

明 細 書

発明の名称：抗真菌薬を有効成分とする医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、爪真菌症の治療又は予防を目的とした、抗真菌薬を有効成分とする医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 爪真菌症は、皮膚糸状菌により引き起こされる爪の疾患であって、爪甲の混濁、肥厚、破壊、変形などの症状を伴う頑固な疾患であり、浴場等でヒトに感染し、自然には治癒しない。爪真菌症の患者は、約半数が治療を受けていないと推定される。また、治療を受けたとしても、爪板は密度が高く、固く、特に足指爪は手指爪よりかなり厚いため、医薬組成物を爪床に送達し難く、完治には半年以上、または１年以上の期間を要する場合もある。

[0003] 現在、爪真菌症治療には経口薬も開発されているが、副作用があり、一旦治癒しても再発することが多いため、抗真菌薬を有効成分とする外用医薬組成物が主に用いられている。

[0004] 爪真菌症の治療又は予防を目的とした抗真菌薬、例えばルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩（以下、ルリコナゾール等ともいう）を溶解した外用の医薬組成物が知られており（特許文献１）、濃度が１％の製剤や０．５～５％の製剤が実用化されている。

[0005] そして、爪真菌症の治療又は予防を目的とした抗真菌薬を溶解した外用の医薬組成物の成分については、被膜形成剤、吸収促進剤、溶解補助剤、溶剤等の研究がなされ多くの特許がある（特許文献２～１３）。

[0006] 前記被膜形成剤としては、アルキッド樹脂、アクリル酸ブチルメタアクリル酸共重合体等（特許文献１４）、又はコポリマーAMPとエタノールの混合物、例えばアクリル(アクリル酸アルキル/ジアセトンアクリルアミド)コポリマーAMPとエタノールの混合物などがある。

[0007] 前記吸収促進剤としては、尿素、サリチル酸、ミリスチン酸ジイソプロピ

ル、N-メチル-2-ピロリドン、アジピン酸ジイソプロピル（特許文献15）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド（特許文献3）、プロピレングリコール等がある。

[0008] 前記溶解補助剤としては、アセトン、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、トリアセチン、乳酸、クロタミトン（特許文献15）等がある。

[0009] 前記溶剤としては、酢酸エチル、酢酸ブチル、エタノール、イソプロパノール、セバシン酸ジイソプロピル（特許文献14、特許文献16）、ジエチレングリコールジブチルエーテル（特許文献17）、キシレン、ジメチルアセトアミド等がある。

先行技術文献

特許文献

- [0010] 特許文献1：特許第3278738号明細書
特許文献2：特許第5160409号明細書
特許文献3：特許第5184341号明細書
特許文献4：特許第5184342号明細書
特許文献5：特許第5688405号明細書
特許文献6：特許第5635075号明細書
特許文献7：特許第5529539号明細書
特許文献8：特許第5345937号明細書
特許文献9：特許第5453093号明細書
特許文献10：特許第5688406号明細書
特許文献11：特許第5832451号明細書
特許文献12：特許第5938497号明細書
特許文献13：特許第5654497号明細書
特許文献14：特許3803393号公報
特許文献15：国際公開第96/11710号公報
特許文献16：特開平6-211651号公報
特許文献17：特表2004-529923号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0011] 上述したように爪真菌症の治療又は予防を目的としたルリコナゾール等を溶解した外用の医薬組成物については、5%濃度まで実用化されているが、更なる治療効果の向上を求め、より高濃度化、安定化が望まれている。しかし、5%を超えるルリコナゾール等を含有する組成物は不安定で、保存中や爪への塗布後にルリコナゾール等が溶液から析出することが知られている。
- [0012] 本発明は、ルリコナゾール等を含有する好ましくは外用の医薬組成物において、ルリコナゾール等を高濃度で含むとともに、その析出を経時的に抑制する技術を提供するものである。

課題を解決するための手段

- [0013] この様な状況を鑑みて、本発明者らは、ルリコナゾール等を高濃度で経時的に安定に溶解させる溶剤の組み合わせを検討した結果、式 $\text{HOCCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ (式中 n は整数) で表される平均分子量 380～420 のポリエチレングリコールがルリコナゾール等を高濃度で安定的に溶解することを見出すとともに、エタノール、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン及びアセトンと併用することにより、ルリコナゾール等の溶解性を向上せしめ、且つ、その析出を経時的に抑制することが可能であることを見出し、発明を完成させるに至った。
- [0014] すなわち、本発明は以下に示すとおりである。

