世界知的所有権機関
国際事務局

PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類5
A61K 31/045, 31/12, 31/19
A61K 31/23

A1

(11) 国際公開番号 WO 94/01098

(43) 国際公開日 1994年1月20日 (20.01.1994)

(21) 国際出願番号 PCT/JP93/00916
(22) 国際出願日 1993年7月2日(02. 07. 93)

(30) 優先権データ
特願平4/200291 1992年7月2日(02. 07. 92) JP

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)
有限会社 ドット(DOTT LIMITED COMPANY)〔JP/JP〕
〒226 神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地 Kanagawa, (JP)
(72) 発明者;および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ)
柳川 明(YANAGAWA, Akira)〔JP/JP〕
〒226 神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地 Kanagawa, (JP)
(74) 代理人
弁理士 池浦敏明, 外(IKEURA, Toshiaki et al.)
〒151 東京都渋谷区代々木一丁目58番10号 第一西脇ビル113号
Tokyo, (JP)

(81) 指定国
AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許),
DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許),
GB(欧州特許), GR(欧州特許), IE(欧州特許), IT(欧州特許),
JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許),
PT(欧州特許), SE(欧州特許), US.

添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : FUNGICIDE

(54) 発明の名称 抗真菌剤

(57) Abstract

A remedy with an excellent therapeutic effect against dermatoses caused by fungi, such as tinea pedis, which contains at least one pharmaceutically efficacious compound selected from along plaunotol, gefarnate, teprenone and sofalcone.

(57) 要約

水虫等の真菌が原因となって起る皮膚病に対してすぐれた治療効果を示す治療薬が開示されている。

この治療薬は、プラウノトール、ゲファルナート、テプレノン及びソファルコンの中から選ばれる少なくとも１種の薬効化合物を含有することを特徴とする。

情報としての用途のみ
PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴー
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリー
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
KZ カザフスタン
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国
UZ ウズベキスタン共和国
VN ヴェトナム

明細書

抗真菌剤

本発明は、新規な抗真菌剤に関するものである。

技術背景

従来、抗真菌剤としては、各種のものが知られており、水虫治療薬を初めとして、各種の皮膚治療薬として利用されている。

しかし、従来のものは、いずれも、その安全性や、抗菌性において未だ満足し得るものではなかった。

本発明は、安全性にすぐれかつ抗菌性にすぐれた新規な抗真菌剤を提供することをその課題とする。

発明の開示

本発明者は、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、意外にも、従来から胃潰瘍治療用内服薬として使用されている抗潰瘍作用物質がすぐれた抗真菌作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、プラウノトール、ゲフアルナート、テプレノン及びソフアルコンの中から選ばれる少なくとも１種を有効成分とする抗真菌剤が提供される。

本発明の抗真菌剤は次の化合物の中から選ばれる少なくとも１種を有効成分として含有する。

（１）プラウノトール

（化学名）

（２Ｅ，６Ｚ，１０Ｅ）－７－ヒドロキシメチル－３，１１，１５－

トリメチルー２，６，１０，１４－ヘキサデカテトラエン

（２）テプレノン

（化学名）

１０，１４，１８－テトラメチルー５，９，１３，１７－ノナデカテトラエン

－２－オン

（３）ゲファルナート

（化学名）

トランスー３，７－ジメチルー２，６－オクタジェニル５，９，１３－トリメチルー４，８，１２－テトラデカトリエノエート

（４）ソファルコン

（化学名）

〔５－〔（３－メチルー２－ブテニル）オキシ〕－２－〔Ｐ－〔（３－メチルー２－ブテニル）オキシ〕シンナモイル〕フェノキシ〕アセテイクアシド

本発明の抗真菌剤は、溶液は軟膏、クリーム、粉体等の種々の形態で適用することができる。

発明を実施するための最良の形態

本発明の抗真菌剤を軟膏又はクリーム状の外用剤として用いる場合、その中に含まれている前記薬効化合物は、その薬効化合物に対して相溶性を示す有機液体又は有機固体中に溶解状態で存在させる。薬効化合物を有機液体に溶解させるには、薬効化合物と有機液体とを常温又は加温下で混合すればよい。薬効化合物を有機固体に溶解させるには、有機固

体を熱溶融し、この溶融物中に薬効化合物を添加混合すればよい。本発明の外用剤においては、薬効化合物は、常温において、液状又は溶液状で外用剤中に存在させるのが好ましい。

