

(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  
2004年4月1日 (01.04.2004)

PCT

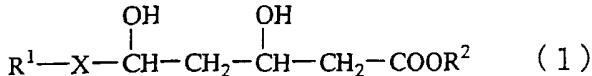
(10)国際公開番号  
WO 2004/026297 A1

- (51)国際特許分類<sup>7</sup>: A61K 31/22, 31/404, 31/40, 31/4418, 31/366, 31/47, 47/34, 9/06, 9/08, 9/107, 9/12, A61P 17/00, 43/00
- (21)国際出願番号: PCT/JP2003/011767
- (22)国際出願日: 2003年9月16日 (16.09.2003)
- (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: 60/412,027 2002年9月20日 (20.09.2002) US
- (71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-8625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番2号 Aichi (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1 Tokyo (JP).
- (72)発明者; および
- (75)発明者/出願人(米国についてのみ): 金 箱 真 (KANEBAKO,Makoto) [JP/JP]; 〒411-0943 静岡県駿東郡長泉町下土狩 595-7-505 Shizuoka (JP). 芹澤 昌美 (SERIZAWA,Masami) [JP/JP]; 〒410-0822 静岡県沼津市下香貫上ノ原 1411-13 Shizuoka (JP). 平田 愛 (HIRATA,Ai) [JP/JP]; 〒417-0014 静岡県富士市鈴川西町 14-8 Shizuoka (JP). 香西 雅之 (KANISHI,Masayuki) [JP/JP]; 〒410-0302 静岡県沼津市東椎路 364-408 Shizuoka (JP). 稲木 敏男 (INAGI,Toshio) [JP/JP]; 〒411-0038 静岡県三島市西若町 6-10-203 Shizuoka (JP).

/続葉有/

(54) Title: PREPARATION FOR EXTERNAL USE

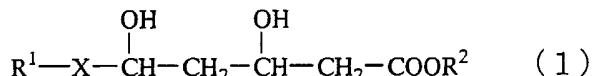
(54)発明の名称: 外用剤



an organic group; X represents -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- or -CH=CH-; and R<sup>2</sup> represents hydrogen or alkyl or salt thereof, 20 to 80 wt.% polyethylene glycol, and water and by having a pH of 4.0 to 7.0, excluding 7.0. The preparation, which contains the statin compound or salt thereof as an active ingredient, is inhibited from yielding a lactone. It is excellent in long-term stability and percutaneous absorbability.

(57)要約:

次の一般式(1)



(式中、R<sup>1</sup>は有機基を示し、Xは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH=CH-を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はアルキル基を示す)で表わされるスタチン類又はその塩を0.001~20質量%、ポリエチレングリコールを20~80質量%及び水を含有し、pHが4.0以上7.0未満であることを特徴とする外用剤。

本発明のスタチン類又はその塩を有効成分とする外用剤は、ラクトン体の生成が抑制され経時安定性に優れ、経皮吸収性に優れた外用剤である。

WO 2004/026297 A1



(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都 中央区日本橋人形町 1 丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,

AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (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
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明細書

## 外用剤

## 技術分野

本発明は、経皮吸収性に優れ、かつ、経時安定性に優れたスタチン類又はその塩を有効成分とする外用剤に関する。

## 背景技術

ピタバスタチン、プラバスタチン等のスタチン類は、優れたHMG-COA還元酵素阻害活性を有し、高脂血症治療薬として有用であることが知られ（米国特許第5, 856, 336号、米国特許第4, 346, 227号等）、既に安定性の良好な錠剤等の経口投与用製剤として用いられ、又は開発が進められている。

そして、これらスタチン類は、酸性領域では、異性化、ラクトン化、分解等を生じ極めて不安定であり、少なくともpH 7以上でなければ安定な製剤が得られないことが知られている（米国特許第5, 030, 447号、米国特許第5, 180, 589号、米国特許第5, 356, 896号、WO 97/23200）。