〔1〕ルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物であって、医薬組成物の総質量に対して5～12質量%のルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩と、式 $\text{HOCCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ (式中 n は整数) で表される平均分子量 380～420 のポリエチレングリコールと、エタノールと、ベンジルアルコールと、乳酸と、炭酸プロピレンと、アセトンと、を含むことを特徴とする、医薬組成物。

〔2〕医薬組成物の総質量に対して7～10質量%のルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩を含む、前記〔1〕に記載の医薬組成物。

〔３〕医薬組成物の総質量に対して５～４０質量％の式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中 n は整数）で表される平均分子量３８０～４２０のポリエチレングリコールを含む、前記〔１〕又は〔２〕に記載の医薬組成物。

〔４〕医薬組成物の総質量に対して２０～７０質量％のエタノールを含む、前記〔１〕～〔３〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔５〕医薬組成物の総質量に対して３０質量％以上５０質量％未満のエタノールを含む、前記〔４〕に記載の医薬組成物。

〔６〕医薬組成物の総質量に対して０．０１～１０質量％のベンジルアルコールを含む、前記〔１〕～〔５〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔７〕医薬組成物の総質量に対して１～１０質量％の乳酸を含む、前記〔１〕～〔６〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔８〕医薬組成物の総質量に対して１～１５質量％の炭酸プロピレンを含む、前記〔１〕～〔７〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔９〕医薬組成物の総質量に対して１～２５質量％のアセトンを含む、前記〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔１０〕ミリスチン酸イソプロピルを更に含む、前記〔１〕～〔９〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔１１〕医薬組成物の総質量に対して１～１０質量％のミリスチン酸イソプロピルを含む、前記〔１０〕に記載の医薬組成物。

〔１２〕被膜形成剤を更に含む、前記〔１〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔１３〕前記被膜形成剤が、アクリル樹脂アルカノールアミンとエタノールとの混合物、又は（アクリル酸アルキル/ジアセトンアクリルアミド）コポリマーＡＭＰとエタノールとの混合物を含む、前記〔１２〕に記載の医薬組成物。

〔１４〕医薬組成物の総質量に対して０．０１～４質量％の被膜形成剤を含む、前記〔１２〕又は〔１３〕に記載の医薬組成物。

〔１５〕Ｎ－メチル－２－ピロリドンを更に含む、前記〔１〕～〔１４〕の

いずれか1項に記載の医薬組成物。

〔16〕 N-メチル-2-ピロリドンを含まない、前記〔1〕～〔14〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

〔17〕 爪真菌症の治療又は予防のための、前記〔1〕～〔16〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

〔18〕 前記爪真菌症が、遠位爪下型爪真菌症である、前記〔17〕に記載の医薬組成物。

〔19〕 前記爪真菌症が、足指爪の感染症である、前記〔17〕又は〔18〕に記載の医薬組成物。

〔20〕 前記爪真菌症が、手指爪の感染症である、前記〔17〕又は〔18〕に記載の医薬組成物。

〔21〕 外用薬である、前記〔1〕～〔20〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

〔22〕 1日1回患部に適用する、前記〔21〕に記載の医薬組成物。

〔23〕 前記〔1〕～〔22〕のいずれか1項に記載の医薬品組成物を調製するための方法であって、ルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩を、式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中nは整数）で表される平均分子量380～420のポリエチレングリコール、エタノール、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン、及びアセトンと混合することを含むことを特徴とする、方法。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、高濃度のルリコナゾール等を溶解し、且つ経時的に安定でルリコナゾール等を析出しない長期間保存可能な好ましくは外用の医薬組成物を提供することができる。本発明の医薬組成物は、ルリコナゾール等を好ましくは5質量%以上、より好ましくは10質量%含むうる。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明は、ルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物であって、医薬組成物の総質量に対して5～12質量%のルリ

コナゾール又はその薬学的に許容される塩と、式 $\text{HOCCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中 n は整数）で表される平均分子量380～420のポリエチレングリコールと、エタノールと、ベンジルアルコールと、乳酸と、炭酸プロピレンと、アセトンと、を含む、医薬組成物に関する。

