世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6
A61K 31/415

A1

(11) 国際公開番号 WO 95/11676

(43) 国際公開日 1995年5月4日 (04.05.95)

(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01810
(22) 国際出願日 1994年10月27日(27. 10. 94)

(30) 優先権データ
特願平5/272666 1993年10月29日(29. 10. 93) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
大正製薬株式会社
(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)〔JP/JP〕
〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1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)
西川 徹(NISHIKAWA, Tooru)〔JP/JP〕
田中重男(TANAKA, Shigeo)〔JP/JP〕
明石 敏(AKASHI, Toshi)〔JP/JP〕
〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号
大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)
(74) 代理人
弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo)
〒171 東京都豊島区高田3丁目24番1号
大正製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AU, CA, KR, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : LONG-ACTING ANTIFUNGAL O/W PREPARATION

(54) 発明の名称 持効性抗真菌o/w型製剤

(57) Abstract

To provide an antifungal drug of one-coating-a-day type which mainly comprises miconazole nitrate, etc., and the use of which serves to evade bother in applying preparations of multicoating-a-day type and to improve the effect of curing dermatomycosis. An antifungal O/W preparation of one-coating-a-day type which comprises: (A) 0.5-1.0 wt.% of one or more antifungal drugs selected from among miconazole nitrate, clotrimazole, econazole nitrate, tioconazole, sulconazole nitrate, and oxiconazole nitrate; (B) Polysorbate 60, propylene glycol, diisopropyl adipate and urea; and (C) a methyl acrylate/2-ethylhexyl acrylate copolymer resin emulsion.

（５７）要約

目的：硝酸ミコナゾール等を主薬とする１日１回塗布の抗真菌剤を提供することにより、１日数回製剤を塗布することによる煩わしさを解消させると共に、皮膚真菌症の治療効果を向上させる。

構成：（Ａ）硝酸ミコナゾール、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、チオコナゾール、硝酸スルコナゾール及び硝酸オキシコナゾールから選ばれる１種または２種以上の抗真菌薬０．５～１．０重量％、（Ｂ）ポリソルベート６０、プロピレングリコール、アジピン酸ジイソプロピル及び尿素並びに（Ｃ）アクリル酸メチル・アクリル酸－２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョンを配合した１日１回塗布型抗真菌ｏ／ｗ型製剤。

情報としての用途のみ
ＰＣＴに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にＰＣＴ加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BE	ベルギー	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルギナ・ファソ	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュー・ジーランド	VN	ヴィェトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

明　細　書

持効性抗真菌o／w型製剤

技術分野

本発明は、ある特定の抗真菌薬０．５～１．０重量％を主薬とする抗真菌o／w型製剤に関し、更に詳しくは１日１回の塗布でも充分な効果が得られる抗真菌o／w型製剤に関する。

背景技術

従来から、硝酸ミコナゾール、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、チオコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸オキシコナゾール（以下、硝酸ミコナゾール等と略することがある。）を主薬とする抗真菌剤は、みずむし、たむし等の皮膚真菌症の治療を目的として使用されているが、軟膏剤等の外用剤として使用されるため、患部へ塗布後、衣類との摩擦や発汗作用等により患部から除去され易く、そのため製剤を１日数回（多くは１日３回）塗布する必要があった。

しかしながら、上記製剤は日常生活を営みながら使用されることが多いため、１日数回製剤の塗布を継続することは実際上容易ではなく、そのことが製剤の治療効果を予期した程上げ得ない一因になっていた。

本発明の目的は、硝酸ミコナゾール等を主薬とする１日１回塗布の抗真菌剤を提供することにより、１日数回製剤を塗布することによる煩わしさを解消させると共に、皮膚真菌症の治療効果を向上させることにある。

発明の開示

本発明者らは鋭意研究を進めた結果、硝酸ミコナゾール等（好ましくは１．０重量％）を主薬とするある特定の組成物からなるo／w型製剤が、良好な皮膚付着性及び硝酸ミコナゾール等の角質内移行性を有することにより、前記課題を解決できることを見いだし、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

（Ａ）硝酸ミコナゾール、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、チオコナゾール、硝酸スルコナゾール及び硝酸オキシコナゾールから選ばれる１種または２種以上の抗真菌薬０．５～１．０重量％、

（Ｂ）ポリソルベート６０、プロピレングリコール、アジピン酸ジイソプロピル

及び尿素並びに

（Ｃ）アクリル酸メチル・アクリル酸－２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン

を配合した１日１回塗布型抗真菌ｏ／ｗ型製剤である。

本発明において、上記抗真菌薬の配合量は０．５～１．０重量％である。配合量が１．０重量％を上回ると皮膚刺激がでる。また、アクリル酸メチル・アクリル酸－２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョンまたはエチルセルロースの配合量は０．５～１０重量％であり、配合量が１０重量％を越えると使用感が悪くなる。

