

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5829217号  
(P5829217)

(45) 発行日 平成27年12月9日(2015.12.9)

(24) 登録日 平成27年10月30日(2015.10.30)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/137	(2006.01)
A 61 P 31/10	(2006.01)
A 61 P 33/14	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 9/06	(2006.01)

請求項の数 20 (全 83 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-546222 (P2012-546222)
(86) (22) 出願日	平成22年12月22日(2010.12.22)
(65) 公表番号	特表2013-515742 (P2013-515742A)
(43) 公表日	平成25年5月9日(2013.5.9)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/061940
(87) 國際公開番号	W02011/079234
(87) 國際公開日	平成23年6月30日(2011.6.30)
審査請求日	平成25年12月18日(2013.12.18)
(31) 優先権主張番号	61/289,962
(32) 優先日	平成21年12月23日(2009.12.23)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	61/289,967
(32) 優先日	平成21年12月23日(2009.12.23)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	509111205 ヌーボ リサーチ インコーポレイテッド N u v o R e s e a r c h I n c . カナダ, L 4 T 4 H 4 オンタリオ州, ミ シソーガ, ユニット 10, エアポート ロード 7560
(74) 代理人	100090251 弁理士 森田 憲一
(74) 代理人	100139594 弁理士 山口 健次郎
(72) 発明者	ブエクティムキン セルベト アメリカ合衆国, 92130 カリフォル ニア州, サンディエゴ, #105, カーメ ル クリーク ロード 11772

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】高浸透性テルビナフィン製剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

テルビナフィン又はその塩、  
ココアンフォジアセテート、4級アンモニウムアミノ酸スルホベタイン、アルキルアミド  
プロピルベタイン、アルキルジメチルベタイン、アシルジアルキルエチレンジアミン、及  
びそれらの混合物又はそれらの塩からなる群から選択される、双性イオン界面活性剤又は  
その塩、

短鎖ヒドロキシ酸、短鎖脂肪酸、及びそれらの混合物からなる群から選んだカルボン酸、  
低級アルコール少なくとも25%、並びに

水

10

を含む、爪甲真菌症治療用の、溶液又はゲルである局所含水アルコール製剤。

## 【請求項 2】

前記テルビナフィン又はその塩が、テルビナフィン塩酸塩である、請求項1に記載の製  
剤。

## 【請求項 3】

テルビナフィン又はその塩1%~20%(w/w)を有する、請求項1に記載の製剤。

## 【請求項 4】

前記双性イオン界面活性剤又はその塩0.5%~20%(w/w)を有する、請求項1  
~3のいずれか一項に記載の製剤。

## 【請求項 5】

20

前記双性イオン界面活性剤又はその塩が、ココアンフォジアセテートである、請求項1～4のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項6】

前記カルボン酸が、短鎖ヒドロキシ酸である、請求項1に記載の製剤。

【請求項7】

前記短鎖ヒドロキシ酸3%～10% (w/w) を有する、請求項6に記載の製剤。

【請求項8】

前記低級アルコール25%～50% (w/w) を有する、請求項1～7のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項9】

前記低級アルコールはエタノールである、請求項1～8のいずれか一項に記載の製剤。

10

【請求項10】

更に、シックナーを含む、請求項1～9のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項11】

前記シックナー0.5～5% (w/w) を有する、請求項10に記載の製剤。

【請求項12】

エステル溶媒を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項13】

製剤中にエステル溶媒1%～25% (w/w) を含む、請求項12に記載の製剤。

【請求項14】

pH値が、3～7である、請求項1～13のいずれか一項に記載の製剤。

20

【請求項15】

爪甲真菌症用医薬の治療における使用用の、請求項1～14のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項16】

前記双性イオン界面活性剤又はその塩が、ジナトリウムココアンフォジアセテートである、請求項5に記載の製剤。

【請求項17】

前記カルボン酸が、乳酸である、請求項6に記載の製剤。

【請求項18】

30

前記シックナーが、ヒドロキシプロピルセルロースである、請求項10に記載の製剤。

【請求項19】

前記エステル溶媒が、酢酸エチルである、請求項13に記載の製剤。

【請求項20】

テルビナフィン又はその塩1%～20% (w/w) 、

双性イオン界面活性剤又はその塩0.5%～20% (w/w) 、

カルボン酸3%～10% (w/w) 、

低級アルコール少なくとも25%～45% (w/w) 、及び

水

を含む、請求項1に記載の製剤。

40

【発明の詳細な説明】

【関連出願に関する相互参照】

【0001】

本願は、いずれも2009年12月23日に出願された米国仮特許出願第61/289,962号及び第61/289,967号の優先権を主張し、それらの開示内容は、あらゆる目的に関して、その全体が参考として本明細書に含まれるものである。

【発明の背景】

【0002】

爪甲真菌症は、真菌感染症であり、足指の爪（症例の80%以下）及び指の爪（症例の20%以下）に悪影響を与える。爪甲真菌症の最も一般的な原因病原体は、皮膚糸状菌で

50

ある紅色白癬菌 (*Trichophyton rubrum*) 及びトリコフィトン・イントルジギタレ (*Trichophyton interdigitale*) であり、後者は、毛瘡白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*) としても知られている。これらの病原体は、それぞれ、爪甲真菌症症例の原因のおおよそ 70% 及び 20% を占める。その他の原因病原体としては、皮膚糸状菌、例えば、エピデルモフィトン・フロコッスム (*Epidemophyton floccosum*)、紫色白癬菌 (*Trichophyton violaceum*)、マイクロスボルム・ジプセウム (*Microsporum gypseum*)、トリコフィトン・タンスラン (*Trichophyton tonsurans*)、トリコフィトン・ソウダレンス (*Trichophyton soudanense*)、トリコフィトン・ヴェルコッサン (*Trichophyton verrucosum*)、ノンデルマトフィテ真菌 (*nondermatophyte fungi*)、例えば、ネオサイタリジウム (*Neoscytoidium*) [これは、サイタリジウム (*Scytoidium*) としても知られている]、スコプラリオブシス属 (*Scopulariopsis*)、アスペルギルス属 (*Aspergillus*)、フザリウム属 (*Fusarium*)、アクリモニウム属 (*Acromonium*)、及び酵母、例えば、カンジダ属 (*Candida*) が含まれる。この感染症は、爪母基、爪床、又は爪甲を含む爪単位の任意の構成要素に関与する可能性がある。Blumberg, M. 「Onychomycosis (爪甲真菌症)」<http://www.emedicine.com/derm/topic300.htm> (2008年7月7日アクセス) 参照。 10 20

## 【0003】

抹消側方爪下の爪甲真菌症が、最も一般的な感染症の形態である。この変形においては、感染が爪端部の周りから始まり、爪の下面に広がると同時に、その領域に炎症を起こすことがある。その結果は、爪の外観形状が損なわれ、潜在的な多少の痛み、不快感、及び他の爪への伝染を伴う。爪甲真菌症を治療しないまま放置すると、爪の永久的な変形をもたらす。

## 【0004】

爪甲真菌症は、治療が非常に困難な疾患である。爪甲真菌症の感染は、それが爪構造に局在するという事実にもかかわらず、今日、全身循環系にデリバリーされる抗真菌医薬による治療が一般的である。これは、深刻で、望ましくない副作用、例えば、胃腸症状、肝障害、発疹、味覚異常、高血圧症、及び広範な他の医薬との医薬-医薬相互作用の原因になり得る。 30

## 【0005】

爪甲真菌症治療用の局所医薬も利用可能であるが、この疾患の治療に極めて有効であるとはいえない。例えば、Penlac (商標) (シクロピロックス 8% 溶液) は、紅色白癬菌 (*Trichophyton rubrum*) による、指爪及び足指爪の軽度から中程度の爪甲真菌症 (ただし、爪半月の関与が無い場合) の免疫応答性患者の局所治療用に米国で承認されている。しかしながら、この医薬は、米国における承認を得るためのフェーズIIIの研究において、完全な治療 (これは、透明な爪及び菌学的陰性として定義される) の提供が、包括解析母集団の 10% 未満であり、極めて有効であるとはいえない。更に、再発は、この医薬の重要な問題点であると思われる。以下を参照: Casciano

J. et al. *Manag. Care* 2003, 12 (3), 47-54; Tos ti, A. et al. *Dermatology* 1998, 197 (2), 162-166; Sigurgeirsson, B. et al. *Arch. Dermatol.* 2002, 138 (3), 353-7; 及び Penlac (商標) の処方情報: <http://products.sanofi-aventis.us/penlac/penlac.html> (2008年5月19日アクセス)。 40

## 【0006】

爪甲真菌症の経口治療用のリーディング抗真菌剤の一つは、医薬テルビナフィンである。テルビナフィンは、真菌感染の局所治療用のクリーム、ゲル、溶液、及び噴霧剤が、米 50

国食品医薬品局によって承認されている。しかしながら、これらの製品は、爪甲真菌症の治療用には承認されていない。例えば、テルビナフィン塩酸塩クリーム 1 % [商品名：Lamisil (商標)] は、市販品として入手可能であるが、ラベルには、この製品を爪に使用してはならないことが具体的に注記されている。パッケージ情報に関しては、以下の参照：[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/020980s0051bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020980s0051bl.pdf) (2010年7月30日アクセス)。

#### 【0007】

経口治療の全身的副作用を回避しながら、爪甲真菌症の治療に優れた有効性を提供することのできる新規の局所医薬組成物に対して、強い要求が存在する。本発明は、これらの要求及びその他の要求を満足するものである。 10

#### 【発明の概要】

#### 【0008】

本発明は、全身的副作用を回避しながら、爪甲真菌症の治療に有効な局所医薬組成物を提供するものである。従って、本発明は、1つの実施態様において、

テルビナフィン又はその塩；

双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体；

短鎖ヒドロキシ酸、短鎖脂肪酸、及びそれらの混合物からなる群から選んだ1つのメンバーである酸；

低級アルコール；及び

水

を含むか、本質的になるか、又はからなる、爪甲真菌症治療用の局所製剤を提供するものである。

#### 【0009】

ある観点では、角質溶解剤（例えば、尿素）を含むことが特に有利である。なぜなら爪を通して抗真菌剤の浸透を増加するからである。

#### 【0010】

ある観点では、テルペン（例えば、メントール）を含むことが特に有利である。なぜなら爪を通して抗真菌剤の浸透を増加するからである。

#### 【0011】

ある観点では、第2低級アルコール（例えば、ヘキサントリオール）を含むことが特に有利である。なぜなら爪を通して抗真菌剤の浸透を増加するからである。

#### 【0012】

ある観点では、パンテノールを含むことが特に有利である。なぜなら爪を通して抗真菌剤の浸透を増加するからである。

#### 【0013】

別の実施態様において、本発明は、

テルビナフィン又はその塩；

双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体；

短鎖ヒドロキシ酸、短鎖脂肪酸、及びそれらの混合物からなる群から選んだ酸；

角質溶解剤；

テルペン；

パンテノール、場合によりD-パンテノール；

低級アルコール；及び

水

を含むか、本質的になるか、又はからなる、爪甲真菌症治療用の局所製剤を提供するものである。

#### 【0014】

ある観点では、前記製剤は、抗真菌剤の経爪デリバリーによって爪外部に適応可能であり、浸透及び保持の優れたバランスをもつ。 50

## 【0015】

更に別の実施態様では、本発明は  
抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；  
四級アミノ酸；  
角質溶解剤；  
低級アルコール；及び  
水  
を含むか、本質的になるか、又はからなる、爪甲真菌症治療用の局所製剤を提供するもの  
である。

## 【0016】

ある観点では、抗真菌剤及び角質溶解剤の結合が特に有利である。なぜなら爪を通して  
抗真菌剤の浸透を増加するからである。

10

## 【0017】

更に別の実施態様では、本発明は  
抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；  
角質溶解剤；  
短鎖洗浄剤；  
低級アルコール；及び  
水  
を含むか、本質的になるか、又はからなる、爪甲真菌症治療用の局所製剤を提供するもの  
である。

20

## 【0018】

ある観点では、前記製剤は、抗真菌剤の爪間デリバリーによって爪外部に適応可能であ  
り、浸透及び保持の優れたバランスを持つ。

## 【0019】

別の実施態様において、本発明は、本明細書に記載の組成物を投与することによる爪甲  
真菌症の治療方法を提供する。

## 【0020】

更に別の実施態様において、本発明は、爪甲真菌症治療用医薬の製造への本明細書に記  
載の組成物の使用を提供する。

30

## 【0021】

前記及び他の観点、目的、及び有利な効果は、以下の記載及び添付図面から明白になる  
であろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0022】

本発明の実施態様を、添付図面に沿って、以下に詳細に説明する。

## 【0023】

【図1】図1A及び図1Bは、表1の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す  
。図1Aは、4時間、24時間、及び48時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の  
浸透を示す。図1Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

40

## 【0024】

【図2】図2A及び図2Bは、表2の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す  
。図2Aは、4時間、24時間、及び48時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の  
浸透を示す。図2Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

## 【0025】

【図3】図3A及び図3Bは、表3の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す  
。図3Aは、4時間、24時間、及び48時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の  
浸透を示す。図3Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

## 【0026】

【図4】図4A及び図4Bは、表4の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す

50

。図4Aは、3.5時間、24時間、及び48時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の浸透を示す。図4Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【0027】

【図5】図5は、表5の製剤について、ウシのヒヅメの浸透研究の結果を示す。図5は、44時間、92時間、及び144時間時点でのウシのヒヅメを通過した活性成分の浸透量を示す。

【0028】

【図6】図6A及び図6Bは、表6の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図6Aは、4時間、21時間、及び26時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の浸透を示す。図6Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

10

【0029】

【図7】図7A及び図7Bは、表7の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図7Aは、4時間、20時間、及び24時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の浸透を示す。図7Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【0030】

【図8】図8A及び図8Bは、表8の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図8Aは、4時間及び21時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の浸透を示す。図8Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

20

【0031】

【図9】図9は、表9の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図9は、4時間、20時間、及び24時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の浸透を示す。

【0032】

【図10】図10A及び図10Bは、表10の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図10Aは、4時間、20時間及び24時間時点での脱皮ヘビ皮を通過した活性成分の浸透を示す。図10Bは、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【0033】

【図11】図11は、表11の製剤について、ヒトの爪保持研究の結果を示す。

【0034】

【図12】図12は、表12の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図12は、44時間、92時間及び144時間時点でのウシのヒヅメを通過した活性成分の浸透を示す。

30

【0035】

【図13】図13A及び図13Bは、表13の製剤について、ウシのヒヅメの浸透研究の結果を示す。図13Aは、66時間、114時間、162時間、234時間、282時間、及び330時間時点でのウシのヒヅメを通過した活性成分の浸透を示す。図13Bは、活性成分の合計ウシヒヅメ保持量を示す。

【0036】

【図14】図14A及び図14Bは、表14の製剤について、ウシのヒヅメの浸透研究の結果を示す。図14Aは、67時間、115時間、163時間、235時間、及び307時間時点でのウシのヒヅメを通過した活性成分の浸透を示す。図14Bは、活性成分の合計ウシヒヅメ保持量を示す。

40

【0037】

【図15】図15A及び図15Bは、表15の製剤について、ウシのヒヅメの浸透研究の結果を示す。図15Aは、95時間、143時間、215時間、263時間、311時間、及び383時間時点でのウシのヒヅメを通過した活性成分の浸透を示す。図15Bは、活性成分の合計ウシヒヅメ保持量を示す。

【0038】

【図16】図16A及び図16Bは、F131(表18、19及び20)の製剤について、浸透研究の結果を示す。

【0039】

50

【図17】図17A及び図17Bは、F132、133、及び141について、浸透研究の結果を示す。図17AはF132及びF133(表21)の結果を示す。図17BはF141(表23)の結果を示す。

【0040】

【図18】図18A及び図18Bは、F131、及び141について、浸透研究の結果を示す。図18AはF141(表24)の1日2回(BID)適用における浸透結果を示す。図18BはF131及びF141(表25)の比較を示す。

【0041】

【図19】図19A及び図19Bは、F141、及び143について、浸透研究の結果を示す。図19AはF143(表26)における死亡爪浸透結果を示す。図19BはF40(コントロール2)(表27)とF143及びF141の比較を示す。

10

【0042】

【図20】図20は、25(表29)でのF141、及び131における3ヶ月pH安定性プロファイルを示す。

【0043】

【図21】図21は、25(表30)でのF142における3ヶ月pH安定性プロファイルを示す。

【0044】

【図22】図22A-BはF141、F142、及び143についての浸透研究の結果を示す。図22AはF141及びF143(表33)における浸透結果を示す。図22BはF141、F142、及び143(表34)での脱皮ヘビ皮の浸透結果を示す。

20

【0045】

【図23】図23A-BはF131-133及びF141-F143についての浸透研究の結果を示す。図23AはF131、F132、及びF133(表35)における脱皮ヘビ皮の浸透結果を示す。図23BはF141、F142、及びF143(表36)における死亡爪の浸透結果を示す。

【0046】

【図24】図24A-Bは安定性試験後のF131及びF141における浸透実験の結果を示す。図24AはF131(表37、39、及び40)における結果を示す。図24BはF141(表38、41及び42)における結果を示す。

30

【0047】

【図25】図25は、経時的にF142において測定したテルビナフィン含量を示す(表47及び48)。

【0048】

【図26】図26A及び図26Bは、I-B(表51)の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図26Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図26Bはヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0049】

【図27】図27A及び図27Bは、II-B(表52)の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図27Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図27Bはヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

40

【0050】

【図28】図28A及び図28Bは、III-B(表53)の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図28Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図28Bはヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0051】

【図29】図29は、IV-B(表54)の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図29は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【0052】

【図30】図30A及び図30Bは、V-B(表55)の製剤について、ウシのヒヅメ浸

50

透研究の結果を示す。図30Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図30Bはウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。

【0053】

【図31】図31A及び図31Bは、VI-B(表56)の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図31Aは、ウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。図31Bは経時的な活性成分の浸透を示す。

【0054】

【図32】図32A及び図32Bは、VII-B(表57)の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図32Aは、ウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。図32Bは経時的な活性成分の浸透を示す。

10

【0055】

【図33】図33A及び図33Bは、VIII-B(表58)の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図33Aは、ウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。図33Bは経時的な活性成分の浸透を示す。

【0056】

【図34】図34は、IX-B(表59)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図34は経時的な活性成分の浸透を示す。

【0057】

【図35】図35A及び図35Bは、I-C(表60)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図35Aは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。図35Bは経時的な活性成分の浸透を示す。

20

【0058】

【図36】図36A及び図36Bは、II-C(表61)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図36Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図36Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0059】

【図37】図37A及び図37Bは、III-C(表62)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図37Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図37Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0060】

30

【図38】図38A及び図38Bは、IV-C(表63)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図38Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図38Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0061】

【図39】図39A及び図39Bは、V-C(表64)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図39Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図39Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0062】

【図40】図40A及び図40Bは、VI-C(表65)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図40Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図40Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

40

【0063】

【図41】図41A及び図41Bは、VII-C(表66)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図41Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図41Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0064】

【図42】図42A及び図42Bは、VIII-C(表67)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図42Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図42Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0065】

50

【図43】図43は、IX-C(表68)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図43は経時的な活性成分の浸透を示す。

【0066】

【図44】図44A及び図44Bは、X-C(表69)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図44Aは経時的な活性成分の浸透を示す。図44Bは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0067】

【図45】図45は、XI-C(表70)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図45は経時的な活性成分の浸透を示す。

【0068】

【図46】図46A及び図46Bは、XII-C(表71)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図46A及び図46Bは、従来技術製剤(コントロール1)に対する経時的な活性成分の浸透を示す。

【0069】

【図47】図47A-Dは、XIII-C(表72)の製剤について、ヒトの死亡爪浸透研究の結果を示す。図47Aは有限投与による経時的な活性成分の浸透を示す。図47Cは、ヒトの死亡爪としての活性成分量を示す。図47Dは、ヒトの死亡爪保持値としての合計活性成分量を示す。

【0070】

【図48】図48A及び図48Bは、XIV-C(表73)の製剤について、ヒトの死亡爪浸透研究の結果を示す。図48Aは、ヒトの死亡保持値として合計活性成分を示す。図48Bは従来技術製剤(コントロール2)に対する経時的な活性成分の浸透を示す。

【0071】

【図49】図49A及び図49Bは、XV-C(表74)の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図49Aは、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。図49Bは経時的な活性成分の浸透を示す。

【発明の詳細な説明】

【0072】

1. 定義

本明細書において、単数(a、a n)、又は、前記(the)は1つのメンバーだけではなく、複数のメンバーも含む。例えば、「(1つの)抗真菌剤及び(1つの)双性イオン界面活性剤」を含む実施態様は、2つ以上の抗真菌剤、2つ以上の双性イオン界面活性剤、又はそれら両方の場合の含む観点を示しているものと理解すべきである。

【0073】

本明細書において、用語「約」は、数値の周辺の規定範囲に適用される。「X」が数値である場合、「約X」は、一般的に0.95Xから1.05Xを示す。「約X」と記載した場合には、少なくともX、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X、及び1.05Xの値を具体的に示している。従って、「約X」は、例えば「0.98X」を暗示的に示すと共に、請求項での数値限定の記載要件サポートを提供することを意図している。しかしながら、「X」として測定される量は、一体的な整数(例えば、「Xの炭素」)のみを示し、「約X」は、(X-1)から(X+1)を意味する。この場合、本明細書における「約X」は、具体的に少なくとも、値X、値X-1、及び値X+1を示す。「約」を、数値範囲の最初に記載した場合は、その数値範囲の最後にも適用される。従って、「約5~20%」は、「約5%~約20%」(及びその逆)と同じ意味である。「約」を、1組の数値の最初の値に用いた場合、それはその組の全ての値に適用される。従って、「約7、9、又は11%」は、「約7%、約9%、又は約11%」と同じ意味である。

【0074】

本明細書において、用語「抗真菌剤」は、試験管内又は生体内で、真菌を殺すか、成長を阻止するか、成長を遅らせる能力を有する化合物、あるいは、試験管内又は生体内で、

10

20

30

40

50

真菌感染を予防するか、又は軽減することのできる化合物を含む。代表的な抗真菌剤としては、アリルアミン抗真菌剤、例えば、テルビナフィン、アモロルフィン、塩化ナフチフィン、ブテナフィンなど；薬学的に許容可能なその塩；及びそれらの化合物又はその塩の混合物が含まれる。

【0075】

本明細書において、用語「セルロース系増粘剤」は、増粘剤、すなわち、(1)天然若しくは合成の高分子炭化水素(例えば、セルロース、薬学的に許容可能な植物ガム)；(2)化学的修飾によって生成される高分子炭化水素のポリマー又はオリゴマー誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース)；又は、(3)それらの混合物。代表的なセルロース系増粘剤としては、セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどが含まれる。

10

【0076】

一般的に、本明細書において「洗浄剤」は、「界面活性剤」と交換可能に一緒に使われる。本明細書において「短鎖洗浄剤」は、炭素原子1～約10個を有し、界面活性剤として機能する分子を含む。

【0077】

一般的に、本明細書において、キラル化合物(例えば、乳酸)を含む実施態様は、ラセミ体を含む実施態様を含み、そのD-又はL-エナンチオマーに富む実施態様(ないし、本質的に純粋なD-乳酸又はL-乳酸に至るかそれを含む実施態様)を含むことができる。

20

【0078】

本明細書において、「フィルム形成剤」は、一般的に、表面を被覆する連続層の形成をアシストする剤又はその組み合わせを含む。フィルム形成剤は、純粋な物質であることができ、あるいは、種々の化学的実体(entity)の混合物を含むか、から本質的になるか、又はからなることができる。フィルム形成剤の例としては、ポリアクリレート、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、カルボマー重合体(例えば、ポリ(メチルメタクリレート)を含むポリマー)、カルボマー誘導体(例えば、ポリ(メチルメタクリレート)のアミド又はエステル誘導体を含むポリマー)など、及びそれらの混合物を挙げることができる。

30

【0079】

本明細書において、「有限投与」(finite dosing)は、一般的に、活性剤の限定容器の利用を含む。その容器中の活性剤は、時間経過に伴って枯渇し、最大吸収速度に到達した後に、活性剤の吸収速度の漸次的減少がもたらされる。

【0080】

本明細書において、「無限投与」(Infinite dosing)は、一般的に、活性剤の大型容器の利用を含む。その容器中の活性剤は、時間経過に伴って有意の枯渇を示さず、それによって、長期で、連続的な定常状態での活性吸収を提供する。

40

【0081】

本明細書において、「低級アルカノール」は、炭素原子1～約6個の直鎖又は分枝鎖アルキルアルコールを含む。代表的な低級アルカノールは、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、i-ブタノール、t-ブタノール、n-ペンタノール、i-ペンタノール、3-ペンタノールなどを含む。

【0082】

本明細書において、「浸透エンハンサー」「分子浸透エンハンサー」、又は「MPE」(商標)は、分子、例えば、薬学的又は化粧品学的な活性剤を、天然膜、例えば、皮膚又は爪の中への移動、又は天然膜、例えば、皮膚又は爪を通過する移動を改善する剤又は剤の組合せを含む。種々の疾病が、身体中の異なる部位、すなわち、皮膚の中又は皮膚の下のいずれかに発生する可能性があり、化合物のターゲット・デリバリーの必要性を生じる

