

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 12 月 24 日 (24.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 03/105903 A1**

(51) 国際特許分類: **A61K 45/08**, 9/08, 31/137, 31/4164,  
31/4196, 47/20, 47/32, 47/34, A61P 31/10

(NOZAWA,Akira) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市戸塚区 柏尾町 5 6 0 番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/07366

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 10 日 (10.06.2003)

(74) 代理人: 川口 嘉之, 外 (KAWAGUCHI,Yoshiyuki et al.); 〒103-0004 東京都 中央区 東日本橋 3 丁目 4 番 10 号 ヨコヤマビル 6 階 Tokyo (JP).

(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 2002-177061 2002 年 6 月 18 日 (18.06.2002) 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, 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, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ポーラ化成工業株式会社 (POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC.) [JP/JP]; 〒420-0914 静岡県 静岡市 弥生町 6 番 4 8 号 Shizuoka (JP).

(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).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伊藤 円 (ITO,Madoka) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市戸塚区 柏尾町 5 6 0 番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 笹川 英明 (SASAGAWA,Hideaki) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市戸塚区 柏尾町 5 6 0 番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 中島 琢自 (NAKASHIMA,Takuji) [JP/JP]; 〒244-0812 神奈川県 横浜市戸塚区 柏尾町 5 6 0 番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内 Kanagawa (JP). 野沢 暁

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

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。



WO 03/105903 A1

(54) Title: ANTIFUNGAL MEDICINAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 抗真菌医薬組成物

(57) Abstract: It is intended to provide a medicinal composition which is useful in treating fungal infection proceeding toward the part under the thick keratic layer by external use. Namely, an antifungal medicinal composition containing: 1) a film-forming agent, 2) a water-soluble plasticizer being in the form of a solid or a paste at 20°C under 1 atm, and 3) an antifungal compound and/or a physiologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、厚いケラチンの下部に至った真菌症の外用による治療に有用な医薬組成物を提供することを目的とし、1) 被膜形成剤と 2) 1 気圧 20°C で固体又はペースト状の水溶性可塑性剤と 3) 抗真菌化合物及び/又はその生理的に許容される塩とを含有する抗真菌医薬組成物を提供する。

## 明細書

## 抗真菌医薬組成物

## 技術分野

本発明は、医薬組成物に関し、更に詳しくは真菌症の治療や予防に有用な医薬組成物に関する。

## 背景技術

水虫、カンジダ膺炎等に代表される真菌症は一昔前までは完全治癒の困難な疾病であり、水虫治療は永遠のテーマであった。

近年になり、ビフォナゾールを筆頭に、ブテナフィン、テルビナフィンなどの種々の薬剤が開発され、水虫などの通常の皮膚の真菌症に関しては、完全治癒も可能となってきた。しかしながら、真菌症の内、爪や皮膚の肥厚部、角化昂進部内部にまで至った真菌症は、経皮投与では薬剤の到達が困難であり、外用による治療は殆ど不可能である事態に変わりはない。この為、この様な真菌症の治療においては、経口投与で数ヶ月以上に亘る長期間テルビナフィンなどの抗真菌剤を投与する方法のみが行われている。この様な経口投与は全身投与であるため、長期間にわたるとその経済的な負担は大きい。また副作用などの発現の可能性も高くなり、人命に影響の少ない爪白癬においては適用し難い面があった。

即ち、爪や皮膚の肥厚部、角化昂進部内部の様な厚いケラチンの下部に至った真菌症の外用による治療手段は、従来の方法では充分ではなかった。そこで、この様な厚いケラチンの下部に至った真菌症の外用による治療に有用な医薬の開発が望まれていた。

一方、抗真菌化合物を特定の被膜形成剤や1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤と組み合わせて抗真菌医薬組成物を得ることは全く知られておらず、この様な構成を採る抗真菌医薬組成物が爪白癬や角化昂進部、皮膚肥厚部における真菌症の治療に有用であることも全く知られていない。

## 発明の開示

本発明はこの様な状況下為されたものであり、厚いケラチンの下部に至った真菌症の外用による治療に有用な医薬組成物を提供することを課題とする。

本発明者らは、この様な状況に鑑みて、厚いケラチンの下部に至った真菌症の外用による治療に有用な医薬を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、1) 被膜形成剤と2) 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤と3) 抗真菌化合物とを含有することを特徴とする抗真菌医薬組成物が、その様な特性を有していることを見だし、発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、以下のとおりである。

(1) 1) 被膜形成剤と2) 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤と3) 抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩とを含有することを特徴とする、抗真菌医薬組成物。

(2) 被膜形成剤が、水難溶性又は水不溶性のものであることを特徴とする、(1)に記載の抗真菌医薬組成物。

(3) 水難溶性又は水不溶性被膜形成剤がエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びアクリル樹脂エマルションからなる群より選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、(2)に記載の抗真菌医薬組成物。

(4) 水難溶性又は水不溶性被膜形成剤がエチルセルロースであることを特徴とする、(2)に記載の抗真菌医薬組成物。

(5) 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤がポリオキシエチレン基及び／又はポリオキシプロピレン基を有する化合物であることを特徴とする、

(1)～(4)の何れかに記載の抗真菌医薬組成物。

(6) 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤がオキシエチレンオキシプロピレン共重合体であることを特徴とする、(5)に記載の抗真菌医薬組成物。

