

(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 I

A 6 1 K	31/137	(2006. 01)	A 6 1 K	31/137
A 6 1 P	31/10	(2006. 01)	A 6 1 P	31/10
A 6 1 P	33/14	(2006. 01)	A 6 1 P	33/14
A 6 1 K	9/08	(2006. 01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K	9/06	(2006. 01)	A 6 1 K	9/06

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) 国際出願番号 PCT/US2010/061940
 (87) 国際公開番号 W02011/079234
 (87) 国際公開日 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
 Nuvo Research Inc.
 カナダ, L4T4H4 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 ブユクティムキン 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】 高浸透性テルピナフィン製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

テルピ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

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】

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

【請求項 3】

テルピ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】

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。

【請求項 10】

更に、シッケナーを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の製剤。

【請求項 11】

前記シッケナー 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。

【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】

前記シッケナーが、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】

テルピ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。

【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

10

20

30

40

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、毛癬白癬菌 (*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・フロコッサム (*Epidermophyton floccosum*)、紫色白癬菌 (*Trichophyton violaceum*)、マイクロスポルム・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・ヴェルコッサム (*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 (*Neoscytalidium*) [これは、サイタリジウム (*Scytalidium*) としても知られている]、スコプラリオプシス属 (*Scopulariopsis*)、アスペルギルス属 (*Aspergillus*)、フザリウム属 (*Fusarium*)、アクレモニウム属 (*Acremonium*)、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。

【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、爪の下面に広がるのと同時に、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。

【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; Tosti, 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)。

【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

10

20

30

40

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、テルピ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、以下を参照：http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020980s0051b1.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、

テルピ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

20

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】

30

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、

テルピ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；

40

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

【 0 0 1 5 】

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。

【 0 0 1 6 】

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。

【 0 0 1 7 】

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。

【 0 0 1 8 】

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。

【 0 0 1 9 】

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。

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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】

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

【図 1】図 1 A 及び図 1 B 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 1 A 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 1 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 2 4 】

【図 2】図 2 A 及び図 2 B 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 2 A 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 2 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 2 5 】

【図 3】図 3 A 及び図 3 B 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 3 A 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 3 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 2 6 】

【図 4】図 4 A 及び図 4 B 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

10

20

30

40

50

。図 4 A は、3 . 5 時間、2 4 時間、及び 4 8 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 4 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 2 7 】

【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、4 4 時間、9 2 時間、及び 1 4 4 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。

【 0 0 2 8 】

【図 6】図 6 A 及び図 6 B 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 6 A は、4 時間、2 1 時間、及び 2 6 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 6 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

10

【 0 0 2 9 】

【図 7】図 7 A 及び図 7 B 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 7 A は、4 時間、2 0 時間、及び 2 4 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 7 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 3 0 】

【図 8】図 8 A 及び図 8 B 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 8 A は、4 時間及び 2 1 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 8 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 3 1 】

【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、2 0 時間、及び 2 4 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。

20

【 0 0 3 2 】

【図 1 0】図 1 0 A 及び図 1 0 B は、表 1 0 の製剤について、脱皮ヘビ皮の浸透研究の結果を示す。図 1 0 A は、4 時間、2 0 時間及び 2 4 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 1 0 B は、活性成分の合計ヘビ皮保持量を示す。

【 0 0 3 3 】

【図 1 1】図 1 1 は、表 1 1 の製剤について、ヒトの爪保持研究の結果を示す。

【 0 0 3 4 】

【図 1 2】図 1 2 は、表 1 2 の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図 1 2 は、4 4 時間、9 2 時間及び 1 4 4 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

【 0 0 3 5 】

【図 1 3】図 1 3 A 及び図 1 3 B は、表 1 3 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 1 3 A は、6 6 時間、1 1 4 時間、1 6 2 時間、2 3 4 時間、2 8 2 時間、及び 3 3 0 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 1 3 B は、活性成分の合計ウシヒヅメ保持量を示す。

【 0 0 3 6 】

【図 1 4】図 1 4 A 及び図 1 4 B は、表 1 4 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 1 4 A は、6 7 時間、1 1 5 時間、1 6 3 時間、2 3 5 時間、及び 3 0 7 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 1 4 B は、活性成分の合計ウシヒヅメ保持量を示す。

40

【 0 0 3 7 】

【図 1 5】図 1 5 A 及び図 1 5 B は、表 1 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 1 5 A は、9 5 時間、1 4 3 時間、2 1 5 時間、2 6 3 時間、3 1 1 時間、及び 3 8 3 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 1 5 B は、活性成分の合計ウシヒヅメ保持量を示す。

【 0 0 3 8 】

【図 1 6】図 1 6 A 及び図 1 6 B は、F 1 3 1 (表 1 8 、 1 9 及び 2 0) の製剤について、浸透研究の結果を示す。

【 0 0 3 9 】

50

【図 17】図 17 A 及び図 17 B は、F 1 3 2、1 3 3、及び 1 4 1 について、浸透研究の結果を示す。図 17 A は F 1 3 2 及び F 1 3 3 (表 2 1) の結果を示す。図 17 B は F 1 4 1 (表 2 3) の結果を示す。

【0040】

【図 18】図 18 A 及び図 18 B は、F 1 3 1、及び 1 4 1 について、浸透研究の結果を示す。図 18 A は F 1 4 1 (表 2 4) の 1 日 2 回 (B I D) 適用における浸透結果を示す。図 18 B は F 1 3 1 及び F 1 4 1 (表 2 5) の比較を示す。

【0041】

【図 19】図 19 A 及び図 19 B は、F 1 4 1、及び 1 4 3 について、浸透研究の結果を示す。図 19 A は F 1 4 3 (表 2 6) における死亡爪浸透結果を示す。図 19 B は F 4 0 (コントロール 2) (表 2 7) と F 1 4 3 及び F 1 4 1 の比較を示す。

10

【0042】

【図 20】図 20 は、2 5 (表 2 9) での F 1 4 1、及び 1 3 1 における 3 ヶ月 p H 安定性プロファイルを示す。

【0043】

【図 21】図 21 は、2 5 (表 3 0) での F 1 4 2 における 3 ヶ月 p H 安定性プロファイルを示す。

【0044】

【図 22】図 22 A - B は F 1 4 1、F 1 4 2、及び 1 4 3 についての浸透研究の結果を示す。図 22 A は F 1 4 1 及び F 1 4 3 (表 3 3) における浸透結果を示す。図 22 B は F 1 4 1、F 1 4 2、及び 1 4 3 (表 3 4) での脱皮ヘビ皮の浸透結果を示す。

20

【0045】

【図 23】図 23 A - B は F 1 3 1 - 1 3 3 及び F 1 4 1 - F 1 4 3 についての浸透研究の結果を示す。図 23 A は F 1 3 1、F 1 3 2、及び F 1 3 3 (表 3 5) における脱皮ヘビ皮の浸透結果を示す。図 23 B は F 1 4 1、F 1 4 2、及び F 1 4 3 (表 3 6) における死亡爪の浸透結果を示す。

【0046】

【図 24】図 24 A - B は安定性試験後の F 1 3 1 及び F 1 4 1 における浸透実験の結果を示す。図 24 A は F 1 3 1 (表 3 7、3 9、及び 4 0) における結果を示す。図 24 B は F 1 4 1 (表 3 8、4 1 及び 4 2) における結果を示す。

30

【0047】

【図 25】図 25 は、経時的に F 1 4 2 において測定したテルピナフィン含量を示す (表 4 7 及び 4 8)。

【0048】

【図 26】図 26 A 及び図 26 B は、I - B (表 5 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 26 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 26 B はヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【0049】

【図 27】図 27 A 及び図 27 B は、I I - B (表 5 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 27 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 27 B はヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

40

【0050】

【図 28】図 28 A 及び図 28 B は、I I I - B (表 5 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 28 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 28 B 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、I V - B (表 5 4) 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 30 A 及び図 30 B は、V - B (表 5 5) の製剤について、ウシのヒツメ浸

50

透研究の結果を示す。図 3 0 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 0 B はウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 5 3 】

【図 3 1】図 3 1 A 及び図 3 1 B は、V I - B (表 5 6) の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図 3 1 A は、ウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。図 3 1 B は経時的な活性成分の浸透を示す。

【 0 0 5 4 】

【図 3 2】図 3 2 A 及び図 3 2 B は、V I I - B (表 5 7) の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図 3 1 A は、ウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。図 3 1 B は経時的な活性成分の浸透を示す。

10

【 0 0 5 5 】

【図 3 3】図 3 3 A 及び図 3 3 B は、V I I I - B (表 5 8) の製剤について、ウシのヒヅメ浸透研究の結果を示す。図 3 3 A は、ウシのヒヅメ保持値として合計活性成分を示す。図 3 3 B は経時的な活性成分の浸透を示す。

【 0 0 5 6 】

【図 3 4】図 3 4 は、I X - B (表 5 9) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 3 4 は経時的な活性成分の浸透を示す。

【 0 0 5 7 】

【図 3 5】図 3 5 A 及び図 3 5 B は、I - C (表 6 0) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 3 5 A は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。図 3 5 B は経時的な活性成分の浸透を示す。

20

【 0 0 5 8 】

【図 3 6】図 3 6 A 及び図 3 6 B は、I I - C (表 6 1) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 3 6 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 6 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 5 9 】

【図 3 7】図 3 7 A 及び図 3 7 B は、I I I - C (表 6 2) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 3 7 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 7 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 6 0 】

30

【図 3 8】図 3 8 A 及び図 3 8 B は、I V - C (表 6 3) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 3 8 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 8 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 6 1 】

【図 3 9】図 3 9 A 及び図 3 9 B は、V - C (表 6 4) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 3 9 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 9 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 6 2 】

【図 4 0】図 4 0 A 及び図 4 0 B は、V I - C (表 6 5) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 4 0 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 4 0 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

40

【 0 0 6 3 】

【図 4 1】図 4 1 A 及び図 4 1 B は、V I I - C (表 6 6) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 4 1 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 4 1 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 6 4 】

【図 4 2】図 4 2 A 及び図 4 2 B は、V I I I - C (表 6 7) の製剤について、脱皮ヘビ皮浸透研究の結果を示す。図 4 2 A は経時的な活性成分の浸透を示す。図 4 2 B は、ヘビ皮保持値として合計活性成分を示す。

【 0 0 6 5 】

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、an)、又は、前記(the)は1つのメンバーだけでなく、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。

【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。

40

【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（e n t i t y）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。

【 0 0 8 3 】

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。

【 0 0 8 4 】

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

【 0 0 8 5 】

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、カブロン酸、及びカプリル酸を挙げることができる。

20

【 0 0 8 6 】

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。

【 0 0 8 7 】

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しすることができる。

30

【 0 0 8 8 】

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。

【 0 0 8 9 】

本明細書において、「経皮」（t r a n s d e r m a l）は、皮膚を通して発生するプロセスを含む。「経皮」（p e r c u t a n e o u s）及び「経皮」（t r a n s c u t a n e o u s）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」（t r a n s d e r m a l）は、「経皮」（e p i c u t a n e o u s）を含むこともできる。

40

【 0 0 9 0 】

本明細書において、「経皮（t r a n s d e r m a l）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（t r a n s d e r m a l）適用」は、経皮（e p i c u t a n e o u s）適用も含むことができる。

【 0 0 9 1 】

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、最小の全体的吸収を伴って、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、疾病の発生を阻止し、疾病が広がることを抑制し、疾病の症状を軽減し、疾病の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、減殺する）、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、ココアンフォグリネート）、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ンフォアセテート、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アセテート、ジカリウムココアンフォアセテート、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、「uL」は、「μL」又は「マイクロリットル」である。

【0097】

単位「w/w」又は「wt/wt」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】

II. 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。

【 0 1 0 0 】

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。

【 0 1 0 1 】

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。

【 0 1 0 2 】

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。

【 0 1 0 3 】

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、十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。

【 0 1 0 4 】

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、イミダゾ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、ピフォナゾール、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、ポリコナゾール、テルコナゾール、イサブコナゾール、ラブコナゾール、及びボサコナゾール；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、テルピナフィン、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、テルピナフィン、又は薬学的に許容可能なその塩（例えば、テルピナフィン塩酸塩）である。

10

【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ノ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。

20

【0108】

更に別の好ましい観点では、前記製剤は、テルピ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。

30

【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、テルピ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。

40

【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。

50

【 0 1 1 3 】

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、 α -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- α -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、又はナトリウムカプ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シ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。

