

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年3月12日 (12.03.2009)

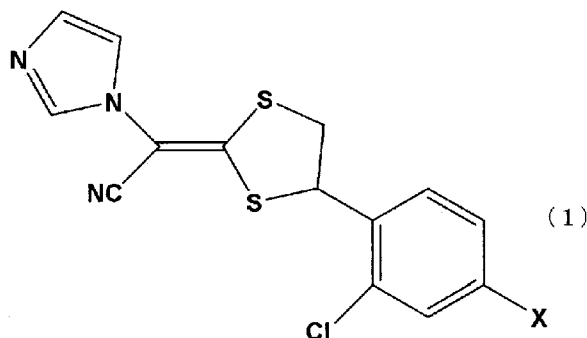
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/031642 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4178 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 17/08* (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) *A61P 31/10* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/066056
- (22) 国際出願日: 2008年9月5日 (05.09.2008)
- (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2007-229619 2007年9月5日 (05.09.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社ポーラファルマ (POLA PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1410031 東京都品川区西五反田8-9-5 Tokyo (JP). 日本農薬株式会社 (NIHON NOHYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038236 東京都中央区日本橋1丁目2番5号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 増田 孝明 (MASUDA, Takaaki) [JP/JP]; 〒2440812 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 株式会社ポーラファルマ 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 小林 直子 (KOBAYASHI, Naoko) [JP/JP]; 〒2440812 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 株式会社ポーラファルマ 戸塚研究所内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI, Yoshiyuki et al.); 〒1030004 東京都中央区東日本橋3丁目4番10号 アクロポリス21ビル6階 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, JP, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
 — 国際調査報告書

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 医薬組成物



(57) Abstract: Disclosed is an antifungal agent for external application, which is characterized by containing a compound represented by the general formula (1) below, 50-95% by mass of an alcohol, and 0.1-35% by mass of water and/or an anionic surfactant. X is a halogen or H. General formula (1)

(57) 要約: 一般式(1)で示される化合物と、アルコールを50~95質量%と、水及び/又はアニオン性界面活性剤を0.1~35質量%と、を含有することを特徴とする、抗真菌用外用剤。X=ハロゲンまたはH 一般式(1)

WO 2009/031642 A1

明 細 書

医薬組成物

技術分野

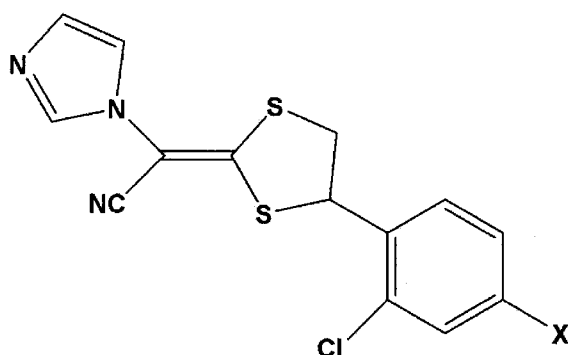
[0001] 本発明は皮膚外用剤に関し、具体的には抗真菌用外用剤に関する。

背景技術

[0002] 水虫、カンジダ症などの真菌が原因となる疾患に対して、ビフォナゾール、ブテナフィン、テルビナフィンなどの薬剤が開発され、皮膚外用医薬として処方されている。

[0003] これらのうち、特に有望なものとしては、抗真菌活性をもつ新規イミダゾール化合物として、近年、真菌に由来する疾患の治療期間を短縮できる作用を有する一般式(1)で示される化合物、取り分け、光学活性体であるルリコナゾールが例示できる(特許第3278738号公報を参照)。かかる化合物は、爪真菌症にも有用であり、爪真菌症用の製剤も既に知られている(例えば、国際公開第03/105841号パンフレットを参照)。即ち、一般式(1)で示される化合物は、真菌症に対して広汎に用いることのできる(抗真菌作用を有する)有用な有効成分であると言える。

[0004] [化1]



X = ハロゲンまたはH

一般式 (1)

[0005] 一般に抗真菌剤が白癬(足白癬、体部白癬もしくは股部白癬)、カンジダ症(間擦疹もしくは指間びらん症)、癬風または脂漏性皮膚炎等の治療に用いられていることは知られているが、脂漏性皮膚炎に用いる製剤は、適用する部位が頭髮近辺の頭

皮であり、その使用量が体部の真菌症、手足部の真菌症に比して多くなるため、メチルエチルケトンといった溶剤は、刺激発現可能性と引火性などの問題から、使用が限定される状況にある。そのため、刺激などの副作用がなく、容易に投与できる製剤が求められていた。さらに、抗真菌作用についての効果を確保するためには、製剤に薬物が十分に溶解され、一相の溶液形態であることが好ましい。一般式(1)で示される化合物においては、水への溶解性が制限されているため、該化合物の溶解性を損なわず、一相の溶液形態の製剤化をどのように行うかが課題の一つになっている。

