

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成26年7月3日 (2014.7.3)

【公表番号】特表2013-528157(P2013-528157A)

【公表日】平成25年7月8日 (2013.7.8)

【年通号数】公開・登録公報2013-036

【出願番号】特願2012-552591(P2012-552591)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4178 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/12 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4178

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/12

A 6 1 K 47/04

A 6 1 P 31/10

A 6 1 K 9/08

A 6 1 P 17/00 1 0 1

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月13日 (2014.5.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

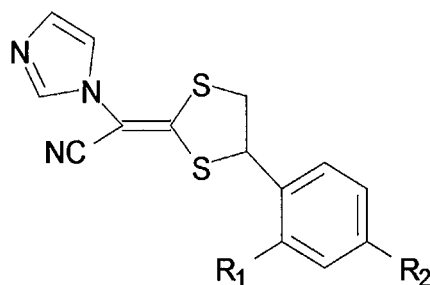
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1) 次に示す一般式 (1) に表される化合物及び / 又はその塩と、 2) 多価アルコール誘導体とを含有することを特徴とする、医薬組成物。

【化 1】



一般式 (1)

(但し、式中 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立に水素原子又はハロゲン原子を表し、 R_1 、 R_2 の少なくとも一方はハロゲン原子である。)

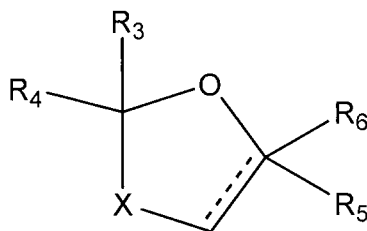
【請求項 2】

前記一般式 (1) に表される化合物は、ルリコナゾール ($R_1 = R_2 =$ 塩素原子) であることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記多価アルコール誘導体は、次に示す一般式 (2) に表されるオキサラン誘導体であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【化 2】



一般式 (2)

(但し、式中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 はそれぞれ独立に水素原子、酸素原子、カルボキシル基、炭素数 1 ~ 4 のヒドロキシアルキル基又は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基を表し、 R_3 と R_4 、及び / 又は、 R_5 と R_6 は一緒になって同一の原子を示してもよい。X は水素原子が結合した炭素原子又は酸素原子を表す。又、破線の結合はあってもなくてもよく、破線の結合がある場合 R_6 は存在しない。但し、炭酸プロピレンは除く。)

【請求項 4】

前記一般式 (2) に表されるオキサラン誘導体は、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、5-オキソテトラヒドロフラン-2-カルボン酸、 γ -クロトノラクトン及び 2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-メタノールから選択されるものであることを特徴とする、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記多価アルコール誘導体は、多価アルコールのアシル化物又はエーテル化物であることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記多価アルコールのアシル化物は、短鎖若しくは中鎖脂肪酸のトリグリセリド又は短鎖乃至は長鎖の脂肪酸と (ポリ) エチレングリコールのエステルであることを特徴とする、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記短鎖若しくは中鎖脂肪酸のトリグリセリドは、トリアセチン、トリカプリリン、トリオクタン酸グリセリン及びトリ (カプリル・カプリン酸) グリセリンから選択されるも

のであることを特徴とする、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記短鎖乃至は長鎖の脂肪酸と（ポリ）エチレングリコールのエステルは、エチレングリコールモノアセテート、ポリエチレングリコールモノラウレート及びポリエチレングリコールモノオレートから選択されるものであることを特徴とする、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

多価アルコールのエーテル化物は、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル及びポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテルから選択されるものであることを特徴とする、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記ポリエチレングリコールアルキルエーテルは、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノベンジルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル及びトリエチレングリコールジメチルエーテルから選択され、

前記ポリオキシエチレンアルキルエーテルは、ポリオキシエチレンラウリルエーテル及びポリオキシエチレンセチルエーテルから選択され、

前記ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテルは、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンセチルエーテルであることを特徴とする、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

更にヒドロキシアルキルベンゼンを含有することを特徴とする、請求項 1 ～ 10 何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記ヒドロキシアルキルベンゼンは、ベンジルアルコールであることを特徴とする、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

