

發明專利說明書

PD1072090(11)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96107970

A61K 31/4178 (2006.01)

※申請日期：96. 3. 8

※IPC 分類：A61K 31/19 (2006.01)

A61P 31/02 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

外用醫藥組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR EXTERNAL USE

二、申請人：(共 2 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

1. 日本農藥股份有限公司(日本農藥株式会社)
NIHON NOHYAKU CO., LTD.
2. 寶露製藥股份有限公司(株式会社ポーラファルマ)
POLA PHARMA INC.

代表人：(中文/英文)

1. 大內 脩吉/OHUCHI, SHUKICHI
2. 鷺谷 廣道/SAGITANI, HIROMICHI

住居所或營業所地址：(中文/英文)

1. 日本國東京都中央區日本橋 1 丁目 2 番 5 號
2-5, Nihonbashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo, Japan
2. 日本國東京都品川區西五反田 8-9-5
8-9-5, Nishi-gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan

國籍：(中文/英文)

1. 日本/Japan
2. 日本/Japan

三、發明人：(共 5 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 三木豐彥(三木豊彦)/MIKI, TOYOHICO
2. 野澤曉(野沢暁)/NOZAWA, AKIRA
3. 久保田信雄/KUBOTA, NOBUO
4. 富山進 (富山進) /TOMIYAMA, SUSUMU
5. 小林浩一/KOBAYASHI, HIROKAZU

國 籍：(中文/英文)

1. 日本/Japan
2. 日本/Japan
3. 日本/Japan
4. 日本/Japan
5. 日本/Japan

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 日本 2006/3/8 特願 2006-062078

2. 日本 2006/8/8 特願 2006-215904

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬技術領域】

本發明係關於一種外用醫藥組成物，特別是關於一種用於治療或預防甲黴菌病（*onychomycosis*）或角化過度髮癬菌症（*horny-outgrowing type trichophytosis*）之外用醫藥組成物。

【先前技術】

日本群島延伸於亞熱帶地區至溫帶地區，且具有溫和氣候及高溼度，易有促使例如黴菌之真菌類繁殖的傾向。此外，由於衣著之西化，人們現已習慣於穿著鞋類於腳上。因此，腳提供了真菌類繁殖之良好環境，導致現今社會流行之黴菌性皮膚病。其中，甲黴菌病具有低完全治癒率及高復發及再感染率。因此，需要一種有效之治療。

在習用上，主要使用托萘酯（*tolnaftate*）調配劑之治療已被作為處理此類疾病。近年來，主要使用例如聯苯苄唑（*bifonazole*）及伊曲康唑（*itraconazole*）之咪唑系抗真菌劑。

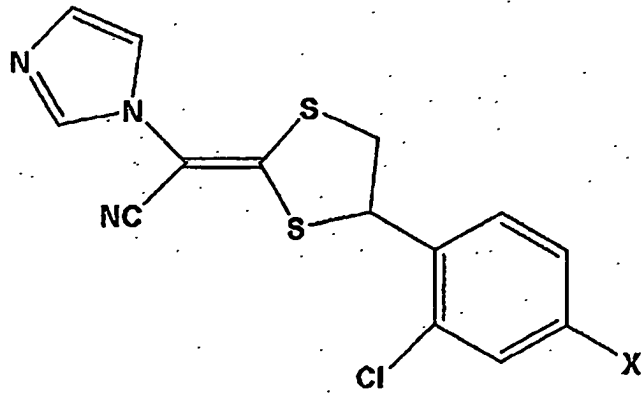
關於咪唑系抗真菌劑，商業上可獲得之咪唑系抗真菌劑有例如下述通式(1)所表示者，明確而言，為以下結構式(1)所示之盧立康唑（*luliconazole*）及以下結構式(2)所示之拉諾康唑（*lanoconazole*）。上述盧立康唑為現在最新的咪唑系抗真菌劑，且亦有稱為“Lulicon”(已登記商標)之商業上可獲得之產品(例如詳見專利文件 1 及專利文件 2)。

盧立康唑為一種具有光學活性之咪唑系抗真菌劑，且具有寬廣的抗真菌範圍，特別是，對於皮癬黴菌之顯著的抗真菌活性。此外，盧立康唑亦在角質層具有非常高維持特性之特徵，且為一種組成物，因此被期待應用於治療甲黴菌病。然而，指甲係對於包括化學物之外在物質的滲透扮演一種屏障的角色，抗真菌劑難以到達存在致病真菌的區域。因此，僅上述盧立康唑是不足以對於甲黴菌病產生效果。

另一方面，關於加速經由皮膚吸收具抗真菌活性物質之方法，例如上述之盧立康唑，已知使用苯甲基醇作為滲透促進劑。

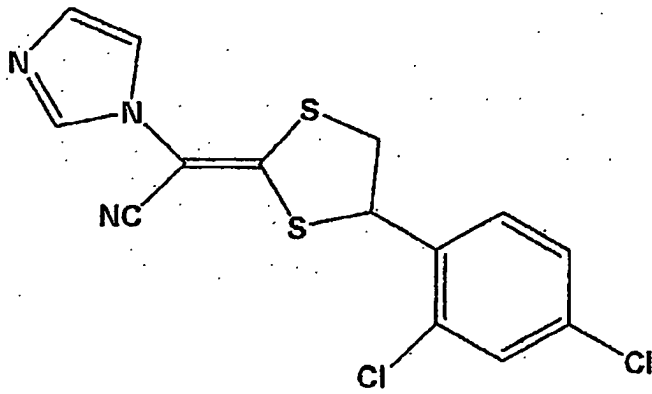
此外，在抗真菌劑之範圍中，除了上述苯甲基醇之外，促進藥劑進入指甲之方法已為技術上所熟知，包括：結合軟化指甲物質之方法，例如尿素及水楊酸（例如，詳見專利文件 3，及專利文件 4）；使用脂肪酸酯之方法（例如，詳見專利文件 5 及專利文件 6）；及利用吸收促進劑之方法，例如高級醇、有機鹼、二甲基甲醯胺（DMF）、及二甲基亞砜（DMSO）。然而，在任何情況下，並無足夠的效果。

再者，關於欲以以下通式 1 所代表之化合物治療甲黴菌病之方法，經由合併薄膜形成劑與聚氧丙烯/聚氧乙烯之共聚物形成儲藏層之方法（例如，詳見專利文件 9）已被研發，其效用上有顯著進步的成果。然而，當指甲由甲黴菌病復原至某一程度後而變硬時，會發生降低效用之不利情況。

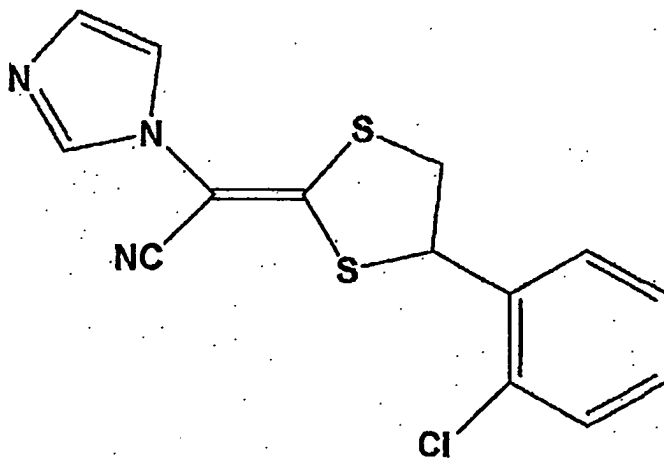


通式 (1)

(其中 X 代表氫原子或氫原子)



結構式 (1)



結構式 (2)