(7) 抗真菌化合物がテルビナフィン、ブテナフィン、ビフォナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、ペンタクロルフェノール、トリクロルフェノールカプロエート、トリブロムフェノールカプロエート、ラウリルトリフェニルホスホニウムブロミド、塩酸ジアンタゾール、パラアセチルアミ

ノフェニルロダン、チメロサル、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、デルマシド、バリチオン、ピロールニトリン、シッカニン、ミコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、シクロピロックスオラミン、トルシクレート、ナフティフィン、グリセオルビン、5-フルオロシトシンからなる群より選択されることを特徴とする、(1)～(6)の何れかに記載の抗真菌医薬組成物。

(8) 更に、界面活性剤を含有することを特徴とする、(1)～(7)の何れかに記載の抗真菌医薬組成物。

(9) 界面活性剤がアニオン界面活性剤であることを特徴とする、(8)に記載の抗真菌医薬組成物。

(10) アニオン界面活性剤がポリオキシエチレン基を有してもよいアルキル硫酸塩及び／又はポリオキシエチレン基を有していてもよいアルキル燐酸塩であることを特徴とする(9)に記載の抗真菌医薬組成物。

(11) 前記抗真菌医薬組成物を塗布対象に塗布したときに可塑性を有する被膜を形成することを特徴とする、(1)～(10)の何れかに記載の抗真菌医薬組成物。

(12) 前記可塑性を有する被膜が粘性を有するガラス状態を示すことを特徴とする、(11)に記載の抗真菌医薬組成物。

(13) 前記抗真菌医薬組成物は重ね塗りが可能であることを特徴とする、(11)又は(12)に記載の抗真菌医薬組成物。

(14) 前記抗真菌医薬組成物の被膜は水性溶媒を用いた膨潤手段と物理的擦過手段により除去し得ることを特徴とする、(11)～(13)の何れかに記載の抗真菌医薬組成物。

(15) 前記抗真菌医薬組成物は爪、皮膚の角化昂進部又は足周縁の皮膚肥厚部を塗布対象として使用されることを特徴とする、(11)～(14)の何れかに記載の抗真菌医薬組成物。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の抗真菌医薬組成物は、1) 被膜形成剤と2) 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤と3) 抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩とを含有することを特徴とする。

本発明の抗真菌医薬組成物に含有される被膜形成剤としては、通常医薬組成物などで使用されるものであって、水に不溶性のもの又は難溶性のものが好ましく例示できる。

ここで、水に不溶又は難溶とは、例えば20±5℃の水に対する飽和濃度が、1g/10L程度、好ましくは1g/50L程度以下のものをいう。

この様な被膜形成剤としては、エチルセルロースやヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートに代表されるアルキルセルロース類、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチルコポリマー分散液であるオイドラギット（登録商標）NE30Dの名で樋口商会より市販されているものなどの、アクリル樹脂系エマルション等が好ましく例示できる。これらは唯一種を用いることも出来るし、二種以上を組み合わせ用いることも出来る。これらの中で特に好ましいものは、エチルセルロースを単独で使用するものである。

本発明の抗真菌医薬組成物における被膜形成剤の好ましい含有量は、総量で医薬組成物全量に対して、0.1～10重量対容量%が好ましく、更に好ましくは、0.3～5重量対容量%である。これは被膜形成剤が少なすぎると、十分な強度の被膜が得られない場合があり、多すぎると薬物の移行が阻害される場合があるからである。

本発明の医薬組成物に含有される1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤としては、オキシエチレン、オキシプロピレンなどのオキシアルキレンの重合体又は共重合体が例示でき、より好ましくは重合度の大きいものである。オキシアルキレンとしては、炭素数1～4のものが好ましく、より好ましくはオキシエチレン及び／又はオキシプロピレンが例示できる。

かかるポリオキシアルキレンの好ましい重合度は、総和で70以上が好ましく、中でもオキシエチレンのみであれば少なくとも80以上、オキシプロピレンのみであれば少なくとも70以上、オキシエチレンとオキシプロピレンの組み合わせであれば、オキシプロピレンが30～80であって、オキシエチレンが35～

400であり、且つ、両者の総和が70以上の条件が好ましく例示できる。

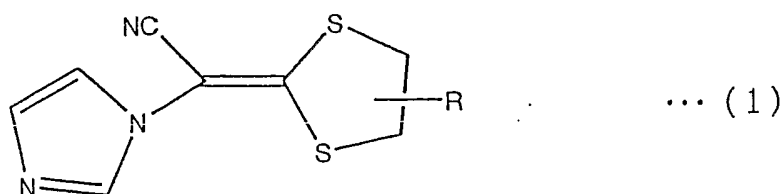
より好ましくはオキシエチレンとオキシプロピレンを有する共重合体であり、中でもポリオキシエチレン鎖が100～300の重合度で、ポリオキシプロピレン鎖が25～80の重合度のものである。

また、上記オキシアルキレンの重合体又は共重合体は唯一種を含有することもできるし、二種以上組み合わせて含有させることもできる。但し、二種以上を組み合わせた場合に於いては、かかる組み合わせの混合物も1気圧20℃で固体又はペースト状の状態を維持している必要がある。

この様な可塑剤の組み合わせの内、特に好ましいものはポリオキシエチレン部の重合度が140～180であって、ポリオキシプロピレン部の重合度が20～40のポリオキシエチレンポリオキシプロピレンエーテルのみを有する共重合体である。

