

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 1 月 30 日(30.01.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/017411 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4178 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/069732
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 22 日(22.07.2013)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2012-162194 2012 年 7 月 23 日(23.07.2012) JP
- (71) 出願人: マルホ株式会社(MARUHO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目
5 番 2 2 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 鳥越 雅(TORIGOE, Masashi); 〒6008815
京都府京都市下京区中堂寺栗田町 9 2 マルホ
株式会社内 Kyoto (JP). 武智 浩司(TAKECHI,
Kouji); 〒6008815 京都府京都市下京区中堂寺栗田
町 9 2 マルホ株式会社内 Kyoto (JP). 藤井 正
浩(FUJII, Masahiro); 〒6008815 京都府京都市下京
区中堂寺栗田町 9 2 マルホ株式会社内 Kyoto
(JP). 遠藤 崇正(ENDO, Takamasa); 〒6008815 京都
府京都市下京区中堂寺栗田町 9 3 マルホ株式
会社内 Kyoto (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人みのり特許事務所(MINORI
PATENT PROFESSION CORPORATION); 〒
- 6040835 京都府京都市中京区御池通高倉西入高
宮町 2 0 0 番地 千代田生命京都御池ビル 8 階
Kyoto (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: EXTERNAL PREPARATION FOR TREATING TRICHOPHYTOSIS UNGUIUM

(54) 発明の名称: 爪白癬治療外用剤

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing an external preparation for treating trichophytosis unguium, said preparation comprising an imidazole antifungal agent as a principal agent and having a high solubility of the principal agent and a high nail permeability of the principal agent. The external preparation for treating trichophytosis unguium according to the present invention is characterized by comprising an imidazole antifungal agent, lactic acid, tartaric acid, lauromacrogol and 20 wt% or more of water. In particular, the external preparation preferably comprises 5-25 wt% of lactic acid, 0.5-5 wt% of tartaric acid, 3-25 wt% of lauromacrogol and 20-35 wt% of water. The external preparation preferably comprises lanoconazole and/or luliconazole as the aforesaid imidazole antifungal agent.

(57) 要約: 本発明は、イミダゾール系抗真菌薬を主薬として含む爪白癬治療外用剤であって、主薬の溶解性および主薬の爪透過性に優れる製剤を提供することを課題とする。本発明の爪白癬治療外用剤は、イミダゾール系抗真菌薬、乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴール、および、20 重量%以上の水を含むことを特徴とする。前記外用剤は、特に、乳酸を 5~25 重量%、酒石酸を 0.5~5 重量%、ラウロマクロゴールを 3~25 重量%、および、水を 20~35 重量%の量で含むことが好ましい。また、前記外用剤は、前記イミダゾール系抗真菌薬として、ラノコナゾール及び／又はルリコナゾールを含むことが好ましい。



WO 2014/017411 A1

明 細 書

発明の名称：爪白癬治療用外用剤

技術分野

[0001] 本発明は、爪の白癬を治療するための外用剤であって、イミダゾール系抗真菌薬を含有する外用剤に関する。

背景技術

[0002] 現在、爪白癬治療剤として、テルビナフィン及びイトラコナゾールが市販されている。しかし、これらは経口固形剤しか開発されていない。このため、治療のためにこれらを服薬すると、有効成分が血液を通し患部以外の器官にも運ばれることとなり、肝機能障害等の副作用が懸念されるという問題がある。また、ヒトの爪が完全に生え変わるには、手の爪で6ヶ月、足の爪で12ヶ月程度かかるため、爪白癬は長期間の治療期間を有する。このため、経口剤による治療では、長期間服用することによる全身性の副作用に加えて、治療費が高額になるという問題がある。したがって、経口剤に比べ治療費が安価であり安全性も優れている外用剤の開発が望まれている。

[0003] また、ラノコナゾール(イミダゾール系抗真菌薬)を含み、市販されている外用剤としては、アスタット(登録商標)クリーム、軟膏および外用液がある。しかし、これらはいずれも皮膚の真菌症を治療するための外用剤であり、爪に適用しても、高い抗真菌効果は望めない。すなわち、油性成分の透過性に優れた皮膚と異なり、ケラチンを主成分とする爪は水の透過性に優れているため、皮膚用外用剤と爪用外用剤とでは最適な組成が異なる。

[0004] 爪の白癬治療用外用剤を開示する文献として、被膜形成物質を含有し、爪に塗布した際、疎水性または水難溶性の被膜を形成する製剤を開示する文献(特許文献1～3)や、基剤として有機溶媒のみを用いた無水製剤(特許文献4および5)が知られている。

[0005] しかし、疎水性または水難溶性の被膜を形成する製剤の場合、反復投与により爪に塗り重ねることで、薬剤の爪透過性低下が懸念される。また、爪は

、皮膚の角質層と異なり、水和により透過性が亢進すると考えられることから、水をより多く含有する製剤の方が、爪透過性には有利であると考えられる。更に、製剤の有機溶剤の含有量を減らすことは、匂いや刺激性、製造時の安全性の面からも有用と考えられる。しかしながら、特許文献1～5はいずれも、水を含まないか、水の含有率が少ない製剤を開示している。

