

(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
2016 年 9 月 1 日(01.09.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/136823 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/7008 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/055478
- (22) 国際出願日: 2016 年 2 月 24 日(24.02.2016)
- (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 2015-035545 2015 年 2 月 25 日(25.02.2015) JP
- (71) 出願人: 大正製薬株式会社(TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 菅原 謙(SUGAWARA Ken); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 藤原 佳子(FUJIWARA Keiko); 〒1708633 東京都豊島区高田 3 丁目 2 4 番 1 号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人セントクレスト国際特許事務所(CENTCREST IP ATTORNEYS); 〒1040031 東京都中央区京橋 2 - 8 - 2 1 喜久家ビル 9 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, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, 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, ST, 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))

(54) Title: IN-CONTAINER PREPARATION FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: 容器入り外用製剤

(57) Abstract: An in-container preparation for external use, the preparation being filled into a container having an innermost layer which is a layer containing a resin obtained by combining two or more resins selected from epoxy resin, phenolic resin and melamine resin, or a nylon resin selected from polyamide, polyimide and polyamide-imide, and the preparation containing at least one substance selected from glucosamine, glucosamine salt or a derivative of these substances.

(57) 要約: 最内層が、エポキシ樹脂、フェノール樹脂及びメラミン樹脂のうち少なくとも 2 つ以上を組み合わせてなる樹脂、又は、ポリアミド、ポリイミド及びポリアミドイミドのうち 1 つのナイロン系樹脂を含む層である容器に充填された、グルコサミン、グルコサミンの塩及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも 1 種を含有する外用製剤。



WO 2016/136823 A1

明 細 書

発明の名称： 容器入り外用製剤

技術分野

[0001] 本発明は容器入り外用製剤に関する。更に詳しくは、容器に充填された、グルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体を含む外用製剤の着色が抑制された安定な外用製剤に関するものである。

背景技術

[0002] グルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体はムコ多糖類の構成糖の1種で、動物の皮膚や軟骨、蟹やエビなどの甲殻類の殻のキチン等に含まれており、主に蟹やエビなどの甲殻類の殻から調製される。グルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体には、キチンを塩酸又は硫酸で加水分解して得られるグルコサミン塩酸塩やグルコサミン硫酸塩、キチンを酸で部分加水分解し、これにキチナーゼのような酵素を作用させて分解し、ヒドロキシル基をアセチルアミノ基に置換して得られるN-アセチルグルコサミンなどがある。これらの中でも特にN-アセチルグルコサミンは、加齢によって引き起こされるひざの痛みや肌の老化を防止する効果が期待されており、内服のサプリメントの他、外用製剤では化粧水などの液剤やゲル剤等の水性製剤が市販されている。これらの製剤はチューブ等の各種容器に充填して使用することが可能であり、例えば、特許文献1には、紙パックやプラスチック容器に充填された製剤にグルコサミンを配合してもよいことが記載されている。

[0003] また、従来、メイラード反応を抑制するための検討がなされており、液状経腸栄養組成物及びその着色抑制方法（特許文献2）、カルボニル化合物除去材（特許文献3）、飲食品のメイラード反応抑制方法（特許文献4）、といった技術が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2008-105992号公報

特許文献2：特開2013-23480号公報

特許文献3：国際公開第2009/113578号

特許文献4：特許第5466038号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0005] 本発明者らは、グルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体（以下、場合により「グルコサミン類」と総称する）を配合した外用製剤をフェノールブチラルが内面素材として使用された容器（チューブ等）に充填すると、経時的に製剤の変色が引き起こされることがあり、保存安定性が低下することを見出した。なお、特許文献1には、容器内でグルコサミン類が安定して存在するか否かについて何ら開示されていない。本発明は、容器に充填されたグルコサミン類含有外用製剤の経時的な着色を抑制し、安定な外用製剤（容器入り外用製剤）を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者らが上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、グルコサミン類を含有する外用製剤を、最内層が、エポキシ樹脂、フェノール樹脂及びメラミン樹脂のうち少なくとも2つ以上を組み合わせる樹脂（以下、場合により複合樹脂と総称する）、又は、ポリアミド、ポリイミド及びポリアミドイミドのうち1つのナイロン系樹脂を含む層である容器に充填することにより、経時的な着色を抑制できることを見出した。さらには、かかる組み合わせにより、グルコサミン類と容器の最内層に含まれる樹脂との反応が抑制され、安定性に優れたグルコサミン類外用製剤（容器入り外用製剤）が得られることを見出した。すなわち、本発明は、以下のとおりである。

