

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4257870号
(P4257870)

(45) 発行日 平成21年4月22日 (2009. 4. 22)

(24) 登録日 平成21年2月13日 (2009. 2. 13)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/7048 (2006. 01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 31/365 (2006. 01)	A 6 1 K 31/365
A 6 1 K 47/44 (2006. 01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 P 33/10 (2006. 01)	A 6 1 P 33/10

請求項の数 3 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願平9-535795	(73) 特許権者	バイエル・アクチエンゲゼルシャフト
(86) (22) 出願日	平成9年3月27日 (1997. 3. 27)		ドイツ連邦共和国デー 5 1 3 6 8 レーフエルクーゼン
(65) 公表番号	特表2000-508301 (P2000-508301A)	(74) 代理人	弁理士 特許業務法人小田島特許事務所
(43) 公表日	平成12年7月4日 (2000. 7. 4)		
(86) 国際出願番号	PCT/EP1997/001569	(74) 代理人	弁理士 小田嶋 平吾
(87) 国際公開番号	W01997/037653	(72) 発明者	グロセーブライ, ミヒヤエル
(87) 国際公開日	平成9年10月16日 (1997. 10. 16)		ドイツ連邦共和国デー—5 1 0 6 1 ケルン
審査請求日	平成15年10月3日 (2003. 10. 3)	(72) 発明者	クヤネク, リヒヤルト
(31) 優先権主張番号	19613972. 4		ドイツ連邦共和国デー—5 1 0 6 1 ケルン
(32) 優先日	平成8年4月9日 (1996. 4. 9)		・ボルフスカウル 1 0
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		・ボルフスカウル 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒマシ油を基とする注射用アベルメクチン含有およびミルベマイシン含有調剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒマシ油を基とする注射用アベルメクチン含有調剤またはミルベマイシン含有調剤であって

アベルメクチンおよびミルベマイシンからなる群より選択される一つの活性化合物を 0 . 1 から 1 0 重量 %、

ヒマシ油を 1 5 から 5 0 重量 %、

一価もしくは多価アルコール類の植物性または合成脂肪酸エステル、脂肪族もしくは芳香族アルコール類、環状カーボネート類から成る群に属する 1 種以上の共溶媒を 3 0 から 8 5 重量 % の濃度、及び

適宜、さらなる助剤、
を含むことを特徴とする調剤。

【請求項 2】

請求の範囲第 1 項記載の調剤を調合する方法であって、該活性化合物をヒマシ油と一緒に混合した後に該共溶媒を加えるか或は該活性化合物をヒマシ油と該共溶媒の混合物に溶解させることを特徴とする方法。

【請求項 3】

請求の範囲第 1 項記載の調剤を調合するためにヒマシ油を使用する方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、ヒマシ油を基とする新規な動物注射用アベルメクチン (a v e r m e c t i n

s) 含有調剤およびミルベマイシン (milbemycin) 含有調剤に関する。
注射用イベルメクチン調剤がヨーロッパ特許出願公開第 1 4 6 4 1 4 号に開示されている。この調剤にはプロピレングリコールとグリセロールホルマルが 6 0 : 4 0 v / v 比で含まれている溶媒混合物が入っている。プロピレングリコールを特定の濃度で用いると局所的に耐えられなくなることが起こり得ることが知られている [論評 : B . K r u s s , A c t a P h a r m . T e c h n o l . 3 5 (4) (1 9 8 9) 1 8 7 - 1 9 6 を参照] 。また、この水に不溶な活性化合物であるイベルメクチンは投与部位周りの組織内で沈澱を起こし得る。このように、相当する調剤を用いるとその注射部位で顕著な膨潤および組織不適合性が観察され、それらのいくらかは静まるまでに数週間も要する。

特定のイベルメクチンが入っている注射用調剤がヨーロッパ特許出願公開第 3 9 3 8 9 0 号に開示されている。それらは 9 0 : 1 0 v / v 比の胡麻油とオレイン酸エチルを基とする油調剤である。このような調剤は許容性があるが、4 の冷蔵庫に貯蔵するとほんの数日で凝集沈澱物が生じると言った欠点を有する。