[0006] したがって、水の含有率が高い製剤が望まれるが、白癬治療用の代表的な製剤として知られるイミダゾール系抗真菌薬は、その多くが水難溶性であるため、水を多く含む製剤中に配合するのは困難であるという問題があった。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平2-279623号公報

特許文献2：国際公開第2003/105841号

特許文献3：国際公開第2006/013963号

特許文献4：特表2002-524495号公報

特許文献5：国際公開第2007/102241号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] したがって、本発明は、上述した問題に鑑み、有効成分としてイミダゾール系抗真菌薬を含有し、水の含有率が高い(20重量%以上)爪白癬治療用外用剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記状況に鑑み、イミダゾール系抗真菌薬を含み、水を基剤として使用する外用剤について、イミダゾール系抗真菌薬の溶解性および爪透過性の改善を目指して検討を重ねた。その結果、本発明者らは、高濃度の乳酸を添加することにより、イミダゾール系抗真菌薬の水溶解性が改善し、爪透過性も大幅に向上することを見出した。しかし、高濃度の乳酸を含む製剤は、刺激性が強く、製品としての利用が困難であった。そのため、本発

明者らは、更に検討を重ねた結果、酒石酸とラウロマクロゴールを乳酸と併用することにより、たとえ乳酸の添加量が少量であっても、イミダゾール系抗真菌薬の溶解性および爪透過性に優れた製品を得ることができることを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、爪白癬治療用外用剤であって、

イミダゾール系抗真菌薬、乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴールおよび20重量%以上の水を含有することを特徴とする。なお、本明細書において、「重量%」は特に断らない限り、外用剤の全重量を100重量%とした場合の、各成分の重量%を意味する。

[0011] 本発明に係る外用剤は、乳酸、酒石酸およびラウロマクロゴールを含むことにより、水に難溶解性であるイミダゾール系抗真菌薬の水溶解性を高めることができる。そのため、前記外用剤は、水を20重量%以上含むにもかかわらず、イミダゾール系抗真菌薬を溶解した状態で含有することができる。そして、前記外用剤は、水の含有率が高く、イミダゾール系抗真菌薬を溶解した状態で含むので、前記外用剤を爪に塗布すると、有効成分であるイミダゾール系抗真菌薬が爪を透過しやすく、爪に存在する白癬菌に対して高い抗真菌作用を発揮することができる。また、前記外用剤は、イミダゾール系抗真菌薬の溶解性が高いため、イミダゾール系抗真菌薬を高濃度含む製剤として調製することが可能である。

さらに、前記外用剤は、無水製剤や水をわずかしかな含まない製剤と比べて有機溶媒の含有率が少ないため、匂いや刺激性が少ない。

[0012] 前記外用剤は、乳酸を5～25重量%、酒石酸を0.5～5重量%、ラウロマクロゴールを3～25重量%、および、水を20～35重量%の量で含有することが好ましく、乳酸を5～20重量%、酒石酸を0.5～4重量%、ラウロマクロゴールを5～20重量%、および、水を20～35重量%(特に20～30重量%)の量で含有することがより好ましく、乳酸を7～15重量%、酒石酸を1～3重量%、ラウロマクロゴールを7～15重量%、および、水を20～30重量%(特に20～25重量%)の量で含有することがさらに好ましい。

[0013] また、前記外用剤は、イミダゾール系抗真菌薬を3～7重量%の量で含有することが好ましい。また、前記イミダゾール系抗真菌薬の好ましい例として、ラノコナゾール及び／又はルリコナゾールが挙げられる。

[0014] 前記外用剤は、さらに、ベンジルアルコール、メチルエチルケトン、無水エタノール、アセトン、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、サリチル酸グリコール、フェノキシエタノール、乳酸エチル、クロタミトンおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルからなる群から選択される有機溶媒を一種以上含むことが好ましい。

発明の効果

[0015] 本発明に係る爪白癬治療用外用剤は、水を20重量%以上含む製剤でありながら、水に難溶解性であるイミダゾール系抗真菌薬を溶解した状態で含有することができる。そのため、前記外用剤を爪に塗布すると、爪の内部まで有効成分が浸透し、爪の白癬菌に対して高い抗真菌作用を発揮することができる。さらに、前記外用剤は、無水製剤等と比べて有機溶媒の含有率が少ないため、匂いや刺激性が少ない。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]図1は、本発明の爪白癬治療用外用剤をヒト爪に塗布した際の、イミダゾール系抗真菌薬(ラノコナゾール)の爪吸収性試験の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0017] 本発明の外用剤の有効成分(主薬)は、イミダゾール系抗真菌薬である。使用できるイミダゾール系抗真菌薬の例として、ラノコナゾール、ルリコナゾール、ケトコナゾール、エコナゾール及び／又はその塩(例えば、塩酸塩、硝酸塩等)が挙げられる。特にラノコナゾールまたはルリコナゾールが好適である。

特に、ラノコナゾールは、爪白癬の主な原因菌である*Trichophyton rubrum*に対して高い抗真菌活性[MIC(μ g/mL)=0.0032]を示すため、本願の外用剤の有効成分として非常に好適である。