50

。例えば、爪甲真菌症の治療において、爪の下の組織又は爪を囲む組織への活性剤のデリバリーが、治療の恩恵を得るために必要になるであろう。M P E (商標)の使用により、(1)皮膚又は爪への直接的に、(2)皮膚又は爪の下の組織又は皮膚又は爪の近くの組織への局所的又は局部的に、あるいは(3)疾病部位への全身的分配を介した間接的に、活性剤のデリバリーをアシストすることができる。活性剤(例えば、テルビナフィン)の全身的分配が、副作用を起こす可能性がある場合は、好ましくはM P E (商標)を選択して、直接的デリバリーを最大にし、全身的分配を最小にする。M P E (商標)は、純粋な物質であることができるか、あるいは、種々の化学的実体(entity)の混合物を含むか、から本質的になるか、又はからなることができる。

## 【0083】

10

一般的に、百分率範囲が示される場合、それは、2つのものの間(すなわち、範囲の境界の内)の全て又は部分的な百分率を含む。例えば、15~25%の百分率範囲は、とりわけ、17.36%及び21%の特別な値も示す。約13~17%の百分率範囲は、とりわけ、12.97%、16%、及び17.1%の特定の値も示す。

## 【0084】

製剤が水性ではない場合、本明細書において用語「pH」は、当業界の標準方法で測定された、製剤の見かけのpHを意味する。

## 【0085】

本明細書において、「短鎖酸」は、炭素原子1~約10を含み、少なくとも1つのカルボン酸官能基を含む分子を意味する。例えば、乳酸、グリコール酸、クエン酸、リンゴ酸、カプロン酸、及びカプリル酸を挙げることができる。

20

## 【0086】

本明細書において、用語「増粘剤」は、組成物の粘度を上昇させる剤又は剤の混合物を含む。増粘剤は、純粋な物質であることができるか、あるいは、種々の化学的実体の混合物からなるか、から本質的になるか、又はからなる。増粘剤の例としては、セルロースポリマー、カルボマー重合体、カルボマー誘導体、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、ポロキサマー、多糖類など、及びそれらの混合物が含まれる。

## 【0087】

本明細書において、「局所適用」は、皮膚、爪、粘膜、又は身体の他の局所的領域に、組成物(例えば、薬学的又は化粧品学的な活性剤を含む製剤)を投与することを含む。局所適用は、皮膚、爪甲、爪床、身体の局所領域、身体の局所容量、又は全身的循環系への活性剤のデリバリーもたらすことができる。

30

## 【0088】

本明細書において、「局所製剤」は、皮膚、爪、又は粘膜への局所適用に適した製剤を含む。局所製剤を使用することにより、例えば、そのユーザーに対し、治療的又は化粧的恩恵を与えることができる。局所製剤を、物質の局所的、局部的、部分的、経皮的、又は経爪的な適用に用いることができる。

## 【0089】

本明細書において、「経皮」(transdermal)は、皮膚を通して発生するプロセスを含む。「経皮」(percutaneous)及び「経皮」(transcutaneous)は、交換可能に用いることができる。或る特定の実施態様では、「経皮」(transdermal)は、「経皮」(epicutaneous)を含むこともできる。

40

## 【0090】

本明細書において、「経皮(transdermal)適用」は、皮膚を通過する投与を含む。経皮適用を、活性剤の全身的デリバリーに用いることができる。しかしながら、最小の全身的吸収を伴って、皮膚の下の組織への活性剤のデリバリーにも有用である。或る実施態様では、「経皮(transdermal)適用」は、経皮(epicutaneous)適用も含むことができる。

## 【0091】

50

本明細書において、「経爪」は爪を通して起こる一連の行為を含む。

【0092】

本明細書において、「経爪適用」は、爪への投与又は爪を通過する投与を含む。経爪適用を、全身への活性剤のデリバリーに用いることができる。しかしながら、最小の全身的吸収を伴って、爪への、又は爪の下の組織若しくは爪を取り囲む組織への活性剤のデリバリーに使用するのが好ましい。

【0093】

本明細書において、「治療」は、哺乳類、特にはヒトの疾病において、任意の治癒、改善、又は予防を含む。治療は、疾病的発生を阻止し、疾病が広がることを抑制し、疾病的症状を軽減し、疾病的根本原因を完全又は部分的に除去し(例えば、真菌感染を打ち破るか、滅殺する)、あるいは、これらの組合せを実施することができる。

10

【0094】

本明細書において、「双性イオン界面活性剤」は、0以外の形式電荷を有する原子を含む界面活性剤であって、正味電荷が0であるものである。例えば、ココアミドプロピルベタイン、ココアンフォアセテート(例えば、ココアンフォグリニート)、ココアミドプロピルヒドロキシスルテイン、ドデシルベタイン、ホスホリピド(例えば、レシチン)、アルキル又はアシルアンフォプロピオネート若しくはスルホベタイン(例えば、スルホン酸類似体ないしカルボン酸ベタイン)など、並びに、それらの混合物及びそれらのポリ(エチレングリコール)誘導体である。

【0095】

20

本明細書において、「双性イオン界面活性剤の荷電誘導体」又は「その荷電誘導体」は、プロトン化又は脱プロトン化によって生成した双性イオン界面活性剤の塩(例えば、ココアンフォジアセテートと水素化又は水酸化ナトリウムとの反応によってジナトリウムココアンフォジアセテートを生成する)である陽イオン性又は陰イオン性界面活性剤である。例えば、ナトリウムココアンフォアセテート、ナトリウムラウロアセテート、ジナトリウムジココアンフォアセテート、カリウムココアンフォジアセテート、ジカリウムココアンフォジアセテート、ジナトリウムジココアンフォジプロピオネート(例えば、アルキル又はアシルアンフォプロピオネート又はスルホベタインの金属塩)など、並びにそれらの混合物及びそれらのポリ(エチレングリコール)誘導体である。

【0096】

30

一般的に、本明細書において、単位の接頭辞「u」は、「μ」又は「マイクロ」と等価である。例えば、「u L」は、「μ L」又は「マイクロリットル」である。

【0097】

単位「w / w」又は「w t / w t」は、組成物の合計重量の100倍に対する成分又は剤の重量の点から表現した百分率を意味する。

【0098】

I I . 実施態様

1つの実施態様において、本発明は、

抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；

双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体；

40

短鎖ヒドロキシ酸、短鎖脂肪酸及びそれらの混合物からなる群から選んだカルボン酸；

低級アルコール；及び

水

を含む爪甲真菌症治療用局所製剤を提供する。

【0099】

別の実施態様において、本発明は

抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；

双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体；

短鎖ヒドロキシ酸、短鎖脂肪酸、及びそれらの混合物からなる群から選んだカルボン酸；

角質溶解剤、例えば、尿素；

50

テルペン、例えば、メントール；  
パンテノール；  
低級アルコール；及び  
水  
を含む爪甲真菌症治療用局所製剤を提供する。

【0100】

別の実施態様において、本発明は、  
抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；  
双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体；  
短鎖ヒドロキシ酸、短鎖脂肪酸、及びそれらの混合物からなる群から選んだカルボン酸；  
角質溶解剤、例えば、尿素；  
トリオール、例えば、ヘキサントリオール；  
低級アルコール；及び  
水  
を含む爪甲真菌症治療用局所製剤を提供する。

【0101】

更に別の実施態様では、本発明は、  
抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；  
4級アミノ酸；  
角質溶解剤；  
低級アルコール；及び  
水  
を含む爪甲真菌症治療用局所製剤を提供する。

【0102】

更に別の実施態様では、本発明は、  
抗真菌剤、例えば、テルビナフィン又はその塩；  
角質溶解剤；  
短鎖洗浄剤；  
低級アルコール；及び  
水  
を含む爪甲真菌症治療用局所製剤を提供する。

【0103】

本発明の製剤は、真菌感染部位へデリバリーされる抗真菌剤の量の点で極めて有利である。ある観点では、本発明の製剤は、(1)皮膚又は爪への高い浸透、(2)皮膚又は爪の中での高い保持、又は、(3)高い浸透及び高い保持の両者を意図している。前記製剤は、均衡のとれた浸透及び保持を意図しており、活性成分の有効量が皮膚又は爪を通ることを可能にし、それと同時に、充分な期間にわたり標的領域に留まり、真菌に対して意図した効果を達成することを可能にする。

【0104】

A. 抗真菌剤  
ある観点では、本発明の医薬組成物は、抗真菌剤を含有する。好ましい観点では、前記抗真菌剤は、以下の種類のメンバーである：アリルアミン、例えば、テルビナフィン、アモロルフィン、ナフチフィン、及びブテナフィン；アゾール、例えば、イミダソール及びトリアゾール、例えば、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、ビフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ボリコナゾール、テルコナゾース、イサブコナゾール、ラブコナゾール、及びポサコナゾール；ポリエチレン、例えば、ナタマイシン、リモシジン、フィリピン、ナイスタチン、カンジシジン、ナイスタチン、カンジシジン、及びアムフォテラシンB；チアゾール、例えば、アバファンギン；エキノカンジン；チオカルバメート、例えば、ト

10

20

30

40

50

ルナフテート；フェノール性化合物、例えば、ハロプロジン；ピリドン、例えば、シクロピロックス・オラミン；及び混合型抗真菌剤、例えば、ソルダリン及びウンデシレン酸。Brunton, L. L. et al. The Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics, McGraw-Hill, New York, 2007 参照。各種の薬学的に許容可能な抗真菌剤の塩、混合物、及び組合せも、本発明に含まれる。

【0105】

より好ましい観点では、抗真菌剤はアリルアミン抗真菌剤である。より好ましい実施態様では、アリルアミン抗真菌剤は、アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、テルビナフィン、及び薬学的に許容可能なそれらの塩の群から選ばれる。更により好ましい実施態様においては、アリルアミン抗真菌剤は、テルビナフィン、又は薬学的に許容可能なその塩（例えば、テルビナフィン塩酸塩）である。

【0106】

発明の別の好ましい観点においては、抗真菌剤の作用機構は、真菌におけるエルゴステロール合成経路の阻害である。より好ましい観点では、真菌における酵素スクアレンエポキシアーゼの阻害である。

【0107】

更に別の好ましい観点では、抗真菌剤は、哺乳類、例えば、ヒト又は家畜（domestic 又は farm animal）、例えば、犬、馬、猫、羊、豚、又は牛の治療に有用である。より好ましくは（ただし、非限定的である）、哺乳類は、ヒトである。

【0108】

更に別の好ましい観点では、前記製剤は、テルビナフィン又は薬学的に許容可能なその塩（例えば、塩酸塩）を、少なくとも約1%～15%又は20%（w/w）を含む。例えば、抗真菌剤は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20重量%、例えば、約10%又は17%（w/w）で存在する。あるいは、前記製剤は、抗真菌剤を、多くても、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20%（w/w）含有する。

【0109】

より好ましくは、前記製剤は、抗真菌剤約5%～25%、及び好ましくは、約10%～17%（w/w）を含むことができる。例えば、抗真菌剤は、約10、11、12、13、14、15、16、又は17重量%、例えば、約10%又は17%（w/w）で存在する。あるいは、前記製剤は、抗真菌剤を、多くても、約7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、又は17%（w/w）含む。

【0110】

或る別の実施態様では、抗真菌剤は、重量で、約10%、15%、20%、25%、又は更に30%（w/w）であることができる。

【0111】

或る好ましい観点では、本発明による製剤は、低溶解度の又は製剤化困難な医薬、例えば、テルビナフィン又はブテナフィンを高濃度で含有する点で有利である。そのような高濃度製剤は、爪、又は身体の治療困難な領域での慢性疾患（例えば、爪甲真菌症）の治療に、特に恩恵があり得る。なぜなら、高濃度は、（1）患部における医薬の有効濃度を増加させることができるか、又は（2）患部における若しくは患部の近辺の医薬保持を改良することができる。

【0112】

B. 双性イオン界面活性剤

ある観点では、組成物は、双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体を含有する。ある観点では、双性イオン界面活性剤を、ジナトリウムココアンフォジアセテート、ナトリウムココアンフォジアセテート、ココアミドプロピルベタイン、及びその混合物の群から選ぶ。

10

20

30

40

50

## 【0113】

その他の双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体は、以下に限定するものではないが、アミノ酸、例えば、-N-アルキルアミノプロピオン酸、アミノプロピルアルキルグルタミド、アルキルアミノプロピオン酸、ナトリウムアルキルイミドジプロピオネート、ジヒドロキシエチルアルキルグリシネート、及びラウロアンフォカルボキシグリシネート；イミノ酸、例えば、N-アルキル- -イミノジプロピオン酸；N, N' -ジアルキル化されていないイミダゾリン誘導体；4級アンモニウムアミノ酸スルホベタイン、例えば、アルキルアミドプロピルヒドロキシスルタイン、ココアミドプロピルヒドロキシスルタイン、ナトリウムココアンフォヒドロキシプロピルスルホネート、又はナトリウムカブリロアンフォヒドロキシプロピルスルホネート；4級アンモニウムアミノ酸ベタイン、例えば、ドデシルベタイン；アルキルアミドプロピルベタイン、例えば、ココアミドプロピルベタイン；アルキルジメチルベタイン；ホスホリピド、例えば、レシチン；アシルジアルキルエチレンジアミン、例えば、ナトリウムアシルアンフォアセテート、ジナトリウムアシルアンフォジプロピオネート、ジナトリウムアルキルアンフォジアセテート、ナトリウムアシルアンフォヒドロキプロピルスルホネート、ジナトリウムアシルアンフォジアセテート、及びナトリウムアシルアンフォプロピオネート；などである。

## 【0114】

好ましい観点では、双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体は、コカンフォジアセテートの塩である。更に好ましくは、コカンフォジアセテートの塩は、ジナトリウムコカンフォジアセテートである。

## 【0115】

有効な4級窒素を有する双性イオン界面活性剤としては、アルキルベタイン、アルキルアミドプロピルベタイン、アルキルアミドプロピル-ヒドロキシスルファインが含まれる。

## 【0116】

いくつかの好ましい観点では、前記組成物は双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体の約5%～25% (w/w) (約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、又は25重量%) を含む。更なる好ましい観点では、組成物は、双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体約10%～20% (w/w) (例えば、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20重量%) を含む。更に好ましくは、組成物は双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体の約10% (w/w) を含有する。又は、組成物は双性イオン界面活性剤又はその荷電誘導体の約15%、17%又は20% (w/w) を含有する。

## 【0117】

あるもう一方で好ましい観点では、組成物は双性イオン界面活性剤の約10%～20% (w/w) を含み、例えば約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20% (w/w) である。別の観点では、組成物は双性イオン界面活性剤の約0.5%～20% (w/w) を含む。より好ましくは、組成物は双性イオン界面活性剤の5% (w/w) を含む。

## 【0118】

## C. 短鎖カルボン酸

ある観点では、局所製剤は、更にカルボン酸；好ましくは、短鎖カルボン酸、例えば、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、グリコール酸、クエン酸、カブリル酸、カブロン酸など、及びそれらの混合物を含む。更に好ましくは、カルボン酸は、短鎖ヒドロキシ酸、例えば、乳酸である。あるいは、カルボン酸は、短鎖脂肪酸、例えば、カブリル酸である。

## 【0119】

更に別の観点では、組成物は、カルボン酸を、約3%～10重量%、例えば、約3、4、5、6、7、8、9、又は10% (w/w) の量で含む。あるいは、組成物は、約5%、7.5%、又は8.3% (w/w) の量で含む。

10

20

30

40

50

## 【0120】

或る別の観点では、局所製剤は、更に短鎖カルボン酸、例えば、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、又はそれらの混合物を含む。代表的には、短鎖カルボン酸は、約3%～7% (w/w)、例えば、3、4、5、6又は7% (w/w)の量で存在する。あるいは、組成物は、短鎖カルボン酸を、約0.5%～12% (w/w)、及び更に好ましくは、約5% (w/w)の量で含む。あるいは、組成物は、0.5%～10% (w/w)及び、更に好ましくは、約4、5又は6% (w/w)の量で含む。

## 【0121】

更に別の観点では、組成物は、短鎖カルボン酸を、約5%～15% (w/w)、例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15% [例えば約10% (w/w)]の量で含む。 10

## 【0122】

## D. 低級アルコール

或る好ましい観点では、組成物及び製剤は、低級アルコールを含む。更に好ましくは、低級アルコールは、一価低級アルコール、及び更に好ましくは、低級アルコールは、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルカノール、例えば、メタノール、エタノールプロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、sec-ブタノール、ペンタノールなど、及びそれらの混合物から選択される。エタノールは、特に好ましい。

## 【0123】

ある観点では、組成物は、低級アルコール (例えば、エタノール) を約10%～60% (w/w) の量で含有する。別の観点では、製剤は、低級アルコール約10、15、20、22、23、25、30、32、33、35、36、40、41、42、45、50、55、又は60% (w/w) を含む。更に好ましくは、組成物は低級アルコール約20%～50% (w/w)、例えば、約20、22、23、25、30、32、33、35、36、39、40、41、42、45、又は50%を含有する。更に好ましくは、組成物は、低級アルコール約20～25%、約22.5～30%、約20～36%、約30～45%、約30～40%、約32.5～39.5%、約35～50%、約39～50%、約39～45%、又は約41.7～50% (w/w) を含有する。更に好ましくは、組成物は低級アルコール約22、22.5、23、25、30、32、32.5、33、35、35.5、36、39、39.5、40、41、41.7、42、又は50% (w/w) を含有する。 20 30

## 【0124】

或る別の観点では、組成物は、低級アルコール (例えば、エタノール) 約35%～65% (w/w) を含有する。別の観点では、製剤は、低級アルコールを少なくとも約3、5、7、9.5、10、10.5、11、11.5、12、14、15、20、25、30、31、31.5、32、32.5、33、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、44.5、45、46、46.5、47、47.5、48、48.5、49、49.5、50、50.5、51、51.5、52、52.5、53、53.5、54、54.5、55、55.5、56、56.5、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、又は75% (w/w) の量で含む。更に好ましくは、組成物は低級アルコールを少なくとも約35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、44.5、45、46、46.5、47、47.5、48、48.5、49、49.5、50、50.5、51、51.5、52、52.5、53、53.5、54、54.5、55、55.5、56、56.5、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、又は75% (w/w) の量で含有する。更に好ましくは、組成物は、低級アルコールを少なくとも約38、39、40、41、42、43、44、44.5、45、46、46.5、47、47.5、48、48.5、49、49.5、50、50.5、51、51.5、52、52.5、53、53.5、54、54.5、55、55.5、56、56.5、57、58、59、60、61、6 40 50

2、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、又は75% (w/w) の量で含有する。

【0125】

別の観点においては、低級アルコールは、ジオール又はトリオールである。別の好ましい観点では、製剤は別途に又は追加的に、ジオール又はトリオールを含むことができる。適切なジオール及びトリオールは、以下に限定されるものではないが、プロピレングリコール、ブタンジオール、ブチンジオール、ペンタンジオール、ヘキサンジオール、オクタンジオール、ネオベンチルグリコール、2-メチル-1,3-プロパンジオール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、テトラエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジブチレングリコール、プロピレングリコール、ブタントリオール、ペンタントリオール、ヘキサントリオール、グリセロールなど、及びそれらの混合物を含む。或る観点では、製剤は、プロピレングリコール約0%~15% (w/w)、及び好ましくは約0~5%を含む。或る好ましい観点では、ジオールは、グリコール、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、及びそれらの混合物である。別の好ましい観点では、トリオールは、ヘキサントリオールである。或る観点では、製剤は、トリオール(好ましくは、ヘキサントリオール)約1%~15% (w/w) 及び好ましくは、約1~5%又は約3% (w/w) を含む。

【0126】

E. 水

ある観点では、各組成物は、水を含む。望ましくは(好ましくは、)、水は、約5%~25% (w/w) の量で存在し、例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、12.5、13、14、15、16、16.6、17、17.5、18、19、20、21、22、23、24又は25重量%の量である。更に好ましくは、組成物は、水約5~10%、約10~20%、約10~15%、又は約15~20% (w/w) を含む。あるいは、混合物は、水約8、10、12、12.5、13、16、16.6、又は17% (w/w) 水を含む。

【0127】

ある別の観点では、水は、約2% (w/w) ~35% (w/w) の量で存在する。好ましくは、水は、約5%~25% (w/w) であり、従って、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29又は30% (w/w) [例えば、約10%、20%、25%又は30% (w/w) ]である。

【0128】

F. 角質溶解剤

ある観点では、本製剤は、角質溶解剤を含む。適切な角質溶解剤は、以下に限定されるものではないが、尿素、チオグリコール酸アンモニウム、チオグリコレートカルシウム、チオグリコレートカリウムなど、及びそれらの混合物である。ある好ましい実施態様において、角質溶解剤は、尿素である。別の好ましい実施態様においては、角質溶解剤は、チオグリコール酸アンモニウムである。

【0129】

ある観点では、角質溶解剤は、約5%~20% (w/w) であり、例えば、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は20重量%である。更に好ましくは、組成物は、角質溶解剤約10~15% (w/w) を含む。更により好ましい観点では、組成物は角質溶解剤10%又は15% (w/w) を含む。

【0130】

別の観点では、角質溶解剤は約1%~25%、約3%~18% (w/w) 又は約6%~30% (w/w) である。例えば、角質溶解剤は、約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、28、29又は30% (w/w) である。ある好ましい観点では、角質溶解剤は約6% (w/w) (例えばチオグリコール酸アンモニウム水溶

10

20

30

40

50

液 6 0 % の 1 0 % ) である。

【 0 1 3 1 】

代表的には、角質溶解剤、例えば、落屑剤は、爪のケラチンを緩める点で有効であり、従って、( 1 ) 爪の浸透性を増加し、( 2 ) 損傷したか又は病的な爪の上層の落屑又は除去の工程を助け、又は( 3 ) 浸透性の向上及び除去の助けの両方に有用である。角質溶解剤の例としては、以下に限定されるものではないが、尿素、ベンゾイルペルオキシド、サリチル酸、レゾルシノール、及びトレチノインが含まれる。その他は、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Edition, pp. 878 - 879」参照。好ましい角質溶解剤は、爪甲真菌症医薬での併用が当業界において公知のものである。例えば、それらは、チオグリコール酸アンモニウム、尿素、硫化ナトリウム及びチオグリコール酸アンモニウムを含む。

【 0 1 3 2 】

別の観点では、角質溶解剤は、約 0 . 0 1 % ~ 2 5 % ( w / w ) ; 好ましくは、約 0 . 5 % ~ 2 0 % まで ; 及び更に好ましくは、約 1 % ~ 2 0 % で存在する。

【 0 1 3 3 】

ある観点では、角質溶解剤は、尿素とチオグリコール酸アンモニウムの混合物である。例えば、尿素は、角質溶解剤混合物の合計量中で約 1 0 % ~ 2 0 % ( w / w ) の量で存在する。すなわち、組成物中の角質溶解剤の量がより多い [ 例えば約 2 5 % 、 3 0 % 又は 3 5 % ( w / w ) ] 場合であっても、尿素は、好ましくは、組成物の約 1 0 % ~ 約 2 0 % の量で存在する。あるいは、尿素は、角質溶解剤の混合物中に約 1 5 % ( w / w ) の量で存在する。

【 0 1 3 4 】

ある観点では、チオグリコール酸アンモニウムは、角質溶解剤の混合物中で約 5 % ~ 1 5 % ( w / w ) 、又は約 5 % ~ 1 1 % ( w / w ) の量で存在する。

【 0 1 3 5 】

ある別の観点では、チオグリコール酸アンモニウムは、混合物中で約 3 % ~ 9 % ( w / w ) 、又は角質溶解剤の混合物中で約 3 % ~ 7 % ( w / w ) の量で存在する。或る観点では、角質溶解剤は、尿素約 1 0 % ( w / w ) 及びチオグリコール酸アンモニウム約 6 % ( w / w ) の混合物である。別の観点では、角質溶解剤は組成物の約 0 . 0 1 % ~ 2 5 % ( w / w ) の量で存在する。; 好ましくは、約 0 . 5 % ~ 2 0 % ; 及び更に好ましくは、約 1 % ~ 2 0 % である。

【 0 1 3 6 】

G . テルペン

更に別の観点では、組成物は、テルペンを含む。その例として、以下のものに限定されるものではないが、メントール、d - リモネン、リモネン酸化物、ゲラニオール、- ピネン、- ピネン酸化物、チモール、メントン、ネオメントール、3 - カレン、1 - カルボール、カルボン、カルベオール、1 , 8 - シネオール ( オイカルプトール ) シトラール、ジヒドロカルベオール、ジヒドロカルボン、4 - テルピネオール、フェントーメ、ブレゴン、ブレゴール、イソブレゴール、ピペリトン、カンファー、a - テルピネオール、テルピネン - 4 - オール、リナロール、カルバクロール、トランス - アネトール、アスカリドール、サフロール、そのラセミ混合物、薬学的に許容可能なそれらのアイソマー、及びそれらの混合物が含まれる。