（1）外用製剤が容器に充填されている容器入り外用製剤であって、

前記容器の最内層が、エポキシ樹脂、フェノール樹脂及びメラミン樹脂のうち少なくとも2つ以上を組み合わせる樹脂、又は、ポリアミド、ポリイミド及びポリアミドイミドのうち1つのナイロン系樹脂を含む層であり、

前記外用製剤が、グルコサミン、グルコサミンの塩及びこれらの誘導体か

ら選ばれる少なくとも1種を含有する、
容器入り外用製剤。

(2) 前記容器の最内層が、エポキシフェノール、エポキシフェノールメラミン又はポリアミドイミドから選ばれる1つの樹脂を含む層である、(1)に記載の容器入り外用製剤。

(3) 前記外用製剤の剤形がゲル剤又は液剤である、(1)又は(2)に記載の容器入り外用製剤。

(4) 前記外用製剤が、N-アセチルグルコサミン、グルコサミン硫酸塩及びグルコサミン塩酸塩から選ばれる少なくとも1種を含有している、(1)～(3)のいずれかに記載の容器入り外用製剤。

[0007] なお、グルコサミン類含有外用製剤の経時的な変色の主な原因の一つは、グルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体の有するアミノ基及び還元糖が分子同士でメイラード反応を引き起こすことにありと推察される。メイラード反応とは、1912年にL. C. Maillardにより発見された、アミノ酸と還元糖との非酵素的な縮合反応により褐色の色素が生成する糖化反応である。メイラード反応を大略すると、可逆的な付加及び転移反応を伴う前期段階と、不可逆的な酸化、脱離、加水分解、転移、縮合等を伴う後期段階とに分けられる。前期段階では、アミノ酸が有するアミノ基とグルコースなどの還元糖が有するカルボニル基とが非酵素的に反応してシッフ塩基を形成した後、中間体のエナミノールを経由し、アマドリ転移反応などによってアマドリ化合物を生成する。後期段階では、アマドリ化合物、アマドリ化合物より生成した α -ジカルボニル化合物及びシッフ塩基などの化合物が、更に分解反応、脂質過酸化反応、転移反応や縮合反応を経由して、終末糖化産物(AGEs: Advanced Glycation End Products)を生成する。これらの一連の反応により、医薬品、医薬部外品、化粧品、食品の色、香り、物性などが劣化するおそれがあると考えられている。なお、特許文献2～4には、グルコサミン類を含有する製剤の着色を抑制して製剤の保存安定性を維持することについては何ら開示されていない。

い。

発明の効果

[0008] 本発明により、製剤の経時的な着色が抑制された安定な、容器に充填されているグルコサミン類含有外用製剤の提供が可能となる。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明は、容器に充填されている外用製剤、すなわち容器入り外用製剤であって、容器と前記容器に充填されている外用製剤とからなる。前記容器内は前記外用製剤に隙間無く充たされていることが好ましいが、前記容器内に空所があってもよい。

[0010] 本発明に係る外用製剤（容器の内容物）は、グルコサミン、グルコサミンの塩及びこれらの誘導体（グルコサミン類）から選ばれる少なくとも１種を含有する。本発明に使用するグルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体は、合成物、発酵産物、及び、蟹、エビ等に由来するキチン分解産物のいずれも使用可能であり、その由来は特に限定されるものではない。グルコサミンは、化学式 $C_6H_{13}NO_5$ で示される化合物であり、前記グルコサミンの塩としては硫酸塩、塩酸塩などの塩類が挙げられ、前記誘導体としてはN－アセチルグルコサミンが挙げられる。このようなグルコサミン類としては、１種を単独で用いても２種以上を組み合わせ用いてもよい。中でも好ましくは、N－アセチルグルコサミン、グルコサミン硫酸塩及びグルコサミン塩酸塩から選ばれる少なくとも１種であり、特に好ましくはN－アセチルグルコサミンである。前記外用製剤全体に対するグルコサミンもしくはその塩又はこれらの誘導体の含有量（これらのうちの２種以上が含有される場合はそれらの合計含有量）は、好ましくは0.1～20質量%であり、より好ましくは0.1～10質量%であり、特に好ましくは1～10質量%である。