[0018] 本発明の外用剤におけるイミダゾール系抗真菌薬の含有率は、爪の白癬を治療するために有効な量であればよい。治療上有効な量は、イミダゾール系抗真菌薬の種類によっても異なるが、一般に1重量%~10重量%の範囲である。より好ましくは2重量%~8重量%であり、特に好ましくは3~7重量%であり、さらに好ましくは4~6重量%である。

[0019] 本発明の外用剤は水(好ましくは精製水)を20重量%以上含むことを特徴とする。水の含有率が20重量%未満の場合、イミダゾール系抗真菌薬の爪透過性が低下する。他方、水の含有率が高すぎると、高濃度製剤の製造が困難になる場合がある。すなわち、イミダゾール系抗真菌薬の多くは水に溶解しにくいいため、外用剤中の水の含有率が高すぎると、高濃度のイミダゾール系抗真菌薬を溶解した状態で保つことが難しくなり、経時的にイミダゾール系抗真菌薬が析出しやすくなる。したがって、本発明の外用剤では、水の含有率は20~35重量%の範囲が適切である。より好ましい範囲は20~30重量%であり、特に好ましい範囲は20~25重量%である。

[0020] 本発明の外用剤は、乳酸を必須成分として含む。乳酸は、D-乳酸、L-乳酸のいずれであってもよく、これらを任意の比率で含む混合物や、ラセミ体であってもよい。好ましくはL-乳酸又はラセミ体であり、特に好ましくはラセミ体である。

本発明の外用剤は、乳酸を5~25重量%含むことが好ましい。乳酸の含有率が5重量%より少ないと、イミダゾール系抗真菌薬の水溶解性及び/又は爪透過性が低くなる傾向がある。他方、乳酸の含有率が25重量%を超えると、刺激性が強くなるため、製品としての利用が困難になる。より好ましい乳酸の含有率は5~20重量%であり、特に好ましい含有率は7~15重量%であり、さらに好ましい含有率は8~12重量%である。

[0021] また、本発明の外用剤は、酒石酸を必須成分として含む。酒石酸は、D-酒石酸、L-酒石酸、メソ酒石酸のいずれであってもよく、これらを任意の比率で含む混合物や、ラセミ体であってもよい。好ましくはL-酒石酸である。

本発明の外用剤は、酒石酸を0.5~5重量%含むことが好ましい。酒石酸の含

有率が0.5重量%より少ないと、イミダゾール系抗真菌薬の水溶解性及び/又は爪透過性が低くなる傾向がある。他方、安全性の面からは、酒石酸の含有率は5重量%以下が好ましい。より好ましい酒石酸の含有率は0.5～4重量%であり、特に好ましい含有率は1～3重量%であり、さらに好ましい含有率は1.5～2.5重量%である。

[0022] また、本発明の外用剤は、ラウロマクロゴール(ポリオキシエチレンラウリルアルコールエーテル)を必須成分として含む。本発明で利用できるラウロマクロゴールに関し、その分子量や酸化エチレンの付加モル数は特に限定されないが、一般的には、酸化エチレンが平均で1～50モル付加(より好ましくは2～20モル付加、特に好ましくは3～10モル付加)されたラウロマクロゴールを使用することが適切である。

本発明の外用剤は、ラウロマクロゴールを3～25重量%含むことが好ましい。ラウロマクロゴールの含有率が3重量%より少ないと、イミダゾール系抗真菌薬の水溶解性及び/又は爪透過性が低くなる傾向がある。他方、ラウロマクロゴールの含有率が25重量%を超えると、製剤が濁ったり、べたつきにより使用感が低下するという傾向がある。また、安全性の面からも、外用剤への界面活性剤の添加は少量にとどめることが望ましい。より好ましいラウロマクロゴールの含有率は5～20重量%であり、特に好ましい含有率は7～15重量%であり、さらに好ましい含有率は8～12重量%である。

[0023] 乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴールは、イミダゾール系抗真菌薬の水溶解性を高める効果がある。そのため、イミダゾール系抗真菌薬の濃度が低い外用剤の場合は、乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴールの添加量が少量であっても、イミダゾール系抗真菌薬の析出を防ぐことができる。しかし、イミダゾール系抗真菌薬の濃度が高い外用剤を製造したい場合、例えば、イミダゾール系抗真菌薬(例えば、ラノコナゾール)の含有率を3重量%以上に設定する場合は、乳酸の含有率を5重量%以上、酒石酸の含有率を0.5重量%以上、ラウロマクロゴールの含有率を5重量%以上とすることがより好ましい。また、イミダゾール系抗真菌薬(例えば、ラノコナゾール)の含有率を4重量%以上に設

定する場合は、乳酸の含有率を7重量%以上、酒石酸の含有率を1重量%以上、ラウロマクロゴールの含有率を7重量%以上とすることがより好ましい。

上限についての好ましい値は前述の通りである。

イミダゾール系抗真菌薬の含有率が高くなれば、爪への透過量も増加すると考えられるため、前記外用剤を高濃度(3重量%以上)製剤として調製することによって、より高い抗真菌効果が期待できる。