10

【 0 1 1 4 】

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。

20

【 0 1 1 5 】

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。

【 0 1 1 6 】

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。

30

【 0 1 1 7 】

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。

【 0 1 1 8 】

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、カプリル酸、カプロン酸など、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、カプリル酸である。

40

【 0 1 1 9 】

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。

50

【 0 1 2 0 】

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 % ~ 1 2 % (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 % ~ 1 0 % (w / w) 及び、更に、更に好ましくは、約 4、5 又は 6 % (w / w) の量で含む。

【 0 1 2 1 】

更に別の観点では、組成物は、短鎖カルボン酸を、約 5 % ~ 1 5 % (w / w)、例えば、約 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 又は 1 5 % [例えば約 1 0 % (w / w)] の量で含む。

10

【 0 1 2 2 】

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、C₁ ~ C₆ 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。

【 0 1 2 3 】

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 1 0 % ~ 6 0 % (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 1 0、1 5、2 0、2 2、2 3、2 5、3 0、3 2、3 3、3 5、3 6、4 0、4 1、4 2、4 5、5 0、5 5、又は 6 0 % (w / w) を含む。更に好ましくは、組成物は低級アルコール約 2 0 % ~ 5 0 % (w / w)、例えば、約 2 0、2 2、2 3、2 5、3 0、3 2、3 3、3 5、3 6、3 9、4 0、4 1、4 2、4 5、又は 5 0 % を含有する。更に好ましくは、組成物は、低級アルコール約 2 0 ~ 2 5 %、約 2 2 . 5 ~ 3 0 %、約 2 0 ~ 3 6 %、約 3 0 ~ 4 5 %、約 3 0 ~ 4 0 %、約 3 2 . 5 ~ 3 9 . 5 %、約 3 5 ~ 5 0 %、約 3 9 ~ 5 0 %、約 3 9 ~ 4 5 %、又は約 4 1 . 7 ~ 5 0 % (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 2 2、2 2 . 5、2 3、2 5、3 0、3 2、3 2 . 5、3 3、3 5、3 5 . 5、3 6、3 9、3 9 . 5、4 0、4 1、4 1 . 7、4 2、又は 5 0 % (w / w) を含有する。

20

30

【 0 1 2 4 】

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 3 5 % ~ 6 5 % (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、1 0、1 0 . 5、1 1、1 1 . 5、1 2、1 4、1 5、2 0、2 5、3 0、3 1、3 1 . 5、3 2、3 2 . 5、3 3、3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 4 . 5、4 5、4 6、4 6 . 5、4 7、4 7 . 5、4 8、4 8 . 5、4 9、4 9 . 5、5 0、5 0 . 5、5 1、5 1 . 5、5 2、5 2 . 5、5 3、5 3 . 5、5 4、5 4 . 5、5 5、5 5 . 5、5 6、5 6 . 5、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、又は 7 5 % (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 3 5、3 6、3 7、3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 4 . 5、4 5、4 6、4 6 . 5、4 7、4 7 . 5、4 8、4 8 . 5、4 9、4 9 . 5、5 0、5 0 . 5、5 1、5 1 . 5、5 2、5 2 . 5、5 3、5 3 . 5、5 4、5 4 . 5、5 5、5 5 . 5、5 6、5 6 . 5、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、6 2、6 3、6 4、6 5、6 6、6 7、6 8、6 9、7 0、7 1、7 2、7 3、7 4、又は 7 5 % (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 3 8、3 9、4 0、4 1、4 2、4 3、4 4、4 4 . 5、4 5、4 6、4 6 . 5、4 7、4 7 . 5、4 8、4 8 . 5、4 9、4 9 . 5、5 0、5 0 . 5、5 1、5 1 . 5、5 2、5 2 . 5、5 3、5 3 . 5、5 4、5 4 . 5、5 5、5 5 . 5、5 6、5 6 . 5、5 7、5 8、5 9、6 0、6 1、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、ヘキサジオール、オクタンジオール、ネオペンチルグリコール、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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

【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

50

液 60% の 10%) である。

【0131】

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。

10

【0132】

別の観点では、角質溶解剤は、約 0.01% ~ 25% (w/w) ; 好ましくは、約 0.5% ~ 20% まで ; 及び更に好ましくは、約 1% ~ 20% で存在する。

【0133】

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 10% ~ 20% (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 25%、30% 又は 35% (w/w)] 場合であっても、尿素は、好ましくは、組成物の約 10% ~ 約 20% 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 15% (w/w) の量で存在する。

20

【0134】

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% ~ 15% (w/w) 、又は約 5% ~ 11% (w/w) の量で存在する。

【0135】

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 10% (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 0.01% ~ 25% (w/w) の量で存在する。 ; 好ましくは、約 0.5% ~ 20% ; 及び更に好ましくは、約 1% ~ 20% である。

30

【0136】

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、プレゴン、プレゴール、イソプレゴール、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。

40

【0137】

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。

【0138】

ある観点においては、組成物はテルペン約 2% ~ 10% (w/w) を含み、例えば、テルペン約 2、3、4、5、6、7、8、9、又は 10% を含む。望ましくは、組成物は、

50

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(y l i n g - y l i n g)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、オイドラッグITTポリマー、例えば、オイドラッグITT-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グITT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

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、オイドラッグITTポリマー、例えば、オイドラッグITT-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グITT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。

【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。

【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。

【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、トウィーン20、トウィーン40、トウィーン60、トウィーン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】

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ッ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、Myrj45、Myrj49、Myrj52及びMyrj59；ポリ(オキシエチレン)アルキルエーテル、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、Brj38、Brj52、Brj56及びBrjW1；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ブロックコポリマー、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ブロマイド(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ブロマイド、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ブロマイド、ジアルキルジメチルアンモニウムクロライド又はブロマイド、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パルミトイルアスパルテート、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シトレート、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C₁₂₋₁₄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ラウリルシトレー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C₁₂₋₁₃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-パルミトイルアスパルテート、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

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及びカプロイルラクチレート) ; 及びアラニネートである。

【 0 1 6 4 】

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 シトレート、及びナトリウム P E G - 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 - 1 3 カルボキシレート及びナトリウム P E G - 6 ココアミドカルボキシレート) である。

10

【 0 1 6 5 】

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。

【 0 1 6 6 】

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 C₁₂₋₁₄ 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 P E G - 3 ココアミドスルフェート) ; スルホスクシネート (例えば、ドデシ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 - M E A - スルホスクシネート、及び P E G - 5 ラウリルシトレートスルホスクシネート) ; 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、M I P A、T I P A、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 C₁₂₋₁₃ パレススルフェート) である。

20

【 0 1 6 7 】

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

【 0 1 6 8 】

代表的には、双性イオン酸又は 4 級アミノ酸は、約 5 % ~ 2 0 % (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 1 2 % ~ 1 7 % (w / w) の量で存在する。

40

【 0 1 6 9 】

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。

【 0 1 7 0 】

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。

10

【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エート、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。

20

【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。

30

【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、グリセリ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、マイクロエマルジョン、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。

40

【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】

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、シトレート / 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 2 pH 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 2 pH 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 pH 4.0 ~ 約 8.5；更に好ましくは、約 pH 5.5 ~ 約 7.0（例えば、pH 6.0 又は 6.5）に調整するのに十分な量で存在する。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もできる。好ましい実施態様では、pH 調整剤は酸である。

40

【0186】

III. 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、 $pH\ 4\sim 6$ 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、 $239\sim 280\text{ mg/mL}$ （ $24\sim 28\%\text{ w/v}$ ）の範囲であった。本発明の或る観点では、医薬組成物は、約 $10\%\sim$ 約 $30\%\text{ (w/v)}$ 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 $10\%\text{ (w/v)}$ 、少なくとも $15\%\text{ (w/v)}$ 、少なくとも $20\%\text{ (w/v)}$ 、少なくとも $25\%\text{ (w/v)}$ 、又は少なくとも $30\%\text{ (w/v)}$ 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 $24\%\text{ (w/v)}$ 、少なくとも $25\%\text{ (w/v)}$ 、少なくとも $26\%\text{ (w/v)}$ 、少なくとも $27\%\text{ (w/v)}$ 、又は少なくとも $28\%\text{ (w/v)}$ 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ある。

【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】

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なことである。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）。

30

【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

40

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。

【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、最小の全身的吸収を伴って、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、最小の全身的吸収を伴って、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、最小の全身的吸収を伴って、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(jar)、ロールオン(roll-on)、ブラシオン(brush-on)、又は、FDA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pH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】

VI．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。

【 0 2 1 1 】

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、それぞれによっても行なわれた。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, 4 6 2, 3 6 2 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 F 2 4（コントロール 1）としても記載されている]、及び L a m i s i l（商標）クリーム（コントロール 2）[本明細書では F 4 0（L a m i s i l（商標））又は F 4 0（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

【 0 2 1 2 】

A．製剤調製のための一般手順

代表的な D C A M 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（D C A M）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。
- 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、H P C H Y 1 1 7）及び / 又はフィルム形成剤（例えば、オイドラッグット L 1 0 0 5 5）をゆっくり加える。
- 7．約 3 0 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。

20

【 0 2 1 3 】

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。
- 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 6 0 % 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 1 0 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。
- 1 0．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。

30

40

【 0 2 1 4 】

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（k e r a t i n a c e o u s）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 A P I 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（A g i l e n t）1 1 0 0 H P L C で行われた。定組成溶離方法が、Z o r b a x 逆相 C 8 カラム上で、移動相としての p H 3 . 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

【 0 2 1 5 】

1. 脱皮ヘビ皮

レセプターウェル容量 3 mL のフランツ (F r a n z) 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 0.55 cm^2 であった。pH 5.5 の等張リン酸緩衝生理食塩水 (P B S) 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 $100\text{ }\mu\text{L}$ 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撈拌棒で撈拌した。試料アリコート、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 H P L C を用いて分析した。

10

【 0 2 1 6 】

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 $0.5\sim 1\text{ mm}$ の厚さの層にスライスした。前記層を直径約 15 mm 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 pH 5.5 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、撈拌下、セルを 32 に維持した。試料を所定の間隔で採取し、H P L C でアッセイした。

20

【 0 2 1 7 】

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 pH 5.5 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、撈拌下、セルを 32 に維持した。試料を所定の間隔で採取し、H P L C でアッセイした。

30

【 0 2 1 8 】

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 16 mm 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 13 mm とした。爪は、直径 10 mm 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。

【 0 2 1 9 】

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、5 mL のシンチレーションバイアルに移し、無水アルコール 2 mL を加えた。この混合物を実験用ホモジナイザー (P R O 2 5 0 : P R O S c i e n t i f i c , O x f o r d C T) 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 9 mm の使い捨てシリンジフィルター ($0.45\text{ }\mu\text{m}$, A c r o d i s c (商 標)) に通した。ろ液は、適切に希釈した後、H P L C によりアッセイした。

40

【 0 2 2 0 】

2. ウシのヒヅメ切取部と爪

50

ウシのビツ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。小片に切断した後、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、室温で暗所に一晚放置した。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。小片に切断した後、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、室温で暗所に一晚放置した。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：テルビナフィン製剤Ⅰの浸透プロファイル

【０２２４】

【表１】

テルビナフィン製剤Ⅰの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F24	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9
テルビナフィン塩酸塩	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１６ＦⅠ＝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：テルビナフィン製剤Ⅱの浸透プロファイル

【０２２７】

【表 2】

テルピナフィン製剤 I I の浸透プロファイル

成分	製剤								
	F11	F12	F13	F14	F15	F16	F17	F18	F19
テルピナフィン塩酸塩	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 I I = F 1 3

【 0 2 2 8 】

結果を図 2 A 及び 2 B に示す。製剤 F 1 3 は、D C A M 及び尿素 (F 1 1) 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、D C A M、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。

【 0 2 2 9 】

実施例 3 : テルピナフィン製剤 I I I の浸透プロファイル

【 0 2 3 0 】

【表 3】

テルピナフィン製剤 I I I の浸透プロファイル

成分	製剤				
	F21	F22	F23	F24	F40
テルピナフィン塩酸塩	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 I I I = F 2 2

【 0 2 3 1 】

結果を図 3 A 及び 3 B に示す。チオグリコール酸カリウムを含む F 2 1 は F 2 3 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。

【 0 2 3 2 】

実施例 4 : テルピナフィン製剤 I V の浸透プロファイル

【 0 2 3 3 】

【表 4】

テルビナフィン製剤ⅠⅤ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			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

10

【 0 2 3 4 】

結果を図 4 A 及び 4 B に示す。この実験では、D C A M 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（F 3 9）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。