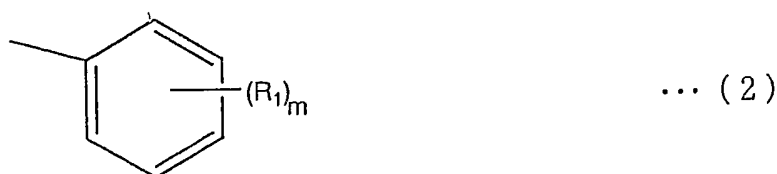
本発明の抗真菌医薬組成物における可塑剤の好ましい含有量は、医薬組成物全量に対して、総量で1～10重量対容量%が好ましく、更に好ましくは3～8重量対容量%である。更に、前記被膜形成剤に対しては、1～10倍量、更に好ましくは3～8倍量含有することが好ましい。

本発明に含有される抗真菌化合物は、皮膚真菌症又は深部真菌症などの原因になる菌、例えばメンタグロファイト又はカンジダなどの病原性真菌に対して、抗真菌作用を発揮するものであれば特段の限定無く使用でき、例えば、下記一般式(1)で表される化合物や該一般式(1)で表される化合物を除く他の抗真菌化合物が適用できる。



(但し、式中Rは、炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～6のシクロアルキル基、メチレン基、低級アルケニル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級ア

ルキルチオ基で置換された低級アルキル基、又は次に示す一般式（２）で表される基を表す。）



（但し、式中 $R_1$ は水素原子、ハロゲン原子、直鎖又は分岐鎖状の低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロアルコキシ基、又はメチレンジオキシ基を示し、 $m$ は1～3の整数を表す。）

本発明に含有される抗真菌化合物の具体例としては、テルビナフィン（化合物1）、ブテナフィン（化合物2）、ビフォナゾール（化合物3）、フルコナゾール（化合物4）、イトラコナゾール、クロトリマゾール、ペンタクロルフェノール、トリクロルフェノールカプロエート、トリブロムフェノールカプロエート、ラウリルトリフェニルホスホニウムブロミド、塩酸ジアンタゾール、パラアセチルアミノフェニルロダン、チメロサル、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、デルマシド、バリチオン、ピロールニトリン、シッカニン、ミコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、シクロピロックスオラミン、トルシクレート、ナフティフィン、グリセオルビン、5-フルオロシトシン等が挙げられる。より好ましくは、テルビナフィンとブテナフィンである。これらの化合物は、既に抗真菌薬として用いられており、その製法も既に知られているものである。

また、上記「その生理的に許容される塩」としては、生理的に許容されるものであれば特段の限定はされないが、例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の鉍酸塩、クエン酸塩、蔞酸塩、乳酸塩、酢酸塩等の有機酸塩、メシル酸塩、トシル酸塩等の含硫酸塩が好適に例示できる。安全性、溶解性の面からより好ましくは、塩酸塩である。

本発明の抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩は唯一種を用いる

ことも出来るし、二種以上を組み合わせて用いることも出来る。

本発明の抗真菌医薬組成物における抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩の好ましい含有量は、医薬組成物全量に対して総量で0.1～30重量対容量%が好ましく、更に好ましくは0.5～15重量対容量%である。かかる抗真菌化合物の量は、生成される被膜特性との関係を考慮しつつ決定するとよい。

本発明の医薬組成物は、上記の必須成分以外に通常皮膚外用剤などで使用される任意の成分を含有することができる。

かかる成分としては、例えば、ワセリンやマイクロクリスタリンワックス等のような炭化水素類、ホホバ油やゲイロウ等のエステル類、牛脂、オリーブ油等のトリグリセライド類、セタノール、オレイルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、オレイン酸等の脂肪酸、エタノールやイソプロパノールなどのアルコール類、グリセリンや1,3-ブタンジオール等の多価アルコール類、水、非イオン界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、エタノール、カーボポール等の増粘剤、防腐剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤、色素、粉体類或いは有機溶剤等が例示できる。

これらの内、本発明の医薬組成物に含有させる成分として特に好ましいものは、アニオン界面活性剤と有機溶剤である。

アニオン界面活性剤は、特に爪或いは硬化した皮膚内部への薬物の浸透を促進する作用を有しており、この意味で好ましい。これらアニオン界面活性剤は唯一種を用いることも出来るし、二種以上を組み合わせて用いることも出来る。

アニオン界面活性剤としては、硫酸系アニオン界面活性剤、リン酸系アニオン界面活性剤の何れもが使用可能であり、ポリオキシエチレン鎖を有していても、有していなくても良い。より好ましいものとしては、ポリオキシエチレン基を有してもよいアルキル硫酸塩及び／又はポリオキシエチレン基を有してもよいアルキルリン酸塩が挙げられる。さらに好ましくは、アルキル硫酸エステル塩及び／又はポリオキシエチレン付加アルキルトリリン酸エステル塩であり、前記ポリオキシエチレンの総付加モル数は2～16が特に好ましい。前記アルキル基としては炭素数10～20のものが好ましく、具体的にはラウリル基、パルミチル基或いは

はステアシル基などが好ましく例示できる。特に好ましいものの組み合わせとしては、ラウリル硫酸塩とトリポリオキシエチレン（トリPOEともいう）（4）ラウリルエーテルリン酸塩の両者を含有させる形態が例示できる。尚、これらのアニオン界面活性剤の塩としては、例えば、ナトリウムやカリウムなどのアルカリ金属塩、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミンなどの有機アミン塩、アンモニウム塩、アルギニンやリジンなどの塩基性アミノ酸等の塩が好ましく例示でき、中でもアルカリ金属の塩が好ましく、ナトリウム塩が特に好ましい。