[0024] 本発明の外用剤は、さらに、使用するイミダゾール系抗真菌薬の溶解性が高い有機溶媒を一種以上含むことが好ましい。前記有機溶媒として複数の有機溶媒を使用する場合は、溶解性が高い有機溶媒のみを使用してもよく、あるいは、溶解性の高い有機溶媒と溶解性の低い有機溶媒を組み合わせ使用してもよい。好ましい有機溶媒として、ベンジルアルコール、メチルエチルケトン、無水エタノール、アセトン、ポリエチレングリコール(特に、重量平均分子量が200~600の範囲にあるポリエチレングリコール)、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、サリチル酸グリコール、フェノキシエタノール、乳酸エチル、クロタミトンおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルからなる群から選択される有機溶媒が挙げられる。本発明の外用剤は、特に、ベンジルアルコール、メチルエチルケトンおよび無水エタノールからなる群から選択される有機溶媒を一種以上含むことが好ましい。

前記有機溶媒が本発明の外用剤中に占める割合は、30~65重量%であることが好ましい。より好ましい割合は40~60重量%であり、特に好ましい割合は45~55重量%であり、さらに好ましい割合は45~50重量%である。

[0025] 本発明の外用剤は、pHが2.0~5.0の範囲であることが好ましい。爪の主成分であるケラチンは、アルカリ性物質により膨潤し、軟化することが知られている。そのため、外用剤のpHをアルカリ性としたほうが、イミダゾール系抗真菌薬の爪透過性は向上すると考えられるが、pHを高くしすぎると、イミダゾール系抗真菌薬の安定性が低下するおそれがある。他方、pHが2.0未満であると、外用剤が腐食性物質となるため、生体への適用が困難となる。

本発明の外用剤のより好ましいpH範囲は2.5~4.5であり、特に好ましい範

囲は3.0～4.0である。

[0026] 本発明の外用剤は、流動性の高い液状の剤型(ローション剤、液剤等)であることが好ましい。

したがって、本発明の外用剤は、増粘剤を含んでもよいが、外用剤の粘度は高すぎないことが好ましい。具体的には、粘度が1000mPa・s以下であることが好ましく、700mPa・s以下であることがより好ましく、300mPa・s以下であることが特に好ましく、100mPa・s以下であることがさらに好ましい。なお、本明細書中において、粘度とは、第十六改正日本薬局方、一般試験法2.53 粘度試験法に従いB 型粘度計を用い、測定温度25℃、回転数100rpmで45秒間測定した際の粘度を意味する。

外用剤に使用する増粘剤は特に限定されないが、好ましい増粘剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体等が挙げられる。特に好ましい増粘剤は、メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体である。

増粘剤の含有率は、外用剤が前記粘度となるように適宜調製すればよいが、一般に3重量%以下が適切であり、0.5～2重量%がより好ましい。

[0027] 本発明の外用剤の爪への塗布頻度は、症状に併せて適宜増減すればよいが、通常、1日当たり1回～3回が適切である。1回当たりの塗布量は、爪全体あるいは患部を覆う量とすればよい。本発明の外用剤は、反復投与が予定されるものであるため、爪に塗布した後、疎水性または水難溶性の被膜を形成しないほうが好ましい。これは、疎水性や水難溶性の被膜は、水溶性被膜と異なり、入浴等によっても剥がれにくいため、反復投与によって塗り重ねることにより、イミダゾール系抗真菌薬の爪透過の障壁となるおそれがあるためである。したがって、本発明の外用剤は、先行技術に開示されているような疎水性または水難溶性の被膜形成剤(例えば、特許文献1に記載されているポリ酢酸ビニル、炭素数10～41の長鎖脂肪酸エステル；特許文献2に記載されているエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、

アクリル樹脂エマルション等の水難溶性又は水不溶性の被膜形成剤；特許文献3に記載されているメタアクリル酸・メタアクリル酸メチルコポリマー、メタアクリル酸アルキル・アミノエチルコポリマーおよびエチルセルロース等の疎水性被膜形成剤)は含まないほうが好ましく、たとえ含むとしても疎水性または水難溶性の被膜を形成しないような少量で含むことが好ましい。

[0028] また、本発明の外用剤は、必要に応じて、保存剤(防腐剤)、色素、香料、顔料、酸化防止剤、紫外線吸収剤など、通常の爪用外用剤に配合される成分を含有していてもよい。

[0029] なお、先行する段落において、本発明の外用剤に使用される必須成分および任意成分(イミダゾール系抗真菌薬、乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴール、水、有機溶媒、増粘剤等)について、好ましい化合物名等を記載してきた。本発明の外用剤には、これらを任意に組み合わせて得られる組成物が含まれ、且つ、各成分について記載した濃度範囲を任意に組み合わせて得られる組成物も含まれる。併せて、先行する段落において記載した濃度、粘度、pH等の数値範囲も任意に組み合わせ可能であり、数値範囲が複数記載されている場合、各数値範囲の上限値または下限値も任意に組み合わせ可能である。

実施例

[0030] 以下、本発明を、実施例を用いてより詳細に説明するが、本発明は、実施例に限定されるものではない。なお、実施例では、乳酸のラセミ体、L-酒石酸、酸化エチレンの平均付加モル数が4のラウロマクロゴール(第十六改正日本薬局方適合品)を用いた。