【 0 2 3 5 】

実施例 5：テルビナフィン製剤Ⅴのウシのヒヅメへの浸透

【 0 2 3 6 】

20

【表 5】

テルビナフィン製剤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 1 6 F I I I = F 2 2

30

【 0 2 3 7 】

結果を図 5 に示す。A D C A M / 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。

【 0 2 3 8 】

実施例 6：テルビナフィン製剤ⅤⅠの浸透プロファイル

【 0 2 3 9 】

【表 6】

テルピナフィン製剤ⅤⅠの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F41	F42	F43	F44	F45	F46	F47	F48	F49
テルピナフィン塩酸塩	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

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。

20

【0241】

実施例7：テルピナフィン製剤ⅤⅠⅠの浸透プロファイル

【0242】

【表 7】

テルピナフィン製剤ⅤⅠⅠの浸透プロファイル

成分	製剤									
	F40	F51	F52	F53	F54	F55	F56	F57	F58	F24
テルピナフィン塩酸塩	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	
カプリル酸		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	

30

表16FⅠⅤ=F52

表16FⅤ=F56

40

【0243】

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

【0244】

実施例8：テルピナフィン製剤ⅤⅠⅠⅠの浸透プロファイル

【0245】

【表 8】

テルピナフィン製剤ⅤⅠⅠの浸透プロファイル

成分	製剤								
	F61	F62	F63	F64	F65	F66	F67	F68	F69
テルピナフィン塩酸塩	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-パントノール	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	
トウィーン80									5

10

【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（トウィーン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）。

20

【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：テルピナフィン製剤ⅠⅩの浸透プロファイル

【0249】

【表 9】

テルピナフィン製剤ⅠⅩの浸透プロファイル

成分	製剤									
	F71	F72	F73	F74	F75	F76	F77	F78	F79	F80
テルピナフィン塩酸塩	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					
トウィーン80						5				

30

表16FVI=F78

【0250】

結果を図9に示す。DCAM/乳酸シャーシ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）。

50

【 0 2 5 1 】

実施例 1 0 : テルピナフィン製剤 X の浸透プロファイル

【 0 2 5 2 】

【 表 1 0 】

テルピナフィン製剤 X の浸透プロファイル

成分	製剤								
	F81	F82	F83	F84	F85	F86	F87	F88	F89
テルピナフィン塩酸塩	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
カブリル酸		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 H Y 1 1 7				1					

表 1 6 F V I I = F 8 1

表 1 6 F V I I I = F 8 7

【 0 2 5 3 】

結果を図 1 0 A 及び 1 0 B に示す。1 5 % (F 8 1) から 1 0 % (F 8 7) 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。

【 0 2 5 4 】

7 . 5 % (F 8 1) から 1 5 % (F 8 9) の全体の乳酸の増加は浸透に影響を与えなかった。

【 0 2 5 5 】

実施例 1 1 : ヒトの爪の切取部からのテルピナフィンの保持 X I

【 0 2 5 6 】

【 表 1 1 】

ヒトの爪の切取部からのテルピナフィンの保持 X I

成分	製剤	
	F24	F100
テルピナフィン塩酸塩	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 1 6 F I X = F 1 0 0

【 0 2 5 7 】

結果を図 1 1 に示す。ヒトの爪の切取部での製剤 F I X (F 1 0 0) からのテルピナフィンの保持はコントロールよりも高かった。

【 0 2 5 8 】

実施例 1 2 : テルピナフィン製剤 X I I のウシのヒツメの浸透

【 0 2 5 9 】

【表 1 2】

テルビナフィン製剤X I I 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 1 6 F I I I = F 2 2

【0 2 6 0】

結果を図 1 2 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。

【0 2 6 1】

実施例 1 3 : テルビナフィン製剤 X I I I のウシのヒヅメの浸透

【0 2 6 2】

【表 1 3】

テルビナフィン製剤X I I I 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	
HPCHY 118		2	

表 1 6 F I X = F 1 0 0

【0 2 6 3】

結果を図 1 3 A 及び 1 3 B 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、5 μ L の有限投与適用を使用した。

【0 2 6 4】

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なかった。

【0 2 6 5】

実施例 1 4 : テルビナフィン製剤 X I V のウシのヒヅメの浸透

【0 2 6 6】

10

20

30

40

【表 1 4】

テルビナフィン製剤X I V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
HPCHY 117		2	
オイドラギットL 100			2

表 1 6 F X = F 1 1 1

表 1 6 F X I = F 1 1 2

【 0 2 6 7】

結果を図 1 4 A 及び 1 4 B に示す。シックナー及び酢酸エチルの製剤を基にした D C A M 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、5 μ L の有限投与適用を使用した。

【 0 2 6 8】

実施例 1 5 : テルビナフィン製剤 X V のウシのヒヅメの浸透

【 0 2 6 9】

【表 1 5】

テルビナフィン製剤X V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L 100		2	
HPCHY 117			2
水		12.5	12.5

表 1 6 F X I I = F 1 2 1

表 1 6 F X I I I = F 1 2 2

【 0 2 7 0】

結果を図 1 5 A 及び 1 5 B 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 L 100 (2 %) を加え、H P C と比較してデリバリーが減少した。

【 0 2 7 1】

実施例 1 6 : テルビナフィン D C A M / 酸シャーシ

【 0 2 7 2】

【表 16】

テルピナフィンDCAM／酸シャーシ

成分	製剤						
	FI	FII	FIII	FIV	FV	FVI	FVII
テルピナフィン塩酸塩	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
HPCHY117							
オイドラギットL100							
成分	製剤						
	FVIII	FIX	FX	FXI	FXII	FXIII	FXIV
テルピナフィン塩酸塩	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
HPCHY117			2			2	
オイドラギットL100					2	2	2

【0273】

実施例16の全て製剤は、双性イオン洗浄剤、 α -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：テルピナフィン塩酸塩の溶解度

【0276】

手順

【0277】

バッファの調製：バッファは、酢酸アンモニウム（ $\text{pH} 4.0$ 及び 10.0 ）又はリン酸アンモニウム（ $\text{pH} 6.0$ 、 7.0 、及び 8.0 ）を用いて 50 mM 濃度で調製した。

【0278】

溶解度サンプルの調製：テルピナフィンHClの $100 \sim 800 \text{ mg}$ を、別々の 4 mL

10

20

30

40

50

ピンに移動した。各ピンに、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 μ m 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、校正範囲内にした。

【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 における校正標準を使用して、校正曲線を作成し、その校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

20

30

【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。

40

【0284】

実施例 18：テルビナフィン製剤 XVI の死亡爪浸透

【0285】

【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USP	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 (USP)	12.5	12.5	12.5
ヘキサントリオール		3	3
メントール	3		

10

【0286】

【表 19】

テルビナフィンF131製剤結果 I

累積投与量 (μg/cm ²)		
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

20

【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 ²)		
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

30

【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 ²)			
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

40

【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 2 2】

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ブルーフUSP	35.5	30.5
ジナトリウムココアンフォジアセート	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 (USP)	17.5	17.5

10

【0293】

【表 2 3】

テルビナフィンF141製剤結果

累積投与量 (μg/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 2 4】

テルビナフィンF141製剤結果 (BID)

累積投与量 (μg/cm ²)			
製剤	F40 (コントロール2)	F141	F141 BID
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 (BID) 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 2 5】

F131及びF141の比較

累積投与量 (μg/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 2 6】

F 1 4 3 の死亡爪浸透

累積投与量 (μg/cm ²)		
製剤	F40 (コントロール2)	F143
4 8 時間	0.97±0.57	3.63±0.64
9 6 時間	2.04±1.08	4.32±0.69
1 6 8 時間	2.36±0.96	7.84±1.14
2 1 6 時間	2.44±0.74	11.53±1.74
2 6 4 時間	2.93±0.79	16.87±2.63
3 3 6 時間	4.06±0.61	30.93±4.64

【0 3 0 0】

結果を図 1 9 A に示す。

【0 3 0 1】

【表 2 7】

F 1 4 1 及び F 1 4 1 変形製剤 R e. F 4 0 (コントロール2 ; L a m i s i l : 商標) の相対的な向上

製剤	F141	F143
4 8 時間	0.53	3.76
9 6 時間	2.27	2.11
1 6 8 時間	1.16	3.32
2 1 6 時間	4.09	4.73
2 6 4 時間	4.43	5.76
3 3 6 時間	5.15	7.61

【0 3 0 2】

結果を図 1 9 B に示す。

【0 3 0 3】

実施例 1 9 : テルピナフィン製剤の p H 安定性研究

【0 3 0 4】

この実験では、F 1 3 1、F 1 4 1 及び F 1 4 2 の p H 安定性を試験した。

【0 3 0 5】

【表 2 8】

F 1 3 1 及び F 1 4 1 の組成

	F131	F141	F142
成分	% w/w	% w/w	% w/w
テルピナフィン	10	10	15
エチルアルコール 2 0 0 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 H Y 1 1 7 N F	2	2	2
精製水 (U S P)	12.5	17.5	17.5
メントール	3		

【0 3 0 6】

【表 2 9】

試験製剤 F 1 3 1 及び F 1 4 1 の p H (2 5 ° 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

【0 3 0 7】

結果を図 2 0 に示す。

【0 3 0 8】

【表 3 0】

試験製剤 F 1 4 2 の pH (25℃)

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 2 1 に示す。

【0310】

実施例 2 0 : テルピナフィン浸透実験 X V I I

10

【0311】

【表 3 1】

F 1 3 1 及び F 1 3 1 変形製剤

成分	製剤		
	F131	F132	F133
	% w/w	% w/w	% w/w
テルピナフィン	10	10	15
エチルアルコール 2 0 0 プルーフ USP	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 HY 1 1 7 NF	2	2	2
精製水 (USP)	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 2 0 % テルピナフィン変形体は、物理的安定性の問題のために調製しなかった。

【0313】

【表 3 2】

F 1 4 1 及び F 1 4 1 変形製剤

成分	製剤		
	F141	F142	F143
	% w/w	% w/w	% w/w
テルピナフィン	10	15	20
エチルアルコール 2 0 0 プルーフ USP	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 HY 1 1 7 NF	2	2	2
精製水 (USP)	17.5	17.5	17.5

30

【0314】

【表 3 3】

F 1 4 1 及び F 1 4 1 変形製剤の死亡爪浸透

累積投与量 (μg/cm ²)						
製剤	F40(コントロール 2)	F141	F142	F143	F142-a	F142-b
2 4 時間	0.11±0.03	0.15±0.07	0.01±0.01	0.04±0.03	0.13±0.03	0.02±0.01
9 6 時間	0.40±0.10	3.80±1.79	1.29±0.35	3.95±1.23	1.77±0.29	0.22±0.14
1 4 4 時間	0.73±0.23	9.51±4.37	3.65±0.71	11.02±1.64	17.38±10.10	0.44±0.29
1 9 2 時間	1.23±0.42	15.48±6.58	8.52±0.97	22.67±0.82	15.88±6.70	1.31±1.09
2 6 4 時間	2.85±1.02	34.91±12.79	24.47±4.04	52.15±8.77	54.16±17.13	0.81±0.42
3 1 2 時間	3.69±1.43	51.81±16.96	37.55±6.36	78.62±16.64	77.87±19.33	1.29±0.59
3 6 0 時間	4.98±1.81	82.07±25.66	60.24±10.62	116.34±24.44	116.07±24.19	2.08±0.96
4 3 2 時間	6.51±2.45	115.26±31.04	90.80±18.47	177.41±51.54	178.57±39.75	4.30±2.83

a = B I D 適用 ; b = 週 1 回適用

【 0 3 1 5】

結果を図 2 2 A に示す。

【 0 3 1 6】

【表 3 4】

F 1 4 1 及び F 1 4 1 変形製剤の脱皮したヘビ皮浸透

累積投与量 (μg/cm ²)					
製剤	F40(コントロール 2)	F141	F142	F143	F143-a
4 時間	0.48±0.03	0.48±0.20	0.02±0.01	0.13±0.06	0.47±0.41
2 1 時間	2.87±0.12	209.23±46.31	141.04±53.96	139.27±40.48	130.71±53.44
2 4 時間	2.91±0.16	342.01±40.21	253.26±52.36	253.64±36.50	243.56±38.08

a = B I D 適用

【 0 3 1 7】

結果を図 2 2 B に示す。

【 0 3 1 8】

【表 3 5】

F 1 3 1 及び F 1 3 1 変形製剤の脱皮したヘビ皮浸透

累積投与量 (μg/cm ²)						
製剤	F40(コントロール 2)	F131	F131-a	F132	F133	F131-b
4 時間	0.86±0.07	3.91±1.47	1.47±0.50	0.96±0.27	1.30±0.77	0.71±0.30
2 1 時間	4.37±0.32	614.76±143.47	721.60±91.70	364.73±84.97	380.82±85.60	457.98±96.46
2 4 時間	4.03±0.26	682.88±126.63	829.34±113.35	386.56±103.09	413.62±102.14	495.82±113.43

a = F 1 3 1 (安定性サンプル ; 2 5 °C 3 ヶ月) ; b = 新たに調製した F 1 3 1 製剤。

【 0 3 1 9】

結果を図 2 3 A に示す。

【 0 3 2 0】

【表 3 6】

F 1 4 1 及び F 1 4 1 変形製剤の死亡爪浸透

累積投与量 (μg/cm ²)				
製剤	F40 (コントロール 2)	F141	F142	F143
4 8 時間	0.0±0.00	0.00±0.00	0.12±0.12	0.05±0.05
1 2 0 時間	0.20±0.04	1.07±0.65	2.88±1.78	1.33±0.88
1 6 8 時間	0.37±0.14	2.53±1.45	6.40±3.12	3.84±2.11
2 1 6 時間	0.88±0.22	4.97±2.22	12.49±5.70	16.20±8.84
2 8 8 時間	1.47±0.41	11.71±3.75	25.20±11.07	16.66±7.80
3 3 6 時間	2.14±0.55	18.91±5.82	37.94±16.17	26.16±11.68