[0011] なお、本発明に係る外用製剤は上記の他に、タール系色素、酸化鉄等の着色顔料；パラベン、フェノキシエタノール等の防腐剤；ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、環状シリコン等のシリコン油；オリーブスクワラン、米スクワラン、米胚芽油、ホホバ油、ヒマシ油、紅花

油、オリーブ油、マカデミアナッツ油、ヒマワリ油等の植物油；ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、イソステアリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類；ステアリン酸、ミリスチン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、イソ型長鎖脂肪酸、アンテイソ型長鎖脂肪酸等の高級脂肪酸；リモネン、水素添加ビスアボロール等のテルペン類；トリカプリル・カプリン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸グリセリル、トリイソ型長鎖脂肪酸グリセリル、トリパルミチン酸グリセリル等のトリグリセリド；セチル硫酸ナトリウム、N-ステアロイル-L-グルタミン酸塩等の陰イオン界面活性剤；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン多価アルコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、多価アルコール脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、変性シリコーン、蔗糖エステル等の非イオン界面活性剤；テトラアルキルアンモニウム塩等の陽イオン界面活性剤；ベタイン型、スルホベタイン型、スルホアミノ酸型等の両性界面活性剤；レシチン、リゾフォスファチジルコリン、セラミド、セラプロシド等の天然系界面活性剤；酸化チタン、酸化亜鉛等の顔料；ジブチルヒドロキシルエン等の抗酸化剤；塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、硫酸ナトリウム、メタ珪酸ナトリウム、塩化カルシウム等の無機塩類；クエン酸ナトリウム、酢酸カリウム、琥珀酸ナトリウム、アスパラギン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ジクロロ酢酸、メバロン酸、グリチルリチン酸等の有機酸及びその塩；塩酸エタノールアミン、硝酸アンモニウム、塩酸アルギニン、ジイソプロピルアミン塩、尿素、デカルボキシカルノシン等の有機アミン類及びその塩；エデト酸等のキレート剤；キサンタンガム、カルボキシビニルポリマー、カラギーナン、ペクチン、アルキル変性カルボキシビニルポリマー、寒天、ヒプロメロース等の増粘剤（ゲル化剤）；水酸化カリウム、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン等の中和剤；ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸塩等の紫外線吸収剤；ジプロピレングリコール

、 1, 3 ブチレングリコール、グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、ジグリセリン、ラフィノース等の多価アルコール；各種アミノ酸、アスコルビン酸、ビオチン、トコフェロール等のビタミン類；及びアスコルビン酸硫酸エステル塩、アスコルビン酸燐酸エステル塩、ニコチン酸トコフェロール等のビタミン誘導体等を、本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。

[0012] 本発明に係る外用製剤の剤形としては、特に限定されず、例えば、ゲル剤、液剤、クリーム剤、ローション剤などが挙げられ、中でも特に好ましい剤形はゲル剤又は液剤である。これらの製剤は、常法により調製可能である。例えば液剤は、前記グルコサミン類を、水、エタノール、多価アルコール又はこれらの混液に溶解または分散させて調製することができる。また、このような液剤に適当な前記ゲル化剤を配合してゲル剤を調製することができる。

[0013] 本発明に係る容器としては、その最内層、すなわち、前記外用製剤（内容物）と接する層が、エポキシ樹脂、フェノール樹脂及びメラミン樹脂のうち少なくとも2つ以上を組み合わせる樹脂、又は、ポリアミド、ポリイミド及びポリアミドイミドのうち1つのナイロン系樹脂を含む層、のいずれかであれば特に制限はなく、目的に応じて形状や素材を適宜選択することができる。前記素材としては、前記最内層のみで形成された樹脂素材であってもよく、その他の層（例えば、ガスバリア層、接着層、表面保護層、中間層、遮光層等）が前記最内層の外側（最内層の内容物（外用製剤）に接する面と反対の面上）に積層されていてもよい。その他の層を形成する樹脂としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択した公知の樹脂が挙げられ、例えば、塩化ビニル系樹脂、 α -オレフィン系ポリマー（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン等）、ポリエステル系樹脂（例えば、PET、PBT、ポリアリレート等）、スチレン系樹脂（例えば、PS、AS樹脂、ABS樹脂等）等の熱可塑性樹脂などが挙げられる。また、前記容器としては、ある程度密封できるように蓋等を備えていることが好ましい。