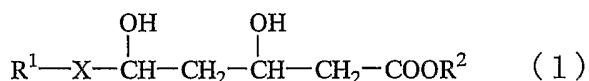
一方、これらのHMG-COA還元酵素阻害剤は高脂血症以外に、にきび、乾癬、ふけ（米国特許第5, 730, 992号、米国特許第6, 126, 947号）、体毛成長抑制（米国特許第5, 840, 752号）等の局所作用として有用であることが報告され、外用剤として開発することが求められていた。

## 発明の開示

従って、本発明の目的は、経皮吸収性と経時安定性の良好なスタチン類含有外用剤を提供することにある。

そこで本発明者は、スタチン類の安定領域である塩基性領域における経皮吸収性を検討したところ、充分な吸収性が得られず、スタチン類の経皮吸収性は塩基性領域よりも不安定領域である酸性領域で良好であることが判明した。そこで本発明者は、経皮吸収性と経時安定性の両者を満足する外用剤を得るべく種々検討した結果、エタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール等をスタチン類に組み合せてもラクトン体が生成してしまうにもかかわらず、全く意外にも、スタチン類に一定量のポリエチレングリコールを配合するとpH 4.0以上7.0未満でラクトン体の生成が抑制できるため経時安定性が良好で、かつ、経皮吸収性も優れた外用剤が得られることを見出し、本発明を完成了。

すなわち、本発明は、次の一般式（1）



（式中、R<sup>1</sup>は有機基を示し、Xは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH=CH-を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はアルキル基を示す）で表わされるスタチン類又はその塩を0.001～20質量%、ポリエチレングリコールを20～80質量%及び水を含有し、pHが4.0以上7.0未満であることを特徴とする外用剤を提供するものである。

本発明のスタチン類又はその塩を有効成分とする外用剤は、ラクトン体の生成が抑制され経時安定性に優れ、経皮吸収性に優れた外用剤である。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明で使用する一般式（1）で表わされる化合物のR<sup>1</sup>で示される有機基は、置換基を有していてもよい環構造を有する有機基が好ましい。

環構造を有する有機基としては、インドリル基、インデニル基、ピリジル基、ピロロピリジル基、ピラゾロピリジル基、チエノピリジル基、ピリミジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、イミダゾリル基、インドリジル基、キノリル基、ナフ

チル基、ヘキサヒドロナフチル基、シクロヘキシリル基、フェニルシリルフェニル基、フェニルチエニル基又はフェニルフリル基が挙げられ、特にヘキサヒドロナフチル基、インドリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピロリル基又はキノリル基が好ましい。

これらの環構造を有する有機基に置換していてもよい置換基としては、ヒドロキシ基、直鎖、分岐鎖又は環状のアルキル基、アルキルオキシアルキル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキル置換アミノ基、置換アルキルスルホニルアミノ基、置換フェニルスルホニルアミノ基、アルキル、フェニル等が置換していてもよいカルバモイル基、ハロフェニル基、アルキルフェニル基、アルコキシフェニル基、フェニル基、オキソ基等が挙げられる。

これらの環構造を有する有機基に置換してもよい置換基のうち、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基、炭素数2～7のアルキルオキシアルキル基、炭素数1～4のアシルオキシ基、炭素数1～4のアルキル置換アミノ基、炭素数1～4のアルキル置換炭素数1～4のアルキルスルホニルアミノ基、炭素数1～4のアルキル置換フェニルスルホニルアミノ基、炭素数1～4のアルキル置換カルバモイル基、フェニル置換カルバモイル基、フルオロフェニル基、プロモフェニル基、ヨードフェニル基、メチルフェニル基、エチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基又はフェニル基が好ましく、特にイソプロピル基、シクロプロピル基又はp-フルオロフェニル基が好ましい。

R<sup>2</sup>のアルキル基としては、炭素数1～6の直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基が好ましい。

一般式(1)で表わされる化合物の塩は、生理学的に許容し得る塩であって、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、フェネチルアミン塩等の有機アミン塩又はアンモニウム塩等が挙げられるが、ナトリウム塩、カルシウム塩がより好ましい。