專利文件 1：JP 62-93227 A

專利文件 2：JP 10-226686 A

專利文件 3：JP 10-152433 A

專利文件 4：JP 10-226639 A

專利文件 5：JP 07-206711 A

專利文件 6：WO 96/11710

專利文件 7：JP 06-211651 A

專利文件 8：JP 2004-529923 A

專利文件 9：WO 03/105841

【發明內容】

發明所欲解決之問題

如上所述，已知例如盧立康啞之具有抗真菌活性之物質，難以經由皮膚吸收，且使用苯甲基醇或其類似物作為滲透促進劑，以作為促進經皮膚吸收之方法。然而，本發明者已發現上述盧立康啞、苯甲基醇或其類似物並不能發揮充足的促進滲透之效果。

本發明基於上述發現而完成，因此具有經由發現抑制含盧立康啞及/或其鹽類之外用醫藥組成物的滲透及吸收特性之因子，以提供一種具優異滲透及吸收特性之外用醫藥組成物的目的。

解決問題之方法

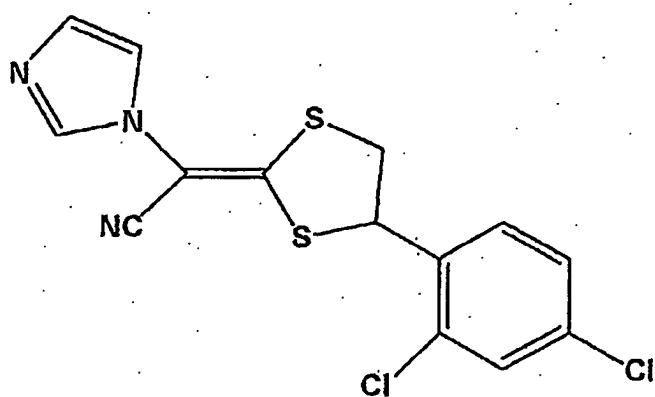
考量上述情形，深入研究的結果發現抑制盧立康啞及/或其鹽類滲透-吸收進入活體之因子，本發明者已發現，當含有作為有效成分盧立康啞及/或其鹽類之醫藥製劑被施用於活

體時，盧立康唑細微結晶被瞬間沉澱，且該結晶之沉澱抑制了滲透-吸收。此外，進一步研究結果，本發明者已發現，該結晶之沉澱可經由添加例如乳酸之 α -羥基羧酸及/或其鹽類而被抑制，因此而完成本發明。換言之，本發明如下所述：

(1)一種外用醫藥組成物，包括：

(i)以下列結構式(1)所代表之盧立康唑及/或其鹽類；及

(ii) α -羥基羧酸及/或其鹽類；



結構式(1)。

(2)根據上述第(1)點所述之外用醫藥組成物，其中 α -羥基羧酸為乳酸、羥乙酸、或羥基丁二酸。

(3)根據上述第(1)或(2)點所述之外用醫藥組成物，其中 α -羥基羧酸為乳酸。

(4)根據上述第(1)點所述之外用醫藥組成物，其進一步包含苯甲基醇。

(5)根據上述第(1)點所述之外用醫藥組成物，其進一步包含二元酸二酯。

(6)根據上述第(5)點所述之外用醫藥組成物，其中該二元酸二酯為二元酸與具有1至4個碳原子之醇之二酯。

(7)根據上述第(5)點所述之外用醫藥組成物，其中該二元酸二酯為己二酸或癸二酸之二乙酯或二異丙酯。

(8)根據上述第(1)點所述之外用醫藥組成物，其進一步包含 N-甲基-2-吡咯啉酮。

(9)根據上述第(1)點所述之外用醫藥組成物，其用以治療或預防甲黴菌病。

(10)根據上述第(1)點所述之外用醫藥組成物，其用以治療或預防外角質部增生型角化過度髮癬菌症 (horny-outgrowing type hyperkeratotic trichophytosis)。

發明效果

依據本發明，能研發出以含通式 1 所代表之化合物及/或其鹽類之化合物的外用製劑，壓抑該抑制促進滲透-吸收因子，以便於提供一種優異的滲透-吸收之抗真菌醫藥組成物。

【實施方式】

(1)盧立康唑及/或其鹽類作為外用醫藥組成物之主要成分(下文中稱為本發明之醫藥組成物)

本發明之外用醫藥組成物含有作為主要成份之盧立康唑及/或其鹽類(下文中亦稱為盧立康唑或其類似物)。上述盧立康唑以上述結構式(1)為代表，上述盧立康唑為已知化合物，其以 (R)-(-)-(E)-[4-(2,4-二氯苯基)-1,3-亞二硫噻-2-基]-1-咪唑基乙腈 ((R)-(-)-(E)-[4-(2,4-dichlorophenyl)-1,3-dithiolan-2-ylidene]-1-imidazole acetonitrile) 為代表，其之製造方法及抗真菌特性為技術上所熟知。JP 62-93227 A(上述專利文件 1)可使用作為參考。

此外，“其鹽類”並無特別限定，只要其為生理上可接受性。其較佳之實例包括：無機酸鹽，例如氯化氫、硝酸鹽、硫酸鹽及磷酸鹽；有機酸鹽，例如檸檬酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽及乙酸鹽；及含硫酸之鹽，例如甲磺酸鹽及甲苯磺酸鹽。就安全性及溶解度而言，以氯化氫更佳。

在本發明之外用醫藥組成物中，盧立康唑或其類似物之含量關於醫藥組成物總量，較佳為 0.1 至 30 質量%，更佳為 0.5 至 15 質量%。盧立康唑或其類似物之含量可根據其溶解度及調配劑之特性而決定。

(2)用於本發明之外用醫藥組成物之 α -羥基羧酸及/或其鹽類

依據本發明之外用醫藥組成物包含作為主要成分之 α -羥基羧酸及/或其鹽類(下文中亦稱為 α -羥基羧酸或其類似物)。該 α -羥基羧酸可例如為任何具有 2 至 5 個碳原子之 α -羥基羧酸。其中乳酸、羥乙酸、及羥基丁二酸可為較佳例示。特別是，其中以乳酸較佳。此外，這些鹽類並無特別限制，只要其可使用作為醫藥製劑且為生理上可接受性。其較佳之實例包括：鹼金屬鹽，例如鈉鹽及鉀鹽；鹼土金屬鹽，例如鈣鹽及鎂鹽；有機胺鹽，例如銨鹽、三乙胺鹽、及三乙醇胺鹽；及鹼性胺基酸鹽，例如精胺酸鹽及離胺酸鹽。本發明之外用醫藥組成物可僅含有這些成分中之一種，或二或多種之合併。

在本發明之外用醫藥組成物中，當施用時，該成分作為抑制盧立康唑在施用位置上之結晶及沉澱等，對於此類例如結晶或沉澱之不溶性物質之抑制作用使盧立康唑或其類似物

無阻礙地被吸收至體內。因此，例如苯甲基醇之滲透-促進劑可完全發揮其功能。

此作用並不能完全以 α -羥基羧酸以外之酸達成。關於發揮此作用，在全部關於醫藥組成物總含量上， α -羥基羧酸於本發明外用醫藥組成物中之含量為 0.1 至 20 質量%，較佳為 1 至 10 質量%。此係因為若量太低上述作用並不能發揮，而效果受限，且若量太多，會限制其他成分之混合量。

此外，關於以 α -羥基羧酸或其類似物發揮抑制例如結晶或沉澱之盧立康唑或其類似物不溶性物質的作用， α -羥基羧酸或其類似物與盧立康唑或其類似物之質量比(即 α -羥基羧酸或其類似物/盧立康唑或其類似物)較佳為 0.1 至 10，更佳為 0.5 至 5，特佳為 0.8 至 2。