[0006] 一方、抗真菌剤の原薬の安定性向上のため、様々な検討が行われている。特に、分子内に不斉炭素のあるものについては、溶解性に加えて、立体構造の維持が重要な課題となる。これは、溶解状態では立体構造の変化が起こりやすい場合も存し、このような対応の一つとして、例えば、糖類の添加(特開2000-169372号公報を参照)及びpHの調整(特開平06-065076号公報を参照)などが行われている。その他、ポリエチレングリコールによりイミダゾール誘導体が容易に溶解し、安定性が良好であることも知られている(特開平05-070351号公報を参照)。しかしながら、このような立体構造の維持性に一定の法則はなく、立体構造の維持が出来ること自体がレアケースであると言える。また、このような組合せも偶発的に見つけ出されているのが現状である。一般式(1)で示される化合物を含有する製剤に於いて、該化合物の立体構造の維持が問題になるのか否かは全く知られていなかったし、このような立体構造の維持がどのようにしたらないうるかも知られていない。このような背景下、一般式(1)で示される化合物に適合した安定性の確保手段は薬事行政上求められている。

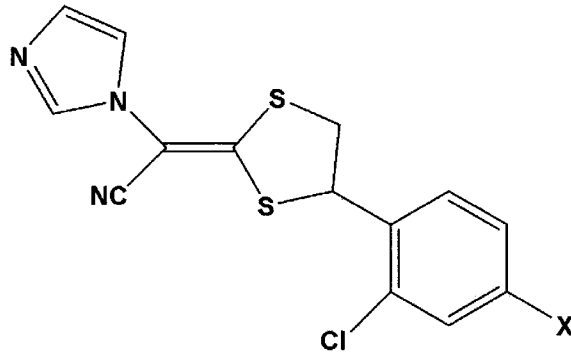
[0007] 更に、エタノールに代表されるアルコールや水は製剤化の上では汎用される媒体成分であり、これらの成分は、有効成分の安定性に対しては加水分解などの原因ともなることがあることは知られているが、特定の混合比に於いて、安定性に好ましく寄与することは全く知られていなかった。又、ドデシル硫酸ナトリウムのようなアニオン性界面活性剤については、界面活性作用や薬剤透過性促進作用は知られていたが、前記安定性への寄与はやはり全く知られていない。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、この様な状況下為されたものであり、一般式(1)で示される化合物を含有する性状も含めた安定な製剤を提供することを課題とする。

[化2]



X = ハロゲンまたはH

一般式(1)

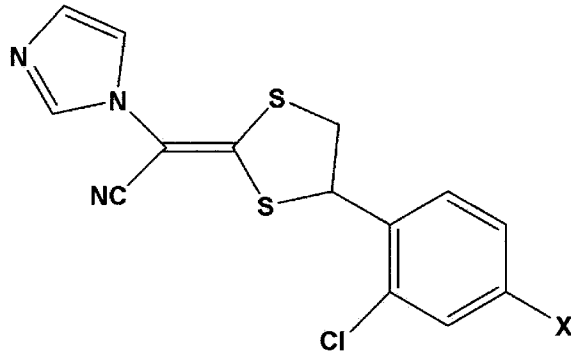
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、一般式(1)で示される化合物を含有する性状も含めた安定な製剤を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、一般式(1)で示される化合物の製剤に於いて、立体構造の維持性が一つの課題であり、かかる立体構造の維持性に係わる安定性が、アルコールに溶解して特定の比率の水を加えることにより、向上することが明らかとなった。この様なアルコールと水の質量の比は、アルコール50～95質量%の範囲に対し、水が0.1～35質量%である。尚、この様な製剤系は、一相の溶液形態を取ることが好ましい。

かかる知見により、本発明者らは、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示す通りである。

[0010] (1) 1) 一般式(1)で示される化合物と、2) アルコールを50～95質量%と、3) 水及び／又はアニオン性界面活性剤を0.1～35質量%と、を含有することを特徴とする、抗真菌用外用剤。

[0011] [化3]



X=ハロゲンまたはH

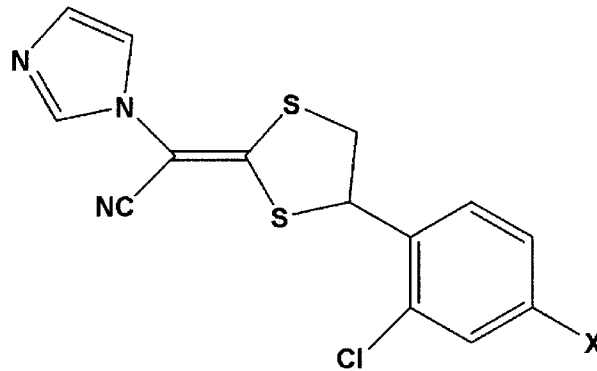
一般式(1)