本発明の抗真菌医薬組成物における上記アニオン界面活性剤の好ましい含有量は、医薬組成物全量に対して総量で0.5～10重量対容量%であり、更に好ましくは、1～5重量対容量%である。又、本発明の抗真菌医薬組成物100容量部に対し、ラウリル硫酸塩1～5重量部とトリPOE（4）ラウリルエーテルリン酸塩0.5～3重量部を含有させる形態も好ましく例示できる。

本発明の医薬組成物は、上記の必須成分と任意成分とを常法に従って処理することにより製造することができる。

かくして得られた本発明の医薬組成物は、塗布対象に塗布したときに、可塑性を有する被膜を形成する。この被膜は、粘性のあるガラス状態を示す。より詳しくは、この被膜そのものは固体であるが、内部の成分の移動は行われている状態である。

この被膜は、重ね塗りが可能な膜となっている。すなわち、治療を継続する目的で、再度、この医薬組成物を投与して被膜を形成した場合、前に塗布乾燥した被膜が、新たに塗布した被膜の薬物の患部への移動を阻害することがない。

また、本発明の医薬組成物を爪や皮膚の患部に塗布した場合、通常知られているラッカー製剤と異なり、この被膜は通常は剥がれないが、水性溶媒による膨潤手段と物理的擦過手段により除去できる。具体的には、水などの加湿状態で、所望により石けんなどの界面活性剤を付けて擦過すると、本発明の医薬組成物の被膜は容易に除去することができる。

加えて、この被膜は、ガラス状態であるために被膜から患部への薬物の移動が容易に起こるため、患部に常に一定の濃度で供給されることになり、この為、通

常のラッカー製剤よりも薬物利用率が高まる。この為、通常外用抗真菌医薬組成物の剤形では薬物の投与効果が得られにくい、皮膚の角化昂進部又は足周縁の皮膚肥厚部における真菌症の治療にも外用で有用に使用することができる。よって、本発明の抗真菌医薬組成物は、爪、皮膚の角化昂進部又は足周縁の皮膚肥厚部の患部に対して使用可能なものとなる。

尚、本発明の抗真菌医薬組成物の対象となる真菌としては、白癬菌（トリコフィトン属）、カンジダ症の原因菌（カンジダ属）、クリプトスポリジウム病の原因菌（クリプトスポリジウム属）あるいは酵母類（アスペルギルス属）などが挙げられる。

本発明の医薬組成物は、通常の方法により製造できるが、好ましい形態に於ける、好ましい製造例を挙げると以下のようなになる。

1) エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びアクリル樹脂エマルションからなる群より選択される1種又は2種以上と2) オキシエチレン及び／又はオキシプロピレンからなる重合体又は共重合体と3) 抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩とを含有する抗真菌医薬組成物を製造する場合に、ポリオキシエチレン基を有してもよいアルキル硫酸塩及び／又はポリオキシエチレン基を有してもよいアルキル磷酸塩と、オキシエチレン及び／又はオキシプロピレンからなる重合体又は共重合体とをアセトン又はメチルエチルケトンを含んだ溶媒に溶解させ、この溶液にエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びアクリル樹脂エマルションからなる群より選択される1種又は2種以上を加えて溶解させ、それに抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩を加えて溶解させる。この方法で製造すると、抗真菌化合物が含水系の溶媒に対しても結晶が析出せず安定性よく製剤化できる。

これにより、本発明の抗真菌医薬組成物の好ましい製造法が提供できる。

## 実施例

以下に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明がこれら実施例にのみ限定されないことは言うまでもない。

尚、各実施例又は表中に記載の略号は次のものを示す。

プルロニック F-68 : ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール

マクロゴール 400 : ポリエチレングリコール 400

#### <実施例 1>

下記表 1 に示す処方に従って、本発明の抗真菌医薬組成物を製造した。a の成分を攪拌可溶化し、これに b の成分を加えて可溶化し、更に c の成分を加えて可溶化した後、d の成分を加えた。続いて e を加えて全量が 100 mL になるように調整して、抗真菌医薬組成物を得た。

表 1

| 成分 |                    |                   |    |
|----|--------------------|-------------------|----|
| a  | メチルエチルケトン          | 35                | mL |
|    | エタノール              | 35                | mL |
|    | プルロニック F-68        | 5                 | g  |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム        | 2                 | g  |
| b  | エチルセルロース           | 1.5               | g  |
| c  | テルビナフィン（化合物 1）の塩酸塩 | 2                 | g  |
| d  | 水                  | 15                | g  |
| e  | エタノール              | 全量が 100 mL になるように |    |

#### <実施例 2>

実施例 1 と同様な順序で成分 a ~ e を加えて、以下の表 2 に示す本発明の抗真菌医薬組成物を作製した。また、表 3 ~ 表 5 にそれぞれ示すように本発明の抗真菌医薬組成物に属さない近似技術の組成物（比較例 1 ~ 3）も実施例 1 と同様な順序で成分 a ~ e を加えて作製した（但し、比較例 1 には b はなく、比較例 3 には c はない）。

表 2

| 成分 |                   |                      |     |
|----|-------------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン         | 3 5                  | m L |
|    | エタノール             | 3 5                  | m L |
|    | プルロニック F-6 8      | 5                    | g   |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム       | 2                    | g   |
| b  | エチルセルロース          | 1. 5                 | g   |
| c  | ブテナフィン（化合物 2）の塩酸塩 | 5                    | g   |
| d  | 水                 | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール             | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