(3)本發明之外用醫藥組成物中所使用之苯甲基醇

依據本發明之外用醫藥組成物較佳地含有苯甲基醇，該苯甲基醇已使用作為醫藥組成物之添加劑，且其為商業上可獲得，因此其可容易獲得。在 α -羥基羧酸或其類似物存在下，苯甲基醇在活體上發揮抑制盧立康唑或其類似物結晶沉澱之作用，施用時亦壓抑了抑制其滲透至活體組織之抑制，特別是滲透至指甲。因此，苯甲基醇與 α -羥基羧酸之組合協同增進藥劑趨向指甲間質。關於發揮此作用，在全部關於醫藥組成物總含量上，苯甲基醇之含量較佳為 0.5 至 15 質量%，特佳為 1 至 10 質量%。換言之，若苯甲基醇之含量在上述範圍之外時，盧立康唑或其類似物在施用時會結晶並沉澱。因此，當結晶及沉澱在施用時被抑制，則苯甲基醇完全發揮其原來促進組織滲透之效果。

(4)本發明之外用醫藥組成物中所使用之二元酸二酯

依據本發明之外用醫藥組成物較佳含有二元酸二酯，特別是，任何二元酸與具有 1 至 4 個碳原子之醇的二酯。二元酸之實例包括具有 1 至 10 個碳原子者，較佳為己二酸、癸二酸、草酸及碳酸。另一方面，具有 1 至 4 個碳原子之醇的較佳實例包括甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、丁醇、異丁醇及第三丁醇。或者是，任何例如乙二醇及丙二醇之多元醇可使用作為具有 1 至 4 個碳原子之醇。

明確而言，上述二元酸之二酯較佳實例包括碳酸異丙酯、己二酸二乙酯、己二酸二異丙酯、癸二酸二乙酯、及癸二酸二異丙酯。其中，以己二酸二異丙酯及癸二酸二乙酯為特佳。本發明之外用醫藥組成物可含有單一之此類成分或二或多種之組合。在 α -羥基羧酸或其類似物存在下，與後述之苯甲基醇及 N-甲基-2-吡咯啉酮一起之成分發揮其促進滲透盧立康唑或其類似物進入活體組織，特別是進入指甲之作用。關於發揮此作用，在本發明之外用醫藥組成物中，在全部關於醫藥組成物總含量上，該成分之含量較佳為 1 至 30 質量%，較佳為 5 至 15 質量%。

(5)本發明之外用醫藥組成物中所使用之 N-甲基-2-吡咯啉酮

依據本發明之外用醫藥組成物較佳含有 N-甲基-2-吡咯啉酮。

該 N-甲基-2-吡咯啉酮已被使用作為醫藥組成物之添加劑且其為商業上可獲得，因此其可容易獲得。在 α -羥基羧酸或

其類似物存在下，N-甲基-2-吡咯啉酮與苯甲基醇、二元酸二酯或其類似物一起發揮其促進滲透盧立康唑或其類似物進入活體組織，特別是進入指甲之作用。關於發揮此作用，在本發明之外用醫藥組成物中，在關於醫藥組成物總含量上，該成分之含量較佳為1至15質量%，特佳為3至10質量%。N-甲基-2-吡咯啉酮亦具有預防盧立康唑在儲存期間轉變成異構物形式之功能。

(6)本發明之外用醫藥組成物

在依據本發明之外用醫藥組成物中，苯甲基醇、二元酸二酯、及N-甲基-2-吡咯啉酮在含盧立康唑或其類似物及 α -羥基羧酸或其類似物之外用醫藥組成物中發揮其各自的協同效果，因此此類中任一者皆可合併使用。然而，其對於促進含盧立康唑或其類似物及 α -羥基羧酸或其類似物之外用醫藥組成物滲透至指甲具有各自之機轉，因此這些化合物在含至少苯甲基醇的形式下使用較佳，更佳為在含至少苯甲基醇的形式下使用二或多種之組合，特佳為含苯甲基醇、二元酸二酯、及N-甲基-2-吡咯啉酮之形式。此因為苯甲基醇提供含盧立康唑或其類似物及 α -羥基羧酸或其類似物之外用醫藥組成物顯著的協同作用(滲透-促進效果)。此外，N-甲基-2-吡咯啉酮亦具有預防盧立康唑或其類似物在儲存期間轉變成異構形式之功能及滲透-促進效果，因此上述醫藥組成物之安定性此期間可被增進。

本發明之外用醫藥組成物除上述之外可含有在醫藥組成物中通常使用之任何成分，只要其並不會減少本發明之效果即可。

此成分較佳實例包括：碳氫化合物類，例如凡士林及微晶蠟；酯類，例如荷荷巴油 (jojoba oil)、鯨蠟、甘油三乙酸酯、檸檬酸三乙酸酯、及乙酸丁酯；三酸甘油酯類，例如牛脂及橄欖油；高級醇類，例如鯨蠟醇及油醇；脂肪酸，例如硬脂酸及油酸；醇類，例如乙醇及異丙醇；多元醇類，例如甘油及 1,3-丁二醇；水；非離子性界面活性劑；陰離子界面活性劑；陽離子界面活性劑；兩性界面活性劑；稠化劑類，例如聚乙烯吡咯啉酮及卡波醇 (carbopol)；防腐劑；UV 吸收劑；抗氧化劑；色素；及粉末。這些任意成分及上述成分可以一般製程處理，藉以可製備本發明之外用醫藥組成物。本發明之外用醫藥組成物並不受特別限制，只要其調配成用於外用醫藥組成物之任何形式，且其較佳實例包括洗劑、乳劑、凝膠劑、乳霜藥劑、霧劑、指甲油劑、及凝膠貼片。彼等中以洗劑為最佳。為了安定例如盧立康唑溶液之清澈及顏色，最佳含有 50 至 90 質量%之乙醇。

本發明之外用醫藥組成物利用盧立康唑或其類似物之特性較佳使用於治療黴菌性疾病或預防疾病之進行。該黴菌性疾病包括：足部髮癬菌症，例如香港腳；錢癬 (trichophytosis corporis)，例如念珠菌 (candida) 及花斑癬 (pityriasis versicolor)；及硬角質部之髮癬菌症、例如甲黴菌病。因為顯著之效果，其特佳地使用本發明之外用醫藥組成物於治

療硬角質部，例如甲黴菌病。尤其是，本發明之外用醫藥組成物在指甲上發揮較佳之效果，並在局部皮癬菌症上發揮此效果。因此，施用滿足本發明之組合的外用醫藥組成物對抗皮癬菌症亦包含於本發明之技術範圍內。此皮癬菌症包括髮癬菌症，例如足部髮癬菌症，特別是外角質部增生型角化過度髮癬菌症，其出現於腳後跟等處。在上述皮癬菌症中，本發明在外角質部增生型角化過度髮癬菌症具有顯著較佳之效果，習知藥劑於該處難以發揮其效果。

關於其之使用，例如該醫藥組成物施用於患部一日一或數次，且治療以每日進行較佳。尤其是，對於甲黴菌病，以一般調配劑無法達到之量的盧立康唑或其類似物作為有效成分可轉移至指甲內。因此，可僅經由外部施用即可治療甲黴菌病，而不需長期飲用抗真菌劑。此外，復發及再感染已為甲黴菌病之主要問題，然而，復發及再感染可經由症狀減輕後投與本發明外用醫藥組成物 1 至 2 週預防。因此，本發明之外用醫藥組成物在此方面發揮預防之功效。

實施例

以下，本發明將參照實施例更詳細描述。然而，本發明並不受這些實施例之限制。

(實施例 1 至 3 及比較實施例 1 至 3)

含本發明醫藥組成物之洗劑 1 至 3 及比較性洗劑 1 至 3 根據下表 1 所示之調配劑製備。即，調配劑成分於室溫經混合溶解並同時攪拌以製備各洗劑。在施用各洗劑後，調查其調配劑安定性作用。換言之，各洗劑 1 至 3 及比較性洗劑 1 至