さらなる注射用イベルメクチン含有調剤がヨーロッパ特許出願公開第 4 5 6 5 5 号に開示されている。そこに記述されている調剤には乳化剤が比較的多い量で含まれており、ある場合にはあまり許容性がない。

トリアセチン (グリセロールトリアセテート) が入っている注射用イベルメクチン調剤がヨーロッパ特許出願公開第 4 1 3 5 3 8 号に記述されている。トリアセチンと水添ヒマシ油を基とする注射用イベルメクチン調剤がヨーロッパ特許出願公開第 5 3 5 7 3 4 号に記述されている。

さらなる注射用ミルベマイシン含有調剤およびイベルメクチン含有調剤がヨーロッパ特許出願公開第 5 2 5 3 0 7 号に記述されている。上記調剤の調製は、グリセロールトリステアレートと活性化合物と一緒に融解させて油状の中性トリグリセリドと一緒に混合しそして例えばメチルセルロースおよび塩などを用いてそれを乳化させることで行われている。このようにして得られるマイクロエマルジョンに入っている粒子の平均サイズは 2 5 から 3 0 0 μ m の範囲であろう。

本発明は、ヒマシ油を基とする注射用イベルメクチン含有調剤およびミルベマイシン含有調剤に関する。

この調剤に好適には下記を含有させる：

- 1 . 活性化合物を 0 . 1 から 1 0 重量 %、
- 2 . ヒマシ油を 1 5 から 5 0 重量 %、
- 3 . 一価もしくは多価アルコール類の植物性または合成脂肪酸エステル、脂肪族もしくは芳香族アルコール類、環状カーボネート類から成る群に属する 1 種以上の共溶媒を 3 0 から 8 5 重量 % の濃度、
- 4 . 適宜、さらなる助剤。

本発明に従う調剤は活性化合物に関して卓越した溶解性を示す。

ヒマシ油は高い粘度を有するが、鎖長が中程度のトリグリセリド類またはプロピレングリコールオクタノエート / デカノエートまたはオレイン酸エチルを添加することで、その粘度をより低い所望値に調整することができる。追加的に、親水性溶媒、例えばベンジルアルコール、プロピレングリコールまたはプロピレンカーボネートなどを比較的少量添加することを通して、単相系を維持しながら活性化合物の溶解度を向上させることができ、粘度を更に下げることができ、かつ生物が活性化合物を利用する度合を向上させることができる。この新規な調剤は極めて高度に耐えられ得るものでありかつ高い生物利用度を示す。

本発明に従う調剤で用いる活性化合物は公知である。

イベルメクチン類は、微生物であるストレプトミセス・アベルミチリス (Streptomyces avermectilis) から微生物代謝物として単離され (米国特許第 4 3 1 0 5 1 9 号) 、本質的に 8 種類の成分 A_{1a} , A_{1b} , A_{2a} , A_{2b} , B_{1a} , B_{1b} , B_{2a} および B_{2b} から成る混合物として存在し得る

(I, Putter 他、Experientia

37 (1981) 963頁、Birkhäuser Verlag (S

witzerland))。

加うるにまた合成誘導体、特に 22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B₁ (イベルメクチン) にも興味を持たれる (米国特許第 4 199 569 号)。ミルベマイシン B - 41