プラウノトール、テプレノン及びゲファルナートは、常温液状のものであるから、このものは特に有機液体に溶解させる必要はないが、必要に応じ、それに相溶性を示す有機液体に溶解させて使用することもできる。この場合の有機液体としては、脂肪族アルコール、テルペンアルコール、脂肪酸エステル、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアセトアミド、多価アルコールの部分エステル、多価アルコールの部分エステルのアルキレンオキシド付加物、一価又は多価アルコールのアルキレンオキシド付加物、アルキレングリコールモノアルキルエーテル、ジアルキルイミダゾリジン、ジアルキルスルホキシド等が挙げられる。また、ＨＬＢ値が１～１２の非イオン性界面は、前記有機液体として使用可能である。

前記した脂肪族アルコールには、一価アルコール及び多価アルコールが包含される。このようなアルコールには、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、オクチルアルコール、デシルアルコール、２－オクチルドデカノール等の一価アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、イソプレングリコール等のアルキレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等のポリアルキレングリコールの他、グリセリン、ソルビット、ソルビタン、マンニット等が挙げられる。

テルペンアルコールとしては、ファルネソールや、フィトール、パチ

ュリアルコール等が挙げられる。

脂肪酸エステルとしては、エチルミリステーと、イソプロピルミリステート、イソトリデシルミリステート、イソプロピルラウレート、イソプロピルカプリレート、イソプロピルパルミテート、イソプロピルブチレート、アミルブチレート、オクチルブチレート等の一価脂肪酸エステルの他、コハク酸ジエチル、コハク酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソオクチル、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジデシル、アジピン酸デシルイソオクチル、アゼライン酸ジエチル、アゼライン酸ジイソプロピル、アゼライン酸ジイソオクチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジブチル、セバシン酸ジオクチル等の二価脂肪酸エステルが挙げられる。

Ｎ－アルキルピロリドンとしては、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－オクチルピロリドン、Ｎ－ドデシルピロリドン等が挙げられ、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアセトアミドとしては、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ，Ｎ－ジオクチルアセトアミド等が挙げられ、ジアルキルスルホキシドとしては、ジメチルスルホキシド、ジオクチルスルホキシド等が挙げられ、炭酸アルキレンとしては、炭酸プロピレン、炭酸ブチレン等が挙げられる。

多価アルコールの部分エステルとしては、前記したような多価アルコールの高級脂肪族カルボン酸のモノエステル、例えばグリセリンのモノステアリン酸エステル、グリセリンのモノベヘン酸エステル、ポリエチレングリコールのモノステアリン酸エステル、プロピレングリコールの

モノステアリン酸エステル、ブチレングリコールのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのモノオレイン酸エステル、ソルビタンのモノラウリン酸エステル、ソルビタンのモノパルミチン酸エステル、ソルビタンのモノステアリン酸エステル、ソルビタンのモノイソステアリン酸エステル等が挙げられる。

また、多価アルコールの部分エステルのアルキレンオキシド付加物としては、グリセリンのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物や、ポリエチレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、プロピレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ポリプロピレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ブチレングリコールのモノステアリン酸エステルのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ソルビタンのモノ脂肪酸エステル(ラウリン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等)のエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、バチルアルコールのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物等が挙げられる。

一価又は多価アルコールのアルキレンキシド付加物としては、ドデシルアルコールのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、グリセリンのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物、ソルビタンのエチレンオキシド付加物又はプロピレンオキシド付加物等が挙げられる。

アルキレングリコールモノアルコールエーテルとしては、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールプロピルエーテル、エチレングリコールモノオクチルエーテル、イソプロピレングリコールモノメチルエーテル、イソブチレングリコールモノメチルエーテル、メチルブチレングルコールモノメチルエーテル等が挙げられる。

ソファルコンは、常温固体状のものであるから、このものは有機液体又は有機固体に溶解させるのが好ましい。有機液体としては、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸等の常温で液状の脂肪族カルボン酸や、Ｎ－アルキルピロリドン、ジアルキルスルホキシド等が挙げられる。有機固体としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ベヘン酸等の常温で固体を示す脂肪族カルボン酸が挙げられる。

本発明の抗真菌剤を含む外用剤の１つの態様は、薬効化合物とともに油性物質及び界面活性剤を含有する。油性物質は、常温で液状又は固体状を示す物質であり、脂肪酸エステル、芳香族カルボン酸エステル、リン酸エステル、高級脂肪酸トリグリセライド、高級脂肪族アルコール、高級脂肪酸、テルペン、ワセリン、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、ミツロウ及びそれらの混合物等が包含される。

