



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 A61K 47/32, 9/06, 9/08, 9/12, 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/38731</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月6日(06.07.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/07360</p> <p>(22) 国際出願日 1999年12月27日(27.12.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/372968 1998年12月28日(28.12.98) JP</p> <p>(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) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 鈴木康之(SUZUKI, Yasuyuki)(JP/JP) 吉野佳子(YOSHINO, Yoshiko)(JP/JP) 〒170-8633 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)</p> <p>(74) 代理人 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒170-8633 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 Tokyo, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: EXTERNAL PREPARATION</p> <p>(54)発明の名称 外用剤</p> <p>(57) Abstract An external preparation comprising a basic drug, polyvinylpyrrolidone and a carboxyvinyl polymer and having a pH of 4 to 9. This preparation is a novel one enabling the drug to act for a prolonged period even in injured parts of the skin.</p>		

(57)要約

本発明は塩基性薬物、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシビニルポリマーを配合し、pHが4～9の範囲である外用剤である。

本発明により、皮膚の損傷部位においても薬物の持効化を図れる新たな外用剤を提供することが可能になった。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサオ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	NZ	ニュージーランド	US	米国
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明細書

## 外用剤

## 技術分野

本発明は、薬物の持効性が向上された、塩基性薬物配合外用剤に関する。

## 背景技術

皮膚外用剤は、直接作用部位に薬剤を作用させることができる優れた剤形であり、広く使われている。

外用剤の一般的な特徴として皮膚からの吸収性が低いことがあげられる。そのため従来から、経皮吸収促進剤などを用いて皮膚からの薬物吸収性を促進させる技術が研究されてきた。しかし、それらの経皮吸収促進剤を用いた外用剤では持続的な効果は得られていないのが現状である。

薬物を患部に滞留させ、持効性を向上させる方法として、特開平10-265409号に脂肪族多価アルコールの脂肪酸エステルおよびある種の多価アルコールを配合する技術が開示されている。

一方、注射剤においては、注射投与した薬物を持続放出させる方法としてWO95/35093号に、多酸および水溶性非イオン性ポリマーを配合し、生理的環境でゲル化させることにより薬物を持続放出させる技術が開示されている。

しかし、外用剤の持効化技術で従来知られているそれらの技術は、傷、炎症などにより損傷した皮膚、または粘膜部位では十分な持効化が図れていないのが現状であった。

本発明は損傷皮膚または粘膜部位であっても薬物の持効化を図れる新たな技術を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明者らは課題を解決するために種々検討した結果、薬物が塩基性薬物の場合には、製剤中にポリビニルピロリドンおよびカルボキシビニルポリマーを同時に配合し、特定のpHにすることにより、損傷皮膚または粘膜部位に塗布しても持効化がはかれる優れた外用剤となることを見出し本発明を完成した。

すなわち本発明は、塩基性薬物、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシビニルポリマーを配合し、pHが4～9の範囲である外用剤である。

本発明で塩基性薬物とは構造中に塩基性部位を有する化合物、好ましくはアミノ基を有する化合物であり、具体的には抗炎症剤（ブフェキサマク、インドメタシン、ジクロフェナク、アンチピリン、メフェナム酸、ピロキシカム、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、メピリゾールなど）、育毛剤（ミノキシジルなど）、血管収縮剤（ナファゾリン、フェニレフリンなど）、抗真菌剤（クロコナゾール、ミコナゾール、エコナゾール、クロトリマゾール、イソコナゾール、ピロールニトリン、テルビナフィン、オモコナゾール、ラノコナゾール、リラナフテート、イトラコナゾール、フルコナゾール、トルナフテート、スルコナゾール、ビフォナゾールなど）、局所麻酔剤（リドカイン、ジブカイン、オキシプロカインなど）などがあげられ、それらの塩を用いることもできる。