ここで、上記抗真菌薬のうちでは、硝酸ミコナゾールが最も好ましい。

本発明の抗真菌ｏ／ｗ型製剤は、通常用いられる方法（例えば１２改正日本薬局方に規定する方法など）に従って調製することができる。その剤形はクリーム剤（乳剤性軟膏剤）、ゲル剤、ローション剤、エアゾール剤などである。

本発明の抗真菌ｏ／ｗ型製剤には、この他必要に応じ、抗ヒスタミン剤（例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチペンジルなど）、鎮痒剤（例えば、クロタミトンなど）、局所麻酔剤（例えば、塩酸ジブカイン、リドカイン、塩酸リドカインなど）、抗酸化剤（例えば、ジブチルヒドロキシトルエン、ピロ亜硫酸ナトリウムなど）、ゲル化剤（カルボキシビニルポリマーなど）、金属封鎖剤（エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムなど）、ｐＨ調節剤（乳酸ナトリウムなど）、油成分（流動パラフィン、ステアリルアルコールなど）、溶媒など通常外用剤に配合する成分を、本発明の効果を損なわない範囲で加えることができる。

産業上の利用可能性

本発明により、みずむし、たむし等の皮膚真菌症の治療効果が高く、かつ１日数回製剤を塗布することによる煩わしさを解消させた硝酸ミコナゾール等配合抗真菌ｏ／ｗ型製剤を提供することが可能となった。しかも本発明の抗真菌ｏ／ｗ型製剤は使用感がよい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明する。

実施例1

以下の処方により各成分を加温、攪拌混合し、通常の乳化方法に従ってクリーム剤を得た。

成分	配合量（g）
硝酸ミコナゾール	1．0
リドカイン	2．0
クロタミトン	10．0
グリチルリチン酸二カリウム	0．5
ソルビタンモノステアレート	1．0
ポリソルベート60	5．0
自己乳化型グリセリンモノステアレート	21．0
プロピレングリコール	10．0
アジピン酸ジイソプロピル	2．0
尿素	3．0
アクリル酸メチル・アクリル酸－2－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン	2．5
ジブチルヒドロキシトルエン	0．05
メチルセルロース	0．15
精製水	全100

実施例2

以下の処方により各成分を加温、攪拌混合し、通常の乳化方法に従ってクリーム剤を得た。

成分	配合量（g）
硝酸ミコナゾール	1．0
クロタミトン	10．0
ポリソルベート60	2．0
ソルビタンモノステアレート	3．0
自己乳化型グリセリンモノステアレート	15．0

プロピレングリコール	１０．０
アジピン酸ジイソプロピル	５．０
尿素	５．０
ポリビニルピロリドン	６．０
精製水	全１００

実施例３

以下の処方により各成分を加温、撹拌混合し、通常の乳化方法に従ってクリーム剤を得た。

成分	配合量（ｇ）
硝酸エコナゾール	１．０
クロタミトン	５．０
塩酸ジブカイン	１．０
メチルシロキサン	０．１
アジピン酸ジイソプロピル	２．０
尿素	１０．０
ソルビタンモノステアレート	３．０
ポリソルベート６０	５．０
自己乳化型グリセリンモノステアレート	２５．０
流動パラフィン	５．０
メントール	１．０
プロピレングリコール	１０．０
アクリル酸メチル・アクリル酸－２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン	１０．０
ヒドロキシプロピルセルロース	０．３
精製水	全１００

比較例１

実施例１において、ポリソルベート６０、プロピレングリコール、アジピン酸

ジイソプロピル、尿素及びグリチルリチン酸二カリウムを配合しない他は実施例１と同様にしてクリーム剤を得た。

比較例２

実施例１において、アクリル酸メチル・アクリル酸－２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン、メチルポリシロキサン及びメチルセルロースを配合しない他は実施例１と同様にしてクリーム剤を得た。

比較例３

以下の処方により各成分を加温、撹拌混合し、通常の乳化方法に従ってクリーム剤を得た。

成分	配合量（ｇ）
硝酸ミコナゾール	１．０
流動パラフィン	１０．０
ステアリルアルコール	２０．０
ステアリン酸	３．０
パルミチン酸	３．０
セタノール	３．０
水酸化ナトリウム	０．２
精製水	全１００

試験例１［モルモット感染治療試験］

内田ら［Chemotherapy，第32巻，第11号，第842～854ページ（1984年）］の報告及び俵ら［真菌誌，第30巻，第４号，第266～272ページ（1989年）］の報告を参考にして試験を行った。