【 0 3 2 1】

結果を図 2 3 B に示す。

【 0 3 2 2】

実施例 21：テルピナフィン浸透研究 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 の維持された部屋での 6 カ月保存の後に 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 60 mL 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膚として使用し、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 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
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 \pm 0.30	2.49 \pm 1.44	7.91 \pm 6.31	0.46 \pm 0.22
21 時間	3.88 \pm 0.39	299.83 \pm 57.55	379.47 \pm 49.18	432.02 \pm 62.12
24 時間	2.63 \pm 0.31	339.56 \pm 69.67	418.78 \pm 59.87	456.67 \pm 70.60

10

【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 (ブラシーボを含む)。

【0326】

【表 38】

F141 安定性

累積投与量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)				
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 \pm 0.13	2.27 \pm 1.86	0.18 \pm 0.05	0.72 \pm 0.55
21 時間	3.43 \pm 0.44	452.38 \pm 115.75	350.53 \pm 64.41	721.24 \pm 25.16
24 時間	3.96 \pm 0.37	629.23 \pm 120.87	544.89 \pm 68.12	875.50 \pm 37.99

20

【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 (ブラシーボを含む)。

30

【0328】

実施例 22：F131 及び F141 からのテルピ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 \pm 2 ; 相対湿度 (RH) 40 % \pm 5 %) の条件下での、テルピ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 で示されたテルピナフィン製剤を、適温の安定性チャンバーに、水平状態でおいた。

40

【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ピ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】

【表 3 9】

F 1 3 1 の 6 ヶ月安定性：25℃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。
テルビナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	10.0, 10.1	10.0	10.0	10.2	10.5

10

【0 3 3 4】

【表 4 0】

F 1 3 1 の 6 ヶ月安定性：40℃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。
テルビナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	10.1, 10.1	10.0	10.0	10.1	10.6

20

【0 3 3 5】

【表 4 1】

F 1 4 1 の 6 ヶ月安定性：25℃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。
テルビナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	9.9, 9.8	9.9	10.0	10.0	9.9

40

【0 3 3 6】

【表 4 2】

F 1 4 1 の 6 ヶ月安定性：4 0℃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。
テルピナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	9.9, 9.8	10.0	9.9	10.0	9.6

10

【 0 3 3 7】

実施例 2 3：F 1 3 2、F 1 3 3、F 1 4 2 及び F 1 4 3 からのテルピナフィン安定性データの分析

【 0 3 3 8】

安定性試験を実施例 2 2 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。
テルピナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	9.9, 9.8	10.0	9.9	10.0	9.6

20

30

【 0 3 3 9】

【表 4 3】

F 1 3 2 の 3 ヶ月安定性：2 5℃, 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。
テルピナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	9.8, 9.9	10.0	10.4	9.9

40

【 0 3 4 0】

【表 4 4】

F 1 3 2 の 3 ヶ月安定性：4 0℃，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。
テルビナフィン分析	HPLC	9.0～11.0 % w/w	9.8, 9.9	10.3	10.1	9.9

10

【 0 3 4 1】

【表 4 5】

F 1 3 3 の 3 ヶ月安定性：2 5℃，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。
テルビナフィン分析	HPLC	14.0～16.0 % w/w	14.9, 14.8	15.4	15.5	15.3

20

【 0 3 4 2】

【表 4 6】

F 1 3 3 の 3 ヶ月安定性：4 0℃，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。
テルビナフィン分析	HPLC	14.0～16.0 % w/w	14.9, 14.8	15.2	15.2	14.9

30

40

【表 4 7】

F 1 4 2 の 3 ヶ月安定性：25℃，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。
テルピナフィン分析	HPLC	14.0～16.0 % w/w	15.7	14.7	15.3	15.3

10

【表 4 8】

F 1 4 2 の 3 ヶ月安定性：40℃，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。
テルピナフィン分析	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 F 1 4 2 のテルピナフィン含有量測定値の変化を示す。

【0344】

30

【表 4 9】

F 1 4 3 の 3 ヶ月安定性：25℃，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。
テルピナフィン分析	HPLC	18.0～22.0 % w/w	20.0, 20.3	20.7	21.1	20.5

40

【0345】

【表 5 0】

F 1 4 3 の 3 ヶ月安定性：4 0℃，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。
テルピナフィン分析	HPLC	18.0～22.0 % w/w	20.0, 20.3	20.9	21.3	20.6

10

【 0 3 4 6 】

実施例 2 4：テルピナフィン製剤 I - B

【 0 3 4 7 】

【表 5 1】

テルピナフィン製剤 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
テルピナフィン塩酸塩	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 (DCAM)	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 (6 0 %水溶液)						10	10		10

20

表 7 5 F I - B = F 6 - B

表 7 5 F I I - B = F 7 - B

【 0 3 4 8 】

図 2 6 A 及び 2 6 B は、製剤 I - B での経皮研究の結果を示す。図 2 6 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 2 6 B は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【 0 3 4 9 】

カルニチン及びチオグリコレートを有する製剤 F 6 - B 及び F 7 - B は、浸透の増強をより高めることを示した。

40

【 0 3 5 0 】

実施例 2 5：テルピナフィン製剤 I I - B

【 0 3 5 1 】

【表 5 2】

テルピナフィン製剤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
テルピナフィン塩酸塩	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

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 F 1 6 - B 及び F 1 8 - B は、カルニチン / イセチオネート製剤 (F 1 2 - B) と匹敵する程度には、活性デリバリーを

20

【0353】

図 2 7 A 及び 2 7 B は、製剤 - ⅠⅠ - B の製剤の経皮研究の結果を示す。図 2 7 A は長時間での活性成分の浸透を示した。図 2 7 B は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【0354】

実施例 2 6 : テルピナフィン製剤ⅠⅠⅠ - B

【0355】

【表 5 3】

テルピナフィン製剤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
テルピナフィン塩酸塩	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 7 5 F ⅠⅠⅠ-B=F 2 7-B

表 7 5 F ⅠⅠⅠ-B=F 2 8-B

30

40

【0356】

製剤 F 2 7 - B 及び F 2 8 - B は、効果があった。それらは、カルニチン、A T G、低分子量酸、及びメントールを含有していた。

50

【 0 3 5 7 】

図 2 8 A 及び 2 8 B は、製剤 I I I - B での経皮研究の結果を示す。図 2 8 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 2 8 B は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【 0 3 5 8 】

実施例 2 7 : テルピナフィン製剤 I V - B

【 0 3 5 9 】

【 表 5 4 】

テルピナフィン製剤 I V - B

成分	製剤 I V - B				
	F31-B	F32-B	F33-B	F34-B	F35-B
テルピナフィン塩酸塩	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 7 5 F V - B = F 3 3 - B

表 7 5 F V I - B = F 3 4 - B

表 7 5 F V I I - B = F 3 5 - B

【 0 3 6 0 】

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 (F 3 4 - B)。

【 0 3 6 1 】

図 2 9 は、製剤 I V - B の経皮研究の結果を示す。図 2 9 は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【 0 3 6 2 】

実施例 2 8 : テルピナフィン - ウシのヒヅメ浸透 V - B

【 0 3 6 3 】

【表 5 5】

テルピナフィン－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
テルピナフィン塩酸塩	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 7 5 F V I－B＝F 4 1－B

表 7 5 F V I I I－B＝F 4 2－B

【 0 3 6 4】

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ピ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、はるかに高くなった。

【 0 3 6 5】

図 3 0 A 及び 3 0 B は、製剤 V－B の製剤の経皮研究の結果を示す。図 3 0 は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 0 B は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【 0 3 6 6】

実施例 2 9：テルピナフィン－ウシのヒヅメ浸透V I－B

【 0 3 6 7】

【表 5 6】

テルピナフィン－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
テルピナフィン塩酸塩	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 7 5 F I X－B＝F 5 1－B，F 5 2－B

T 1＝F 5 2－B＋F 5 1－B＝2＋4 μ L

T 2＝F 5 2－B＋F 5 1－B＝2＋8 μ L

【 0 3 6 8】

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。

【 0 3 6 9】

10

20

30

40

50

図 3 1 A 及び 3 1 B は、製剤 V I - B の経皮研究の結果を示す。図 3 1 A は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図 3 1 B は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【 0 3 7 0 】

実施例 3 0 : テルピナフィン浸透 V I I - B

【 0 3 7 1 】

【 表 5 7 】

テルピナフィン浸透 V I I - B

成分	製剤-VII-B				
	F61-B	F62-B	F63-B	F64-B	F40
	部分 A	部分 A			
テルピナフィン塩酸塩	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 1 0 0	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 7 5 F X - B = F 6 2 - B

【 0 3 7 2 】

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。

【 0 3 7 3 】

図 3 2 A 及び 3 2 B は製剤 V I I - B の製剤の経皮研究の結果を示す。図 3 2 A は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図 3 2 B は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【 0 3 7 4 】

実施例 3 1 : テルピナフィン - ウシのヒヅメ浸透 V I I I - B

【 0 3 7 5 】

10

20

30

【表 5 8】

テルピナフィン－ウシのヒヅメ浸透V I I I－B

成分	製剤－V I I I－B			
	F40	F71-B	F72-B	F73-B
テルピナフィン塩酸塩	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L100		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	

$$F71-B + (F72-B \text{ 又は } F73-B) = 2 + 4\mu L = T3$$

$$F71-B + (F72-B \text{ 又は } F73-B) = 2 + 8\mu L = T4$$

$$\text{表 } 75FX-B = F71-B$$

10

【0376】

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

【0378】

実施例32：テルピナフィン製剤IX－B

【0379】

【表 5 9】

テルピナフィン製剤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
テルピナフィン塩酸塩	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

$$\text{表 } 75FXI-B = F81-B$$

$$\text{表 } 75FXII-B = F82-B$$

$$\text{表 } 75FXIII-B = F87-B$$

【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 G M L を加えると、浸透は増加した（F 8 7 - B）。

【 0 3 8 1 】

図 3 4 は、製剤 I X - 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。

【 0 3 8 2 】

実施例 3 3：テルピナフィン製剤 I - C

【 0 3 8 3 】

【表 6 0】

テルピナフィン製剤 I - C

成分	製剤				
	F40	F91-B	F92-B	F93-B	F24
テルピナフィン塩酸塩	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

【 0 3 8 4 】

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。

【 0 3 8 5 】

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。

【 0 3 8 6 】

実施例 3 4：テルピナフィン製剤 I I - C

【 0 3 8 7 】

10

20

30

【表 6 1】

テルピナフィン製剤 I I - C

成分	製剤 I I - C								
	F101-B	F102-B	F103-B	F104-B	F105-B	F106-B	F107-B	F108-B	F109-B
テルピナフィン 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 7 6 F I I I - C = F 1 0 9 - B

【 0 3 8 8 】

イセチオン酸ナトリウム及びチオグリコレートの組合せは、D C A M / チオグリコレート製剤 (F 1 0 9 - B 対 F 1 0 1 - B) よりも、良好な浸透を与えた。

【 0 3 8 9 】

図 3 6 A 及び 3 6 B は、製剤 I I - C の製剤の経皮研究の結果を示す。図 3 6 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 6 B は、皮保持としての合計活性成分量を示す。