- [0012] (2)一般式(1)で示される化合物がルリコナゾールであることを特徴とする、(1)に記載の抗真菌用外用剤。
- [0013] (3)一相の溶液形態であることを特徴とする、(1)または(2)に記載の抗真菌用外用剤。
- [0014] (4)アルコールを除く引火性溶媒を実質的に含有しないことを特徴とする、(1)～(3)のいずれかに記載の抗真菌用外用剤。
- [0015] (5)適用される疾患が白癬(足白癬、体部白癬もしくは股部白癬)、カンジタ症(間擦疹もしくは指間びらん症)、癬風または脂漏性皮膚炎であることを特徴とする、(1)～(4)のいずれかに記載の抗真菌用外用剤。
- [0016] (6)適用される疾患が脂漏性皮膚炎であることを特徴とする、(5)に記載の抗真菌用外用剤。

発明の効果

- [0017] 本発明により一般式(1)で示される化合物が安定して存在する製剤を提供することが出来る。かかる製剤は脂漏性皮膚炎に有用に用いることが出来る。

- [0018] [化4]



X = ハロゲンまたはH

一般式 (1)

発明を実施するための最良の形態

[0019] 本発明の抗真菌用外用剤は、一般式(1)で示される化合物と、エタノール等のアルコールを50～95質量%と、水を0.1～35質量%と、を含有することを特徴とする。

尚、水は一部乃至は全部がアニオン性界面活性剤で置換されても良い。

一般式(1)で示される化合物のXがハロゲンである場合には、ハロゲンとして塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子及びフッ素原子が好ましく例示でき、塩素であることが特に好ましい。

また、一般式(1)で示される化合物の抗真菌外用剤組成物全量に対する含有量は0.01～20質量%であることが好ましく、0.1～10質量%であることが特に好ましい。

[0020] エタノールに代表されるアルコールは該化合物を溶解するため、抗真菌用外用剤全重量に対して50～95質量%含有することが好ましく、さらに70～90質量%含有されることがより好ましい。これはアルコール含量が少ないと該化合物が十分溶解しない場合が存し、また経時的に該化合物が析出する可能性もあるためである。そのため、一相の溶液形態を呈するためには前記の含有量が特に好ましい。

[0021] 又、エタノール以外のアルコールとしては、水と任意の割合で混合可能なものが好ましく、具体的には、2-プロパノール、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、グリセリン、ポリプロピレングリコールなどの

多価アルコールが好適に例示できる。これらのエタノール以外のアルコールを用いる場合には、エタノールと併用することが好ましく、エタノールがアルコールの内の50質量%以上含まれる様に併用する形態が特に好ましい。これらのエタノール以外のアルコールから選択される1種乃至は2種以上でエタノールの一部、特に半量を上回らない一部を置換して使用する形態が好ましいといえる。なお、本願発明でいう一相の溶液とは、相溶した液状物質で、白濁を認めず、偏光下で液晶も微細結晶も認められないものをいう。

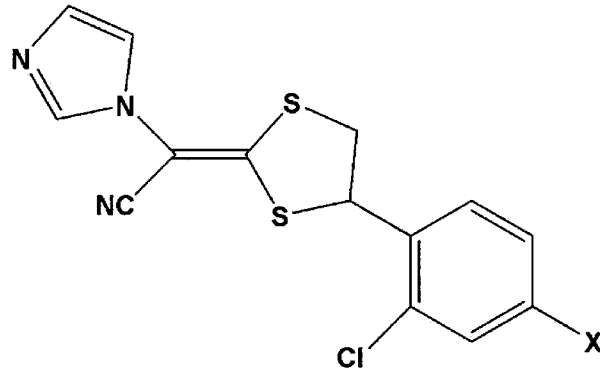
[0022] 反対にアルコール含有量を多くしすぎると処方自由度を損なう場合が存する。また、水を加えることにより、製剤中の該化合物の経時的な変化、例えば、一般式(2)で示されるS-E体、一般式(3)で示されるZ体といった立体構造の変化した化合物への変化、特にS-E体への変化を抑えることが出来、その効果が得られるには、抗真菌外用剤全重量に対する水の割合が0.1~35質量%であることが好ましく、1~30質量%がより好ましく、他の水性の増粘剤などを含有しゲル製剤として使用する場合には、抗真菌外用剤全重量に対して5~35質量%であることが好適に例示でき、10~30質量%であることが更に好ましい。

[0023] このような、一般式(1)で示される化合物の立体構造の安定性を向上させる成分としては、水以外にドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシエチレン(4)ラウリルリン酸ナトリウムなどのアニオン性界面活性剤が存し、このような成分を水に代えて用いることも可能であるが、爪以外の部分においては、かかる成分は刺激を発現する可能性が存するので、本願発明では、このような成分を用いずに水のみを用いることが好ましい。また、本発明の皮膚外用剤においては、乳化系を採用することもできるが、溶剤としてのエタノールなどのアルコールを用いることによる皮膚透過能のよさを生かすために、本発明の皮膚外用剤は一相の溶液形態であることが好ましい。