[0031] [溶解剤の検討]

ラノコナゾールを種々の有機溶媒(以下、溶解剤とも称する)に溶解し、溶解性を確認した。溶解試験は、室温下で各種溶媒にラノコナゾールを添加し、超音波処理により、5重量%または10重量%のラノコナゾール溶液を調製し、目視によりラノコナゾールが溶解したかどうかを確認することにより行った。溶解試験の結果を表1に示す。

[0032]

[表1]

表1. ラノコナゾールの溶解性確認試験

溶解剤 (有機溶媒)	目視確認 濃度	溶解性 (目視)
アセトン	10%	極めてよく溶けた(溶解速度も速い)
ベンジルアルコール		極めてよく溶けた(溶解速度も速い)
フェノキシエタノール		よく溶けた
乳酸エチル		よく溶けた
クロタミトン		よく溶けた
ジエチレングリコールモノエチルエーテル		よく溶けた
サリチル酸グリコール		よく溶けた
ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール		ほとんど溶けなかった
トリエチレングリコール		ほとんど溶けなかった
メチルエチルケトン	5%	よく溶けた
ポリエチレングリコール200		溶解に時間を要した
ポリエチレングリコール400		溶解に時間を要した
ポリエチレングリコール600		溶解に時間を要した
酢酸エチル		溶解に時間を要した
酢酸ブチル		溶け残りが生じた
炭酸プロピレン		溶け残りが生じた
無水エタノール		溶け残りが生じた
イソプロパノール		ほとんど溶けなかった
1,3-ブチレングリコール		ほとんど溶けなかった
プロピレングリコール		ほとんど溶けなかった
グリセリン		ほとんど溶けなかった
ジプロピレングリコール		ほとんど溶けなかった
2-エチル-1,3-ヘキサジオール		ほとんど溶けなかった
1,2-ペンタジオール		ほとんど溶けなかった
1,2-ヘキサジオール		ほとんど溶けなかった
ポリプロピレングリコール2000		ほとんど溶けなかった
トリアセチン		ほとんど溶けなかった
1-デカノール		ほとんど溶けなかった
オクチルドデカノール		ほとんど溶けなかった
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(HCO-60)		ほとんど溶けなかった

[0033] [処方検討1]

上記溶解性試験の結果を考慮し、溶解剤の組み合わせにより、ラノコナゾール(主薬)を高濃度に溶解でき、主薬の安定性が高く、爪透過性に優れた製剤の調製を試みた。

具体的には、複数の溶解剤を合計で55～65重量%含み、水(精製水)を約25重量%含む製剤を複数調製した。また、水を含有せず、複数の溶解剤を合計で95重量%含む製剤も複数調製した。

[0034] 調整した製剤について、外観の観察試験、安定性試験、爪透過性試験を行った。

外観の観察試験は、調製した製剤を試験管に入れ、25℃の条件で4週間保管

した後、黒色背景を用いて澄明性を確認し、ラコナゾールの結晶析出の有無を確認することによって行った。

安定性試験は、調製した製剤を試験管に入れ、60℃で4週間保管した後、白色背景を用いて結晶の析出および製剤の変色を確認し、さらに、高速液体クロマトグラフィーを用いて主薬含量変化を確認することにより行った。その結果、結晶の析出および色調の変化がなく、且つ、主薬の残存率が95%以上である製剤を安定性良好と評価し、一つ以上を満たさないものを安定性不良と判断した。

爪透過性試験は、フランツセルを用い、ウシ爪に対する透過性を以下に示す方法で測定することにより行った。

＜爪透過性の測定方法＞

(1) 薄切したウシ爪（厚さ70 μ m）をフランツセル用のネイルアダプターにセットした後、フランツセルに装着する。

(2) フランツセルのレセプター側を15%エタノール含有リン酸緩衝液で満たした後、その外側に32℃の恒温水を循環させる。

(3) 製剤を前記爪に10 μ L滴下した後、経時的（28時間後まで）にレセプター液を採取し、レセプター中のラノコナゾール濃度を液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS/MS）を用いて測定する。

[0035] 水を約25重量%を含む製剤は、外観観察試験において、調製翌日にラノコナゾールの析出が見られるか、あるいは、外観観察試験では結晶の析出が観察されなかったものの、安定性試験において、製剤が経時的に黄色～褐色に変色し、十分な安定性が観察されなかった。

水を含まない製剤は、外観観察試験で結晶の析出が見られず、安定性試験の結果も良好であったが、ラノコナゾールの爪透過性試験を行ったところ、ラノコナゾールの透過量がゼロとなり、ラノコナゾールの爪透過性が非常に悪いことが分かった。

処方検討の結果、水を20重量%以上含む製剤では、溶解剤の組み合わせのみでラノコナゾールの溶解性、安定性を改善することが難しいことが分かっ

た。他方、水を製剤に添加しない場合は、ラノコナゾールの溶解性、安定性に優れた製剤を調製することができたが、ラノコナゾールの爪透過性が非常に悪いことが分かった。

[0036] [透過促進剤の検討]