[0014] エポキシ樹脂、フェノール樹脂及びメラミン樹脂のうち少なくとも2つ以上を組み合わせる樹脂（複合樹脂）としては、例えば、エポキシフェノール、エポキシフェノールメラミンなどが挙げられる。エポキシフェノール及びエポキシフェノールメラミンにおいては、エポキシ樹脂、フェノール樹脂、メラミン樹脂の比率を変えることで塗膜硬度を広い範囲で変えることができ、前記比率の制限はない。前記エポキシ樹脂としては、ビスフェノールA型、ノボラック型、環状脂肪族型が挙げられ、目的に応じて適宜使い分けてよい。

[0015] 前記ナイロン系樹脂は、ポリアミド、ポリイミド又はポリアミドイミドのいずれかである。前記ポリアミドとしては、例えば、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン610、ナイロン11、ナイロン12、透明ナイロンが挙げられる。前記ナイロン系樹脂としては、特にポリアミドイミドであることが好ましい。

[0016] 前記最内層に含まれる樹脂は化学合成品でもよく、市販品であってもよい。本発明に係る最内層に含まれる樹脂としては、好ましくはエポキシフェノール、エポキシフェノールメラミン又はポリアミドイミドである。

[0017] また、前記最内層としては、前記複合樹脂及び前記ナイロン系樹脂の他に、目的に応じて適宜選択した添加剤などが更に含有されていてもよい。前記添加剤としては、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択した公知の添加剤が挙げられるが、例えば、溶解補助剤、酸化防止剤、保湿剤、老化防止剤、劣化防止剤、紫外線吸収剤、金属錯体、光安定剤、抗菌・防腐剤、香料などが挙げられる。前記最内層としては、前記複合樹脂又は前記ナイロン系樹脂からなる層（すなわち、前記最内層における前記複合樹脂又は前記ナイロン系樹脂の含有量が100質量%）であることが好ましい。

実施例

[0018] 以下に、実施例、比較例及び試験例を示し、本発明を詳細に説明するが、本発明は、下記の例に限定されるものではない。

[0019] （実施例1）

精製水／イソプロパノール（質量比：2／1）混液にN－アセチルグルコサミン5質量部（調製後ゲル剤全質量に対して5質量％）、カルボキシビニルポリマー0.8質量部（調製後ゲル剤全質量に対して0.8質量％）、pH調節剤適量を添加して攪拌し、均一に溶解させた。精製水／イソプロパノール（質量比：2／1）混液で全量を100質量部（調製後ゲル剤全質量：100g）とし、ゲル剤を調製した。調製したゲル剤は最内層の樹脂がエポキシフェノールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にエポキシフェノールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、実施例1とした。

[0020] （比較例1）

実施例1の製法で調製したゲル剤を、最内層の樹脂がフェノールブチラールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にフェノールブチラールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、比較例1とした。

[0021] （試験例1）

実施例1及び比較例1で得られた容器入り外用製剤（チューブ入りゲル剤）の構成を表1に示す。なお、表1中の数値の単位は「質量部」であり、「全100」とは、他の成分と合わせた外用製剤の全量が100質量部となるように当該成分が含有されていることを示す（以下同じ）。

[0022] [表1]

成分名	実施例1	比較例1
N－アセチルグルコサミン	5	5
カルボキシビニルポリマー	0.8	0.8
pH調節剤	適量	適量
精製水／イソプロパノール(2/1)混液	全100	全100
充填容器	アルミ チューブ	アルミ チューブ
最内層の樹脂	エポキシ フェノール	フェノール ブチラール

[0023] 実施例１、比較例１の容器入り外用製剤は、６５℃で７日、１４日間保管後、容器内の外用製剤を透明なガラススクリー管に移し、その着色度合いを目視で観察した。また、同容器入り外用製剤の調製直後及びそれらを室温で７日、１４日間保管した場合についても、６５℃で保管後の製剤との比較のため、着色度合いを観察した。

(結果)

結果は表２に示した。比較例１では、６５℃で７日間保管後、外用製剤が褐色に着色した。それと比較して、実施例１では、６５℃で７日間保管後、外用製剤に着色はなかった。また、実施例１では、６５℃で１４日間保管後、外用製剤がわずかに褐色を帯びたものの、同条件で保管後の比較例１よりも外用製剤の着色が抑制された。また、室温で７日、１４日間保管した場合、外用製剤の着色は実施例１、比較例１ともに調製直後の製剤と変わらず着色はなかったが、６５℃で７日、１４日間保管した場合は、比較例１において室温保存の場合と比べて外用製剤の着色度合いが特に大きかった。