【 0 1 3 7 】

好ましい実施態様においては、本発明の組成物は、メントールを含む。ある好ましい観点においては、第 2 の浸透エンハンサー ( 例えば、角質溶解剤及びテルペン ) が存在することができる。

【 0 1 3 8 】

ある観点においては、組成物はテルペン約 2 % ~ 1 0 % ( w / w ) を含み、例えば、テルペン約 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、又は 1 0 % を含む。望ましくは、組成物は、

テルペン約2%～5% (w/w) を含み、例えば、テルペン約2%～5%まで (w/w) を含む。更に好ましくは、組成物は、テルペン約3%を含む。もう一方の方法として(あるいは)、組成物は、テルペン約5%を含む。更により好ましくは、テルペンは、メントールである。

【0139】

ある観点では、テルペン浸透エンハンサーは、精油中に含まれていることができる。少なくとも1つのテルペン浸透エンハンサーの実質的割合を含む精油は、ペパーミント、ユーカリ、アカザ、アニス、及びイランイラン (ylang-ylang) の精油を含む。

【0140】

更に別の観点では、組成物はテルペン、例えば、メントールを含む。製剤は、代表的には、約3%～7% (w/w) 、例えば、約3、4、5、6、又は7%のテルペンを含む。別の観点では、テルペンは、約1%～約10% (w/w) であり、例えば、約1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10% [例えば5% (w/w) ] の量で存在する。

【0141】

別の特別な実施態様では、本発明の組成物は、リモネン又はゲラニオールを含有する。或る観点では、組成物は、リモネン又はゲラニオール約0.1%～5% (w/w) を含有する。

【0142】

H. パンテノール

更に別の観点では、組成物は、更にパンテノールを含有する。ある観点においては、パンテノールは、約5%～15% (w/w) であり、例えば、約5、6、7、7.5、8、9、10、11、12、13、14、又は15%である。望ましくは、組成物は、パンテノール約7.5% (w/w) を含む。

【0143】

別の観点では、パンテノールは、ラセミ化合物であることができ、エナンチオマーに富むL-又はD-パンテノール、又は実質的に純粋なL-又はD-パンテノールであることができる。好ましくは、パンテノールは、実質的に純粋なD-パンテノールである。

【0144】

I. シックナー

更に別の観点では、本発明において、組成物及び製剤は、少なくとも1つの増粘剤、例えば、セルロースポリマー、カルボマー、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポロキサマー、キサンタンガム、ローカストビーンガム、グアーガム、及びそれらの混合物を含有する。好ましくは、製剤は、セルロース系増粘剤を含む。適切なセルロース系増粘剤は、以下のものに限定されるものではないが、種々のグレードのヒドロキシプロピルセルロース (HPC) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、グアーガム、ペクチン、スターチ、セルロース、などを含む。更に好ましくは、セルロース系増粘剤は、HPCである。

【0145】

好ましい観点では、組成物は、増粘剤を約0.5%～5% (w/w) 、例えば、約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、又は5%の量で含有する。更に好ましくは、組成物は、増粘剤約0.5%～1%、又は増粘剤約0.5～2%を含有する。更に好ましくは、組成物は、増粘剤約2%を含有する。あるいは、組成物は、増粘剤約1%を含有する。

【0146】

別の観点では、本発明において、組成物及び製剤は、少なくとも1つの増粘剤、例えば、ポリアクリレート、その塩、又はそのエステル、あるいは、前記ポリマーの混合物を含む。好ましくは、ポリアクリレートは、オイドラッギットポリマー、例えば、オイドラッギットL-100 (ポリメタクリレート又はその塩を含むコポリマー) である。その他のオイドラッギットポリマーは、ポリメタクリレートのトリメチルアンモニオエチル又はジ

10

20

30

40

50

メチルアミノエチルエステル、及びポリアクリレートを含むコポリマー、好ましくは、ポリメタクリレートを含むコポリマーである。

【0147】

別の好ましい観点では、組成物は、増粘剤を約0.5%～約7% (w/w)、例えば、約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、又は7% [ 例えば、1%～5% (w/w) ] の量で含有する。更に好ましくは、組成物は、増粘剤約1%～2%を含む。更に好ましくは、組成物は、増粘剤約1%を含有する。あるいは、組成物は、増粘剤約2%を含有する。

【0148】

J. フィルム形成剤

10

別の観点では、本発明において、組成物及び製剤は、少なくとも1つの増粘剤、例えば、ポリアクリレート、その塩、又はそのエステル、あるいは、前記ポリマーの混合物を含む。好ましくは、ポリアクリレートは、オイドラッギットポリマー、例えば、オイドラッギットL-100 (ポリメタクリレート又はその塩を含むコポリマー) である。その他のオイドラッギットポリマーは、ポリメタクリレートのトリメチルアンモニオエチル又はジメチルアミノエチルエステル、及びポリアクリレートを含むコポリマー、好ましくは、ポリメタクリレートを含むコポリマーである。

【0149】

好ましい観点では、組成物は、フィルム形成剤約0.5%～5% (w/w)、例えば、約0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、又は5%を含む。更に好ましくは、組成物は、フィルム形成剤約0.5%～1%、又はフィルム形成剤約0.5～2%を含む。更に好ましくは、組成物は、フィルム形成剤約2%を含むか、あるいは、組成物は、フィルム形成剤約1%を含む。

20

【0150】

別の好ましい観点では、組成物は、フィルム形成剤約0.1%～5% (w/w) を含有する、例えば、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4又は5% (w/w) を含む。更に好ましくは、組成物は、フィルム形成剤約0.5%～1%、又はフィルム形成剤約0.5～2%を含む。更に好ましくは、組成物は、フィルム形成剤約2%を含む。あるいは、組成物はフィルム形成剤約1%を含む。

30

【0151】

K. エステル溶媒

別の観点では、製剤は、場合により、低級アルコールと短鎖カルボン酸とのエステルである溶媒を含む。その例としては、酢酸ブチル、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、プロピオン酸エチルなどがある。好ましくは、製剤は、酢酸エチルを含有する。

【0152】

更に別の観点では、製剤は、エステル約5%～20% (w/w) を含む。更に好ましくは、製剤は、エステル約5%～10%、約7.5%～15%、約10%～20%、又は約15%～20%を含む。更に好ましくは、製剤は、エステル約15%又は20%を含む。更に好ましくは、エステルは、酢酸エチルである。

40

【0153】

L. その他界面活性剤

1. 非イオン性界面活性剤

更に別の観点では、組成物は、少なくとも1つの薬学的に許容可能な界面活性剤を含む。好ましくは、界面活性剤は、非イオン性界面活性剤である。更に好ましくは、界面活性剤は、ポリソルベート界面活性剤である。更に好ましくは、界面活性剤はポリソルベート20である。その他の界面活性剤は、以下のものに限定されるわけではないが、トワイーン20、トワイーン40、トワイーン60、トワイーン80、グリセリンモノラウレート、及びそれらの混合物である。

【0154】

50

その他の非イオン性界面活性剤は、以下のものに限定されるわけではないが、セトマクロゴール 1000、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、ココアミドジエタノールアミン、ココアミドモノエタノールアミン、デシルグルコシド、グリセリルラウレート、ラウリルグルコシド、脂肪酸のポリオキシエチレンエーテル、例えば、セチルアルコール又はステアリルアルコール、狭い範囲のエトキシレート、オクチルグルコシド、オレイルアルコール、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンジオレエート、ソルビタントリラウレート、ソルビタンモノパルミレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ステアリルアルコール、シュークロースココナツ脂肪エステル混合物、及びシュークロースモノラウレートである。

#### 【0155】

非イオン性界面活性剤の非限定的な例としては、ポリソルベートが含まれる：すなわち、ポリ(オキシエチレン)(POE)脂肪酸エステル、例えば、Myrij 45、Myrij 49、Myrij 52 及び Myrij 59；ポリ(オキシエチレン)アルキリルエーテル、例えば、ポリ(オキシエチレン)セチルエーテル、ポリ(オキシエチレン)パルミチルエーテル、ポリエチレンオキシドヘキサデシルエーテル、ポリエチレングリコールセチルエーテル、Brij 38、Brij 52、Brij 56 及び Brij W1；シュークロースエステル、ソルビトールの部分エステル及びその無水物、例えば、ソルビタンモノラウレート；モノ又はジグリセライド、及び isoceteth-20 である。

#### 【0156】

その他の非イオン性界面活性剤は、以下のものに限定されるわけではないが、脂肪酸誘導体、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、アルコール-オイルのエステル交換生成物、ポリグリセル化脂肪酸、ステロール及びステロール誘導体、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、ポリエチレングリコールアルキルフェノール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンプロックコポリマー、ソルビタン脂肪酸エステル及び低級アルコール脂肪酸エステルである。

#### 【0157】

##### 2. 陽イオン性界面活性剤

更に別の観点では、組成物は、陽イオン性洗浄剤又は界面活性剤を含む。適切な界面活性剤は、オクチルトリメチルアンモニウム塩、セチルトリメチルアンモニウム塩、及びそれらの混合物を含む。陽イオン性洗浄剤は、約 1% ~ 10% w/w、例えば、約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10% w/w であることができる。好ましくは、陽イオン性洗浄剤は、約 5% w/w である。陽イオン性界面活性剤は、更に、例えば、ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド及びベンジルトリメチルアンモニウムクロライドを含む。

#### 【0158】

その他の陽イオン性界面活性剤は、例えば、アルキルアミン、アルキルイミダゾール、エトキシル化アミン、4 級界面活性剤(例えば、非両性 4 級界面活性剤)、及びエステルクアトである。4 級界面活性剤は、4 つのアルキル又はアリール基に共有結合した少なくとも 1 つの窒素原子を含む。本発明で用いることのできる陽イオン性界面活性剤は、非両性 4 級アンモニウム化合物、特に、ベンジルトリアルキルアンモニウムクロライド又はプロマイド(例えば、ベンジルジメチルステアリルアンモニウムクロライド)；アルキルトリアルキルアンモニウム塩(例えば、セチルトリメチルアンモニウムクロライド又はプロマイド、アルキルジメチルヒドロキシエチルアンモニウムクロライド又はプロマイド、ジアルキルジメチルアンモニウムクロライド又はプロマイド、及びアルキルアミドエチルトリメチルアンモニウムエーテルスルフェート)；アルキルピリジニウム塩(例えば、ラウリル又はセチルピリミジニウムクロライド)；イミダゾリン誘導体(例えば、N,N'-

10

20

30

40

50

ジアルキルイミダゾリン誘導体) ; 陽イオン性の特徴を有する化合物、例えば、アミン酸化物(例えば、アルキルジメチルアミン酸化物又はアルキルアミノエチルジメチルアミン酸化物) ; などから選択することができる。エチルトリメチルアンモニウム塩の使用が好ましい。

【0159】

3. 陰イオン性界面活性剤

更に別の観点では、組成物は、陰イオン性界面活性剤、例えば、アルキルスルフェート、例えばナトリウム、アンモニウム又はトリエチルアンモニウム(TEA)ラウリルスルフェートを含む。好ましい実施態様においては、陰イオン性界面活性剤は、ラリウム硫酸ナトリウムである。その他の陰イオン性界面活性剤は、アシルアミノ酸(及びそれらの塩)、例えば、アシルグルタミン酸(例えば、アシルグルタミン酸ナトリウム、ジ-TEAパルミトイアルスパルテート、及びカプリル/カプリングルタミン酸ナトリウム)；アシルペプチド(例えば、パルミトイアル-加水分解ミルクタンパク質、ナトリウムココイル-加水分解大豆タンパク質、及びナトリウム/カリウムココイル-加水分解コラーゲン)；サルコシネート(例えば、ミリストイルサルコシン、TEAラウロイルサルコシネート、ナトリウムラウロイルサルコシネート及びナトリウムココイルサルコシネート)；タウレート(例えば、ナトリウムラウロイルタウレート及びナトリウムメチルココイルタウレート)；アシルラクチレート(例えば、ラウロイルラクチレート又はカプロイルラクチレート)；アラニネート；などである。

【0160】

その他の陰イオン性界面活性剤は、カルボン酸及び誘導体、例えば、カルボン酸、例えば、ラウリン酸、ステアリン酸アルミニウム、マグネシウムアルカノレート、及びウンデシレン酸亜鉛；エステルカルボン酸、例えば、カルシウム及びナトリウムステアロイルラクチレート、ラウレス-6シトレイト、及びナトリウムPEG-4ラウルアミドカルボキシレート；エーテルカルボン酸、例えば、ラウレス-13カルボン酸ナトリウム、及びPEG-6ココアミドカルボン酸ナトリウム；などである。

【0161】

その他の陰イオン性界面活性剤は、リン酸エステル及びリン酸塩、例えば、ジラウレス-4ホスフェートを含む。

【0162】

その他の陰イオン性界面活性剤は、スルホン酸及び塩、例えば、アシルイセチオネート、例えば、ナトリウム-アンモニウムココイルイセチオネート、アルキルアリールスルホネート；アルキルスルホネート、例えば、ナトリウムココモノグリセライドスルホネート、ナトリウムC<sub>12-14</sub>オレフィン-スルホネート、ナトリウムラウリルスルホアセテート及びマグネシウムPEG-3コカミドスルホネート；スルホスクシネート、例えば、ジオクチルナトリウムスルホスクシネート、ジナトリウムラウレススルホスクシネート、ジナトリウムラウリルスルホスクシネート、ジナトリウムウンデシレンアミド-MEA-スルホスクシネート、及びPEG-5ラウリルシトレイトスルホスクシネート；硫酸エステル、例えば、アルキルエーテルスルフェート、例えば、ナトリウム、アンモニウム、マグネシウム、MIPA、TIPA、ラウレススルフェート、ナトリウムミレススルフェート及びナトリウムC<sub>12-13</sub>パレススルフェート；などである。

【0163】

更に別の観点では、組成物は、陰イオン性界面活性剤、例えば、アルキルスルフェート(例えば、ナトリウム、アンモニウム又はTEAラウリルスルフェート)を含む。好ましい実施態様では、陰イオン性界面活性剤は、ラリウム硫酸ナトリウムである。その他の陰イオン性界面活性剤は、アシルアミノ酸(及びそれらの塩)、例えば、アシルグルタミン酸(例えば、ナトリウムアシルグルタミン酸、ジ-TEA-パルミトイアルスパルテート、及びナトリウムカプリル又はカプリングルタミン酸)；アシルペプチド(例えば、パルミトイアル-加水分解ミルクミルクタンパク質、ナトリウムココイル-加水分解大豆タンパク質、及びナトリウム/カリウムココイル-加水分解コラーゲン)；サルコシネート(例

10

20

30

40

50

えば、ミリストイルサルコシン、T E A - ラウロイルサルコシネット、ナトリウムラウロイルサルコシネット及びナトリウムココイルサルコシネット) ; タウレート(例えば、ナトリウムラウロイルタウレート及びナトリウムメチルココイルタウレート) ; アシルラクチレート(例えば、ラウロイルラクチレート及びカプロイルラクチレート) ; 及びアラニネットである。

#### 【0164】

その他の陰イオン性界面活性剤は、カルボン酸及び誘導体を含む、例えば、カルボン酸(例えば、ラウリン酸、ステアリン酸アルミニウム、マグネシウムアルカノレート、及びウンデシレン酸亜鉛) ; エステルカルボン酸(例えば、カルシウムステアロイルラクチレート、ラウレス-6シトレーント、及びナトリウムPEG-4ラウルアミドカルボキシレート) ; 及びエーテルカルボン酸(例えば、ナトリウムラウレス-13カルボキシレート及びナトリウムPEG-6ココアミドカルボキシレート)である。

10

#### 【0165】

その他の陰イオン性界面活性剤は、リン酸エステル及び塩、例えば、ジラウレス-4ホスフェートである。

#### 【0166】

その他の陰イオン性界面活性剤は、スルホン酸及び塩、例えば、アシルイセチオネート(例えば、ナトリウム-アンモニウムココイルイセチオネート) ; アルキルアリールスルホネート；アルキルスルホネート(例えば、ナトリウムココモノグリセライドスルフェート、ナトリウムC<sub>12-14</sub>オレフィン-スルホネート、ナトリウムラウリルスルホアセテート及びマグネシウムPEG-3ココアミドスルフェート) ; スルホスクシネット(例えば、ドデシルナトリウムスルホスクシネット、ジナトリウムラウレススルホスクシネット、ジナトリウムラウリルスルホスクシネット、ジナトリウムウンデシレンアミド-MEA-スルホスクシネット、及びPEG-5ラウリルシトレーントスルホスクシネット) ; 及び、硫酸エステル、例えば、アルキルエーテルスルフェート(例えば、ナトリウム、アンモニウム、マグネシウム、MIPA、TIPA、ラウレススルフェート、ナトリウムミレススルフェート、及びナトリウムC<sub>12-13</sub>パレススルフェート)である。

20

#### 【0167】

##### M. 双性イオン酸

ある観点では、本発明の製剤は、双性イオン酸を含む；更に好ましくは、双性イオン酸は、4級アミノ酸である。適切な4級アミノ酸は、以下のものに限定されるわけではないが、カルニチン、アセチルカルニチン、4級アミノベタイン(例えば、4級アミノカルボキシベタイン又はスルホベタイン)、及びそれらの混合物を含む。或る好ましい観点では、4級アミノ酸は、カルニチンの混合物及びアセチルカルニチンである。好ましい観点では、本発明において有用な具体的なベタインは、グリシンベタイン(すなわちN,N,N-トリメチルグリシン)である。

30

#### 【0168】

代表的には、双性イオン酸又は4級アミノ酸は、約5%～20%(w/w)の量で存在する。例えば、4級アミノ酸は約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20重量%の量で存在する。他の例では、4級アミノ酸は約12%～17%(w/w)の量で存在する。

40

#### 【0169】

用語「スルホベタイン」は、硫黄原子上に荷電を有する双性イオン酸分子(例えば、S,S-ジメチルスルホニオアセテート)、及び窒素原子上に荷電を有する双性イオン酸分子(例えば、3-(N,N-ジメチルオクチルアンモニオプロパンスルホネート内部塩又は、オクチルスルホベタイン)を含む。しかし、好ましい観点では、本発明の製剤は、窒素が荷電した分子を使用する。

#### 【0170】

或る別の観点では、本発明の製剤は、4級アミノ酸を含む。適切な4級アミノ酸は、以下のものに限定されるわけではないが、カルニチン、アセチルカルニチン、ベタイン、ス

50

ルホベタイン及びそれらの混合物を含む。或る別の例では、4級アミノ酸は、カルニチン及びアセチルカルニチンの混合物である。代表的には、4級アミノ酸は5%～約20% (w/w) の量で存在する。例えば、4級アミノ酸は、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20% (w/w) の量で存在する。別の例では、4級アミノ酸は約12%～約17% (w/w) の量で存在する。

#### 【0171】

N. その他の成分

或る別の観点では、局所製剤は、更に短鎖洗浄剤 (すなわち界面活性剤) を含有する。好ましい実施態様では、短鎖洗浄剤は、イセチオン酸ナトリウムである。短鎖洗浄剤は、約10%～約20% w/w、例えば、約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20% w/w の量で存在する。

#### 【0172】

更に別の観点では、局所製剤は、更にフェノール又は同類のアリールアルコールを含む。

#### 【0173】

或る観点では、組成物は、追加的に抗酸化剤を含む。本発明で用いる好ましい抗酸化剤は、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、アスコルビルリノレート、アスコルビルジパルミテート、アスコルビルトコフェロールマレート、アスコルビン酸カルシウム、カロチノイド、コウジ酸及びその薬学的に許容可能な塩、チオグリコール酸及びその薬学的に許容可能な塩 (例えばアンモニウム)、トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコフェレス-5、トコフェレス-12、トコフェレス-18、又はトコフェレス-80である。ある観点では、抗酸化剤は共晶剤であることもできる。

#### 【0174】

更に別の観点では、組成物は、追加的に、少なくとも1つの薬学的に許容可能な界面活性剤、乳化剤、シックナー、又はラッカー形成剤を含む。好ましい観点では、組成物は、追加的に、少なくとも1つの界面活性剤、乳化剤、シックナー、又はラッカー形成剤を含む。

#### 【0175】

別の好ましい観点では、製剤は、浸透エンハンサーを含有する。ある観点では、浸透エンハンサーは、テルペン、脂肪酸エステル、及び脂肪酸アルコールから選択される。更に好ましくは、浸透エンハンサーは、テルペンであり、好ましくは、前記で説明したテルペンである。

#### 【0176】

他の別の好ましい観点では、脂肪酸エステルを組成物で使用する。好ましい浸透エンハンサーの例は、グリセリルモノエステルである。更に好ましくは、浸透エンハンサーは、グリセシルモノラウレートである。

#### 【0177】

更に別の観点では、製剤は、クリーム、乳剤、マイクロエマルション、ゲル (例えば、ヒドロゲル、オルガノゲル、又は無機若しくはシリカゲル)、ラッカー、ローション、軟膏、液剤 (例えば、中程度ないし高度粘性液剤)、及び経皮パッチからなる群から選択される組成物である。

#### 【0178】

別の観点では、製剤は酸性である。或る観点では、製剤は、約7.5以下、約6.5以下、約5.5以下、約4.5以下、約3.5以下、又は約2.5以下のpHをもつ。或る別の観点では、製剤のpHは、約1.5～約7、約2～約7、約3～約7、約4～約7、又は約5～約7で変動することができる。更に別の観点では、製剤のpHは、約1.5～約5.5、約2.5～約5.5、約3.5～約5.5、又は約4.5～約5.5で変動することができる。製剤は、酸性pHを維持するための緩衝剤を含むことができる。好ましくは、製剤は、約4～約7の間のpH値をもつ。

#### 【0179】

10

20

30

40

50

更に別の観点では、製剤は塩基性である。或る観点では、製剤は、約7以上、約8以上、約9以上、約10以上、約11以上、又は約12以上のpHをもつ。或る別の観点では、製剤のpHは、約7～約12.5、約7～約11.5、約7～約10.5、約7～約9.5、又は約7～約8.5で変動することができる。更に別の観点では、製剤のpHは約9～約12.5、約9～約11.5、約9～約10.5、又は約8.5～約10で変動することができる。製剤は、その塩基pHを維持するための緩衝剤を含むことができる。好ましくは、製剤は、約7～約10の間のpH値をもつ。

#### 【0180】

更に別の観点では、製剤は中性である。ある観点では、製剤はpH約7をもつ。或る別の観点では、製剤はpH約6～約8.5、約5.5～8、約6～約8、約6.5～約8.5又は約6.5～約7.5をもつ。製剤は、中性pHを維持するための緩衝剤を含むことができる。好ましくは、製剤は約6～約8.5の間のpH値をもつ。

10

#### 【0181】

1つの実施態様において、本組成物は、pH調整剤を含む。好ましい実施態様では、pH調整剤は、有効量で存在する。

#### 【0182】

1つの実施態様において、pH調整剤は塩基性である。適切なpH調整塩基は、ジカーボネート、カーボネート、水酸化物（例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物及び遷移金属水酸化物）などである。別の観点では、適切なpH調整塩基は、アミン、例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、及びアミノプロパノール；ジカーボネート；カーボネート；及び水酸化物、例えば、水酸化アンモニウム、アルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物、及び遷移金属水酸化物である。追加的に又は代替的に、pH調整剤は、酸又はそれらの混合物であることができる。より詳しくは、pH調整剤は、組成物の最終pHを所望のpHに調整するために必要なものとして含有される2種の剤（例えば、水酸化ナトリウム及び塩酸）を含む。

20

#### 【0183】

その他の酸、酸塩、又はそれらの混合物を含むその他のpH調整剤も使用することができる。更に、pH調整剤は、追加的に又は代替的に、緩衝剤であることができる。適切な緩衝剤は、シトレイト／クエン酸緩衝剤、アセテート／酢酸緩衝剤、ホスフェート／リン酸緩衝剤、ホルメート／ギ酸緩衝剤、プロピオネート／プロピオン酸緩衝剤、ラクテート／乳酸緩衝剤、カーボネート／炭酸緩衝剤、アンモニウム／アンモニア緩衝剤などである。

30

#### 【0184】

特有の実施態様では、本発明の製剤は、組成物のpHを所望のpHに調整するために、緩衝剤及び第2pH調整剤（例えば、水酸化ナトリウム又は塩酸）を含有する。更に好ましくは、第2pH調整剤は、水性アルコールシャシー及び／又は最終組成物のpHを所望のpHに調整するために必要であるために含有される2種の剤（例えば、水酸化ナトリウム及び塩酸）を含む。

#### 【0185】

好ましい観点では、本発明の局所製剤は、pH調整剤を含む。或る実施態様において、pH調整剤は、塩基である。適切なpH-調整塩基は、アミン（例えば、ジエタノールアミン又はトリエタノールアミン）、ジカーボネート、カーボネート、及び水酸化物（例えば、アルカリ又はアルカリ土類金属水酸化物及び遷移金属水酸化物）を含む。pH調整剤は、好ましくは、水酸化ナトリウムであり、そして、組成物のpHを、約pH4.0～約8.5；更に好ましくは、約pH5.5～約7.0（例えば、pH6.0又は6.5）に調整するのに充分な量で存在する。あるいは、pH調整剤は、酸、酸塩、又はそれらの混合物であることができる。好ましい実施態様では、pH調整剤は酸である。

