内にあるパラフィンを用いることも可能である。油は、主として、溶媒又は可溶化剤として、懸濁助剤又は乳化剤として用いられる。

【００２６】

そのような脂肪及び／又は油は、例えばヤシ、パーム核、オリーブ若しくはナタネのような植物原料からか、又は獣脂、豚脂又は海獣のような動物原料から得ることができ、水素化してもよい。

【００２７】

賦形剤に対する製薬学的活性物質の重量比は、賦形剤の総重量に基づいて、好ましくは５～１５％、特に好ましくは７～１２％、非常に特に好ましくは約８．５～９．５％である。成人に対する製薬学的活性物質の用量は、一般的には、１カプセルあたり１５０～２５０mgの範囲内、平均約２５０mgであり、約３mg/kg体重の平均用量に相当する。

【００２８】

本発明による製剤の粘稠度は、活性物質の安定性には、実際上、全く影響がないため、決定的に重要ではない。製剤は、固体、糊状又は液体の粘稠度を有することができる。賦形剤に対する活性物質の重量比の選択肢、及び賦形剤の様々な構成分の選択を支配する、決定的要因は、カプセル充填工程での製剤の工業的な加工可能性である。また、懸濁液は、充填の際に沈澱を生じてはならない。すなわち、充填の間及び後に、カプセル内の製剤内容の均一性を確保することが必要である。このためには、通常は懸濁液の形態である製剤の流動性を調整して、製剤が、加工の際に充分に流動するが、加工後は、カプセルに充填された状態で、糊の形態をとるか、又は固化するようにする。これは、充填工程の際に、加圧下で、及び／又はやや高い温度で製剤を加工することによって達成される。添加物を製剤に組み込んで、該加工を容易にすることも可能であり、その例は、細かく分割された（分散した／高度に分散した）酸化アルミニウム、又は分散した／高度に分散した酸化ケイ素である。そのような粘稠度は、当業者にとって、生成させるのが容易であり、全く問題がない。

【００２９】

用いられるカプセルの品質及び性質は、それ自体は既知である、商業的に入手できる品質に相当する。本発明による、軟ゼラチンカプセル剤の製造は、例えば、Pharmazeutische Technologie (Pharmaceutical Technology), H. Sucker, P. Fuchs, P. Speiser, Stuttgart 1991, p.337-347に記載されている。

【００３０】

カプセル被覆の目的は、経直腸形態の潤滑を改良し、体内への挿入が容易であるよう確保することである。そのような潤滑用コーティングは、それ自体は既知である。直腸カプセルのための、それ自体は既知であるコーティング材料の例は、約１，５５０～２０，０００の平均分子量を有するポリエチレングリコール、モノオレイン酸グリロセール及びジオレイン酸グリセロール、ポリ酢酸ビニル、並びにタルカムである。したがって、それ自体は既知である組成物は、例えば、約２０，０００の平均分子量を有するポリエチレングリコール４０．５部、約１，５５０の平均分子量を有するポリエチレングリコール１７．４部、モノオレイン酸グリセロール及びジオレイン酸グリセロール（混合物）２６．０部、並びにポリ酢酸ビニル１．２部、及びタルカム１４．９部からなる。カプセルコーティングは、例えば、Pharmazeutische Technologie (Pharmaceutical Technology), H. Sucker

, P. Fuchs, P. Speiser, Stuttgart 1991, p.343に記載されている。

【００３１】

本発明による製剤は、例えば、加熱かつ排気することができる懸濁液加工ユニット内で、賦形剤、例えば硬脂肪を融点で混合することによって製造することができる。次いで、他の賦形剤、例えば中鎖トリグリセリド、及び活性物質を融成物に加え、その後、融成物を均質な物質へと加工する。次いで、得られた溶融懸濁液を、ふるい越しに濾過し、その後、濾液を、真空の印加によって脱気し、カプセルに充填する。このようにして得られたカプセル剤に、それ自体は既知である方式でコーティングを与える。当業者には全く問題を生じない、異なる手順を選ぶこともできる。