脂肪酸エステルとしては、常温において液状ないし固体状の一価脂肪酸エステル及び多価脂肪酸エステルが用いられる。この脂肪酸エステルは、一般に、炭素数４～２２、好ましくは炭素数８～１８の程度の飽和又は不飽和の直鎖もしくは分岐状の一価又は多価脂肪酸の炭素数１～１

8程度の低級及び高級アルコールエステルであることができる。この脂肪酸エステルにおける脂肪酸成分としては、酪酸、乳酸、オクタン酸、インオクタン酸、ジメチルオクタン酸、ノナン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、インステアリン酸、オレイン酸、ベヘン酸、アジピン酸、アゼライン酸、セバシン酸等を例示することができる。一方、アルコール成分としてはエタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ヘキサノール、デカノール、ミリスチルアルコール、ドデカノール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ベヘニルアルコール等を例示することができる。好適な脂肪酸エステルとしては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソドデシル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、オレイン酸オレイル、インステアリン酸ヘキシルデシル、ステアリン酸ブチル、インオクタン酸セチル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、カプリン酸イソプロピル、乳酸ミリスチル、アジピン酸オレイル、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソブチル、アジピン酸ジイソデシル、アジピン酸ジオクチル、アジピン酸ジベンジル、アジピン酸ジ（２－メトキシエチル）、セバシン酸ジチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、アゼライン酸ジイソプロピル、アゼライン酸ジイソオクチル等が挙げられる。

芳香族カルボン酸エステルとしては、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジオクチル等が挙げられる。リン酸エステルとしては、リン酸トリオレイル、リン酸トリドデシル、リン酸トリオクチル等が挙

げられる。

また、本発明においては、前記した多価アルコールの部分エステルやそのアルキレンオキシド付加物も油性物質として用いることができる。

高級脂肪酸トリグリセライドとしては、常温で液状ないし半固体状のもので、天然由来の動物質及び植物質のものを各種用いることができる。これらは一般に油脂と称されるもので工業的に広く入手可能である。多くの種類の植物油、牛脂、肝油、ラノリン、ラード等が挙げられるが、好適には植物油、特にオリーブ、椿油、大豆油、菜種油、コーン油、ひまし油、サフラワー油等を使用することができる。

高級脂肪族アルコールとしては、セタノール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ラノリンアルコール、ファルネソール等が挙げられる。

高級脂肪酸としては、オクタン酸、ノナン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン、モンタン酸、エライジン酸等が挙げられる。

界面活性剤としては、陰イオン性、陽イオン性、非イオン性及び両性の各種界面活性剤が使用可能であるが、皮膚に対する低刺激性の点から、非イオン性界面活性剤が有利に用いられる。非イオン性界面活性剤としては、エチレンオキシド系界面活性剤、ポリヒドロキシ系界面活性剤、高分子系界面活性剤等が包含される。エチレンオキシド系界面活性剤としては、例えば、高級アルコールのエチレンオキシド付加物、高級脂肪酸のエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールのエチレンオキシド付加物、脂肪族アミンのエチレンオキシド付加物、脂肪族アミドのエチ

レンオキシド付加物、多価アルコールのエチレンオキシド付加物、エチレンオキシド／プロピレンオキシドブロック共重合体等が挙げられる。ポリヒドロキシ系界面活性剤としては、例えば、グリセリンモノ脂肪酸エステル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、エタノールアミンの脂肪酸アミド及びそれらのアルキレンオキシド付加物等が挙げられる。本発明においては、特に、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリルモノ脂肪酸エステル、ポリオキシプロピレンモノ脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルコールエーテル等が有利に使用される。これらの界面活性剤は、単独又は混合物の形で用いられる。

本発明の外用剤において、薬効化合物の含有量は、０．１～２０ｗｔ％、好ましくは３～１０ｗｔ％である。油性物質の含有量は特に制約されず、所望する外用剤の性状に応じて適当な量を配合する。界面活性剤を配合する場合、その配合量は特に制約されず、所望される外用剤の性状に応じて適当な量を配合する。界面活性剤は、一般的には、外用剤が非エマルジョンタイプの場合、全外用剤中、５～５０ｗｔ％、好ましくは２０～４５ｗｔ％であり、エマルジョンタイプの場合には、１～２０ｗｔ％、好ましくは５～１５ｗｔ％である。

本発明においては、薬効化合物の安定化剤として、アルカノールアミンを配合することができる。アルカノールアミンとしては、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、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、ジブタノールアミン、