塩基性薬物の配合量はその薬物により異なるが製剤全体の0.1～5質量%が一般的である。

本発明で用いるカルボキシビニルポリマーとは、基剤成分などとして一般的に医薬品に用いられているものを使用することができる。ここで、カルボキシビニルポリマーに替えて、ヒアルロン酸などの基剤成分を用いても十分な持効性が得られないことから、外用剤において持効性を発現させるにはカルボキシビニルポリマーが必須の成分である。カルボキシビニルポリマーの配合量は塩基性薬物1質量部に対して0.1～6質量部が好ましい。

本発明で用いるポリビニルピロリドンとは基剤成分などとして一般的に医薬品に使用されているものを用いることができ、配合量は塩基性薬物1質量部に対して0.5～10質量部が好ましい。

本発明の外用剤は、さらにポリエチレングリコールを配合すると、患部への薬物の持効性がより向上するため好ましい。ポリエチレングリコールを配合する場合の配合量は製剤全体の10～50質量%が好ましい。

本発明の外用剤はpH4～9の範囲である必要があるが、pH4～8の範囲がさらに好ましい。pHが4未満であると商品性維持の点で好ましくなく、9を超えると皮膚刺激が生じることがあるからである。

pHの調節には皮膚外用剤に配合可能な中和剤により行うことができるが、特にアミン系の中和剤が好ましい。中和剤として好ましいものとして、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ジ(2-エチルヘキシル)アミン、テトラヒドロキシプロピルエチレンジアミン、モノエタノールアミンなどがあげられる。

本発明では、さらにアルコール類を配合すると、皮膚への付着性の点から好ましい。アルコール類を配合しないと液剤の皮膚へのぬれ、付着性が悪く、十分な薬効が発現しないことがあるからである。配合するアルコール類としては、外用剤に使用することができる一般的なアルコール類を用いることができるが、好ましいものとしてエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどがあげられ、それらを混合して用いることもできる。アルコール類の配合量は製剤全体の10～70質量%が好ましい。

本発明で外用剤とは、皮膚外用剤(液剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、貼付剤、エアゾール剤など)および経粘膜剤(点鼻剤、口腔用剤、坐剤など)も含む概念であり、それらの一般的な剤形とすることができるが、従来徐放化が困難とされてきた外用液剤としたときに本発明は特に有効である。

本発明の外用剤は、本発明の効果を損なわない質的および量的範囲で外用剤に配合可能な成分を配合することができ、一般的な方法で製造することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例

表1に示した処方(W/V%、ただし精製水はmL)で、常法により液剤を得た。

表 1

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
塩酸ジブカイン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
カルボキシビニルポリマー	0.2	1.0	-	-	-	-
ポリビニルピロリドンK90	1.0	1.0	-	1.0	-	-
ポリアクリル酸	-	-	-	-	1.0	-
ヒアルロン酸	-	-	-	-	-	1.0
ジイソプロパノールアミン	0.25	1.25	-	-	1.25	-
エタノール	45	45	45	45	45	45
精製水	全100	全100	全100	全100	全100	全100
pH (20倍希釈)	7.33	7.70	6.35	6.33	6.50	6.25

### 試験例 1 皮膚透過性試験

Yucatan micropig(YMP)の凍結皮膚を室温で自然解凍した。皮下に付いている脂肪を取り除き、2.5 cm平方に切断した。透明粘着テープで20回ストリップして損傷させた。有効面積0.95 cm<sup>2</sup>の拡散セルを用い、レシーバー液にpH 7.4リン酸Buffer 3 mlを用い37℃に保ち攪拌した。適当な時間間隔でレシーバー液1 mlを採取し新たな液を補充する作業を繰り返した。採取したレシーバー液の薬物濃度をHPLC法により測定した。

結果を表2に示した。

表 2

	実施例 1	実施例 2	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
① 12 - 24 h	22.743	32.577	60.900	77.431	84.784	66.175
② 32 - 48 h	26.263	27.418	32.595	26.619	30.891	25.010
②/①×100(%)	115.5	84.2	53.5	34.4	36.4	37.8

### 実施例 3

塩酸リドカイン2質量%、酢酸デキサメタゾン0.02質量%、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート1質量%、流動パラフィン5質量%、ステア