3 各一滴滴於載玻片上，然後風乾 5 分鐘，之後以顯微鏡觀察，以測定例如結晶或沉澱之不溶性物質之程度。

[表 1]

成分	質量%					
	洗劑 1	洗劑 2	洗劑 3	比較性洗劑 1	比較性洗劑 2	比較性洗劑 3
盧立康唑	1	3	5	1	3	5
乳酸	1	4	8	-	-	-
乙醇	98	93	87	99	97	95
總計	100	100	100	100	100	100
例如結晶或沉澱之不溶性物質	N/A	N/A	N/A	測得	測得	測得

(實施例 4 及比較實施例 4 及 5)

含本發明醫藥組成物之洗劑 4 根據下表 2 所示之調配劑製備。即，調配劑成分於室溫經混合溶解同時攪拌以製備洗劑 4。

[表 2]

成分	質量%
盧立康唑	5
苯甲基醇	2
乳酸	4
乙醇	89
總計	100

在實施例 4 之調配劑中，各製備比較性洗劑 4(比較實施例 4)，其中以乙醇置換乳酸，及比較性洗劑 5(比較實施例 5)，其中以磷酸置換乳酸。其次，這些洗劑及洗劑 4 在施用後調查其調配劑安定性作用。換言之，各洗劑 4、比較性洗劑 4 及比較性洗劑 5 各一滴滴於載玻片上，然後風乾 5 分鐘，之後以顯微鏡觀察，以測定例如結晶或沉澱之不溶性物質之程度。例如結晶或沉澱之不溶性物質之程度以沉澱結晶與顯微

鏡一視野範圍之面積(三視野之平均)的面積比率計算。結果各為洗劑 4 為 0%，比較性洗劑 4 為 11%，而比較性洗劑 5 為 9%。第 1 至第 3 圖各顯示洗劑 4、比較性洗劑 4、及比較性洗劑 5 之顯微照片。因此，發現含有本發明醫藥組成物之洗劑 4 在施用表面上抑制例如結晶或沉澱之不溶性物質。

此外，關於上述洗劑 4 及比較性洗劑 4，測量已滲透進入指甲之藥劑量。換言之，一片人類指甲之正面及背面以設有 O 型環(2 mm 內徑)之聚四氟乙烯板夾著，然後將板各固定於弗蘭池(Franz cell; open-top cells, Central Riken K.K.)。將瓊脂注入指甲背面上之池內，然後固定，之後施用 0.5 μ L 樣本於指甲正面上池之 O 型環中。該施用每日一次進行三日，最後施用後 24 小時，將 O 型環中之指甲穿孔，然後以甲醇萃取出盧立康唑，以高性能液相層析法將萃取出物測定指甲中盧立康唑之量。因此，當關於洗劑 4 滲入指甲之藥劑量為 1 時，關於比較性洗劑 4 滲入指甲之藥劑量為 0.60(當關於比較性洗劑 4 滲入指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 4 滲入指甲之藥劑量為 1.67)。

(實施例 5 及比較實施例 6 及 7)

根據下表 3，洗劑 5 以相似於實施例 4 之方法製備。各製備調配劑實施例 5、比較性洗劑 6(比較實施例 6)，其中乳酸以乙醇置換，及比較性洗劑 7(比較實施例 7)，其中乳酸以磷酸置換。之後，以類似於實施例 4 之方法計算這些洗劑及洗劑 5 之結晶面積比率。其結果各為洗劑 5 為 0%，比較性洗劑 6 為 4%，且比較性洗劑 7 為 7%。第 4 至第 6 圖各顯示

洗劑 5、比較性洗劑 6 及比較性洗劑 7 之顯微相片。此亦可確認本發明之效果。

[表 3]

成分	質量%
盧立康唑	5
己二酸二異丙酯	12
乳酸	4
乙醇	79
總計	100

(實施例 6 及 7 與比較實施例 8)

根據下表 4，洗劑 6(實施例 6)以實施例 4 類似之方法製備，各製備調配劑實施例 6、洗劑 7(實施例 7)，其中洗劑 6 之苯甲基醇以乙醇置換，及比較性洗劑 8(比較實施例 8)，其中洗劑 6 之苯甲基醇及乳酸以乙醇置換。將其以實施例 4 相似之方法計算已滲透至指甲之藥劑量。因此，當洗劑 7 為 1 時，關於洗劑 6 之已滲透至指甲之藥劑量為 6.30(關於洗劑 6 之滲入指甲之藥劑量每 1 cm^3 指甲為 $58 \mu\text{g}$ ，而洗劑 7 為 $9.2 \mu\text{g}$)，而關於比較性洗劑 8 之滲入指甲之藥劑量為 0.61。換言之，發現單獨添加乳酸及添加乳酸與苯甲基醇在盧立康唑對指甲之滲透性上導致 1.65 及 10.40 倍之增加。探討這些結果與上述實施例 4 之結果，發現在本發明之醫藥組成物中，例如苯甲基醇之滲透促進劑發揮原本滲透促進之效果。因此，亦發現本發明之醫藥組成物較佳地含有此成分。下文中，作為滲透-吸收之指示者，當例如洗劑 7 之對照組樣本為 1 時，關於各樣本已滲透至指甲之藥劑量稱為“滲透-吸收率”

[表 4]

成分	質量%
盧立康唑	1
苯甲基醇	4
乙醇	93.5
乳酸	1
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 8 至 13)

根據下表 5，含本發明醫藥組成物之洗劑 8 至 13 以實施例 4 類似之方法製備，將其以實施例 4 相似之方法計算已滲透至指甲之藥劑量。因此，當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，可測定關於洗劑 8 至 13 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)。該結果顯示於表 6，發現本發明醫藥組成物較佳地含有二元酸二酯，例如己二酸二異丙酯，可得知其任一者在皮膚外用製劑或其類似物中作為促進經由皮膚吸收之成分。關於用於滲透盧立康唑至指甲內，特別是發現二元酸二酯顯示明顯之效用。

[表 5]

成分	質量%
盧立康唑	1
表 6 所示之成分	10
乙醇	87.5
乳酸	1
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

[表 6]

樣本	成分	滲透-吸收率
洗劑 8	己二酸二異丙酯	9.57
洗劑 9	反式肉桂酸	1.53
洗劑 10	丙烯醇	1.26
洗劑 11	丁子香酚 (Eugenol)	1.11
洗劑 12	三甲基酚	1.70
洗劑 13	辛基十二醇	2.14

(實施例 14 及 15)

根據下表 7，含本發明醫藥組成物之洗劑 14 以實施例 4 類似之方法製備。同時，亦製備洗劑 15，其中洗劑 14 之苯甲基醇以乙醇置換。之後，以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 14 至 15 之各已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)。洗劑 14 之滲透-吸收率為 14.88，而洗劑 15 之滲透-吸收率為 4.19。由結果可發現，在本發明醫藥組成物中，盧立康唑經由碳酸丙烯酯增加至指甲之滲透率。此外，亦發現添加苯甲基醇導致增加 3.55 倍之滲透率。

[表 7]

成分	質量%
盧立康唑	1
碳酸丙烯酯	10
乙醇	83.5
苯甲基醇	4
乳酸	1
聚乙基吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 16 及 17)

根據下表 8，含本發明醫藥組成物之洗劑 16 以實施例 4 類似之方法製備。同時，亦製備洗劑 17，其中洗劑 16 之 N-甲基-4-吡咯啉酮以乙醇置換。之後，以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 17 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 16 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)。洗劑 16 之滲透-吸收率為 4.12，且進一步與洗劑 17 比較藥劑滲透率之促進，其中洗