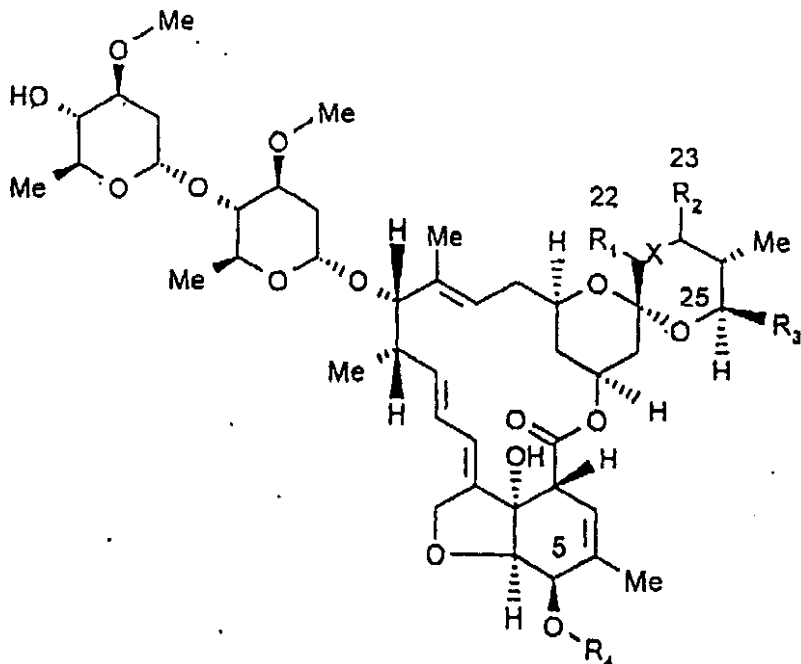
D が発酵ストレプトミセス・ヒグロスコピクス (hygroscopicus) から単離された [“Milbemycin; Discovery and Development”, I. Junya 他、Aunnu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993)、1 - 98 頁、日本特許第 8 378 549 号、英国特許第 1 390 336 号を参照]。

10

アベルメクチン類、例えば 22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B₁ (イベルメクチン) およびミルベマイシン類を内寄生性生物防除剤として用いることは公知であり、数多くの特許出願および再吟味論文の主題である [例えば、生物学的作用に関しては、“Ivermectin and Abamectin”, W. C. Campbell, 編集 Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; “Avermectins and Milbemycins Part II” H. G. Davies 他 Chem. Soc. Rev. 20 (1991)、271 - 339 頁、化学修飾に関しては、G. Lukacs 他 (編集)、Springer Verlag, New York (1990)、3 章、Cydectin^R [moxidectin and derivatives]: G. T. Carter 他、J. Chem. Soc. Chem. Commun (1987)、402 - 404 頁]; ヨーロッパ特許第 423 445 - A1 号) “Doramectin - a potent novel endectocide” A. C. Goudie 他、Vet. Parasitol, 49 (1993)、5 - 15 頁) など]。

20

特に強調することができるアベルメクチン類およびそれらの誘導体は一般式 (I)



30

(I),

40

[式中、

基 R¹ から R⁴ は、以下に挙げる表 1 に示す意味を有し、そして X は、C₂₂ 位と C₂₃ 位の間に位置する単結合または二重結合であり得る (- C₂₂ R¹ - X - C₂₃ R² -)]

で表されるものである。

二重結合が存在している場合には C₂₂ 位および C₂₃ 位に置換基 (R¹、R²) が存在しない

。

50

表 1

巨大環状ラクトン	$-C_{22}R^1-X-C_{23}R^2-$	R^3	R^4
アベルメクチン A_{1a}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{Me}$
アベルメクチン A_{1b}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{Me}$
アベルメクチン A_{2a}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{Me}$
アベルメクチン A_{2b}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{Me}$
アベルメクチン B_{1a}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
アベルメクチン B_{1b}	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
アベルメクチン B_{2a}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
アベルメクチン B_{2b}	$-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{sec-Bu}$	$-\text{H}$
22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1b}	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	$-\text{iso-Pr}$	$-\text{H}$
ドラメクチン	$-\text{CH}=\text{CH}-$	$-\text{Chx}$	$-\text{H}$