これらの化合物は、例えば米国特許第4,739,073号及びヨーロッパ特

許出願公開第114, 027号；ヨーロッパ特許出願公開第367, 895号；米国特許第5, 001, 255号、第4, 613, 610号、第4, 851, 427号、第4, 755, 606号、第4, 808, 607号、第4, 751, 235号、第4, 939, 159号、第4, 822, 799号、第4, 804, 679号、第4, 876, 280号、第4, 829, 081号、第4, 927, 851号、第4, 588, 715号；及びF. G. Kathawala, Medical Research Reviews, 11, 121-146 (1991)、ヨーロッパ特許出願公開第304, 063号；ヨーロッパ特許出願公開第330, 057号、米国特許第5, 026, 708号、第4, 868, 185号；ヨーロッパ特許出願公開第324, 347号；ヨーロッパ特許出願公開第300, 278号；米国特許第5, 013, 749号、第5, 872, 130号、第5, 856, 336号、第4, 231, 938号、第4, 444, 784号、第4, 346, 227号、第5, 354, 772号、第5, 273, 995号、第5, 177, 080号、第3, 983, 140号、日本国特許第2, 648, 897号、米国特許第5, 260, 440号、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 5, 437, (1977)、日本国特許第2, 569, 746号、ヨーロッパ特許第304, 063号、米国特許第5, 856, 336号等に記載されている。

一般式（1）で表わされるスタチン類及びその塩としては、ラクトン体を形成していないものが好ましく、例えば、プラバスタチン（米国特許第4, 346, 227号：(+) - (3R, 5R) - 3, 5-ジヒドロキシ-7-[ (1S, 2S, 6S, 8S, 8aR) - 6-ヒドロキシ-2-メチル-8-[ (S) - 2-メチルブチリルオキシ] - 1, 2, 6, 7, 8, 8a - ヘキサヒドロー-1-ナフチル] ヘプタン酸）、フルバスタチン（米国特許第5, 354, 772号：(3RS, 5SR, 6E) - 7 - [3 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (1-メチルエチル) - 1H-インドール-2-イル] - 3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸）、アトルバスタチン（米国特許第5, 27

3, 995号：(3R, 5R)-7-[2-(4-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-3-フェニル-4-フェニルカルバモイル-1H-ピロル-1-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプタン酸)、セリバスタチン(米国特許第5, 177, 080号：(3R, 5S)-エリスロー(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2, 6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリジン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸)、ロスバスタチン(米国特許第5, 260, 440号、日本国特許第2, 648, 897号：7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタノスルホニルアミノピリミジン)-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-(E)-6-ヘプテン酸)、ピタバスタチン(米国特許第5, 856, 336号、日本国特許第2, 569, 746号：(3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸、又はそれらの塩等が好ましく、特にピタバスタチン又はその塩が好ましく、ピタバスタチンカルシウムが最も好ましい。

スタチン類又はその塩の含有量は、外用剤全量中に0. 001~20質量%であるが、好ましくは0. 01~10質量%、特に好ましくは0. 1~5質量%である。

本発明で使用するポリエチレングリコールの分子量は、100~60000、さらに300~4000、特に300~1500であるのが好ましい。また、ポリエチレングリコールは、製造時の不純物であるホルムアルデヒドが酸化され、経時的にpHの低下することが知られている。従って、過酸化物価(POV)は、5 meq/kg以下、特に1 meq/kg以下が好ましく、ホルムアルデヒド濃度は5 ppm以下、特に2 ppm以下が好ましい。

ポリエチレングリコールの含有量はスタチン類の経時安定性の点から重要であり、外用剤全量中に20~80質量%であるが、好ましくは25~75質量%、特に30~70質量%含有するのが好ましい。ポリエチレングリコールの含有量