処方検討の結果、爪透過性を高めるためには水を含む製剤が好ましいが、溶解剤の組み合わせのみで所望の溶解性・安定性を達成することは困難と考えられた。このため、水含有製剤におけるラノコナゾールの溶解性を向上させることができ、且つ、高い爪透過性を達成することができる物質について検討を行った。その結果、乳酸を高濃度で含む製剤が、水含有製剤におけるラノコナゾールの溶解性並びにラノコナゾールの爪透過性を著しく高めることが分かった。乳酸の濃度が低い場合、あるいは乳酸を含まない場合、ラノコナゾールの爪透過性は低下した。結果を表2に示す（外観の観察試験および爪透過性試験は、処方検討1で記載した測定方法により行った）。

[0037] [表2]

表2

成分名		製剤番号および配合量(重量%)		
		製剤1 (比較例)	製剤2 (比較例)	製剤3 (比較例)
主薬	ラノコナゾール	5.0	5.0	5.0
溶解剤	サリチル酸グリコール	—	10.0	—
	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0
	無水エタノール	—	47.0	55.5
溶解補助及び ／又は透過促進のための剤	乳酸	50.0	10.0	—
	酒石酸	—	—	5.0
	ラウロマクロゴール	10.0	10.0	2.0
	ジヒドロキシフェニルボラン	1.0	1.0	1.0
増粘剤	ヒドロキシプロピルセルロース	2.0	2.0	1.2
香料	l-メントール	1.0	1.0	1.0
基剤	精製水	27.0	10.0	25.3
外観観察試験の結果		析出なし	析出なし	析出なし
爪透過性試験	単位面積あたりの累積透過量 (ng/cm ² /28hr)	219400	30420	54490

[0038] [処方検討2]

上記実験の結果、乳酸を多量に添加することにより、ラノコナゾールの溶解性が高いだけでなく、爪透過性に優れた製剤を得ることができると分かった。しかし、乳酸は刺激性が強いため、乳酸を高濃度で含む製剤1は、安全性の面で問題があった。そのため、乳酸の添加量を減らした製剤について検討を行った。

[0039] まず、製剤中の乳酸の濃度を、外用剤での使用前例があり、その安全性が確認されている濃度である10重量%に設定し、他の剤との併用を検討した。

その結果、酒石酸とラウロマクロゴールを乳酸と併用することにより、ラノコナゾールの溶解性が改善できることを見出した。結果を表3に示す。

各製剤は、表3に記載の各溶解剤を秤取して混合した後、乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴールおよび香料を秤取してそこに添加し、溶解した後、ラノコナゾールをそこに添加、溶解し、更に増粘剤及び精製水をそこに加えて増粘剤を溶解(膨潤)させることにより、調製した。製剤4～11はいずれも流動性の高い液状の製剤(粘度100mPa・s以下)であり、pHは3.0～4.0の範囲となった。

[0040] [表3]

表3

成分名		製剤番号および配合量(重量%)							
		製剤4 (比較例)	製剤5 (比較例)	製剤6 (比較例)	製剤7 (比較例)	製剤8 (比較例)	製剤9 (実施例)	製剤10 (実施例)	製剤11 (実施例)
主薬	ラノコナゾール	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
溶解剤	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
	メチルエチルケトン	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
	無水エタノール	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
溶解補助及び/又は透過促進のための剤	乳酸	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	酒石酸	—	2.0	—	—	—	1.0	2.0	2.0
	ラウロマクロゴール	—	—	2.5	5.0	10.0	10.0	5.0	10.0
増粘剤	メチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
香料	1-メントール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
基剤	精製水	33.5	31.5	31.0	28.5	23.5	22.5	26.5	21.5
-5℃/4W析出確認試験		×	×	×	×	×	○	○	○

[0041] 表3に示す通り、乳酸を10重量%とした場合、酒石酸とラウロマクロゴールを含まない製剤4は、-5℃で4週間保存した際に、ラノコナゾールの析出が確認された。また、酒石酸あるいはラウロマクロゴールのいずれか一方のみを添加した製剤5～8でも、-5℃での4週間の保存で、ラノコナゾールの析出が

確認された。これに対し、酒石酸とラウロマクロゴールの両方を乳酸と併用した場合(製剤9～11)、 -5°C で4週間保管した際も、ラノコナゾールの析出は確認されず、優れた溶解性を示した。

[0042] [処方検討3]

さらに、ラノコナゾールの爪透過性を確認するために、処方検討2と同様の調製手順にて表4に示す組成を有する製剤12及び製剤13を調製し(いずれも液状の製剤[粘度 $600\text{mPa}\cdot\text{s}$ 以下]: pH3.0～4.0)、爪透過性試験を行った。爪透過性試験は、処方検討1で記載した測定方法と同様の方法で行った。結果を表4に示す。

また、比較のため、前述した[透過促進剤の検討]において同様の手順で爪透過性試験を行った製剤3(乳酸を含まない)の試験結果も記載する。

[0043] [表4]