トリブタノールアミン等が挙げられる。アルカノールアミンの配合量は、全外用剤中、０．５～１５ｗｔ％、好ましくは２～１０ｗｔ％である。

本発明の外用剤は、必要に応じ、水、充填剤、増粘剤（高分子化合物）、着色剤、芳香剤、乳化安定剤、殺菌剤、防カビ剤等を含有することができる。充填剤としては、有機系及び無機系の微粉末が用いられる。この充填剤の粒径は、通常、０．１～２０μｍ、好ましくは０．５～１０μｍである。充填剤の好適な例としては、シリカ、アルミナ、チタニア、樹脂粉末、ケイ酸塩粉末、クレー粉末、セピオライト粉末、モンモリロナイト粉末、含フッ素マイカ粉末、ヒドロキシプロピルセルロース粉末等が挙げられる。

本発明の薬効成分を含む外用剤は、軟膏やクリーム、ローション等の各種の形態において適用され、その製品の形態に応じて、その組成を適当に調節する。

本発明の外用剤を非エマルジョンタイプの軟膏状混合物の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

（１）薬効化合物

０．１～２０ｗｔ％、好ましくは３～１０ｗｔ％

（２）有機液体

１～４０ｗｔ％、好ましくは２～２０ｗｔ％

（３）油性物質

２０～８０ｗｔ％、好ましくは２０～６０ｗｔ％

（４）界面活性剤

２０～８０ｗｔ％、好ましくは４０～７０ｗｔ％

（５）充填剤

０～１５ｗｔ％、好ましくは５～１０ｗｔ％

（６）精製水

０～１０ｗｔ％、好ましくは１～５ｗｔ％

前記非エマルジョンタイプの軟膏状混合物からなる外用剤において、油性物質としては、固体状油性物質又は固体状油性物質と液体状油性物質との混合物が用いられる。この外用剤の場合は常温固体状の界面活性剤及び／又は油性物質を２０～８０ｗｔ％、好ましくは４０～７０ｗｔ％程度含有させることが必要である。この場合の固体状油性物質としては、前記した各種の油性物質が挙げられる。また、固体状界面活性剤としては、モノステアリン酸ＰＯＥ（５）グリセリル、モノステアリン酸ＰＯＥ（１５）グリセリル、モノステアリン酸ＰＯＥ（４０）グリセリル等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸テトラグリセリル、トリスステアリン酸テトラグリセリル、トリオレイン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エステル、モノミリスチン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸ジグルセリル等のグリセリン脂肪酸エステル、モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、セスキステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル、トリステアリン酸ＰＯＥ（２０）ソルビタン等のポリオキシエチレンソルビタン、ヘキサステアリン酸ＰＯＥ（６）ソルビット等のポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、モノステアリン酸ＰＥＧ（４ＥＯ）、ジステアリン酸ポリエチレングリコール等のポリエチレングリコール脂肪酸エ

ステル、ＰＯＥ（８０）硬化ヒマシ油、ＰＯＥ（１００）硬化ヒマシ油等のポリエチレン硬化ヒマシ油、ＰＯＥ（２）セチルエーテル、ＰＯＥ（５）ベヘニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル、ＰＯＥ（３０）フィトステロール等のポリオキシエチレンフィトステロール、ＰＯＥ（２５）フィトスタノール等のポリオキシエチレンフィトスタノール、ＰＯＥ（２０）ＰＯＰ（８）セチルエーテル、ＰＯＥ（２０）ＰＯＰ（６）デシルテトラデシルエーテル等の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、ＰＯＥ（３０）オクチルフェニルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ＰＯＥ（４０）ラノリンアルコール、ＰＯＥ（１０）ラノリンアルコール等のポリオキシエチレンラノリンアルコール、ＰＯＥ（６）ソルビットミツロウ、ＰＯＥ（２０）ソルビットミツロウ等のポリオキシエチレンミツロウ誘導体、ジＰＯＥ（８）アルキルエーテルリン酸等のポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸等が挙げられる。なお、これらの固体状界面活性剤は、いずれも油性物質として兼用することができる。

前記外用剤は、薬効化合物の有機液体溶液と、加熱溶融させた油性物質と界面活性剤との混合溶融液とを混合し、次いで、必要に応じて、充填剤を添加し、均一に混合し、放冷することにより調製することができる。

本発明の薬効成分を含む外用剤をエマルジョンタイプの軟膏状混合物の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