が20質量%未満の場合、スタチン類のラクトン体生成抑制効果が低く、逆に含有量が80質量%を超えると外用剤のpHの調整が困難となる。

水は外用剤全量中にバランス量含有するが、10～75質量%、さらに20～70質量%、特に25～65質量%含有するのが好ましい。

本発明の外用剤のpHは、4.0以上7.0未満であるが、好ましくは4.0～6.7、より好ましくは4.5～6.7である。pHの測定は、外用剤1質量部と水9質量部を混合し、充分に振り混ぜた後、25℃においてpHメータで測定する。

pH調整剤としては、リン酸、酢酸、ホウ酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、フタル酸及びそれらのアルカリ金属等塩、グリシン、水酸化ナトリウム等が挙げられる。さらに、ブリトン-ロビンソン緩衝液(Britton-Robinson Buffer)、クラークールーブズ緩衝液(Clark-Lubs Buffer)、コルトフ緩衝液(Kolthoff Buffer)等のpH緩衝液を用いてよい。

本発明の外用剤には、本発明の効果を妨げない限り、医薬品の添加物として許容される各種任意成分を所望に応じて添加することが可能であり、その例としては、溶媒、ポリエチレングリコール以外の水溶性高分子、安定化剤、基剤等が挙げられる。

溶媒としては、ベンジルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール等の一価のアルコール、濃グリセリン、1,3-ブチレンジコール、2-エチル-1,3-ヘキサンジオール、ポリプロピレングリコール2000等の多価アルコールが挙げられる。

前記水溶性高分子としては、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等のセルロース類、白糖、β-シクロデキストリン等の多糖類、ソルビトール、マンニトール等の糖アルコール類、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン等の合成高分子等が挙げられる。

安定化剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル

等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性物質、ビタミンE、ブチルヒドロキシアニソール、酢酸トコフェロール、没食子酸プロピル、2-メルカプトベンズイミダゾール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤が挙げられる。

基剤としては、ポリアクリル酸（ナトリウム）、カルボキシビニルポリマー、ゼラチン、デンプン、エステルガム、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジメチルポリシリコキサン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体等が挙げられる。

本発明の形態は、外用剤であれば限定されるものではないが、例えば液剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、スプレー剤、軟膏剤等が例示される。

## 実施例

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

### 実施例 1

ピタバスタチンカルシウム0.1質量部をポリエチレングリコール400（日本油脂製・マクロゴール400、5質量%水溶液のpHは6）50質量部に溶解した後、Britton-Robinson Buffer（pH4.0）を加えて100質量部として外用剤を製造した。

また、上記外用剤中のポリエチレングリコール400をイソプロパノール（比較例1）、エタノール（比較例2）、プロピレングリコール（比較例3）及びジプロピレングリコール（比較例4）に各々代えた外用剤を製造した。

製造した外用剤のpH（製造直後）及び60℃に3日間保存した後のラクトン体生成率を、次法により測定した。

pH測定 外用剤1質量部に精製水9質量部を加え、振とう機で30分間振とう後、25℃でpHを測定した（pHメータ：堀場製作所F-24）。

ラクトン体生成率測定 外用剤を60℃に3日間保存した後のラクトン体生成

率を次法により測定した。

内標準溶液：プロピルパラベン

測定波長：245 nm

カラム：Develosil ODS-HG-5

カラム温度：40°C

移動相：メタノール／0.02 mol/L リン酸塩緩衝液 (pH 3) = 13/7

以上のHPLC条件でピタバスタチン及びラクトン体ピーク面積を求め、次式によりラクトン体生成率を算出した。

$$\text{ラクトン体生成率 (\%)} = (L / (P + L)) \times 100 \quad (1)$$

P : 60°Cに保存して3日経過時のピタバスタチンのピーク面積

L : 60°Cに保存して3日経過時のラクトン体のピーク面積

測定結果を表1に示す。

表1

成 分	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
ピタバスタチンカルシウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリエチレングリコール400	50	—	—	—	—
イソプロパノール	—	50	—	—	—
エタノール	—	—	50	—	—
プロピレングリコール	—	—	—	50	—
ジプロピレングリコール	—	—	—	—	50
Britton-Robinson Buffer (pH4.0)	全100	全100	全100	全100	全100
pH (製造直後)	4.6	4.7	4.7	4.7	4.6
ラクトン体生成率(60°C-3日)	2.0	5.9	5.3	5.3	5.1