[0024] [表２]

保管条件	実施例１	比較例１
調製直後	わずかに白濁 透明	わずかに白濁 透明
６５℃７日保管	わずかに白濁 透明	褐色 透明
６５℃１４日保管	わずかに褐色 透明	褐色 透明

[0025] (調製例) ゲル剤

(実施例２)

精製水／イソプロパノール（質量比：１．３／１）混液にＮ－アセチルグルコサミン３質量部（調製後ゲル剤全質量に対して３質量％）、メチルスルホニルメタン５質量部（調製後ゲル剤全質量に対して５質量％）、サリチル酸メチル３質量部（調製後ゲル剤全質量に対して３質量％）、メントール５質量部（調製後ゲル剤全質量に対して５質量％）、プロピレングリコール１

0質量部（調製後ゲル剤全質量に対して10質量%）、カルボキシビニルポリマー0.8質量部（調製後ゲル剤全質量に対して0.8質量%）、粘ちょう化剤適量、安定化剤適量、香料適量を添加して、攪拌し均一に溶解させた。精製水／イソプロパノール（質量比：1.3／1）混液で全量を100質量部（調製後ゲル剤全質量：100g）とした。調製したゲル剤は最内層の樹脂がエポキシフェノールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にエポキシフェノールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、実施例2とした。

[0026] （実施例3）

実施例2の製法で調製したゲル剤を、最内層の樹脂がエポキシフェノールメラミンのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にエポキシフェノールメラミンからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、実施例3とした。

[0027] （実施例4）

実施例2の製法で調製したゲル剤を、最内層の樹脂がポリアミドイミドのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にポリアミドイミドからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、実施例4とした。

[0028] （比較例2）

実施例2の製法で調製したゲル剤を、最内層の樹脂がフェノールブチラルのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にフェノールブチラルからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、比較例2とした。

[0029] （試験例2）

実施例2、実施例3、実施例4、及び比較例2で得られた容器入り外用製剤（チューブ入りゲル剤）の構成を表3に示す。

[0030]

[表3]

成分名	実施例2	実施例3	実施例4	比較例2
N-アセチルグルコサミン	3	3	3	3
メチルスルホニルメタン	5	5	5	5
サリチル酸メチル	3	3	3	3
メントール	5	5	5	5
プロピレングリコール	10	10	10	10
カルボキシビニルポリマー	0.8	0.8	0.8	0.8
粘ちよう化剤	適量	適量	適量	適量
安定化剤	適量	適量	適量	適量
香料	適量	適量	適量	適量
精製水/イソプロパノール(1.3/1)混液	全100	全100	全100	全100
充填容器	アルミ チューブ	アルミ チューブ	アルミ チューブ	アルミ チューブ
最内層の樹脂	エポキシ フェノール	エポキシフェ ノールメラミ ン	ポリアミドイミ ド	フェノール ブチラール

[0031] 実施例2、実施例3、実施例4、比較例2の容器入り外用製剤は、65℃で7日、14日間保管後、容器内の外用製剤の着色度合いを以下の基準により評価した。また、同容器入り外用製剤の調製直後及びそれらを室温で7日、14日間保管した場合についても、65℃で保管後の製剤との比較のため、着色度合いを観察した。

- A：着色はない
 B：わずかな褐色を帯びている
 C：褐色に着色している
 D：著しく褐色に着色している

(結果)

結果は表4に示した。比較例2では、65℃で7日間保管後、外用製剤が褐色に着色した。それと比較して、実施例2、実施例3、実施例4では、65℃で14日間保管後も外用製剤の着色は抑制された。また、室温で7日、14日間保管した場合、外用製剤の着色は実施例、比較例ともに調製直後の

製剤と変わらず評価はAであったが、65℃で7日、14日間保管した場合は、比較例2において室温保存の場合と比べて外用製剤の着色度合いが特に大きかった。

[0032] [表4]

保管条件	実施例2	実施例3	実施例4	比較例2
調製直後	A	A	A	A
65℃7日保管	B	A	A	D
65℃14日保管	B	B	B	D

[0033] (実施例5)