[0024] 本願発明の抗真菌外用剤における、水とアルコールの含有量の比は質量比で1:99~4:6が好ましく、5:95~3:7がより好ましく、1:7~3:5が特に好ましい。また、本願発明の抗真菌外用剤に、アニオン性界面活性剤を含有させる場合には、アニオン性界面活性剤とアルコールの含有量の好ましい比は、1:99~4:6である。また、本願発明の抗真菌外用剤に水とアニオン性界面活性剤を含有させる場合、水とアニ

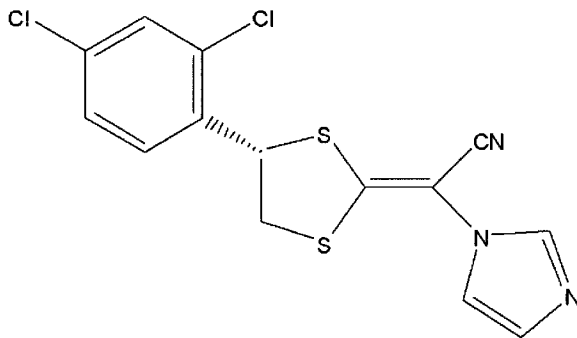
オン性界面活性剤との比が、20:1～1:1となるように水とアニオン性界面活性剤とを含有させることが好ましい。

[0025] [化5]



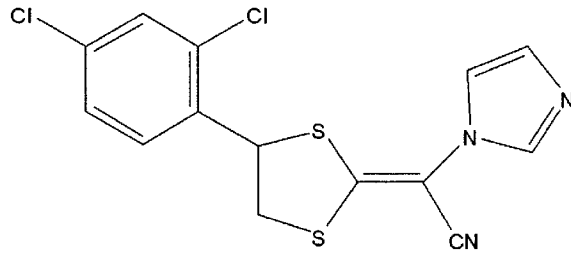
X=ハロゲンまたはH
一般式(1)

[0026] [化6]



一般式(2)

[0027] [化7]



一般式 (3)

[0028] 本発明の抗真菌用外用剤においては、上記成分以外に、通常皮膚外用剤で使用される任意成分を含有することが出来る。この様な任意成分としては、例えば、マカデミアナッツ油、アボガド油、トウモロコシ油、オリーブ油、なたね油、ゴマ油、ヒマシ油、サフラワー油、綿実油、ホホバ油、ヤシ油、パーム油、液状ラノリン、硬化ヤシ油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油、ミツロウ、キャンデリラロウ、カルナウバロウ、イボタロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬質ラノリン、ホホバロウ等のオイル、ワックス類；流動パラフィン、スクワラン、プリスタン、オゾケライト、パラフィン、セレシン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類；オレイン酸、イソステアリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、ウンデシレン酸等の高級脂肪酸類；オレイルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オクチルドデカノール、ミリスチルアルコール、セトステアリルアルコール等の高級アルコール等；イソオクタン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、イソステアリン酸ヘキシルデシル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバチン酸ジ-2-エチルヘキシル、乳酸セチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタンエリトリット等の合成エステル油類；アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン等の変性ポリシロキサン等の前記のシリコーンに分類されないシリコーン油等の油剤類；塩化ステアリルトリメチルアン

モニウム、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミノオキサド等のカチオン界面活性剤類;イミダズリン系両性界面活性剤(2-ココイル-2-イミダズリニウムヒドロキサド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩等)、ベタイン系界面活性剤(アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン等)、アシルメチルタウリン等の両性界面活性剤類;ソルビタン脂肪酸エステル類(ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノラウレート、セスキオレイン酸ソルビタン等)、グリセリン脂肪酸類(モノステアリン酸グリセリン等)、プロピレングリコール脂肪酸エステル類(モノステアリン酸プロピレングリコール等)、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POEソルビタン脂肪酸エステル類(POEソルビタンモノオレエート、モノステアリン酸ポリオキエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン等)、POEソルビット脂肪酸エステル類(POEソルビットモノラウレート等)、POEグリセリン脂肪酸エステル類(POEグリセリンモノイソステアレート等)、POE脂肪酸エステル類(ポリエチレングリコールモノオレエート、POEジステアレート等)、POEアルキルエーテル類(POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POE2-オクチルドデシルエーテル等)、POEアルキルフェニルエーテル類(POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等)、プルロニック型類、POE・POPアルキルエーテル類(POE・POP2-デシルテトラデシルエーテル等)、テトロニック類、POEヒマシ油・硬化ヒマシ油誘導体(POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油等)、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルグルコシド等の非イオン界面活性剤類;ピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸、乳酸ナトリウム等の保湿成分類;燐酸、クエン酸等のpH調整剤;表面を処理されていても良い、マイカ、タルク、カオリン、合成雲母、硫酸バリウム等の粉体類;表面を処理されていても良い、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛の無機顔料類;表面を処理されていても良い、雲母チタン、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス等のパール剤類;レーキ化されていても良い赤色202号、赤色228号、赤色226号、黄色4号、青色404号、黄色5号、赤色505号、赤色230号、赤色223号、橙色201号、赤色213号、黄色204号、黄色203号、青色1号、緑色201号、紫色201号、赤色204号等の有機色素類;ポリエチレン末、ポリメタクリル酸メチル、ナイロン粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー等の有機粉体類;パラアミノ安息香酸系紫外線吸収