ポリエチレングリコールを含有する実施例1の外用剤は、ラクトン体生成が抑制され安定であったが、ポリエチレングリコールに代えてイソプロパノール（比

較例1）、エタノール（比較例2）、プロピレングリコール（比較例3）、ジプロピレングリコール（比較例4）のアルコール類を添加した外用剤はいずれもラクトン体の生成は抑制されずに不安定であった。

### 実施例2～6

実施例1と同様にして表2に示す組成の外用剤を製造した。

表2にpH及びラクトン体生成率の測定結果を示す。

表2

成 分	実 施 例					比較例 5
	2	3	4	5	6	
ピタバスタチンカルシウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリエチレングリコール400	30	35	40	45	70	10
Britton-Robinson Buffer (pH4.0)	全100	全100	全100	全100	全100	全100
pH（製造直後）	4.5	4.6	4.6	4.6	4.7	4.5
ラクトン体生成率（60℃－3日）	4.4	3.6	3.1	2.8	1.5	6.0

ピタバスタチンを含有した外用剤にポリエチレングリコール400を10質量%（比較例5）添加した外用剤では、60℃の条件下で3日間保存したときラクトン体生成率は増加した。しかし、ポリエチレングリコール400を30～70質量%（実施例2～6）添加した外用剤では、ラクトン体生成率は抑制され安定であった。

### 実施例7～9

表3に示す外用剤を製造した。

pH及びラクトン体生成率の測定結果を表3に示す。

表3

成 分	実施例7	実施例8	実施例9	比較例6
ピタバスタチンカルシウム	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリエチレングリコール400	50	50	50	50
Britton-Robinson Buffer (pH5.0)	全100	—	—	—
Britton-Robinson Buffer (pH6.0)	—	全100	—	—
Britton-Robinson Buffer (pH7.0)	—	—	全100	—
Britton-Robinson Buffer (pH3.0)	—	—	—	全100
pH (製造直後)	5.3	6.1	6.7	3.9
ラクトン体生成率 (60°C-3日)	2.1	1.1	0.0	6.3

また、ピタバスタチンとポリエチレングリコール400を50質量%含有した外用剤のpHが4.0未満では、60°Cの条件下で3日間保存したときラクトン体生成率は増加した。しかし、外用剤のpHが4.0以上では、60°Cの条件下で3日間保存したときラクトン体生成率は抑制され安定であった。

#### 実施例10～12

表4に示す外用剤を製造した。

pH及びラクトン体生成率の測定結果を表4に示す。

表4

成 分	実施例10	実施例11	実施例12
ピタバスタチンカルシウム	0.1	0.1	0.1
ポリエチレングリコール300	50	—	—
ポリエチレングリコール1500	—	50	—
ポリエチレングリコール4000	—	—	50
Britton-Robinson Buffer (pH4.0)	全100	全100	全100
pH (製造直後)	4.4	4.3	4.6
ラクトン体生成率 (60°C-3日)	3.6	2.8	3.5

ピタバスタチンを含有した外用剤に分子量が、300, 1500, 4000の

ポリエチレングリコールを添加した外用剤では、60℃の条件下で3日間保存したときラクトン体生成率は、抑制され安定であった。

#### 試験例 皮膚透過性

実施例1、8及び実施例1のBritton-Robinson Buffer (pH 4.0) をBriffon-Robinson Buffer (pH 8.0) に代えた比較例7の各外用剤の皮膚透過性について測定した。

皮膚透過量の測定 ドナー溶液は、実施例1、実施例8及び比較例7で製造した外用剤を用いた。レセプター溶液は、Britton-Robinson Buffer (pH 6.0) を用いた。透過膜は、Wistar系ラット（雄性、8週齢）の腹部摘出ヒフ（以下「ヒフ」と略す）を用いた。

縦型拡散セル（Franzセル）の透過部にヒフ表面をドナー側にして置き、ドナー溶液1mL及びレセプター溶液30mLを満たした。レセプター溶液を一定温度（32℃）に保ち、透過実験を行った。実験中の水分の蒸発を防ぐために、ドナーセル及びサンプル口をパラフィルムで覆った。6及び8時間経過時にサンプル口から0.5mLレセプター溶液を採取し、新しいレセプター溶液0.5mLを補充した。