精製水にカルボキシビニルポリマー0.1質量部（調製後ゲル剤全質量に対して0.1質量%）、グルコサミン硫酸塩1質量部（調製後ゲル剤全質量に対して1質量%）、イソプロパノール20質量部（調製後ゲル剤全質量に対して20質量%）、水酸化ナトリウム適量の順に添加して攪拌し、均一に溶解させた。全量を100質量部（調製後ゲル剤全質量：100g）となるように精製水を添加してゲル剤を調製した。調製したゲル剤は最内層の樹脂がエポキシフェノールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にエポキシフェノールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、実施例5とした。

[0034] (実施例6)

精製水にカルボキシビニルポリマー0.1質量部（調製後ゲル剤全質量に対して0.1質量%）、グルコサミン塩酸塩3質量部（調製後ゲル剤全質量に対して3質量%）、イソプロパノール30質量部（調製後ゲル剤全質量に対して30質量%）、水酸化ナトリウム適量の順に添加して攪拌し、均一に溶解させた。全量を100質量部（調製後ゲル剤全質量：100g）となるように精製水を添加してゲル剤を調製した。調製したゲル剤は最内層の樹脂がエポキシフェノールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にエポキシフェノールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に10g充填し、実施例6とした。

[0035] (比較例3)

実施例5の製法で調製したゲル剤を、最内層の樹脂がフェノールブチラールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にフェノールブチラールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、比較例3とした。

[0036] (比較例4)

実施例6の製法で調製したゲル剤を、最内層の樹脂がフェノールブチラールのアルミチューブ（アルミ箔からなる層の内容物側にフェノールブチラールからなる層（最内層）が形成されたチューブ）内に15g充填し、比較例4とした。

[0037] (試験例3)

実施例5、実施例6、比較例3、及び比較例4で得られた容器入り外用製剤（チューブ入りゲル剤）の構成を表5に示す。

[0038] [表5]

成分名	実施例5	比較例3	実施例6	比較例4
グルコサミン硫酸塩	1	1	～	～
グルコサミン塩酸塩	～	～	3	3
カルボキシビニルポリマー	0.1	0.1	0.1	0.1
イソプロパノール	20	20	30	30
pH調節剤	適量	適量	適量	適量
精製水	全100	全100	全100	全100
充填容器	アルミチューブ	アルミチューブ	アルミチューブ	アルミチューブ
最内層の樹脂	エポキシ フェノール	フェノール ブチラール	エポキシ フェノール	フェノール ブチラール

[0039] 実施例5、実施例6、比較例3、比較例4の容器入り外用製剤は、65℃で7日間保管後、製剤の着色度合いを試験例2の基準により評価した。また、同容器入り外用製剤の調製直後及びそれらを室温で7日間保管した場合についても、65℃で保管後の製剤との比較のため、着色度合いを観察した。

(結果)

結果は表 6 に示した。比較例 3、比較例 4 では、65℃で 7 日間保管後、外用製剤が褐色に着色した。それと比較して、実施例 5、実施例 6 では、65℃で 7 日間保管後、外用製剤の着色は抑制された。また、室温で 7 日間保管した場合、外用製剤の着色は実施例、比較例ともに調製直後の製剤と変わらず評価は A であったが、65℃で 7 日間保管した場合は、比較例において室温保存の場合と比べて外用製剤の着色度合いが特に大きかった。

[0040] [表6]

成分名	実施例5	比較例3	実施例6	比較例4
調製直後	A	A	A	A
65℃7日保管後	B	D	B	D

産業上の利用可能性

[0041] 本発明により、容器に充填されたグルコサミン類を配合する外用製剤にとして、着色が抑制された安定な外用製剤を提供することが可能となった。これにより、より商品価値の高い容器に充填されたグルコサミン類配合外用製剤の市販を通じて、医薬品産業等の発展が期待される。