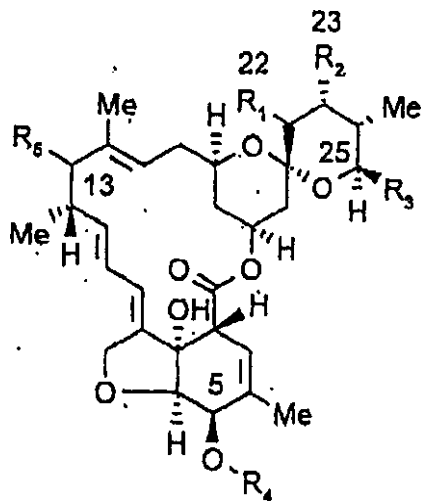
22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B_1 はイベルメクチンであり、
 sec-Bu = 第二ブチル； iso-Pr = イソプロピル； Chx = シクロヘキシル； Me = メチル

一般的には、一般式 (I) で表されるアベルメクチンと 22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B_1 (イベルメクチン) を混合物として用いる。これに関連して特に興味を持たれる生成物はアバメクチンであり、これは本質的にアベルメクチン B_{1a} とその水添生成物である 22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B_1 (イベルメクチン) を含有する。

「b」の印を付けた巨大環状ラクトン化合物 (C_{25} 位にイソプロピル基が存在する) と「a」化合物 (C_{25} 位に第二ブチル基が存在する) を必ずしも分離する必要はない。一般的には、両物質の混合物、即ち第二ブチル誘導体 (B_{1a}) を $> 80\%$ とイソプロピル誘導体 (B_{1b}) を $< 20\%$ 含む混合物が単離され、これを本発明に従って用いることができる。加うるに、立体異性体では、 C_{13} 位および C_{23} 位の置換基が環系上の 位および 位の両方に位置する可能性がある、即ち分子面の上側または下側に位置する。各場合とも、全ての立体異性体为本発明に従う考慮の中に入る。

特にミルベマイシン類を挙げることができる。ミルベマイシン類はアベルメクチン類または 22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B_1 (イベルメクチン) と同じマクロライド環構造を有するが、13 位に置換基を持たない (R^5 = 水素) (即ち、二糖類であるオレアンドロースのフラグメントを持たない)。

巨大環状ラクトンの種類に属するミルベマイシン類の例として、一般式 (II)



(II)

10

[式中、
基 R^1 から R^4 は、以下に挙げる表 2 に示す意味を有する]
で表される化合物を挙げることができる。

表 2

巨大環状ラクトン	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
ミルベマイシン B41 D	-H	-H	-iso-Pr	-H	-H
ネマデクチン	-H	-OH		-H	-H
モキシデクチン	-H	=N-O-Me		-H	-H

20

30

i s o - P r = イソプロピル

非常に特に強調することができる活性化合物は下記である：

40

アベルメクチン B_{1a} / B_{1b} (アバメクチン)

22, 23 - ジヒドロアベルメクチン B_{1a} / B_{1b} (イベルメクチン)