剤;アントラニル酸系紫外線吸収剤;サリチル酸系紫外線吸収剤;桂皮酸系紫外線吸収剤;ベンゾフェノン系紫外線吸収剤;糖系紫外線吸収剤;2-(2'-ヒドロキシ-5'-*t*-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、4-メトキシ-4'-*t*-ブチルジベンゾイルメタン等の紫外線吸収剤類;エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類;ビタミンA又はその誘導体、ビタミンB₆塩酸塩、ビタミンB₆トリパルミテート、ビタミンB₆ジオクタノエート、ビタミンB₂又はその誘導体、ビタミンB₁₂、ビタミンB₁₅又はその誘導体等のビタミンB類;α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミンD類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン、ピロロキノリンキノン等のビタミン類等;ベンジルアルコール、トリアセチン、クロタミトン、炭酸プロレン等炭酸ジエステル、サリチル酸エチレングリコールなどの溶剤などが好ましく例示できる。

[0029] 本発明の抗真菌用外用剤を脂漏性皮膚炎に適用する場合には、液だれにより、適用部位以外に薬剤が散逸しないように、適度の粘度を有することが好ましく、この為には、カルボキシメチルセルロース、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、エチルセルロース等のセルロース系増粘剤、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、アクリル樹脂アルカノールアミン液、ポリビニルピロリドン、アルキル変性されていても良いカルボキシビニルポリマー等のゲル化剤を含有させることが好ましい。かかるゲル化剤の好ましい含有量は、総量で抗真菌用外用剤全量に対して、0.01~5質量%であり、より好ましくは0.1~2.5質量%である。これは少なすぎると液だれ防止効果を奏さない場合が存し、多すぎると好ましい態様である一相の溶液形態を損なう場合が存するためである。

[0030] また、本発明の抗真菌用外用剤においては、溶剤の内メチルエチルケトンやN-メチル-2-ピロリドンなどのエタノールに代表されるアルコールを除く引火性溶媒は含有することもできるが、その含有量は抗真菌用外用剤全量に対し、1質量%以下であることが好ましく、実質的に含有しないことがより好ましい。これはこの様な溶剤が存しなくとも、本願発明の抗真菌用外用剤の構成では一相の溶液形態が実現可能であり、前記溶剤の持っている刺激発現可能性、引火性などのネガティブな要素を排除出来るためである。本願発明でいう引火性溶媒は、消防法で定める特殊引火物や

第一石油類のことを指す。

[0031] 本発明の抗真菌用外用剤は、前記の必須成分、好ましい成分、任意成分などを常法に従って処理することにより製造することが出来るが、例えば、後記の実施例に示すような手順で製造することが好ましい。この様に製造された本発明の抗真菌用外用剤は、医薬部外品を包含する化粧品、皮膚外用医薬組成物、皮膚外用雑貨等に適用されるが、抗真菌用皮膚外用医薬に適用されることが特に好ましい。抗真菌用外用剤としては、適用部位が広汎で刺激を感じやすい部位に投与される脂漏性皮膚炎用の皮膚外用医薬に適用することが、その特性をより生かすことが出来るので好ましいが、体部白癬などの体部の真菌症や、足白癬などの手足部の真菌症や、爪白癬などの爪真菌症にも有効に適用できるので、この様な真菌症への適用も本発明の技術的範囲に属する。

[0032] 以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

実施例 1

[0033] ルリコナゾールに適当量のエタノールを加え溶解させた。これにモノステアリン酸POE(20)ソルビタン(「ニッコールTS-10MV」;日本サーファクタント工業株式会社製)を徐々に加え、さらに水を加え均一化した(表1)。これを皮膚外用剤Aとし、コントロールとして皮膚外用剤Aの水の代わりにエタノールを加えたものを皮膚外用剤Bとした。

[0034] [表1]