【００３２】

【実施例】

下記の実施例は、本発明を例示する。

【００３３】

実施例１（本発明による組成物の調製）

硬脂肪３０．６kgを、備え付けの攪拌器、ホモジナイザー及び強制循環システムを有する、加熱かつ排気することができる、ステンレス鋼の懸濁液加工ユニット（Diessel-Werke）内で４５℃で融解する。次いで、中鎖トリグリセリド４４．４kgを攪拌しつつ加えた後、アルテスナート７．５kgを加える。次いで、この物質を、強制循環下で１０分間均質化する。次いで、懸濁液を、程々に攪拌しつつ、４０±２℃に保ち、４００μmのメッシュサイズのふるいを通過させる。濾過した懸濁液を、真空の印加（残留圧力０．５～０．２絶対バール）によって２～３時間脱気する。得られた混合物を、実施例１０に記載したとおりの軟ゼラチンカプセルに充填する。この回分は、５０mgを内容する１５０，０００カプセルに充分である。

【００３４】

実施例２～８

表１に列挙した実施例は、実施例１と同様にして調製した。

【００３５】

【表１】

表 1

実施例番号	アルテスナート mg	硬脂肪 mg	中鎖トリグリセリド mg	添加物
2	２００	４０	３５０	—
3	２００	２０	５７０	—
4	５０	３２	３５９	—
5	５０	４	３８７	—
6	４００	１５	１７５	—
7	２００	２１	３６９	落花生油，３５mg ステアリン酸，１０mg Aerosil，３mg
8	２００	２１	３６９	—

【００３６】

実施例９（比較例）

硬脂肪２５．２kgを、備え付けの攪拌器、ホモジナイザー及び強制循環システムを有する

、加熱かつ排気することができる、ステンレス鋼の懸濁液加工ユニット（Diessel-Werke）内で４５℃で融解する。次いで、中鎖トリグリセリド３７．８kg、ダイズレシチン０．７５kg、及びポリエチレングリコールトリリシノール酸エステル１２．７５kgを攪拌しつつ加え、混合物を均質化し、アルテスナート７．５kgを加える。次いで、この物質を、強制循環下で１０分間均質化する。次いで、懸濁液を、程々に攪拌しつつ、４０±２℃に保ち、ふるい（メッシュサイズ４００μm）を通過させる。濾過した懸濁液を、真空の印加（残留圧力０．５～０．２絶対バール）によって２～３時間脱気する。得られた混合物を、実施例１０に記載したとおりの軟ゼラチンカプセルに充填する。この回分は、５０mgを内容する１５０，０００カプセルに充分である。

【００３７】

実施例１０（軟ゼラチンカプセルの製造）

（ａ）ゼラチン４６kg、グリセリン（８６％）１９．８kg、及び純水３４．２kgを、別個の、攪拌器を備えた、加熱できるステンレス鋼のタンク（Diessel）に導入する。この物質を７０℃で融解して、透明な融成物を得る。徐々に攪拌することによって、気泡を除去する。グリセリン（８５％）中の二酸化チタン１．２６kg（８５％グリセリン１部に対して二酸化チタン１部）、及び８５％グリセリン中の黄色二酸化鉄０．１４kg（１：２）の純水０．７kg中の懸濁液を融成物に加え、混合物を、分布が均質になるまで攪拌する。この混合物を数回分のカプセルに用いる。

【００３８】

（ｂ）セクション（ａ）に記載したとおりに調製した物質を、冷却しつつ、カプセル封入機に導入し、R．P．Schererのロータリーダイ法によって、実施例１～８による組成物をカプセルに封入するのに用いる。カプセルを、回転乾燥機（Schererシステム）内で、充分に固くなるまで予備乾燥する。次いで、カプセルを、進入空気が１５～２５℃の温度、及び１０～４０％の相対湿度になる、トレー上で更に乾燥する。乾燥が完了したとき、欠陥のあるカプセルを棄却する。