ドラメクチン

モキシデクチン。

上記活性化合物を本発明に従う調剤に 0.1 から 10 重量%、好適には 0.5 から 5 重量%、特に好適には 1 - 2 重量% の濃度で存在させる。

本発明に従う調剤で用いるヒマシ油は公知である。ここでは、これを 15 から 50 重量% の濃度で用いる。

本発明に従う調剤で用いる共溶媒は公知である。

適切な多価アルコール類の植物性もしくは合成脂肪酸エステル (油) は、脂肪酸のトリゲ

50

リセリド類、好適には鎖長が中程度の脂肪酸トリグリセリド類である。特に中性油、例えば中性植物油、特に分溜ヤシ油、例えば商標 Miglyol の下で商業的に入手可能で公知の油などが適切であり、再び、Fiedler 著「助剤百科事典 (Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、808から809頁(1989)を参照のこと。それらには例えば下記が含まれる：Miglyol 810：これは、カプリル酸およびカプリン酸のトリグリセリドを含有する分子量が約520の分溜ヤシ油である。この脂肪酸組成は、 C_6 が多くて2%で C_8 が約65から75%で C_{10} が約25から35%で C_{12} が多くて2%であり、この酸価は約0.1で鹸化価は約340から360でヨウ素価は高く1である。Miglyol 812：これは、カプリル酸およびカプリン酸のトリグリセリドを含有する分子量が約520の分溜ヤシ油である。この脂肪酸組成は、 C_6 が多くて3%で C_8 が約50から65%で C_{10} が約30から45%で C_{12} が多くて5%であり、この酸価は約0.1で鹸化価は約330から345でヨウ素価は高く1である。Miglyol 818：カプリル酸、カプリン酸およびリノレン酸のトリグリセリドで分子量が約510である。この脂肪酸組成は、 C_6 が多くて3%で C_8 が約45から60%で C_{10} が約25から40%で C_{12} が約2から5%で $C_{18(+)}$ が約4から6%であり、この酸価は約0.2で鹸化価は約315から335でヨウ素価は高く10である。Captex 355⁽¹⁾：カプリル酸およびカプリン酸のトリグリセリド。このトリグリセリドの脂肪酸含有量は、カプリン酸が約2%でカプリル酸が約55%でカプリン酸が約42%である。この酸価は高く0.1で鹸化価は高く約325から340でヨウ素価は高く0.5である。更にまたカプリル酸およびカプリン酸のトリグリセリド類も適切であり、例えば商標 Myritol の下で商業的に入手可能な公知製品も適切であり、Fiedler 著「助剤百科事典 (Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、834頁(1989)を参照のこと。これらに属する製品である Myritol 813の酸価は高く1で鹸化価は約340から350でヨウ素価は約0.5である。追加的に下記も適切である：モノグリセリド類、ジグリセリド類およびモノ/ジグリセリド類、特にカプリル酸またはカプリン酸をグリセロールでエステル化した生成物。この種類の好適な生成物は、例えばカプリル酸/カプリン酸のモノグリセリド類およびジグリセリド類を含有する生成物、または本質的または実質的にそれらから成る生成物であり、このような生成物は商標 Imwitor の下で商業的に入手可能であり、Fiedler 著「助剤百科事典 (Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、645頁(1989)を参照のこと。本発明に従う組成物で用いるに特に適した上記種類に属する生成物は製品 Imwitor 742であり、これはカプリル酸が約60重量部(ppw)でカプリン酸が約40重量部(ppw)の混合物をグリセロールでエステル化した生成物である。Imwitor 742は通常黄色がかった結晶性マス(mass)であり、これは約26で液状である。この酸価は高く2でヨウ素価は高く1で鹸化価は約235から275で、モノグリセリドを約40から50%含有し、遊離グリセロールの含有量は多くて2%であり、約24から26の融点を示し、未鹸化成分の含有量は多くて0.3%でパーオキサイド価は高く1である。

公知の非常に多様な種類のソルビタン脂肪酸エステル、例えば商標 Span の下で商業的に入手可能なエステル、これらには、例えばソルビタンのモノラウリン酸エステル、ソルビタンのモノパルミチン酸エステル、ソルビタンのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのトリステアリン酸エステル、ソルビタンのモノオレイン酸エステルおよびソルビタンのトリオレイン酸エステルなどが含まれ、これらに関しては例えばFiedler 著「助剤百科事典 (Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、1139から1140頁(1989)を参照のこと。

ペンタエリスリトールの脂肪酸エステルおよびポリアルキルグリコールエーテル類、例えばペンタエリスリトールジオレエート、ペンタエリスリトールジステアレート、ペンタエリスリトールモノラウレート、ペンタエリスリトールポリグリコールエーテルおよびペンタエリスリトールモノステアレート、そしてまたペンタエリスリトールの脂肪酸エステルなど、これに関しては、Fiedler 著「助剤百科事典 (Lexikon der H

10

20

30

40

50

ilf s s t o f f e)」、第3版、923から924頁(1989)を参照のこと。
 モノグリセリド類、例えばグリセロールモノオレート、グリセロールモノパルミテート
 およびグリセロールモノステアレートなど、例えば商標Myvatex、Myvaplex
 およびMyverolの下で商業的に入手可能で公知のモノグリセリド類、これに関し
 ては、Fiedler著「助剤百科事典(Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、836頁(1989)を参照のこと、そしてモノグリセリド類をアセ
 チル化したもの、例えばモノアセチル化したものおよびジアセチル化したもの、例えば商
 標Myvacetの下で商業的に入手可能で公知のもの、これに関しては、Fiedler
 著「助剤百科事典(Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、
 835頁(1989)を参照のこと。