（供試動物）

ハートレー系雄性モルモット（７週齢，１群10匹）を試験に供した。

（接種菌液の調製）

サブロー寒天斜面培地で、白癬菌の１種であるTrichophyton mentagrophytes

＃81028を28℃、４週間以上培養した後、菌を斜面からかきとり、これを0.1% Tween 80添加滅菌生理食塩水及びガラスビーズ入りの三角フラスコに入れて振り混ぜ、分生子を遊離させた。この液を滅菌ガーゼで濾過して菌糸塊を除去し、これを接種菌液とした。この接種菌液の分生子数は、サブロー寒天平板で培養して測定した。

（感染方法及び接種菌量）

モルモットの背部皮膚を１カ所（約３×５cm）剃毛した。そこに調製した菌液を０．１ｍｌ（9.4×10^5分生子／感染局所）接種した。

（被験物質の用法，用量）

実施例１、比較例１及び比較例２で調製したクリーム剤それぞれ0.1ｇ（試料１～３）を１日１回，比較例３で調製したクリーム剤0.1ｇ（試料４）を１日３回患部に塗布した。

（試験方法）

白癬菌の感染３日後より被験物質の塗布を開始した。塗布は７日間連続して行った。モルモットをペントバルビタール系麻酔薬で麻酔死させた後、皮膚を剥離し、皮膚の１カ所当り、ほぼ均等な大きさの１０個の皮膚小片を切り出した（１群の皮膚小片数：皮膚小片１０個／匹×１０匹）。この皮膚小片を、cycloheximide 500μｇ／ｍｌ，mezlocillin 50μｇ／ｍｌ，sisomicin 50μｇ／ｍｌを含むサブロー寒天平板上に置き、２８℃で１４日間培養した。

（薬効評価）

被験物質の効果は、治療した皮膚局所の白癬菌陰性率により評価した。

すなわち、皮膚小片に白癬菌の集落が肉眼的に認められる場合を陽性，それが認められない場合を陰性と判定し、皮膚小片の数から各被験物質の白癬菌陰性率を求めた。

（結果）

表１に示す。

表1

被験物質	塗布回数	白鮮菌陰性率（%）
試料1	1日1回	93
試料2	1日1回	53
試料3	1日1回	61
試料4	1日3回	88

請求の範囲

（１）

（Ａ）硝酸ミコナゾール、クロトリマゾール、硝酸エコナゾール、チオコナゾール、硝酸スルコナゾール及び硝酸オキシコナゾールから選ばれる１種または２種以上の抗真菌薬０．５～１．０重量％、

（Ｂ）ポリソルベート６０、プロピレングリコール、アジピン酸ジイソプロピル及び尿素並びに

（Ｃ）アクリル酸メチル・アクリル酸－２－エチルヘキシル共重合樹脂エマルジョン

を配合した１日１回塗布型抗真菌ｏ／ｗ型製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP94/01810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^6 A61K31/415

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)

Int. Cl^6 A61K31/415

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-90023 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), April 16, 1991 (16. 04. 91), Claim, line 18, right column, page 1 to line 15, upper right column, page 2 and examples 1 to 4, (Family: none)	1
A	JP, A, 63-258814 (L'oreal), October 26, 1988 (26. 10. 88), Claims 1, 5, 8 to 11, line 5, upper left column to line 15, lower left column, page 3 & GB, A, 2202743	1
A	JP, A, 5-194219 (Bristol-Myers Squib Co.), August 3, 1993 (03. 08. 93), Claim, line 35, left column to line 23, right column, page 4, and example 6 & EP, A, 524602 & US, A, 5208015	1

☐ 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 document 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
January 18, 1995 (18. 01. 95)	February 7, 1995 (07. 02. 95)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/01810

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl[6] A61K31/415

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[6] A61K31/415

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

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）

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
A	JP, A, 3-90023（大正製薬株式会社）, 16. 4月. 1991（16. 04. 91）, クレーム, 第1頁右欄第18行－第2頁右上欄第15行, 及び実施例1－4（ファミリーなし）	1
A	JP, A, 63-258814（ロレアル）, 26. 10月. 1988（26. 10. 88）, クレーム1, 5, 8－11, 及び第3頁左上欄第5行－左下欄第15行＆GB, A, 2202743	1

☑ 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」先行文献ではあるが、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. 01. 95

国際調査報告の発送日
07.02.95

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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）
佐伯 とも子 印 4C 9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210（第2ページ）（1992年7月）

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
A	JP, A, 5-194219（ブリストルーマイヤーズ　スクイブ　カンパニー）， 3．8月．1993（03．08．93）， クレーム，第4頁左欄35行－右欄第23行，及び実施例6 &EP, A, 524602&US, A, 5208015	1