表 3

| 成分 |                    |                      |     |
|----|--------------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン          | 3 5                  | m L |
|    | エタノール              | 3 5                  | m L |
|    | プルロニック F-6 8       | 5                    | g   |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム        | 2                    | g   |
| c  | テルビナフィン（化合物 1）の塩酸塩 | 2                    | g   |
| d  | 水                  | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール              | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

表 4

| 成分 |                   |                      |     |
|----|-------------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン         | 3 5                  | m L |
|    | エタノール             | 3 5                  | m L |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム       | 2                    | g   |
| b  | エチルセルロース          | 1. 5                 | g   |
| c  | ブテナフィン（化合物 2）の塩酸塩 | 5                    | g   |
| d  | 水                 | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール             | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

表 5

| 成分 |              |                      |     |
|----|--------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン    | 3 5                  | m L |
|    | エタノール        | 3 5                  | m L |
|    | プルロニック F-6 8 | 5                    | g   |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム  | 2                    | g   |
| b  | エチルセルロース     | 1. 5                 | g   |
| d  | 水            | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール        | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

## &lt;実施例 3&gt;

上記実施例 1、2 の本発明の抗真菌外用医薬組成物及び比較例 1～3 の組成物について、爪投与に於ける皮膜の特性を調べた。

皮膜特性としては、塗布後乾燥して皮膜を形成するまでの時間（秒）、塗布後 1 2 時間の皮膜の状態、塗布後 1 2 時間に於ける皮膜の水での除去のしやすさを評価項目とした。皮膜の状態の判定基準は、◎：皮膜が取れていない、○：皮膜が一部取れている、△：皮膜が半分ほど取れている、×：皮膜が半分以上取れているを用いた。又、除去のしやすさは、◎：皮膜を簡単に洗い流せる、○：皮膜を洗い流すためにこすり洗いが必要、×：流水洗浄では皮膜を洗い流すことができないの基準を用いた。結果を表 6 に示す。これより、本発明の抗真菌外用剤の被膜は、密着性と持ちが良く、しかも、水などで容易に除去しうることが判る。

表 6

| 評価項目          | 実施例 1 | 実施例 2 | 比較例 1 | 比較例 2 | 比較例 3 |
|---------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 乾燥時間          | 4 5 秒 | 4 5 秒 | 4 0 秒 | 4 0 秒 | 4 0 秒 |
| 塗布後 1 2 時間の状態 | ◎     | ◎     | ×     | ◎     | ◎     |
| 洗浄性           | ◎     | ◎     | ◎     | ×     | ◎     |

## &lt;実施例 4&gt; in vitro 薬効評価試験

トリコフィトン メンタグロファイトス (Trichophyton mentagrophytes) の分生子を  $2 \times 10^5$ /ml 含んだ栄養源のない寒天培地上に爪甲表面（ヒト）にシリコ

ン性円柱リングをシリコンボンドで固定した爪をのせ、7日間28℃で培養した。

培養後、爪床側に菌が増殖しているのを確認し、円柱リング中に各薬剤を51投与した。投与後、7日間28℃で培養し、爪を培地から取り外し、爪床側を有柄針で軽く削った。

その際、でてきた爪屑をサブロー寒天培地上にまき、28℃で14日間培養し、菌の増殖を確認した。菌の増殖が認められない爪を菌陰性とした。菌陰性となった爪屑の比率(%)を求めた。結果を表7に示す。

これより、本発明の抗真菌医薬組成物は、その優れた薬剤ストア性と薬剤放出性により、爪のような厚いケラチンに阻まれて、通常外用での治療の難しい真菌症に対しても優れた効果を発揮することが明白である。

表7

| 項目      | 実施例1     | 実施例2     | 比較例3 |
|---------|----------|----------|------|
| 化合物     | 化合物1の塩酸塩 | 化合物2の塩酸塩 | なし   |
| 薬物濃度    | 2%       | 5%       | 0%   |
| 陰性化率(%) | 83.3     | 83.3     | 0    |

#### <実施例5>

実施例1と同様に下記表8に示す処方に従って、本発明の抗真菌医薬組成物を作製した。このものを実施例3の方法に従って評価したところ、乾燥時間は45秒であり、塗布後12時間の膜の状態は◎、水による洗浄性は◎であった。また、表9に示す処方に従って、本発明の抗真菌医薬組成物に属さない比較例4の組成物を実施例1と同様にして作製した。この比較例4の組成物を実施例3の方法に従って評価したところ、乾燥時間は45秒であり、塗布後12時間の膜の状態は×、水による洗浄性は◎であった。

表 8

| 成分 |                 |                      |     |
|----|-----------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン       | 3 5                  | m L |
|    | エタノール           | 3 5                  | m L |
|    | プルロニック F-6 8    | 5                    | g   |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム     | 2                    | g   |
| b  | エチルセルロース        | 1. 5                 | g   |
| c  | ビフオナゾール (化合物 3) | 2                    | g   |
| d  | 水               | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール           | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

表 9

| 成分 |                 |                      |     |
|----|-----------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン       | 3 5                  | m L |
|    | エタノール           | 3 5                  | m L |
|    | マクロゴール 4 0 0    | 5                    | g   |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム     | 2                    | g   |
| b  | エチルセルロース        | 1. 5                 | g   |
| c  | ビフオナゾール (化合物 3) | 2                    | g   |
| d  | 水               | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール           | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

## &lt;実施例 6&gt;

実施例 1 と同様に下記表 1 0 に示す処方に従って、本発明の抗真菌医薬組成物を作製した。このものを実施例 3 の方法に従って評価したところ、乾燥時間は 4 0 秒であり、塗布後 1 2 時間の膜の状態は◎、水による洗浄性は◎であった。

表 1 0

| 成分 |                 |                      |     |
|----|-----------------|----------------------|-----|
| a  | メチルエチルケトン       | 3 5                  | m L |
|    | エタノール           | 3 5                  | m L |
|    | プルロニック F-6 8    | 5                    | g   |
|    | ラウリル硫酸ナトリウム     | 2                    | g   |
| b  | エチルセルロース        | 1 . 5                | g   |
| c  | フルコナゾール (化合物 4) | 2                    | g   |
| d  | 水               | 1 5                  | g   |
| e  | エタノール           | 全量が 1 0 0 m L になるように |     |

## 産業上の利用の可能性

本発明によれば、厚いケラチンの下部に至った真菌症の外用による治療に有用な医薬組成物を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 1) 被膜形成剤と2) 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤と3) 抗真菌化合物及び／又はその生理的に許容される塩とを含有することを特徴とする、抗真菌医薬組成物。

2. 被膜形成剤が、水難溶性又は水不溶性のものであることを特徴とする、請求項1に記載の抗真菌医薬組成物。

3. 水難溶性又は水不溶性被膜形成剤がエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びアクリル樹脂エマルションからなる群より選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、請求項2に記載の抗真菌医薬組成物。

4. 水難溶性又は水不溶性被膜形成剤がエチルセルロースであることを特徴とする、請求項2に記載の抗真菌医薬組成物。

5. 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤がポリオキシエチレン基及び／又はポリオキシプロピレン基を有する化合物であることを特徴とする、請求項1～4の何れか1項に記載の抗真菌医薬組成物。

6. 1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤がオキシエチレンオキシプロピレン共重合体であることを特徴とする、請求項5に記載の抗真菌医薬組成物。

7. 抗真菌化合物がテルビナフィン、ブテナフィン、ビフォナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、クロトリマゾール、ペンタクロルフエノール、トリクロルフエノールカプロエート、トリブロムフェノールカプロエート、ラウリルトリフェニルホスホニウムブロミド、塩酸ジアンタゾール、パラアセチルアミノフェニルロダン、チメロサル、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、デルマシド、バリチオン、ピロールニトリン、シッカニン、ミコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、シクロピロックスオラミン、トルシクレート、ナフティフィン、グリセオルビン、5-フルオロシトシンからなる群より選択されることを特徴とする、請求項1～6の何れか1項に記載の抗真菌医薬組成物。

8. 更に、界面活性剤を含有することを特徴とする、請求項1～7の何れか

1 項に記載の抗真菌医薬組成物。

9. 界面活性剤がアニオン界面活性剤であることを特徴とする、請求項 8 に記載の抗真菌医薬組成物。

10. アニオン界面活性剤がポリオキシエチレン基を有してもよいアルキル硫酸塩及び／又はポリオキシエチレン基を有していてもよいアルキルリン酸塩であることを特徴とする請求項 9 に記載の抗真菌医薬組成物。

11. 前記抗真菌医薬組成物を塗布対象に塗布したときに可塑性を有する被膜を形成することを特徴とする、請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項に記載の抗真菌医薬組成物。

12. 前記可塑性を有する被膜が粘性を有するガラス状態を示すことを特徴とする、請求項 11 に記載の抗真菌医薬組成物。

13. 前記抗真菌医薬組成物は重ね塗りが可能であることを特徴とする、請求項 11 又は 12 に記載の抗真菌医薬組成物。

14. 前記抗真菌医薬組成物の被膜は水性溶媒を用いた膨潤手段と物理的擦過手段により除去し得ることを特徴とする、請求項 11 ～ 13 の何れか 1 項に記載の抗真菌医薬組成物。

15. 前記抗真菌医薬組成物は爪、皮膚の角化昂進部又は足周縁の皮膚肥厚部を塗布対象として使用されることを特徴とする、請求項 11 ～ 14 の何れか 1 項に記載の抗真菌医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07366

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/08, A61K9/08, A61K31/137, A61K31/4164, A61K31/4196,  
A61K47/20, A61K47/32, A61K47/34, A61P31/10

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> A61K45/08, A61K9/08, A61K31/137, A61K31/4164, A61K31/4196,  
A61K47/20, A61K47/32, A61K47/34, A61P31/10

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), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPI (DIALOG),  
JOIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | EP 1138314 A2 (TARO PHARM IND LTD.),<br>04 October, 2001 (04.10.01),<br>Full text; particularly, page 9, tables<br>& AU 2001/28138 B & CA 2341814 A1<br>& JP 2001-316247 A | 1-15                  |
| X         | JP 7-126164 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>16 May, 1995 (16.05.95),<br>Full text; particularly, page 4, examples 4.5<br>& WO 95/11676 A1 & AU 9480033 B           | 1-15                  |
| X         | JP 2002-53462 A (Pola Chemical Industries Inc.),<br>19 February, 2002 (19.02.02),<br>Full text; particularly, page 3, example 2<br>(Family: none)                          | 1-15                  |

☒ 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  
05 September, 2003 (05.09.03)

Date of mailing of the international search report  
30 September, 2003 (30.09.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07366