40

#### 【0186】

I I I . 局所製剤の特性

溶解度

50

或る好ましい観点では、本発明の製剤態様は、低溶解度又は製剤化困難な医薬、例えば、テルビナフィン又はブテナフィンを高濃度で含有する点で有利である。このような高濃度製剤は、爪又は身体の他の治療困難領域における慢性疾患（例えば、爪甲真菌症）の治療に特に有利である。なぜなら、高濃度は、（1）病変領域における医薬の有効量を増加させ、（2）病変領域における又はその近辺の保持性を向上させることができるからである。

#### 【0187】

各種の水性及び有機溶媒におけるテルビナフィンの溶解度を調査した（実施例17）。研究結果によると、テルビナフィンは、有機溶媒において高い溶解度を示し、非プロトン性溶媒において低い溶解度を示し、そして、pH 4～6の水性溶媒において中程度の溶解度を示した。10

#### 【0188】

テルビナフィンを溶解させる困難性に反して、本発明者は、驚くべきことに、高い活性濃度の局所製剤の調製を可能にした。表17に示すとおり、例えば、本発明の好ましい製剤実施態様において、テルビナフィンの溶解度は、相対的に高く、239～280 mg/mL（24～28% w/v）の範囲であった。本発明の或る観点では、医薬組成物は、約10%～約30%（w/v）のテルビナフィン溶解度を有する。本発明の別の観点では、医薬組成物のテルビナフィン溶解度は、少なくとも10%（w/v）、少なくとも15%（w/v）、少なくとも20%（w/v）、少なくとも25%（w/v）、又は少なくとも30%（w/v）である。本発明の更に別の観点では、医薬組成物のテルビナフィン溶解度は、少なくとも24%（w/v）、少なくとも25%（w/v）、少なくとも26%（w/v）、少なくとも27%（w/v）、又は少なくとも28%（w/v）である。20

#### 【0189】

##### 安定性

ある観点では、本発明の局所製剤は、活性の濃度が増加した場合であっても、長い時間をかけて化学的及び/又は物理的安定性を維持するという利点を有する。表28～29及び表38～49では、例えば、好ましい局所製剤の化学的及び物理的特性を1～6ヶ月の期間にわたって観察した。

#### 【0190】

本発明のある観点では、医薬組成物は、その化学的又は物理的特性（又はその両方）が所定の期間にわたって実質的に安定している。測定可能な特性としては、以下に限定されるものではないが、pH、活性のパーセンテージ又は外観特性（例えば、色及び微粒子の存在）を含むことができる。本発明のその他の観点では、医薬組成物は、約4、8、12、16、20又は24週間にわたる25での保存の後で実質的に安定している。本発明の更にその他の観点では、医薬組成物は、約4、8、12、16、20又は24週間にわたる40での保存の後で実質的に安定している。30

#### 【0191】

##### 活性浸透量及び保持量

或る観点では、製剤の優良な成分を浸透エンハンサーとして機能させることができ、その結果、前記製剤は、MPEを含まない同じ濃度の活性成分を有する製剤と比べると、優れた浸透性を示すことができる。40

#### 【0192】

或る別の観点では、製剤が、抗真菌剤の皮膚又は爪における高い浸透量のため、高い保持量のため、あるいは高い浸透量と保持量との両方のために設計される。最適な製剤は浸透量と保持量との間のバランスを有し、それによって、活性成分の有効量は皮膚又は爪を通過することができるが、標的領域に十分な期間にわたり留まって真菌に対して意図された効果を達成することもできる。

#### 【0193】

好ましい観点では、本発明の局所製剤は、抗真菌剤の爪での保持量を提供するものであって、この保持量は、経口治療により提供されるものを超える。例えば、Finlayは50

、経口テルビナフィン治療(250mg/日)を受けている爪甲真菌症の患者において、末端の爪の切り落とし部分におけるテルビナフィン濃度が0.25~0.55ng/mgの範囲であったことを報告している。Finlay, A. Y. "Pharmacokinetics of terbinafine in the nail," Br J Dermatol. 1992, 126 Suppl 39: 28-32を参照。本明細書中の表22~25及び35において証明されるように、本発明の製剤で治療した爪の試験サンプルにおけるテルビナフィン濃度は336時間後で少なくとも18mcg/mgに達することができ、これは、経口治療を受けた患者において観察されたものよりも30倍以上高いものである。

## 【0194】

10

従って、本発明の好ましい観点では、抗真菌剤の浸透率は、抗真菌剤を経口投与した場合に達成される薬剤濃度を超える爪での薬剤濃度を提供するために十分である。本発明のより好ましい観点では、爪甲真菌症の有効な治療を達成するために爪において達成される抗真菌剤の濃度は、経口治療によって達成されるレベルよりも少なくとも2、10、100、1000又は10000倍高い。本発明の別の好ましい観点では、爪甲真菌症の有効な治療を達成するために爪において達成される抗真菌剤の濃度は、経口治療によって達成されるレベルよりも少なくとも1、2、3、4、5、10、50、100、500、1000、2000、4000、5000又は10,000倍高い。

## 【0195】

## IV. 調製方法

20

或る観点では、医薬組成物は、クリーム、エマルション、マイクロエマルション、ゲル(例えば、ヒドロゲル、オルガノゲル、あるいは、無機ゲル又はシリカゲル)、ローション、ラッカー、軟膏、溶液(例えば、中程度~高度の粘性溶液)又は経皮パッチとして剤形化される。米国特許出願公開第2007/0224261号明細書及び米国特許第6,368,618号明細書を参照。好ましい観点では、組成物は溶液又はゲルである。

## 【0196】

30

別の好ましい観点では、組成物はラッカー又はパッチである。ラッカーからの浸透量は低いこともあるが、MPEを含有することが容易であることがある。その他の利点は、活性量の高い(例えば、最大35%まで)製剤を得ることが可能であることである。MPEは、種々のタイプのパッチに含有させることもできる(例えば、接着性のもの、容器など)。

## 【0197】

或る実施態様では、テルビナフィンと一種類以上のMPE(例えば、ココアンフォジアセテート(DCAM))とを組み合わせることによって製剤を調製する。場合により、尿素及びメントール又はヘキサントリオールを加える。混合物を、次に、エタノールと水との組合せ中に溶解する。溶解後に、乳酸を加えて組成物を渦攪拌する。渦攪拌混合の後で、酢酸エチルを次に加える。場合により、セルロース増粘剤、膜形成剤、又はこれらの両方を渦攪拌混合によって加える。

## 【0198】

## V. 治療方法

或る実施態様において、本発明は、局所抗真菌組成物を対象に付与して真菌感染症を治療する工程を含む、真菌感染症の治療方法を開示するものである。

40

## 【0199】

或る観点では、医薬組成物を対象の爪に付与する。その他の観点では、対象の爪及び爪の周辺組織に医薬組成物を付与する。別の観点では、医薬組成物を対象の皮膚に付与する。

## 【0200】

別の観点では、抗真菌剤又はその他の薬剤を、最小の全身的吸収を伴って、爪へ局所的に供給する。更に別の観点では、抗真菌剤又はその他の薬剤を、最小の全身的吸収を伴って、爪へ及び爪を介して供給する。更に別の観点では、抗真菌剤又はその他の薬剤を、最小の全身的吸収を伴って、爪の周辺組織及び下方組織へ供給する。

50

## 【0201】

別の観点では、抗真菌剤又はその他の薬剤を、最小の全身的吸收を伴って、皮膚へ局所的に供給する。更に別の観点では、抗真菌剤又はその他の薬剤を、最小の全身的吸收を伴って、皮膚へ及び皮膚を介して供給する。更に別の観点では、抗真菌剤又はその他の薬剤を、最小の全身的吸收を伴って、皮膚投与の領域の周辺組織及び下方組織へ供給する。

## 【0202】

別の観点では、対象はヒトである。あるいは、対象はヒト以外の哺乳類である。

## 【0203】

更に他の観点では、真菌感染は、爪甲真菌症である。ある観点では、真菌感染は、紅色白癬菌、又はトリコフィトン・イントルジギタレ（毛瘡白癬菌としても知られている）によって生じる。

10

## 【0204】

よりさらに他の観点では、少なくとも12週間治療を続ける。好ましくは、少なくとも6ヵ月間治療を続ける。より好ましくは、少なくとも12ヵ月間治療を続ける。

## 【0205】

更に他の観点では、少なくとも1、2、3、4、5、6、又は7日間で、1日当たり1、2、3、又は4回、治療を適用する。別の観点では、2日間毎に1回、3日間毎に1回、4日間毎に1回、5日間毎に1回、6日間毎に1回、又は毎週1回、治療を適用する。さらに他の観点では、治療を適用する爪又は組織を洗浄して、新しい治療を適用する前に、前処理の残りを取り除く。

20

## 【0206】

更なる観点では、爪又は皮膚上で組成物を乾燥するために必要とする時間は、約1分～約15分間である。好ましくは、乾燥時間は、約2分～約10分間である。より好ましくは、乾燥時間は、約5分～約10分間である。1つの実施態様において、乾燥時間は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15分間である。特に、前記乾燥時間は、患者のコンプライアンスを改善することができる。

## 【0207】

本発明の組成物は、所望により、スプレー、ボトル、ジャー（j a r）、ロールオン（r o l l - o n）、ブラシオン（b r u s h - o n）、又は、F D A若しくは他の取締機関に受け入れられる他の容器 閉鎖システム中に存在することがあり、そして、活性成分を含む単位剤形1以上を含むことがある。パッケージ又はディスペンサは、医薬の製造、使用又は販売を管理している政府機関によって規定される形を有する容器と関連した通知、機関による承認を示す通知を伴うことができる。

30

## 【0208】

本発明の組成物は、真菌感染を治療するために局所的に適用する際、有用及び有効である。組成物に存在する化合物の量は、治療上有効な量（すなわち、適用する際ににおいて、爪甲真菌症に対して有効な治療をもたらす量）である。

## 【0209】

治療上有効な量は、被験者及び苦痛の厳しさに応じて変化し、そして当業者によって日常的に測定することができる。或る実施態様では、組成物は、抗真菌化合物（又は、使用する際、他の爪薬剤）又はその塩を溶解する溶媒を有する液体又は半固体〔例えば、クリーム、軟膏、ローション、ラッカー、又はゲル（好ましくは、ゲル）〕である。従って、組成物は、少なくとも、抗真菌化合物、化合物用溶媒、及びゲル剤を含む。好ましくは、組成物は水性であり、溶媒が好ましくは水混和性であることを意味する。更に、組成物は、爪板を介する抗真菌薬デリバリーを助けるための界面活性剤；フィルム形成剤；組成物のp Hを調整するための緩衝剤；及び、爪板に組成物を付着することを助けるための付着促進剤を含むことができる。組成物は、爪に直接適用するか、又は吸収パッド中に適用することができる。

40

## 【0210】

V I . 実施例

50

以下、本発明の実施態様は、実施例によって記載され、説明の目的だけのために提供されるであろう。したがって、それらは、添付の請求の範囲によって定義されるような本発明の範囲を制限するものとして解釈されない。特に記載しない限り、規定される百分率は、重量 / 重量百分率である。

【0211】

経皮浸透及び皮膚保持に対する代表的な活性抗真菌剤（テルビナフィン）を含有する本発明の製剤の効果は、モデル膜としての脱皮ヘビ皮又はウシのヒヅメを介して調べられた。浸透及び爪保持についての研究は、ヒトの死亡爪、及びヒトの切り取った爪、それによつても行なわれた。浸透研究のために、各製剤は、5倍の複製で試験された。米国特許第7,462,362号明細書における表3の製剤C（コントロール1）[本明細書ではF24（コントロール1）としても記載されている]、及びLamisil（商標）クリーム（コントロール2）[本明細書ではF40（Lamisil（商標））又はF40（コントロール2）としても記載されている]が、コントロールとして使用された。

10

【0212】

A. 製剤調製のための一般手順

代表的なDCAM含有組成物のために、製剤は、以下の通りに調製される：

1. テルビナフィン塩酸塩及びジナトリウムココアンフォジアセテート（DCAM）を結合する。

2. 場合により、尿素及びメントール又はヘキサントリオールを加える。

3. エタノール及び水の組合せの一部に、その混合物を溶かす。

20

4. 溶解後、乳酸を加える。2~3分間渦攪拌する。

5. 酢酸エチルを加えて、次に、エタノール及び水の残りを加える。2~3分間渦攪拌する。

6. 渦攪拌中、セルロース増粘剤（例えば、HPC HY117）及び/又はフィルム形成剤（例えば、オイドラッギットL100-55）をゆっくり加える。

7. 約30分間、又は澄んで均一な系を形成するまで、その混合物の渦攪拌を十分に続ける。

【0213】

代表的なカルニチン含有組成物のために、製剤は、以下の通りに調製される：

1. カルニチン塩酸塩は、適当な容器中で重さを量った。

30

2. アセチルカルニチンの重さを量り、カルニチンを有する容器に定量的に移した。

3. この容器に、テルビナフィン塩酸塩を加えた。

4. エタノールの量の約半分を加えて、十分に混合された。

5. メントールを容器に加えて、混合した。

6. 乳酸及び水を系に加えて、混合した。

7. チオグリコール酸アンモニウムの60%水溶液を、慎重にその容器に移して、混合した。

8. エタノールの残りを加えて、澄んだ溶液を得た。その溶液を10分間混合した。

9. ヒドロキシプロピルセルロースをゆっくり加えて、均一な分散を形成するまで、勢いよく攪拌した。

40

10. 得られた製剤を窒素ブランケットし、光から保護される琥珀色の瓶の中で保存した。

【0214】

B. 経皮的又は経爪的な実験のための一般方法

脱皮ヘビ皮は、爪と類似するケラチン類似（keratinaceous）材料から構成されているので、モデル膜として使用された。更に、ウシのヒヅメ及びヒトの死亡爪についての実験が行われた。爪を介して浸透するAPIの量を決定するための受容体細胞マトリックスの分析が、アジレント（Agilent）1100 HPLCで行われた。定組成溶離方法が、Zorbax逆相C8カラム上で、移動相としてのpH3.0リン酸緩衝液のイオンペア試薬及びアセトニトリルと併せて利用された。

50

## 【0215】

## 1. 脱皮ヘビ皮

レセプターウェル容量3mLのフランツ(Franz)セルを、脱皮ヘビ皮と一緒に使用した。ドナーウェルの面積は約0.55cm<sup>2</sup>であった。pH5.5の等張リン酸緩衝生理食塩水(PBS)でレセプターウェルを満たした。フランツセルのフランジは、完全なシールを確保するために、真空グリースで被覆し、均一な圧力でクランプした。フランツセルを組み立てた後、ヘビ皮を約45分間予備水和した。投与レベルは100μLとした。フランツセルは、加湿インキュベータ内に配置することにより32℃に維持し、フランツセルのレセプターウェルを攪拌棒で攪拌した。試料アリコートを、各時点でレセプターウェルから吸引し、新鮮な緩衝液で置換した。各製剤の測定は5回実施した。試料アリコート中の活性成分の濃度はHPLCを用いて分析した。 10

## 【0216】

## 2. ウシのヒヅメ切取部

クリーンなウシヒヅメは、この近辺で入手した。本実験では、ウシヒヅメの底の部分のみを使用した。ヒヅメは蒸留水に3日間浸漬し、鋭利なナイフで0.5~1mmの厚さの層にスライスした。前記層を直径約15mmに打ち抜き、使用時まで蒸留水中に保存した。レセプターセルをpH5.5の緩衝生理食塩水で満たし、その中に小さな磁石を配置した。打ち抜いた小片は、シリコン接着剤でレセプターセル上にマウントした。同じ接着剤をドナーセルのフランジに適用した後、そのコンパートメントをクランプした。製剤を適用した後、攪拌下、セルを32℃に維持した。試料を所定の間隔で採取し、HPLCでアッセイした。 20

## 【0217】

## 3. ヒトの死亡爪

ヒトの死亡爪は、組織バンクから入手し、使用時までフリーザーに保管した。爪をフリーザーから取り出し、アッセイを開始する前に、生理学的緩衝溶液に数時間浸漬した。腹側に残った組織は除去した。レセプターセルをpH5.5の緩衝生理食塩水で満たし、その中に小さな磁石を配置した。打ち抜いた小片は、シリコン接着剤でレセプターセル上にマウントした。同じ接着剤をドナーセルのフランジに適用した後、そのコンパートメントをクランプした。製剤を適用した後、攪拌下、セルを32℃に維持した。試料を所定の間隔で採取し、HPLCでアッセイした。 30

## 【0218】

テスト用に選択されたヒトの死亡足母指爪を、アッセイ前に数時間、生理学的緩衝溶液に浸漬した。腹側に残った表皮を除去することにより、アッセイ用の爪を調製した。直径16mmの丸い爪ディスクを打ち抜いた。レーザー前処理爪に関しては、穿孔領域の直径は13mmとした。爪は、直径10mmの爪領域を残して、シリコンマウントリングにより背中側でマスクされ、医薬組成物および保護層に曝露させた。

## 【0219】

## C. 皮膚保持研究の一般的方法

## 1. 脱皮ヘビ皮

透過試験の終了時、皮膚試料を、皮膚保持研究用のフランツセルから取り除いた。過剰の製剤は、最初は綿棒で、続いて糸くずの出ない紙で、注意して拭き取った。脱皮ヘビ皮の研究のために、皮膚試料は、冷たい水およびエタノールですばやく洗浄し、室温で1時間乾燥させた。ステンレス製の鋏で小片に切断した後、5mLのシンチレーションバイアルに移し、無水アルコール2mLを加えた。この混合物を実験用ホモジナイザー(Pro 250: PRO Scientific, Oxford CT)で約2分間ホモジネートした。この工程中、過度の温度上昇を避けるために細心の注意を払った。ホモジネートは、直径9mmの使い捨てシリングフィルター(0.45μm, Acrordisc(商標))に通した。ろ液は、適切に希釈した後、HPLCによりアッセイした。 40

## 【0220】

## 2. ウシのヒヅメ切取部と爪

50

ウシのビヅメ切取部と爪における保持研究のために、過剰の製剤は、糸くずの出ないティッシュペーパーで注意して拭き取った。試料は、エタノール／水混合液ですばやく洗浄し、室温で1時間乾燥させた。小片に切斷した後、5mLのシンチレーションバイアルに定量的に移し、無水アルコール2mLを加えた。試料は、時折振とうしながら、室温で暗所に一晩放置した。この溶液を、直径9mmの使い捨てシリンジフィルター(0.45μm, Acrodisc(商標))に通した。ろ液試料は、適切に希釈した後、HPLCによりアッセイした。

## 【0221】

## 3. 爪切取部

保持研究は、爪切取部を使用しても実施した。爪切取部は、蒸留水で2回洗浄し、一定重量になるまで、40%湿度の室温で乾燥させた。重量を測定した爪切取部を5mLのシンチレーションバイアルに移し、既知量の製剤を加えた。室温で24時間後、爪切取部を取り出し、洗浄した。エタノール／水混合液ですばやく洗浄し、室温で1時間乾燥させた。小片に切斷した後、5mLのシンチレーションバイアルに定量的に移し、無水アルコール2mLを加えた。試料は、時折振とうしながら、室温で暗所に一晩放置した。この溶液を、直径9mmの使い捨てシリンジフィルター(0.45μm, Acrodisc(商標))に通した。ろ液を適切に希釈した後、試料をHPLCによりアッセイした。

## 【0222】

それらの実験結果及び使用した製剤を、以下の実施例で示す。これらの研究から得られた結果及び使用した製剤を以下の実施例に示す。

## 【0223】

## 実施例1：テルビナфин製剤Iの浸透プロファイル

## 【0224】

## 【表1】

テルビナфин製剤Iの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F24	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
テルビナфин塩酸塩	コントロール1	12.5	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	12.5	13.3
ジナトリウムココアンフォジアセテート		12.5	16.7	8.3			16.7	12.5	13.3
エタノール		50	41.7	58.3	66.7	66.7	50	43.8	33.3
カプリル酸			8.3						6.7
尿素		12.5							13.3
水		12.5	16.6	16.6	16.7	16.7	16.7	12.5	13.3
ポリビニルピロリドン30								6.25	6.7

表16 FI=F3

## 【0225】

結果を図1A及び1Bに示す。製剤F3は、ジナトリウムココアンフォジアセテート(DCAM)及びカプリル酸を含むのに対し、製剤F7は酸を含まない。この結果は、2つの成分が相乗活性を示すことを示唆している。

## 【0226】

## 実施例2：テルビナфин製剤IIの浸透プロファイル

## 【0227】

10

20

30

40

【表2】

テルビナフィン製剤IIの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15	15	15	15	15	15	15		
エタノール	52	39	45	42	42	46	44	57.5	52.5
カプリル酸		6							
尿素	15	15	15	15	15	15	15	15	15
水	8	15	10	8	8	8	10	10	10
メントール			5						5
プロピレングリコール				10					
トランスクストール					10				
乳酸						6			
チオグリコール酸カリウム							6		
ナトリウムドキュセート								7.5	7.5

表16 F II = F 13

10

## 【0228】

結果を図2A及び2Bに示す。製剤F13は、DCAM及び尿素(F11)に加えてメントールを含み、より高い浸透性を示す。この結果は、DCAM、尿素、及びメントールが相乗活性を示すことを示唆している。

20

## 【0229】

実施例3：テルビナフィン製剤IIIの浸透プロファイル

## 【0230】

## 【表3】

テルビナフィン製剤IIIの浸透プロファイル

成分	製剤				
	F21	F22	F23	F24	F40
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	コントロール1	コントロール2
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15	15	15		
エタノール	40	39.5	40		
尿素	15	15	15		
水	14	8	14		
メントール		5			
パンテノール		7.5			
チオグリコール酸カリウム	6				
チオグリコール酸アンモニウム			6		

表16 F III = F 22

30

## 【0231】

結果を図3A及び3Bに示す。チオグリコール酸カリウムを含むF21はF23よりも良好な浸透を得たが、更なる研究は、製剤化が容易なことから、アンモニウム塩型に変更した。後の研究によれば、やはり、より高い浸透を観測した。

40

## 【0232】

実施例4：テルビナフィン製剤IVの浸透プロファイル

## 【0233】

【表4】

テルビナфин製剤Ⅴの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F31	F32	F33	F34	F35	F36	F37	F38	F39
テルビナфин塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15		15		15				
エタノール	44	57	57	64	41	45	58	50	39
イセチオネート						10	10	10	10
尿素	15	15			15	15			15
水	10	12	12	20	8	20	22	22	20
メントール					5				
チオグリコール酸カリウム	6	6	6	6	6			6	6

【0234】

結果を図4A及び4Bに示す。この実験では、DCAMとチオグリコレートの組合せ、もしくはチオグリコレートとイセチオン酸塩と尿素との組合せ(F39)を最初に試験した。この実験では、複数の無限投与適用を使用した。

【0235】

実施例5：テルビナфин製剤Ⅴのウシのヒヅメへの浸透

【0236】

【表5】

テルビナфин製剤Ⅴのウシのヒヅメへの浸透

成分	製剤		
	F22	F24	F40
テルビナфин塩酸塩	10	コントロール1	コントロール2
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15		
エタノール	39.5		
尿素	15		
水	8		
メントール	5		
D-パンテノール	7.5		

表16 F III = F 22

【0237】

結果を図5に示す。ADCAM/尿素/パンテノール製剤をウシのヒヅメモデルを用いて実施した。

【0238】

実施例6：テルビナфин製剤ⅤⅠの浸透プロファイル

【0239】

10

20

30

【表6】

テルビナフィン製剤VIの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F41	F42	F43	F44	F45	F46	F47	F48	F49
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15		15	15	15				
エタノール	30	45	45	45	35	55	42	50	40
尿素	15	15		15	15		15	20	20
水	10	10	10	10	10	10	8	10	10
アセチルカルニチン	7.5	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5		
カルニチン	7.5	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5		
メントール	5	5	5	5					
ベタイン								10	10
チオグリコール酸アンモニウム(60%水溶液)						10	10		10

## 【0240】

結果を図6A及び6Bに示す。データはDCAM及びカルニチンの組合せがチオグリコレート/カルニチンの組合せよりも少ない反応であったことを示唆している。尿素はチオグリコレート/カルニチンの組合せにおいてあまり効果的でないようだったので、これらの組合せは続行しなかった。

10

## 【0241】

## 実施例7：テルビナフィン製剤VIIの浸透プロファイル

## 【0242】

【表7】

テルビナフィン製剤VIIの浸透プロファイル

成分	製剤									
	F40	F51	F52	F53	F54	F55	F56	F57	F58	F24
テルビナフィン塩酸塩	コントロール2	10	10	10	10	10	10	10	10	コントロール1
ジナトリウムココアンフォジアセテート		20	20	20		20	20	20	20	
エタノール		47.5	50	55	67.5	45	30	45	45.5	
カブリル酸		7.5			7.5			7.5	7.5	
水		15	12.5	15	15	12.5	12.5	12.5	15	
乳酸			7.5			7.5	7.5			
メントール						5		5		
酢酸エチル							20			
ヒドロキシプロピルセルロース									2	