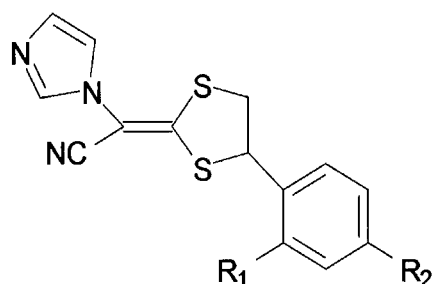
更に、 - ヒドロキシ酸及び / 又はリン酸を含有することを特徴とする、請求項 1 ～ 12 何れか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

1) 下記一般式 (1) に表される化合物及び / 又はその塩、
2) 多価アルコール誘導体、
3) ヒドロキシアルキルベンゼン、とを含有する医薬組成物の製造方法であって、
ヒドロキシアルキルベンゼンを溶解補助剤として一般式 (1) に表される化合物及び / 又はその塩と混合し；

得られた混合物に多価アルコール誘導体を希釈媒として混合することを含む製造方法。

【化 3】



一般式 (1)

(但し、式中 R_1 、 R_2 はそれぞれ独立に水素原子又はハロゲン原子を表し、 R_1 、 R_2 の少なくとも一方はハロゲン原子である。)

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

< 2 > 前記一般式(1)に表される化合物は、ルリコナゾール($R_1 = R_2 =$ 塩素原子)であることを特徴とする、< 1 >に記載の医薬組成物。

< 3 > 前記多価アルコール誘導体は、次に示す一般式(2)に表されるオキシラン誘導体であることを特徴とする、< 1 >又は< 2 >に記載の医薬組成物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

(但し、式中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 はそれぞれ独立に水素原子、酸素原子、カルボキシル基、炭素数1~4のヒドロキシアルキル基、又は炭素数1~4のアルキル基を表し、 R_3 と R_4 、及び/又は、 R_5 と R_6 は一緒になって同一の原子を示してもよい。Xは水素原子が結合した炭素原子又は酸素原子を表す。又、破線の結合はあってもなくてもよく、破線の結合がある場合 R_6 は存在しない。但し、炭酸プロピレンは除く。)

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

< 4 > 前記一般式(2)に表されるオキシラン誘導体は、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキシラン、2-オキシ-1,3-ジオキシラン、5-オキシテトラヒドロフラン-2-カルボン酸、-クロトノラクトン及び2,2-ジメチル-1,3-ジオキシラン-4-メタノールから選択されるものであることを特徴とする、< 3 >に記載の医薬組成物。

< 5 > 前記多価アルコール誘導体は、多価アルコールのアシル化物又はエーテル化物であることを特徴とする、< 1 >又は< 2 >に記載の医薬組成物。

< 6 > 前記多価アルコールのアシル化物は、短鎖若しくは中鎖脂肪酸のトリグリセリド又は短鎖乃至は長鎖の脂肪酸と(ポリ)エチレングリコールのエステルであることを特徴とする、< 5 >に記載の医薬組成物。

< 7 > 前記短鎖若しくは中鎖脂肪酸のトリグリセリドは、トリアセチン、トリカプリリン、トリオクタン酸グリセリン及びトリ(カプリル・カプリン酸)グリセリンから選択されるものであることを特徴とする、< 6 >に記載の医薬組成物。

< 8 > 前記短鎖乃至は長鎖の脂肪酸と(ポリ)エチレングリコールのエステルは、エチレングリコールモノアセテート、ポリエチレングリコールモノラウレート及びポリエチレングリコールモノオレートから選択されるものであることを特徴とする、< 6 >に記載の医薬組成物。

< 9 > 多価アルコールのエーテル化物は、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル及びポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテルから選択されるものであることを特徴とする、< 5 >に記載の医薬組成物。

< 10 > 前記ポリエチレングリコールアルキルエーテルは、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノベンジルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル及びトリエチレングリコールジメチルエーテルから選択され、前記ポリオキシエチレンアルキルエーテルは、ポリオキシエチレンラウリルエーテル及びポリオキシエチレンセチルエーテルから選択され、