成分	質量%
ルリコナゾール	1.2
モノステアリン酸POE(20)ソルビタン	7.5
水	23.3
エタノール	6.8
計	100

[0035] 製剤の形態:一相で均質に溶解していることを目視で確認。

この製剤の刺激感は認められなかった。

[0036] 皮膚外用剤A及び皮膚外用剤Bの保存条件60°Cにおける調製後1週間までのルリコナゾールの経時的安定性を評価した。ルリコナゾールの立体構造が変化したS-E体の定量はHPLC(島津製作所製 LC-20AD、HPLC条件:カラム;CHIRALC EL OD-RH 4.6×150mm、カラム温度;35°C、移動相;メタノール/1.8%ヘキサフルオロリン酸カリウム水溶液の混液(83:17、v/v)、流速;0.56mL/min.、検知;295nm)により実施した。また、Z体及びその他の類縁物質の定量はHPLC(Agilent Technologies製 Agilent1100、HPLC条件:カラム;Inertsil ODS-2 4.6×150mm、カラム温度;40°C、移動相;0.13%1-ウンデカンスルホン酸ナトリウム混液(水/アセトニトリル/酢酸(100)(54:45:1、v/v/v))溶液、流速;1.0mL/min.、検知;295nm)により実施した。測定結果を表2に示した。

[0037] [表2]

表 2

保存期間	皮膚外用剤 A			皮膚外用剤 B		
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)
開始時	0.13	0.00	0.00	0.15	0.00	0.00
1 週間	0.88	0.07	0.05	4.48	0.18	0.31

実施例 2

[0038] 実施例1と同様にルリコナゾールをエタノールに溶解させ、モノオレイン酸POE(20)ソルビタン(「ニッコールTO-10MV」;日本サーファクタント工業株式会社製)を徐々に加え、さらに水を加え均質化し、皮膚外用剤Cを調製した。また、コントロールとして皮膚外用剤Cの水の代わりにエタノールを加えたものを皮膚外用剤Dとした。

[0039] [表3]

表 3

皮膚外用剤Cの処方

成分	質量%
ルリコナゾール	1.2
モノオレイン酸POE (20) ソルビタン	9.3
水	23.3
エタノール	66.2
計	100

[0040] 製剤の形態:一相で均質に溶解していることを目視で確認

この製剤の刺激感は認められなかった。

[0041] 皮膚外用剤C及び皮膚外用剤Dの保存条件60°Cにおける調製後1週間までのルリコナゾールの経時的安定性を評価した。類縁物質の定量は実施例1と同様の分析条件でHPLCにより実施した。測定結果を表4に示した。

[0042] [表4]

表 4

保存期間	皮膚外用剤C			皮膚外用剤D		
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)
開始時	0.14	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00
1週間	0.46	0.05	0.05	2.69	0.11	0.31

実施例 3

[0043] 実施例1と同様にルリコナゾールをエタノールに溶解させ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40(「ニッコールHCO-40」;日本サーファクタント工業株式会社製)を徐々に加え、さらに水を加え均質化し、皮膚外用剤Eを調製した。また、コントロールとして皮膚外用剤Eの水の代わりにエタノールを加えたものを皮膚外用剤Fとした。

[0044] [表5]

表 5

皮膚外用剤Eの処方

成分	質量%
ルリコナゾール	1.2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40	1.4
水	23.7
エタノール	73.7
計	100

[0045] 製剤の形態:一相で均質に溶解していることを目視で確認

この製剤の刺激感は認められなかった。

[0046] 皮膚外用剤E及び皮膚外用剤Fの保存条件60°Cにおける調製後1週間までのルリコナゾールの経時的安定性を評価した。類縁物質の定量は実施例1と同様の分析条件でHPLCにより実施した。測定結果を表6に示した。

[0047] [表6]

表 6

保存期間	皮膚外用剤E			皮膚外用剤F		
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)
開始時	0.13	0.00	0.00	0.13	0.00	0.00
1週間	0.28	0.04	0.04	0.57	0.05	0.00

実施例 4

[0048] 実施例1と同様にルリコナゾールをエタノールに溶解させ、ポリエチレングリコール200(「PEG-200」;東邦化学工業株式会社製)を徐々に加え、さらに水を加え均質化し、皮膚外用剤Gを調製した。また、コントロールとして皮膚外用剤Gの水の代わりにエタノールを加えたものを皮膚外用剤Hとした。

[0049] [表7]

表 7

皮膚外用剤Gの処方

成分	質量%
ルリコナゾール	1.2
ポリエチレングリコール200	18.5
水	17.3
エタノール	63
計	100

[0050] 製剤の形態:一相で均質に溶解していることを目視で確認

この製剤の刺激感は認められなかった。

[0051] 皮膚外用剤G及び皮膚外用剤Hの保存条件60°Cにおける調製後1週間までのルリコナゾールの経時的安定性を評価した。類縁物質の定量は実施例1と同様の分析条件でHPLCにより実施した。測定結果を表8に示した。

[0052] [表8]

表 8

保存期間	皮膚外用剤G			皮膚外用剤H		
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)
開始時	0.13	0.00	0.00	0.14	0.00	0.00
1週間	0.22	0.04	0.00	0.69	0.04	0.00