リルアルコール 1 質量%、ジプロピレングリコール 10 質量%、ポリビニルピロリドン K 30 1 質量%、カルボキシビニルポリマー 0.5 質量%、ジイソプロパノールアミン 1 質量%および精製水で全量 100 g とする処方では常法によりゲルクリーム剤を得た。

#### 実施例 4

塩酸リドカイン 1 質量%、カルボキシビニルポリマー 0.1 質量%、ポリビニルピロリドン 1.0 質量%、トリエタノールアミン 0.125 質量%、ポリエチレングリコール 400 10 質量%、エタノール 50 質量%および精製水で全量 100 ml とする処方では液剤 (pH = 6.67) を得た。

#### 実施例 5

硝酸ミコナゾール 1.0 質量%、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート 2.0 質量%、中鎖脂肪酸トリグリセリド (パナセート) 5.0 質量%、ステアリルアルコール 1.0 質量%、セタノール 1.0 質量%、ポリビニルピロリドン K 90 1.5 質量%、カルボキシビニルポリマー 0.3 質量%、ジエタノールアミン 0.35 質量%、モノステアリン酸ソルビタン 1.0 質量%および精製水で全量 100 g とする処方ではゲルクリームを得た。

#### 産業上の利用可能性

本発明により、塩基性薬物を持効化させる新たな技術が提供できたので、損傷皮膚においても持効化がはかれる一日一回投与型外用剤などとして有用である。

## 請求の範囲

1. 塩基性薬物、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシビニルポリマーを配合し、pHが4～9の範囲である外用剤。
2. 剤形が液剤である請求項1記載の外用剤。
3. カルボキシビニルポリマーの配合量が、塩基性薬物1質量部に対して0.1～6質量部である請求項1記載の外用剤。
4. ポリビニルピロリドンの配合量が、塩基性薬物1質量部に対して0.5～10質量部である請求項1記載の外用剤。
5. ポリエチレングリコールをさらに配合したことを特徴とする請求項1記載の外用剤。
6. ポリエチレングリコールの配合量が製剤全体の10～50質量%である請求項5記載の外用剤。
7. アルコール類をさらに配合した請求項1記載の外用剤。
8. アルコール類がエタノール、イソプロパノール、イソステアリルアルコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールおよびジプロピレングリコールからなる群から選ばれる1種または2種以上である請求項7記載の外用剤。
9. アルコール類の配合量が製剤全体の10～70質量%である請求項7記載の外用剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/07360

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K47/32, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/12,  
A61K9/70

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> A61K47/32, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/12,  
A61K9/70

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)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-113533, A (SAITAMA DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.),	1, 3, 4, 7-9
Y	07 May, 1996 (07.05.96), Claims; Examples 7, 9 (Family: none)	2, 5, 6
Y	JP, 59-62518, A (Shinsei Yakuhin Kogyo K.K.), 10 April, 1984 (10.04.84), Claims; Examples 1 to 5 (Family: none)	2, 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  
02 February, 2000 (02.02.00)Date of mailing of the international search report  
15 February, 2000 (15.02.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl <sup>7</sup> A61K47/32, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/12, A61K9/70		
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> A61K47/32, A61K9/06, A61K9/08, A61K9/12, A61K9/70		
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)		
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	JP, 8-113533, A (埼玉第一製薬株式会社) 7. 5月. 1996 (07. 05. 96)	1, 3, 4, 7-9
Y	特許請求の範囲、実施例7、実施例9 (ファミリーなし)	2, 5, 6
Y	JP, 59-62518, A (新生薬品工業株式会社) 10. 4月. 1984 (10. 04. 84)	2, 5, 6
	特許請求の範囲、実施例1-5 (ファミリーなし)	
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	02. 02. 00	国際調査報告の発送日
		15.02.00
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4C 9841
日本国特許庁 (ISA/JP)	中田 とし子	印
郵便番号100-8915		
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101	内線 6460