（１）薬効化合物

０．１～２０ｗｔ％、好ましくは３～１０ｗｔ％

（２）有機液体

１～４０ｗｔ％、好ましくは２～２０ｗｔ％

（３）油性物質

６０～９０ｗｔ％、好ましくは７５～８５ｗｔ％

（４）界面活性剤

１～２０ｗｔ％、好ましくは２～１０ｗｔ％

（５）充填剤

０～１５ｗｔ％、好ましくは５～１０ｗｔ％

（６）精製水

０～１０ｗｔ％、好ましくは１～５ｗｔ％

前記外用剤において、油性物質としては、常温で固体状のもの又は常温で固体状のものと常温で液体状のものとの混合物が用いられる。界面活性剤としては、ＨＬＢが８～１５、好ましくは９～１２のものが用いられる。

前記外用剤は、薬効化合物又はその有機液体溶液Ａを、約６０℃以上の加温下、油性物質と界面活性剤との溶融混合液Ｂ中に撹拌下で徐々に添加し、必要に応じ充填剤を混合し、得られた混合物を放冷することにより調製することができる。

本発明の薬効成分を含む外用剤をエマルジョンタイプのクリーム状混合物の形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

（１）薬効化合物

０．１～２０ｗｔ％、好ましくは３～１０ｗｔ％

（２）有機液体

1～40wt%、好ましくは2～20wt%

（3）油性物質

2～50wt%、好ましくは10～40wt%

（4）界面活性剤

10～35wt%、好ましくは15～30wt%

（5）増粘剤（水溶性高分子）

0．1～5wt%、好ましくは0．2～2wt%

（6）精製水

30～75wt%、好ましくは40～60wt%

（7）充填剤

0～10wt%、好ましくは1～5wt%

前記の外用剤を製造するには、前記成分（1）、（2）を加温下で混合して混合物Aを作る。一方、前記成分（3）、（4）を加温下で混合して溶融混合物Bを作る。次に、混合物Aを加温下において、撹拌下、溶融混合物Bに徐々に加えた後、成分（6）及び成分（5）を添加混合し、必要に応じて充填剤を添加混合し、冷却する。この場合の外用剤は、油／水型及び水／油型のエマルジョンであることができる。油／水型の場合、界面活性剤としては、HLB9～18を有する界面活性剤が好ましく使用され、水／油型の場合、HLB2～8を有する界面活性剤が好ましく使用される。油性物質としては常温で固体状のもの又は常温で固体状のものと常温で液体状のものの混合物が用いられる。増粘剤としては、水溶性高分子、例えば、カルボキシビニルポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ア

ルギン酸ソーダ、アルギン酸プロピレングリコールエステル、キトサン、ポリビニルアルコール、テンプングリコール酸ナトリウム等が挙げられる。

前記のクリーム状混合物からなる外用剤を好ましく製造するには、成分（1）の薬効化合物を成分（2）の有機液体溶液に溶解させた溶液からなるA剤を、成分（3）の固体状油性物質と成分（4）の固体状界面活性剤の熱溶融混合物からなるB剤に添加混合した後、成分（1）の薬効化合物の有機液体溶液からなるC剤を添加混合する。これらの混合工程においては、常温で固体状油性物質と常温で固体状界面活性剤との熱溶融混合液の温度を、それらの物質の融点以上の温度に保持し、それらの物質が固体として析出しないように注意する。

次に、前記のようにして得られた混合液に成分（6）の水及び成分（5）の増粘剤を添加混合し、必要に応じ、成分（7）の充填剤を添加混合した後、冷却する。この場合、成分（5）の増粘剤は成分（6）の水の添加後に添加するのが好ましいが、成分（6）の水にあらかじめ溶解させて、水と同時に添加することができる。また、成分（6）の水には他の水溶性物質、例えば、尿素や多価アルコールをあらかじめ溶解させることもできる。尿素の添加量は、全外用剤中、5～20wt%、好ましくは5～10wt%の範囲にするのがよい。また、成分（6）の水は、そのpHを4．5～5．5の範囲に保持するのが好ましく、このようなpH調節された水として、リン酸緩衝液の使用が好ましい。

本発明の薬効成分を含む外用剤を溶液タイプのローションの形態で適用する場合、次の成分組成であることが好ましい。

（1）薬効化合物

０．１～２０ｗｔ％、好ましくは３～１０ｗｔ％

（2）有機液体

２～４０ｗｔ％、好ましくは１０～３０ｗｔ％

（3）液状油性物質

０～３０ｗｔ％、好ましくは０～２０ｗｔ％

（4）界面活性剤

０～２０ｗｔ％、好ましくは０～７ｗｔ％

（5）水

０～８０ｗｔ％、好まはくは０～６０ｗｔ％

（6）増粘剤

０．０５～５ｗｔ％、好ましくは０．２～１ｗｔ％

前記外用剤は、成分（1）の薬効化合物を成分（2）の有機液体に溶解させて溶液とし、この溶液に対し、必要に応じ、成分（3）、成分（4）、成分（5）及び成分（6）を添加することによって得ることができる。このローションタイプのものは、そのまま液体ローションとして適用し得る他、液化天然ガス等の噴射剤とともにエアゾール缶に充填し、エアゾール型のローションとして使用することもできる。