実施例 5

[0053] 実施例1と同様にルリコナゾールをエタノールに溶解させ、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910(「メトローズ60SH-4000」;信越化学工業株式会社製)を徐々に加えて均質分散化し水を加え全質量に対する水の含有量を23.6質量%としたものを皮膚外用剤Iとし、17.9質量%のものを皮膚外用剤Jとした。また、コントロールとして皮膚外用剤Jの水の代わりにエタノールを加えたものを皮膚外用剤Kとした。

[0054] [表9]

表 9

皮膚外用剤 I の処方

成分	質量%
ルリコナゾール	1.2
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	1.2
水	23.6
エタノール	74
計	100

製剤の形態:一相で均質に溶解していることを目視で確認

この製剤の刺激感は認められなかった。

[0055] 皮膚外用剤I、皮膚外用剤J及び皮膚外用剤Kの保存条件60°Cにおける調製後1週間までのルリコナゾールの経時的安定性を評価した。類縁物質の定量は実施例1と同様の分析条件でHPLCにより実施した。測定結果を表10に示した。

[0056] [表10]

表 10

保存期間	皮膚外用剤 I			皮膚外用剤 J		
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)
開始時	0.14	0.00	0.00	0.15	0.02	0.00
1週間	2.83	0.12	0.07	3.78	0.16	0.03
保存期間	皮膚外用剤 K					
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)			
開始時	0.18	0.00	0.00			
1週間	9.08	0.44	0.22			

実施例 6

[0057] 実施例1と同様にルリコナゾールをエタノールに溶解させ、ドデシル硫酸ナトリウム(「ニッコールSLS」;日光ケミカルズ株式会社製)を徐々に加えて均質分散化したものを皮膚外用剤Lとした。また、コントロールとして皮膚外用剤Lのドデシル硫酸ナトリウムの代わりにエタノールを加えたものを皮膚外用剤Mとした。

[0058] [表11]

表 1 1

皮膚外用剤Lの処方

成分	質量%
ルリコナゾール	1.2
ドデシル硫酸ナトリウム	2
エタノール	96.8
計	100

[0059] 皮膚外用剤L及び皮膚外用剤Mの保存条件60°Cにおける調製後1週間までのルリコナゾールの経時的安定性を評価した。類縁物質の定量は実施例1と同様の分析条件でHPLCにより実施した。測定結果を表12に示した。

[0060] [表12]

表 1 2

保存期間	皮膚外用剤L			皮膚外用剤M		
	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)	S-E体 (%)	Z体 (%)	その他の類縁物質 (%)
開始時	0.13	0.00	0.00	0.17	0.02	0.00
1週間	0.66	0.05	0.00	1.45	0.09	0.00

[0061] これらの結果より、皮膚外用剤中にエタノールに代表されるアルコールでルリコナゾールを溶解し、水等を加えることで一相の溶液あるいはゲル製剤が調製でき、水等を配合しないときに比べてルリコナゾールの立体構造が異なるS-E体やZ体の増加を抑えられることが明らかとなった。

実施例 7

[0062] 下記の処方に従って、実施例6と同様に操作して皮膚外用剤Nを作成した。60°Cで1週間保存後、S-E体量を前記の手技で計測したところ、S-E体のピークはトレース程度あった。同様の効果が見られることが判る。

[0063] [表13]

表 1 3

成分	質量%
エタノール	35.4
水	17.4
2-プロパノール	4.6
ルリコナゾール	1.2
計	100

実施例 8

[0064] 下記の処方に従って、実施例7と同様に操作して皮膚外用剤Oを作成した。60°Cで1週間保存後、S-E体量を前記の手技で計測したところ、S-E体のピークはトレース程度あった。同様の効果が見られることが判る。

[0065] [表14]

表 1 4

成分	質量%
エタノール	64.6
水	23.3
2-エチル-1,3-ヘキサジオール	10.9
ルリコナゾール	1.2
計	100

実施例 9

[0066] 下記の処方に従って、実施例8と同様に操作して皮膚外用剤Pを作成した。60°Cで1週間保存後、その他の類縁物質の質量を前記の手技で計測したところ、相当するピークは認められなかった。同様の効果が見られることが判る。

[0067] [表15]

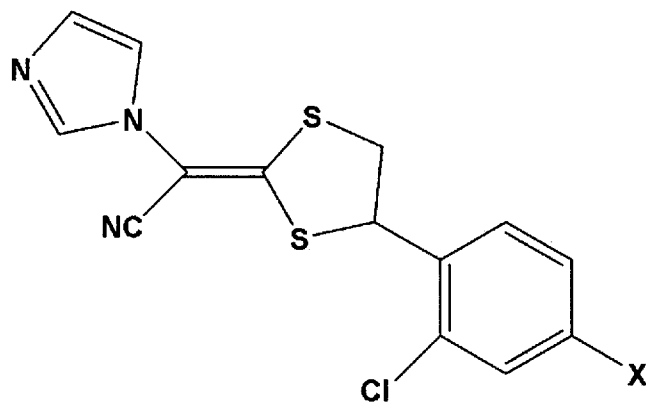
表 1 5

成分	質量%
エタノール	69.7
水	5.8
ポリプロピレングリコール2000	23.3
ルリコナゾール	1.2
計	100

産業上の利用可能性

[0068] 一般式(1)で示される化合物に一定範囲のエタノール等のアルコール及び水等を配合し、調製することにより、該化合物の製剤中の安定性を向上することが出来る。