【 0 3 9 0 】

実施例 3 5 : 製剤開発 : テルピナフィン製剤 I I I - C

【 0 3 9 1 】

【表 6 2】

製剤開発 : テルピナフィン製剤 I I I - C

成分	製剤 I I I - C								
	F111-B	F112-B	F113-B	F114-B	F115-B	F116-B	F117-B	F118-B	F119-B
テルピナフィン 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 N a							2	5	
トウィーン 8 0									5
チオグリコール酸 アンモニウム (6 0 % 水溶液)	10	10	10		20	10	10	10	10

表 7 6 F I V - C = F 1 1 2 - B

表 7 6 F V - C = F 1 1 9 - B

【 0 3 9 2 】

デリバリーにおけるチオグリコレート量の影響を試験した (F 1 1 1 - B 対 F 1 1 5 - B) 。

【 0 3 9 3 】

図 3 7 A 及び 3 7 B は、製剤 I I I - C の製剤の経皮研究の結果を示す。図 3 7 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 7 B は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【 0 3 9 4 】

実施例 3 6 : テルピナフィン製剤 I V - C

【 0 3 9 5 】

【 表 6 3 】

テルピナフィン製剤 I V - C

成分	製剤 I V - C								
	F121-B	F122-B	F123-B	F124-B	F125-B	F126-B	F127-B	F128-B	F129-B
テルピナフィン 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					
トウィーン 8 0			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рил ラウレート							5	5	
チオグリコール酸 アンモニウム (6 0 % 水溶液)	10			10	10		10	10	

表 7 6 F V I - C = F 1 2 4 - B

【 0 3 9 6 】

陽イオン性洗浄剤を含有する製剤 F 1 - B は、さらにデリバリーの増加を示すように見える (F 1 2 4 - B)。

【 0 3 9 7 】

図 3 8 A 及び 3 8 B は、製剤 I V - C の経皮研究の結果を示す。図 3 8 A は、経時的な活性成分の浸透を示す。図 3 8 B は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【 0 3 9 8 】

実施例 3 7 : テルピナフィン製剤 V - C

【 0 3 9 9 】

10

20

30

【表 6 4】

テルピナフィン製剤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
テルピナフィン 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					
トウィーン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76FV I I-C=F136-B

【0400】

F1-Bに非イオン性洗剤(F135-B)及び陽イオン性洗剤(F136-B)を加えることで、さらに浸透を増強させる。イセチオン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：テルピナフィン製剤V I-C

【0403】

10

20

30

【表 6 5】

テルピナフィン製剤V I - C

成分	製剤V I - C								
	F141-B	F142-B	F143-B	F144-B	F145-B	F146-B	F147-B	F148-B	F149-B
テルピナフィン 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	
トウイーン80				5	5		5		5
トウイーン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76FV I I I - C = F147-B

表76F I X - C = F149-B

【0404】

データは、A T G / 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V I - 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：テルピナフィン製剤V I I - C

【0407】

【表 6 6】

テルピナフィン製剤V I I - C

成分	製剤V I I - C								
	F151-B	F152-B	F153-B	F154-B	F155-B	F156-B	F157-B	F158-B	F159-B
テルピナフィン 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		

【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)に対するテルピナフィン(F158-B, F159-B)の浸透性を増加させない

。DMSO / チオグリコレート製剤は、低浸透だった（F 1 5 6 - B 対 F 1 5 7 - B）。

【 0 4 0 9 】

図 4 1 A 及び 4 1 B は、製剤 V I I - C の経皮研究の結果を示す。図 4 1 A は 1 晩の活性成分の浸透量を示す。図 4 1 B は皮保持量としての合計活性成分を示す。

【 0 4 1 0 】

実施例 4 0 : テルビナフィン製剤 V I I I - C

【 0 4 1 1 】

【 表 6 7 】

テルビナフィン製剤 V I I I - C

成分	製剤 V I I I - C								
	F161-B	F162-B	F163-B	F164-B	F165-B	F166-B	F167-B	F168-B	F169-B
テルビナフィン 塩酸塩	10	10	10	10	10	10	10	10	10
N a 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
トウィーン 2 0			3	3		9	9	3	3
トウィーン 8 0					3				
H P C H Y 1 1 7								2	
オイドラギット L 1 0 0									2

表 7 6 F X - C = F 1 6 3 - B

表 7 6 F X I - C = F 1 6 4 - B

表 7 6 F X I I - C = F 1 6 5 - B

表 7 6 F X I I I - C = F 1 6 8 - B

【 0 4 1 2 】

イセチオネートレベルの減少は、浸透性を減少させる（F 1 6 2 - B 対 F 1 6 1 - 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（F 1 6 2 - B 対 F 1 6 4 - B）。これらの結果は、トウィーン含有製剤において、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。シッケナーも、活性の欠損を伴わずに、含有させることができる。

【 0 4 1 3 】

図 4 2 A 及び 4 2 B は、製剤 V I I I - C の経皮研究の結果を示す。図 4 2 A は長時間での活性成分の浸透量を示す。図 4 2 B は皮保持量としての合計活性成分を示す。

【 0 4 1 4 】

実施例 4 1 : テルビナフィン製剤 I X - C

【 0 4 1 5 】

【表 6 8】

テルピナフィン製剤 I X - C

成分	製剤 I X - C								
	F171-B	F172-B	F173-B	F174-B	F175-B	F176-B	F177-B	F178-B	F179-B
テルピナフィン 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 N a	5	5	10	10	5	5	10	10	5
尿素	10	10	10	10	10	10	10	10	10
トウィーン 2 0	9	9	9	9	3	3	3	3	
乳酸		4		4		4		4	4
トウィーン 8 0									9
グリセリン モノラウレート	3	3	3	3	3	3	3	3	3

表 7 6 F X I V - C = F 1 7 6 - B

【 0 4 1 6 】

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 (F 1 7 6 - B) を示す。

【 0 4 1 7 】

図 4 3 は、製剤 I X - C の経皮研究の結果を示す。図 4 3 は、長時間での活性成分の浸透量を示す。

【 0 4 1 8 】

実施例 4 2 : テルピナフィン製剤 X - C

【 0 4 1 9 】

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 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 7 6 F X V-C=F181-B

表 7 6 F X V I-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 4 4 A 及び 4 4 B は、製剤 X-C の経皮研究の結果を示す。図 4 4 A は、皮保持量としての合計活性成分を示す。図 4 4 B は、長時間での活性成分の浸透量を示す。

【0422】

実施例 4 3：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 7 6 F I V - C = F 1 9 1 - B

表 7 6 F I V - C w / シックナー = F 1 9 2 - B

【 0 4 2 4 】

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。

【 0 4 2 5 】

図 4 5 は、製剤 X I - C の経皮研究の結果を示す。図 4 5 は、長時間での活性成分の浸透量を示す。

【 0 4 2 6 】

実施例 4 4 : テルビナフィン爪の切取部吸収実験 X I I - C

【 0 4 2 7 】

【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 7 6 F I V w / シックナー = F 2 0 1 - B

表 7 5 F X V I I - C w / シックナー = F 2 0 2 - B

【 0 4 2 8 】

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。

【 0 4 2 9 】

図 4 6 A 及び 4 6 B は、製剤 X I I - C の経皮研究の結果を示す。図 4 6 A 及び 4 6 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。

【 0 4 3 0 】

実施例 4 5 : 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

【 0 4 3 1 】

10

20

30

40

【表 7 2】

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

成分	製剤X I I I - 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 a	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	
H P C (H Y 1 1 7)	2	

表 7 6 F X V I I - C = F 2 1 1 - B

【0 4 3 2】

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

【0 4 3 3】

図 4 7 A D は、製剤 X I I I - C の経皮研究の結果を示す。図 4 7 A は、有限投与における経時的な活性成分の浸透を示す。図 4 7 C は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図 4 7 B は、無限投与における経時的な活性成分の浸透を示す。図 4 7 D は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。

【0 4 3 4】

実施例 4 6 : ヒトの死亡爪を通過したテルビナフィン浸透 X I V - C

【0 4 3 5】

【表 7 3】

ヒトの死亡爪を通過したテルビナフィン浸透X I V - C

成分	製剤-X I V - 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 a	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	
H P C (H Y 1 1 7)	2	

表 7 6 F X V I I - C = F 2 2 1 - B

【0 4 3 6】

有限投与では、シ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。

【0 4 3 7】

図 4 8 A 及び 4 8 B は、製剤 X I V - C の経皮研究の結果を示す。図 4 8 A は、皮保持値としての活性成分の合計量を示す。図 4 8 B は、経時的な活性成分の浸透を示す。

【0 4 3 8】

実施例 4 7 : テルビナフィン - ウシのヒヅメ浸透 X V - C

【0 4 3 9】

【表 7 4】

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Na		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 7 6 F X V I I - C = F 2 3 2 - B

【0 4 4 0】

図 4 9 A 及び 4 9 B は、表 7 3 の製剤の経皮研究の結果を示す。図 4 9 A は、皮保持量としての合計活性成分を示す。図 4 2 B 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。

【0 4 4 1】

コントロール 2 (F 4 0 ; L a m i s i l : 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 (A T G) 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。A T G 製剤は、長期間で、やや高い浸透性 (~ 2 x) を示す。早い時間では、浸透性の差異に有意性はない。

【0 4 4 2】

実施例 4 8 : A T G / カルニチンシャーシ製剤

【0 4 4 3】

10

20

30

【表 7 5】

A T G / カルニチンシャーシ製剤

成分	A T G / カルニチンシャーシ製剤						
	FI-B	FII-B	FIII-B	FIV-B	FV-B	FVI-B	FVII-B
テルビナフィン塩酸塩	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	A T G / カルニチンシャーシ製剤 I I						
	FVIII-B	FIX-B*	FX-B**	FXI-B	FXII-B	FXIII-B	
テルビナフィン塩酸塩	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、モデル皮膚として脱皮したヘビ皮を用いて行った。最終研究は、ウシのヒツ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

10

20

30

40

50

ば、本発明は、１０％テルピナフィン塩酸塩；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
テルピナフィン塩酸塩	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
DCAM	15	15							
尿素	15	15	15	15	15	15	15	15	15
イセチオン酸ナトリウム			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 アンモニウムブロマイド						5		5	
セチルトリメチルー アンモニウムブロマイド							5		
PVP３０									2
トウィーン２０									
HPCHY１１７									
乳酸									
オイドラギットＬ１００									
キサントガム									
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
テルビナフィン塩酸塩	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
トウエン８０			3	3				
オクチトリメチル アンモニウムブロマイド								
セチルトリメチル アンモニウムブロマイド								
P V P 3 0								
トウエン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	
キサントガム						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）。

【 0 4 4 8 】

ある実施態様では、本発明は、表 7 6 にリストした製剤に関し、表 7 6 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%テルビナフィン塩酸塩；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。

【 0 4 4 9 】

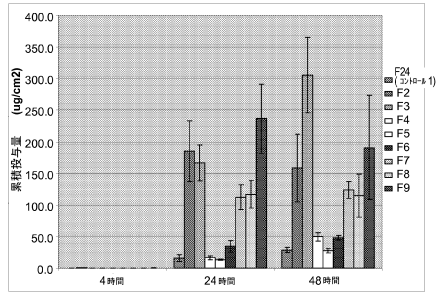
本明細書で引用した全ての刊行物及び特許出願は、個々のそれぞれの刊行物及び特許出願が、参考として具体的に又は各別に挿入されるべきものとして示されているものとして、本明細書に参考文献として含まれる。前記の本発明は、理解を明確化する目的で、実例及び実施例によって、若干詳細に説明したが、当業者は、添付の特許請求の範囲の精神及び記載範囲から逸脱しない限り、本発明の前記教示に沿って、修正や変更が可能であることを正當に理解するものとする。