本発明の外用剤の投与に当っては、外用剤を直接的に１日数回例えば１～３回患部に塗布するか、あるいはパッチ、プラスター、パップ等の形態に加工し、これを同様に１日数回患部に適用することができる。適用回数は該当する疾患の重篤度により適宜増減することができる。

本発明の外用剤は、それに含まれる薬効化合物が安全性の高いもので

あり、しかも有機液体又は有機固体中に溶解して存在するため、起炎性を示さず、すぐれた皮膚吸収性ないし粘膜吸収性を有し、高い治療効果を示す。また、本発明の外用剤は、全身投与ではなく、疾患部位に投与するものであることから、皮膚刺激や発赤、かゆみ等の副作用を生じることなく、安全に投与することができる。

本発明の抗真菌剤は、真菌類、例えば、Aspergillus fumigatus,Canadida albicans,Canadida tropicalis,Sporothrix schenckii,Epidermophyton floccosum,Microsporum audouinii、Microsporum canis,Trichophyton mentagrophytes,Trichophyton rubrum等に対してすぐれた菌作用を示す。

本発明の抗真菌剤は、水虫治療薬を初めとした、真菌類が原因となって起きる各種の疾患に対する治療薬として利用することができる。

実施例

次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

実施例１（ゲファルナートクリームＡの調製）

ゲファルナート１００ｇ、オリーブ油１００ｇ、ミリスチン酸イソプロピル３０ｇ、ミリスチン酸イソトリデシル３０ｇ、ベヘニルアルコール３０ｇ、鯨ロウ５０ｇ、ステアリン酸ポリオキシエチレン（５）グリセリル３０ｇ、モノステアリン酸ポリエチレングリコール３０ｇ、ポリオキシエチレン（２）セチルエーテル１０ｇからなる混合物を８２℃以上に加温溶解し、全体を均一の溶液状にする（Ａ液）。これとは別にジイソプロパノールアミン２０ｇ、ステアリン酸３０ｇ、イソプレングリコール５０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピルエステル１ｇ、パラアミノ

安息香酸メチルエステル１ｇを約４５０ｍｌの精製水に加え、８０℃に加温して均一に分散させる（Ｂ液）。Ｂ液を８０℃に維持し、激しく撹拌しながらＡ液を少しづつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

実施例２（ゲファルナートクリームＢの調製）

ゲファルナート１００ｇ、オリーブ油８０ｇ、ミリスチン酸イソプロピル３０ｇ、ミリスチン酸イソトリデシル３０ｇ、ベヘニルアルコール３０ｇ、ポリエチレングリコール（分子量４００）１０ｇ、パルミチン酸セチル７０ｇ、ステアリン酸ポリオキシエチレン（５）グリセリル３０ｇ、モノステアリン酸ポリエチレングリコール２０ｇ、モノステアリン酸ソルビタン２０ｇからなる混合物を８２℃以上に加温溶解し、全体を均一の溶液状にする（Ａ液）。これとは別にジイソプロパノールアミン２０ｇ、カルボキシビニルポリマー５ｇ、ステアリン酸４０ｇ、イソプレングリコール３０ｇ、ブチレングリコール２０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピル１ｇ、パラアミノ安息香酸メチル１ｇを約４６３ｍｌの精製水に加え、８０℃に加温して均一に分散させる（Ｂ液）。Ｂ液を８０℃に維持し、激しく撹拌しながらＡ液を少しづつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

実施例３（ソファルコンクリームＡの調製）

ソファルコン１００ｇ、ミリスチン酸イソプロピル６０ｇ、ポリエチ

レングリコール－４００　５０ｇ、セタノール４０ｇ、スクワレン６０ｇ、ステアリン酸ポリオキシエチレン（５）グリセリル１２０ｇ、ポリオキシエチレン（２）セチルエーテル２０ｇ、モノステアリン酸ソルビタン２０ｇを８２℃以上に加温し、均一な溶液状とする（Ａ液）。これとは別にジイソプロパノールアミン２０ｇ、カルボキシビニルポリマー１０ｇ、プロピレングリコール３０ｇ、ブチレングリコール２０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピルエステル１ｇ、パラアミノ安息香酸メチルエステル１ｇ、塩酸テトラサイクリン２０ｇを精製水４００ｍｌに加え、８０℃に加温溶解する（Ｂ液）。Ａ液を８２℃以上に維持し、激しく撹拌しながら少しづつＢ液を加え油中水の乳化物を調製する。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