採取したサンプル溶液中のピタバスタチンをtert-ブチルメチルエーテルで抽出後、HPLC法（内標準物質：(E)-3(R), 5(S)-Dihydroxy-7-(2'-isopropyl-4'-(4"-fluorophenyl)quinolin-3'-yl)hepto-6-enoic acid、測定波長：245nm、カラム：Develosil ODS-HG-5、カラム温度：40℃及び移動相：0.2mol/L酢酸／アセトニトリル／メタノール=60/30/10）によりピタバスタチン含有量を測定した。

測定結果を表5に示す。

表 5

成 分	実施例 1	実施例 8	比較例 7
ピタバスタチンカルシウム	0.1	0.1	0.1
ポリエチレングリコール400	50	50	50
Britton-Robinson Buffer (pH4.0)	全 100	—	—
Britton-Robinson Buffer (pH6.0)	—	全 100	—
Britton-Robinson Buffer (pH8.0)	—	—	全 100
pH (製造直後)	4.6	6.1	7.7
透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	6 時間後 1.0	0.6 1.3	0.2 0.4

ピタバスタチンカルシウムを含有した外用剤にポリエチレングリコールを添加した外用剤のpHが7.0以上では、皮膚透過量が少なかったが、pHが7.0未満に調製した外用剤では皮膚透過量が増加し、吸収性が良好であった。

### 実施例 13 ゲル状外用剤

ピタバスタチンカルシウム（0.1質量部）をポリエチレングリコール400（70質量部）に溶解し油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー（ウルトレツツ10：BF GOODRICH社製）0.5質量部をBritton-Robinson Buffer (pH 8.0) 25質量部に膨潤させ水相とした。油相に水相を添加し、Britton-Robinson Buffer (pH 8.0) で全量100質量部としてゲル状外用剤を製造した。

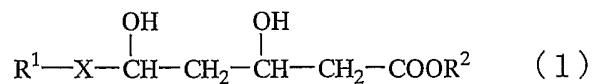
### 実施例 14 クリーム状外用剤

ピタバスタチンカルシウム（0.1質量部）及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン（20E.O.）（0.5質量部）をポリエチレングリコール400（70質量部）に溶解し油相とした。別に、カルボキシビニルポリマー（ウルトレツツ10：BF GOODRICH社製）0.5質量部をBritton-Robinson Buffer (pH 8.0) 25質量部に膨潤させ水相とした。油相に水相を添加し、Britton-Robinson Buffer (pH 8.0) で全100gとしてクリーム状外用剤を

製造した。

## 請求の範囲

1. 次の一般式（1）



（式中、R<sup>1</sup>は有機基を示し、Xは-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-又は-CH=CH-を示し、R<sup>2</sup>は水素原子又はアルキル基を示す）で表わされるスタチン類又はその塩を0.001～20質量%、ポリエチレングリコールを20～80質量%及び水を含有し、pHが4.0以上7.0未満であることを特徴とする外用剤。

2. ポリエチレングリコールの分子量が100～60000である請求項1記載の外用剤。
3. スタチン類がプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン及びそれらの塩からなる群から選ばれたものである請求項1記載の外用剤。
4. 塩がナトリウム塩又はカルシウム塩である請求項1記載の外用剤。
5. スタチン類がピタバスタチンである請求項1記載の外用剤。
6. スタチン類の塩がピタバスタチンカルシウムである請求項1記載の外用剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/11767

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/22, 31/404, 31/40, 31/4418, 31/366, 31/47, 47/34,  
9/06, 9/08, 9/107, 9/12, A61P17/00, 43/00

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<sup>7</sup> A61K31/22, 31/404, 31/40, 31/4418, 31/366, 31/47, 47/34,  
9/06, 9/08, 9/107, 9/12, A61P17/00, 43/00