劑 17 至指甲之藥劑滲透率以苯甲基醇、己二酸二異丙酯及乳酸之組合促進。因此，可確認添加 N-甲基-2-吡咯啉酮優異之效果。換言之，發現含乳酸、二元酸二酯、苯甲基醇及 N-甲基-2-吡咯啉酮之本發明醫藥組成物之特佳模式。

[表 8]

成分	質量 %
盧立康唑	5
N-甲基-2-吡咯啉酮	8
乙醇	66.5
乳酸	4
苯甲基醇	4
己二酸二異丙酯	12
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 18)

根據下表 9，含本發明醫藥組成物之洗劑 18 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 18 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)，結果滲透-吸收率為 3.03。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用，即使缺乏苯甲基醇，N-甲基-2-吡咯啉酮及己二酸二異丙酯之組合可增加至指甲之滲透率。

[表 9]

成分	質量 %
盧立康唑	1
N-甲基-2-吡咯啉酮	8
己二酸二異丙酯	10
乙醇	76.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 19)

根據下表 10，含本發明醫藥組成物之洗劑 19 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 19 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)，結果滲透-吸收率為 2.49。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用，即使缺乏 N-甲基-2-吡咯啉酮，苯甲基醇及己二酸二異丙酯之組合可增加至指甲之滲透率。

[表 10]

成分	質量%
盧立康唑	1
苯甲基醇	5
己二酸二異丙酯	10
乙醇	79.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 20)

根據下表 11，含本發明醫藥組成物之洗劑 20 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 20 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)，結果滲透-吸收率為 2.49。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用。此結果指出，己二酸二異丙酯可以癸二酸二乙酯置換，且己二酸二異丙酯可被應用於一般所有之二元酸二酯。

[表 11]

成分	質量 %
盧立康唑	1
苯甲基醇	5
癸二酸二乙酯	10
乙醇	79.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 21)

根據下表 12，含本發明醫藥組成物之洗劑 21 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 21 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)，結果滲透-吸收率為 2.34。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用。在本發明醫藥組成物中，可得知清楚顯現經由溶劑之滲透-促進效果。

[表 12]

成分	質量 %
盧立康唑	1
苯甲基醇	5
甘油三乙酸酯	10
乙醇	79.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 22)

根據下表 13，含本發明醫藥組成物之洗劑 22 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 22 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸

收率)，結果滲透-吸收率為 2.05。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用。在本發明醫藥組成物中，可得知清楚顯現經由溶劑之滲透-促進效果。

[表 13]

成分	質量%
盧立康唑	1
苯甲基醇	5
檸檬酸三乙酯	10
乙醇	79.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 23)

根據下表 14，含本發明醫藥組成物之洗劑 23 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得當關於洗劑 7 之已滲透至指甲之藥劑量為 1 時，關於洗劑 23 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)，結果滲透-吸收率為 1.68。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用。在本發明醫藥組成物中，可得知清楚顯現經由溶劑之滲透-促進效果。

[表 14]

成分	質量%
盧立康唑	1
苯甲基醇	5
乙酸丁酯	10
乙醇	79.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

(實施例 24)

根據下表 15，含本發明醫藥組成物之洗劑 24 以實施例 4 類似之方法製備。以實施例 4 中所述之方法進行測量已滲透至指甲之藥劑量，獲得關於洗劑 24 之已滲透至指甲之藥劑量(滲透-吸收率)，結果為 $260.3 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ 。發現本發明醫藥組成物具有優異之滲透-促進作用。

[表 15]

成分	質量 %
盧立康唑	1
N-甲基-2-吡咯啉酮	8
苯甲基醇	4
己二酸二異丙酯	10
乙醇	72.5
乳酸	4
聚乙烯吡咯啉酮	0.5
總計	100

產業可利用性

根據本發明，使提供一種具有盧立康唑及/或其鹽類優異滲透-吸收之外用醫藥組成物成爲可能。

【圖式簡單說明】

第 1 圖爲實施例 4 之洗劑 4 之顯微照片圖。

第 2 圖爲實施例 4 之比較性洗劑 4 之顯微照片圖。

第 3 圖爲實施例 4 之比較性洗劑 5 之顯微照片圖。

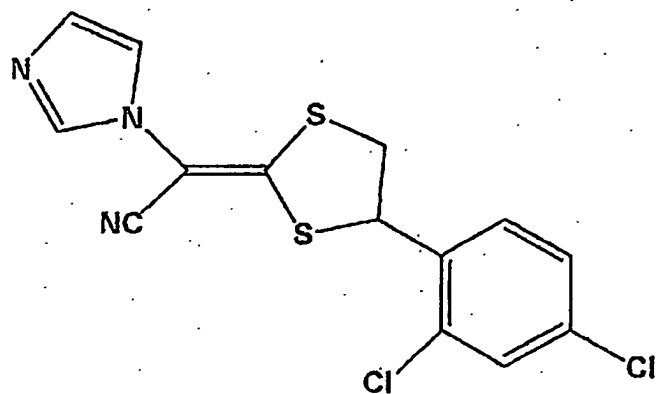
第 4 圖爲實施例 5 之洗劑 5 之顯微照片圖。

第 5 圖爲實施例 5 之比較性洗劑 6 之顯微照片圖。

第 6 圖爲實施例 5 之比較性洗劑 7 之顯微照片圖。

五、中文發明摘要：

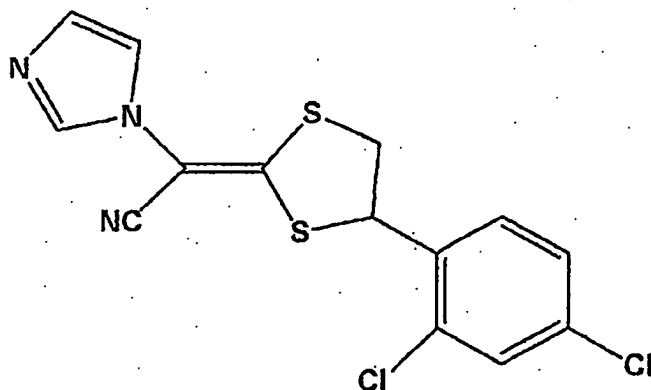
本發明提供一種外用醫藥組成物，包含：(i)以下結構式(1)所代表之盧立康唑及/或其鹽類；及(ii) α -羥基羧酸及/或其鹽類