10

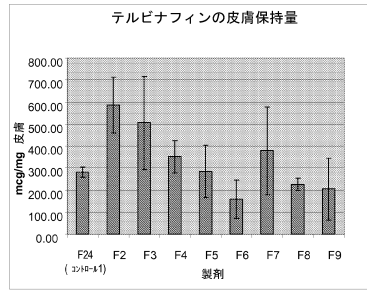
20

30

【図 1】

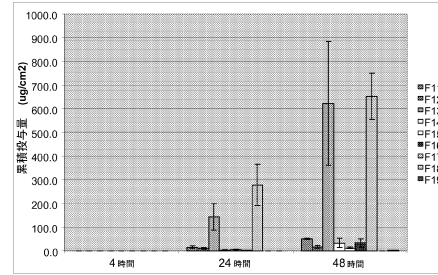


1A

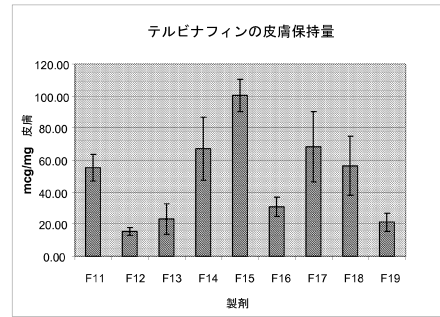


1B

【図 2】

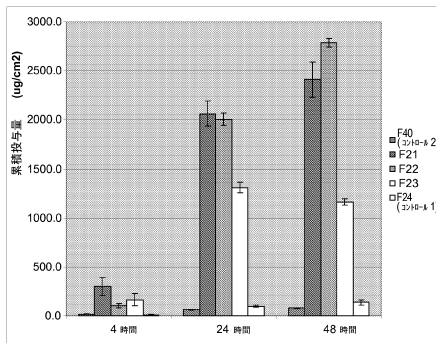


2A

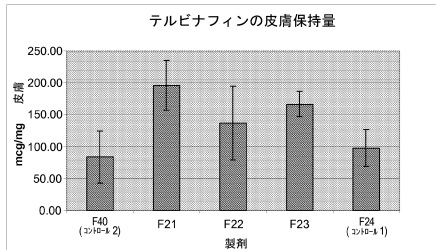


2B

【図 3】

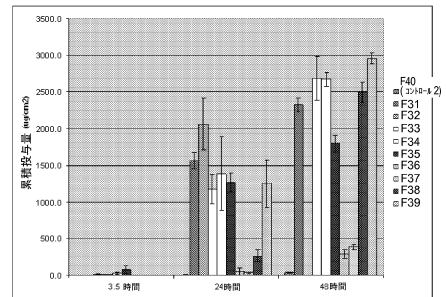


3A

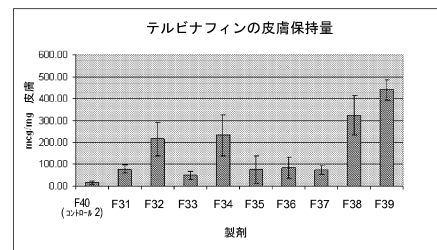


3B

【図 4】

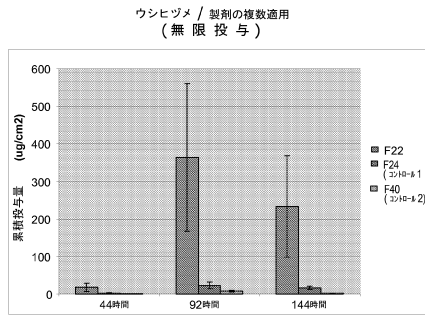


4A

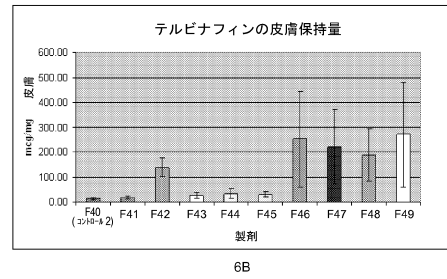
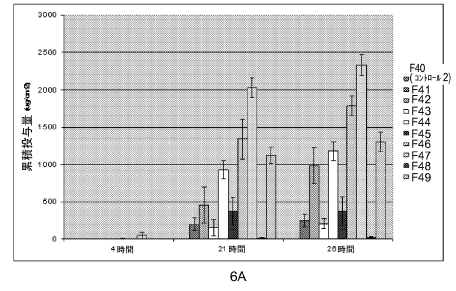


4B

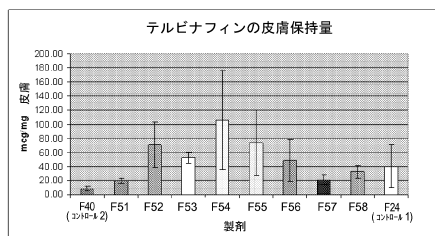
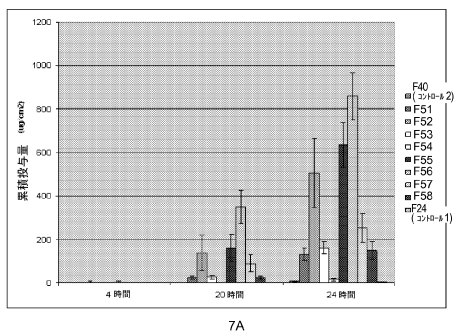
【図 5】



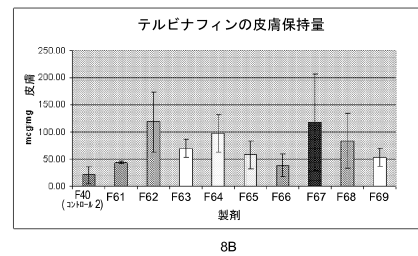
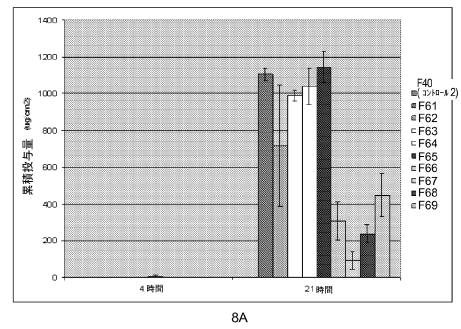
【図 6】



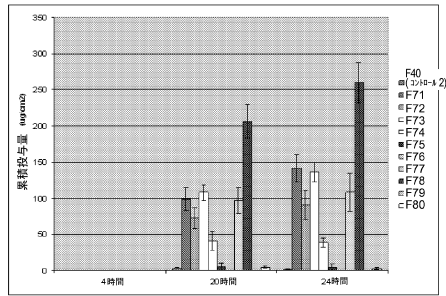
【図 7】



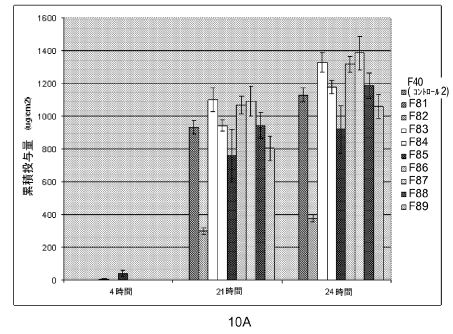
【図 8】



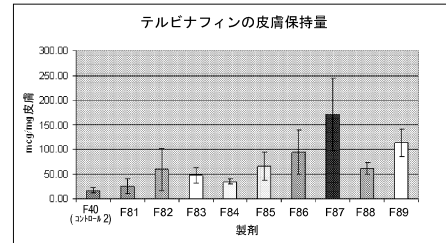
【図 9】



【図 10】

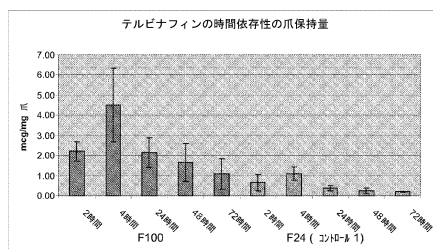


10A

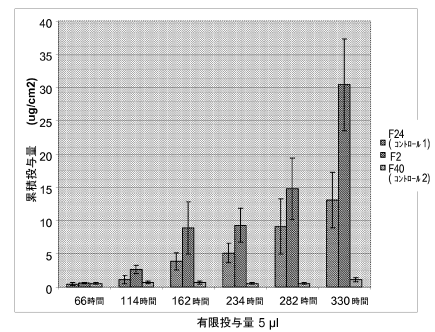


10B

【図 11】



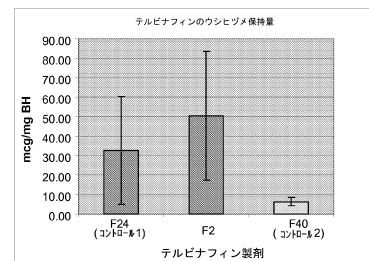
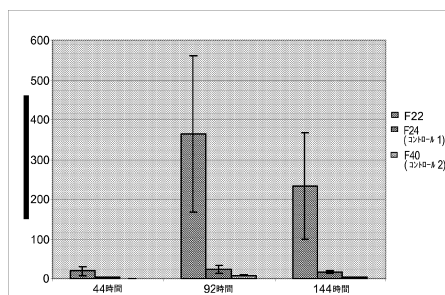
【図 13】



13A

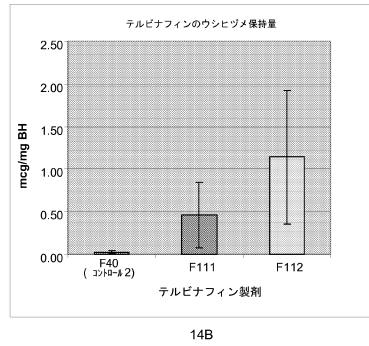
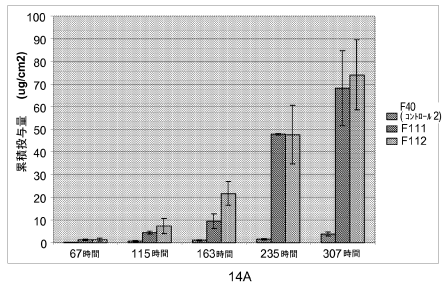
【図 12】

(各時点での非攪拌下での複数の無限投与適用)

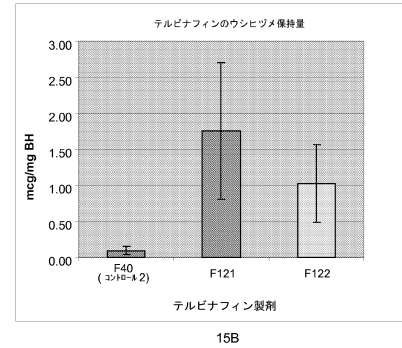
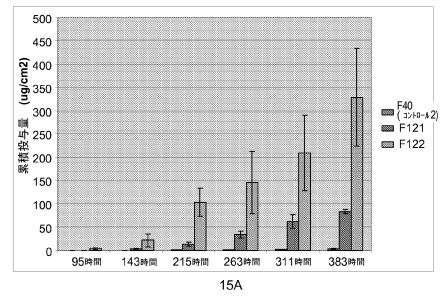


13B

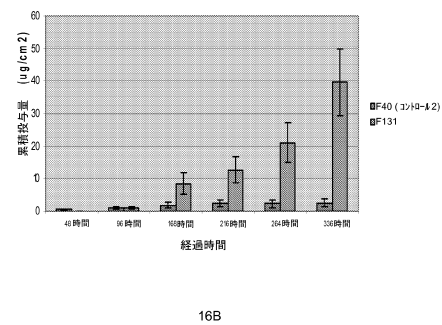
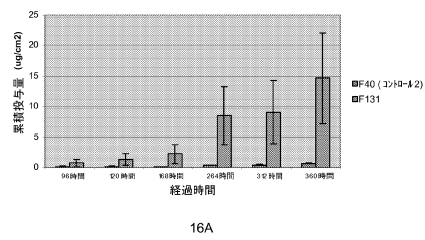
【図 14】



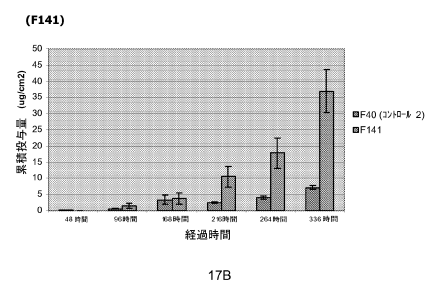
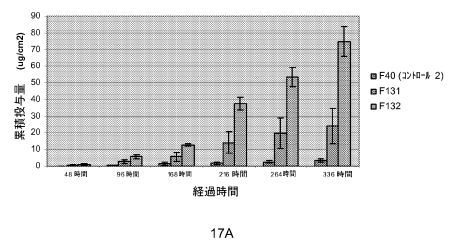
【図 15】