請求の範囲

- [請求項1] 外用製剤が容器に充填されている容器入り外用製剤であって、
前記容器の最内層が、エポキシ樹脂、フェノール樹脂及びメラミン樹脂のうち少なくとも2つ以上を組み合わせる樹脂、又は、ポリアミド、ポリイミド及びポリアミドイミドのうち1つのナイロン系樹脂を含む層であり、
前記外用製剤が、グルコサミン、グルコサミンの塩及びこれらの誘導体から選ばれる少なくとも1種を含有する、
容器入り外用製剤。
- [請求項2] 前記容器の最内層が、エポキシフェノール、エポキシフェノールメラミン又はポリアミドイミドから選ばれる1つの樹脂を含む層である、請求項1に記載の容器入り外用製剤。
- [請求項3] 前記外用製剤の剤形がゲル剤又は液剤である、請求項1又は2に記載の容器入り外用製剤。
- [請求項4] 前記外用製剤が、N-アセチルグルコサミン、グルコサミン硫酸塩及びグルコサミン塩酸塩から選ばれる少なくとも1種を含有している、請求項1～3のいずれか1項に記載の容器入り外用製剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/055478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7008(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/02(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)

A61K31/7008, A61K9/06, A61K9/08, A61P17/00, A61P19/02, A61J1/00, A45D34/00, B65D35/00, B65D83/00

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

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.
Y	JP 2001-002551 A (Kanebo, Ltd.), 09 January 2001 (09.01.2001), claims; prescription examples 4 to 9 (Family: none)	1-4
Y	JP 2004-083432 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 March 2004 (18.03.2004), claims; examples 12, 13 (Family: none)	1-4
Y	JP 2004-083434 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 March 2004 (18.03.2004), claims; examples 8, 9 (Family: none)	1-4

☒ 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
12 May 2016 (12.05.16)

Date of mailing of the international search report
24 May 2016 (24.05.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/055478

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Yoshihiro TANIGUCHI, Yoshimori TAKAMORI, Takatoshi MORI, "Glucosamine no Riyojo no Tokusei", The Food Industry, 30 April 2000 (30.04.2000), vol.43, no.8, pages 62 to 66, particularly, page 64, (5)	1-4
Y	Takeo MITSUI, Shin Keshohingaku, 2nd edition, 1st print, Nanzando Co., Ltd., 18 January 2001 (18.01.2001), ISBN 4-525-78252-8, pages 259 to 274, particularly, pages 259, 260, '12-1-1., 1)', page 271, '12-4-2., 1)'	1-4
Y	JP 2009-285423 A (Kowa Co., Ltd.), 10 December 2009 (10.12.2009), claims; paragraphs [0002], [0003] [0028], [0029]; examples (Family: none)	1-4
Y	JP 2004-018433 A (Lion Corp.), 22 January 2004 (22.01.2004), claims; paragraph [0001]; examples 1 to 3, 6 to 24, 26 (Family: none)	1-4
P,A	WO 2016/002840 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 January 2016 (07.01.2016), entire text (Family: none)	1-4

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/7008(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/02(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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/7008, A61K9/06, A61K9/08, A61P17/00, A61P19/02, A61J1/00, A45D34/00, B65D35/00, B65D83/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 6 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)

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
Y	JP 2001-002551 A (鐘紡株式会社) 2001.01.09, 特許請求の範囲, 処方例 4-9 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2004-083432 A (ロート製薬株式会社) 2004.03.18, 特許請求の範囲, 実施例 12, 13 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2004-083434 A (ロート製薬株式会社) 2004.03.18, 特許請求の範囲, 実施例 8, 9 (ファミリーなし)	1-4

☑ 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

1 2 . 0 5 . 2 0 1 6

国際調査報告の発送日

2 4 . 0 5 . 2 0 1 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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)

今村 明子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 8 4 7

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
Y	谷口佳弘, 高森吉守, 森隆利, グルコサミンの利用上の特性, 食品工業, 2000.04.30, 第43巻, 第8号, p.62-66, 特に p.64, (5)	1-4
Y	光井武夫, 新化粧品学, 第2版第1刷, 株式会社南山堂, 2001.01.18, ISBN 4-525-78252-8, p.259-274, 特に p.259, 260 の「12-1-1. の1)」, p.271 の「12-4-2. の1)」	1-4
Y	JP 2009-285423 A (興和株式会社) 2009.12.10, 特許請求の範囲, 段落[0002], [0003][0028], [0029], 実施例 (ファミリーなし)	1-4
Y	JP 2004-018433 A (ライオン株式会社) 2004.01.22, 特許請求の範囲, 段落[0001], 実施例 1-3, 6-24, 26 (ファミリーなし)	1-4
P, A	WO 2016/002840 A1 (大正製薬株式会社) 2016.01.07, 全文 (ファミリーなし)	1-4