前記ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンアルキルエーテルは、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンセチルエーテルであることを特徴とする、＜ 9 ＞に記載の医薬組成物。

＜ 1 1 ＞更にヒドロキシアルキルベンゼンを含有することを特徴とする、＜ 1 ＞～＜ 1 0 ＞何れかに記載の医薬組成物。

＜ 1 2 ＞前記ヒドロキシアルキルベンゼンは、ベンジルアルコールであることを特徴とする、＜ 1 1 ＞に記載の医薬組成物。

＜ 1 3 ＞更に、ヒドロキシ酸及び／又はリン酸を含有することを特徴とする、＜ 1 ＞～＜ 1 2 ＞何れかに記載の医薬組成物。

＜ 1 4 ＞ 1) 下記一般式 (1) に表される化合物及び／又はその塩、

2) 多価アルコール誘導体、

3) ヒドロキシアルキルベンゼン、とを含有する医薬組成物の製造方法であって、ヒドロキシアルキルベンゼンを溶解補助剤として一般式 (1) に表される化合物及び／又はその塩と混合し；

得られた混合物に多価アルコール誘導体を希釈媒として混合することを含む製造方法。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

前記オキソラン誘導体としては、例えば、一般式 (2) に示す化合物が好適に例示できる。一般式 (2) において、式中 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 はそれぞれ独立に水素原子、酸素原子、カルボキシル基、炭素数 1 ～ 4 のヒドロキシアルキル基又は炭素数 1 ～ 4 のアルキル基を表し、 R_3 と R_4 、及び／又は、 R_5 と R_6 は一緒になって同一の原子を示してもよい。この様な同一の原子である場合、原子種は酸素であることが好ましい。 X は水素原子が結合した炭素原子又は酸素原子を表す。酸素であることが特に好ましい。又、破線の結合はあってもなくてもよい。破線の結合がある場合 R_6 は存在しない。但し、炭酸プロピレンは除く。

誘導体は、1 気圧 25 の条件下、液状を呈することが好ましい。

オキソラン誘導体の具体的な化合物としては、例えば、テトラヒドロフラン、2 - メチルテトラヒドロフラン、1, 3 - ジオキソラン、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン、2 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン、5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸、 γ - クロトノラクトン、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノール等が好ましく例示でき、テトラヒドロフラン、1, 3 - ジオキソラン、5 - オキソテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸及び 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - メタノールから選択されるものであることが特に好ましい。

上記誘導体は、1 種又は 2 種以上を組み合わせ使用できる。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

又、アシル化多価アルコールとしては、多価アルコール基体として、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ポリグリセリン、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1, 3 - ブタンジオールなどを選択し、アセチル基、カプリル酸残基、カプリン酸残基、オクタン酸残基等の短鎖乃至は中鎖のカルボン酸残基や、長鎖のラウリン酸残基、オレイン酸残基等の脂肪酸残基を導入したものが好ましい。なお、ここで、短鎖脂肪酸とは、例えば炭素数 1 ～ 4 のもの、中鎖脂肪酸とは、例えば炭素数 5 ～

11のもの、長鎖脂肪酸とは、例えば炭素数12～30のものを意味する。脂肪酸残基として、好ましくは炭素数3以上のものである。脂肪酸残基において、不飽和結合はあってもなくてもよい。アシル化多価アルコールが1気圧、25℃において、流動性を有するものが特に好ましい。

ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールの重合度としては、5～300程度が好ましく、ポリグリセリンの重合度としては、2～20程度が好ましい。

アシル化多価アルコールとして具体的には、トリアセチン、トリカプリリン、トリオクタン酸グリセリン、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリン、エチレングリコールモノアセテート、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノオレート、エチレングリコールジアセテート、ポリエチレングリコールジラウレート、ポリエチレングリコールジオレート、エチレングリコールジアセテート等が好適に例示でき、トリアセチン、トリカプリリン、トリオクタン酸グリセリン、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリン、エチレングリコールモノアセテート、ポリエチレングリコールモノラウレート及びポリエチレングリコールモノオレートから選択されるものが特に好ましい。

上記誘導体は、1種又は2種以上を組み合わせ使用できる。