10

プロピレングリコールのモノおよびジ脂肪酸エステル、例えばプロピレングリコールジカ
 プリレート、プロピレングリコールジラウレート、プロピレングリコールヒドロキシステ
 アレート、プロピレングリコールイソステアレート、プロピレングリコールラウレート、
 プロピレングリコールリシノレート、プロピレングリコールステアレートなど、これに関
 しては、Fiedler著「助剤百科事典(Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、1013頁以降(1989)を参照のこと。特に、プロピレングリ
 コールのカプリル酸カプリン酸ジエステルが好適であり、これは商標Miglyol 8
 40の下で商業的に入手可能で公知であり、これに関しては、Fiedler著「助剤百
 科事典(Lexikon der Hilfsstoffe)」、第3版、809頁(1
 989)を参照のこと。Miglyol 840の脂肪酸含有量はC₆が多くて約3パー
 セントでC₈が約65から80パーセントでC₁₀が約10から30パーセントでC₁₂が多
 くて3パーセントであり、この酸価は高くて0.1で鹸化価は約320から340でヨ
 ウ素価は高くて1である。

20

この種類の他の適切な製品はCapmul MCT⁽¹⁾、Captex 300⁽¹⁾、Ca
 ptex 800⁽¹⁾、Neobee M5⁽²⁾、Mazol 1400⁽³⁾およびImw
 itor⁽⁴⁾であり、ここで、

⁽¹⁾ = Capital City Products, P.O. Box 569, Columbus, OH, 米国

⁽²⁾ = Stepan, PVO Dept, 100 West Hunter Ave., Maywood, NJ 07607, 米国

⁽³⁾ = Mazer Chemicals, 3938 Porett Drive, Gurnee, IL, 米国

⁽⁴⁾ = Huls AG, 14370 Mar1, ドイツ

30

他の共溶媒はベンジルアルコール(これを同時に防腐剤として用いることも可能である)
 、アルコール類、例えばエタノール、グリコール、グリセロールなど、環状カーボネート
 類、例えばプロピレンカーボネートなどである。この共溶媒を30 - 85重量%の濃度で
 存在させる。

さらなる添加剤は安定剤、例えばブチルヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル - ヒド
 ロキシトルエン(BHT)または没食子酸プロピルなどであり、これらの量を全体で10
 00 ppm以下にする。特に適切な安定剤組み合わせおよび濃度は、例えば100 ppm
 のBHA、または100 ppmのBHAと150 ppmの没食子酸プロピル、または20
 0 ppmのBHAと100 ppmの没食子酸プロピルなどである。

本発明に従う調剤の粘度は25から60 mPa · s (20)、好適には30から55 m
 Pa · s (20)、特に好適には35から51 mPa · s (20)の範囲である。