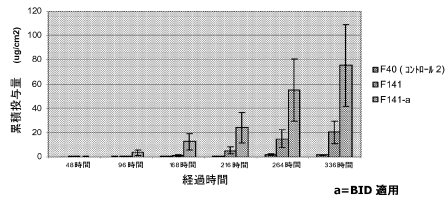
【図 16】



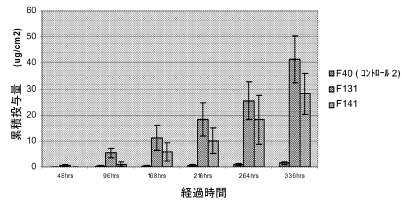
【図 17】



【図 18】

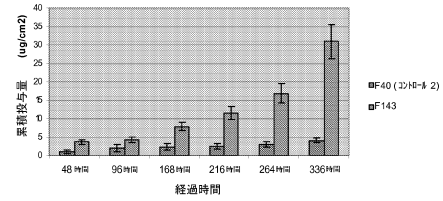


18A

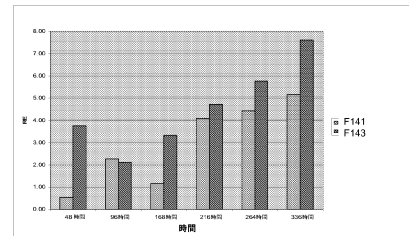


18B

【図 19】

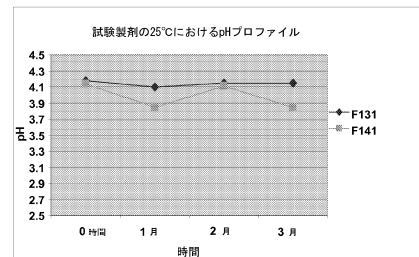


19A

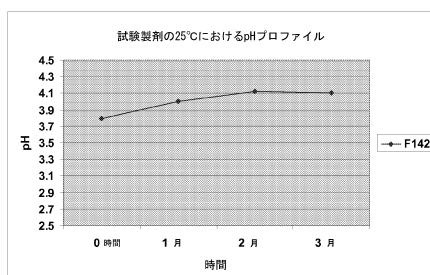


19B

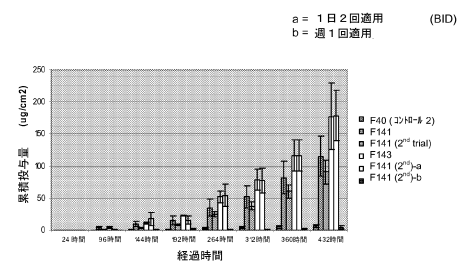
【図 20】



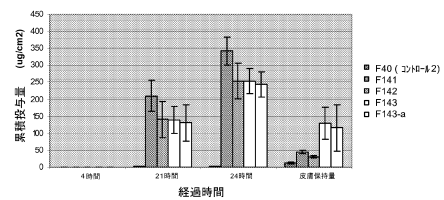
【図 21】



【図 22】

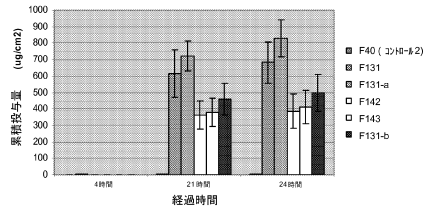


22A

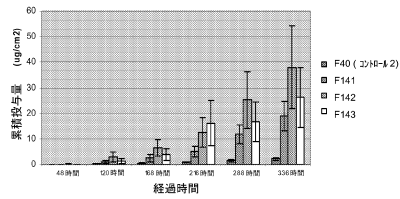


22B

【図 23】

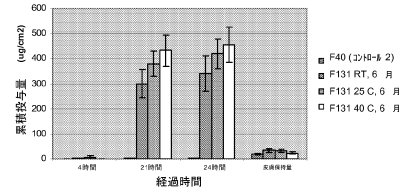


23A

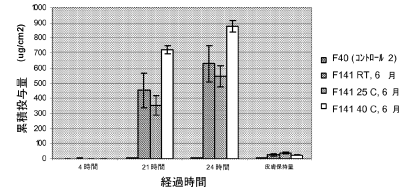


23B

【図 24】



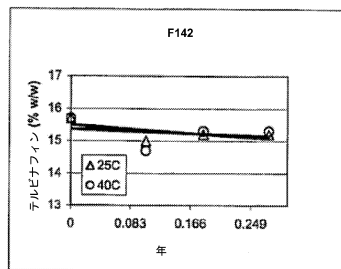
24A



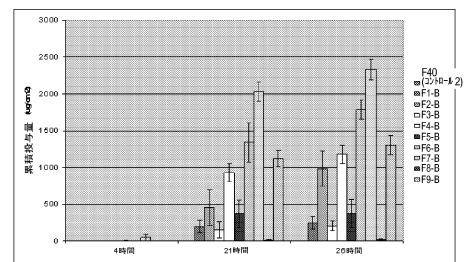
24B

【図 25】

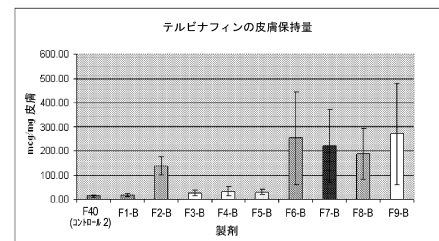
F142のテルビナフィン含有の25℃と40℃における比較



【図 26】

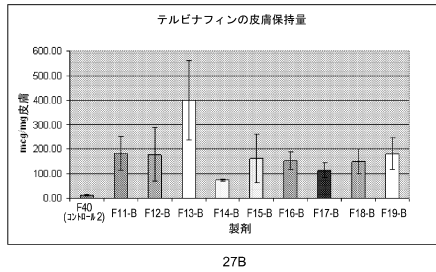
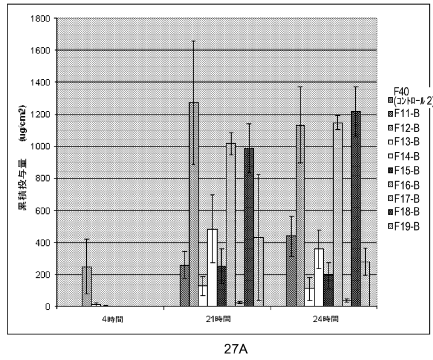


26A

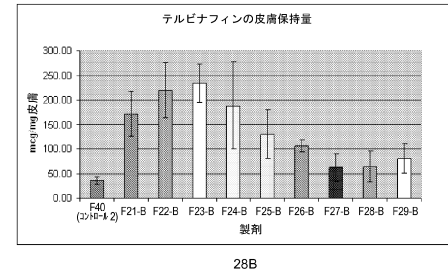
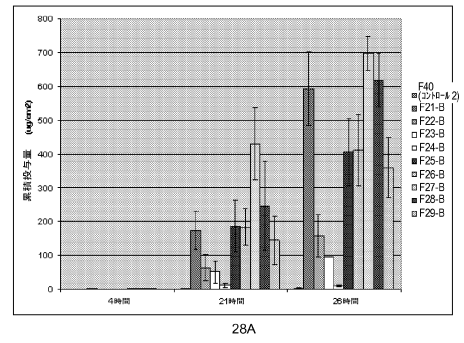


26B

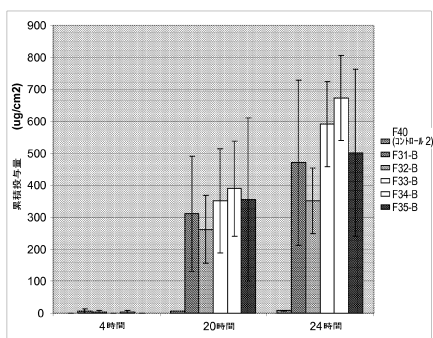
【図 27】



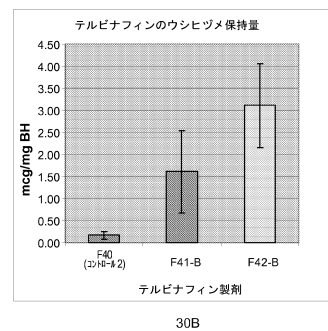
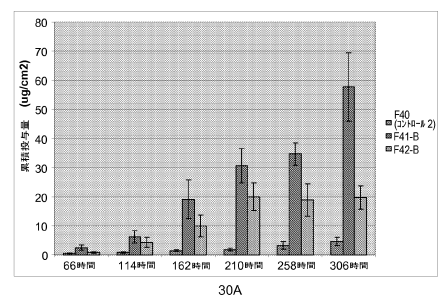
【図 28】