【００３９】

（ｃ）穿孔コーティングドラム（Glatt GC）を用いて、カプセルに潤滑用コーティングを与える。ラッカー配合物を、強制空気循環下で、カプセルあたりの必要量が塗布されるまで吹き付ける。コーティング材料の各回分は、２０，０００の平均分子量を有するポリエチレングリコール０．６６７５kg、１，５５０の平均分子量を有するポリエチレングリコール０．２８６５kg、モノオレイン酸及びジオレイン酸グリセロール（混合物）０．４２９kg、ポリ酢酸ビニル０．０１９５kg、及びタルカム０．２４７５kgをエタノール／水混合物に溶解又は懸濁させることによって得られる。被覆されたカプセルを乾燥し、検査し、欠陥のあるカプセルを棄却する。次いで、カプセルを、ＰＶＤＣ／アルミニウムふくれパックに密封する。

【００４０】

製剤の安定度試験

上記の実施例１～８及び比較例９に記載したとおりに調製した組成物を、直腸カプセル剤（実施例１０に記載したとおりに製造）に充填し、下記の貯蔵条件下で安定度試験に付した：

【００４１】

１．室温：２０～２５℃での条件

相対湿度：６０％、貯蔵期間：６～２４ヶ月

【００４２】

２．乾燥キャビネット内で：

（ｉ）３１℃、相対湿度７５％、貯蔵期間：６～２４ヶ月

（ii）４０℃、相対湿度７５％、貯蔵期間：６～２４ヶ月

（iii）４１℃、相対湿度７５％、貯蔵期間：６～２４ヶ月

【００４３】

貯蔵後、以下の特徴を調べた：製剤の外見（変色等々）、平均重量（正常値：８９４mg±

１０％）、充填重量、３７℃の水中での崩壊時間、並びにアルテスナート、劣化生成物としての、ジヒドロアルテミシニン（アルテソール）及びアルテミシニンの含量。実施例９の比較製剤の高度の不安定性が、僅かな短時間（すなわち４０℃、７５％の相対湿度で３ヶ月後、及び３１℃、７５％の相対湿度で６ヶ月後）後に生じることが見出されたため、実験は継続されなかった。４０℃、７５％の相対湿度で３ヶ月後、アルテスナートの含量は、８６．５％まで低下した。アルテソール（６％）及びアルテミシニン（２．２％）が、副生物として見出された。３１℃、７５％の相対湿度で６ヶ月後に得られた分析結果も、同様であった。

【００４４】

対照的に、実施例１～８の製剤は、優れた安定性を有することが見出された。室温（２０～２５℃）、及び６０％の相対湿度では、アルテソール及びアルテミシニンの含量は、１３ヶ月後も測定不能であった。アルテスナートの含量は、１０２．３％で不変のままであった。

【００４５】

３１℃、７５％の相対湿度の乾燥用キャビネット内での１３ヶ月の貯蔵の後、分析は、以下の値を示した：アルテソール：０．５％、アルテミシニン：測定不能、アルテスナート：１００．３％。

【００４６】

４０℃、７５％の相対湿度の乾燥用キャビネット内での１３ヶ月の貯蔵の後、分析は、以下の値を示した：アルテソール：２．０％、アルテミシニン：測定不能、アルテスナート：８９．５％。

【００４７】

これらの結果は、本発明による組成物の安定性が、室温で３年であることを確認する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
Ａ６１Ｐ 33/06 (2006.01) Ａ６１Ｐ 33/06

(56)参考文献 米国特許第０４９２０１４７（ＵＳ，Ａ）
特開平０２－１５７２２３（ＪＰ，Ａ）
特開平０２－１４５５８６（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－０８４０１８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 31/335
A61K 47/44
A61K 9/02
A61K 9/48
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)