実施例４（ソファルコンクリームＢの調製）

ソファルコン１００ｇ、炭酸プロピレン１０ｇ、ミリスチン酸イソプロピル６０ｇ、セタノール４０ｇ、スクワレン６０ｇ、ステアリン酸ポリオキシエチレン（５）グリセリル３０ｇ、モノステアリン酸ポリエチレングリコール（４０ＥＯ）３０ｇ、モノステアリン酸ソルビタン２０ｇの混合物を８２℃以上に加温溶解し、均一な溶液状とする（Ａ液）。これとは別にジイソプロパノールアミン２０ｇ、カルボキシビニルポリマー１０ｇ、プロピレングリコール５０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピルエステル１ｇ、パラアミノ安息香酸メチルエステル１ｇを４５０ｍｌの精製水に加え、８０℃に加温溶解して均一な溶液とする（Ｂ液）。Ｂ

液を８０℃に保ちながら激しく撹拌しつつ、Ａ液を少しづつ加えて成分を乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

実施例５（ソファルコンクリームＣの調製）

ソファルコン１００ｇ、白色ワセリン３００ｇ、ステアリルアルコール５０ｇ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油４０ｇ、モノステアリン酸グリセリン１０ｇを８３℃に加温溶解する（Ａ液）。これとは別にプロピレングリコール１２０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピルエステル１ｇ、パラアミノ安息香酸メチルエステル１ｇを約３５０ｍｌの精製水に加え、加温溶解させる。Ａ液を激しく撹拌しながら８０℃に維持しつつ、Ｂ液を少しづつ加えて油中水型の乳化液を調製する。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

実施例６（プラウノトールクリームの調製）

プラウノトール１００ｇ、オリーブ油１００ｇ、ミリスチン酸イソプロピル３０ｇ、ミリスチン酸イソトリデシル３０ｇ、ベヘニルアルコール３０ｇ、鯨ロウ５０ｇ、ステアリン酸ポリオキシエチレン（５）グリセリル３０ｇ、モノステアリン酸ポリエチレングリコール３０ｇ、ポリオキシエチレン（２）セチルエーテル１０ｇからなる混合物を８２℃以上に加温溶解し、全体を均一の溶液状にする（Ａ液）。これとは別にジイソプロパノールアミン２０ｇ、ステアリン酸３０ｇ、イソプレングリコール５０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピルエステル１ｇ、パラアミノ

安息香酸メチルエステル１ｇを約４５０ｍｌの精製水に加え、８０℃に加温して均一に分散させる（Ｂ液）。Ｂ液を８０℃に維持し、激しく撹拌しながらＡ液を少しづつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。

実施例７（テプレノンクリームの調製）

テプレノン１００ｇ、オリーブ油８０ｇ、ミリスチン酸イソプロピル３０ｇ、ミリスチン酸イソトリデシル３０ｇ、ベヘニルアルコール３０ｇ、ポリエチレングリコール（分子量４００）１０ｇ、パルミチン酸セチル７０ｇ、ステアリン酸ポリオキシエチレン（５）グリセリル３０ｇ、モノステアリン酸ポリエチレングリコール２０ｇ、モノステアリン酸ソルビタン２０ｇからなる混合物を８２℃以上に加温溶解し、全体を均一の溶液状にする（Ａ液）。これとは別にジイソプロパノールアミン２０ｇ、カルボキシビニルポリマー５ｇ、ステアリン酸４０ｇ、イソプレングリコール３０ｇ、ブチレングリコール２０ｇ、パラアミノ安息香酸プロピル１ｇ、パラアミノ安息香酸メチル１ｇを約４６３ｍｌの精製水に加え、８０℃に加温して均一に分散させる（Ｂ液）。Ｂ液を８０℃に維持し、激しく撹拌しながらＡ液を少しづつ加えて乳化させる。加え終わったら、加温を停止し、室温で撹拌しながら６０～５５℃で精製水を加え、全体を１ｋｇとする。全体を放置して、脱泡後にクリーム用容器に充填する。実施例８