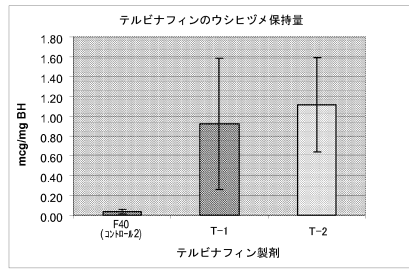
【図 29】



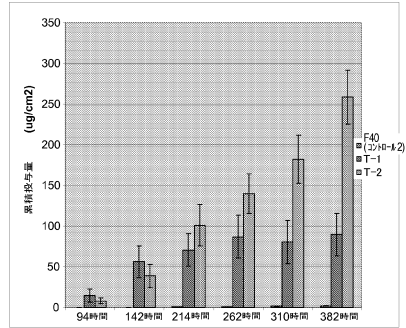
【図 30】



【図 3 1】

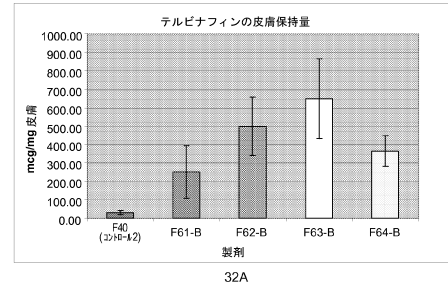


31A

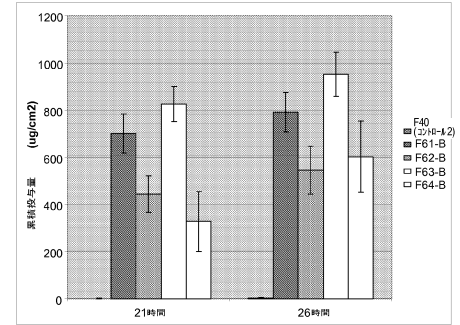


31B

【図 3 2】

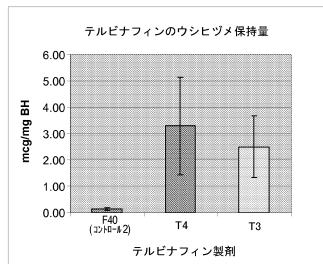


32A

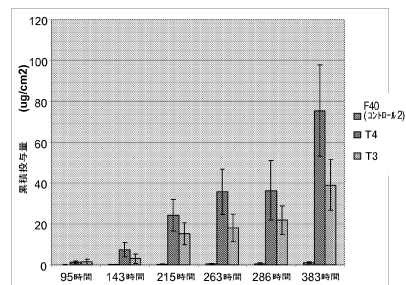


32B

【図 3 3】

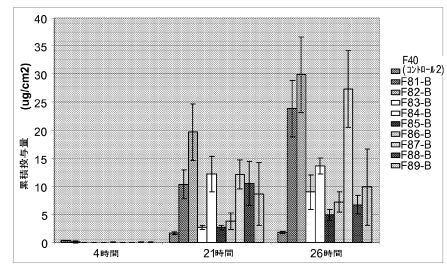


33A

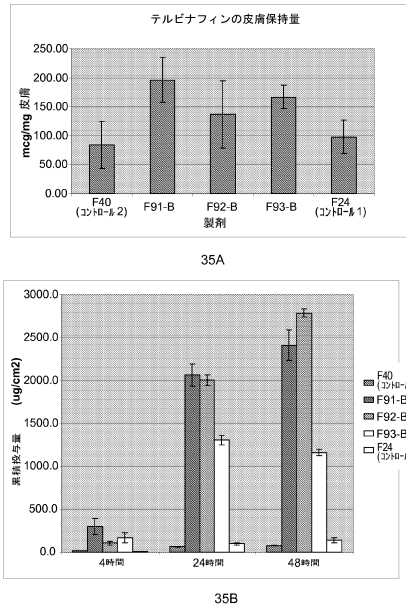


33B

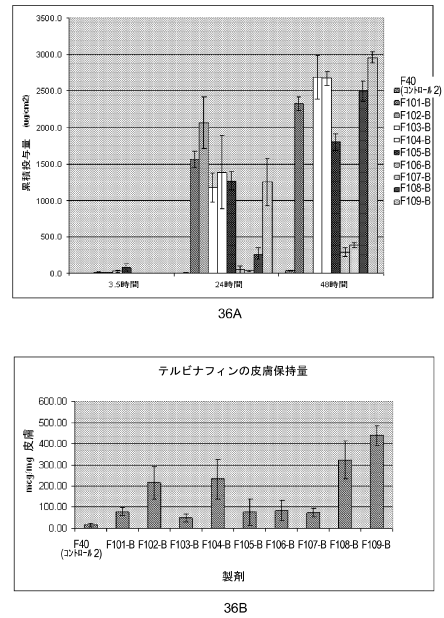
【図 3 4】



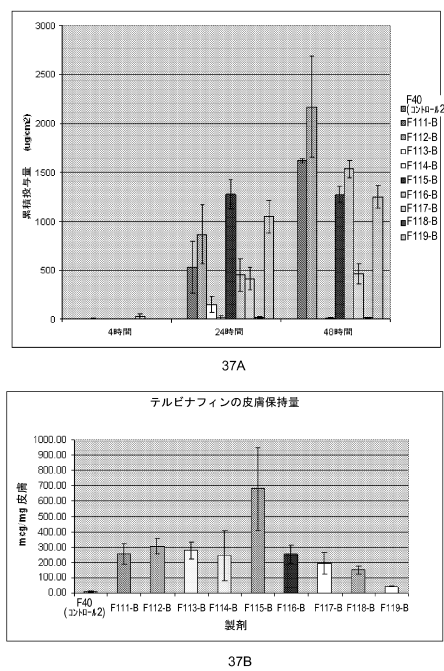
【図 35】



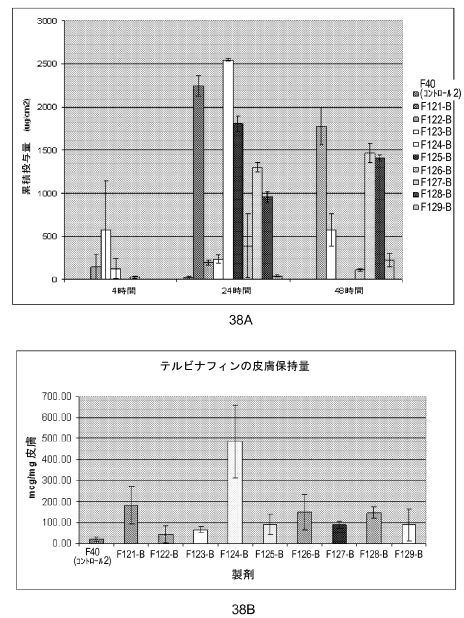
【図 36】



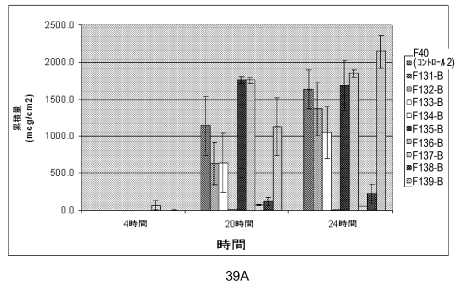
【図 37】



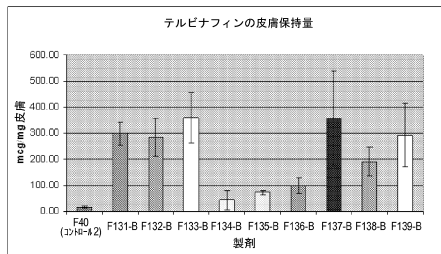
【図 38】



【図 39】

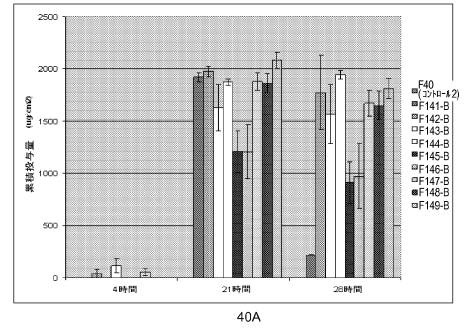


39A

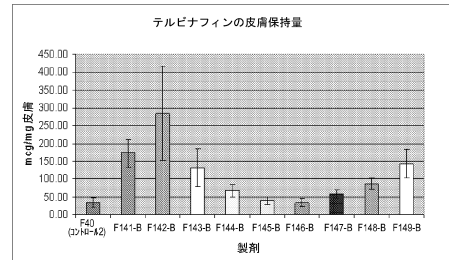


39B

【図 40】

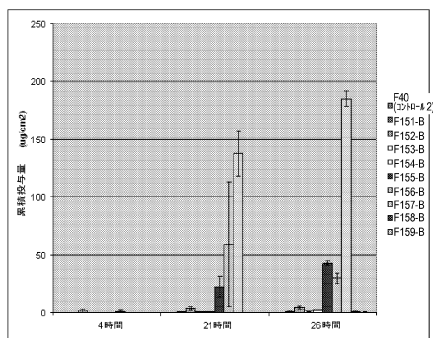


40A

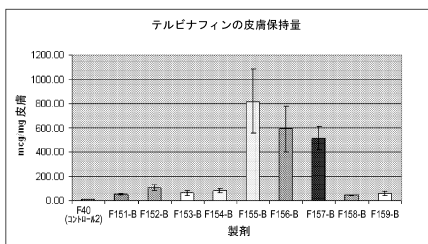


40B

【図 41】

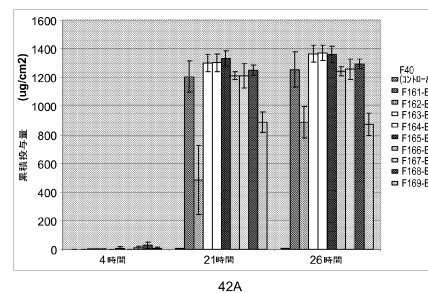


41A

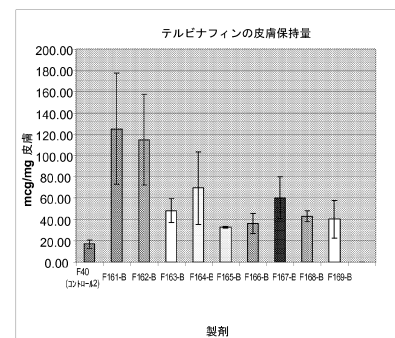


41B

【図 42】

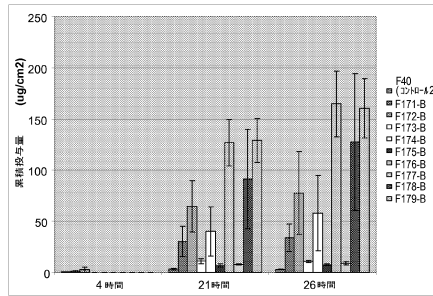


42A

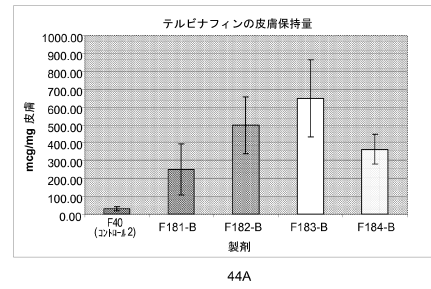


42B

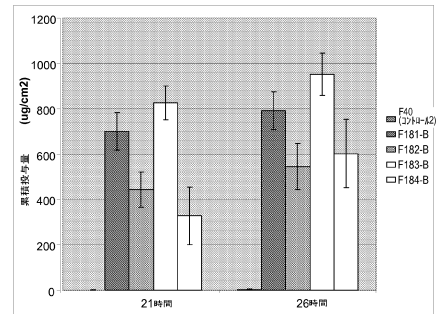
【図 4 3】



【図 4 4】

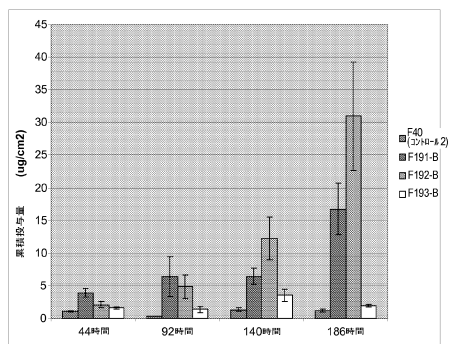


44A



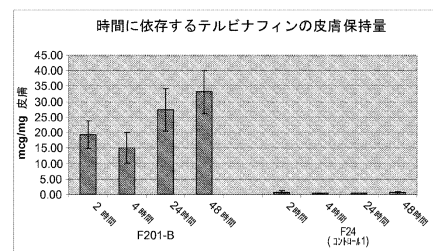
44B

【図 4 5】



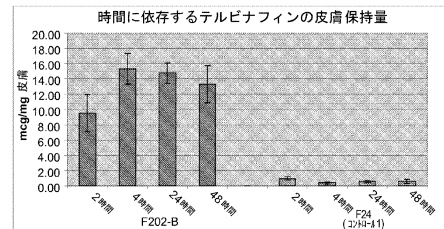
【図 4 6】

実験 I:



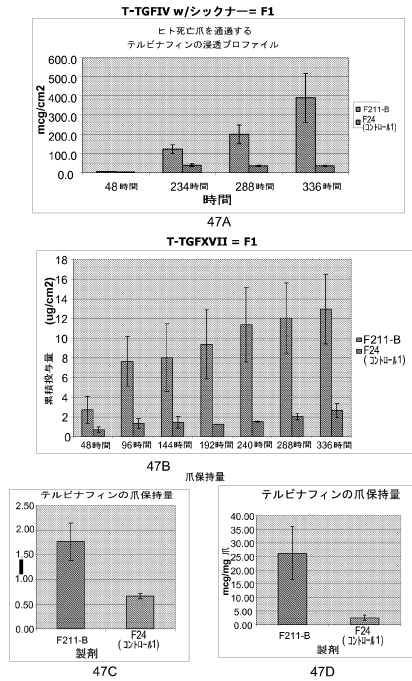
46A

実験 II:

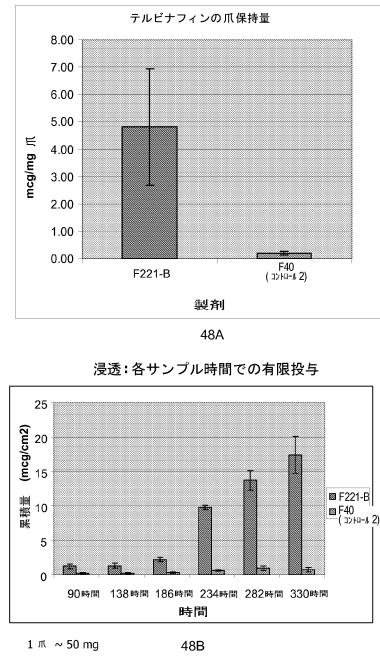


46B

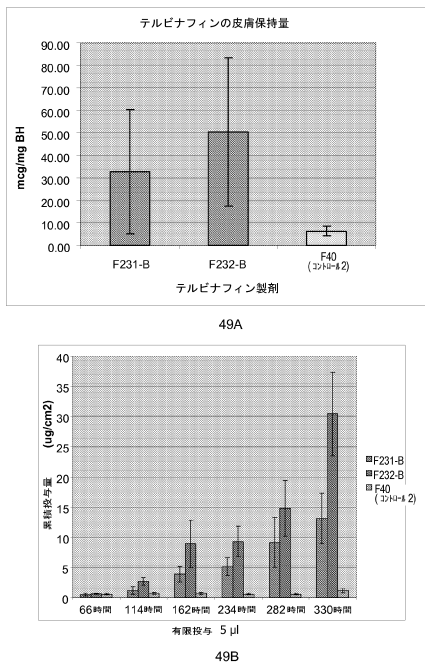
【図 47】



【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, 9 2 1 3 0 カリフォルニア州, サンディエゴ, # 1 0 5 , カーメル クリーク
ロード 1 1 7 7 2
- (72)発明者 シン ジャガト
カナダ, M 1 C 4 V 7 オンタリオ州, スカーパロー, グローバー ドライブ 6 4
- (72)発明者 ニューサム ジョン エム.
アメリカ合衆国, 9 2 0 3 7 - 7 5 2 8 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, フォーウォード スト
リート 5 2 8
- (72)発明者 キング - スミス ドミニク
アメリカ合衆国, 9 2 1 2 2 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
5 9 7
- (72)発明者 キサク エドワード
アメリカ合衆国, 9 2 1 0 9 カリフォルニア州, サンディエゴ, アpartment ビー, ベイサ
イド レーン 3 5 2 5

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 3 1 / 0 0
A 6 1 K 9 / 0 0
A 6 1 K 4 7 / 0 0
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)