結構式(1)。

六、英文發明摘要：

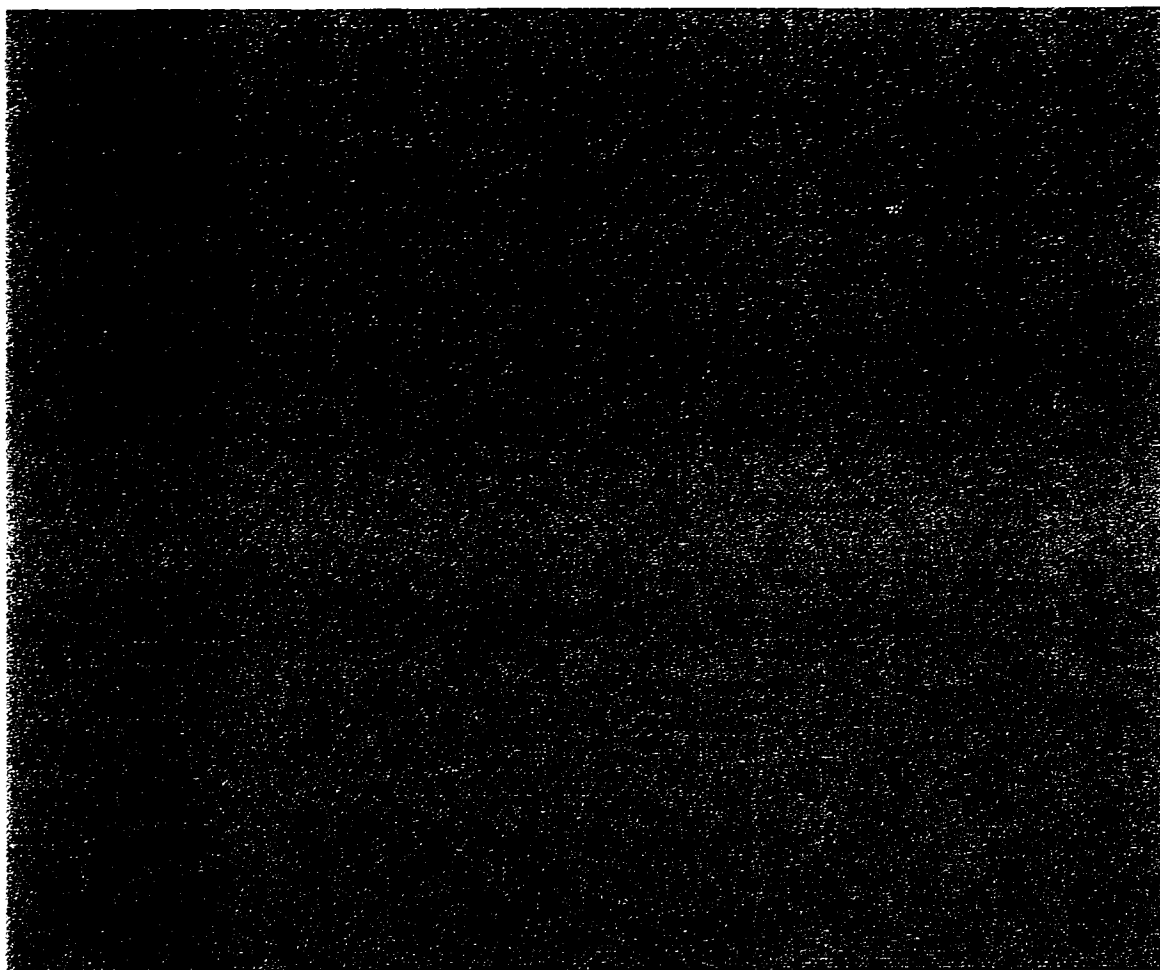
Provided is a pharmaceutical composition for external use, including: (i) luliconazole represented by the following structural formula (1) and/or a salt thereof; and (ii) α -hydroxycarboxylic acid and/or a salt thereof.



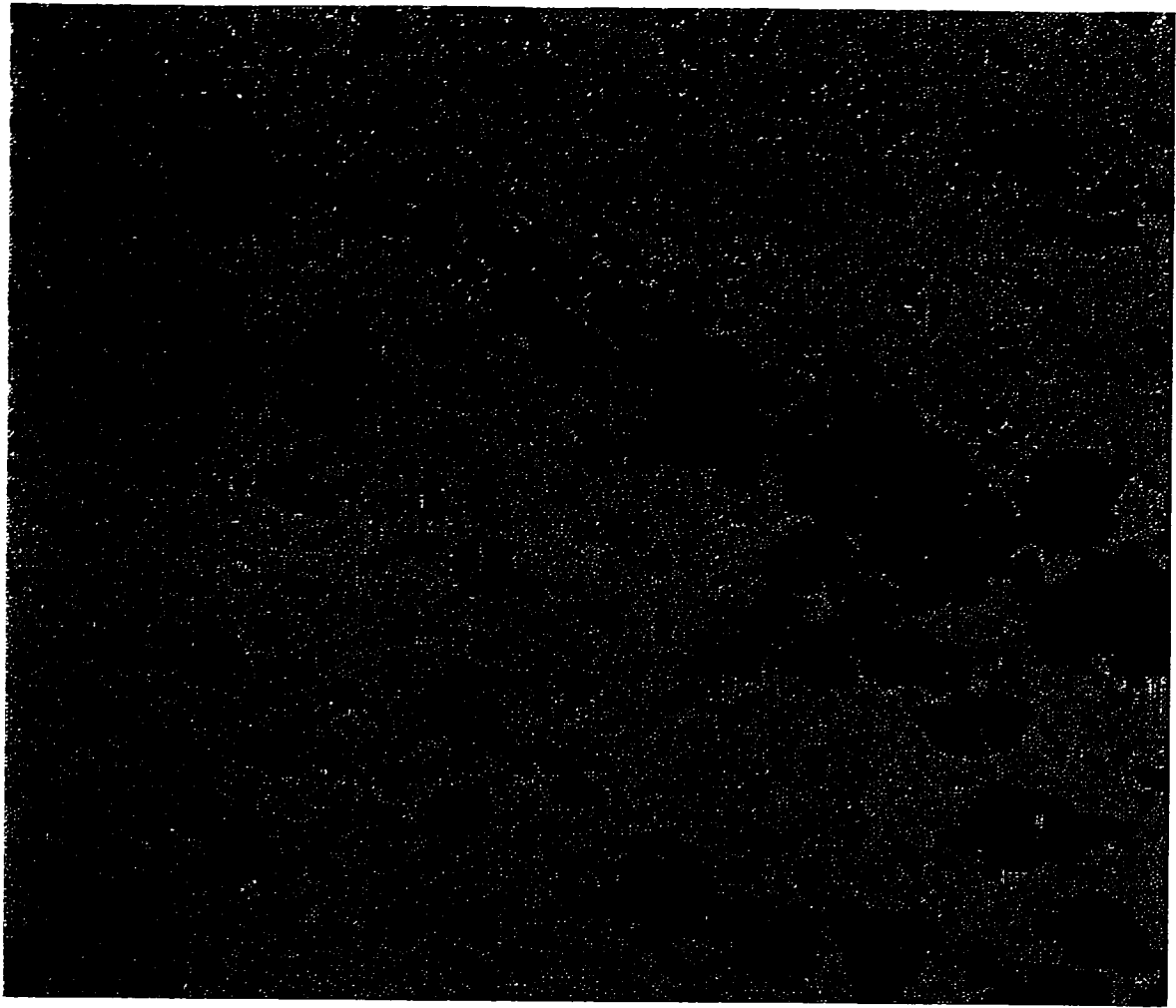
Structural formula (1)