表4

成分名		製剤番号および配合量(重量%)		
		製剤3 (比較例)	製剤12 (比較例)	製剤13 (実施例)
主薬	ラノコナゾール	5.0	5.0	5.0
溶解剤	ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0
	メチルエチルケトン	—	15.0	15.0
	無水エタノール	55.5	30.0	30.0
溶解補助及び／又は透過促進のための剤	乳酸	—	20.0	10.0
	酒石酸	5.0	2.0	2.0
	ラウロマクロゴール	2.0	10.0	10.0
	ジヒドロキシフェニルボラン	1.0	1.0	—
増粘剤	ヒドロキシプロピルセルロース	1.2	1.5	1.5
香料	l-メントール	1.0	1.0	1.0
基剤	精製水	25.3	10.5	21.5
爪透過性試験 (単位面積あたりの累積透過量) ($\text{ng}/\text{cm}^2/28\text{hr}$)		54490	53130	81208

[0044] 表4に示す通り、酒石酸とラウロマクロゴールを含むが、乳酸を含まない製剤3は、製剤13と比べて爪透過性が劣る結果となった。また、乳酸、酒石酸お

よびラウロマクロゴールを含む製剤どうし(製剤12および製剤13)を比べると、製剤12のほうが、乳酸の配合量が高いにも関わらず、爪透過性は製剤13より悪い結果となった。これは、製剤12の水の配合量(10.5重量%)が、製剤13の水の配合量(21.5重量%)と比べて低いことに起因すると考えられる。その他の試験でも、水の配合量が少ないと、ラノコナゾールの爪透過性が低下する傾向が観察された。これらの実験の結果から、十分な爪透過性を達成するためには、水の配合量を20重量%以上とすることが好ましいことが分かった。

[0045] [ヒト爪吸収性試験]

製剤11および製剤13(いずれも液状の製剤：pH約3.4)について、ヒト爪を用いた爪吸収性試験を行った。また、コントロールとして、ラノコナゾールを含む市販の皮膚用外用剤であるアスタット(登録商標)外用液1%(エタノール、マクロゴール400、メチルエチルケトンからなる混合溶媒中にラノコナゾールを10mg/mlの量で含む製剤)を用いた。

ヒト爪吸収性試験は、以下の方法で行った。

- ・まず、処方検討1に記載した爪透過性測定方法で用いたフランツセルに、ヒト爪を装着し、ヒト爪に試験製剤2 μ Lを滴下した。24時間後、爪表面に残存する製剤を、コットンでの拭き取りとテープによる圧着剥離にて除去した。
- ・その後、爪を20 μ mの厚さで薄切りし、上層、中層、下層として、それぞれの重量を測定した。次に、爪の上層部分、中層部分、下層部分のそれぞれについて、メタノールを用いてラノコナゾールをそこから抽出し、ラノコナゾールの濃度をLC/MS/MSを用いて測定した。

結果を表5および図1に示す。

[0046] [表5]

表5. ヒト爪を用いた爪吸収性試験 (n=6)

		コントロール	製剤11 (実施例)	製剤13 (実施例)
爪中濃度 (平均値) (μ g/g)	上層部分	14.14	331.40	214.80
	中層部分	3.11	65.44	23.10
	下層部分	0.60	11.98	7.48

[0047] 表5および図1に示すように、コントロールと比べて、製剤11および製剤13は、ヒト爪の上層、中層および下層部分のいずれにおいても有意に高いラノコナゾール濃度を示した。現在爪白癬の治療に用いられているテルビナフィン経口製剤では、定常状態(服用開始から約8週後)における爪中薬物濃度は0.5~1.0 $\mu\text{g/g}$ であり、これはテルビナフィンの最少発育阻止濃度(MIC ; 0.003 $\mu\text{g/mL}$)に対して166~333倍である。一方、製剤11の爪下層における薬物濃度は約12 $\mu\text{g/g}$ であるため、ラノコナゾールの最少発育阻止濃度 (MIC ; 0.0032 $\mu\text{g/mL}$) の3750倍の濃度のラノコナゾールが爪下層に存在していることになる。すなわち、本発明の外用剤は、テルビナフィン経口製剤と比較しても、明らかに爪中濃度/MICが高いため、本発明に係る外用剤を用いると、ヒト爪の上層のみならず、中層及び下層においても治療に有効な量のラノコナゾールが浸透することが分かる。

[0048] 上記各実験の結果から、乳酸、酒石酸およびラウロマクロゴールを含み、且つ水を20重量%以上含む製剤を調製することにより、主薬であるイミダゾール系抗真菌薬の溶解性、安定性および爪透過性(爪吸収性)に優れた爪用外用製剤が得られることが分かった。