40

以下に示す実施例で本発明を例証する。

注

$v/v = \text{体積}$

体積

であり、これは体積パーセントに相当する。

$m/v = \text{質量}$

体積

50

例えば、1 % m / v は、1 m l の溶液に入っている活性化合物の量が 1 0 m g であることを意味する。

実施例 1

a) M i g l y o l (商標) 8 1 2 q. s. 1 0 0 % v / v

ヒマシ油 2 0 % v / v

ベンジルアルコール 2 % v / v

イベルメクチン 1 % m / v

10

密度 0. 9 5 4 g / m l

粘度 2 0 °C で 4 8 m P a . s

5 °C で 9 5 m P a . s

b) M i g l y o l (商標) 8 1 2 q. s. 1 0 0 % v / v

ヒマシ油 2 0 % v / v

20

ベンジルアルコール 2 % v / v

イベルメクチン 2 % m / v

密度 0. 9 5 6 g / m l

粘度 2 0 °C で 4 8 m P a . s

5 °C で 1 0 5 m P a . s

30

実施例 2

a) Miglyol (商標) 812 q. s. 100% v/v

ヒマシ油 20% v/v

プロピレンカーボネート 3% v/v

ベンジルアルコール 2% v/v

イベルメクチン 1% m/v

密度 0.962 g/ml

粘度 20℃で42 mPa·s

5℃で91 mPa·s

10

b) Miglyol (商標) 812 q. s. 100% v/v

ヒマシ油 20% v/v

プロピレンカーボネート 3% v/v

ベンジルアルコール 2% v/v

イベルメクチン 2% m/v

密度 0.964 g/ml

粘度 20℃で44 mPa·s

5℃で97 mPa·s

20

30

実施例 3

a) Miglyol (商標) 812	q. s. 100% v/v	
ヒマシ油	20% v/v	
イベルメクチン	1% m/v	
密度	0.952 g/ml	
粘度	20℃で51 mPa·s	10
	5℃で105 mPa·s	

b) Miglyol (商標) 812	q. s. 100% v/v	
ヒマシ油	20% v/v	
イベルメクチン	2% m/v	
密度	0.954 g/ml	
粘度	20℃で51 mPa·s	20
	5℃で117 mPa·s	

実施例 4

a) Miglyol (商標) 812	q. s. 100% v/v	
ヒマシ油	35% v/v	
イベルメクチン	1% m/v	30
密度	0.939 g/ml	
粘度	20℃で38 mPa·s	
	5℃で75 mPa·s	

b) Miglyol (商標) 812	q. s. 100% v/v	
ヒマシ油	35% v/v	40
イベルメクチン	2% m/v	
密度	0.941 g/ml	
粘度	20℃で42 mPa·s	
	5℃で76 mPa·s	

実施例 5

a) オレイン酸エチル

q. s. 100% v / v

ヒマシ油

45% v / v

イベルメクチン

1% m / v

密度

0.916 g / ml

粘度

20℃で40 mPa · s

5℃で91 mPa · s

10

b) オレイン酸エチル

q. s. 100% v / v

ヒマシ油

45% v / v

イベルメクチン

2% m / v

密度

0.918 g / ml

粘度

20℃で49 mPa · s

5℃で98 mPa · s

20

実施例 6

a) Miglyol (商標) 840	q. s. 100% v / v	
ヒマシ油	35% v / v	
プロピレングリコール	5% v / v	
ベンジルアルコール	5% v / v	
イベルメクチン	1% m / v	
密度	0.952 g / ml	10
粘度	20℃で36 mPa · s	
	5℃で76 mPa · s	

b) Miglyol (商標) 840	q. s. 100% v / v	
ヒマシ油	35% v / v	
プロピレングリコール	5% v / v	20
ベンジルアルコール	5% v / v	
イベルメクチン	2% m / v	
密度	0.954 g / ml	
粘度	20℃で38 mPa · s	
	5℃で81 mPa · s	30

実施例 7

a) オレイン酸エチル	q. s. 100% v / v	
ヒマシ油	40% v / v	
プロピレングリコール	5% v / v	
ベンジルアルコール	5% v / v	
イベルメクチン	1% m / v	40
密度	0.926 g / ml	
粘度	20℃で34 mPa · s	
	5℃で70 mPa · s	

実施例 8

a) Miglyol (商標) 840	q. s. 100% v/v	
ヒマシ油	35% v/v	
ベンジルアルコール	20% v/v	
イベルメクチン	1% m/v	
密度	0.965 g/ml	
粘度	20℃で28 mPa.s	10
	5℃で56 mPa.s	

実施例 9

a) Miglyol (商標) 840	q. s. 100% v/v	
ヒマシ油	35% v/v	
プロピレンカーボネート	10% v/v	20
ベンジルアルコール	5% v/v	
イベルメクチン	1% m/v	
密度	0.975 g/ml	
粘度	20℃で27 mPa.s	
	5℃で53 mPa.s	

実施例 10

a) Imwitor (商標) 408	q. s. 100% v/v	30
ヒマシ油	30% v/v	
イベルメクチン	1% m/v	
密度	0.953 g/ml	
粘度	20℃で30 mPa.s	40
	5℃で66 mPa.s	

Imwitor (商標) は

Huls AG

の商標である。Imwitor (商標) 408 は 1, 2 - プロパンジオールのモノ - ジカプリレート [INCI (CTFA) 名] である。暫定的な製品情報に従い、Imwitor (商標) 408 には遊離プロピレングリコールが約 10% とモノグリセリドが約 50% 入っている。これはイベルメクチンに対して高い溶解力を示す (> 20% m/v)。

実施例 1 から 10 を無菌注射溶液として調合する一般的手順

調合助剤を重量測定してステンレス鋼製容器に入れて攪拌することで均一にする。更に攪

拌しながらイベルメクチンを導入する。この活性化合物の溶解を助長する目的で上記混合物を40から50に温める（可能な場合は窒素を吹き込みながら）。次に、溶解完了後、その混合物を同じ温度で0.22 μmのフィルター（一般に0.45 μmまたは1 μmのフィルターを前以て挿入しておく）に通して無菌濾過する。その後、無菌状態で褐色ガラスびんに分与する。

このようにして調合した調剤は、これを牛で用いた時、卓越した許容性を示す。追加的に、それらは4から60の範囲の温度で貯蔵した時少なくとも6週間に渡って安定である。

本発明の好ましい実施の態様は次のとおりである。

1. ヒマシ油を基とする注射用アベルメクチン含有調剤およびミルベマイシン含有調剤。 10

2. 下記の組成：

1. 活性化合物を0.1から10重量％、

2. ヒマシ油を15から50重量％、

3. 一価もしくは多価アルコール類の植物性または合成脂肪酸エステル、脂肪族もしくは芳香族アルコール類、環状カーボネート類から成る群に属する1種以上の共溶媒を30から85重量％の濃度、

4. 適宜、さらなる助剤、

を有することを特徴とする上記第1項記載の調剤。

3. 下記の組成：ヒマシ油を15から50％v/vと鎖長が中程度のトリグリセリドおよび/またはプロピレングリコールオクタノエート/デカノエートおよび/またはオレイン酸エチルを30から85％v/vと溶媒であるベンジルアルコール、プロピレングリコールまたはプロピレンカーボネートの1つまたはそれらの混合物を0から30％v/vと任意に安定剤を1000 ppm以下の量で含む溶媒混合物にアベルメクチンまたはミルベマイシンが0.1から10％m/v入っている組成を有する上記第1項記載の調剤。 20

4. 下記の組成：ヒマシ油が20から45％v/vで鎖長が中程度のトリグリセリド類またはプロピレングリコールオクタノエート/デカノエートまたはオレイン酸エチルが45から80％v/vでベンジルアルコールが0から20％v/vでプロピレングリコールまたはプロピレンカーボネートが0から10％v/vで任意に安定剤が500 ppm以下の組成を有する上記第1項記載の調剤。

5. 上記第1項記載の調剤を調合する方法であって、該活性化合物をヒマシ油と一緒に混合した後に該共溶媒を加えるか或は該活性化合物をヒマシ油と該共溶媒の混合物に溶解させることを特徴とする方法。 30

6. 上記第1項記載の調剤を調合するためのヒマシ油の使用。

フロントページの続き

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 特開平05-246893(JP,A)
特開平02-290820(JP,A)
特開昭60-112713(JP,A)
特開平02-286625(JP,A)
国際公開第89/003671(WO,A1)
特開昭64-068378(JP,A)
特開平05-194211(JP,A)
特開平07-149607(JP,A)
特開平07-173017(JP,A)
国際公開第96/038165(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/00
A61K 47/44
BIOSIS(STN)
CAplus(STN)
EMBASE(STN)
MEDLINE(STN)