十一、圖式：

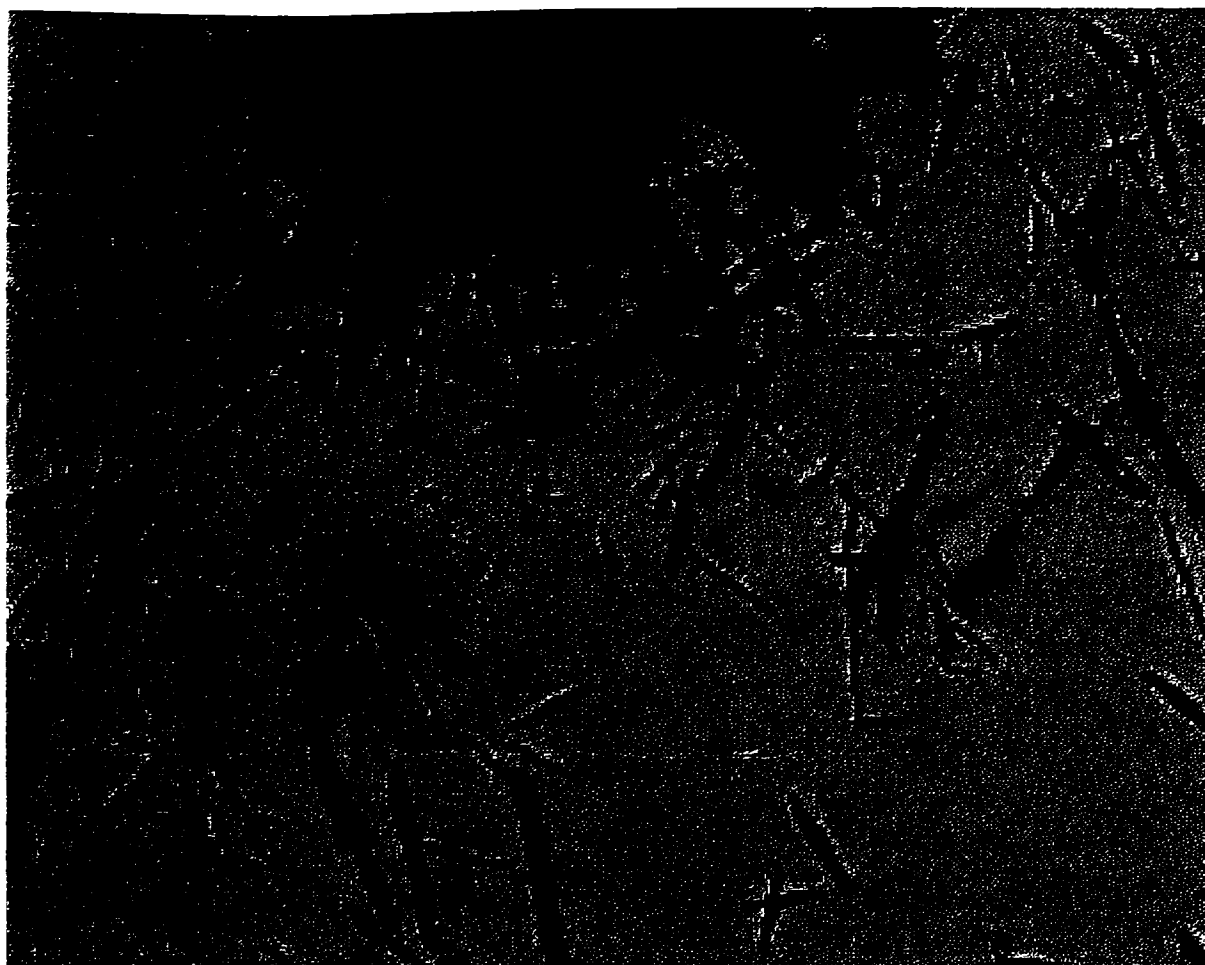
公告



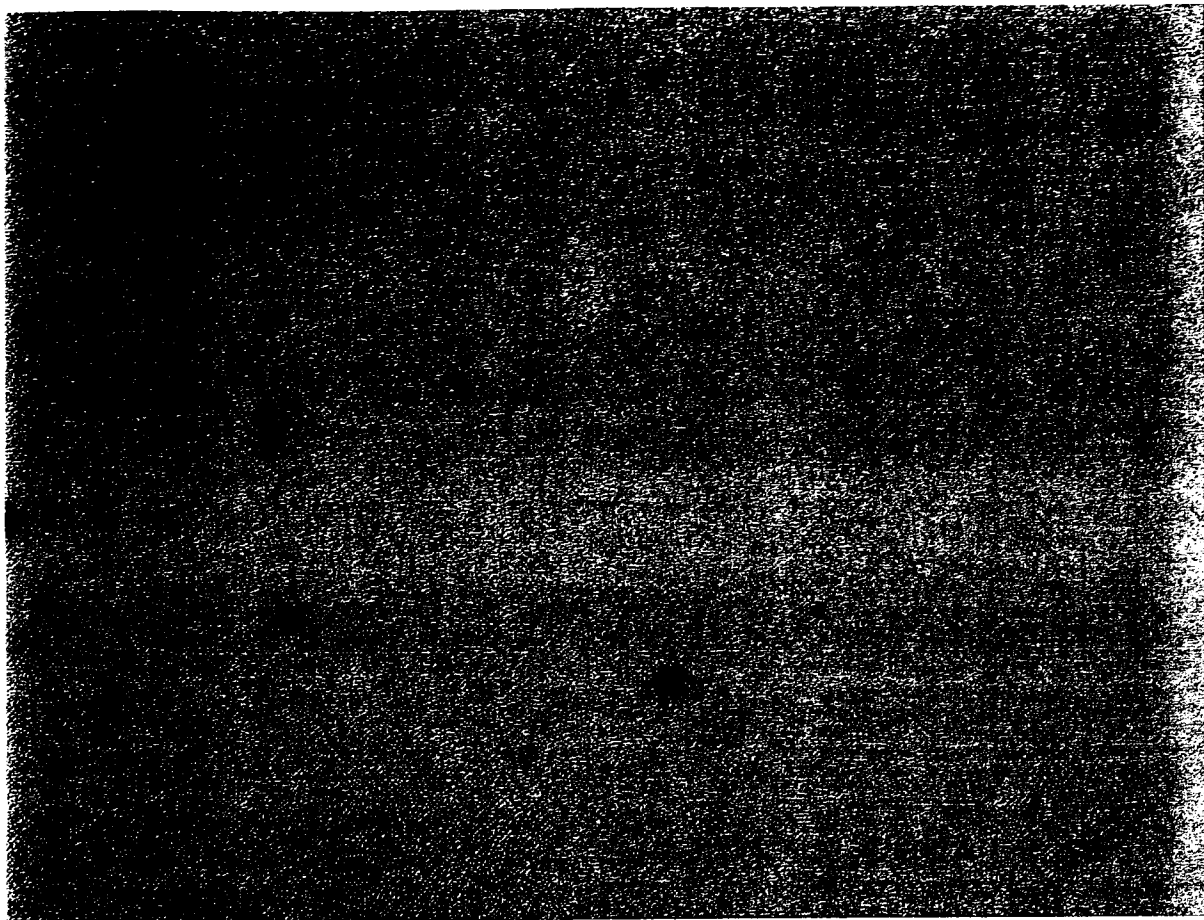
第 1 圖



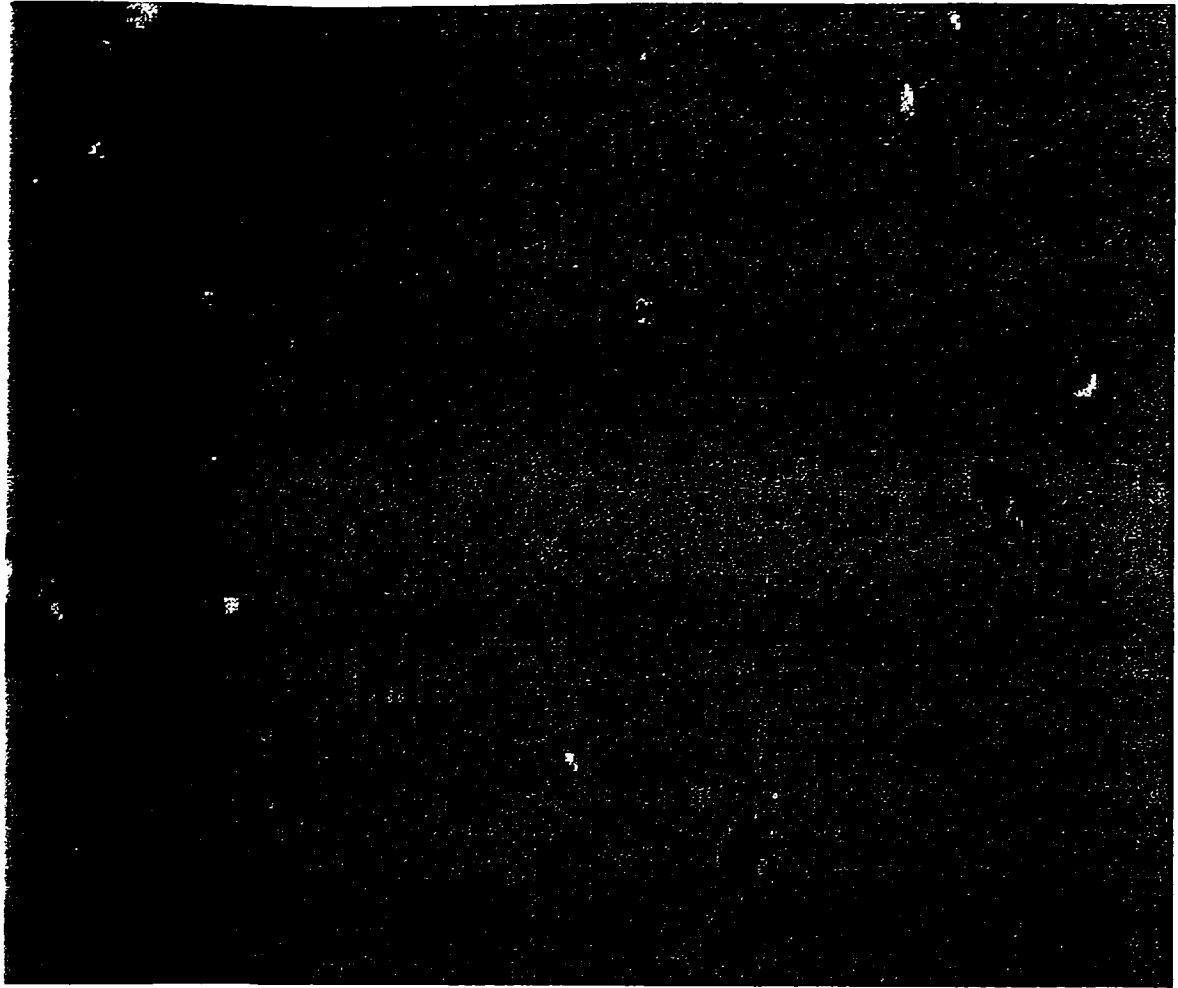
第 2 圖



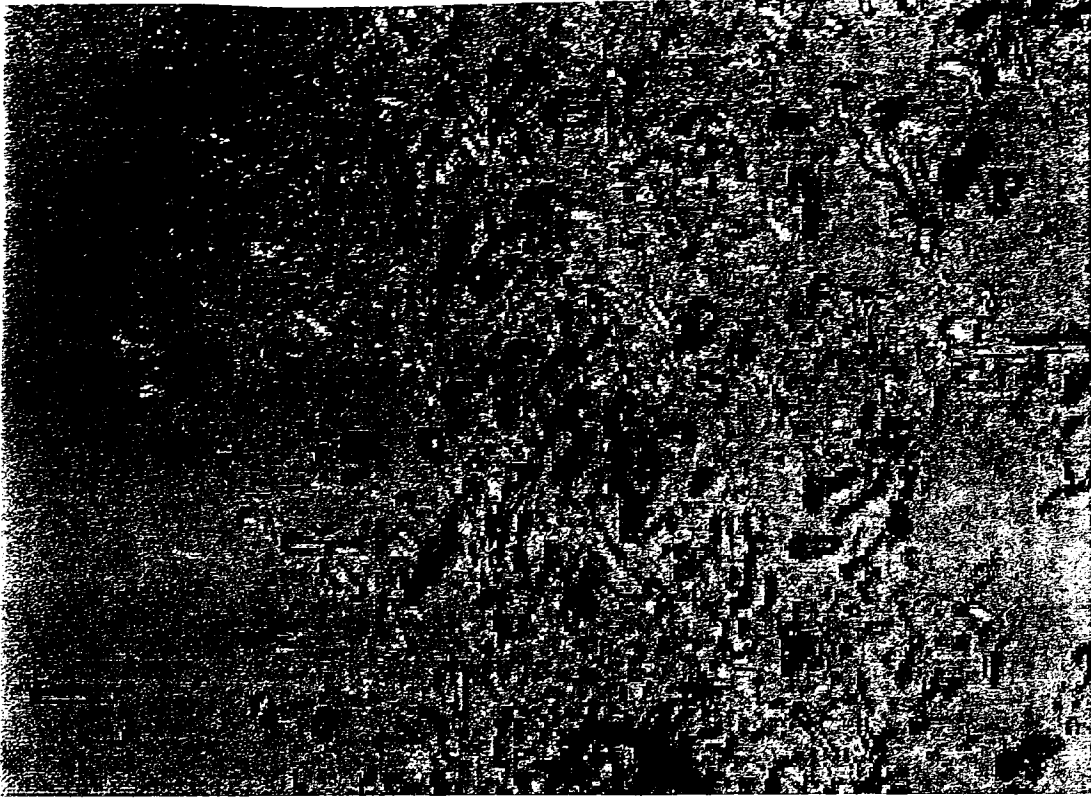
第 3 圖



第 4 圖



第 5 圖



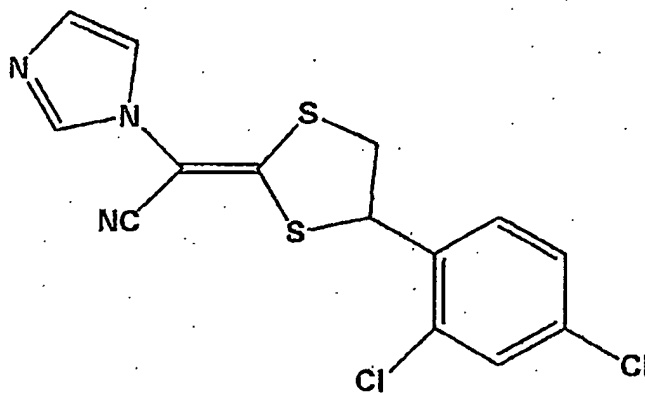
第 6 圖

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

第 096107970 號「外用醫藥組成物」專利案

(2012 年 11 月 6 日修正)