20

30

表16FIV=F52

表16FV=F56

40

## 【0243】

結果を図7A及び7Bに示す。乳酸はカブリル酸(F52対F51)より高い浸透力を示した。

## 【0244】

## 実施例8：テルビナフィン製剤VIIの浸透プロファイル

## 【0245】

【表8】

テルビナフィン製剤VIIIの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F61	F62	F63	F64	F65	F66	F67	F68	F69
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15		15	15	15	15			
エタノール	40	52.5	47.5	45	47.5	40	50	45	50
尿素	15	15		15	15	15	15	15	15
水	7.5	10	15	7.5	7.5	7.5	7.5	12.5	7.5
メントール	5	5	5		5		5	5	5
D-パンテノール	7.5	7.5	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5	7.5
チモール						5			
ラウレス硫酸ナトリウム							5		
セチルトリメチルアンモニウムクロライド								5	
トween 80									5

## 【0246】

結果を図8A及び8Bに示す。DCAMを陰イオン性洗浄剤(ラウリル硫酸ナトリウム)、陽イオン性洗浄剤(セチルトリメチルアンモニウムクロライド)、もしくは非イオン性洗浄剤(トween 80)に交換することでデリバリーが減少した(F67、F68、及びF69対F61)。

## 【0247】

メントールの代わりにチモールを用いても浸透が減少した(F66対F61)。

## 【0248】

実施例9:テルビナフィン製剤IXの浸透プロファイル

## 【0249】

## 【表9】

テルビナフィン製剤IXの浸透プロファイル

成分	製剤									
	F71	F72	F73	F74	F75	F76	F77	F78	F79	F80
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート	20	20	20				20	20		
エタノール	30	30	30	45	45	45	25	25	50	35
酢酸エチル	20	18	18	20	20	20	10	5	20	20
水	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5
乳酸	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
尿素							15	15		15
メントール								5		
ポリビニルピロリドン30			2							
ヒドロキシプロピルセルロースHY117		2								
ラウレス硫酸ナトリウム				5						
セチルトリメチルアンモニウムクロライド					5					
トween 80						5				

表16 FVI=F78

## 【0250】

結果を図9に示す。DCAM/乳酸シャーレに尿素及びメントールを加えることは、更に浸透力の強化を引き起こした(F71対F78)。

10

20

30

40

50

## 【0251】

実施例10：テルビナフィン製剤Xの浸透プロファイル

## 【0252】

## 【表10】

テルビナフィン製剤Xの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F81	F82	F83	F84	F85	F86	F87	F88	F89
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート	20	20	20	20	20	10	10	10	20
エタノール	22.5	30	13	21	25	30	30	35	20
酢酸エチル	7.5	2.5	7	7.5	5	10	15	15	7.5
水	12.5	10	12.5	12.5	10	12.5	12.5	12.5	7.5
乳酸	7.5		7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	15
尿素	15	15	15	15	15	15	10	5	15
メントール	5	5	5	5	7.5	5	5	5	5
カプリル酸		7.5							
イソプロパノール			15						
ポリビニルピロリドン				1					
ヒドロキシプロピルセルロースHY117				1					

表16 FVII = F81

表16 FVII = F87

## 【0253】

結果を図10A及び10Bに示す。15% (F81) から10% (F87) への尿素レベルの減少は、デリバリーを減少させなかった。

## 【0254】

7.5% (F81) から15% (F89) の全体の乳酸の増加は浸透に影響を与えたなかった。

## 【0255】

実施例11：ヒトの爪の切取部からのテルビナフィンの保持XⅠ

## 【0256】

## 【表11】

ヒトの爪の切取部からのテルビナフィンの保持XⅠ

成分	製剤	
	F24	F100
テルビナフィン塩酸塩	コントロール1	10
エタノール		32.5
酢酸エチル		15
ジナトリウムココアンフォジアセテート		10
水		12.5
乳酸		5
尿素		10
メントール		5

表16 FIX = F100

## 【0257】

結果を図11に示す。ヒトの爪の切取部での製剤FIX (F100) からのテルビナフィンの保持はコントロールよりも高かった。

## 【0258】

実施例12：テルビナフィン製剤XⅡのウシのヒヅメの浸透

## 【0259】

10

20

30

40

50

## 【表12】

テルビナフィン製剤XIIのウシのヒヅメの浸透

成分	製剤		
	F22	F24	F40
テルビナフィン塩酸塩	10	コントロール1	コントロール2
ジナトリウムココアンフォジアセテート	15		
エタノール	39.5		
尿素	15		
水	8		
メントール	5		
D-パンテノール	7.5		

表16 FII = F22

## 【0260】

結果を図12に示す。複数の有用性の後、テルビナフィン製剤はコントロールよりも高い浸透を示した。この実験では、各時点で、攪拌を伴わずに、複数の無限投与適用を利用した。

## 【0261】

実施例13：テルビナフィン製剤XIIIのウシのヒヅメの浸透

## 【0262】

## 【表13】

10

テルビナフィン製剤XIIIのウシのヒヅメの浸透

成分	製剤		
	F24	F2	F40
テルビナフィン塩酸塩	10	10	コントロール2
エタノール	32.5		
酢酸エチル	15		
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10		
水	12.5		
乳酸	5		
メントール	5		
イセチオン酸ナトリウム		10	
エタノール		46	
尿素	10	10	
水		12	
チオグリコール酸アンモニウム(60%水溶液)		10	
HPCHY118		2	

表16 FIX = F100

20

## 【0263】

結果を図13A及び13Bに示す。DCAM及びチオグリコール酸アンモニウム製剤両方がコントロール2(Lamisil:商標)よりも高い浸透力(浸透向上)を示す。この実験では毎サンプル時間において、5μLの有限投与適用を使用した。

30

## 【0264】

ATG製剤は、長めの露出時間でDCAM製剤よりもやや高い浸透が見られた(約2倍)。より早い露出時間の間には、浸透の違いは大きな変化を与えたなかった。

40

## 【0265】

実施例14：テルビナフィン製剤XIVのウシのヒヅメの浸透

## 【0266】

## 【表14】

テルビナフィン製剤XIVのウシのヒヅメの浸透

成分	製剤		
	F40	F111	F112
テルビナフィン塩酸塩	コントロール2	10	10
エタノール		35.5	35.5
酢酸エチル		20	20
ジナトリウムココアンフォジアセテート		10	10
水		17.5	17.5
乳酸		5	5
HPCHY117		2	
オイドラギットL100			2

表16 FX=F111

表16 FXI=F112

## 【0267】

結果を図14A及び14Bに示す。シックナー及び酢酸エチルの製剤を基にしたDCAMの組合せは有望な結果を示す。この実験では毎サンプル時間において、5μLの有限投与適用を使用した。

## 【0268】

実施例15：テルビナフィン製剤XVのウシのヒヅメの浸透

20

## 【0269】

## 【表15】

テルビナフィン製剤XVのウシのヒヅメの浸透

成分	製剤		
	F40	F121	F122
テルビナフィン塩酸塩	コントロール2	10	10
エタノール		32.5	32.5
酢酸エチル		15	15
尿素		10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート		10	10
メントール		3	3
乳酸		5	5
オイドラギットL100		2	
HPCHY117			2
水		12.5	12.5

表16 FXII=F121

表16 FXIII=F122

## 【0270】

結果を図15A及び15Bに示す。酢酸エチルを含む製剤はヒドロキシプロピルセルロースを加えた後に、より高いデリバリーを示した。フィルム形成剤としてオイドラギットL100(2%)を加え、HPCと比較してデリバリーが減少した。

40

## 【0271】

実施例16：テルビナフィンDCAM/酸シャーシ

## 【0272】

## 【表16】

## テルビナフィンDCAM/酸シャーシ

成分	製剤						
	F I	F II	F III	F IV	F V	F VI	F VII
テルビナフィン塩酸塩	16.7	10	10	10	10	10	10
エタノール	41.7	45	39.5	50	30	25	22.5
水	16.6	10	8	12.5	12.5	12.5	12.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	16.7	15	15	20	20	20	20
尿素		15	15			15	15
カプリル酸	8.3						
メントール		5	5			5	5
D-パンテノール			7.5				
乳酸				7.5	7.5	7.5	7.5
酢酸エチル					20	5	7.5
H P C H Y 1 1 7							
オイドラギットL 100							
成分	製剤						
	F VIII	F IX	F X	F XI	F XII	F XIII	F XIV
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	30	32.5	35.5	35.5	32.5	32.5	35.5
水	12.5	12.5	17.5	17.5	12.5	12.5	17.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10	10	10	10	10	10	10
尿素	10	10			10	10	
カプリル酸							
メントール	5	5			3	3	
D-パンテノール							
乳酸	7.5	5	5	5	5	5	5
酢酸エチル	15	15	20	20	15	15	20
H P C H Y 1 1 7			2			2	
オイドラギットL 100					2	2	2

## 【0273】

実施例16の全て製剤は、双性イオン洗浄剤、-ヒドロキシ酸(又は短鎖酸)、又はその両者を含んでいる。それに加えて、これらの製剤は、浸透剤として、尿素、メントール、もしくはその両者を含有することができる。また、前記製剤は、アルコール混合物を含有し、一部の製剤は、溶媒として短鎖アルキルエステル(酢酸エチル)も含有する。

## 【0274】

D-パンテノールは所望成分である。これらの製剤は、シックナー又はフィルム形成性ポリマーを含有することもできる。

## 【0275】

実施例17: テルビナフィン塩酸塩の溶解度

## 【0276】

手順

## 【0277】

バッファーの調製: バッファーは、酢酸アンモニウム(pH 4.0及び10.0)又はリン酸アンモニウム(pH 6.0、7.0、及び8.0)を用いて50mM濃度で調製した。

## 【0278】

溶解度サンプルの調製: テルビナフィンHClの100~800mgを、別々の4mL

10

20

30

40

50

ビンに移動した。各ビンに、検査用の溶媒 2 mL を加えた。サンプルに蓋をかぶせ、それから室温で 24 時間回転した。サンプルを室温で 1 晩おいた。上清約 0.4 mL を除去し、0.45 μm のナイロン微小遠心フィルターに移し、清浄化した。サンプルを、50% メタノールで希釈し、較正範囲内にした。

## 【0279】

サンプル分析：サンプルを 5 分間実験での HPLC によって分析した。約 0.00、0.02、0.1、0.25、0.65、及び 1.0 mg/mL における較正標準を使用して、較正曲線を作成し、その較正曲線からサンプル濃度を決定し、希釈に関して補正し、最終的な溶解度の結果を得た。

## 【0280】

10

結果

## 【0281】

調査溶媒でのテルビナフィン塩酸塩の溶解度を表 17 に示す。

## 【0282】

## 【表 17】

テルビナフィン溶解度の結果の要約

溶媒	溶解度 (mg/mL)
水	5.9
pH 4.0	4.8
pH 6.0	5.0
pH 7.0	0.02
pH 8.0	0.002
pH 10.0	1.5
PBS pH 5.5	0.7
5%エタノール	6.7
10%エタノール	7.5
20%エタノール	11
40%エタノール	53
50%エタノール	119
エタノール	172
DMSO	114
イソプロパノール	26.3
酢酸エチル	0.7
ミリスチン酸イソプロピル	0.03
F131	280
F141	239

## 【0283】

種々の水性及び有機溶媒中のテルビナフィン塩酸塩の溶解度は、研究されてきた。テルビナフィン塩酸塩は、pH 4 ~ 6 の水性溶媒において適度な溶解度を示すが、pH 7、8 及び 10 において実質的に低い溶解度を示す。テルビナフィン塩酸塩は、極性有機溶媒、例えば、エタノール及び DMSO 中では、高溶解度を示すが、非極性溶媒、例えば、酢酸エチル及びミリスチン酸イソプロピル中では、低溶解度を示す。本発明による局所製剤（例えば、F131、F141）における溶解度は高く、239 ~ 280 mg/mL（約 24 ~ 28% w/v）の範囲にある。

20

## 【0284】

30

実施例 18：テルビナフィン製剤 XVI の死亡爪浸透

## 【0285】

40

【表18】

テルビナフィンF131及びF131変形製剤

成分	製剤		
	F131	F132	F133
% w/w	% w/w	% w/w	
テルビナフィン	10	10	15
エチルアルコール200ブルーフU.S.P.	32.5	32.5	27.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10	10	10
尿素	10	10	10
L-乳酸	5	5	5
酢酸エチル	15	15	15
ヒドロキシプロピルセルロースHY117NF	2	2	2
精製水(U.S.P.)	12.5	12.5	12.5
ヘキサントリオール		3	3
メントール	3		

【0286】

【表19】

テルビナフィンF131製剤結果I

累積投与量 (μg/cm <sup>2</sup> )		
製剤	F40 (コントロール2)	F131
96時間	0.19±0.1	0.77±0.6
120時間	0.14±0.1	1.30±0.9
168時間	0.10±0.01	2.25±1.5
264時間	0.44±0.03	8.50±4.7
312時間	0.46±0.1	9.07±5.2
360時間	0.72±0.04	14.69±7.4

10

【0287】

結果を図16Aに示す。

【0288】

【表20】

テルビナフィンF131製剤結果II

累積投与量 (μg/cm <sup>2</sup> )		
製剤	F40 (コントロール2)	F131
48時間	0.60±0.16	0.067±0.03
96時間	1.06±0.50	0.10±0.35
168時間	1.83±0.84	8.55±3.45
216時間	2.40±1.13	12.60±4.0
264時間	2.28±1.08	21.09±5.95
336時間	2.60±1.11	39.66±10.26

20

【0289】

結果を図16Bに示す。

【0290】

【表21】

F131変形製剤の比較

累積投与量 (μg/cm <sup>2</sup> )			
製剤	F40 (コントロール2)	F132	F133
48時間	0.33±0.21	1.43±0.84	2.54±1.22
96時間	0.63±0.27	5.10±2.58	5.80±1.25
168時間	2.50±1.05	9.61±4.43	12.71±0.81
216時間	2.8±0.26	24.15±11.05	50.91±13.40
264時間	3.93±0.29	34.48±16.10	53.64±5.72
336時間	4.83±0.45	50.59±27.60	74.94±8.93

30

【0291】

図17Aに示すように、浸透性は、テルビナフィン濃度(10%対15%)に伴って増加するが、直線的に増加するのではない。

【0292】

50

## 【表22】

テルビナフィンF141及びF141変形製剤

成分	製剤	
	F141	F143
	% w/w	% w/w
テルビナフィン	10	20
エチルアルコール200プルーフU.S.P.	35.5	30.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10	10
L-乳酸	5	5
酢酸エチル	20	15
ヒドロキシプロピルセルロースHY117NF	2	2
精製水 (U.S.P.)	17.5	17.5

10

## 【0293】

## 【表23】

テルビナフィンF141製剤結果

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )		
製剤	F40 (コントロール2)	F141
48時間	0.16±0.11	0.15±0.07
96時間	0.62±0.16	1.41±0.74
168時間	3.33±1.40	3.86±1.73
216時間	2.58±0.31	10.54±3.16
264時間	4.03±0.39	17.83±4.67
336時間	7.17±0.67	36.92±6.71

20

## 【0294】

結果を図17Bに示す。

## 【0295】

## 【表24】

テルビナフィンF141製剤結果 (B.I.D.)

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
製剤	F40 (コントロール2)	F141	F141 B.I.D.
48時間	0.13±0.01	0.33±0.08	0.27±0.07
96時間	0.29±0.07	0.71±0.23	3.68±2.10
168時間	0.35±0.13	1.23±0.68	12.58±6.76
216時間	0.63±0.20	5.35±2.78	24.09±12.44
264時間	2.06±0.54	15.02±7.49	55.22±25.51
336時間	1.76±0.44	20.24±9.02	75.50±33.69

30

## 【0296】

図18Aに示すように、投与量の研究によれば、2倍の1日 (B.I.D.) 投与量により、テルビナフィン浸透がほぼ2倍になることが示唆されている。

## 【0297】

## 【表25】

F131及びF141の比較

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )			
製剤	F40 (コントロール2)	F131	F141
48時間	0.04±0.02	0.66±0.19	0.10±0.04
96時間	0.34±0.20	5.35±1.69	1.08±0.73
168時間	0.44±0.21	11.24±4.88	5.85±3.60
216時間	0.70±0.30	18.26±6.38	10.00±5.02
264時間	0.99±0.37	25.43±7.30	18.18±9.49
336時間	1.46±0.45	41.40±9.06	28.17±7.91

40

## 【0298】

結果を図18Bに示す。

## 【0299】

## 【表26】

## F143の死亡爪浸透

累積投与量 (μg/cm <sup>2</sup> )		
製剤	F40 (コントロール2)	F143
48時間	0.97±0.57	3.63±0.64
96時間	2.04±1.08	4.32±0.69
168時間	2.36±0.96	7.84±1.14
216時間	2.44±0.74	11.53±1.74
264時間	2.93±0.79	16.87±2.63
336時間	4.06±0.61	30.93±4.64

## 【0300】

10

結果を図19Aに示す。

## 【0301】

## 【表27】

## F141及びF144変形製剤Re. F40 (コントロール2; Lamisil:商標)の相対的な向上

製剤	F141	F143
48時間	0.53	3.76
96時間	2.27	2.11
168時間	1.16	3.32
216時間	4.09	4.73
264時間	4.43	5.76
336時間	5.15	7.61

20

## 【0302】

結果を図19Bに示す。

## 【0303】

実施例19: テルビナフィン製剤のpH安定性研究

## 【0304】

この実験では、F131、F141及びF142のpH安定性を試験した。

## 【0305】

## 【表28】

## F131及びF141の組成

成分	F131	F141	F142
	% w/w	% w/w	% w/w
テルビナフィン	10	10	15
エチルアルコール200プルーフU.S.P.	32.5	35.5	30.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10	10	10
尿素	10		
塩化コリン			
L-乳酸	5	5	5
酢酸エチル	15	20	20
ヒドロキシプロピルセルロースHY117NF	2	2	2
精製水(U.S.P.)	12.5	17.5	17.5
メントール	3		

30

## 【0306】

40

## 【表29】

## 試験製剤F131及びF141のpH (25°C)

時間	25°C	
	F131	F141
0時間	4.18	4.14
1ヶ月	4.1	3.85
2ヶ月	4.15	4.11
3ヶ月	4.15	3.85

## 【0307】

結果を図20に示す。

## 【0308】

50

## 【表30】

試験製剤F142のpH (25°C)

時間	F142
0時間	3.79
1ヶ月	4.0
2ヶ月	4.12
3ヶ月	4.10

## 【0309】

結果を図21に示す。

## 【0310】

実施例20：テルビナフィン浸透実験XVII

10

## 【0311】

## 【表31】

F131及びF131変形製剤

成分	製剤		
	F131	F132	F133
% w/w	% w/w	% w/w	
テルビナフィン	10	10	15
エチルアルコール200ブルーフU.S.P	32.5	32.5	27.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10	10	10
尿素	10	10	10
L-乳酸	5	5	5
酢酸エチル	15	15	15
ヒドロキシプロピルセルロースHY117NF	2	2	2
精製水 (U.S.P)	12.5	12.5	12.5
ヘキサントリオール		3	3
メントール	3		

20

## 【0312】

この製剤の20%テルビナフィン変形体は、物理的安定性の問題のために調製しなかった。

## 【0313】

## 【表32】

F141及びF141変形製剤

成分	製剤		
	F141	F142	F143
% w/w	% w/w	% w/w	
テルビナフィン	10	15	20
エチルアルコール200ブルーフU.S.P	35.5	30.5	30.5
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10	10	10
L-乳酸	5	5	5
酢酸エチル	20	20	15
ヒドロキシプロピルセルロースHY117NF	2	2	2
精製水 (U.S.P)	17.5	17.5	17.5

30

## 【0314】

## 【表33】

F141及びF141変形製剤の死亡爪浸透

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )						
製剤	F40(コントロール2)	F141	F142	F143	F142-a	F142-b
24時間	0.11 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.07	0.01 $\pm$ 0.01	0.04 $\pm$ 0.03	0.13 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.01
96時間	0.40 $\pm$ 0.10	3.80 $\pm$ 1.79	1.29 $\pm$ 0.35	3.95 $\pm$ 1.23	1.77 $\pm$ 0.29	0.22 $\pm$ 0.14
144時間	0.73 $\pm$ 0.23	9.51 $\pm$ 4.37	3.65 $\pm$ 0.71	11.02 $\pm$ 1.64	17.38 $\pm$ 10.10	0.44 $\pm$ 0.29
192時間	1.23 $\pm$ 0.42	15.48 $\pm$ 6.58	8.52 $\pm$ 0.97	22.67 $\pm$ 0.82	15.88 $\pm$ 6.70	1.31 $\pm$ 1.09
264時間	2.85 $\pm$ 1.02	34.91 $\pm$ 12.79	24.47 $\pm$ 4.04	52.15 $\pm$ 8.77	54.16 $\pm$ 17.13	0.81 $\pm$ 0.42
312時間	3.69 $\pm$ 1.43	51.81 $\pm$ 16.96	37.55 $\pm$ 6.36	78.62 $\pm$ 16.64	77.87 $\pm$ 19.33	1.29 $\pm$ 0.59
360時間	4.98 $\pm$ 1.81	82.07 $\pm$ 25.66	60.24 $\pm$ 10.62	116.34 $\pm$ 24.44	116.07 $\pm$ 24.19	2.08 $\pm$ 0.96
432時間	6.51 $\pm$ 2.45	115.26 $\pm$ 31.04	90.80 $\pm$ 18.47	177.41 $\pm$ 51.54	178.57 $\pm$ 39.75	4.30 $\pm$ 2.83

a = B I D 適用 ; b = 週1回適用

## 【0315】

結果を図22Aに示す。

## 【0316】

## 【表34】

F141及びF141変形製剤の脱皮したヘビ皮浸透

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )					
製剤	F40(コントロール2)	F141	F142	F143	F143-a
4時間	0.48 $\pm$ 0.03	0.48 $\pm$ 0.20	0.02 $\pm$ 0.01	0.13 $\pm$ 0.06	0.47 $\pm$ 0.41
21時間	2.87 $\pm$ 0.12	209.23 $\pm$ 46.31	141.04 $\pm$ 53.96	139.27 $\pm$ 40.48	130.71 $\pm$ 53.44
24時間	2.91 $\pm$ 0.16	342.01 $\pm$ 40.21	253.26 $\pm$ 52.36	253.64 $\pm$ 36.50	243.56 $\pm$ 38.08

a = B I D 適用

## 【0317】

結果を図22Bに示す。

## 【0318】

## 【表35】

F131及びF131変形製剤の脱皮したヘビ皮浸透

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )						
製剤	F40(コントロール2)	F131	F131-a	F132	F133	F131-b
4時間	0.86 $\pm$ 0.07	3.91 $\pm$ 1.47	1.47 $\pm$ 0.50	0.96 $\pm$ 0.27	1.30 $\pm$ 0.77	0.71 $\pm$ 0.30
21時間	4.37 $\pm$ 0.32	614.76 $\pm$ 143.47	721.60 $\pm$ 91.70	364.73 $\pm$ 84.97	380.82 $\pm$ 85.60	457.98 $\pm$ 96.46
24時間	4.03 $\pm$ 0.26	682.88 $\pm$ 126.63	829.34 $\pm$ 113.35	386.56 $\pm$ 103.09	413.62 $\pm$ 102.14	495.82 $\pm$ 113.43

a = F131 (安定性サンプル ; 25°C 3ヶ月) ; b = 新たに調製したF131製剤。

## 【0319】

結果を図23Aに示す。

## 【0320】

## 【表36】

F141及びF141変形製剤の死亡爪浸透

累積投与量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )				
製剤	F40 (コントロール2)	F141	F142	F143
48時間	0.0 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.12 $\pm$ 0.12	0.05 $\pm$ 0.05
120時間	0.20 $\pm$ 0.04	1.07 $\pm$ 0.65	2.88 $\pm$ 1.78	1.33 $\pm$ 0.88
168時間	0.37 $\pm$ 0.14	2.53 $\pm$ 1.45	6.40 $\pm$ 3.12	3.84 $\pm$ 2.11
216時間	0.88 $\pm$ 0.22	4.97 $\pm$ 2.22	12.49 $\pm$ 5.70	16.20 $\pm$ 8.84
288時間	1.47 $\pm$ 0.41	11.71 $\pm$ 3.75	25.20 $\pm$ 11.07	16.66 $\pm$ 7.80
336時間	2.14 $\pm$ 0.55	18.91 $\pm$ 5.82	37.94 $\pm$ 16.17	26.16 $\pm$ 11.68