[0069] [化8]



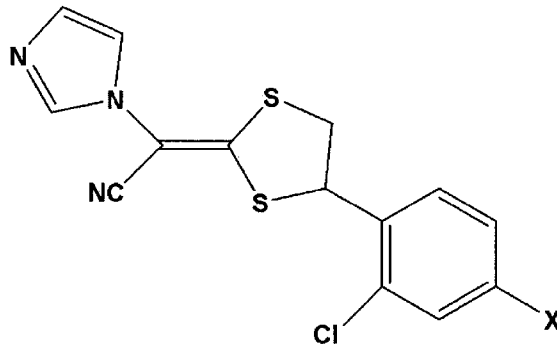
X = ハロゲンまたはH

一般式(1)

請求の範囲

- [1] 1)一般式(1)で示される化合物と、2)アルコールを50～95質量%と、3)水及び／又はアニオン性界面活性剤を0.1～35質量%と、を含有することを特徴とする、抗真菌用外用剤。

[化1]



X = ハロゲンまたはH

一般式(1)

- [2] 一般式(1)で示される化合物がルリコナゾールであることを特徴とする、請求項1に記載の抗真菌用外用剤。
- [3] 一相の溶液形態であることを特徴とする、請求項1または2に記載の抗真菌用外用剤。
- [4] アルコールを除く引火性溶媒を実質的に含有しないことを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の抗真菌用外用剤。
- [5] 適用される疾患が白癬(足白癬、体部白癬もしくは股部白癬)、カンジタ症(間擦疹もしくは指間びらん症)、癬風または脂漏性皮膚炎であることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗真菌用外用剤。
- [6] 適用される疾患が脂漏性皮膚炎であることを特徴とする、請求項5に記載の抗真菌用外用剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4178(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/08(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)

A61K31/4178, A61K9/08, A61K47/10, A61P17/00, A61P17/08, 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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS, EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X P, A	WO 2007/102242 A1 (Pola Pharma Inc.), 13 September, 2007 (13.09.07), Description, Par. Nos. [0012], [0014] to [0015], [0018], [0021] (Family: none)	1-3, 5 4, 6
X Y	JP 2005-154306 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 16 June, 2005 (16.06.05), Claims; Par. Nos. [0008] to [0010], [0030] (Family: none)	1, 3-5 2, 6

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
06 November, 2008 (06.11.08)

Date of mailing of the international search report
18 November, 2008 (18.11.08)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/066056

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2003/105841 A1 (Pola Chemical Industries Inc.), 24 December, 2003 (24.12.03), Claims; description, page 7, line 27 to page 10, line 8; page 12, line 5 to page 19, line 10 & AU 2003242238 A1 & EP 1537868 A1 & US 2005232879 A1	1-3,5 4,6
Y	JP 2002-193755 A (Sansho Seiyaku Co., Ltd.), 10 July, 2002 (10.07.02), Claims; Par. Nos. [0006] to [0020], [0024], [0028] to [0051] (Family: none)	5-6

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4178(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/08(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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4178, A61K9/08, A61K47/10, A61P17/00, A61P17/08, 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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2008年
日本国実用新案登録公報	1996-2008年
日本国登録実用新案公報	1994-2008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)

CA(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS, EMBASE(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 請求の範囲の番号
P, X P, A	WO 2007/102242 A1 (株式会社ポーラファルマ)2007.09.13, 明細書段落[0012], [0014]-[0015], [0018], [0021] (ファミリーなし)	1-3, 5 4, 6
X Y	JP 2005-154306 A (久光製薬株式会社)2005.06.16, 特許請求の範囲, 段落[0008]-[0010], [0030] (ファミリーなし)	1, 3-5 2, 6

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、一般的な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

06.11.2008

国際調査報告の発送日

18.11.2008

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 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)

佐々木 秀次

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

8930

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 請求の範囲の番号
X Y	WO 2003/105841 A1 (ポーラ化成工業株式会社)2003. 12. 24, 特許請求 の範囲, 明細書 7 頁 27 行-10 頁 8 行, 12 頁 5 行-19 頁 10 行 & AU 2003242238 A1 & EP 1537868 A1 & US 2005232879 A1	1-3, 5 4, 6
Y	JP 2002-193755 A (三省製薬株式会社)2002. 07. 10, 特許請求の範囲, 段落[0006]-[0020], [0024], [0028]-[0051] (ファミリーなし)	5-6