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

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2002/68078 A (ISBISTEER J D),<br>06 June, 2002 (06.06.02),<br>Full text; for example, examples 20, 28, 30, 37<br>(Family: none)                                                                                                                                                                          | 1-15                  |
| X         | WO 01/62195 A (ADVANCED PHARMA J D)<br>30 August, 2001 (30.08.01),<br>Full text; for example, examples 43, 45, 55, 65,<br>81<br>& AU 2001/39841 B & US 2002/4499 A<br>& EP 1267765 A1 & US 2003/77323 A<br>& US 2003/96006 A & US 2003/96007 A<br>& US 2003/96008 A & US 2003/86969 A<br>& JP 2003-523372 A | 1-15                  |
| X         | JP 10-226639 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>25 August, 1998 (25.08.98),<br>Full text; particularly, page 10, comparative<br>example 1<br>(Family: none)                                                                                                                                                         | 1-15                  |
| X         | WO 97/2821 A2 (NIPPON NOYAKU CO., LTD.),<br>30 January, 1997 (30.01.97),<br>Full text; particularly, page 17, formulation<br>example 2<br>& AU 9663192 B & JP 9-100279 A<br>& GB 2317615 A & EP 839035 A2<br>& JP 10-158168 A & US 5900488 A<br>& JP 2002-179677 A                                          | 1-15                  |
| X         | EP 848003 A1 (NIPPON NOYAKU CO., LTD.),<br>17 June, 1998 (17.06.98),<br>Full text; particularly, page 10, formulation<br>example 2<br>& AU 9747624 B & JP 10-226686 A<br>& US 6127397 A                                                                                                                     | 1-15                  |
| A         | JP 2000-186037 A (Fujisawa Pharmaceutical Co.,<br>Ltd.),<br>04 July, 2000 (04.07.00),<br>(Family: none)                                                                                                                                                                                                     | 1-15                  |
| A         | JP 2002-53462 A (Pola Chemical Industries Inc.),<br>19 February, 2002 (19.02.02),<br>(Family: none)                                                                                                                                                                                                         | 1-15                  |
| A         | US 5438076 A (PERIO PROD LTD.),<br>01 August, 1995 (01.08.95),<br>Full text; particularly, column 36, table XIX<br>(Family: none)                                                                                                                                                                           | 1-15                  |
| A         | EP 848003 A1 (NIPPON NOYAKU CO., LTD.),<br>17 June, 1998 (17.06.98),<br>& AU 9747624 B & JP 10-226686 A<br>& US 6127397 A                                                                                                                                                                                   | 1-15                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07366

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 98/13042 A1 (HOECHST AG.),<br>02 April, 1998 (02.04.98),<br>& DE 19639816 A1 & AU 9747037 B<br>& EP 928192 A1 & JP 2001-501609                                          | 1-15                  |
| A         | WO 99/49835 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER CO.<br>INC.),<br>07 October, 1999 (07.10.99),<br>& AU 9932119 B & EP 1067897 A1<br>& US 6231875 A & JP 2002-509867 A            | 1-15                  |
| A         | WO 01/37890 A1 (KO T S Y),<br>31 May, 2001 (31.05.01),<br>& AU 2001/15043 B & EP 1231948 A<br>& JP 2003-514875 A                                                           | 1-15                  |
| A         | WO 01/12155 A1 (LIPOCINE INC.),<br>22 February, 2001 (22.02.01),<br>& AU 2000/60838 B & US 2001/24658 A<br>& EP 1210063 A1 & JP 2003-506476 A                              | 1-15                  |
| A         | WO 95/25544 A1 (BROWM THOMSEN J),<br>28 September, 1995 (28.09.95),<br>& AU 9521099 B & EP 751789 A1<br>& JP 9-510468 A & US 5981605 A<br>& US 6342537 A & US 2002/86905 A | 1-15                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/07366

## <Subject of search>

Claim 1 relates to an antifungal medicinal composition containing: 1) a film-forming agent, 3) an antifungal compound and 2) a compound defined by a desired property "a water-soluble plasticizer being in the form of a solid or a paste at 20°C under 1 atm". The above-described "2) a water-soluble plasticizer - - -" involves in its scope any compounds having such property. Also, there are a great number of combinations of the components 1) to 3) including these water-soluble plasticizers. However only part of the compounds corresponding to the above-described "2) a water-soluble plasticizer - - -" are supported by the description in the meaning as described in PCT Article 6 and supported therein in the meaning as described in PCT Article 5. Similarly, only part of the combinations of the components 1) to 3) are disclosed therein.