## 【0321】

結果を図23Bに示す。

## 【0322】

## 実施例 21：テルビナフィン浸透研究 X V I I I

## 【0323】

本研究の目標は、管理されていない室温で維持された部屋、25で維持された部屋、及び40での維持された部屋での6ヶ月保存の後にF131及びF141製剤の不安定性挙動(flux behavior)を評価することである。製剤は、テフロンライナーを備えた60mL以下の密封されたアンバー色のボトルで保存した。脱皮したヘビ皮をモデル皮膜として使用し、F40(コントロール2)をコントロールとした。

## 【0324】

## 【表37】

## F131安定性

累積投与量 (μg/cm <sup>2</sup> )				
製剤	F40(コントロール2)	F131-RT-6ヶ月	F131-25-6ヶ月	F131-40-6ヶ月
4時間	1.13±0.30	2.49±1.44	7.91±6.31	0.46±0.22
21時間	3.88±0.39	299.83±57.55	379.47±49.18	432.02±62.12
24時間	2.63±0.31	339.56±69.67	418.78±59.87	456.67±70.60

## 【0325】

F131の結果を、F131安定性サンプルの浸透状態と共に図24Aで示す。浸透の変化に大きな変化がないことは時間地点ごとのF131の間で観察された。コントロールは、はるかに低浸透プロファイルを示した。全製剤の皮保持は、同様であった(ラシーボを含む)。

## 【0326】

## 【表38】

## F141安定性

累積投与量 (μg/cm <sup>2</sup> )				
製剤	F40(コントロール2)	F141-RT-6ヶ月	F141-25-6ヶ月	F141-40-6ヶ月
4時間	1.01±0.13	2.27±1.86	0.18±0.05	0.72±0.55
21時間	3.43±0.44	452.38±115.75	350.53±64.41	721.24±25.16
24時間	3.96±0.37	629.23±120.87	544.89±68.12	875.50±37.99

## 【0327】

F141の結果を図24Bに示す。6ヶ月間、室温が管理されていない部屋及び25で維持された部屋で保管されたサンプルの浸透プロファイルは同様であった。40で浸透はより顕著に表れた。しかし、揮発性物質成分の蒸発があるかもしれないため製剤の薬品濃度を増加した。コントロールは、はるかに低浸透プロファイルを示した。全製剤の皮保持量は、同様であった(ラシーボを含む)。

## 【0328】

## 実施例 22：F131 及び F141 からのテルビナフィン安定性データの分析

## 【0329】

この実施例では、3ヶ月までの長期間(例えば、25±2；相対湿度(RH)40%±5%)の条件下での、テルビナフィン製剤の短期的な物理的及び化学的安定性を示す。

## 【0330】

一般的方法：表31及び32で示されたテルビナフィン製剤を、適温の安定性チャンバーに、水平状態でおいた。

## 【0331】

試験方法：高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を、原材料中及び製剤中のテルビナフィンの分析に用いた。

## 【0332】

結果：或る好ましい実施態様に関する安定性研究の結果を、表39及び42に示す。

## 【0333】

10

20

30

40

【表39】

F131の6ヶ月安定性: 25°C周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	10.0, 10.1	10.0	10.0	10.2	10.5

10

【0334】

【表40】

F131の6ヶ月安定性: 40°C周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	10.1, 10.1	10.0	10.0	10.1	10.6

20

【0335】

【表41】

F141の6ヶ月安定性: 25°C周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	9.9, 9.8	9.9	10.0	10.0	9.9

40

【0336】

【表42】

F141の6ヶ月安定性: 40°C周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	9.9, 9.8	10.0	9.9	10.0	9.6

10

【0337】

実施例23: F132、F133、F142及びF143からのテルビナфин安定性データの分析

【0338】

安定性試験を実施例22の方法により実施した。

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	6ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。	透明な明黄色液体で、わずかな臭いを有する。目視可能な異物及び結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	9.9, 9.8	10.0	9.9	10.0	9.6

20

30

【0339】

【表43】

F132の3ヶ月安定性: 25°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	9.8, 9.9	10.0	10.4	9.9

40

【0340】

【表44】

F132の3ヶ月安定性: 40°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	9.0~11.0 % w/w	9.8, 9.9	10.3	10.1	9.9

10

【0341】

【表45】

F133の3ヶ月安定性: 25°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	14.0~16.0 % w/w	14.9, 14.8	15.4	15.5	15.3

20

【0342】

【表46】

F133の3ヶ月安定性: 40°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色で強い臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色で強い臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色で強い臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	14.0~16.0 % w/w	14.9, 14.8	15.2	15.2	14.9

30

40

【表47】

F142の3ヶ月安定性: 25°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	14.0~16.0 % w/w	15.7	14.7	15.3	15.3

10

【表48】

F142の3ヶ月安定性: 40°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色で強い臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色で強い臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色で強い臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	14.0~16.0 % w/w	15.7	15.0	15.2	15.2

20

【0343】

図25は、25及び40でのF142のテルビナфин含有量測定値の変化を示す。

【0344】

30

【表49】

F143の3ヶ月安定性: 25°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。
テルビナфин分析	HPLC	18.0~22.0 % w/w	20.0, 20.3	20.7	21.1	20.5

40

【0345】

## 【表50】

F143の3ヶ月安定性: 40°C, 周囲湿度

特性	方法	制限	最初	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	
説明	目視	透明無色ないし明黄色の液体ないしゲルで、わずかな臭いを有し、目視可能な異物及び結晶化粒子を本質的に含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	透明で、非常に明るい黄色液体でわずかな臭いを有する。目視可能な粒子又は異物又は結晶化粒子を含まない。	10
テルビナфин分析	HPLC	18.0~22.0 % w/w	20.0, 20.3	20.9	21.3	20.6	

## 【0346】

実施例24: テルビナфин製剤I-B

## 【0347】

## 【表51】

テルビナфин製剤I-B

成分	製剤I								
	F1-B	F2-B	F3-B	F4-B	F5-B	F6-B	F7-B	F8-B	F9-B
テルビナфин塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココアンフォジアセテート (D C A M)	15		15	15	15				
エタノール	30	45	45	45	35	55	42	50	40
尿素	15	15		15	15		15	20	20
水	10	10	10	10	10	10	8	10	10
アセチルカルニチン	7.5	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5		
カルニチン	7.5	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5		
メントール	5	5	5	5					
ベタイン								10	10
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)						10	10		10

表75 F1-B=F6-B

表75 F1I-B=F7-B

## 【0348】

図26A及び26Bは、製剤I-Bでの経皮研究の結果を示す。図26Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図26Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

## 【0349】

カルニチン及びチオグリコレートを有する製剤F6-B及びF7-Bは、浸透の増強をより高めることを示した。

## 【0350】

実施例25: テルビナфин製剤I I-B

## 【0351】

10

20

30

40

【表52】

テルビナフィン製剤II-B

成分	製剤II-B								
	F11-B	F12-B	F13-B	F14-B	F15-B	F16-B	F17-B	F18-B	F19-B
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート		10	10	10			10	10	
エタノール	55	42.5	32.5	32.5	42.5	42.5	35	34	50
尿素					15	15	15	15	
水	10	10	12.5	12.5	12.5	12.5	10	11	10
ベタイン			10						
カルニチン	7.5	7.5	7.5	7.5					7.5
アセチルカルニチン	7.5	7.5	7.5	7.5					7.5
スルホベタイン				10		10		10	
メントール									5
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10	10	10	10	10	10	10

【0352】

カルニチンの代替としてのスルホベタイン系製剤であるF16-B及びF18-Bは、カルニチン/イセチオネート製剤(F12-B)と匹敵する程度には、活性デリバリーを変化させなかった。10 20

【0353】

図27A及び27Bは、製剤-II-Bの製剤の経皮研究の結果を示す。図27Aは長時間での活性成分の浸透を示した。図27Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【0354】

実施例26：テルビナフィン製剤III-B

【0355】

【表53】

テルビナフィン製剤III-B

成分	製剤III-B								
	F21-B	F22-B	F23-B	F24-B	F25-B	F26-B	F27-B	F28-B	F29-B
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート		10							
エタノール	55	42.5	57.5	62.5	47.5	50	45	45	60
尿素									
水	12.5	12.5	12.5	12.5	12.5	10	10	10	10
メントール							5	5	5
カルニチン	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	
アセチルカルニチン	7.5	7.5		7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	
乳酸					5		5		5
酢酸						5		5	
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10		10	10	10	10	10

表75F111-B=F27-B

表75F1V-B=F28-B

【0356】

製剤F27-B及びF28-Bは、効果があった。それらは、カルニチン、ATG、低分子量酸、及びメントールを含有していた。50

## 【0357】

図28A及び28Bは、製剤III-Bでの経皮研究の結果を示す。図28Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図28Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

## 【0358】

実施例27：テルビナフィン製剤IV-B

## 【0359】

## 【表54】

テルビナフィン製剤IV-B

成分	製剤IV-B				
	F31-B	F32-B	F33-B	F34-B	F35-B
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10
エタノール	45	40	45	43	43
カルニチン	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
アセチルカルニチン	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10	10	10
乳酸	5	5	5	5	5
水	10	10	10	10	10
ポリビニルピロリドン-30					5
ヒドロキシプロピルセルロース(HY117)				2	
フェノール		5	5		
メントール	5	5		5	5

表75FV-B=F33-B

表75FVI-B=F34-B

表75FVII-B=F35-B

## 【0360】

メントールを含有するカルニチン製剤は、フェノール含有製剤と同様の挙動を示す。カルニチン/メントール製剤にシックナーを加えることで、浸透は変化しない(F34-B)。

## 【0361】

図29は、製剤IV-Bの経皮研究の結果を示す。図29は、経時的な活性成分の浸透を示す。

10

20

## 【0362】

実施例28：テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透V-B

## 【0363】

30

## 【表 5 5】

テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透V-B

成分	製剤V-B		
	F40 (コントロール)	F41-B	F42-B
テルビナフィン塩酸塩	コントロール2	10	10
エタノール		43	43
水		10	10
乳酸		5	5
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)		10	10
カルニチン		7.5	7.5
アセチルカルニチン		7.5	7.5
メントール		5	5
H P C H Y 1 1 7		2	
オイドラギットL 1 0 0			2

毎サンプル時間=5μLで適用

表75F V I - B = F 4 1 - B

表75F V I I I - B = F 4 2 - B

## 【0364】

チオグリコレート及びH P C H Y 1 1 7を含有するカルニチン製剤は、H P C H Y 1 1 7をオイドラギットL 1 0 0に置き換えた同様の製剤と比較して、より高い浸透プロファイルを示した。しかし、ウシのヒヅメでのテルビナフィンの保持量は、オイドラギットL 1 0 0製剤(F 4 2 - B)とで、はるかに高くなつた。

## 【0365】

図30A及び30Bは、製剤V-Bの製剤の経皮研究の結果を示す。図30は、経時的な活性成分の浸透を示す。図30Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

## 【0366】

実施例29：テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透V I - B

## 【0367】

## 【表 5 6】

テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透V I - B

成分	製剤V I - B		
	F40 (コントロール)	F51-B	F52-B
テルビナフィン塩酸塩	コントロール2	10	
エタノール		42	
水		7	10
乳酸		4	1
カルニチン		5	
アセチルカルニチン		5	
メントール		3	
オイドラギットL 1 0 0		2	
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)			1
キサンタンガム			0.025

表75F I X - B = F 5 1 - B, F 5 2 - B

T 1 = F 5 2 - B + F 5 1 - B = 2 + 4 μL

T 2 = F 5 2 - B + F 5 1 - B = 2 + 8 μL

## 【0368】

安定性の増強のために、チオグリコレート系製剤を2つの成分、すなわち(a)活性成分を含有するもの、並びに(b)チオグリコレートゲル及びキサンタンガムを含有するものに分けた。医薬含有成分量を2倍にした製剤は、良好な浸透性を示した。

## 【0369】

10

20

30

40

50

図31A及び31Bは、製剤VII-Bの経皮研究の結果を示す。図31Aは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図31Bは、経時的な活性成分の浸透を示す。

【0370】

実施例30：テルビナフィン浸透VII-B

【0371】

【表57】

テルビナフィン浸透VII-B

成分	製剤-VII-B				
	F61-B	F62-B	F63-B	F64-B	F40
	部分A	部分A			
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	コントロール2
イセチオネート	10		10		
エタノール	40	42	41	45	
乳酸	4	4	5	5	
メントール		3		3	
尿素	10	10	12	15	
水	10	7			
オイドラギットL100	2	2	2	2	
カルニチン		5		5	
アセチルカルニチン		5		5	
	部分B	部分B			
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10	10	
水	7	7			
乳酸	1	1			
キサンタンガム	0.5	0.5			

表75 FX-B=F62-B

【0372】

安定性の増強のために、チオグリコレート系製剤を2つの成分、すなわち(a)活性成分を含有するもの、並びに(b)チオグリコレートゲル及びキサンタンガムを含有するものに分けた。分けていない製剤と比較すると、それらは同様の浸透挙動を示した。しかし、色の変化は観察されなかった。

【0373】

図32A及び32Bは製剤VII-Bの製剤の経皮研究の結果を示す。図32Aは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図32Bは、経時的な活性成分の浸透を示す。

【0374】

実施例31：テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透VII-B

【0375】

10

20

30

## 【表 5 8】

テルビナフィンーウシのヒヅメ浸透V III - B

成分	製剤 - V III - B			
	F40	F71-B	F72-B	F73-B
テルビナフィン塩酸塩	コントロール 2	10		
エタノール		42		
水		7	10	10
乳酸		5		
カルニチン		5		
アセチルカルニチン		5		
メントール		3		
オイドラギット L 100		2		
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)			10	10
キサンタンガム			0.025	0.025
亜硫酸水素塩			0.003	

F 71-B + (F 72-B 又は F 73-B) = 2 + 4  $\mu$ L = T 3F 71-B + (F 72-B 又は F 73-B) = 2 + 8  $\mu$ L = T 4

表 75 FX-B = F 71-B

10

## 【0376】

20

安定性の増強のために、チオグリコレート系製剤は 2 つの成分、すなわち (a) 活性成分を含有するもの、並びに (b) チオグリコレートゲル及びキサンタンガムを含有し、亜硫酸水素塩を含むか、もしくは含まないものに分けた。

## 【0377】

図 33 A 及び 33 B は、製剤 V III - B の製剤の経皮研究の結果を示す。図 33 A は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図 33 B は、経時的な活性成分の浸透を示す。

## 【0378】

実施例 32：テルビナフィン製剤 IX - B

## 【0379】

30

## 【表 5 9】

テルビナフィン製剤 IX - B

成分	製剤 IX - B								
	F81-B	F82-B	F83-B	F84-B	F85-B	F86-B	F87-B	F88-B	F89-B
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	60	55	62	52	65	62	57	52	49
水	15	15	15	15	15	15	15	15	15
尿素		5		5				5	5
カルニチン	5	5	5	5	5	5	5	5	5
アセチルカルニチン	5	5	5	5	5	5	5	5	5
乳酸	5	5		5			5	5	5
メントール			3	3		3			3
グリセリン モノラウレート (GML)							3	3	3

表 75 FX I - B = F 81 - B

表 75 FX I I - B = F 82 - B

表 75 FX I I I - B = F 87 - B

40

## 【0380】

乳酸を含有するカルニチン製剤は、メントール含有の変形タイプよりも、良好な浸透を

50

示す (F 8 1 - B 対 F 8 3 - B、及び F 8 2 - B 対 F 8 4 - B)。メントールの代わりに GML を加えると、浸透は増加した (F 8 7 - B)。

【0381】

図 3 4 は、製剤 IX - B の製剤の経皮研究の結果を示す。図 3 4 は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【0382】

実施例 3 3 : テルビナフィン製剤 I - C

【0383】

【表 6 0】

テルビナフィン製剤 I - C

成分	製剤				
	F40	F91-B	F92-B	F93-B	F24
テルビナフィン塩酸塩	コントロール 2	10	10	10	コントロール 1
ジナトリウムココアンフォジアセテート		15	15	15	
エタノール		40	39.5	40	
尿素		15	15	15	
水		14	8	14	
メントール			5		
パンテノール			7.5		
チオグリコール酸カリウム		6			
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)				6	

表 7 6 F I - C = F 9 1 - B

表 7 6 F I I - C = F 9 3 - B

【0384】

チオグリコール酸の 2 つの塩を試験した (F 9 1 - B 対 F 9 3 - B)。チオグリコール酸のカリウム塩は、より高い浸透を示したが、後の研究は、アンモニウム塩で実施し、これは、より高い浸透性を示すだけでなく、より良好な製剤特性を与えた。

【0385】

図 3 5 A 及び 3 5 B は、製剤 I - C の経皮的実験結果を示す。図 3 5 A は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図 3 5 B は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【0386】

実施例 3 4 : テルビナフィン製剤 I I - C

【0387】

10

20

30

## 【表61】

テルビナフィン製剤II-C

成分	製剤II-C								
	F101-B	F102-B	F103-B	F104-B	F105-B	F106-B	F107-B	F108-B	F109-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
ジナトリウムココ アンフォジアセテ ート	15		15		15				
エタノール	44	57	57	64	41	45	58	50	39
イセチオネート						10	10	10	10
尿素	15	15			15	15			
水	10	12	12	20	8	20	22	22	20
メントール					5				
ナトリウム チオグリコレート	6	6	6	6	6			6	6

表76F111-C=F109-B

## 【0388】

イセチオニ酸ナトリウム及びチオグリコレートの組合せは、DCAM/チオグリコレート製剤(F109-B対F101-B)よりも、良好な浸透を与えた。

## 【0389】

図36A及び36Bは、製剤II-Cの製剤の経皮研究の結果を示す。図36Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図36Bは、皮保持としての合計活性成分量を示す。

## 【0390】

実施例35：製剤開発：テルビナフィン製剤II-C

## 【0391】

## 【表62】

製剤開発：テルビナフィン製剤II-C

成分	製剤II-C								
	F111-B	F112-B	F113-B	F114-B	F115-B	F116-B	F117-B	F118-B	F119-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート		10	10	10	10	10	8		10
エタノール	51	42	54	55	39	45	42	44	37
尿素	15	15			15	5	15	15	15
水	14	13	16	20	6	20	13	16	13
ラウリル硫酸Na							2	5	
トウイーン80									5
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10		20	10	10	10	10

表76F111-C=F112-B

表76F111-C=F119-B

## 【0392】

デリバリ-ににおけるチオグリコレート量の影響を試験した(F111-B対F115-B)。

## 【0393】

図37A及び37Bは、製剤II-Cの製剤の経皮研究の結果を示す。図37Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図37Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

## 【0394】

実施例36：テルビナフィン製剤IV-C

10

20

30

40

50

【0395】

【表63】

テルビナフィン製剤IV-C

成分	製剤IV-C								
	F121-B	F122-B	F123-B	F124-B	F125-B	F126-B	F127-B	F128-B	F129-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート	10	10	10	10		10	10		
エタノール	45	50	45	39	50	40	40	50	45
尿素	15	15	15	15	15	15	15	15	15
水	10	10	10	11	10	10	10	10	10
オクチルトリメチルアンモニウムブロマイド				5					
トゥィーン80			5						
クロロ酢酸		5	5						5
ラウリンジエタノールアミン					5				
パンテノール						15			15
ステアリル ラウリレート							5	5	
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)	10			10	10		10	10	

表76 FVI-C=F124-B

【0396】

陽イオン性洗浄剤を含有する製剤F1-Bは、さらにデリバリーの増加を示すように見える(F124-B)。

【0397】

図38A及び38Bは、製剤IV-Cの経皮研究の結果を示す。図38Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。図38Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

30

【0398】

実施例37：テルビナフィン製剤V-C

【0399】

20

10

【表 6 4】

テルビナフィン製剤V-C

成分	製剤V-C								
	F131-B	F132-B	F133-B	F134-B	F135-B	F136-B	F137-B	F138-B	F139-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート	10	10		10	10	10	10	10	15
エタノール	39	44	49	49	37	39	39	44	39
尿素	15	15	15	15	15	15	15	15	15
水	11	11	11	11	13	11	10	15	11
オクチルトリメチルアンモニウムブロマイド	5		5	5					
トゥイーン80					5				
セチルトリメチルアンモニウムブロマイド						5			
亜硝酸ナトリウム							6	6	
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10		10	10	10		10

表76 FVII-C=F136-B

10

20

## 【0400】

F1-Bに非イオン性洗浄剤(F135-B)及び陽イオン性洗浄剤(F136-B)を加えることで、さらに浸透を増強させる。イセチオ酸ナトリウムレベルの増加は、デリバリーも増強する(F132-B対F139-B)。

## 【0401】

図39A及び39Bは、製剤V-Cの経皮研究の結果を示す。図39Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。;図39Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

## 【0402】

実施例38: テルビナフィン製剤V-I-C

30

## 【0403】

【表65】

テルビナフィン製剤VI-C

成分	製剤VI-C								
	F141-B	F142-B	F143-B	F144-B	F145-B	F146-B	F147-B	F148-B	F149-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート	15	10	15	10	15	15	15	10	10
エタノール	34	39	39	39	34	35	30	38	37
尿素	15	15	15	15	15	15	15	15	15
水	11	11	11	11	11	10	10	10	11
オクチルトリメチルアンモニウムブロマイド	5	5					5	5	
トワイーン80				5	5		5		5
トワイーン20						5			
HPCHY117								2	
PVP30									2
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10	10	10	10	10	10	10

表76 FVIIC=F147-B

表76 FIX-C=F149-B

10

20

## 【0404】

データは、ATG/イセチオネート製剤における陽イオン性及び非イオン性洗浄剤の挙動に関する前記研究の結果を確認するものである。

## 【0405】

図40A及び40Bは、製剤VI-Cの経皮研究の結果を示す。図40Aは、経時的な活性成分の浸透を示す。すなわち、図40Bは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

## 【0406】

実施例39：テルビナフィン製剤VIIC

30

## 【0407】

## 【表66】

テルビナフィン製剤VIIC

成分	製剤VIIC								
	F151-B	F152-B	F153-B	F154-B	F155-B	F156-B	F157-B	F158-B	F159-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオネート						10	10	10	
エタノール	15	15	40	32.5	40	42.5	45	20	31
尿素		15	15	15	15	15	15	15	15
水	20	20	20	10	10	7.5	10	10	10
DMSO	55	40	15	32.5	15	5		15	15
プロピレン グリコール								20	20
チオグリコール酸 アンモニウム (60%水溶液)					10	10	10		

40

## 【0408】

DMSO、尿素、及び追加溶媒を含有する製剤は、チオグリコレート系製剤(F157-B)に対するテルビナフィン(F158-B, F159-B)の浸透性を増加させない

50

。DMSO/チオグリコレート製剤は、低浸透だった(F156-B対F157-B)。

【0409】

図41A及び41Bは、製剤VIII-Cの経皮研究の結果を示す。図41Aは1晩の活性成分の浸透量を示す。図41Bは皮保持量としての合計活性成分を示す。

【0410】

実施例40：テルビナфин製剤VIII-C

【0411】

【表67】

テルビナфин製剤VIII-C

成分	製剤VIII-C								
	F161-B	F162-B	F163-B	F164-B	F165-B	F166-B	F167-B	F168-B	F169-B
テルビナфин 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Naイセチオ ネート	10	5	10	5	10	10	5	10	10
エタノール	48	53	45	50	45	39	44	43	43
尿素	10	10	10	10	10	10	10	10	10
水	12	12	12	12	12	12	12	12	12
アンモニウム- チオグリコレート (60%水溶液)	10	10	10	10	10	10	10	10	10
トween 20			3	3		9	9	3	3
トween 80					3				
HPCHY117								2	
オイドラギットL 100									2

表76 FX-C=F163-B

表76 FXI-C=F164-B

表76 FXII-C=F165-B

表76 FXIII-C=F168-B

【0412】

イセチオネートレベルの減少は、浸透性を減少させる(F162-B対F161-B)。しかし、非イオン界面活性剤を加えることで、浸透性は回復する(F162-B対F164-B)。これらの結果は、トween含有製剤において、イセチオネート量の減少が可能であることを示唆している。シックナーも、活性の欠損を伴わずに、含有させることができる。

【0413】

図42A及び42Bは、製剤VIII-Cの経皮研究の結果を示す。図42Aは長時間での活性成分の浸透量を示す。図42Bは皮保持量としての合計活性成分を示す。

【0414】

実施例41：テルビナфин製剤IX-C

【0415】

10

20

30

40

## 【表68】

テルビナフィン製剤IX-C

成分	製剤IX-C								
	F171-B	F172-B	F173-B	F174-B	F175-B	F176-B	F177-B	F178-B	F179-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	47	39	42	38	53	45	48	44	39
水	16	20	16	16	16	20	16	16	20
イセチオネート Na	5	5	10	10	5	5	10	10	5
尿素	10	10	10	10	10	10	10	10	10
トワイーン20	9	9	9	9	3	3	3	3	
乳酸		4		4		4		4	4
トワイーン80									9
グリセリン モノラウレート	3	3	3	3	3	3	3	3	3