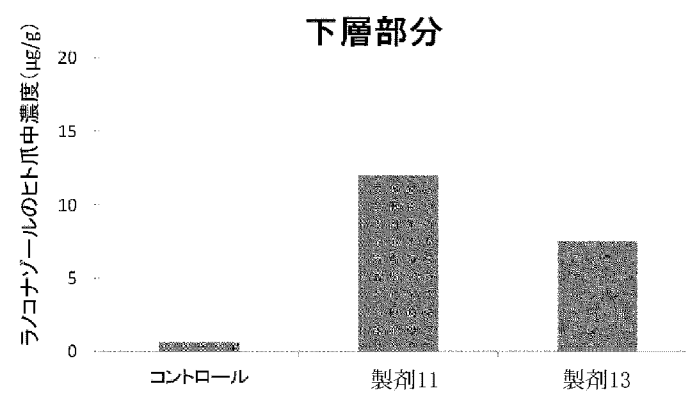
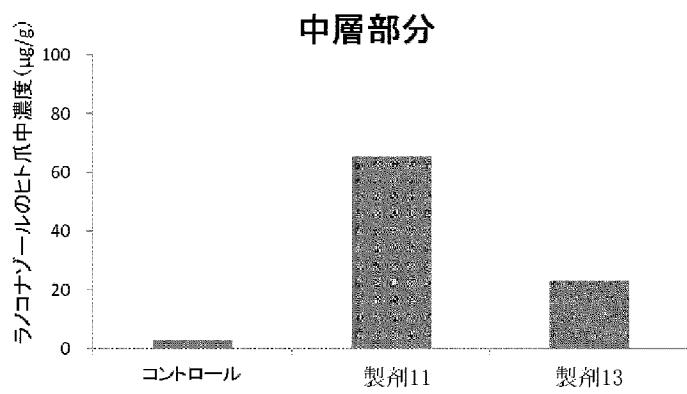
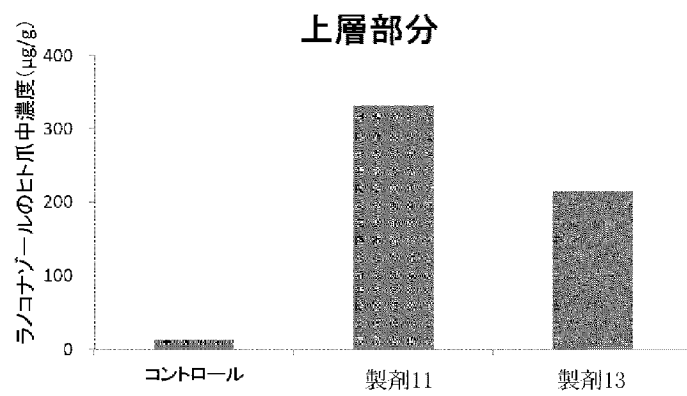
産業上の利用可能性

[0049] 本発明によれば、水の含有率が高いにもかかわらず、高濃度のイミダゾール系抗真菌薬を溶解した状態で含む製剤を製造することができるため、治療上有効量のイミダゾール系抗真菌薬を爪の深部まで到達させることができる。したがって、本発明に係る外用剤は、爪白癬の治療に非常に有用である。

請求の範囲

- [請求項1] イミダゾール系抗真菌薬、乳酸、酒石酸、ラウロマクロゴールおよび20重量%以上の水を含有することを特徴とする、爪白癬治療用外用剤。
- [請求項2] 乳酸を5～25重量%、酒石酸を0.5～5重量%、ラウロマクロゴールを3～25重量%、および、水を20～35重量%の量で含有することを特徴とする、請求項1に記載の外用剤。
- [請求項3] 乳酸を5～20重量%、酒石酸を0.5～4重量%、ラウロマクロゴールを5～20重量%、および、水を20～35重量%の量で含有することを特徴とする、請求項1または2に記載の外用剤。
- [請求項4] 乳酸を7～15重量%、酒石酸を1～3重量%、ラウロマクロゴールを7～15重量%、および、水を20～30重量%の量で含有することを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載の外用剤。
- [請求項5] イミダゾール系抗真菌薬を3～7重量%含有することを特徴とする、請求項1～4のいずれか1項に記載の外用剤。
- [請求項6] イミダゾール系抗真菌薬が、ラノコナゾール及び／又はルリコナゾールである、請求項1～5のいずれか1項に記載の外用剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/069732

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4178(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i,
A61K47/34(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4178, A61K9/08, A61K31/4164, A61K47/34, A61P17/00, A61P31/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/155640 A1 (POLA PHARMA INC.), 15 December 2011 (15.12.2011), claims 1, 10, 13; paragraphs [0016] to [0017], [0026]; compositions 27, 30 to 33 & JP 2013-528157 A & US 2013/0090365 A1 & EP 2579847 A & CN 102933201 A	1-6
A	WO 2007/113830 A2 (SHEMER, AVNER), 10 November 2007 (10.11.2007), page 3, line 7 to page 9, line 12; page 13, lines 18 to 23 & US 2010/0159035 A1 & EP 2007390 A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 October, 2013 (03.10.13)

Date of mailing of the international search report

15 October, 2013 (15.10.13)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4178(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P31/10(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4178, A61K9/08, A61K31/4164, A61K47/34, A61P17/00, A61P31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2013年
日本国実用新案登録公報	1996-2013年
日本国登録実用新案公報	1994-2013年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2011/155640 A1 (POLA PHARMA INC.) 2011.12.15, 請求項 1、10、13、段落[0016]-[0017]、[0026]、Composition27、30-33 & JP 2013-528157 A & US 2013/0090365 A1 & EP 2579847 A & CN 102933201 A	1-6
A	WO 2007/113830 A2 (SHEMER, AVNER) 2007.11.10, 第3ページ第7行-第9ページ第12行、第13ページ第18-23行 & US 2010/0159035 A1 & EP 2007390 A	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.10.2013

国際調査報告の発送日

15.10.2013

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 清子

4C

3779

電話番号 03-3581-1101 内線 3452