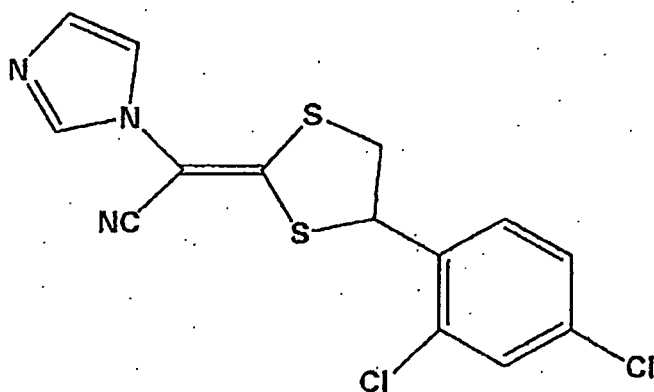
十、申請專利範圍：

1. 一種外用醫藥組成物，包括：

(i) 以下列結構式(1)所代表之盧立康唑 (luliconazole) 及/或其鹽類，其中該組成物包含 0.5 至 15 質量%之含量的盧立康唑；及

(ii) 1 至 10 質量%之乳酸及/或其鹽類；及

(iii) 乙醇，其中乙醇濃度為 50 至 90 質量%；



結構式(1)。

2. 如申請專利範圍第 1 項之外用醫藥組成物，其中乳酸以及盧立康唑之比為 0.1 至 10。
3. 如申請專利範圍第 2 項之外用醫藥組成物，其中乳酸以及盧立康唑之比為 0.5 至 5。
4. 如申請專利範圍第 3 項之外用醫藥組成物，其中乳酸以及盧立康唑之比為 0.8 至 2。