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)  
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN), JICST (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 00/02541 A1 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG.), 20 January, 2000 (20.01.00), Particularly, abstract; ANSPRÜCHE; page 7, lines 13 to 26 & EP 1094797 A1 & JP 2002-520272 A & DE 19830732 A1 & CA 2336712 A & AU 9951574 A1 & BR 9911941 A & NZ 509215 A & ZA 2001000171 A	1-4 5,6
Y	US 2002/055533 A1 (SANKYO CO., LTD.), 09 May, 2002 (09.05.02), Particularly, Claims & WO 02/20009 A1 & EP 1314423 A1 & JP 2002-145774 A & AU 2001082541 A5 & NO 2003000946 A	5,6

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 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  
10 December, 2003 (10.12.03)

Date of mailing of the international search report  
20 January, 2004 (20.01.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP03/11767
---

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/26874 A1 (NOVARTIS AG.), 31 July, 1997 (31.07.97), & AU 9715937 A1 & ZA 9700570 A	1-6
A	WO 01/39770 A1 (L'OREAL), 07 June, 2001 (07.06.01), & FR 2801508 A1 & FR 2801508 B1	1-6
A	EP 738510 A2 (L'OREAL), 23 October, 1996 (23.10.96), & US 5733558 A & US 5902805 A & JP 8-291047 A & JP 3222058 B & JP 2001-48718 A & CA 2174598 A & CA 2174598 C	1-6
A	WO 96/08248 A1 (RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOPMENT LTD.), 21 March, 1996 (21.03.96), & EP 793489 A1 & US 5730992 A & US 6126947 A & JP 10-505838 A & CA 2199844 A & IL 110943 A1 & AU 9537173 A1 & AU 694274 B2 & CN 1158567 A & CN 1106841 B & BR 9509006 A & RU 2159611 C2	1-6

## A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/22, 31/404, 31/40, 31/4418, 31/366, 31/47, 47/34, 9/06, 9/08, 9/107, 9/12, A61P17/00, 43/00

## 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<sup>7</sup> A61K31/22, 31/404, 31/40, 31/4418, 31/366, 31/47, 47/34, 9/06, 9/08, 9/107, 9/12, A61P17/00, 43/00

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

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)

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN), BIOSIS(STN), JICST(JOIS)

## 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
X	WO 00/02541 A1(LTS LOHmann THERAPIE-SYSTEME AG) 2000.01.20 特に、Abstract, ANSPRÜCHE, 第7ページ 第13-26行 & EP 1094797 A1 & JP 2002-520272 A & DE 19830732 A1 & CA 2336712 A & AU 9951574 A1 & BR 9911941 A & NZ 509215 A & ZA 2001000171 A	1-4 5, 6
Y		

 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」国際出願目前で、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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

10.12.03

## 国際調査報告の発送日

20.01.04

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

瀬戸下 浩一

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
Y	US 2002/055533 A1(SANKYO COMPANY, LIMITED)2002.05.09 特に、Claims & WO 02/20009 A1 & EP 1314423 A1 & JP 2002-145774 A & AU 2001082541 A5 & NO 2003000946 A	5, 6
A	WO 97/26874 A1(NOVARTIS AG)1997.07.31 & AU 9715937 A1 & ZA 9700570 A	1 - 6
A	WO 01/39770 A1(L'OREAL)2001.06.07 & FR 2801508 A1 & FR 2801508 B1	1 - 6
A	EP 738510 A2(L'OREAL)1996.10.23 & US 5733558 A & US 5902805 A & JP 8-291047 A & JP 3222058 B & JP 2001-48718 A & CA 2174598 A & CA 2174598 C	1 - 6
A	WO 96/08248 A1(RAMOT UNIVERSITY AUTHORITY FOR APPLIED RESEARCH AND INDUSTRIAL DEVELOPMENT LTD.)1996.03.21 & EP 793489 A1 & US 5730992 A & US 6126947 A & JP 10-505838 A & CA 2199844 A & IL 110943 A1 & AU 9537173 A1 & AU 694274 B2 & CN 1158567 A & CN 1106841 B & BR 9509006 A & RU 2159611 C2	1 - 6