[0017] 本発明の医薬組成物は、ルリコナゾール等を有効成分として含有する。

[0018] ルリコナゾールは、化学名（R）－（－）－（E）－[4－（2，4－ジクロロフェニル）－1，3－ジチオラン－2－イリデン]－1－イミダゾリルアセトニトリルで表される既知の化合物であり、その製法と抗真菌特性は既に知られている。また、上記「薬学的に許容される塩」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、リン酸塩等の鉱酸塩、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。

[0019] 本発明の医薬組成物において、ルリコナゾール等の含有量は、医薬組成物の総質量に対して、5～12質量％であり、好ましくは5質量％超、より好ましくは6～11質量％、7～10質量％、8～10質量％又は9～10質量％であってもよく、特に好ましくは10質量％である。ルリコナゾール等の含有量が多い程、高い治療効果が期待できる。ルリコナゾール等の含有量が12質量％以下であれば、本発明によりその析出を経時的に抑制することができる。ルリコナゾール等の含有量は、使用する溶剤への溶解性により上記範囲内で適宜決定することが出来る。

[0020] 式 $\text{HOCCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中 n は整数）で表される化合物は、ポリエチレングリコール（またはマクロゴール、PEGともいう）として知られ、容易に入手可能な化合物である。例えば、エチレンオキシドと水の付加重合によって調製することができる。平均分子量190～25000までの化合物については、医薬品添加物としても広く使用されている。その中でも平均分子量190～210のポリエチレングリコール200、平均分子量285～315のポリエチレングリコール300、平均分子量380～

420のポリエチレングリコール400及び平均分子量570～630のポリエチレングリコール600は標準温度で液体として存在し、液剤を製造するには適している。平均分子量が630より大きい化合物は、標準温度で固体として存在するため、液剤に配合することで濁りや沈殿の懸念があり好ましくない。本発明の医薬組成物は、ルリコナゾール等の溶解に最も優れている平均分子量380～420のポリエチレングリコールを含む。平均分子量380～420のポリエチレングリコールの含有量は、医薬組成物の総質量に対して、好ましくは5～40質量%、より好ましくは6～30質量%、更に好ましくは8～20質量%である。本願発明における平均分子量は、数平均分子量を意味し、JIS K 1557-1に準拠して測定した水酸基価に基づいて算出することができる。

[0021] 本発明の医薬組成物は、溶剤としてエタノールを含む。医薬組成物は、エタノールの他に、従来公知の溶剤、例えば、酢酸エチル、酢酸ブチル、イソプロパノール、セバシン酸ジイソプロピル、ジエチレングリコールジブチルエーテル、キシレン、ジメチルアセトアミド等を任意に含んでもよい。エタノールの配合量は、医薬組成物の総質量に対して、例えば20～70質量%、好ましくは30～68質量%、より好ましくは40～65質量%である。あるいは、エタノールの配合量は、医薬組成物の総質量に対して、50質量%未満、例えば30質量%以上50質量%未満であってもよい。エタノールの配合量は、溶剤以外の成分（例えば被膜形成剤）がエタノールを含む場合には、溶剤及び溶剤以外の成分に含まれるエタノールの合計量を意味する。

[0022] 溶解補助剤はルリコナゾール等との間に複合体を形成し溶解度を増加させるものであって、ベンジルアルコール、アセトン、グリセリン、乳酸、クロタミトン、炭酸プロピレン、尿素、プロピレングリコール等、多くの種類が挙げられる。本発明の医薬組成物は、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン及びアセトンを含む。上記特定の組み合わせの溶解補助剤を含むことにより、ルリコナゾール等の溶解性及び医薬組成物の安定性が増加し、また、有効成分の吸収性（爪への浸透性）も向上する。本発明の医薬組成物にお