表76 FXIV-C=F176-B

## 【0416】

チオグリコレートを含まないが、イセチオネート及び他の成分を含む製剤は若干の浸透(F176-B)を示す。

## 【0417】

図43は、製剤IX-Cの経皮研究の結果を示す。図43は、長時間での活性成分の浸透量を示す。

## 【0418】

実施例42：テルビナフィン製剤X-C

## 【0419】

10

20

【表 6 9】

テルビナフィン製剤 X-C

成分	製剤 X-C				
	F181-B	F182-B	F183-B	F184-B	F40
	部分 A	部分 A			
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	コントロール 2
イセチオネート	10		10		
エタノール	40	42	41	45	
乳酸	4	4	5	5	
メントール		3		3	
尿素	10	10	12	15	
水	10	7			
オイドラギット L 100	2	2	2	2	
カルニチン		5		5	
アセチルカルニチン		5		5	
	部分 B	部分 B			
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10	10	
水	7	7			
乳酸	1	1			
キサンタンガム	0.5	0.5			

表 76 FXV-C=F181-B

表 76 FXVI-C=F183-B

## 【0420】

チオグリコール酸アンモニウムの安定性の増強（色形成の減少）のために、チオグリコレート系製剤を2つの成分、すなわち、(a)活性成分を含有するもの、並びに(b)チオグリコレートゲル及びキサンタンガムを含有するものに分けた。分けていない製剤と比較すると、それらは類似性を示した。しかしながら、色の変化は観察されなかった。

## 【0421】

図44A及び44Bは、製剤X-Cの経皮研究の結果を示す。図44Aは、皮保持量としての合計活性成分を示す。図44Bは、長時間での活性成分の浸透量を示す。

## 【0422】

実施例43：ウシのヒヅメを通過したテルビナフィンの浸透X-I-C

## 【0423】

10

20

30

## 【表 7 0】

ウシのヒヅメを通過したテルビナフィンの浸透 X I - C

成分	製剤 X I - C			
	F191-B	F192-B	F24	F40
テルビナフィン塩酸塩	10	10	コントロール 1	コントロール 2
イセチオネート	10	10		
エタノール	42	40		
尿素	15	15		
水	13	13		
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	10		
HPC (HY117)		2		

表 76 F I V - C = F 191 - B

表 76 F I V - C w/シックナー = F 192 - B

## 【0424】

チオグリコレート製剤中へのシックナーの混入は、ウシのヒヅメを通すテルビナフィンのデリバリーをわずかに増強する。

## 【0425】

図45は、製剤 X I - C の経皮研究の結果を示す。図45は、長時間での活性成分の浸透量を示す。

## 【0426】

実施例44：テルビナフィン爪の切取部吸収実験 X I I - C

## 【0427】

## 【表 7 1】

テルビナフィン爪の切取部吸収実験 X I I - C

成分	製剤 X I I - C		
	F201-B	F202-B	F24
テルビナフィン塩酸塩	10	10	コントロール 1
イセチオン酸ナトリウム	10	10	
エタノール	40	46	
尿素	15	10	
水	13	12	
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	10	
HPC (HY117)	2	2	

表 76 F I V - w/シックナー = F 201 - B

表 75 F X V I I - C - w/シックナー = F 202 - B

## 【0428】

シックナー含有チオグリコレート製剤からの時間依存性の爪保持性は、2 - 4 時間後であっても、コントロール製剤より、はるかに高い。

## 【0429】

図46 A 及び 46 B は、製剤 X I I - C の経皮研究の結果を示す。図46 A 及び 46 B は、商用製剤に対して長時間での活性成分の浸透を示す。

## 【0430】

実施例45：ヒトの死亡爪を通過したテルビナフィン浸透 X I I I - C

## 【0431】

10

20

30

40

## 【表72】

ヒトの死亡爪を通過したテルビナフィン浸透XIII-C

成分	製剤XIII-C	
	F211-B	F24
テルビナフィン塩酸塩	10	コントロール1
イセチオネートN <sub>a</sub>	10	
エタノール	40	
尿素	15	
水	13	
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	
HPC (HY117)	2	

表76 FXVI-C=F211-B

10

## 【0432】

チオグリコレート製剤を含むシックナーは、コントロール製剤より高い浸透と保持を示す。

## 【0433】

図47A-Dは、製剤XIII-Cの経皮研究の結果を示す。図47Aは、有限投与における経時的な活性成分の浸透を示す。図47Cは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図47Bは、無限投与における経時的な活性成分の浸透を示す。図47Dは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

20

## 【0434】

実施例46：ヒトの死亡爪を通過したテルビナフィン浸透XIV-C

## 【0435】

## 【表73】

ヒトの死亡爪を通過したテルビナフィン浸透XIV-C

成分	製剤-XIV-C	
	F221-B	F40
テルビナフィン塩酸塩	10	コントロール2
イセチオネートN <sub>a</sub>	10	
エタノール	46	
尿素	10	
水	12	
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	
HPC (HY117)	2	

表76 FXVI-C=F221-B

30

## 【0436】

有限投与では、シックナー及びチオグリコレート系製剤からのヒトの爪保持及び浸透も、コントロール2より高い。

40

## 【0437】

図48A及び48Bは、製剤XIV-Cの経皮研究の結果を示す。図48Aは、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図48Bは、経時的な活性成分の浸透を示す。

## 【0438】

実施例47：テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透XV-C

## 【0439】

【表74】

テルビナフィン-ウシのヒヅメ浸透XV-C

成分	製剤-XV-C		
	F231-B	F232-B	F40
テルビナフィン塩酸塩	10	10	コントロール2
エタノール	32.5		
酢酸エチル	15		
ジナトリウムココアンフォジアセテート	10		
水	12.5		
乳酸	5		
尿素	10		
メントール	5		
イセチオネートN <sub>a</sub>		10	
エタノール		46	
尿素		10	
水		12	
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)		10	
HPC (HY117)		2	

表76 FXVII-C=F232-B

10

20

## 【0440】

図49A及び49Bは、表73の製剤の経皮研究の結果を示す。図49Aは、皮保持量としての合計活性成分を示す。図42Bは、皮保持量としての長時間での活性成分の浸透量を示す。

## 【0441】

コントロール2 (F40; Lamisil:商標)と比較すると、ジナトリウムココアンフォジアセテート製剤及びチオグリコール酸アンモニウム(ATG)製剤は、いずれも、ウシのヒヅメを通す浸透性が、より高く向上することを示す。ATG製剤は、長期間で、やや高い浸透性(～2×)を示す。早い時間では、浸透性の差異に有意性はない。

30

## 【0442】

実施例48: ATG/カルニチンシャーシ製剤

## 【0443】

【表 75】

## ATG／カルニチンシャーシ製剤

成分	ATG／カルニチンシャーシ製剤						
	F1-B	FII-B	FIII-B	FIV-B	FV-B	FVI-B	FVII-B
テルビナфин塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	55	42	45	45	45	43	43
水	10	8	10	10	10	10	10
尿素		15					
カルニチン	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
アセチルカルニチン	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5	7.5
メントール			5	5		5	5
チオグリコール酸アンモニウム（60%水溶液）	10	10	10	10	10	10	10
乳酸			5		5	5	5
酢酸				5			
フェノール					5		
HPCHY117						2	
PVP-30							2
オイドラギットL100							
キサンタンガム							
グリセリンモノラウレート							
成分	ATG／カルニチンシャーシ製剤 II						
	FVIII-B	FIX-B*	FX-B**	FXI-B	FXII-B	FXIII-B	
テルビナфин塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	43	42	42	60	55	57	
水	10	17	17	15	15	15	
尿素					5		
カルニチン	7.5	5	5	5	5	5	
アセチルカルニチン	7.5	5	5	5	5	5	
メントール	5	3	3				
チオグリコール酸アンモニウム（60%水溶液）	10	10	10				
乳酸	5	5	5	5	5	5	
酢酸							
フェノール							
HPCHY117							
PVP-30							
オイドラギットL100	2	2	2				
キサンタンガム		1	1				
グリセリンモノラウレート							3

\*、\*\*製剤は2つの成分に分ける。すなわち、（1）活性成分含有のもの；（2）チオグリコール酸アンモニウム（60%水溶液の部分として）。

\*\*製剤は、追加のメタ重亜硫酸塩を含む。

## 【0444】

特に断らない限り、本明細書に記載の全ての予備的実験は、モデル皮膜として脱皮したヘビ皮を用いて行った。最終研究は、ウシのヒヅメ及びヒトの死亡爪で行った。

## 【0445】

ある実施態様において、本発明は、表75にリストした製剤に関し、表75に記載の各成分を含むか、各成分から本質的になるか、又は、各成分からなる製剤を提供する。例え

ば、本発明は、10%テルビナフィン塩酸塩；55%エタノール；10%水；7.5%カルニチン；7.5%アセチルカルニチン；及び10%の60%チオグリコール酸アンモニウム水溶液を含むか、から本質的になるか、又はからなる製剤I-Bを提供する。

【0446】

実施例49：ATG/イセチオネートシャーシ

【0447】

【表76】

ATG/イセチオネートシャーシ

成分	ATG/イセチオネートシャーシ製剤								
	FI-C	FII-C	FIII-C	FIV-C	FV-C	FVI-C	FVII-C	FVIII-C	FIX-C
テルビナフィン塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	40	40	39	42	37	39	39	30	37
水	14	14	20	13	13	11	11	10	11
D C A M	15	15							
尿素	15	15	15	15	15	15	15	15	15
イセチオニ酸ナトリウム			10	10	10	10	10	15	10
チオグリコール酸カリウム	6		6						
チオグリコール酸アンモニウム(60%水溶液)		6		10	10	10	10	10	10
トウィーン80					5			5	5
オクチルトリメチルアンモニウムプロマイド						5		5	
セチルトリメチルアンモニウムプロマイド							5		
P V P 3 0									2
トウィーン20									
H P C H Y 1 1 7									
乳酸									
オイドラギットL100									
キサンタンガム									
グリセリンモノラウレート									

\* 製剤は2つの成分に分ける。すなわち(1)活性成分；(2)チオグリコール酸アンモニウム(60%水溶液の部分として)。

10

20

30

成分	A T G / イセチオネートシャーシ製剤							
	FX-C	FXI-C	FXII-C	FXIII-C	FXIV-C	FXV-C*	FXVI-C	FXVII-C
テルビナфин塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10
エタノール	45	50	45	43	45	39.5	41	46
水	12	12	12	12	20	13	12	12
D C A M								
尿素	10	10	10	10	10	10	10	10
イセチオン酸ナトリウム	10	5	10	10	5	10	10	10
チオグリコール酸 カリウム								
チオグリコール酸アンモニウム (60%水溶液)	10	10	10	10		10	10	10
トワイーン80			3	3				
オクチルトリメチル アンモニウムプロマイド								
セチルトリメチル アンモニウムプロマイド								
P V P 30								
トワイーン20	3	3			3			
H P C H Y 1 1 7				2				2
乳酸					4	5	5	
オイドラギットL100						2	2	
キサンタンガム						0.5		
グリセリンモノラウレート					3			

\* 製剤は2つの成分に分ける。すなわち(1)活性成分；(2)チオグリコール酸アンモニウム(60%水溶液の部分として)。

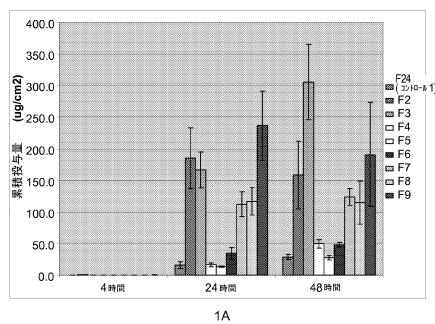
#### 【0448】

ある実施態様では、本発明は、表76にリストした製剤に関し、表76に記載した各成分を含むか、各成分から本質的になるか、又は、各成分からなる製剤を提供する。例えば、本発明は、10%テルビナфин塩酸塩；40%エタノール；14%水；15%D C A M；15%尿素；及び6%ナトリウムチオグリコレートを含むか、から本質的になるか、又は、からなる製剤I-Cを提供する。

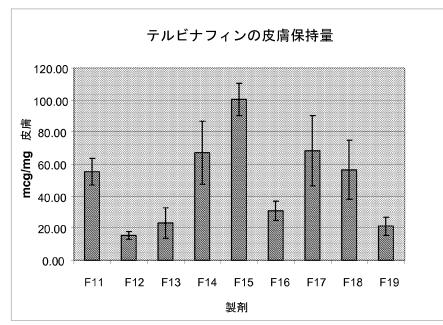
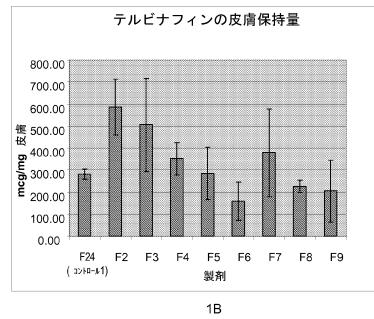
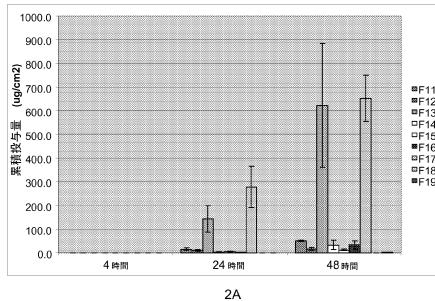
#### 【0449】

本明細書で引用した全ての刊行物及び特許出願は、個々のそれぞれの刊行物及び特許出願が、参考として具体的に又は各別に挿入されるべきものとして示されているものとして、本明細書に参考文献として含まれる。前記の本発明は、理解を明確化する目的で、実例及び実施例によって、若干詳細に説明したが、当業者は、添付の特許請求の範囲の精神及び記載範囲から逸脱しない限り、本発明の前記教示に沿って、修正や変更が可能であることを正当に理解するものと考える。

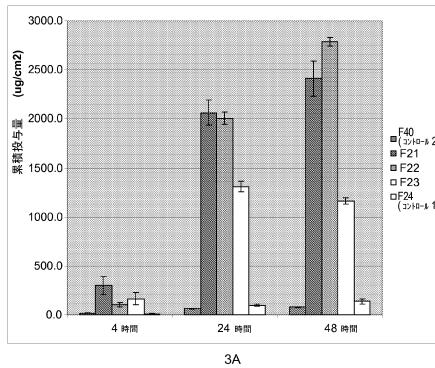
【図1】



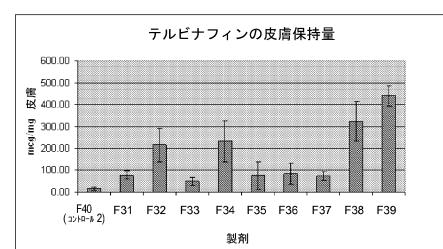
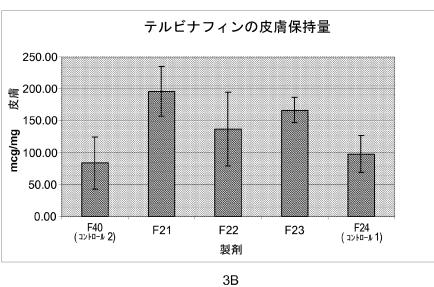
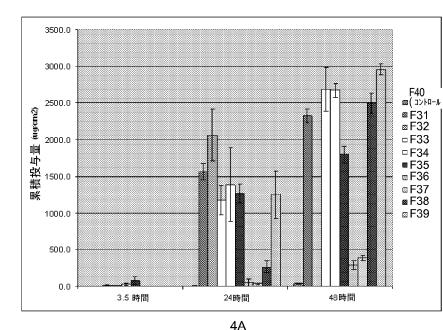
【図2】



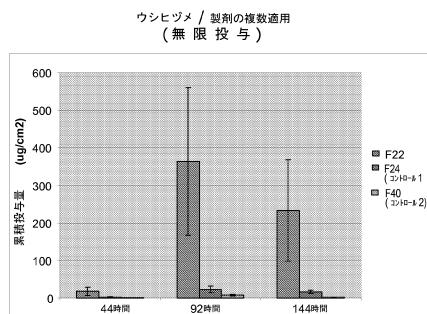
【図3】



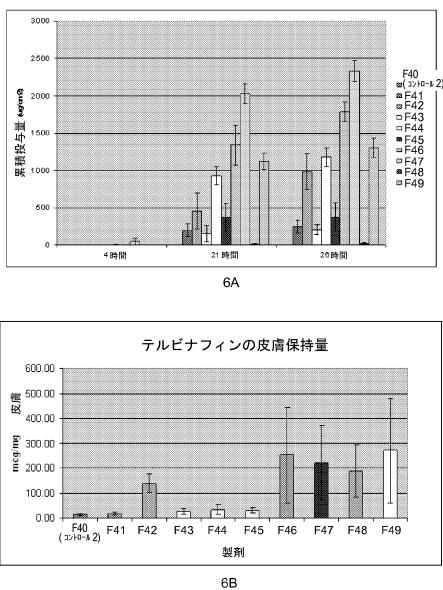
【図4】



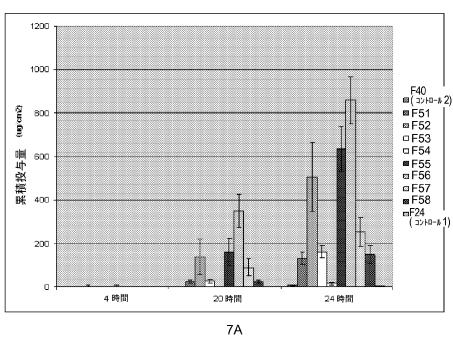
【図5】



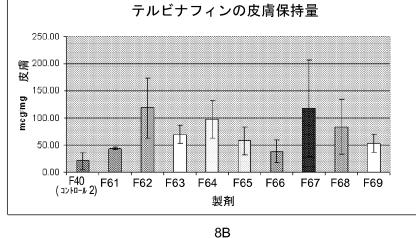
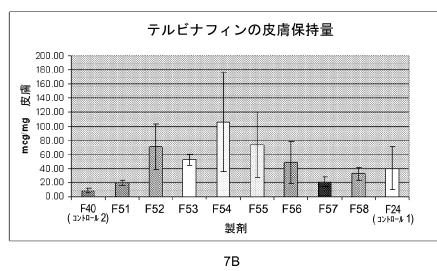
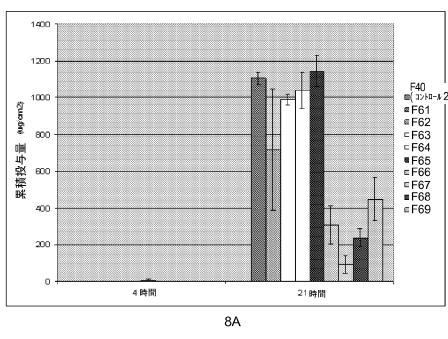
【図6】



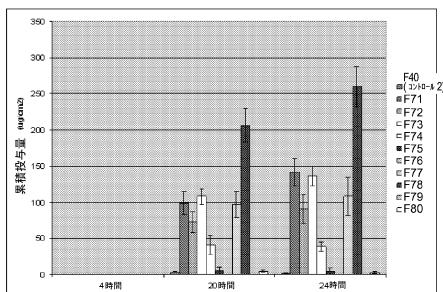
【図7】



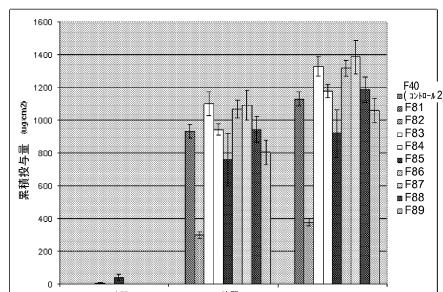
【図8】



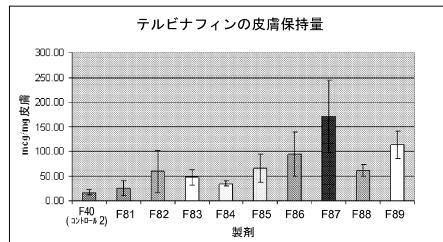
【図9】



【図10】

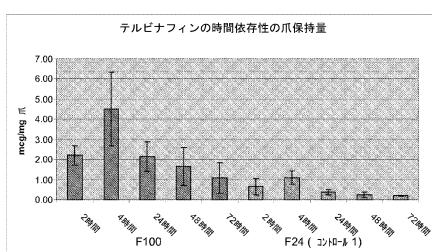


10A

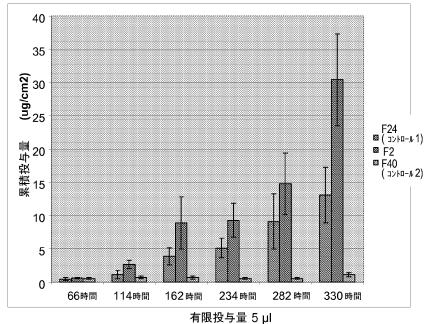


10B

【図11】

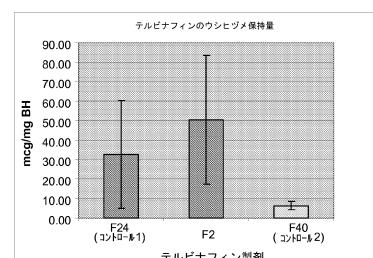
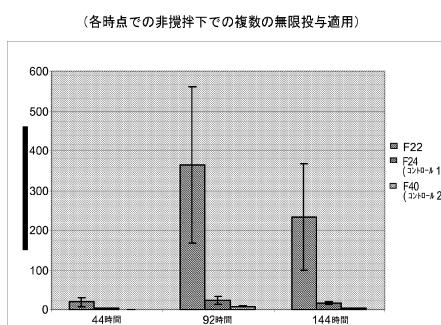