Concerning claim 1, therefore, the search was made mainly on antifungal medicinal compositions comprising the combinations of components specifically employed in Examples in the description of the present case wherein polyoxyethylene (160) polyoxypropylene (30) glycol or polyethylene glycol 400 was employed as the above-described "2) a water-soluble plasticizer - - -" and ethylcellulose was employed as the film-forming agent. The same applies to claims 2 to 15.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                 |                  |
| Int. Cl <sup>7</sup> A61K45/08, A61K9/08, A61K31/137, A61K31/4164, A61K31/4196, A61K47/20, A61K47/32, A61K47/34, A61P31/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                 |                  |
| 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> A61K45/08, A61K9/08, A61K31/137, A61K31/4164, A61K31/4196, A61K47/20, A61K47/32, A61K47/34, A61P31/10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                 |                  |
| 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), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), WPI (DIALOG), JOIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                 |                  |
| C. 関連すると認められる文献                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                 |                  |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | EP 1138314 A2 (TARO PHARM IND LTD) 2001.10.04 文献全体、特にp.9の表 & AU 2001/28138 B & CA 2341814 A1 & JP 2001-316247 A | 1-15             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | JP 7-126164 A (大正製薬株式会社) 1995.05.16 文献全体、特にp.4実施例4・5 & WO 95/11676 A1 & AU 9480033 B                            | 1-15             |
| <input checked="" 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<br>「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<br>「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<br>「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)<br>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」 同一パテントファミリー文献 |                                                                                                                 |                  |
| 国際調査を完了した日<br>05.09.03                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 国際調査報告の発送日<br>30.09.03                                                                                          |                  |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>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)<br>大久保元浩<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3452<br>4 C 8828                                              |                  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                  |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | JP 2002-53462 A (ポーラ化成工業株式会社) 2002. 02. 19 文献<br>全体、特にp. 3実施例 2 (ファミリーなし)                                                                                                                                                                                             | 1-15             |
| X                     | US 2002/68078 A (ISBISTEER J D) 2002. 06. 06 文献全体、例え<br>ば Example 20, 28, 30, 37 (ファミリーなし)                                                                                                                                                                            | 1-15             |
| X                     | WO 01/62195 A1 (ADVANCED PHARMA D J) 2001. 08. 30 文献全体、<br>例えば Example 43, 45, 55, 65, 81 & AU 2001/39841 B & US 20<br>02/4499 A & EP 1267765 A1 & US 2003/77323 A & US 2003/<br>96006 A & US 2003/96007 A & US 2003/96008 A & US 2003/<br>86969 A & JP 2003-523372 A | 1-15             |
| X                     | JP 10-226639 A (株式会社資生堂) 1998. 08. 25 文献全体、特にp.<br>10比較例 1 (ファミリーなし)                                                                                                                                                                                                  | 1-15             |
| X                     | WO 97/2821 A2 (NIPPON NOYAKU CO LTD) 1997. 01. 30 文献全体、<br>特に p. 17 FORMULATION EXAMPLE 2 & AU 9663192 B & JP 9-1<br>00279 A & GB 2317615 A & EP 839035 A2 & JP 10-158168 A<br>& US 5900488 A & JP 2002-179677 A                                                      | 1-15             |
| X                     | EP 848003 A1 (NIPPON NOYAKU CO LTD) 1998. 06. 17 文献全体、<br>特に p. 10 FORMULATION EXAMPLE 2 & AU 9747624 B & JP 10-<br>226686 A & US 6127397 A                                                                                                                           | 1-15             |
| A                     | JP 2000-186037 A (藤沢薬品工業株式会社) 2000. 07. 04<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                                                                                               | 1-15             |
| A                     | JP 2002-53462 A (ポーラ化成工業株式会社) 2002. 02. 19<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                                                                                               | 1-15             |
| A                     | US 5438076 A (PERIO PROD LTD) 1995. 08. 01 文献全体、特に第36<br>欄 TABLE XIX (ファミリーなし)                                                                                                                                                                                        | 1-15             |

## C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| A               | EP 848003 A1 (NIPPON NOYAKU CO LTD) 1998.06.17<br>& AU 9747624 B & JP 10-226686 A & US 6127397 A                                                | 1-15             |
| A               | WO 98/13042 A1 (HOECHST AG) 1998.04.02<br>& DE 19639816 A1 & AU 9747037 B & EP 928192 A1 & JP 200<br>1-501609 A                                 | 1-15             |
| A               | WO 99/49835 A1 (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER CO INC) 1999.10.0<br>7 & AU 9932119 B & EP 1067897 A1 & US 6231875 A & J<br>P 2002-509867 A          | 1-15             |
| A               | WO 01/37890 A1 (KO T S Y) 2001.05.31 & AU 2001/15043 B &<br>EP 1231948 A1 & JP 2003-514875 A                                                    | 1-15             |
| A               | WO 01/12155 A1 (LIPOCINE INC) 2001.02.22 & AU 2000/60838<br>B & US 2001/24658 A & EP 1210063 A1 & JP 2003-506476 A                              | 1-15             |
| A               | WO 95/25544 A1 (BROWM THOMSEN J) 1995.09.28 & AU 9521099<br>B & EP 751789 A1 & JP 9-510468 A & US 5981605 A & US<br>6342537 A & US 2002/86905 A | 1-15             |

## &lt;調査の対象について&gt;

請求の範囲1は、1)被膜形成剤、3)抗真菌化合物に加え、「2)1気圧20℃で固体又はペースト状の水溶性可塑剤」という所望の物性により定義された化合物を含有する抗真菌医薬組成物に関するものである。そして、上記「2)…水溶性可塑剤」としては、そのような物性を有するあらゆる化合物を包含するものであり、これら水溶性可塑剤を含む1)～3)の成分の組み合わせもまた膨大な場合の数を包含するものであるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、上記「2)…水溶性可塑剤」に該当するあらゆる化合物のうちのごくわずかな部分に過ぎず、1)～3)成分の組み合わせもごく限られたものしか開示されていない。

よって、請求の範囲1についての調査は、本願明細書の実施例で具体的に採用されている各成分の組み合わせ、即ち、上記「2)…水溶性可塑剤」としてポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコールかポリエチレングリコール400のいずれかを、かつ被膜形成剤としてエチルセルロースを、組み合わせで含有せしめてなる抗真菌剤医薬組成物を中心に行った。請求の範囲2-15についても同様である。