いて、溶解補助剤の配合量は、ルリコナゾールの溶解性とその製剤特性（例えば、揮発性や爪への浸透性）により決定することが望ましい。例えば、医薬組成物の総質量に対して、0.01～10質量%、0.5～8質量%又は1～6質量%のベンジルアルコールを含んでもよく、1～10質量%、2～8質量%又は3～6質量%の乳酸を含んでもよく、1～15質量%、2～10質量%又は3～7.5質量%の炭酸プロピレンを含んでもよく、1～25質量%、2～15質量%又は3～10質量%のアセトンを含んでもよい。本発明の医薬組成物には、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン及びアセトン以外にも公知の溶解補助剤（例えば、グリセリン、クロタミトン、尿素、プロピレングリコール等）を配合することもできる。

[0023] 例えば、本発明の医薬組成物は、医薬組成物の総質量に対して、5～12質量%のルリコナゾール又はその薬学的に許容される塩と、5～40質量%の式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中 n は整数）で表される平均分子量380～420のポリエチレングリコールと、20～70質量%のエタノールと、0.01～10質量%のベンジルアルコールと、1～10質量%の乳酸と、1～15質量%の炭酸プロピレンと、1～25質量%のアセトンとを含む。

[0024] 本発明の医薬組成物は、被膜形成剤を任意成分として含んでもよい。被膜形成剤は医薬組成物を患部に塗布して乾燥した後に、被膜形成能を有するものであって、溶剤及び添加剤を含有する。添加剤としては、例えばコポリビドン、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリビニルアルコールポリマー、アクリル樹脂アルカノールアミン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、(アクリル酸アルキル/ジアセトンアクリルアミド)コポリマーAMP等が挙げられる。溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル等が挙げられる。被膜形成剤としては、好ましくはアクリル樹脂アルカノールアミンとエタノールとの混合物（アクリル樹脂アルカノールアミン液）、又は(アクリル酸アルキル/ジアセトンアクリルアミド)コポリマーAMP（

アクリル酸アルキル及びジアセトンアクリルアミドのコポリマーと2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールとの塩)とエタノールとの混合物を用いることができる。本発明の医薬組成物において、被膜形成剤の配合量は医薬組成物全量に対して総量で、例えば、0.01～10質量%、好ましくは0.01～6質量%、より好ましくは0.01～4質量%である。被膜形成剤の配合量が0.01質量%以上であれば、十分な被膜形成が成され、10質量%以下であれば、被膜中の抗真菌剤の濃度が相対的に高くなり好ましい。

[0025] 本発明の医薬組成物には、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、N-メチル-2-ピロリドン等の吸収促進剤を任意成分として配合してもよいが、安全性の観点からは、N-メチル-2-ピロリドンを含まないことが好ましい。吸収促進剤は有効成分と共存することで、有効成分の吸収性を向上させることができる。本発明の医薬組成物において、吸収促進剤の配合量は、十分な吸収促進効果と皮膚への刺激性を考慮して決めることが望ましい。例えば、吸収促進剤の配合量は、医薬組成物の質量に対して、1～10質量%であってもよい。

[0026] 本発明の医薬組成物には、上記成分の他に、通常医薬組成物で使用される任意の成分を本発明の効果を損なわない範囲で配合してもよい。そのような任意成分としては、例えば、アジピン酸ジイソプロピル、1,3-ブチレングリコール、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の外用薬に一般的に使用可能な成分を挙げることができる。

[0027] 本発明の医薬組成物は、好ましくは外用薬である。医薬組成物の剤形としては、従来外用の医薬組成物として使用されているものであれば特に制限はなく、例えば、ローション剤、クリーム、ゲル等として製剤化することができる。

[0028] 本発明の医薬組成物は、公知の外用薬の製法、例えば、配合成分を混合することによって調製することができる。混合の手段、順序等には特に制限は無く、例えば、ルリコナゾール等を、式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ (式中nは整数)で表される平均分子量380～420のポリエチレングリ

コール、エタノール、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン、及びアセトン、並びに任意の追加成分と混合することによって、本発明の医薬組成物を調製することができる。

- [0029] 本発明の医薬組成物は、白癬症、カンジタ性爪真菌症等の爪真菌症の治療又は予防に用いることができる。爪真菌症には、遠位側縁爪甲下爪真菌症等の遠位爪下型爪真菌症、表在性白色爪真菌症、近位爪甲下爪真菌症等があり、本発明の医薬組成物は、特に遠位側縁爪甲下爪真菌症の治療又は予防に有用である。爪真菌症の原因となる真菌としては、*Trichophyton rubrum*、*Trichophyton mentagrophytes*等を挙げることができる。爪真菌症は、足指爪の感染症であってもよく、手指爪の感染症であってもよい。

- [0030] 本発明の医薬組成物の用法及び用量は、症状に合わせて適宜調節できるが、1日に1回、適量、例えば10～12mg/cm²を患部に塗布することが好ましい。また、患部の爪が生え変わるまで毎日塗布することが好ましい。

実施例

- [0031] 以下に、実施例を挙げて、本発明について、更に詳細に説明を加えるが、本発明がかかる実施例に限定されるものではない。

- [0032] <ポリエチレングリコールに対する溶解性試験>

式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中nは整数）で表される平均分子量190～210であるポリエチレングリコール200、平均分子量285～315であるポリエチレングリコール300、平均分子量380～420であるポリエチレングリコール400及び平均分子量570～630であるポリエチレングリコール600がルリコナゾールをどのように溶解するかを調べるため、上記ポリエチレングリコール（日油株式会社製）を以下に示す表1の処方に従い、ルリコナゾールと混合し、溶液の性状（不溶物（ルリコナゾール）の有無）を目視により評価した。結果を表1に示す（表中の値はg）。

- [0033]

[表1]

成分	処方								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ポリエチレングリコール200	10	10							
ポリエチレングリコール300			10	10	10				
ポリエチレングリコール400						10	10		
ポリエチレングリコール600								10	10
ルリコナゾール	0.5	0.7	0.5	0.7	0.9	0.5	1	0.1	0.2
溶液の性状	○	×	○	○	×	○	○	○	×

溶液の性状の表示： ○：不溶物を認めない、×：不溶物を認める。

[0034] 表1に示したように、ポリエチレングリコール200、300、400及び600は、ルリコナゾールに対して高い溶解能を有している。更にポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール600に比べて、ポリエチレングリコール400がルリコナゾールに対して最も高い溶解能を有することが分かる。

[0035] <ルリコナゾールの溶解性及び保存安定性>

以下に示す表2の処方に従い、式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中 n は整数）で表される平均分子量380～420のポリエチレングリコール400について、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン及びアセトンのうちの1～3つを含む医薬組成物（製剤1～14）と、4つ全てを含む本発明の医薬組成物（製剤15～22）とを製造した。即ち、ルリコナゾール以外の成分を室温で攪拌し、ルリコナゾールを添加して溶解せしめ、ローション剤を得た。尚、表中の数値は質量％を表す。溶液の性状（不溶物（ルリコナゾール）の有無）及び風乾後のルリコナゾール結晶析出の有無について、製造直後と25℃、5℃及び60℃の条件で所定期間保存した後に評価した。溶液の性状については肉眼で確認し、風乾後の結晶析出については、スライドガラス上にローション剤を滴下して自然乾燥させ、顕微鏡で確認した。製剤1～14は、製造直後から不溶物が認められたか、または風乾後に結晶析出が確認されたため、保存安定性については確認しなかった。結果を表3に示す。

[0036]

[表2]

成分	割合																					
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
ルリコナゾール	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ポリエチレングリコール400	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ベンジルアルコール	20				10	10	10	10			6.67	6.67	6.67		5	4	4	4	6	6	6	6
乳酸		20			10			10	10		6.67	6.67		6.67	5	4	5	6	4	6	6	6
炭酸プロピレン			20			10		10		10	6.67		6.67	6.67	5	5	6	5	5	6	6	6
アセトン				20			10		10	10		6.67	6.67	6.67	5	6	4	4	4	6	6	6
ミリスチン酸イソプロピル																					8	
アクリル樹脂アルコールアミン液																						1
無水エタノール	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	61	61	61	61	46	48	55

[0037] [表3]

		製剤																					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
製造直後の溶液の性状		x	x	○	○	x	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
風乾後の結晶析出の有無		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	○	○	○	○	○	○
保存下での不溶物の有無		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○
25℃	1週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	6日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
5℃	1週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
風乾後の結晶析出の有無		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25℃	1週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	6日	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
5℃	1週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
風乾後の結晶析出の有無		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
80℃	1週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○

風乾後の結晶析出の有無の表示：○：結晶析出を認めない、×：結晶析出を認める、—：実施しなかった。
溶液の性状の表示：○：不溶物を認めない、×：不溶物を認める、—：実施しなかった。

[0038] 同様にして、表4に従い、ポリエチレングリコールを含まない比較製剤1～6、及び、式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中 n は整数）で表される平均分子量190～210であるポリエチレングリコール200、平均分子量285～315であるポリエチレングリコール300、平均分子量570～630であるポリエチレングリコール600、平均分子量950～1050であるポリエチレングリコール1000、ポリエチレングリコール300とポリエチレングリコール1540の等量混合物であるポリエチレングリコール1500、平均分子量1300～1600であるポリエチレングリコール1540、平均分子量2600～3800であるポリエチレングリコール4000、平均分子量7300～9300であるポリエチレングリコール6000又は平均分子量15000～25000であるポリエチレングリコール20000を用いた比較製剤7～27も作製した。溶液の性状（不溶物（ルリコナゾール）の有無）及び風乾後のルリコナゾール結晶析出の有無について、製造直後と25℃、5℃及び60℃の条件で所定期間保存した後に、製剤1～22と同様に肉眼及び顕微鏡下において確認した。尚、比較製剤1～4は、製造直後から不溶物が認められたため、保存安定性については確認しなかった。結果を表5に示す。

[0039]

[表4]

成分	比較製剤																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
ルリコナゾール	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ベンジラルコール	2	4	4	4	2	2	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
ポリエチレングリコール200																			10			10			10		
ポリエチレングリコール300																				10			10			10	
ポリエチレングリコール600																					10			10			10
ポリエチレングリコール1000							1	10																			
ポリエチレングリコール1500									1	10																	
ポリエチレングリコール1540											1	10															
ポリエチレングリコール4000													1	10													
ポリエチレングリコール6000																1	10										
ポリエチレングリコール20000																		1	10								
乳酸	8	4	4	4	6	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
炭酸プロピレン					5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
プロピレングリコール					10																						
アセトン	6	6	6	6	10	10	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
アジピン酸ジイソプロピル			12	12																							
ミリスチン酸イソプロピル							8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8				8	8	8	8	8	8
N-メチル-2-ピロリドン				8			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4				4	4	4	4	4	4
ポリドロン				0.5																							
アクリル樹脂アルカノールアミン液							1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1							1	1	1
無水エタノール	82	78	64	55.5	57	69	57	48	57	48	57	48	57	48	57	48	57	48	61	61	61	49	49	49	48	48	48

[0040] [表5]

		比較製剤																										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
製造直後の溶液の性状		×	×	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
風乾後の結晶析出の有無		×	×	×	×	○	○	○	○	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
保存下での不溶物の有無		—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
25℃	1週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	5日	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	1週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5℃	2週	—	—	—	—	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
60℃		—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
風乾後の結晶析出の有無		—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
25℃	1週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	5日	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5℃	1週	—	—	—	—	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	×	×	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
60℃	1週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	2週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	3週	—	—	—	—	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

風乾後の結晶析出の有無の表示：○：結晶析出を認めない、×：結晶析出を認める、—：実施しなかった。
溶液の性状の表示：○：不溶物を認めない、×：不溶物を認める、—：実施しなかった。

[0041] 表3に示したように、ポリエチレングリコール400に、ベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン、アセトンのうち4種全てを添加した製剤15～22では、製造直後に不溶物及び風乾後の結晶の析出はなかった。また、25℃、5℃及び60℃の条件で所定期間保存した場合も、高い溶解性を示し、不溶物及び風乾後の結晶の析出はなかった。一方、比較製剤5～27はいずれかの保存条件で不溶物及び／又は風乾後の結晶析出が認められた。特に、溶解補助剤としてベンジルアルコール、乳酸、炭酸プロピレン及びアセトンの4種全てを含んでいたとしても、式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ （式中nは整数）で表されるポリエチレングリコールとして平均分子量380～420でないものを用いた比較製剤7～27では、保存後の風乾によって結晶の析出が観察された。このことから本発明の医薬組成物は、経時的に安定に保存可能であることがわかる。

産業上の利用可能性

[0042] 本発明により、高濃度のルリコナゾールを溶解し、且つ経時的に安定に保存可能な外用の医薬組成物を提供することができる。