表１に示す真菌類に対する抗菌性を調べるために、プラノトール、ゲファルナート、テプレノン及びソファルコンの各２５．６ｍｇをそれぞ

れ、１ｍｌのジメチルスルホキシドに溶解した。得られた各溶液を、０．１％Ｔｗｅｅｎ８０を加えたリン酸緩衝食塩水９ｍｌで稀釈して原液（２５６０μｇ／ｍｌ）とした。

次に、各薬剤についてのＭＩＣ（菌の発育を阻止する最小薬剤濃度）を、以下に示すアメリカ微生物学会による寒天平均稀釈法により求めた。その結果を表１に示す。

（寒天平均稀釈法）

各真菌の寒天斜面培養菌は、０．１％Ｔｗｅｅｎ８０加リン酸緩衝液に懸濁させ可及的平等浮遊液とした。この菌液の５μｌずつをマルチイノキュレータを用いて、２階階段稀釈の各薬剤加サブロー寒天平板培地（２５６，１２８，６４，３２，１６，８，４，０μｇ／ｍｌ）に接種した。これらの平板培地は２５℃の恒温器で培養し、７日後に被験菌の発育を阻止した薬剤の最小濃度を判定した。

表1

真菌類	MIC (μg/ml)			
	plaun-otol	gefar-nate	tepre-none	sofal-cone
Aspergillus fumigatus	>256	>256	>256	>256
Canadida albicans	>256	>256	>256	>256
Canadida tropicalis	>256	>256	>256	>256
Sporothrix schenckii	128	>256	>256	>256
Epidermophyton floccosum	16	256	>256	>256
Microsporum audouinii	16	128	>256	>256
Microsporum canis	16	>256	256	128
Trichophyton mentagrophytes	128	>256	>256	>256
Trichophyton rubrum	16	>256	>256	>256

請求の範囲

（１） プラウノトール、ゲファルナート、テプレノン及びソファルコンの中から選ばれる少なくとも１種の薬効化合物を有効成分として含有することを特徴とする抗真菌剤。

（２） プラウノトール、ゲファルナート、テプレノン及びソファルコンの中から選ばれる少なくとも１種の薬効化合物と有機液体と固体状油性物質と界面活性剤を含有することを特徴とする抗真菌剤。

（３） 固体状油性物質を２０～８０ｗｔ％含有する軟膏状混合物からなる請求の範囲２の抗真菌剤。

（４） 水及び増粘剤を含むクリーム状混合物からなる請求の範囲２の抗真菌剤。

（５） プラウノトール、ゲファルナート、テプレノン及びソファルコンの中から選ばれる少なくとも１種の薬効化合物を有機液体中に溶解させた溶液からなる抗真菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP93/00916

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl^5 A61K31/045, A61K31/12, A61K31/19, A61K31/23

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^5 A61K31/045, A61K31/12, A61K31/19, A61K31/23

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THE MERCK INDEX ELEVENTHEDITION, 7506, 9083, 4273, 8658, Published by MERCK & Co., Inc.	1-5
A	US, A, 3868413 (G. D SEARLE & Co), February 25, 1975 (25. 02. 75), & JP, A, 50-111048 & FR, A, 2249660 & DE, A, 2451798	1-5
A	US, A, 4018811 (AMERICAN CYANAMID CO), April 19, 1977 (19. 04. 77), & DE, A, 2316374 & JP, A, 49-13146 & FR, A, 2182920	1-5
P, X	Chemical Abstracts, Vol. 119, No. 5, Refer to Abstract No. 45069w, Inflammation, Vol. 13, No. 2, 155-61 (1993)	1-5

[X] 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	Date of mailing of the international search report
September 13, 1993 (13. 09. 93)	October 5, 1993 (05. 10. 93)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 93/00916

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁵ A61K31/045, A61K31/12, A61K31/19, A61K31/23

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. Cl⁵ A61K31/045, A61K31/12, A61K31/19, A61K31/23

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）

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
A	THE MERCK INDEX ELEVENTHEDITION, 7506、9083、4273、8658, Published by MERCK & Co., Inc.	1-5
A	US, A, 3868413 (G. D SEARLE & Co) 25. 2月. 1975 (25. 02. 75) & JP, A, 50-111048 & FR, A, 2249660 & DE, A, 2451798	1-5

☑ 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」先行文献ではあるが、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
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
13. 09. 93

国際調査報告の発送日
05.10.93

名称及びあて先
日本国特許庁（ISA/JP）
郵便番号100
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）
穴吹智子 印
4C 8413

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

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
A	US, A, 4018811(AMERICAN CYANAMID CO) 19. 4月. 1977(19. 04. 77) &DE, A, 2316374 &JP, A, 49-13146 &FR, A, 2182920	1-5
P, X	Chemical Abstracts, Vol119, №5, 要約番号45069w参照, 炎症, Vol13, №2, 155-61(1993)	1-5