【図13】



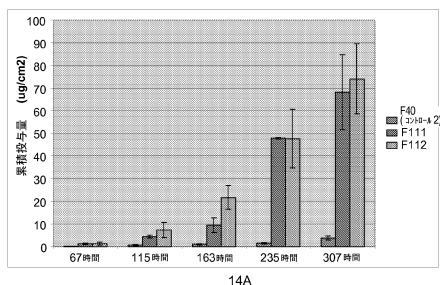
13A

【図12】

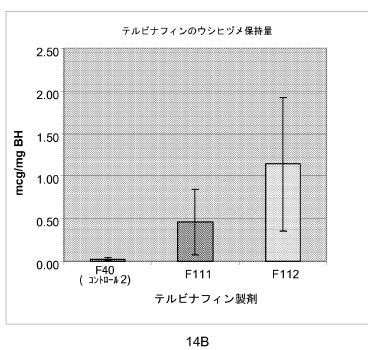


13B

【図14】

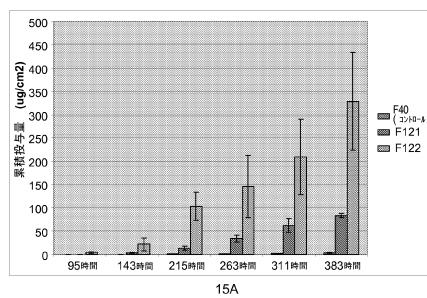


14A

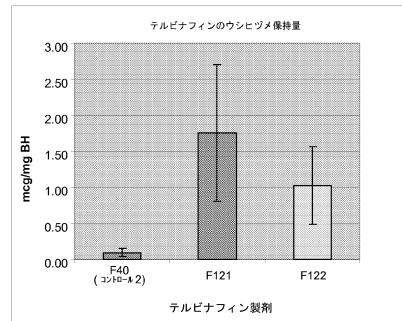


14B

【図15】

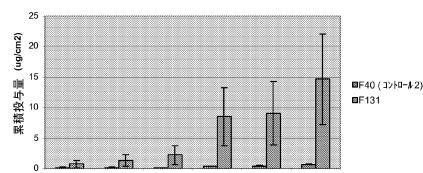


15A

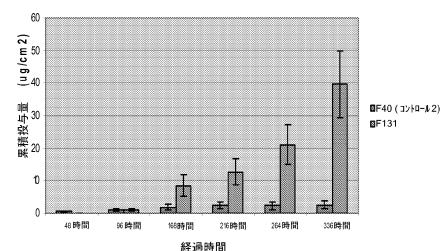


15B

【図16】

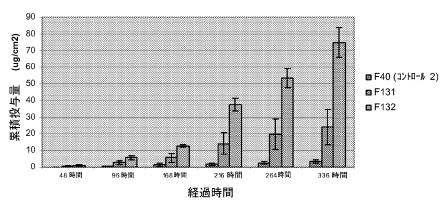


16A

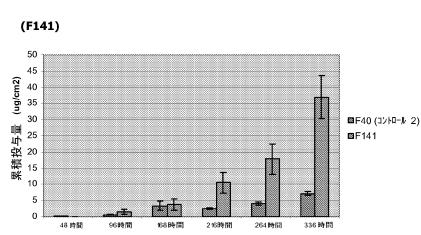


16B

【図17】

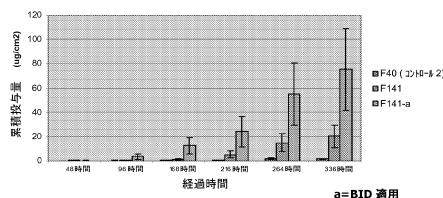


17A



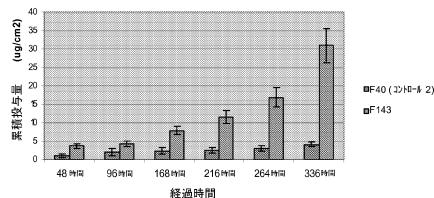
17B

【図18】

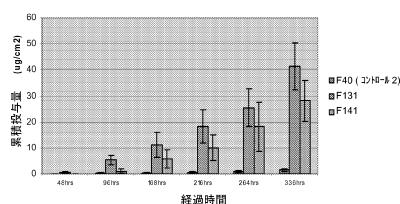


18A

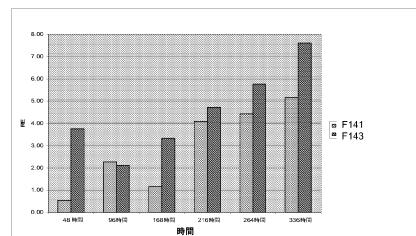
【図19】



19A

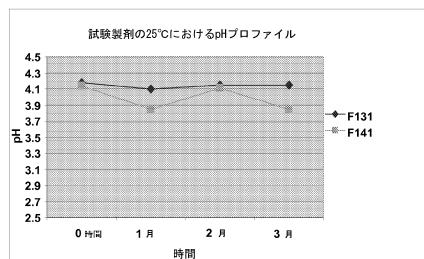


18B

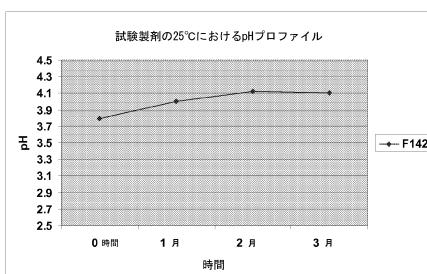


19B

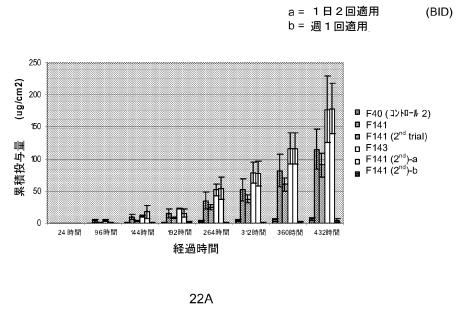
【図20】



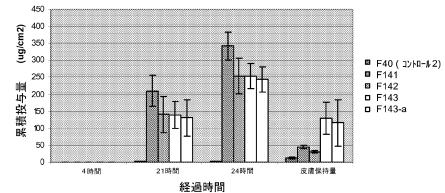
【図21】



【図22】

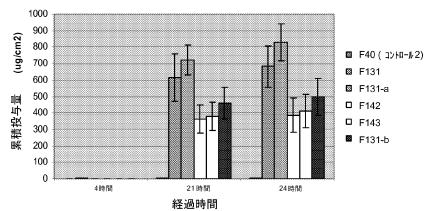


22A

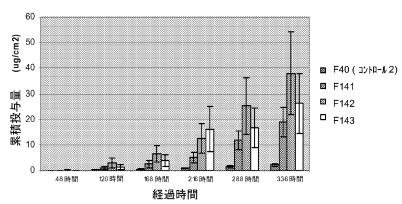


22B

【図23】

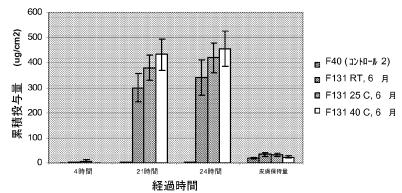


23A

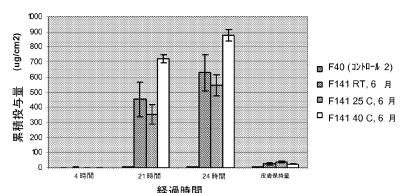


23B

【図24】



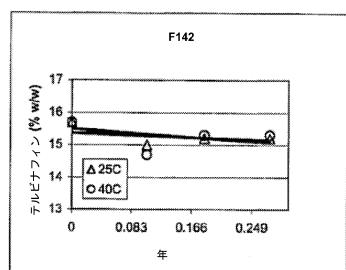
24A



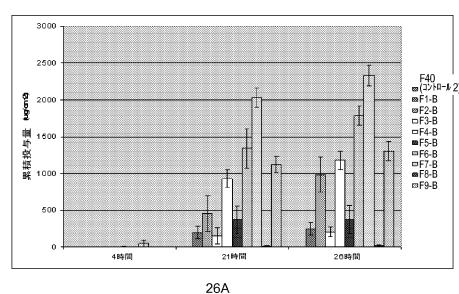
24B

【図25】

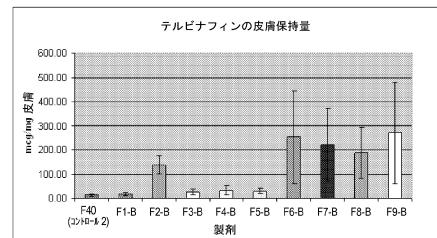
F142のテルビナフィン含有の25°Cと40°Cにおける比較



【図26】

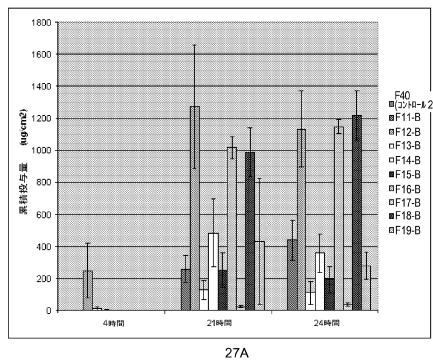


26A

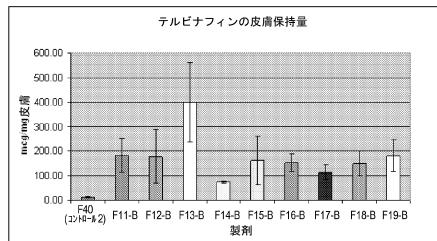


26B

【図27】

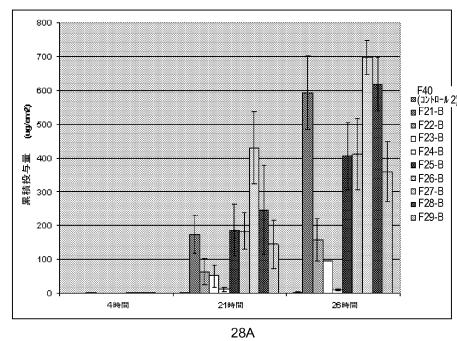


27A

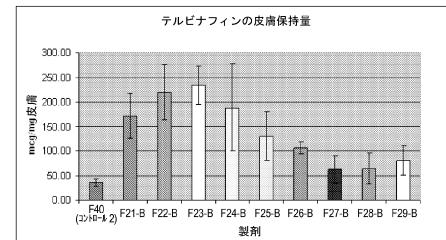


27B

【図28】

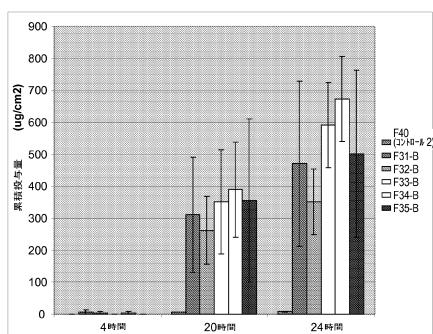


28A

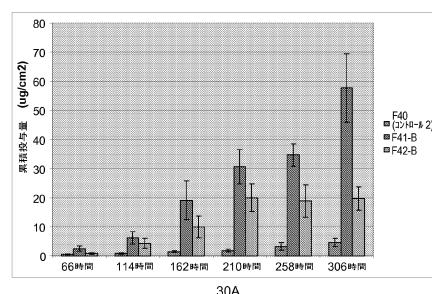


28B

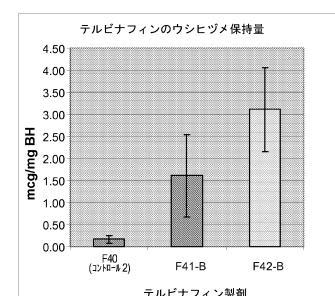
【図29】



【図30】

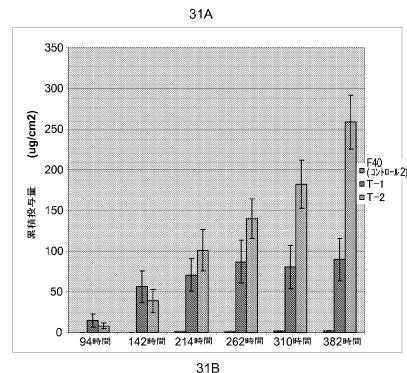
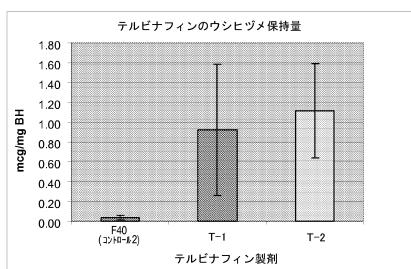


30A

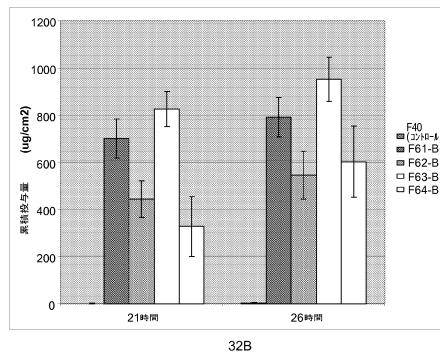
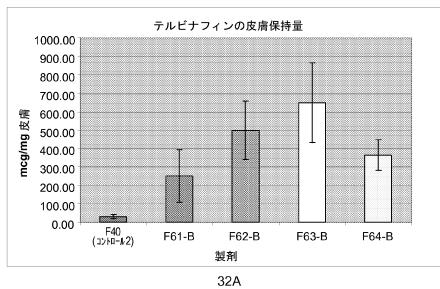


30B

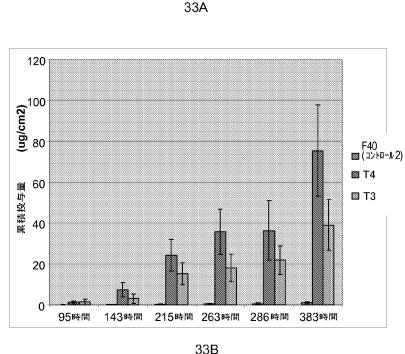
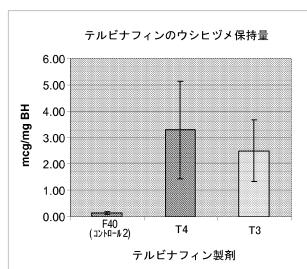
【図31】



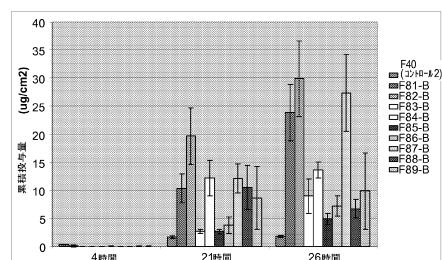
【図32】



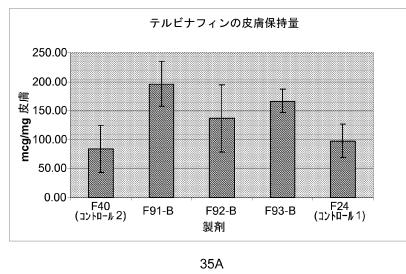
【図33】



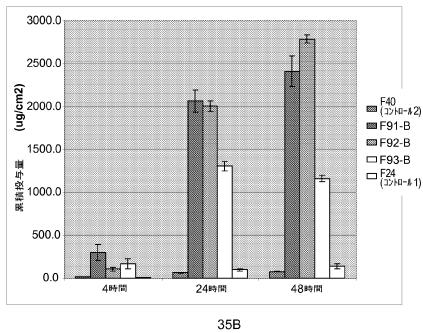
【図34】



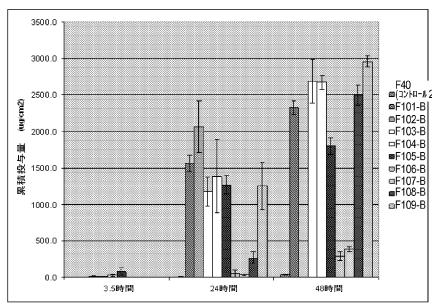
【図35】



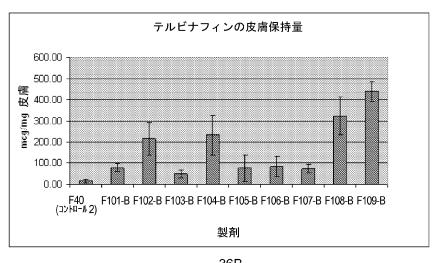
35A



35B

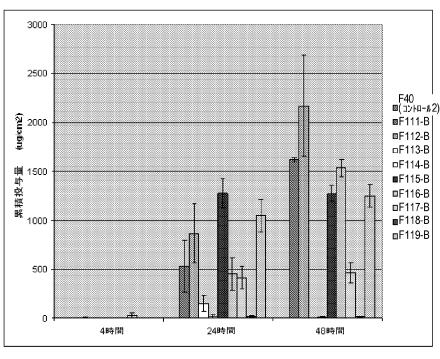


36A

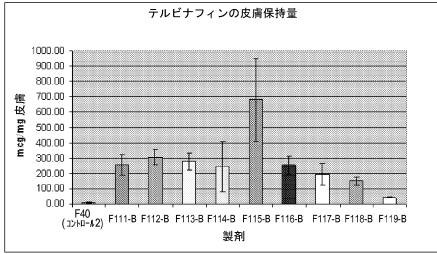


36B

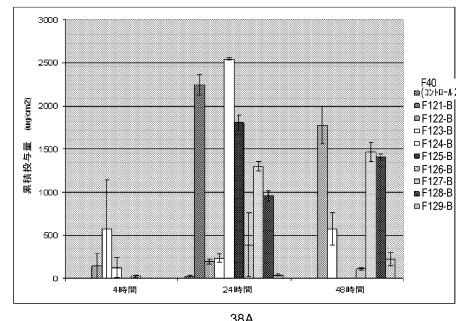
【図37】



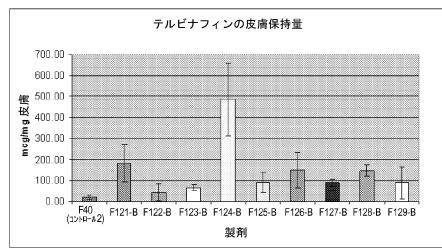
37A



37B

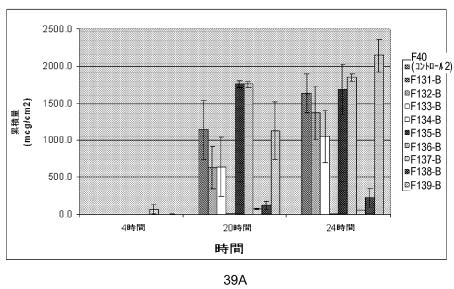


38A

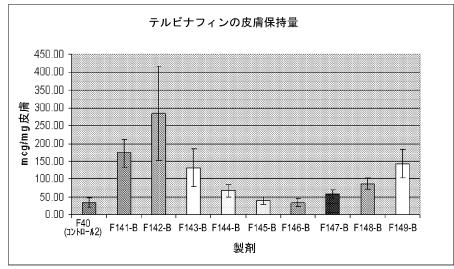
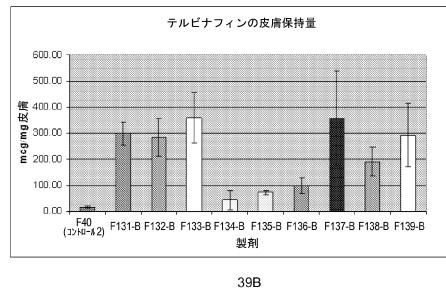
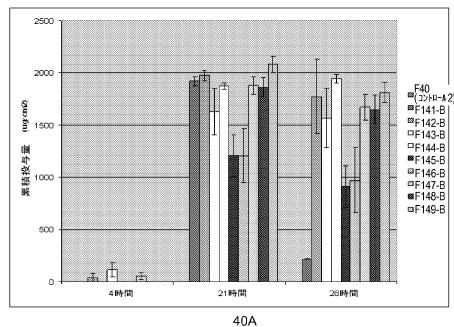


38B

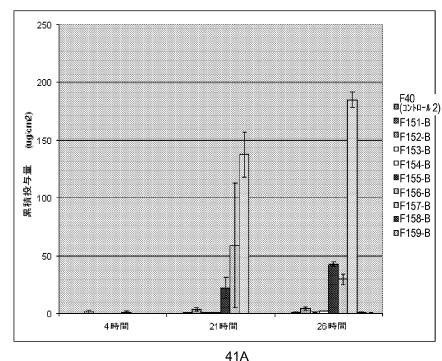
【図39】



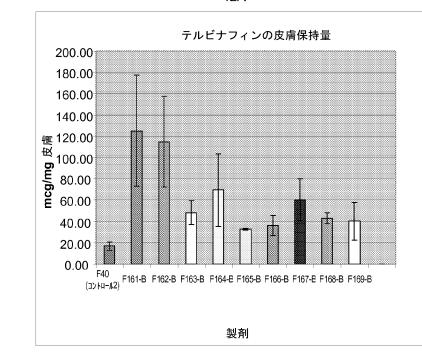
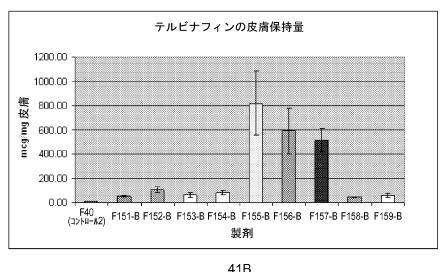
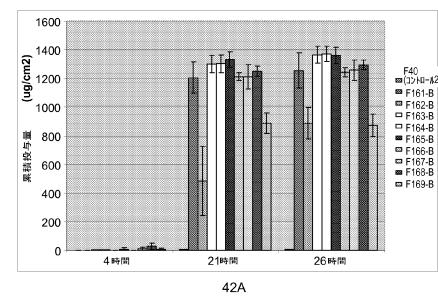
【図40】



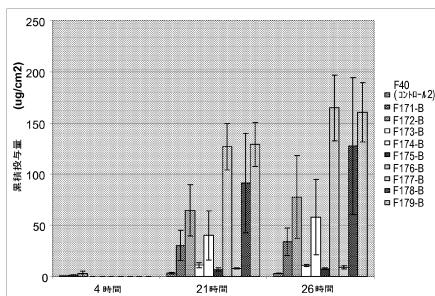
【図41】



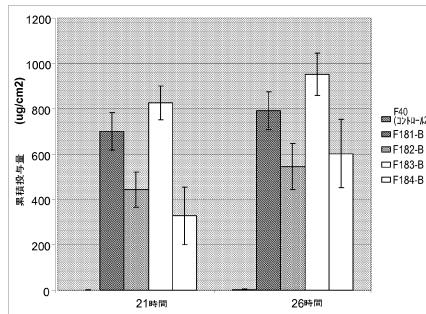
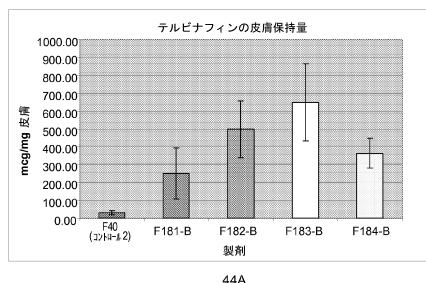
【図42】



【図43】

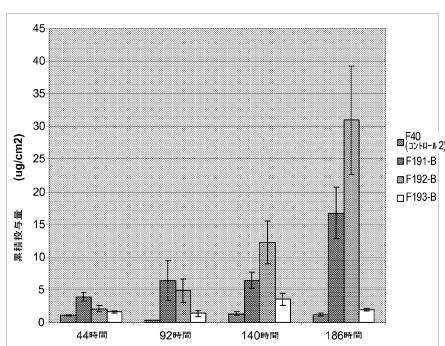


【図44】



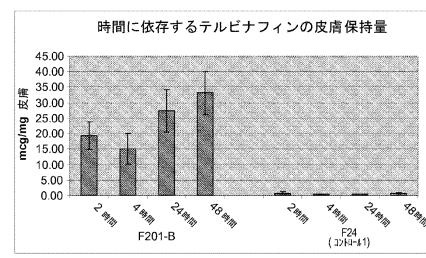
44B

【図45】



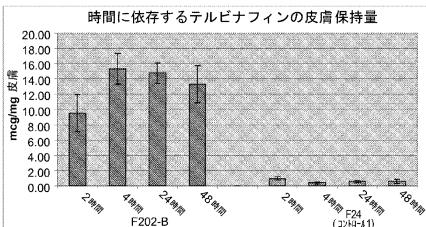
【図46】

## 実験 I:



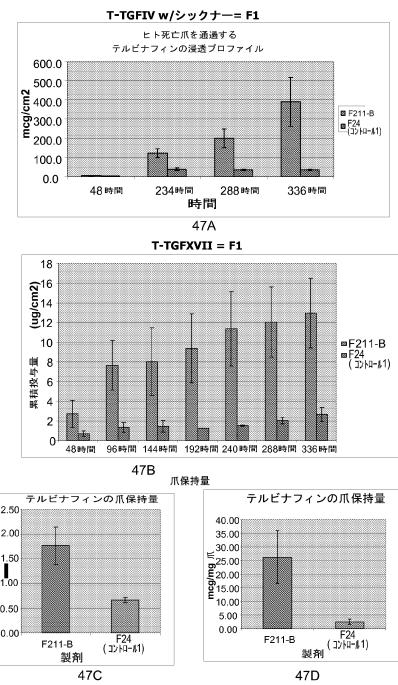
46A

## 実験 II:

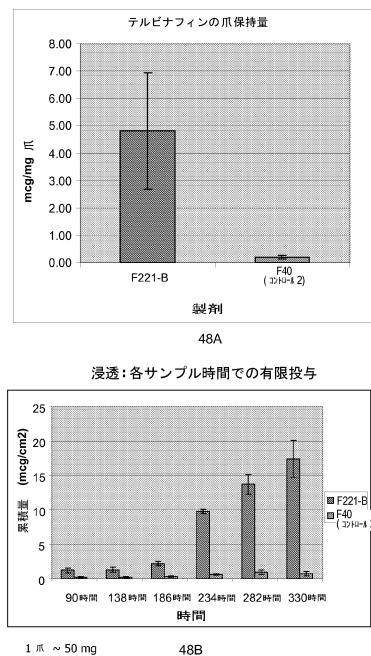


46B

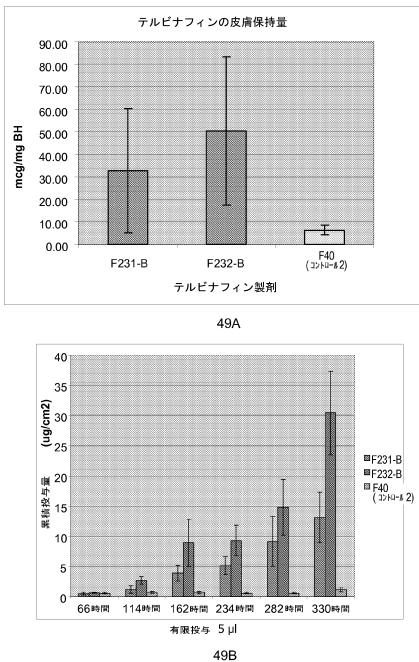
【図47】



【図48】



【図49】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	47/12	(2006.01) A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	47/10	(2006.01) A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/18	(2006.01) A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/38	(2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	47/14	(2006.01) A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	47/20	(2006.01) A 6 1 K 47/20
A 6 1 K	47/36	(2006.01) A 6 1 K 47/36

(72)発明者 ブユクティムキン ナディア

アメリカ合衆国, 92130 カリフォルニア州, サンディエゴ, #105, カーメル クリーク  
ロード 11772

(72)発明者 シン ジャガト

カナダ, M1C 4V7 オンタリオ州, スカーバロー, グローバー ドライブ 64

(72)発明者 ニューサム ジョン エム.

アメリカ合衆国, 92037-7528 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, フォーウォード スト  
リート 528

(72)発明者 キング - スミス ドミニク

アメリカ合衆国, 92122 カリフォルニア州, サンディエゴ, ソダーブロム アベニュー 2  
597

(72)発明者 キサク エドワード

アメリカ合衆国, 92109 カリフォルニア州, サンディエゴ, アパートメント ビー, ベイサ  
イド レーン 3525

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 特表2005-501885(JP, A)

特表2006-520800(JP, A)

特表2009-540019(JP, A)

特表2011-529038(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00

A 6 1 K 9/00

A 6 1 K 47/00

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )