

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5654497号
(P5654497)

(45) 発行日 平成27年1月14日 (2015. 1. 14)

(24) 登録日 平成26年11月28日 (2014. 11. 28)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4178	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 47/10	(2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/08	(2006. 01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/22	(2006. 01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/32	(2006. 01)	A 6 1 K 47/32

請求項の数 22 (全 100 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-550299 (P2011-550299)
(86) (22) 出願日	平成22年2月12日 (2010. 2. 12)
(65) 公表番号	特表2012-518009 (P2012-518009A)
(43) 公表日	平成24年8月9日 (2012. 8. 9)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/024193
(87) 国際公開番号	W02010/093992
(87) 国際公開日	平成22年8月19日 (2010. 8. 19)
審査請求日	平成25年1月30日 (2013. 1. 30)
(31) 優先権主張番号	61/162, 661
(32) 優先日	平成21年3月23日 (2009. 3. 23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/152, 658
(32) 優先日	平成21年2月13日 (2009. 2. 13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	511198944
	トピカ ファーマシューティカルズ, イン コーポレイテッド
	アメリカ合衆国 カリフォルニア 943 01 パロ アルト スイート 325 タッソ ストリート 435
(74) 代理人	100100549
	弁理士 川口 嘉之
(74) 代理人	100126505
	弁理士 佐貫 伸一
(74) 代理人	100131392
	弁理士 丹羽 武司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗真菌製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

5 重量パーセント～15 重量パーセントのルリコナゾール；5 重量パーセント～25 重量パーセントのアセトン；1 重量パーセント～15 重量パーセントの炭酸プロピレン；15 重量パーセント～35 重量パーセントの式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (式中 R は、1～6 個の炭素原子を有するアルキル基である) のエチレングリコール誘導体；0.01 重量パーセント～6 重量パーセントのベンジルアルコール；0.01 重量パーセント～4 重量パーセントの被膜形成剤；及び20 重量パーセント～60 重量パーセントのエタノールを含む医薬組成物。

【請求項 2】

9 重量パーセント～12.5 重量パーセントのルリコナゾール；8 重量パーセント～15 重量パーセントのアセトン；3 重量パーセント～8 重量パーセントの炭酸プロピレン；20 重量パーセント～30 重量パーセントの式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (式中 R は、1～6 個の炭素原子を有するアルキル基である) のエチレングリコール誘導体；及び0.01 重量パーセント～5 重量パーセントのベンジルアルコールを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

10 重量パーセントのルリコナゾール；12 重量パーセントのアセトン；5 重量パーセントの炭酸プロピレン；25 重量パーセントの式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ (式中 R は、エチルである) のエチレングリコール誘導体；及び4 重量パーセントのベンジルア

10

20

ルコールを含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

R がエチルである、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

2 重量パーセント～4 重量パーセントのベンジルアルコールを含む、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記被膜形成剤が、無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーである、請求項 1～5 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記被膜形成剤が、G a n t r e z（登録商標）E S－4 2 5 である、請求項 1～6 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 8】

3 5 重量パーセント～4 5 重量パーセントのエタノールを含む、請求項 1～7 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 9】

爪真菌症治療用である、請求項 1～8 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 10】

遠位爪下型爪真菌症用である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記爪真菌症が、足指爪の感染症である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記爪真菌症が、手指爪の感染症である、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記組成物を 1 日 1 回適用する、請求項 9～12 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記爪真菌症の患者が、糖尿病であるか、高齢であるか、又は免疫減弱状態である、請求項 9～13 のいずれか一項 に記載の組成物。

【請求項 15】

請求項 1～14 のいずれか一項 に記載のルリコナゾールを含む医薬組成物を調製するための方法であって、ルリコナゾールを、エチレングリコール誘導体、アルコール、ケトン、被膜形成剤及び極性非プロトン溶媒と混合することを含む方法。

【請求項 16】

請求項 1～14 のいずれか一項 に記載の医薬組成物を含むキット。

【請求項 17】

爪真菌症の前記治療における使用説明書を更に含む、請求項 16 に記載のキット。

【請求項 18】

前記爪真菌症が、遠位爪下型爪真菌症である、請求項 17 に記載のキット。

【請求項 19】

請求項 1～14 のいずれか一項 に記載の医薬組成物が含有されている容器を含む製造品。

【請求項 20】

前記容器が、プラスチック製である、請求項 19 に記載の製造品。

【請求項 21】

前記容器が、装置である、請求項 19 又は 20 に記載の製造品。

【請求項 22】

単位剤形の前記組成物を含む、請求項 19～21 のいずれか一項 に記載の製造品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、2009年2月13日に提出された米国特許仮出願第61/152,658号、及び2009年3月23日に提出された第61/162,661号の利益を主張するものであり、これらの開示は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、これらに限定されないが、皮膚真菌症及び爪真菌症を含む抗真菌治療に使用することができる医薬組成物及び製剤に関する。

【背景技術】

【0003】

数多くのイミダゾール抗真菌剤が、研究中であるか又は皮膚真菌症（皮膚糸状菌又は他の真菌により引き起こされる皮膚の感染症）又は爪真菌症（爪板及び／又は爪床の真菌感染症）の治療に使用されている。足部白癬、体部白癬、及び股部白癬等の皮膚真菌症、並びにカンジダ症及び癬風感染に対して日本で承認及び販売されている1つのそのような抗真菌剤は、ルリコナゾール（Lulicon（登録商標）クリーム及び溶液1%）である。

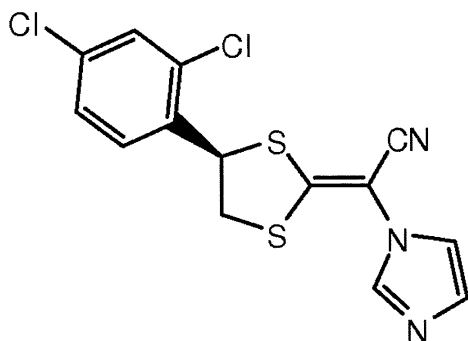
10

【0004】

化合物ルリコナゾールは、式（I）により表される：

【0005】

【化1】



20

(I)

30

【0006】

ルリコナゾールは、その先行物質であるラノコナゾールの類似体からスクリーニングされた化合物であり、皮膚真菌症の治療に臨床的に使用されている。ルリコナゾールは、真菌の細胞膜の成分であるエルゴステロールの合成を阻害することにより、その抗真菌性効果を生じさせると考えられている。最近では、ルリコナゾールの抗真菌活性は、臨床的に重要な皮膚真菌症の真菌に対して試験され、他の代表的な抗真菌基準薬と比較された。ルリコナゾールは、紅色白癬菌（*Trichophyton rubrum*）、毛癬白癬菌（*Trichophyton mentagrophytes*）、及びトリコフィトン・トンスランス（*Trichophyton tonsurans*）に対して、アリルアミン（テルビナフィン）、チオカルバマート（リラナフタート）、ベンジルアミン（ブテナフィン）、モルホリン（アモロルフィン）、及びアゾール（ケトコナゾール、クロトリマゾール、ネチコナゾール、ミコナゾール、及びビホナゾール）等の基準薬より大きな効力を示すことが実証された。Koga et al., Med. Mycol. (2008) 1-8。

40

【0007】

安定的なクリーム剤中のルリコナゾール濃度は、Lulicon（登録商標）という商業的製品中では1重量%であることが見出されている。ルリコナゾールを含有するクリーム剤及び他の液体製剤は、約0.5重量%～約5重量%のルリコナゾールを有することが記述されている。例えば、2009年5月28日に公開された米国特許出願公開第2009/0137651号、2009年3月19日に公開された米国特許出願第2009/0076109号、及び2009年1月29日に公開された米国特許出願公開第2009/

50

0030059号を参照されたい。5%を超えるルリコナゾールを含有するクリーム剤及び他の液体製剤は、不安定であり、可溶化が困難であり、化合物が溶液から結晶化又は析出するという結果がもたらされることが知られている。にもかかわらず、例えば、皮膚真菌症及び爪真菌症の治療に使用するための、そのような製剤の必要性が依然として存在する。

【0008】

足部白癬は、水虫としても知られており、最も一般的な皮膚真菌症であり、一般人口の最大10パーセントに影響を与えている。しかしながら、爪疾患全体の最大50%を占める爪真菌症は、米国だけでもおよそ3500万人に影響を与えており、感染部位、健康な爪を再生するのに必要な時間、及び皮膚と比較した爪の組成等の幾つかの理由で、足部白癬より治療が更により難しい。Dahdah, M.J. et al., (2006) U.S. Dermatology Review 1-4. その結果、足部白癬の治療に十分である製剤は、一般的に爪真菌症の治療には十分ではない。

【0009】

爪真菌症 (onychomycosis) の真菌感染部位は、その治療を特に困難なものにする。遠位爪下型爪真菌症 (DSO) は、爪真菌症の最も一般的な形態であり、爪下皮から始まる爪床及び爪板の裏側に真菌が侵入することを特徴とする。DSOに伴う臨床所見には、爪変色 (黄色化、又は黒色又は褐色の存在等の他の変色)、肥厚化、爪下残屑、及び爪床と爪板との付着の喪失が含まれる。爪は、もろくなり、ぼろぼろに崩れ去る場合もある。DSOは、著しい爪汚損を引き起こす場合があり、疼痛をもたらすことが多い。局所的医薬組成物による感染領域の治療では、爪を通して治療上有効量の活性作用剤を送達し、活性作用剤を感染部位に到着させることが、組成物に要求される。米国食品医薬品局により認可されている唯一の爪真菌症の局所治療剤は、爪用ラッカーとして塗布される8%局所液剤であるシクロピロックス (Penlac (登録商標)、Dermik社製) である。De Berker, N. Engl. J. Med. (2009) 360: 2108-16には、Penlacを48週間毎日使用したDSOの菌学的治癒は、28~36%であることが報告されている。しかしながら、きれいな爪は、7%の症例で達成されたに過ぎない。アモロルフィン (Loceryl (登録商標)、Galderma社製) は、治療期間が長く治癒率が低い別の局所的治療剤であり、治療期間が長く治癒率が低いのは、薬物の爪透過不良の結果である可能性が高い。De Berker、上記。従って、爪真菌症の局所的治療剤は、感染部位の最適な治療を提供していない。経口投与される薬物は、爪真菌症の局所的治療剤の代替であるが、特定部位だけが感染している場合、長期にわたる活性作用剤に対する全身性曝露を含む、それら自体の欠点を有する。ケトコナゾール (Nizoral (登録商標)、Janssen-Cilag社製) は、1980年代に爪真菌症の治療用に導入された最初の経口イミダゾールだった。しかしながら、肝毒性があるため、今では、他の療法に応答しない爪感染にその使用が制限されている。グリセオフルビン (Grisovin (登録商標)、Glaxo Wellcome社製) は、1950年代から使用可能である経口治療剤であり、これは、低治癒率及び高再発率をもたらす。Elewski, B.E., Clinical Microbiology Reviews (1998) 11:415-429. より新しい経口抗真菌剤であるテルビナフィン (Lamisil (登録商標)) 及びイトラコナゾール (Sporanox (登録商標)) は、爪真菌症の治療に有効であり、菌学的治癒率は70~80%であり、治療期間は12~16週間である。しかしながら、より新しい経口抗真菌剤でさえ、菌学的治癒及び臨床的治癒を両方とも示す患者の割合は、依然として低い。例えば、Lamisil (登録商標) による足指爪の爪真菌症の治療を受けている患者に関する研究では、治療された患者の38%が、菌学的治癒 (陰性KOHと陰性培養とが同時に生じること) 及び臨床的治癒 (関与する爪が0%であること) を両方とも実証したに過ぎない。Lamisil (登録商標) の添付文書を参照されたい。Sporanox (登録商標) による足指爪の爪真菌症の治療を受けている患者に関する研究では、治療された患者の14%が、菌学的治癒及び臨床的治癒を両方とも実証したに過ぎない。Sporanox (登録商標) の添付文書を参照されたい。また、これら薬物は、著しい副作用を示し、多くの薬剤と相互作用し、それによりそれ

10

20

30

40

50

らの使用が制限されている。例えば、爪真菌症を治療するために経口 Lamisil（登録商標）を服用した、肝疾患の既往症がある患者及びない患者に、肝移植を必要とするか又は死亡がもたらされる肝不全が生じた。加えて、Lamisil（登録商標）は、CYP450 2D6 アイソザイムを阻害することが知られている。CYP450 2D6 アイソザイムにより主に代謝される薬物には、三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再吸収阻害剤、ベータ遮断薬、抗不整脈薬（antiarrhythmics）クラス1C、及びモノアミノオキシダーゼ阻害剤タイプBが含まれ、Lamisil（登録商標）と同時にこれら薬剤の1つ又は複数を服用する個体は、注意深くモニターされなければならない、そのような薬物の用量を低減することが必要となる場合がある。Sporanox（登録商標）は、肝不全及び死亡を含む重篤な肝毒性の症例と関連しており、それは、ある場合では、既往の肝疾患も重篤な基礎疾患も有していない個体に生じる。CYP3A4の阻害剤であるSporanox（登録商標）は、うっ血性心不全の患者等の心室機能不全の証拠を示す患者、並びにSporanox（登録商標）及び／又は他のCYP3A4阻害剤と同時にシサプリド、ピモジド、レバセチルメタドール（レボメタジル）、又はキニジンを用いる患者に禁忌である。従って、経口療法は、十分な又は効果的な治療率を提供せず、重篤な有害副作用を伴い、それらの用途は制限されている。爪真菌症の有効な治療に対する重要な医学的必要性は、依然として満たされていない。現行療法に伴うものより副作用が少ない及び／又はそれほど重篤でない治療は、特に有益だろう。

【0010】

幾つかの爪真菌症感染症では、健康で感染していない爪が完全に再成長するのに最大1年間の治療が必要とされる場合があるため、活性作用剤は、治療的濃度で治療の達成に十分な期間、感染部位に存在しなければならない。そのような作用剤は、治療中止後の再発及び再感染も防止し、副作用が最小限であり、許容される安全特性も示さなければならない。従って、局所治療又は経口治療のいずれかの慢性投与が必要であり、典型的には、新しい健康な爪が再成長するのに必要な期間継続されることになり、その期間は、個々の事情で変動する場合がある。爪真菌症の治療期間は、一般的に数週間から数か月間で開始され、最大1年間継続される。局所又は経口抗真菌薬の慢性投与は、特有な毒性懸念を示す。例えば、ある活性作用剤が慢性使用に安全であると考えられている場合でさえ、その局所投与は、活性作用剤を所望の濃度で製剤し、担体それ自体が爪への慢性投与に安全である様式で実施されなければならない。局所組成物の慢性投与には、患者の服薬遵守も必要とされ、治療計画が困難であるか又はそうでなければ不快である場合、服薬遵守は守られない場合がある。例えば、爪真菌症の治療における患者の服薬遵守は、医薬組成物が以下の特徴のいずれか1つ又は複数を有する場合に守られない可能性がより高い：粘着性であるか又は不快な手触りを有する、爪又は周辺の皮膚を刺激する、爪に不快な被膜を残す、塗布が厄介である（例えば、塗布すると、組成物が爪上に定着せず、抑制できずに爪から周辺の皮膚に流れ落ちる又は滲出する「流出」がもたらされる）、悪臭を有する、及び定期的に（例えば、毎週）その結果生じた被膜又はラッカーの除去が必要である等。従って、活性作用剤を爪に慢性投与するという状況では、活性作用剤を含有する医薬組成物の安全性及び作用特性が、非常に重要である。経口薬の慢性投与も、患者の服薬遵守を必要とする。加えて、爪真菌症の治療における経口薬の慢性投与は、活性作用剤への長期全身性曝露をもたらす、それにより、既存薬との望ましくない薬物間相互作用及び毒性懸念等の健康への悪影響が示される場合があり、これらは両方とも、大部分の患者集団に（例えば、爪真菌症により感受性であり、他の医薬品が連日投与されている可能性もより高い高齢患者に）対する使用を大きく制限する場合がある。また、経口抗真菌薬剤を服用している患者は、定期的に臨床検査評価を受けて、肝臓及び血球機能がモニターされるべきである。Elewski, B. E.、上記。

【0011】

爪真菌症は、手指爪より足指爪に対してかなり大きな影響を及ぼし、足指爪は、手指爪のおよそ2倍の厚さである。西洋の成人人口における足指爪の爪真菌症の報告されている有病率は、およそ14%であり、年齢と共に増加している。De Berker、上記。活性作用

10

20

30

40

50

剤が爪真菌症の感染部位に到着するために通り抜けなければならない爪板は、密度が高く硬い。加えて、足指爪の爪板は、手指爪の爪板よりかなり厚く、爪床に至る強力な障壁を提供する。活性作用剤が、薄く弾力性があり柔軟な角質層（Stratum corneum）（表皮の最外層）を通らなければならない足部白癬治療とは対照的に、爪真菌症の治療では、手指爪又は足指爪の硬くて密度が高く厚い爪板を通り抜けることが、活性作用剤に求められる。爪の天然障壁は、皮膚の角質層を透過すればよいだけの治療応用と比較して、薬物を送達するにはより過酷な環境及びはるかに長い拡散経路を、手指爪の約2倍の拡散経路を有する足指爪に提供する。爪と角質層（Stratum coreum）との間の物理的及び化学的相違が、皮膚の真菌感染症とは異なる、爪、特に足指爪に伴う真菌感染症に特有の治療的難問の原因である。

10

【0012】

爪真菌症の発症に寄与する要因には、高齢、糖尿病（四肢への血行を低減する）、過去の感染症の病歴、熱及び湿気を保持する靴の着用、共同浴場での入浴、免疫抑制（例えば、HIV感染、抗生物質又は免疫抑制剤の使用）、爪の外傷、清潔さが不十分なマニキュア道具の使用、健康全般の不良、及び温暖な気候が含まれる。

【0013】

爪真菌症に罹患した人の約半分は、治療を受けていないと推定される。Medical News Today, March 21, 2008。しかしながら、爪真菌症は感染症であり、自然には治癒しないため、治療が重要である。感染は、悪化するか、他の未感染部位（例えば、他の爪又は周辺の皮膚）に広がるか、又は他の個体に感染する場合がある。爪真菌症感染症は、個人の生活の質に大きな影響を及ぼし、疼痛及び病的状態を引き起こす場合がある。はっきりと見える手指爪の感染は、化粧的に許容し難く、困惑、感情的苦痛、自尊心の喪失、不安、及びうつをもたらす場合がある。中程度から重度の爪真菌症を有する個体は、手を使う作業及び歩行における制限を経験し、多くの日常的作業の実行能力を失う場合がある。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

現行の療法は、爪真菌症により提示される難問に対して十分に又は効果的に対応していない。爪真菌症の既存局所療法は、菌学的治癒率が低く、完治率が不良である。既存局所療法は、使用者にとって不便でもあり、爪ラッカーを毎日塗布し、その結果生じた被膜を毎週除去する必要がある。爪真菌症の経口療法には、既存局所療法より高い菌学的治癒率が伴うが、これら薬物は不良な治癒率を示し、多くの患者集団で禁忌であり、重篤で致死的でさえある副作用が伴う。治癒率が低く、既存療法に重大な欠点があるため、爪真菌症の新しい局所治療を開発することが望まれている。高い治癒率をもたらし、きれいな爪を提供し、副作用が最小限であり、高い患者の服薬遵守が伴う局所治療が、特に望まれている。爪真菌症の効果的な局所治療は、好ましくは、爪真菌症により提示される難問の各々に取り組む。本明細書に記載の組成物及び製剤は、この問題に対する重要な解決策を提供し、本明細書で提供されるような追加的利点を提供する。

30

【0015】

関連技術及び制限に関する先述の例は、例示であり排他的ではないことが意図されている。当業者であれば、関連技術の他の制限は、本明細書で提供される詳細を読めば明白になるだろう。

40

【課題を解決するための手段】

【0016】

本出願の1つの実施形態では、ルリコナゾールタイプの抗真菌剤又はその薬学的に許容される塩を含み、抗真菌剤が組成物の約5重量%超を構成する安定的な医薬組成物が提供される。1つの態様では、抗真菌剤は、組成物の約7重量%を超えている。別の態様では、抗真菌剤は、組成物の約10重量%を超えている。更に別の態様では、抗真菌剤は、組成物の約5重量%～約12.5重量%である。1つの態様では、本明細書に記載の医薬組成物は、約5重量パーセント～約15重量パーセントの、又は約8重量パーセント～約1

50

5の重量パーセントの、又は約10重量パーセント～約15重量パーセントの、又は約12重量パーセント～約15重量パーセントの、又は約5重量パーセント～約12重量パーセントの、又は約5重量パーセント～約10重量パーセントの、約5重量パーセント～約8重量パーセントの、又は約8重量パーセント～約12重量パーセントの、又は約9重量パーセント～約11重量パーセントのルリコナゾールを含む。別の態様では、医薬組成物は、少なくとも約5若しくは8若しくは10若しくは12若しくは15重量パーセントの、又は約5若しくは8若しくは10若しくは12若しくは15重量パーセントのいずれかのルリコナゾールを含む。

【0017】

1つの特定の態様では、本明細書で提供される組成物は、少なくとも4週間安定している。別の態様では、組成物は、約4℃の温度で少なくとも4週間安定している。本明細書で提供されるルリコナゾール組成物は、以下の属性のいずれか1つ又は複数を示すことができる：(i) 組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで1又は2又は3又は4又は5又は6又は12又は18又は24か月間以上保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液のままである；(ii) 組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、2又は4又は6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約80%又は85%又は90%又は95%のいずれかを含有する；(iii) 組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、0.2又は0.3又は0.5又は0.75又は1重量パーセント以下のいずれかのZ型ルリコナゾールしか含有しない；(iv) 組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、0.2又は0.3又は0.5又は0.75又は1又は2又は3又は4又は5重量パーセント以下のいずれかのSE型ルリコナゾールしか含有しない；(v) 組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月以上のいずれかで保管した後で、合わせて0.5又は1又は2又は3又は4又は5重量パーセント以下のいずれかのZ型及びSE型ルリコナゾールしか含有しない；及び(vi) 組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、表示ラベル量の少なくとも約80%又は90%又は100%又は110%のルリコナゾールを含有する。

【0018】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤、又はその代わりに少なくとも2つの賦形剤、又は代そのわりに少なくとも3つの賦形剤を含む。別の態様では、アルコールは、ベンジルアルコール、エタノール、又はそれらの組合せである。更に別の態様では、ケトンは、アセトンである。更に別の態様では、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレンである。更にまた別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(商標)P等)である。1つの態様では、エタノールは、組成物の約35重量%～約60重量%である。別の態様では、ベンジルアルコールは、組成物の約1重量%～約15重量%である。別の態様では、アセトンは、組成物の約5重量%～約15重量%である。更に別の態様では、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(商標)P等)は、組成物の約5%～約30重量%である。

【0019】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、10%活性作用剤、2%ベンジルアルコール、12%アセトン、及び25%ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(商標)P等)を含む。別の態様では、本明細書で提供される組成物は、12.5%活性作用剤、4%ベンジルアルコール、12%アセトン、及び25%ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(商標)P等)を含む。更に別の態様では、本明細書で提供される組成物は、これに限定されないが、メチルビニルエー

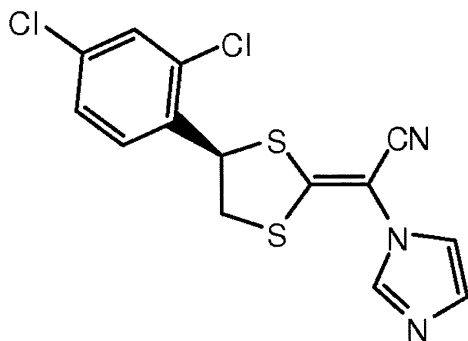
テルー無水マレイン酸（Gantrez）等の被膜形成剤を更に含む。更にまた別の態様では、本明細書で提供される組成物は、局所投与用のゲル剤又はクリーム剤として製剤化される。

【0020】

上記の1つの態様では、抗真菌剤は、下記式のルリコナゾール：

【0021】

【化2】



(I)

【0022】

又はその薬学的に許容される塩である。

【0023】

本明細書に記載の組成物中のルリコナゾールは、実質的に純粋な形態で存在していてもよく（例えば、組成物は、15%以下、又は好ましくは10%以下、又はより好ましくは5%以下、又は更により好ましくは3%以下、及び最も好ましくは1%以下の不純物しか含有せず、不純物は、1つの態様では、Z型又はSE型のルリコナゾール等のルリコナゾールの異なる立体化学体である）、又は例えばZ型又はSE型のルリコナゾールと共に、ラセミ又は他の混合物の構成で存在する場合がある。

【0024】

1つの実施形態では、本発明は、約5重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾール、アルコール、ケトン、及び極性非プロトン溶媒を含む医薬組成物を提供する。1つの態様では、アルコールは、ベンジルアルコール又はエタノールである。別の態様では、ケトンはアセトンである。更なる態様では、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレンである。特定の変形では、組成物は、2種類のアルコールを含み、それらは、1つの実施形態では、ベンジルアルコール及びエタノールである。1つの態様では、組成物は、エチレングリコール誘導体である式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である）等のエチレングリコール誘導体を更に含む。従って、1つの態様では、エチレングリコール誘導体は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルである。

【0025】

別の実施形態では、本発明は、ルリコナゾール、エチレングリコール誘導体、並びにアルコール、ケトン、及び極性非プロトン溶媒のうちの少なくとも2つを含む医薬組成物を提供する。1つの態様では、アルコールは、ベンジルアルコール又はエタノールである。別の態様では、ケトンはアセトンである。更なる態様では、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレンである。特定の変形では、組成物は、2種類のアルコールを含み、それらは、1つの実施形態では、ベンジルアルコール及びエタノールである。1つの態様では、組成物は、ベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、及びエタノールのうちの少なくとも2つを含む。別の態様では、組成物は、ベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、及びエタノールのうちの少なくとも3つを含む。1つのそのような変形では、組成物は、ベンジルアルコール、アセトン、及び炭酸プロピレンを含み、エチレングリコール

10

20

30

40

50

誘導体、アセトン、及び炭酸プロピレンは、合わせて組成物の約40重量パーセント～約45重量パーセントを占める。別の実施形態では、組成物は、ベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、エタノールのうちの少なくとも4つを含み、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ であり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。従って、1つの態様では、エチレングリコール誘導体は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルである。

【0026】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、0.01重量パーセント～約5重量パーセントのベンジルアルコールを含む。そのような実施形態の別の態様では、組成物は、約8重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾールを含む。そのような実施形態の更なる態様では、組成物は、0.01重量パーセント～約4重量パーセントの被膜形成剤を更に含む。1つの態様では、被膜形成剤は、無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーであり、それは特定の変形ではGantrez（登録商標）ES-425である。

10

【0027】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、実質的に無水である。

【0028】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液である。

20

【0029】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約95%を含む。

【0030】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液であり、組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約95%を含有する。

【0031】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、14日間の治療後に爪の真菌感染の少なくとも80%を根絶し、それは、真菌から回収可能なATPの理論量の20%未満が回収されることにより判定される。

30

【0032】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液であり、組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約95%を含有する。

【0033】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、1μLの組成物を1日1回3日間爪に塗布する場合、少なくとも50μg/cm²のルリコナゾールが0.5mm厚の爪を透過する組成物が提供される。

40

【0034】

上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、α-ヒドロキシカルボン酸、NMP、及びクロタミトンを含んでいない。上記実施形態のいずれかにおいて、1つの態様では、組成物は、爪に塗布した後約5分未満で乾燥する。

【0035】

また、以下のものを含む医薬組成物が提供される：約5重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾール；約5重量パーセント～約25重量パーセントのアセトン；約1重量パーセント～約15重量パーセントの炭酸プロピレン；約15重量パーセント～約

50

35重量パーセントの式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である）のエチレングリコール誘導体；及び0.01重量パーセント～約6重量パーセントのベンジルアルコール。1つの態様では、Rはエチルである。別の態様では、組成物は、2重量パーセント～4重量パーセントのベンジルアルコールを含む。更なる態様では、組成物は、0.01重量パーセント～約4重量パーセントの被膜形成剤を含む。1つの変形では、被膜形成剤は、被膜形成剤Gantrez（登録商標）ES-425等の無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーである。1つの変形では、組成物は、エタノールを更に含む。別の変形では、組成物は、約35重量パーセント～約45重量パーセントのエタノールを含む。

【0036】

特定の変形では、以下のものを含む医薬組成物が提供される：約9重量パーセント～約12.5重量パーセントのルリコナゾール；約8重量パーセント～約15重量パーセントのアセトン；約3重量パーセント～約8重量パーセントの炭酸プロピレン；約20重量パーセント～約30重量パーセントの式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である）のエチレングリコール誘導体；及び0.01重量パーセント～約5重量パーセントのベンジルアルコール。1つのそのような変形では、Rはエチルである。1つの態様では、組成物は、約2重量パーセント～約4重量パーセントのベンジルアルコールを含む。別の態様では、組成物は、0.01重量パーセント～約4重量パーセントの被膜形成剤を更に含む。1つの変形では、被膜形成剤は、被膜形成剤Gantrez（登録商標）ES-425等の無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーである。1つの変形では、組成物は、エタノールを更に含む。別の変形では、組成物は、約35重量パーセント～約45重量パーセントのエタノールを含む。

【0037】

1つの変形では、組成物は、約10重量パーセントのルリコナゾールを含む。別の変形では、組成物は、約12.5重量パーセントのルリコナゾールを含む。

【0038】

特定の変形では、以下のものを含む医薬組成物が提供される：約10重量パーセントのルリコナゾール；約12重量パーセントのアセトン；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントの式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、エチルである）のエチレングリコール誘導体；及び約4重量パーセントのベンジルアルコール。1つのそのような態様では、組成物は、約1重量パーセントの被膜形成剤を更に含む。1つの態様では、被膜形成剤は、無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーである。別の態様では、被膜形成剤は、Gantrez（登録商標）ES-425である。更なる変形では、組成物は、エタノールを含む。

【0039】

その必要性がある個体の爪真菌症を治療する方法であって、個体の爪を上記医薬組成物のいずれかと接触させることを含む方法も提供される。1つの態様では、本方法は、遠位爪下型爪真菌症を治療する方法である。別の態様では、本方法は、足指爪又は手指爪の爪真菌症を治療する方法である。1つの態様では、本方法は、個体の爪を本組成物と1日1回接触させることを含む。1つの変形では、個体は、糖尿病であるか、高齢であるか、又は免疫減弱状態である。

【0040】

その必要性がある個体の爪をルリコナゾールで透過する方法であって、個体の爪を上記医薬組成物のいずれかと接触させることを含む方法も提供される。1つの態様では、本方法は、少なくとも約10重量パーセントのルリコナゾールを含む組成物を、個体の爪に1日1回少なくとも3日間投与することを含む。1つの態様では、爪は足指爪である。別の態様では、爪は手指爪である。

【0041】

ルリコナゾールを含む医薬組成物を調製するための方法も記載されている。1つの態様では、本方法は、ルリコナゾールを、エチレングリコール誘導体、アルコール、ケトン、

10

20

30

40

50

極性非プロトン溶媒と混合することを含む。1つの変形では、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ であり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。従って、1つの変形では、エチレングリコール誘導体は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルである。1つの態様では、ケトンは、アセトンである。別の態様では、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレンである。別の態様では、アルコールは、ベンジルアルコール又はエタノールである。特定の変形では、組成物は、ベンジルアルコール及びエタノールを含む。

【0042】

本明細書では、上記医薬組成物のいずれかを含むキット等のキットも提供される。1つの態様では、キットは、爪真菌症の治療における使用説明書を更に含み、1つの態様では爪真菌症は、遠位爪下型爪真菌症である。

10

【0043】

上記医薬組成物のいずれかが含有されている容器を含む製造品等の製造品も提供される。1つの態様では、容器はプラスチック製である。別の態様では、容器は装置である。特定の変形では、製造品は、単位剤形の組成物を含む。

【0044】

1つの態様では、以下のものを含むルリコナゾールの医薬組成物が提供される：約5重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾール；約5重量パーセント～約25重量パーセントのアセトン；約1重量パーセント～約15重量パーセントの炭酸プロピレン；約15重量パーセント～約35重量パーセントのエチレングリコール誘導体、これは、ある実施形態では、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ であり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である；及び0.01重量パーセント～約6重量パーセントのベンジルアルコール。1つの態様では、組成物は、約2重量パーセント～約4重量パーセントのベンジルアルコールを含む。組成物は、例えば、0.01重量パーセント～約4重量パーセントの被膜形成剤を更に含んでもよい。1つの態様では、被膜形成剤は、Gantrez（登録商標）ES-425又はGantrez（登録商標）ES-435等の、無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーである。組成物は、エタノール等のアルコールを含有することもでき、アルコールは、1つの変形では、約35重量パーセント～約45重量パーセントで組成物中に存在する。相対的重量パーセントへの言及は、製剤中の全ての成分を合わせた全重量パーセントが、合計で100になると仮定されていることが理解される。1つ又は複数の成分の相対的重量パーセントは、組成物中の成分の重量パーセントが合算して合計100になるように、上方に又は下方に調整することができることが更に理解される。例えば、約5重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾール；約5重量パーセント～約25重量パーセントのアセトン；約1重量パーセント～約15重量パーセントの炭酸プロピレン；約15重量パーセント～約35重量パーセントのエチレングリコール誘導体、これは、ある実施形態では、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ であり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である；及び0.01重量パーセント～約6重量パーセントのベンジルアルコールを含む組成物への言及は、組成物成分の重量パーセントが合算して合計100になる（例えば、追加的な成分が、100未満の任意の量を占める）組成物を意図している。

20

30

40

【0045】

1つの変形では、組成物の成分の1つ又は複数（幾つかの実施形態では、成分の全て）は、組成物の流通に伴う製品表示ラベルに記述される各成分の重量パーセントの15%以内、又は代替的な実施形態では10%である。例えば、流通時のその添付製品表示ラベルに10重量パーセントのルリコナゾールが表示されている組成物は、1つの実施形態では、9～11重量パーセントのルリコナゾールを含む組成物であることが意図される。これら製剤の1つ又は複数の成分の重量パーセントは、時間と共に変化する場合があることが理解される（例えば、保管時に、アセトン等の1つ又は複数の成分が揮発性であるため）。

50

【0046】

幾つかの実施形態では、「約X」とは、組成物中のいずれか1つの成分（又は幾つかの実施形態では、全て）について、Xの15パーセント以内であることを指す。他の実施形態では、「約X」とは、組成物中のいずれか1つの成分（又は幾つかの実施形態では、全て）について、Xの10パーセント以内であることを指す。

【0047】

組成物成分の相対的重量パーセントは他にも構想され、例えば、組成物は、約9重量パーセント～約11重量パーセントのルリコナゾール；約8重量パーセント～約15重量パーセントのアセトン；約3重量パーセント～約8重量パーセントの炭酸プロピレン；約20重量パーセント～約30重量パーセントのエチレングリコール誘導体、これは、ある実施形態では、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ であり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である；及び少なくとも0.01重量パーセントだが約5重量パーセント以下のベンジルアルコールを含んでいてもよい。そのような組成物は、例えば、0.01重量パーセント～約4重量パーセントの無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマー等の被膜形成剤を含有することもできる。そのような組成物は、例えば、約35重量パーセント～約45重量パーセントのエタノール等のアルコールを更に含有していてもよい。

10

【0048】

約5重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾール、ベンジルアルコール、アセトン、及び炭酸プロピレンを含む医薬組成物も提供される。そのような組成物は、エタノール、及び／又は式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である）のエチレングリコール誘導体を更に含んでいてもよい。

20

【0049】

ルリコナゾール、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である）のエチレングリコール誘導体、並びにベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、及びエタノールのうちの少なくとも2つを含む医薬組成物も、本明細書に記載されている。1つの態様では、そのような組成物は、ベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、及びエタノールのうちの少なくとも3つを含む。特定の態様では、そのような組成物は、ベンジルアルコール、アセトン、及び炭酸プロピレンを含み、エチレングリコール誘導体、アセトン、及び炭酸プロピレンは、合わせて組成物の約40重量パーセント～約45重量パーセントを占める。

30

【0050】

ルリコナゾール、並びにベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、エタノール、及び式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である）のエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも4つを含む医薬組成物も提供される。

【0051】

ベンジルアルコールを含有するルリコナゾール製剤の1つの変形では、組成物は、少なくとも0.01重量パーセントだが約5重量パーセント以下のベンジルアルコールを含む。他の態様では、ルリコナゾール製剤は、約2～約4重量パーセントのベンジルアルコールを含有する。

40

【0052】

特定の変形では、ルリコナゾールの組成物は、約8重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾールを含む。更なる変形では、ルリコナゾールの組成物は、約10重量パーセント又は約12.5重量パーセントのルリコナゾールを含む。

【0053】

被膜形成剤を含むルリコナゾール組成物において、1つの態様では、被膜形成剤は、0.01重量パーセント～約4重量パーセントで存在する。1つの態様では、被膜形成剤は、Gantrez（登録商標）ES-425又はGantrez（登録商標）ES-435等の、無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーである。

50

【0054】

1つの態様では、本明細書に記載のルリコナゾール組成物は、実質的に無水である。

【0055】

ルリコナゾール組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液を提供することができる。そのような組成物は、所与の条件下でルリコナゾールを可溶化する。

【0056】

ルリコナゾール組成物は、組成物が、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約95%を含有するという点で、安定的なルリコナゾールの組成物を提供することができる。溶液中のルリコナゾールの量は、当技術分野で公知の方法により測定することができ、それらには、本明細書に記載の方法が含まれていてもよい。

10

【0057】

ルリコナゾール組成物は、そのような組成物が、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液をもたらし、組成物が、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約95%を含有するという点で、ルリコナゾールの可溶化及び安定的組成物の提供を両方とも可能にする。

【0058】

組成物は、爪真菌症等の真菌感染症に対する効力を示すこともできる。1つの態様では、本明細書で提供される組成物は、14日間の治療後に爪の真菌感染の少なくとも80%を根絶し、それは、真菌から回収可能なATPの理論量の20%未満が回収されることにより判定される。好ましくは、そのような組成物は、高い（例えば、80%又は85%又は90%又は95%又は98%又は99%のいずれかより高い）菌学的治癒率及び臨床的治癒率の両方をもたらす。

20

【0059】

記載されている組成物は、足指爪等の爪の表面を本明細書に記載の組成物と接触させた後で、ルリコナゾールの爪透過も提供することができる。例えば、1つの態様では、約10重量パーセントのルリコナゾールを含むルリコナゾール製剤は、1μLの組成物を0.05cm²の爪面積に1日1回3日間塗布する場合、少なくとも約50又は75又は100又は120又は140又は160又は175又は200μg/cm²以上のいずれかの、0.5～0.8mm厚又は0.5～1.2mm厚の爪のルリコナゾール透過を提供する。1つの変形では、約10重量パーセントのルリコナゾールを含むルリコナゾール製剤は、1μLの組成物を0.05cm²の爪面積に1日1回3日間塗布する場合、少なくとも80又は90又は100又は120又は150μg/cm²/日以上いずれかの、0.5～0.8mm厚又は0.5～1.2mm厚の爪のルリコナゾール透過を提供する。

30

【0060】

1つの変形では、ルリコナゾール組成物は、α-ヒドロキシカルボン酸（乳酸等）、N-メチル-2-ピロリドン（NMP）、及びクロタミトンのいずれかを含んでいない。1つの態様では、ルリコナゾール組成物は、α-ヒドロキシカルボン酸（乳酸等）、NMP、及びクロタミトンの全てを含んでいない。別の変形では、組成物は、以下のもののいずれか1つ又は複数（及び特定の実施形態では、全て）を含んでいない：トリアセチン；2-エチル-1,3-ヘキサンジオール；ラウロマクロゴール；ポリオキシエチレン；ポリオキシプロピレン；プロピレングリコール；乳酸；ポリプロピレングリコール、二塩基酸のジエステル；トリアセチン；2-エチル-1,3-ヘキサンジオール；ラウロマクロゴール；ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレングリコール；グリコノール-ラクトン；プロピレングリコール；グリセリン；水（0.1～35質量%の水を含まないことを含む）；陰イオン界面活性剤；及びセルロース増粘剤。

40

【0061】

爪に塗布した後の約5又は3又は2分未満のいずれかで乾燥する製剤等の、乾燥時間の

50

短い、爪に塗布する製剤も提供される。

【0062】

別の変形では、組成物は、爪に塗布した際に、最小限のルリコナゾール残留物又は被膜を残す。

【0063】

組成物の局所投与を含む、疾患を治療又は寛解するための方法が、本明細書で提供される。1つの態様では、疾患は、足指爪及び／又は手指爪の爪真菌症等の、皮膚真菌症又は爪真菌症である。別の態様では、疾患は、体部白癬、股部白癬、又は足部白癬である。

【0064】

その必要性がある個体の爪真菌症を治療する方法が提供され、1つの態様では、それは、足指爪及び／又は手指爪の遠位爪下型爪真菌症を治療する方法であってもよい。1つの態様では、本方法には、約10重量パーセントのルリコナゾールを含む組成物等の、本明細書で提供されるルリコナゾール組成物を、感染した爪に1日1回塗布することが伴う。

10

【0065】

爪の裏側及び／又は爪床にルリコナゾールを送達する方法であって、本明細書に記載のルリコナゾール組成物を爪表面に投与することを含む方法が提供される。本方法の1つの態様では、ルリコナゾール組成物は、1又は2又は3又は4又は5又は6又は9又は12か月間のいずれか等のある期間、爪表面に1日1回塗布される。

【0066】

本明細書に記載のルリコナゾール製剤と爪表面を接触させることにより、手指爪又は足指爪等の爪をルリコナゾールで透過する方法も提供される。1つの態様では、本方法は、約10重量パーセントのルリコナゾールを含むルリコナゾール製剤を使用する。

20

【0067】

爪真菌症を罹患しているか又は罹患が疑われる個体に、本明細書に記載の方法により、ルリコナゾール組成物を投与することができる。1つの態様では、個体は、ヒト等の哺乳動物である。特定の態様では、個体はヒトであり、提供される方法は、ヒト爪の治療に関する。1つの態様では、個体は、糖尿病であるか、高齢であるか、又は免疫減弱状態である。

【0068】

ルリコナゾールを、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である）のエチレングリコール誘導体、アセトン、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、及びエタノールと混合することを含む方法等の、ルリコナゾールの医薬組成物を調製する方法も提供される。1つの態様では、ルリコナゾール組成物を調製する方法は、（a）ベンジルアルコール及びエチレングリコール誘導体のうちの1つ又は両方にルリコナゾールを溶解するステップ；及び（b）エタノール、炭酸プロピレン、及びアセトンを添加して、組成物を準備するステップを含み、この方法のステップ（b）には、随意に無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマーが含まれていてもよい。

30

【0069】

本明細書で提供されるルリコナゾール組成物を含み、遠位爪下型爪真菌症であってもよい爪真菌症の治療等における使用説明書を更に含んでいてもよいキットも記載されている。

40

【0070】

本明細書で提供されるルリコナゾール組成物が含有されている容器を含む製造品も提供される。1つの態様では、容器はプラスチック製である。1つの態様では、容器はガラス製である。別の態様では、容器は、単位剤形のルリコナゾール組成物を含有する装置等の装置である。

【0071】

本発明の他の態様は、全体にわたって提供される。

【図面の簡単な説明】

50

【0072】

【図1】図1A及び1Bは、12.5重量パーセントのルリコナゾール製剤の効果を評価する皮膚刺激研究における1日目～28日目の紅斑及び焼痂形成を数値化した結果を表すグラフである。

【図2】図2A及び2Bは、12.5重量パーセントのルリコナゾール製剤の効果を評価する皮膚刺激研究における1日目～28日目の浮腫形成を数値化した結果を表すグラフである。

【図3】図3A、3B、3C、及び3Dは、12.5重量パーセントのルリコナゾール製剤の効果を評価する皮膚刺激研究における35日目～42日目の紅斑及び焼痂及び浮腫形成を数値化した結果を表すグラフである。

【図4】図4は、10重量パーセントのルリコナゾール製剤の25℃での6か月間安定性研究の、2年先までの線形回帰を示す図であり、製品が24か月先まで安定したままであるはずであることを示す。

【図5】図5は、塗布の7、14、及び21日後に感染対照と比較した、12.5重量パーセントのルリコナゾール製剤による治療後に回収されたATP%の比較を示す図であり、12.5重量パーセントのルリコナゾール溶液は、1日1回塗布した7日後に、皮膚糸状菌菌糸に対する強力な抗真菌活性を発揮し、塗布の14日後にATP含有量を非感染基線レベルに低減させたが、Penlac（登録商標）は、実験期間の全体にわたって部分的な抗真菌活性を示したに過ぎないことを実証している。

【図6】図6は、10重量パーセントのルリコナゾール製剤及びプラセボ製剤の塗布後に様々な深さの爪から回収したルリコナゾールの量（平均±SEM（n=6））を示すグラフであり、爪試料から回収されたルリコナゾールの量は、分析した爪の深さと相関しており、より深い層の爪が、より少ないルリコナゾールを含有していたことを示している。

【図7】図7は、7日間及び21日間連続投与後のルリコナゾールの爪透過（平均±SEM、n=6）を示す図であり、分析の時点は、7日間投与実験では、T=0、3、及び7日目であり、21日間投与実験では、T=7、14、及び21日目であり、7日間の実験では7日目まで、21日間の実験では14日目まで、定常状態の透過を示している。

【発明を実施するための形態】

【0073】

爪真菌症の治療に十分な量のルリコナゾールを可溶化する溶媒系中にあり、経時的に安定しており、爪真菌症の治療に効果的な治療剤の利点（例えば、安全性、高い患者の服薬遵守等）を維持するルリコナゾールの医薬組成物が提供される。ルリコナゾールの医薬組成物の使用法及び製法も包含され、ルリコナゾール組成物を含むキット及び製造品も包含される。

【0074】

本明細書に記載されている本発明の態様及び実施形態は、態様及び実施形態「からなる」及び／又は「から本質的になる」ことを含むことが理解される。

【0075】

[医薬組成物]

ある医薬組成物は最大5重量パーセントのルリコナゾールを含んでいることが知られているが、この根絶が困難な感染症の効果的な治療に伴う難問を考慮すると、爪真菌症の治療に使用するには、5重量パーセントを超えるルリコナゾールを含む医薬組成物が望ましい。爪に塗布される医薬組成物中のルリコナゾールがより高濃度であると（例えば、組成物は、約10重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾールを含む）、感染部位（例えば、爪の裏側及び爪床を含む足指爪）に治療上有効量のルリコナゾールを送達することが可能になり、再感染及び／又は再発がよりしにくい完全で効果的な治療がもたらされる可能性はるかに高い。加えて、ルリコナゾールの濃度がより高い組成物は、組成物の感染爪への塗布が1日1回未満である等の、より容易な治療計画を提供することができる。経時的に及び様々な条件下で安定している組成物も提供される。

【0076】

慢性使用に好適なより高濃度のルリコナゾール医薬組成物を達成する際の困難さは、多岐にわたる。それらには、安全性の考慮、並びに多溶媒系の相互関連的及び相互依存的性能が含まれ、それらは、十分な量のルリコナゾールを溶解させる溶媒系の能力、及びその経時的安定性に影響を与える。加えて、組成物を感染爪に慢性塗布することに関連する患者の服薬遵守が影響を受ける。すなわち、より高濃度のルリコナゾールを含有する溶媒系は、十分な量のルリコナゾールを適切に溶解し、慢性使用に安全であり、適切な流動特性を有する均質で物理的に安定した組成物を提供し、爪塗布に好適であり、塗布に際して比較的短い乾燥時間を有し、塗布時に刺激をほとんど又は全く生じさせず、感染部位（例えば、足指爪及び／又は爪床）に治療上有効量のルリコナゾールを送達し、化学的に安定して適切な抗菌特性を示し、使用者にとって便利であるべきである。従って、これら製剤的難問の各々に適切に取り組むためには、高度に調整された系が必要とされる。本明細書に記載の医薬組成物は、これら製剤的難問の各々を満たし、爪真菌症の治療に使用するに十分な濃度のルリコナゾールを含む。

10

【0077】

ルリコナゾールは、事実上水に不溶性であり、完全に溶解するには実質的に非水性の溶媒が必要である。本明細書のルリコナゾール医薬組成物は、爪真菌症のモデルにおいて良好な効力を提供し、慢性使用に安全であり、経時的に安定している。更に、本組成物は、一般的に、米国食品医薬品局の添加物ガイド（HG）に記載されているような成分と共に局所塗布に安全な濃度で製剤され、爪真菌症の治療に使用するに十分な濃度のルリコナゾールを含有する。

20

【0078】

ある場合では、Transcutol（商標）Pが参照されるが、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む組成物を使用してもよいことが理解される。加えて、ある場合では、Gantez（Gantrez ES（登録商標）435及びGantrez ES（登録商標）425を含む）が参照されるが、PVM/MAコポリマーのブチルエステルを含む組成物（PVM/MAコポリマーのブチルエステル、38～52%イソプロピルアルコール、10%未満のブチルアルコール等）を使用してもよいことが理解される。加えて、アルコール（200度（Proof））への参照は、エタノールを含み、エタノールを意図すると理解される。

【0079】

30

1つの態様では、以下のものを含むルリコナゾールの医薬組成物が提供される：約9重量パーセント～約12.5重量パーセントのルリコナゾール又は約10重量パーセント～約12.5重量パーセントのルリコナゾール；約12重量パーセントのアセトン；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントの $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である）；及び少なくとも検出可能な量であるが約4重量パーセント以下であるベンジルアルコール。1つの変形では、組成物は、約40重量パーセント～約45重量パーセントのエタノールも含む。1つの態様では、上記組成物は、Gantrez（登録商標）ES-425（溶媒としてエタノール及びブチルアルコールを使用）、又はGantrez（登録商標）ES-435（イソプロパノールに基づく溶媒を使用）等の被膜形成剤も含む。特定の

40

変形では、以下のものを含むルリコナゾールの医薬組成物が提供される：約10重量パーセントのルリコナゾール～約15重量パーセントのルリコナゾール；約12重量パーセントのアセトン；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントの $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である）；少なくとも約2重量パーセント～約4重量パーセントのベンジルアルコール；及び約1重量パーセントのGantrez（登録商標）ES-435。

【0080】

1つの変形では、組成物の表示成分の重量パーセントが100未満である本明細書に記載のあらゆる製剤では、組成物は、組成物を合計で100重量パーセントにする重量パーセントのエタノールを更に含む。例えば、1つの態様では、以下のものを含むルリコナゾ

50

ールの医薬組成物が提供される：約10重量パーセントのルリコナゾール～約15重量パーセントのルリコナゾール；約12重量パーセントのアセトン；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントの $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である）；少なくとも約2重量パーセント～約4重量パーセントのベンジルアルコール；約1重量パーセントのGantrez（登録商標）ES-435；及び組成物を合計で100重量パーセントにする重量パーセントのエタノール。特定の变形では、以下のものを含むルリコナゾールの医薬組成物が提供される：約40.5重量パーセントのエタノール；約4重量パーセントのベンジルアルコール；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約12重量パーセントのアセトン；約25重量パーセントの $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ （式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である）；及び約12.5重量パーセントのルリコナゾール。

10

【0081】

爪への慢性塗布用のルリコナゾールの医薬組成物が提供されるため、安全性に関する懸念が他よりも高い混合溶媒成分を最低限に抑えることが重要である。例えば、本明細書で提供されるルリコナゾール医薬組成物の1つの变形では、組成物は、爪真菌症の治療に使用するために十分に高い濃度のルリコナゾール（例えば、約10重量パーセント以上のルリコナゾール）を含有しており、組成物は、検出可能な量であるが約5重量パーセント以下のベンジルアルコールを含有する。ベンジルアルコールは、ルリコナゾールを溶解するための非常に有効な溶媒であり、従って本組成物中に少々使用してもよい。約6又は5又は4又は3又は2重量パーセント未満のいずれかのベンジルアルコールを使用することにより、より大量のベンジルアルコールを含有する組成物と比較して、ベンジルアルコールへの個体の曝露を制限することができ、その曝露に伴う溶血効果の低減又は消失をもたらすことができる。これは、例えば、ベンジルアルコールを含有する組成物を、数か月又は1年以上続く場合がある期間、連日使用することによるベンジルアルコールへの個体の長期曝露の状況において特に重要であり得る。重大なことには、爪真菌症を治療するのに十分な量のルリコナゾール濃度（例えば、約10重量パーセント～約15重量パーセント）を含む混合溶媒系は、比較的少量に過ぎないベンジルアルコールを使用して、ルリコナゾールを適切に可溶化することができる。従って、わずかに約4重量パーセント以下のベンジルアルコールを含む、爪真菌症の治療で慢性使用するための安定的医薬組成物が提供される。更に別の变形では、そのような組成物は、約2重量パーセントのベンジルアルコールを含有する。特定の变形では、そのような組成物は、アセトン、炭酸プロピレン、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルのうちの少なくとも1つを更に含む。更に別の变形では、そのような組成物は、アセトン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、及び炭酸プロピレンのうちのいずれか2つを更に含む。更に別の变形では、そのような組成物は、アセトン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、及び炭酸プロピレンを含む。

20

30

【0082】

1つの变形では、ルリコナゾール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アセトン、及び炭酸プロピレンを含む、爪真菌症を局所治療するための医薬組成物が提供される。1つのそのような变形では、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アセトン、及び炭酸プロピレンは、合わせて組成物の約40重量パーセント～約45重量パーセントを占める。別の变形では、多成分溶媒溶液は、アセトン、炭酸プロピレン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、及びベンジルアルコールを含む。ルリコナゾール及びジエチレングリコールモノエチルエーテル、並びにベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、及びエタノールのうちの少なくとも2つを含む医薬組成物も、爪真菌症の治療に使用するために提供される。ルリコナゾール、並びにベンジルアルコール、アセトン、炭酸プロピレン、エタノール、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルのうちの少なくとも4つを含む医薬組成物も記載されている。

40

【0083】

50

1つの態様では、医薬ルリコナゾール組成物は、Gantrez（例えば、Gantrez（登録商標）ES-425またはGantrez（登録商標）ES-435）等の被膜形成剤を更に含む。被膜形成剤は、1重量パーセントのものが存在していてもよい。1つの変形では、本明細書で提供される組成物は、約1重量パーセントのGantrez（登録商標）ES-435を含む。

【0084】

爪への慢性塗布用のルリコナゾールの医薬組成物は、十分に高濃度のルリコナゾールを含有し、そのため組成物は、爪真菌症の治療で使用するのに好適である。1つの態様では、医薬組成物は、約8重量パーセントのルリコナゾールを含む。1つの態様では、医薬組成物は、約10重量パーセントのルリコナゾールを含む。別の態様では、医薬組成物は、約12.5重量パーセントのルリコナゾールを含む。更に別の態様では、医薬組成物は、約10重量パーセントのルリコナゾール～約15重量パーセントのルリコナゾールを含む。また更なる態様では、医薬組成物は、約10重量パーセントのルリコナゾール～約12.5重量パーセントのルリコナゾールを含む。更なる態様では、医薬組成物は、約8重量パーセントのルリコナゾール～約12重量パーセントのルリコナゾールを含む。更なる態様では、医薬組成物は、約9重量パーセントのルリコナゾール～約11重量パーセントのルリコナゾールを含む。

【0085】

1つの態様では、本明細書に記載の組成物は、実質的に無水である。実質的に無水とは、組成物が約5重量パーセント以下の水しか含有しないことを意味する。1つの変形では、実質的に無水の組成物は、約3重量パーセント以下の水しか含有しない。約2重量パーセント以下の水しか含有しない組成物も実質的に無水であり、約1重量パーセント以下の水又は0.5重量パーセント以下の水しか含有しない組成物も実質的に無水である。1つの変形では、本明細書に記載の組成物は、検出可能なレベルの水を含有していない。

【0086】

1つの態様では、本明細書で提供される組成物は、 α -ヒドロキシカルボン酸（例えば、乳酸）、NMP、及びクロタミトンのいずれか1つ又は複数を含んでいない。

【0087】

1つの変形では、ルリコナゾールの医薬組成物は清澄状であり、ルリコナゾールが組成物に可溶性であることを示す。特定の変形では、ルリコナゾールの医薬組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで1又は2又は3又は4又は5又は6か月間保管した後での目視検査で結晶形成の証拠が見られず、清澄溶液のままである。

【0088】

1つの変形では、ルリコナゾールの医薬組成物は、以下のいずれか1つ又は複数により明らかなように化学的に安定している：（i）組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで2又は4又は6又は12又は18又は24か月間以上保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約80％又は85％又は90％又は95％を含有し、ルリコナゾールの理論的最大量とは、本明細書で時点0と呼ばれる場合がある組成物の調製時点で組成物中に存在するルリコナゾールの量である；（ii）組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、0.2又は0.3又は0.5又は0.75又は1重量パーセント以下のいずれかのZ型ルリコナゾールしか含有しない；（iii）組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、0.2又は0.3又は0.5又は0.75又は1又は2又は3又は4又は5重量パーセント以下のいずれかのSE型ルリコナゾールしか含有しない；（iv）組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、合わせて0.5又は1又は2又は3又は4又は5重量パーセント以下のいずれかのZ型及びSE型ルリコナゾールしか含有しない；及び（v）組成物は、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで、1又は2又は3又は4又は5又は6又は12か月間以上のいずれかで保管した後で、表示ラベル量の少な

くとも約80%又は90%又は100%又は110%のルリコナゾールを含有する。

【0089】

1つの態様では、医薬組成物は、個体の爪に塗布した際に最小限のルリコナゾール残留物又は被膜しか爪に残さない。

【0090】

1つの態様では、爪への慢性塗布用のルリコナゾールの医薬組成物は、組成物を3日間連続して爪表面に投与した後で、治療上有効量のルリコナゾールの爪透過を提供する。1つの態様では、組成物は、約10重量%～約15重量%のルリコナゾールを含み、組成物は、14日間の治療後に爪の真菌感染の少なくとも80%を根絶し、それは、真菌から回収可能なATPの理論量の20%未満が回収されることにより判定される。1つの態様では、組成物は、約10重量パーセント～約15重量パーセントのルリコナゾールを含み、組成物は、約1又は2又は3又は4又は5又は6又は7又は8又は9又は10又は11又は12か月間のいずれかの間1日1回爪に塗布された場合、少なくとも80%又は85%又は90%又は95%又は100%のいずれかの菌学的治癒及び／又は完全な臨床的治癒をもたらす、それは、当技術分野で公知の方法により、1つの変形では、本明細書に記載されている方法により評価される。

【0091】

記載されている組成物は、組成物を爪表面に塗布してからある期間が過ぎた後で、ルリコナゾールの足指爪等の爪透過も提供することができる。例えば、1つの態様では、約10重量パーセントのルリコナゾールを含むルリコナゾール製剤は、1 μ Lの組成物を0.05 cm^2 の爪面積に1日1回3日間塗布する場合、少なくとも約50又は75又は100又は120又は140又は160又は175又は200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上のいずれかの、0.5～0.8 mm厚又は0.5～1.2 mm厚の爪のルリコナゾール透過を提供する。1つの変形では、約10重量パーセントのルリコナゾールを含むルリコナゾール製剤は、1 μ Lの組成物を0.05 cm^2 の爪面積に1日1回3日間塗布する場合、少なくとも80又は90又は100又は120又は150 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ /日以上いずれかの、0.5～0.8 mm厚又は0.5～1.2 mm厚の爪のルリコナゾール透過を提供する。

【0092】

本明細書に記載の医薬組成物は、これらに限定されないが、液体、ゲル、スプレー、及び泡等の任意の薬学的に許容される形態であってもよい。

【0093】

[使用法]

本明細書に記載のルリコナゾール医薬組成物は、その必要性がある個体の爪真菌症を治療する方法であって、個体の爪を組成物と接触させることを含む方法に使用することができる。1つの態様では、個体は、ヒト等の哺乳動物である。特定の態様では、個体はヒトであり、提供される方法は、ヒト爪の治療に関する。ルリコナゾール医薬組成物による、全ての種類及び種類の組合せの爪真菌症の治療が包含される。例えば、1つの態様では、遠位爪下型爪真菌症を治療する方法であって、感染した爪をルリコナゾール組成物と接触させることを含む方法が提供される。1つの態様では、本方法の爪は、足指爪である。別の変形では、本方法の爪は、手指爪である。

【0094】

特定の変形では、足指爪の爪真菌症（遠位爪下型爪真菌症を含むが、それに限定されない）を治療する方法であって、感染した足指爪をルリコナゾール医薬組成物と接触させることを含む方法が提供される。

【0095】

本明細書の上記及び全体にわたって記載されているルリコナゾール医薬組成物は、ありとあらゆる組成物が、あたかも具体的に及び個々に爪真菌症の治療での使用に列挙されているかの如く、爪真菌症を治療する方法に使用することができる。例えば、以下のものを含むルリコナゾールの組成物により、爪真菌症、例えば遠位爪下型爪真菌症を治療する方法が提供されることが理解される；約10重量パーセント～約12.5重量パーセントの

ルリコナゾール；約12重量パーセントのアセトン；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントのジエチレングリコールモノエチルエーテル；及び少なくとも検出可能な量であるが、約4重量パーセント以下であるベンジルアルコール。

【0096】

ルリコナゾールで爪を透過する方法であって、個体の爪をルリコナゾール医薬組成物と接触させることを含む方法が、本明細書で提供される。1つの態様では、本方法の爪は、足指爪である。別の變形では、本方法の爪は、手指爪である。1つの態様では、ルリコナゾールで爪を透過する方法は、少なくとも約8又は10又は12重量パーセントのいずれかのルリコナゾールを含む組成物を、個体の爪に、少なくとも約3又は7又は21日間のいずれかの間1日1回投与することにより提供される。1つの態様では、ルリコナゾールで爪を透過する方法は、少なくとも約8又は10又は12重量パーセントのいずれかのルリコナゾールを含む組成物を、個体の爪に、少なくとも約1又は2又は3又は4又は6又は8又は10又は12か月間のいずれかの間1日1回投与することにより提供される。

10

【0097】

爪床にルリコナゾールを送達する方法であって、本明細書に記載のルリコナゾール組成物を爪表面に投与することを含む方法が提供される。本方法の1つの態様では、ルリコナゾール組成物は、3若しくは7若しくは14日間のいずれか、又は1若しくは2若しくは3若しくは4若しくは5若しくは6若しくは9若しくは12か月間のいずれか等の期間、爪表面に1日1回塗布される。特定の變形では、ルリコナゾール製剤は、約9～11重量パーセントのルリコナゾールを含む。

20

【0098】

本明細書で提供される方法のいずれかにおいて、1つの態様では、個体は、糖尿病であるか、高齢であるか、又は免疫減弱状態である。本明細書に記載のいずれかの方法において、1つの態様では、Lamisil（登録商標）及び／又はSporanox（登録商標）が禁忌であるか、又はLamisil（登録商標）及び／又はSporanox（登録商標）が投与されると、他の薬剤（例えば、CYP450 2D6又はCYP3A4により代謝される作用剤）の低減が必要となるだろう個体である。

【0099】

1つの実施形態では、本明細書に記載の方法は、爪真菌症の療法等の別の抗真菌療法と共に使用することができる。経口抗真菌療法等の種々の例示的療法が、本明細書に記載されている。一般的に、「と共に」とは、単一の治療計画の状況に療法を加えることを指す。

30

【0100】

1つの態様では、爪真菌症の治療は、真菌感染の低減又は非存在により判定される。1つの變形では、治療は、本明細書に詳述されているように、感染症（例えば、爪真菌症）の1つ又は複数の症状の寛解により達成される。好ましくは、治療は、真菌感染の低減又は非存在、及びきれいで健康な爪の再生を両方とも提供する。

【0101】

別の態様では、本方法は、爪真菌症の治療、及び再発又は再感染からの保護を両方とも提供し、個体は、爪真菌症に以前に感染した爪の、本明細書に記載のルリコナゾール医薬組成物を使用した治療を終了した後の少なくとも約1又は2又は3か月間のいずれかの間、爪真菌に再感染しない。

40

【0102】

[投薬計画及び投薬量]

爪真菌症の治療に使用するためのルリコナゾール医薬組成物は、1つの態様では、足指爪及び爪床を含む感染部位に治療上有効量のルリコナゾールを提供する量で、個体の爪に投与される。

【0103】

1つの變形では、ルリコナゾール医薬組成物は、少なくとも1又は2又は4又は6又は9又は12か月間以上のいずれかであり得る感染期間中に1日1回、感染した爪に投与さ

50

れる。幾つかの場合、個体は、再感染及び／又は再発を防ぐ予防策として、感染根絶の後のある期間、ルリコナゾール医薬組成物の投与を継続することになる。爪真菌症を治療するための投薬計画は、1日1回未満、例えば、1日おきに1回、又は週3回、又は週2回、又は週1回、又は月2回、又は月1回であってもよいことも企図される。1日1回未満の投薬計画では、約10重量パーセントのルリコナゾール～約15重量パーセントのルリコナゾールを含むルリコナゾール医薬組成物を用いることが特に企図される。

【0104】

本方法の1つの変形では、約8～約15重量パーセントのルリコナゾールを含む0.1 mLの医薬組成物の局所的一日用量が提供される。1つの態様では、爪真菌症を治療する方法であって、約10重量パーセントのルリコナゾールを含む0.1 mLの医薬組成物の局所的一日用量が各感染爪に塗布される方法が提供される。

10

【0105】

混合投薬計画も提供される。爪真菌症を完全に治癒するためには長い時間がかかることを考慮すると、1つの態様では、第1の期間では、個体に、本明細書で提供されるルリコナゾール医薬組成物を1日1回投与し、その後第2の期間では、個体に、1日1回未満の投薬計画で（例えば、週1回の間隔で）ルリコナゾール医薬組成物を投与することになることが企図される。投薬間隔を更に通減することが企図され、それは、個体の治療経過に基づいて決定することができる。

【0106】

[医薬組成物を製作する方法]

20

局所塗布用のルリコナゾール医薬組成物を調製するための方法であって、ルリコナゾールを、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アセトン、炭酸プロピレン、ベンジルアルコール、及びエタノールと混合することを含む方法も本明細書に包含される。

【0107】

1つの態様では、この方法は、(a) ベンジルアルコール及びジエチレングリコールモノエチルエーテルのうちの1つ又は両方にルリコナゾールを溶解すること；及び(b) エタノール、炭酸プロピレン、アセトン、及びGantrezを添加して組成物を準備することを含む。

【0108】

1つの変形では、被膜形成剤（例えば、Gantrez（登録商標）ES-435又はGantrez（登録商標）ES-425）、エタノール、ベンジルアルコール、炭酸プロピレン、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む製剤は、一次攪拌槽で、被膜形成剤、エタノール、ベンジルアルコール、炭酸プロピレン、及びジエチレングリコールモノエチルエーテルを混合することにより調製される。アセトン及びルリコナゾールが添加され、内容物は、全ての固形物が視覚的に溶解されるまで混合される。1つの態様では、アセトン及びルリコナゾールは、黄褐色照明下で添加される。

30

【0109】

1つの実施形態では、本発明は、本明細書に記載のプロセスから生成された生成物を包含する。

【0110】

40

[キット]

ルリコナゾール医薬組成物を含むキットも提供される。1つの態様では、キットは、爪真菌症の治療における使用説明書を含む。特定の変形では、説明書は、ルリコナゾール医薬組成物を遠位爪下型爪真菌症の治療に使用することに関する。

【0111】

本明細書の上記及び全体にわたって詳述されているあらゆるルリコナゾール医薬組成物は、ありとあらゆる組成物が、あたかも具体的に及び個々にキットでの使用に列挙されているかの如く、キットで使用することができる。例えば、以下のものを含むルリコナゾール医薬組成物を含むキットが提供されることが理解される：約10重量パーセント～約12.5重量パーセントのルリコナゾール；約12重量パーセントのアセトン；約5重量パ

50

ーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントのジエチレングリコールモノエチルエーテル；及び少なくとも検出可能な量であるが、約4重量パーセント以下であるベンジルアルコール。キットは、随意に、爪真菌症の爪（例えば、足指爪）の治療における使用等の説明書を含んでいてもよい。キットは、爪やすり等の爪ケアに関する追加的部品を含んでいてもよい。

【0112】

〔製造品〕

ルリコナゾール医薬組成物が含有されている容器を含む製造品が提供される。製造品は、本明細書に記載のルリコナゾール医薬組成物を含有する、ボトル、バイアル、アンプル、単回使用の使い捨てのアプリケーター等であってもよい。容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な材料で形成されていてもよく、1つの態様では、容器表面の又は添付の表示ラベルも含有しており、容器には、爪真菌症の治療における使用説明書が示されている。

10

【0113】

1つの態様では、容器は、単位剤形のルリコナゾール医薬組成物を含有する医療装置である。装置は、爪板表面に組成物を塗布するためのブラシ又はアプリケーターであってもよい。

【0114】

単位剤形のルリコナゾール医薬組成物も提供される。

【0115】

本明細書の上記及び全体にわたって記載されているあらゆるルリコナゾール医薬組成物は、ありとあらゆる組成物が、あたかも具体的に及び個々に製造品での使用に列挙されているかの如く、製造品で使用することができる。例えば、以下のものを含むルリコナゾール医薬組成物を含んでいてもよい製造品が提供されることが理解される：約10重量パーセント～約12.5重量パーセントのルリコナゾール；約12の重量パーセントのアセトン；約5重量パーセントの炭酸プロピレン；約25重量パーセントのジエチレングリコールモノエチルエーテル；及び少なくとも検出可能な量であるが、約4重量パーセント以下であるベンジルアルコール。

20

【0116】

〔定義及び更なる実施形態〕

本明細書において具体的に別様に記載されていない限り、使用される用語の定義は、有機合成及び薬学の技術分野で使用される標準的定義である。例示的な実施形態、態様、及び変形が、図及び図面に例示されており、本明細書で開示された実施形態、態様、及び変形、並びに図及び図面は、限定ではなく例示であるとみなされるべきであることが意図されている。

30

【0117】

当業者であれば十分に理解するように、本明細書中で「約」のついた値又はパラメーターへの参照は、その値又はパラメーターそれ自体に関する実施形態を含む（及び記述する）。例えば、「約X」は、「X」の記述を含み、「X」を記述する。

【0118】

「治療上有効量」は、本明細書に列挙されている生物学的効果のうちのいずれかを誘発する薬物量を意味する。

40

【0119】

「治療」は、本明細書に記載されている臨床的エンドポイントを含む所望のエンドポイントのいずれか1つ又は複数を含む。

【0120】

本明細書で使用される用語「組成物」は、用語「製剤」と同義的に使用される場合がある。

【0121】

本明細書に記載の組成物は、皮膚又は爪の状態を治療するために使用される。そのよう

50

な状態の例には、これらに限定されないが、感染症、炎症、乾癬、爪囲炎、良性又は悪性の皮膚又は爪腫瘍、及び美的状態が含まれる。本出願の1つの態様では、組成物は、皮膚真菌症又は爪真菌症を治療するために使用される。

【0122】

皮膚真菌症は、皮膚糸状菌又は他の真菌により引き起こされる皮膚の感染症を指す。皮膚真菌症の例には、これらに限定されないが、体部白癬、股部白癬、又は足部白癬が含まれる。皮膚真菌症を引き起こすことが知られている病原体の例には、これらに限定されないが、紅色白癬菌 (*Trichophyton rubrum*)、趾間白癬菌 (*Trichophyton interdigitale*)、紅色白癬菌 (ニュージーランドで最も一般的)、趾間白癬菌、トリコフィトン・トンスランス (*Trichophyton tonsurans*) (米国で非常に一般的)、オードアン小胞子菌 (*Microsporum audouinii*)、紫色白癬菌 (*Trichophyton violaceum*)、鉄錆色小胞子菌 (*Microsporum ferrugineum*)、シェーンライン白癬菌 (*Trichophyton schoenleinii*)、トリコフィトン・メグニーニイ (*Trichophyton megninii*)、トリコフィトン・ソウダネンセ (*Trichophyton soudanense*)、トリコフィトン・ヤオウンデイ (*Trichophyton yaoundei*)、毛瘡白癬菌 (*Trichophyton mentagrophytes*)、及びトリコフィトン・トンスランスが含まれる。

10

【0123】

爪真菌症は、爪板及び／又は爪床の真菌感染症を指し、爪白癬としても知られている。爪真菌症を引き起こすことが知られている病原体の例には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：紅色白癬菌、趾間白癬菌、有毛表皮糸状菌 (*Epidermophyton floccosum*)、紫色白癬菌、石膏状小胞子菌 (*Microsporum gypseum*)、トリコフィトン・トンスランス、トリコフィトン・ソウダネンセ、及びトリコフィトン・ベルコースム (*Trichophyton verrucosum*) 等の皮膚糸状菌；カンジダ・アルビカンス (*Candida albican*) 等のカンジダ；及びスコプラリオプシス・ブレビカウリス (*Scopulariopsis brevicaulis*) 及びフザリウム (*Fusarium*) 種等の非皮膚糸状カビ。

20

【0124】

爪真菌症は、爪板、爪床 (爪板直下の組織)、爪母基、又は爪根 (爪板が発生する爪基部の肥厚皮膚)、角皮、爪下皮 (爪の自由端下の表皮の肥厚層)、並びに近位及び側方爪郭 (爪の基部及び側部に隣接している皮膚) に影響を及ぼす場合がある。爪真菌症は、臨床所見に基づき、幾つかの変種に分類することができる。全ての種類の爪真菌症が、本明細書に記載の方法に包含されており、それらには、遠位及び側方爪下型爪真菌症 (DLSO)、エンドニクス爪真菌症 (EO, endonyx onychomycosis)、白色表在性爪真菌症 (WSO)、近位爪下型爪真菌症 (PSO)、カンジダ爪真菌症 (CO)、及び全異栄養性爪真菌症 (TDO, total dystrophic onychomycosis) が含まれる。爪真菌症を有する個体は、1つの変種又は変種の任意の組合せを有している場合がある。

30

【0125】

本明細書に記載の製剤に使用することができる活性作用剤の例には、これらに限定されないが、抗生物質、抗真菌剤、抗炎症剤、抗乾癬剤 (antipsoratic)、抗癌剤、及び他の活性作用剤、ステロイド、メトトレキサート、シクロスポリン、レチノイド、それらの薬学的に許容される塩、及びそれらの組合せが含まれる。

40

【0126】

抗真菌剤の例には、これらに限定されないが、ケトコナゾール、ミコナゾール、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロミダゾール (clomidazole)、クロトリマゾール、クロコナゾール、エベルコナゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、フルチマゾール (flutimazole)、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ルリコナゾール、ネチコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セトラコナゾール (setraconazole)、スルコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、テルコナゾール、テルビナフィン、ナトリフィン (natrifine)、アモロルフィン、アムホテリシン B、ナイスタチン、ナタマイシン (natamycin)、フルシトシン、グリセオフルビン、ヨウ化カリウム、ブテナフィン、シクロピロックス、シロキノール (ciloquinol) (ヨード

50

クロルヒドロキシキン)、ハロプロジン、トルナフタート、塩化アルミニウム、ウンデシレン酸、過マンガン酸カリウム、硫化セレン、サリチル酸、ピルチオン亜鉛 (zinc pyruthione)、ブロモクロルサリチルアニリド、メチルロザニリン、トリブロモメタクレゾール、ウンデシレン酸、ポリノキシリン、2-(4-クロルフェノキシ)-エタノール、クロロフェンセシン (chlorophensesin)、チクラトン、スルベンチン、エチルヒドロキシベンゾアート、ジマゾール、トルシクラート、スルファセトアミド、安息香酸、及びそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。好ましい抗真菌剤は、表1bにも記載されているルリコナゾールである。

【0127】

【表1】

表1b. ルリコナゾール 名称及び説明

名称: ルリコナゾール	説明
CAS登録番号	187164-19-8
化学名	(-)-(E)-[(4R)-2,4-ジクロロフェニル]-1,3-ジチオラン-2-イリデン(1H-イミダゾール-1-イル)アセトニトリル
化学クラス	イミダゾール
分子式	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ S ₂
業者コード	NND-502、PR-2699

【0128】

ルリコナゾールは、皮膚糸状菌(トリコフィトン、小胞子菌、及び表皮菌(Epidermophyton)種)、カンジダ、及びマラセジヤ属に対して優れた抗真菌活性を示す。ルリコナゾールは、爪真菌症における主要な皮膚糸状菌である紅色白癬菌(T. rubrum)に対しても優れた抗真菌活性を示す。この皮膚糸状菌(dermatophyte)の新鮮な臨床分離株に対するルリコナゾールの最小発育阻止濃度(MIC)は、0.00012~0.004 µg/mLであることが見出されており、その抗真菌活性は低濃度で実証されている。ルリコナゾールは、他の病原性真菌(酵母様真菌、アスペルギルス属、及びデマチウム科)に対して強い抗真菌活性を示す。例えば、Niwano, Y, et al., In Vitro and In Vivo Antidermatophyte Activities of NND-502, a Novel Optically Active Imidazole Antimycotic Agent. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42:967-970及びKoga H. et al, In Vitro Antifungal Activities of Luliconazole, a New Topical Imidazole. Med. Mycology, 2008:1-8を参照されたい。

【0129】

広域抗真菌スペクトルを有することに加えて、ルリコナゾールは、皮膚における高い滞留性及びケラチンに対する可逆的結合性を示す。動物感染モデルにおいて、ルリコナゾールは、市販の外用適用抗真菌薬物と比較して、より短い塗布期間内で同じか又はより強力な治療効果を示す。

【0130】

語句「ルリコナゾールタイプ」は、皮膚糸状菌又は疾患を引き起こすことが知られているか又は疑われる他の真菌に対して、ルリコナゾールと同様の特性及び活性を有する任意の抗真菌剤を指す。

【0131】

用語「安定的」は、特定の条件下である期間にわたって、製造及び保管条件下で実質的に不変であるか又は実質的に無変更のままである組成物又は製剤を指す。特に、組成物は

10

20

30

40

50

、約30℃以下、約25℃以下、又は約15℃以下、約5℃以下の温度で、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、又は少なくとも4週間維持した際に、実質的に不変であるか又は無変更のままである。当技術分野で公知の抗真菌剤のある製剤では、ある期間にわたってある条件下で保管した際に、作用剤が製剤から析出又は結晶化する場合があり、そのような析出又は結晶化は、「不安定な」製剤をもたらすとみなすことができる。

【0132】

用語「賦形剤」は、本明細書に記載されている組成物の活性作用剤用の担体として使用される不活性物質を指す。本発明の1つの態様では、賦形剤には、以下のものが含まれる：例えば、エタノール又はベンジルアルコール等であるが、これらに限定されないアルコール；アセトン等であるが、これらに限定されないケトン；エチルエーテル又はメチルエーテル類似体を含む、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）等であるが、これらに限定されないエチレングリコール誘導体；又はジメチルスルホキシド（DMSO）及び炭酸プロピレン（PC）等であるが、これらに限定されない極性非プロトン溶媒。本発明の他の態様では、賦形剤には、限定ではないが、 α -ヒドロキシカルボン酸及びそれらの塩、並びに二塩基酸のジエステルが含まれる。本発明の更に別の態様では、賦形剤は、界面活性剤である。本明細書には、ジイソプロピルアジパート、N-メチル-2-ピロリドン、及び乳酸も含まれる。賦形剤の例には、これらに限定されないが、以下のものが含まれる：1, 2, 6-ヘキサントリオール、1, 3-ジメチロール-5, 5-ジメチル-ヒダントイン、1-オートリルビグアニド、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-エチルヘキシルサリチラート、酢酸、アセトン、アクリラートコポリマー、アクリル酸ホモポリマー、アクリル酸/イソオクチルアクリラートコポリマー、adco 72A103、接着テープ、接着テープ、エアロテックス樹脂3730、エチルアルコール、無水エチルアルコール、変性エチルアルコール、希釈50%エチルアルコール水溶液、アルキルアンモニウムスルホン酸ベタイン、アルキルアリアルスルホン酸ナトリウム、アラントイン、アーモンドオイル、 α -テルピネオール、 α -トコフェロール、酢酸アルミニウム、アルミニウムクロロヒドロキシアラントイナート（aluminum chlorhydroxy allantoinate）、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウム-スクロース、水和水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムゲルF500、水酸化アルミニウムゲルF5000、モノステアリン酸アルミニウム、アルミニウム酸化物、アルミニウムポリエステル、ケイ酸アルミニウム、アルミニウムデンプンオクテニルスクシナート、ステアリン酸アルミニウム、硫酸アルミニウム無水物、amerc hol C、amerc hol-cab、アンモニア溶液、強アンモニア溶液、水酸化アンモニウム、アンモニウムラウリルスルフェアート、アンモニウムノノキシノール4スルファート；C-12~C-15直鎖一級アルコールエトキシラートのアンモニア塩、アンモニックス、amphoteric-2、amphoteric-9、無水リン酸水素カルシウム、anoxid SBN、消泡剤、杏仁油 PEG-6エステル、aquaphor、arlacel、arlacel 289、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミタート、カナダバルサム、みつろう、合成みつろう、beheneth-10、ベントナイト、ベントナイト、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、ベンジルアルコール、ベータデクス、ホウ酸、ブチルアルコール、PVM/MAコポリマーのブチルエステル、ステアリン酸ブチル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチレングリコール、ブチルパラベン、C20-40 pareth-24、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、水酸化カルシウム、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸/ステアリン酸トリグリセリド、カプタン、カラメル、カルボマー1342、カルボマー934、カルボマー934p、カルボマー940、カルボマー941、カルボマー974P、カルボマー980、カルボマー980、カルボマー981、カルボマーホモポリマーC型、カルボキシビニルコポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラゲナン、カラゲナン塩、ヒマシ油、水添ヒマシ油、ニオイヒバ油、セルロース、cerasyn t-se、セレシン、ceteareth-12、c

10

20

30

40

50

eteareth-15、ceteareth-30、セテアリルアルコール、セテアリルアルコール／ceteareth-20、セテアリルオクタノアート、ceteeth-10、ceteeth-2、ceteeth-20、ceteeth-23、塩化セトリモニウム、セチルアルコール、セチルエステル、セチルパルミタート、塩化セチルピリジウム、chemoderme6401B、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、コレステロール、choleth-24、クエン酸、クエン酸一水和物、含水クエン酸、コカミドジエタノールアミン、コカミドエーテルスルファート、コカミド酸化物、ココベタイン、ココアバター、ココグリセリド、ココモノエタノールアミド、やし油、分画やし油、ココイルカプリロカプラート (cocoyl caprylocaprate)、コラーゲン、着色料懸濁液、クリーム基剤、クレアチニン、クロスポビドン、クロスポビドン、シクロメチコン、シクロメチコン／ジメチコンコポリオール、daubert1-5 PESTR (matte) 164Z、デヒドロ酢酸、dehymuls E、安息香酸デナトニウム、デキストリン、ジアゾリジニル尿素、ジクロロベンジルアルコール、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ジエタノールアミン、セバシン酸ジエチル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アミノ酢酸ジヒドキシアルミニウム、ジイソプロパノールアミン、ジイソプロピルアジパート、ジイソプロピルジメラート、ジメチコン350、ジメチコン360、ジメチコンコポリオール、ジメチコンMDX4-4210、ジメチルイソソルビド、ジメチルスルホキシド、フタル酸ジオクチル、ジプロピレングリコール、ココアンホ二酢酸二ナトリウム (disodium cocoamphodiacetate)、ラウレススルホコハク酸二ナトリウム (disodium laureth sulfo succinate)、ラウリルスルホコハク酸二ナトリウム (disodium lauryl sulfosuccinate)、ドコサノール、ドクサートナトリウム、duro-TAK280-2516、duro-TAK80-1196、duro-TAK87-2070、duro-TAK87-2194、duro-TAK87-2287、duro-TAK87-2296、duro-TAK87-2888、duro-TAK87-2979、エデト酸ナトリウム、エデト酸、エンツホン、エンツホンナトリウム、精油、bouquet9200、酢酸エチル、エチルヘキサンジオール、オレイン酸エチル、エチルセルロース、エチレングリコール、エチレン酢酸ビニルコポリマー、エチレンジアミン、エチレンジアミン二塩酸塩、エチレンープロピレンコポリマー、エチルパラベン、eudragit E100、脂肪酸エステル、脂肪酸ペンタエリトリオールエステル、脂肪酸、脂肪アルコールシトラート、酸化第二鉄、香料rhodia医薬品 (flavor rhodia pharmaceutical) #RF451、ホルムアルデヒド、ホルムアルデヒド溶液、ゼラチン、gelva737、グルコノラクトン、グリセリン、グリセリルシトラート、グリセリルイソステアラート、グリセリルラウラート、グリセリルモノステアラート、グリセリルオレアート、グリセリルオレアート、グリセリルオレアート／プロピレングリコール、グリセリルパルミタート、グリセリルリシノレアート、グリセリルスステアラートーラウレスー23、グリセリルスステアラートSE、グリセリルスステアラート／PEG-100ステアラート、グリセリルスステアラートーステアルアミドエチルジエチルアミン、グリコールジステアラート、グアーガム、ヘアコンディショナー (18N195-1M)、herbacol、ヘキシレングリコール、ヒアルロン酸ナトリウム、可塑化炭化水素ゲル、塩酸、希塩酸、過酸化水素、水素化パーム油／パーム核油PEG-6エステル、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシオクタコサニルヒドロキシステアラート、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、イミド尿素、ピンク色フレキソ印刷インク、インク／ポリエチレン、テレフタラート／アルミニウム／ポリエチレン／ナトリウムポリメタクリラート／エチレン酢酸ビニルコポリマー、アイルランドゴケ抽出物、イソセテスー20、イソオクチルアクリラート、イソプロピルアルコール、イソプロピルイソステアラート、イソプロピルミリスタート、イソプロピルミリスタート、イソプロピルミリスタートーミリスチルアルコール、イソプロピルパルミタート、イソプロピルスステアラート、イソステアリン酸、イソステアリルアルコール、jelene、カオリン、カトンCG、カトンCGII、ラクタート、

10

20

30

40

50

乳酸、d l-乳酸 (dl-lactic acid)、ラクトース、ラネス、ラノリン、ラノリンアルコール-鉱油、ラノリンアルコール、アセチル化ラノリンアルコール、ラノリン無水物、ラノリンコレステロール、ラノリン、水素化、ラウラミン酸化物、ラウルジモニウム加水分解動物コラーゲン (laurdimonium hydrolyzed animal collagen)、硫酸ラウレス、ラウレス-2、ラウレス-23、ラウレス-4、ラウリン酸ジエタノールアミド、ラウリン酸ミリスチン酸ジエタノールアミド、乳酸ラウリル、硫酸ラウリル、レシチン、レモン油、軽油、リモネン、d l-、リポコール SC-15、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム水和物、硝酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、maprofix、医療用接着剤改良型 S-15、医療用消泡剤 a-f エマルジョン、メントール、メトキシポリオキシエチレングリコール 350、メチルアルコール、メチルグルセス-10、メチルグルセス-120 ジオレアート、メチルグルセス-20、メチルグルセス-20 セスキステアラート、メチルグルコースセスキステアラート、ラウリン酸メチル、サリチル酸メチル、ステアリン酸メチル、メチルセルロース、メチルクロロイソチアゾリノン、エチルイソチアゾリノン、メチルパラベン、微結晶性ワックス、鉱油、多ステロール抽出物、ミリスチルアルコール、乳酸ミリスチル、n, n-ビス (2-ヒドロキシエチル) ステアルアミド、n, n-ジメチルラウラミン酸化物、n-3-クロロアリル-メテナミンクロリド、n-デシル-メチルスルホキシド、ナイアシンアミド、硝酸、ノノキシノール-15、ノノキシノール-9、オクタデセン-1/マレイン酸コポリマー、オクトキシノール-1、オクトキシノール-9、オクチルヒドロキシステアラート、オクチルドデカノール、オクチルドデカノール、オレイン酸、オレス-10/オレス-5、オレス-2、オレス-20、オレイルアルコール、オレイルオレアート、オリーブ油、orvus k 液、パルミタミン酸化物、パラベン、パラフィン、白色柔パラフィン、パルファムクレーム 45/3、落花生油、ペクチン、PEG 6-32 ステアラート/グリコールステアラート、PEG-22 メチルエーテル/ドデシルグリコールコポリマー、PEG-25 プロピレングリコールステアラート、PEG-45/ドデシルグリコールコポリマー、ペグリコール-5-オレアート、ペゴキソール 7 ステアラート、ペンタデカラクトン、ペンタエリトリトールココアート、薄荷油、香水 25677、香水 bouquet、香水 E-1991、香水 GD5604、香水 tana90/42 SCBA、香水 W-1952-1、ペトロラタム、白色ワセリン、石油蒸留物、phenonip、フェノキシエタノール、酢酸フェニル水銀、リン酸、マツ葉油、プラスチック-50w、ポラクリリン、ポロキサマー 124、ポロキサマー 181、ポロキサマー 182、ポロキサマー 188、ポロキサマー 237、ポロキサマー 407、ポリブテン、ポリカルボフィル、ポリエステル、フルオロ-ポリエステル化学物質放出剤 (fluoro-polyester chemical releasing agent)、ポリエステルフルオロカーボンジアクリレート、ポリエステルポリアミンコポリマー、ポリエチレン、ポリエチレングリコール 1000、ポリエチレングリコール 1500、ポリエチレングリコール 1540、ポリエチレングリコール 200、ポリエチレングリコール 300、ポリエチレングリコール 300~1600、ポリエチレングリコール 3350、ポリエチレングリコール 400、ポリエチレングリコール 4000、ポリエチレングリコール 540、ポリエチレングリコール 600、ポリエチレングリコール 6000、ポリエチレングリコール 8000、ポリエチレングリコール 900、ポリエチレンテレフタレート、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリイソブチレン、ポリイソブチレン 1, 200, 000、ポリイソブチレン 1, 200, 000、ポリイソブチレン 35, 000、低分子量ポリイソブチレン、中分子量ポリイソブチレン、ポリイソブチレン/ポリブテン接着剤、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン 1800、ポリオキシエチレンアルコール、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレン、ポリオキシシル 100 グリセリルステアラート、ポリオキシシル 100 ステアラート、ポリオキシシル 15 コカミン、ポリオキシシル 150 ジステアラート、ポリオキシシル 2 ステアラート、ポリオキシシル 20 セトステアリルエーテル、ポリオキシシル 4 ジラウレート、ポリオキシシル 40 水添ヒマシ油、ポリオキシシル 40 ステアラート、ポリオキシシル 400 ステ

10

20

30

40

50

アラート、ポリオキシル50ステアラート、ポリオキシル6及びポリオキシル32パルミ
トステアラート、ポリオキシル6イソステアラート、ポリオキシル60水添ヒマシ油、ポ
リオキシル75ラノリン、ポリオキシル8ラウラート、ポリオキシル8ステアラート、ポ
リオキシルジステアラート、ポリオキシルグリセリルステアラート、ポリオキシルラノリ
ン、ポリオキシルステアラート、ポリプロピレン、ポリクオタニウム-1、ポリクオタニ
ウム-10、ポリクオタニウム-7、ポリソルベート20、ポリソルベート20、ポリソ
ルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80、酢酸ポリ
ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルアルコール、塩化ポリビニル-酢酸ポリビ
ニルコポリマー、ポリビニルピリジン、カリ、クエン酸カリウム、水酸化カリウム、カリ
ウム石鹸、ソルビン酸カリウム、ポビドンアクリラートコポリマー、ポビドンヒドロゲル
、ポビドンK29-32、ポビドンK90、ポビドン/エイコセンコポリマー、PPG-
12/SMDIコポリマー、PPG-15ステアリルエーテル、PPG-20メチルグル
コースエーテルジステアラート、PPG-26オレアート、生成物WAT (product WAT)
、promalgen G型、promulgen D、promulgen G、噴霧
剤A-46、プロピルガラート、炭酸プロピレン、プロピレングリコール、プロピレング
リコール、プロピレングリコール、プロピレングリコールジアセタート、プロピレングリ
コールジカプリラート、プロピレングリコールモノラウラート、プロピレングリコールモ
ノステアラート、プロピレングリコールパルミトステアラート、プロピレングリコールリ
シノレアート、プロピレングリコール/ジアゾリジニル尿素/メチルパラベン/プロピル
パラベン (propylparben)、プロピルパラベン、タンパク質加水分解物、クアテルニウム
-15、クアテルニウム-52、コートリマイシン塩酸塩 (quatrimycin hydrochloride
)、RA-2397、RA-3011、サッカリン、サッカリンナトリウム、紅花油、s
c o t c h p a k 1109、s c o t c h p a k 9739裏側フィルムPET/EV
A、SDアルコール3A、SDアルコール40、SDアルコール40-2、SDアルコー
ル40b、二酸化ケイ素、コロイド状二酸化ケイ素、シリコーン、シリコーン接着剤41
02、シリコーンエマルジョン、シリコーン/ポリエステルフィルムストリップ、シメチ
コン、シメチコンエマルジョン、s i p o n 1-20、酢酸ナトリウム、無水酢酸ナトリ
ウム、アルキル硫酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、セテアリル硫酸ナトリウム、塩化
ナトリウム、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ナトリウムコ
コイルサルコシナート、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ナトリウムホルムアル
デヒドスルホキシラート、水酸化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、乳酸ナトリウム、ナト
リウムラウレススルファート、ナトリウムラウレス-2スルファート、ナトリウムラウレ
ス-5スルファート、ナトリウムラウロイルサルコシナート、ラウリル硫酸ナトリウム、
ラウリルスルホ酢酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、リン酸水
素ナトリウム、リン酸水素ナトリウム無水物、リン酸水素ナトリウム二水和物、リン酸ナ
トリウム、二塩基性、リン酸二水素ナトリウムヘプタ7水和物、リン酸二水素ナトリウム
無水物、リン酸二水素ナトリウム一水和物、一塩基性、ポリアクリル酸ナトリウム、ピロ
リドンカルボン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ナトリウム化ウンデシ
レン酸モノアルキルオールアミド (sodium sulfosuccinated undecyclenic monoalkylola
mide)、チオ硫酸ナトリウム、キシレンスルホン酸ナトリウム、s o l u l a n、s o m
a y 44、ソルビン酸ソルビタン、ソルビタンモノラウラート、ソルビタンモノオレアー
ト、ソルビタンモノオレアート、ソルビタンモノパルミタート、ソルビタンモノステアラ
ート、ソルビタンセスキオレアート、ソルビトール、ソルビトール溶液、大豆粉、大豆油
、スペアミント油、鯨ろう、スクアラン、デンプン、デンプンアルミニウムオクテニルス
クシナート、ステアラルコニウムクロリド、ステアラルコニウムヘクトライト/炭酸プロ
ピレン、ステアルアミドエチルジエチルアミン、s t e a r e t h-10、s t e a r e
t h-100、s t e a r e t h-2、s t e a r e t h-20、s t e a r e t h-2
1、ステアリン酸、ステアロキシトリメチルシラン、ステアルトリモニウム加水分解動物
コラーゲン (steartrimonium hydrolyzed animal collagen)、ステアリルアルコール、
クエン酸ステアリル、スチレン/イソプレン/スチレンブロックコポリマー、スクロース

10

20

30

40

50

、スクロースジステアラート、スクロースポリエステル、スルファセタミドナトリウム、硫酸、surfactol SQ、タルク、トール油、獣脂グリセリド、酒石酸、tenox、tenox-2、tert-ブチルアルコール、チメロサル、二酸化チタン、二酸化チタン、トコフェロール、トコフェルソラン、トリアセチン、トリクロロモノフルオロメタン、トリデセス-10、中鎖トリグリセリド、トリヒドロキシステアリン、トリラネス-4ホスフェート、トリラウレス-4ホスフェート、クエン酸三ナトリウム二水和物、クエン酸三ナトリウム、無水物、hedta三ナトリウム、triton X-200、アルキルアウリルポリエーテルスルホナートのナトリウム塩、トロラミン、トロラミンラウリルスルファート、トロメタミン、トロメタミン、チロキサポール、ウンデシレン酸、union76 AMSCO-RES6038、植物油、水素化植物油、viscarin、ビスコース/綿、ろう、dehydag、乳化ろう、白ろう、wecobee FS、キサンタンガム、キサンタンガム、及び酢酸亜鉛。

10

【0133】

用語「界面活性剤」には、限定ではないが、以下のクラスに属する化合物を含む、様々なエチレングリコール誘導体及び他の化合物が含まれる：ポリエトキシ化脂肪酸、PEG-脂肪酸ジエステル、PEG-脂肪酸モノエステル及び全エステル混合物、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-油エステル転移反応産物、ポリグリセリン化脂肪酸、プロピレングリコール脂肪酸エステル、プロピレングリコールエステル及びグリセロールエステルの混合物、モノ-及びジグリセリド、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ソルビタン脂肪酸エステル、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、低級アルコール脂肪酸エステル、及びイオン性界面活性剤。これらのうちのあるものは、エチレングリコール誘導体として以前に開示されている。ある非制限的な市販の各クラスの賦形剤の例は、下記に提供されている。

20

【0134】

ポリエトキシ化脂肪酸を、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販ポリエトキシ化脂肪酸モノエステル界面活性剤の例には、以下のものが含まれる：モノラウリン酸PEG4-100 (Crodet Lシリーズ、Croda社製)、モノオレイン酸PEG4-100 (Crodet Oシリーズ、Croda社製)、モノステアリン酸PEG4-100 (Crodet Sシリーズ、Croda社製及びMyrjシリーズ、Atlas/ICI社製)、ジステアリン酸PEG400 (Cithrol 4DSシリーズ、Croda社製)、モノラウリン酸PEG100、200、又は300 (Cithrol MLシリーズ、Croda社製)、モノオレイン酸PEG100、200、又は300 (Cithrol MOシリーズ、Croda社製)、ジオレイン酸PEG400 (Cithrol 4DOシリーズ、Croda社製)、モノステアリン酸PEG400~1000 (Cithrol MSシリーズ、Croda社製)、ステアリン酸PEG-1 (Nikkol MYS-1EX、Nikko社製、及びCoster k1、Condea社製)、ステアリン酸PEG-2 (Nikkol MYS-2、Nikko社製)、オレイン酸PEG-2 (Nikkol MYO-2、Nikko社製)、ラウリン酸PEG-4 (Mapag () 200、ML、PPG社製)、オレイン酸PEG-4 (Mapag () 200 MO、PPG社製)、ステアリン酸PEG-4 (Kessco PEG200 MS、Stepan社製)、ステアリン酸PEG-5 (Nikkol TMGS-5、Nikko社製)、オレイン酸PEG-5 (Nikkol TMGO-5、Nikko社製)、オレイン酸PEG-6 (Argon OL60、Auschem SpA社製)、オレイン酸PEG-7 (Argon OL70、Auschem SpA社製)、ラウリン酸PEG-6 (Kessco PEG300 ML、Stepan社製)、ラウリン酸PEG-7 (Lauridac 7、Condea社製)、ステアリン酸PEG-6 (Kessco、PEG300 MS、Stepan社製)、ラウリン酸PEG-8 (Mapag () 400ML、PPG社製)、オレイン酸PEG-8

30

40

50

(Mapeg 400MO、PPG社製)、ステアリン酸PEG-8 (Mapeg) 400MS、PPG社製)、オレイン酸PEG-9 (Emulgante A9、Condea社製)、ステアリン酸PEG-9 (クレモフォルS9、BASF社製)、ラウリン酸PEG-10 (Nikkol MYL-10、Nikko社製)、オレイン酸PEG-10 (Nikkol MYO-10、Nikko社製)、ステアリン酸PEG-12 (Nikkol MYS-10、Nikko社製)、ラウリン酸PEG-12 (Kessco PEG600ML、Stepan社製)、オレイン酸PEG-12 (Kessco PEG600MO、Stepan社製)、PEG-12リシノレート (CAS 9004-97-1)、ステアリン酸PEG-12 (Mapeg 600MS、PPG社製)、ステアリン酸PEG-15 (Nikkol TMGS-15、Nikko社製)、オレイン酸PEG-15 (Nikkol TMGO-15、Nikko社製)、ラウリン酸PEG-20 (Kessco PEG1000ML、Stepan社製)、オレイン酸PEG-20 (Kessco PEG1000MO、Stepan社製)、ステアリン酸PEG-20 (Mapeg 1000MS、PPG社製)、ステアリン酸PEG-25 (Nikkol MYS-25、Nikko社製)、ラウリン酸PEG-32 (Kessco@D 1540ML、Stepan社製)、オレイン酸PEG-32 (Kessco) PEG1540MO、Stepan社製)、ステアリン酸PEG-32 (Kessco PEG1540MS、Stepan社製)、ステアリン酸PEG-30 (Myrj 51)、ラウリン酸PEG-40 (Crodet L40、Croda社製)、オレイン酸PEG-40 (Crodet 040、Croda社製)、ステアリン酸PEG-40 (Emerest 2715、Henkel社製)、ステアリン酸PEG-45 (Nikkol MYS-45、Nikko社製)、ステアリン酸PEG-50 (Myrj 53)、ステアリン酸PEG-55 (Nikkol MYS55、Nikko社製)、オレイン酸PEG-100 (Crodet O-100、Croda社製)、ステアリン酸PEG-100 (Ariace 1165、ICI社製)、オレイン酸PEG-200 (Albunol 200MO、Taiwan Surf. 社製)、オレイン酸PEG-400 (LACTOMUL、Henkel社製)、及びオレイン酸PEG-600 (Albunol 600MO、Taiwan Surf. 社製。)。本出願の組成物は、上記のポリエトキシ化脂肪酸の1つ又は複数を含んでいてもよい。

【0135】

ポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルを、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルの例には、以下のものが含まれる：ジラウリン酸PEG-4 (Mapeg) 200DL、PPG社製)、ジオレイン酸PEG-4 (Mapeg 200DO、PPG社製)、ジステアリン酸PEG-4 (Kessco 200DS、Stepan社製)、ジラウリン酸PEG-6 (Kessco PEG300DL、Stepan社製)、ジオレイン酸PEG-6 (Kessco PEG300DO、Stepan社製)、ジステアリン酸PEG-6 (Kessco PEG300DS、Stepan社製)、ジラウリン酸PEG-8 (Mapeg 400DL、PPG社製)、ジオレイン酸PEG-8 (Mapeg 400DO、PPG社製)、ジステアリン酸PEG-8 (Mapeg 400DS、PPG社製)、ジパルミチン酸PEG-10 (Polyaldo 2PKFG)、ジラウリン酸PEG-12 (Kessco PEG600DL、Stepan社製)、ジステアリン酸PEG-12 (Kessco PEG600DS、Stepan社製)、ジオレイン酸PEG-12 (Mapeg) 600DO、PPG社製)、ジラウリン酸PEG-20 (Kessco PEG1000DL、Stepan社製)、ジオレイン酸PEG-20 (Kessco) PEG1000DO、Stepan社製)、ジステアリン酸PEG-20 (Kessco PEG1000DS、Stepan社製)、ジラウリン酸PEG-32 (Kessco PEG1540DL、Stepan社製)、ジオレイン酸PEG-32 (Kessco) PEG1540DO、Stepan社製)、ジステアリン酸PEG-32 (Kessco PEG1540DS、Stepan社製)、ジオレイン酸PEG-400 (Cith

rol 4DOシリーズ、Croda社製）、及びジステアリン酸PEG-400 Cithrol 4DSシリーズ、Croda社製）。本出願のある組成物は、上記のポリエチレングリコール脂肪酸ジエステルの1つ又は複数を含むことができる。

【0136】

PEG-脂肪酸モノエステル及び全エステル混合物を、本明細書で提供される組成物の製剤用の賦形剤として使用することができる。市販のPEG-脂肪酸モノエステル及び全エステル混合物の例には、以下のものが含まれる：モノ、ジラウリン酸PEG4-150（Kessco モノ、ジラウリン酸PEG200～6000、Stepan社製）、モノ、ジオレイン酸PEG4-150（Kessco モノ、ジオレイン酸PEG200～6000、Stepan社製）、及びモノ、ジステアリン酸PEG4-150（Kessco モノ、ジステアリン酸200～6000、Stepan社製）。本出願のある組成物は、上記のPEG-脂肪酸モノエステル及び全エステル混合物の1つ又は複数を含むことができる。

10

【0137】

加えて、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステルを、本明細書に記載の組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステルの例には、以下のものが含まれる：ラウリン酸グリセリルPEG-20（Tagat）L、Goldschmidt社製）、ラウリン酸グリセリルPEG-30（Tagat L2、Goldschmidt社製）、ラウリン酸グリセリルPEG-15（Glycerol Lシリーズ、Croda社製）、ラウリン酸グリセリルPEG-40（Glycerol Lシリーズ、Croda社製）、ステアリン酸グリセリルPEG-20（Capmul EMG、ABITEC社製）、及びAldo MS-20 KFG、Lonza社製）、オレイン酸グリセリルPEG-20（Tagat O、Goldschmidt社製）、及びオレイン酸グリセリルPEG-30（Tagat O2、Goldschmidt社製）。本出願のある組成物は、上記のポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステルの1つ又は複数を含むことができる。

20

【0138】

アルコール-油エステル転移反応産物も、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のアルコール-油エステル転移反応産物の例には、以下のものが含まれる：PEG-3ヒマシ油（Nikkol CO-3、Nikko社製）、PEG-5、9、及び16ヒマシ油（ACCONON CAシリーズ、ABITEC社製）、PEG-20ヒマシ油（Emalex C-20（Nihon Emulsion社製）、PEG-23ヒマシ油（Emulgante EL23）、PEG-30ヒマシ油、（Incrocas 30、Croda社製）、PEG-35ヒマシ油（Incrocas-35、Croda社製）、PEG-38ヒマシ油（Emulgante EL65、Condea社製）、PEG-40ヒマシ油（Emalex C-40、Nihon Emulsion社製）、PEG-50ヒマシ油（Emalex C-50、Nihon Emulsion社製）、PEG-56ヒマシ油（Eumulgine PRT56、Pulcra SA社製）、PEG-60ヒマシ油（Nikkol CO-60TX、Nikko社製）、PEG-100ヒマシ油、PEG-200ヒマシ油（Eumulgine PRT200、Fulcra SA社製）、PEG-5水添ヒマシ油（Nikkol HCO-5、Nikko社製）、PEG-7水添ヒマシ油（クレモフォルW07、BASF社製）、PEG-10水添ヒマシ油（Nikkol HCO-10、Nikko社製）、PEG-20水添ヒマシ油（Nikkol HCO-20、Nikko社製）、PEG-25水添ヒマシ油（Simulsol 1292、Seppic社製）、PEG-30水添ヒマシ油（Nikkol HCO30、Nikko社製）、PEG-40水添ヒマシ油（クレモフォルRH40、BASF社製）、PEG水添ヒマシ油（Cerelex ELS450、Auschem Spa社製）、PEG-50水添ヒマシ油（Emalex HC-50、Nihon Emulsion社製）、PEG-60水添ヒマシ油（Nikkol HCO-60、Nikko社製）、PEG-80水添ヒマシ油（Nikkol HCO

30

40

50

-80、Nikkō社製）、PEG-100水添ヒマシ油（Nikkol HCO100、Nikkō社製）、PEG-6トウモロコシ油（Labrafl M2125CS、Gattefosse社製）、PEG-6アーモンド油（Labrafil M1966CS、Gattefosse社製）、PEG-6杏仁油（Labrafil M1944CS、Gattefosse社製）、PEG-6オリーブ油（Labrafil M1980CS、Gattefosse社製）、PEG-6落花生油（Labrafil M1969CS、Gattefosse社製）、PEG-6水素化パーム核油（Labrafil M2130BS、Gattefosse社製）、PEG-6パーム核油（Labrafil M2130CS、Gattefosse社製）、PEG-6トリオレイン（Labrafl M2735CS、Gattefosse社製）、PEG-8トウモロコシ油（Labrafl WL2609BS、Gattefosse社製）、PEG-20トウモロコシグリセリド（Crovoll M40、Croda社製）、PEG-20アーモンドグリセリド（Crovoll A40、Croda社製）、トリオレイン酸PEG-25（TAGAT TO、Goldschmidt社製）、PEG-40パーム核油（Crovoll PK-70）、PEG-60トウモロコシグリセリド（Crovoll M70、Croda社製）、PEG-60アーモンドグリセリド（Crovoll A70、Croda社製）、PEG-4カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド（Labrafac（）Hydro、Gattefosse社製）、PEG-8カプリル酸／カプリン酸グリセリド（Labrasol、Gattefosse社製）、PEG-6カプリル酸／カプリン酸グリセリド（SOFTIGEN767、Huls社製）、ラウロイルマクロゴール-32グリセリド（GELUCIRE44/14、Gattefosse社製）、ステアロイルマクロゴールグリセリド（GELUCIRE50/13、Gattefosse社製）、植物油及びソルビトールのモノ、ジ、トリ、テトラエステル（SorbitoGlyceride、Gattefosse社製）、ペンタエリトリチルテトライソステアラート（Crodamol PTIS、Croda社製）、ペンタエリトリチルジステアラート（Albunol DS、Taiwan Surf.社製）、ペンタエリトリチルテトラオレアート（Liponate PO-4、Lipo Chem.社製）、ペンタエリトリチルテトラステアラート（Liponate PS-4、Lipo Chem.社製）、ペンタエリトリチルテトラカプリラートテトラカプラート（Liponate PE-810、Lipo Chem.社製）、及びペンタエリトリチルテトラオクタノアート（Nilol Pentarate408、NikLo社製）。油類として、ビタミンA、D、E、K等の油溶性ビタミンも含まれる。これらビタミンの誘導体、トコフェリルPEG-1000スクシナート（TPGS、Eastmanから入手可能）も、本出願の組成物での使用に好適である。

【0139】

ポリグリセリン化脂肪酸も、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のポリグリセリン化脂肪酸には、以下のものが含まれる：ステアリン酸ポリグルセリル-2（Niklol DGMS、Nikkō社製）、オレイン酸ポリグルセリル-2（Nildol DGMO、Nildco社製）、イソステアリン酸ポリグルセリル-2（Nikkol DGMIS、Nikkō社製）、オレイン酸ポリグルセリル-3（Caprol 3GO、ABITEC社製）、オレイン酸ポリグルセリル-4（Nildol Tetraglyn1-O、NikLo社製）、ステアリン酸ポリグルセリル-4（Niklol Tetraglyn1-S、Nilikō社製）、オレイン酸ポリグルセリル-6（Drewpol6-1 O、Stepan社製）、ラウリン酸ポリグルセリル-10（Nildcol Decaglyn1-L、Nikkō社製）、オレイン酸ポリグルセリル-10（Niklol Decaglyn1-O、Nildco社製）、ステアリン酸ポリグルセリル-10（Nikkol Decaglyn1-S、Nikkō社製）、リシノール酸ポリグルセリル-6（Nikkol Hexaglyn PR-15、Nikkō社製）、リノール酸ポリグルセリル-10（Nikkol Decaglyn1-LN、Nikkō社製）、ペンタオレイン酸ポリグルセリル-6（Nikk

ol Hexaglyn 5-0、Nikko社製）、ジオレイン酸ポリグルセリル-3（クレモフォルG032、BASF社製）、ジステアリン酸ポリグルセリル-3（クレモフォルGS32、BASF社製）、ペンタオレイン酸ポリグルセリル-4（Nikkol Tetraglyn 5-0、Nikko社製）、ジオレイン酸ポリグルセリル-6（Caprol（）6G20、ABITEC社製）、ジオレイン酸ポリグルセリル-2（Nikkol DGDO、Nikko社製）、トリオレイン酸ポリグルセリル-10（Nikkol Decaglyn 3-0、Nikko社製）、ペンタオレイン酸ポリグルセリル-10（Nikkol Decaglyn 5-0、Nikko社製）、セプタオレイン酸ポリグルセリル-10（Nikkol Decaglyn 7-0、Nikko社製）、テトラオレイン酸ポリグルセリル-10（Caprol 1OG40、ABITEC社製）、デカイソステアリン酸ポリグルセリル-10（Nikkol Decaglyn 10-IS、Nikko社製）、デカオレイン酸ポリグルセリル-101（Drewpol 110-100、Stepan社製）、モノ、ジオレイン酸ポリグルセリル-10（Caprol PGE860、ABITEC社製）、及びポリリシノール酸ポリグルセリル（Polymuls、Henkel社製）。本出願のある組成物は、上記のポリグリセリン化脂肪酸の1つ又は複数を含むことができる。

10

【0140】

加えて、プロピレングリコール脂肪酸エステルを、本明細書に記載の組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のプロピレングリコール脂肪酸エステルの例には、以下のものが含まれる：プロピレングリコールモノカプリラート（Capryol 90、Gattefosse社製）、プロピレングリコールモノラウラート（Lauroglycol 90、Gattefosse社製）、プロピレングリコールオレアート（Lutrol OP2000、BASF社製）、プロピレングリコールミリスタート（Mirpyl）、プロピレングリコールモノステアラート（LIPO PGMS、Lipo Chem.社製）、プロピレングリコールヒドロキシステアラート、プロピレングリコールリシノレアート（PROPYMULS、Henkel社製）、プロピレングリコールイソステアラート、プロピレングリコールモノオレアート（Myverol P-06、Eastman社製）、プロピレングリコールジカプリラートジカプラート（Captex 200、ABITEC社製）、プロピレングリコールジオクタノアート（Captex 800、ABITEC社製）、プロピレングリコールカプリラートカプラート（LABRAFAC PG、Gattefosse社製）、プロピレングリコールジラウラート、プロピレングリコールジステアラート（Kessco PODS、Stepan社製）、プロピレングリコールジカプリラート（Nikkol Sefsol 228、Nikko社製）、及びプロピレングリコールジカプラート（Nikkol PDD、Nikko社製）。本出願のある組成物は、上記のプロピレングリコール脂肪酸エステルの1つ又は複数を含むことができる。

20

30

【0141】

プロピレングリコール脂肪酸エステル及びグリセロールエステルの混合物を、本明細書に記載の組成物用の賦形剤として使用することができる。1つのそのような混合物は、プロピレングリコール及びグリセロールのオレイン酸エステル（ARLACEL 186）で構成される。これら界面活性剤の例には、オレイン酸（ATMOS 300、ARLACEL 186、ICI社製）及びステアリン酸（ATMOS 150）が含まれる。本出願のある組成物は、上記のプロピレングリコールエステル及びグリセロールエステルの混合物の1つ又は複数を含むことができる。

40

【0142】

更に、モノ及びジグリセリドを、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のモノ及びジグリセリドの例には、以下のものが含まれる：モノパルミトレイン（C16：1）（Larodan社製）、モノエライジン（C18：1）（Larodan社製）、モノカプロイン（C6）（Larodan社製）、モノカプリリン（Larodan社製）、モノラウリン（La

50

rodan社製)、グリセリルモノミリスター(C14)(Nilol MGM、Nikko社製)、グリセリルモノオレアート(C18:1)(PECEOL、Gattefosse社製)、グリセリルモノオレアート(Myverol、Eastman社製)、グリセロールモノオレアート/リノレアート(OLICINE、Gattefosse社製)、グリセロールモノリノレアート(Maisine、Gattefosse社製)、グリセリルリシノレアート(Softigen701、Huls社製)、グリセリルモノラウラート(ALDO MLD、Lonza社製)、グリセロールモノパルミタート(Emalex GMS-P、Nihon社製)、グリセロールモノステアラート(Capmul GMS、ABITEC社製)、グリセリルモノオレアート及びジオレアート(Capmul GMO-K、ABITEC社製)、グリセリルパルミチン酸/ステアリン酸(CUTINA MD-A、ESTAGEL-G18)、グリセリルアセタート(Lamegin EE、Grunau GmbH社製)、グリセリルラウラート(Imwitor 312、Huls社製)、グリセリルシトラート/ラクタート/オレアート/リノレアート(Imwitor) 375、Huls社製)、グリセリルカプリラート(Imwitor 308、Huls社製)、グリセリルカプリラート/カプラート(Capmul MC M、ABITEC社製)、カプリル酸モノグリセリド及びジグリセリド(Imwitor 988、Huls社製)、カプリル酸/カプリン酸グリセリド(Imwitor 742、Huls社製)、モノアセチル化及びジアセチル化モノグリセリド(Myvacet 9-45、Eastman社製)、グリセリルモノステアラート(Aldo MS、Arlacel 129、ICI社製)、モノグリセリド及びジグリセリドの乳酸エステル(LAMEGIN GLP、Henkel社製)、ジカプロイン(C6)(Larodan社製)、ジカプリン(C10)(Larodan社製)、ジオクタノイン(C8)(Larodan社製)、ジミリスチン(C14)(Larodan社製)、ジパルミチン(C16)(Larodan社製)、ジステアリン(Larodan社製)、グリセリルジラウラート(C12)(Capsule GDL、ABITEC社製)、グリセリルジオレアート(Capmul()) GDO、ABITEC社製)、脂肪酸のグリセロールエステル(GELUCIRE 39/01、Gattefosse社製)、ジパルミトレイン(C16:1)(Larodan社製)、1, 2及び1, 3-ジオレイン(C18:1)(Larodan社製)、ジェライジン(C18:1)(Larodan社製)、及びジリノレイン(C18:2)(Larodan社製)。本出願のある組成物は、上記のモノ及びジグリセリドの1つ又は複数を含むことができる。

【0143】

ステロール及びステロール誘導体も、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のステロール及びステロール誘導体の例には、以下のものが含まれる: コレステロール、シトステロール、ラノステロール、PEG-24 コレステロールエーテル(Solulan C-24、Amerchol社製)、PEG-30 コレスタノール(植物ステロールGENEROLシリーズ、Henkel社製)、PEG-25 植物ステロール(Nilol BPSH25、Nikko社製)、PEG-5 ダイズステロール(Nikkol BPS-5、Nilol社製)、PEG-10 ダイズステロール(Niklol BPS-10、Niliko社製)、PEG-20 ダイズステロール(Nikkol BPS-20、Niklo社製)、及びPEG-30 ダイズステロール(Niklol BPS-30、Niklo社製)。本出願のある組成物は、上記のステロール及びステロール誘導体の1つ又は複数を含むことができる。

【0144】

ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルも、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステルの例には、以下のものが含まれる: PEG-10 ソルビタンラウラート(Liposorb L-10、Lipo Chem.社製)、PEG-20 ソルビタンモノラウラート(Tween 20、Atlas/ICI社製)、PEG-4 ソルビタンモノラウラート(Tween) 21、Atlas/ICI社製)、PEG-80 ソルビタンモノラウ

10

20

30

40

50

ラート (Hodag P S M L-80、Cal gene 社製)、PEG-6 ソルビタンモノラウラート (Nik Lol GL-1、Nik Lo 社製)、PEG-20 ソルビタンモノパルミタート (Tween 40、Atlas/ICI 社製)、PEG-20 ソルビタンモノステアラート (Tween 60、Atlas/ICI 社製)、PEG-4 ソルビタンモノステアラート (Tween (D61、Atlas/ICI 社製)、PEG-8 ソルビタンモノステアラート (DACOL MS S. Condea 社製)、PEG-6 ソルビタンモノステアラート (Nikkol TS106、Nilo 社製)、PEG-20 ソルビタントリスステアラート (Tween 65、Atlas/ICI 社製)、PEG-6 ソルビタンテトラステアラート (Nik Lol OS-6、Nildco 社製)、PEG-6 0 ソルビタンテトラステアラート (Nik Lol GS-460、Nikko 社製)、PEG-5 ソルビタンモノオレアート (Tweed 81、Atlas/ICI 社製)、PEG-6 ソルビタンモノオレアート (Nikkol TO106、Nikko 社製)、PEG-20 ソルビタンモノオレアート (Tweedy 80、Atlas/ICI 社製)、PEG-40 ソルビタンオレアート (Emalex ET S040、Nihon Emulsion 社製)、PEG-20 ソルビタントリオレアート (Tweedy 85、Atlas/ICI 社製)、PEG-6 ソルビタンテトラオレアート (Nikkol GO-4、Nikko 社製)、PEG-30 ソルビタンテトラオレアート (Nikkol GO-430、Nikko 社製)、PEG-40 ソルビタンテトラオレアート (Nikkol GO-440、Nikko 社製)、PEG-20 ソルビタンモノイソステアラート (Tween 120、Atlas/ICI 社製)、PEG ソルビトールヘキサオレアート (Atlas G-1086、ICI 社製)、ポリソルベート 80 (Tweed 80、Pharma 社製)、ポリソルベート 85 (Tweed 85、Pharma 社製)、ポリソルベート 20 (Tween 20、Pharma 社製)、ポリソルベート 40 (Tween 40、Pharma 社製)、ポリソルベート 60 (Tween 60、Pharma 社製)、及び PEG-6 ソルビトールヘキサステアラート (Nikkol OS-6、Nikko 社製)。本出願の組成物は、上記のポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル of 1 つ又は複数を含むことができる。

【0145】

加えて、ポリエチレングリコールアルキルエーテルを、本明細書に記載の組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のポリエチレングリコールアルキルエーテルの例には、以下のものが含まれる：PEG-2 オレイルエーテル、オレス-2 (Br i j 92/93、Atlas/ICI 社製)、PEG-3 オレイルエーテル、オレス-3 (Vol po 3、Croda 社製)、PEG-5 オレイルエーテル、オレス-5 (Vol po 5、Croda 社製)、PEG-10 オレイルエーテル、オレス-10 (Vol po 10、Croda 社製)、PEG-20 オレイルエーテル、オレス-20 (Vol po 20、Croda 社製)、PEG-4 ラウリルエーテル、ラウレス-4 (Br i j 30、Atlas/ICI 社製)、PEG-9 ラウリルエーテル、PEG-23 ラウリルエーテル、ラウレス-23 (Br i j 35、Atlas/ICI 社製)、PEG-2 セチルエーテル (Br i j 52、ICI 社製)、PEG-10 セチルエーテル (Br i j 56、ICI 社製)、PEG-20 セチルエーテル (Br i j 58、ICI 社製)、PEG-2 ステアリルエーテル (Br i j 72、ICI 社製)、PEG-10 ステアリルエーテル (Br i j 76、ICI 社製)、PEG-20 ステアリルエーテル (Br i j 78、ICI 社製)、及び PEG-100 ステアリルエーテル (Br i j 700、ICI 社製)。本出願の組成物は、上記のポリエチレングリコールアルキルエーテル of 1 つ又は複数を含むことができる。

【0146】

糖エステルも、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販の糖エステルの例には、以下のものが含まれる：スクロースジステアラート (SUCRO エステル 7、Gattefosse 社製)、スクロースジステアラート/モノステアラート (SUCRO エステル 11、Gattefosse 社製)、スクロースジパルミタート、スクロースモノステアラート (Crodesta F-160、Croda 社製)

、スクロースモノパルミタート（SUCROエステル15、Gattefosse社製）、及びスクロースモノラウラート（サッカロースモノラウラート1695、Mitsubishi-Kasei社製）。本出願の組成物は、上記の糖エステルの1つ又は複数を含むことができる。

【0147】

ポリエチレングリコールアルキルフェノールも、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として有用である。市販のポリエチレングリコールアルキルフェノールの例には、以下のものが含まれる：PEG-10～100ノニルフェノールシリーズ（Triton Xシリーズ、Rohm&Haas社製）及びPEG-15～100オクチルフェノールエーテルシリーズ（Triton N-シリーズ、Rohm&Haas社製）。本出願の組成物は、上記のポリエチレングリコールアルキルフェノールの1つ又は複数を含むことができる。

10

【0148】

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も、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。これら界面活性剤は、種々の商標名で入手可能であり、それらには以下のものの1つ又は複数が含まれる：Synperonic PEシリーズ（ICI社製）、Pluronicシリーズ（BASF社製）、Lutrol（BASF社製）、Supronic、Monolan、Pluracare、及びPlurodac。これらコポリマーの一般名称は、「ポロキサマー」（CAS 9003-11-6）である。これらポリマーは、以下に示されている式を有する： $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ 、式中「a」及び「b」は、それぞれポリオキシエチレン及びポリオキシプロピレン単位の数を示す。これらコポリマーは、1000～15000ダルトンの範囲の分子量、及び0.1～0.8のエチレンオキシド/プロピレンオキシド重量比率で入手可能である。本出願の組成物は、上記の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の1つ又は複数を含むことができる。

20

【0149】

PEG300、PEG400、及びPEG600等のポリオキシエチレンを、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。

【0150】

ソルビタン脂肪酸エステルも、本明細書で提供される組成物用の賦形剤として使用することができる。市販のソルビタン脂肪酸エステルの例には、以下のものが含まれる：ソルビタンモノラウラート（Span-20、Atlas/ICI社製）、ソルビタンモノパルミタート（Span-40、Atlas/ICI社製）、ソルビタンモノオレアート（Span-80、アトラス/ICI社製）、ソルビタンモノステアラート（Span-60、Atlas/ICI社製）、ソルビタントリオレアート（Span-85、アトラス/ICI社製）、ソルビタンセスキオレアート（Arlacel-C、ICI社製）、ソルビタントリスステアラート（Span-65、Atlas/ICI社製）、ソルビタンモノイソステアラート（Crill 6、Croda社製）、及びソルビタンセスキステアラート（Nildcol SS-15、Nikko社製）。本出願の組成物は、上記のソルビタン脂肪酸エステルの1つ又は複数を含むことができる。

30

40

【0151】

低級アルコール（ $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ ）及び脂肪酸のエステルは、本出願での使用に好適な界面活性剤である。これら界面活性剤の例には、以下のものが含まれる：エチルオレアート（Crodamol HO、Croda社製）、イソプロピルミリスタート（Crodamol IPM、Croda社製）、イソプロピルパルミタート（Crodamol IPP、Croda社製）、エチルリノレアート（Nilol VF-E、Nikko社製）、及びイソプロピルリノレアート（Niklol VF-IP、Nikko社製）。本出願の組成物は、上記の低級アルコール脂肪酸エステルの1つ又は複数を含むことができる。

【0152】

加えて、イオン性界面活性剤を、本明細書に記載の組成物用の賦形剤として使用するこ

50

とができる。有用なイオン性界面活性剤の例には、以下のものが含まれる：カプロン酸ナトリウム、カプリル酸ナトリウム、カプリン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ミリスチン酸ナトリウム、ミリストレイン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム、パルミトレイン酸ナトリウム、オレイン酸ナトリウム、リシノール酸ナトリウム、リノール酸ナトリウム、リノレン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム（ドデシル）、テトラデシル硫酸ナトリウム、ラウリルサルコシン酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、コール酸ナトリウム、タウロコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、デオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、ウルソデオキシコール酸ナトリウム、ケノデオキシコール酸ナトリウム、タウロケノデオキシコール酸ナトリウム、グリコケノデオキシコール酸ナトリウム、コリルサルコシン酸ナトリウム、N-メチルタウロコール酸ナトリウム、卵黄リン脂質、水素化大豆レシチン、ジミリスティルレシチン、レシチン、ヒドロキシル化レシチン、リゾホスファチジルコリン、カルジオリピン、スフィンゴミエリン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジン酸、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ジエタノールアミン、リン脂質、ポリオキシエチレン-10オレイルエーテルホスフェート、リン酸又は無水物との脂肪アルコール又は脂肪アルコールエトキシラートのエステル化産物、エーテルカルボキシレート（脂肪アルコールエトキシラートの末端OH基の酸化による）、サクシニル化モノグリセリド、ステアシルフマル酸ナトリウム、コハク酸水素ステアロイルプロピレングリコール、モノ及びジグリセリドのモノ/ジアセチル化酒石酸エステル、モノ-、ジグリセリドのクエン酸エステル、脂肪酸のグリセリル-ラクトエステル、ラクチル酸アシル、脂肪酸のラクチル酸エステル、ステアロイル-2-ラクチル酸ナトリウム、ステアロイルラクチル酸ナトリウム、アルギン酸塩、アルギン酸プロピレングリコール、エトキシ化硫酸アルキル、アルキルベンゼンスルホン、 α -オレフィンスルホナート、アシルイセチオンナート、アシルタウレート、アルキルグリセリルエーテルスルホナート、オクチルスルホコハク酸ナトリウム、ウンデシレンアミド-MEA-スルホコハク酸ナトリウム、ヘキサデシルトリアンモニウムブロミド、デシルトリメチルアンモニウムブロミド、セチルトリメチルアンモニウムブロミド、ドデシルアンモニウムクロリド、アルキルベンジルジメチルアンモニウム塩、ジイソブチルフェノキシエトキシジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジンニウム塩、ベタイン（トリアルキルグリシン）、ラウリルベタイン（N-ラウリル、N, N-ジメチルグリシン）、及びエトキシ化アミン（ポリオキシエチレン-15ココナツアミン）。簡潔さのために、上記では、典型的な対イオンが提供されている。しかしながら、当業者であれば、任意の生物学的に許容される対イオンが使用できることを理解するだろう。例えば、脂肪酸はナトリウム塩として示されているが、例えば、アルカリ金属陽イオン又はアンモニウム等の、他の陽イオン性対イオンも使用することができる。本出願の組成物は、上記のイオン性界面活性剤の1つ又は複数を含むことができる。

【0153】

用語「透過促進剤」には、これらに限定されないが、クロロホルム、メチルイソブチルケトン、モノエタノールアミン、テトラデシルメチルサルホキシド（tetradecylmethyl sulfoxide）、N-（2-ヒドロキシエチル）ピロリドン、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフルフリルアルコール、クロフィブリン酸アミド、タンパク質分解酵素、ヘキサメチレンラウラミド、テルペン及びセスキテルペン、 α -ビスボロール（alpha-bisbolol）、d-リモネン、及びN, N-ジエチル-m-トルアミドが含まれる。当業者であれば、ある透過促進剤は、賦形剤としても本発明の組成物に有用であることを認識するだろう。

【0154】

[組成物]

本出願の1つの実施形態では、ルリコナゾールタイプの抗真菌剤又はその薬学的に許容される塩を含み、抗真菌剤が組成物の約5重量%超を構成する安定的医薬組成物が提供される。1つの態様では、抗真菌剤は、組成物の約7重量%を超えている。別の態様では、抗真菌剤は、組成物の約10重量%を超えている。別の態様では、抗真菌剤は、組成物の

10

20

30

40

50

約 5 重量%～約 12.5 重量%である。

【0155】

本出願の 1 つの態様では、ルリコナゾール又はルリコナゾールタイプの抗真菌剤又はその薬学的に許容される塩を含み、抗真菌剤が組成物の約 5 重量%超を構成する安定的医薬組成物が提供される。1 つの態様では、抗真菌剤は、組成物の約 7 重量%を超えている。別の態様では、抗真菌剤は、組成物の約 10 重量%を超えている。更に別の態様では、抗真菌剤は、組成物の約 5 重量%～約 12.5 重量%である。更に別の態様では、抗真菌剤は、組成物の約 10 重量%である。

【0156】

別の態様では、組成物は、少なくとも 4 週間安定している。別の態様では、組成物は、約 4℃の温度で少なくとも 4 週間安定している。

10

【0157】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも 1 つの賦形剤を含む。1 つの態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも 1 つの賦形剤を含み、賦形剤は、表 A に示されている量で組成物中に存在する。組成物は、同じクラスの複数の賦形剤を含む、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される複数の賦形剤を含んでいてもよい（例えば、組成物は、ベンジルアルコール及びエタノール等の 2 つ以上の異なるアルコールを含んでいてもよい）ことが理解される。そのような組成物は、これらに限定されないが、約 5 又は 8 又は 10 又は 12 重量パーセントのいずれか～約 15 重量パーセント；約 5 重量パーセント～約 8 又は 10 又は 12 重量パーセントのいずれか；約 8 重量パーセント～約 12 重量パーセント；約 9 重量パーセント～約 11 重量パーセント；約 5 又は 8 又は 10 又は 12 又は 15 重量パーセントのいずれか；少なくとも約 5 又は 8 又は 10 又は 12 又は 15 重量パーセントのいずれか；少なくとも 0.01 重量パーセントだが、約 15 重量パーセント以下を含む、本明細書に記載されている量のルリコナゾールを含んでいてもよいことも理解される。

20

【0158】

【表 2 - 1】

表A. ルリコンゾール (Luliconazole) 製剤で使用される幾つかの成分 (賦形剤) の例示的な重量パーセント

製剤成分	製剤における成分の重量パーセント
アルコール (例えばエタノール)	約 20 ～ 約 80 ; 約 25 ～ 約 75 ; 約 30 ～ 約 70 ; 約 35 ～ 約 65 ; 約 30 又は 約 40 ～ 約 60 ; 約 40 ～ 約 50 ; 約 35 又は 約 45 ～ 約 55 ; 約 20 又は 25 又は 30 又は 35 又は 40 又は 45 又は 50 又は 55 又は 60 又は 65 又は 70 又は 75 又は 80 重量パーセント以上のいずれか; 及び少なくとも約 20 又は 25 又は 30 又は 35 又は 40 又は 45 又は 50 又は 55 又は 60 又は 65 又は 70 又は 75 又は 80 重量パーセントのいずれか。
アルコール (例えば、ベンジルアルコール)	0.01 ～ 約 2 又は 4 又は 6 又は 8 又は 10 のいずれか; 約 1 又は 2 又は 4 のいずれか ～ 約 10 ; 約 6 ～ 約 10 ; 約 8 ～ 約 10 ; 約 1 又は 2 又は 3 又は 4 又は 5 又は 6 又は 7 又は 8 又は 9 又は 10 のいずれか; 少なくとも約 1 又は 2 又は 3 又は 4 又は 5 又は 6 又は 7 又は 8 又は 9 又は 10 のいずれか; 少なくとも 0.01 だが、約 10 又は 8 又は 6 又は 5 又は 4 又は 3 又は 2 重量パーセント以下のいずれか。
ケトン (例えば、アセトン)	0.01 ～ 約 5 又は 10 又は 15 又は 20 又は 25 のいずれか; 約 1 ～ 約 20 又は 約 25 ; 約 5 ～ 約 15 又は 約 25 ; 約 8 ～ 約 15 ; 約 10 ～ 約 15 又は 約 25 ; 約 11 ～ 約 13 ; 約 1 又は 5 又は 8 又は 10 又は 12 又は 15 又は 20 又は 25 のいずれか; 少なくとも約 1 又は 5 又は 8 又は 10 又は 12 又は 15 又は 20 又は 25 のいずれか; 少なくとも 0.01 だが約 25 又は 20 又は 15 又は 10 又は 5 重量パーセント以下のいずれか。

10

20

【0159】

【表 2 - 2】

表A. (続き)

極性非プロトン溶媒 (例えば、炭酸プロピレン)	0.01 ～ 約 3 又は 5 又は 8 又は 10 又は 15 又は 20 のいずれか; 約 1 ～ 約 15 又は 約 20 ; 約 5 ～ 約 20 ; 約 10 ～ 約 20 ; 約 15 ～ 約 20 ; 約 3 ～ 約 8 又は 約 10 ; 約 4 ～ 約 6 ; 約 1 又は 3 又は 5 又は 8 又は 10 又は 12 又は 15 又は 20 又は 25 のいずれか; 少なくとも約 1 又は 3 又は 5 又は 8 又は 10 又は 12 又は 15 又は 20 又は 25 のいずれか; 少なくとも 0.01 だが、約 25 又は 20 又は 15 又は 10 又は 5 重量パーセント以下。
エチレングリコール誘導体。(例えば、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ 、式中 R は、1 ～ 6 個の炭素原子を有するアルキル基 (例えば、エチル) である) のジエチレングリコール置換エーテル	約 1 又は 10 又は 20 又は 30 又は 40 のいずれか ～ 約 50 ; 約 1 ～ 約 10 又は 24 又は 30 又は 40 のいずれか; 約 10 ～ 約 40 ; 約 15 ～ 約 35 ; 約 20 又は 約 30 ; 約 20 ～ 約 25 ; 約 1 又は 5 又は 10 又は 15 又は 20 又は 25 又は 30 又は 35 又は 40 又は 45 又は 50 のいずれか; 少なくとも約 5 又は 10 又は 15 又は 20 又は 25 又は 30 又は 35 又は 40 又は 45 又は 50 のいずれか; 少なくとも 0.01 だが、約 40 又は 30 又は 25 又は 20 又は 15 又は 10 又は 5 重量パーセント以下のいずれか。

30

40

【0160】

ルリコナゾール組成物の成分は、本明細書に記載されている 1 つ又は複数の有利な特性

50

をもたらす量で存在することができることが理解される。1つの変形では、その量は、表Aに記載の通りである。従って、記載されている医薬組成物は、成分及び重量パーセントのありとあらゆる組合せがあたかも具体的に及び個々に列挙されているかの如く、本明細書に詳述されている重量パーセントの製剤成分を含んでいてもよい。例えば、1つの態様では、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つを含むルリコナゾール組成物では、ルリコナゾールは、組成物中に約10重量パーセントで存在しており、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、又はエチレングリコール誘導体は、表Aに示されている量で存在する。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量のアルコール（エタノール及び／又はベンジルアルコール等）を含む組成物が提供される。特定の变形では、組成物は、エタノール及びベンジルアルコールを両方とも含む。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量のケトン（アセトン、エチルメチルケトン、及びイソブチルケトン等）を含む組成物が提供される。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量の極性非プロトン溶媒（炭酸プロピレン、炭酸エチレン、及び炭酸グリセリン等）を含む組成物が提供される。特定の变形では、極性非プロトン溶媒は、NMP以外である。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量のエチレングリコール誘導体（エチレングリコールモノエチルエーテル等）を含む組成物が提供される。

【0161】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも2つの賦形剤を含む。アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも2つの賦形剤が、ルリコナゾール組成物の成分である場合、そのような成分は、本明細書に記載されている1つ又は複数の有利な特性をもたらす量で存在することができるものと理解される。1つの変形では、その量は、表Aに記載の通りである。従って、記載されている医薬組成物は、成分及び重量パーセントのありとあらゆる組合せがあたかも具体的に及び個々に列挙されているかの如く、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの2つ以上を、本明細書に詳述されている重量パーセントで含んでいてもよい。例えば、1つの態様では、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも2つを含むルリコナゾール組成物では、ルリコナゾールは、組成物中に約10重量パーセントで存在しており、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、又はエチレングリコール誘導体は、表Aに示されている量で存在する。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量の2種類以上のアルコール（エタノール及びベンジルアルコール等）を含む組成物が提供される。特定の变形では、エタノールは、表Aの最初の行で指定されている量で提供され、ベンジルアルコールは、表Aの2番目の行で指定されている量で提供される。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール；及び以下のものから選択される賦形剤の組合せを、表Aに記載されている量で含む組成物が提供される：(i) アルコール及びケトン；(ii) アルコール及び極性非プロトン溶媒；(iii) アルコール及びエチレングリコール誘導体；(iv) ケトン及び極性非プロトン溶媒；(v) ケトン及びエチレングリコール誘導体；並びに(vi) 極性非プロトン溶媒及びエチレングリコール誘導体。特定の变形では、アルコールは、エタノール及び／又はベンジルアルコールであり、ケトンは、アセトン、エチルメチルケトン、及びイソブチルケトンであり、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレン、炭酸エチレン、又は炭酸グリセリンであり、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{H O C H}_2 \text{ C H}_2 \text{ O C H}_2 \text{ C H}_2 \text{ O R}$ のジエチレングリコール一置換エーテルであり、式中Rは

、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である。より特定の変形では、アルコールはエタノール及び／又はベンジルアルコールであり、ケトンは一アセトンであり、極性非プロトン溶媒は炭酸プロピレンであり、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{H O C H}_2\text{C H}_2\text{O C H}_2\text{C H}_2\text{O R}$ のジエチレングリコール一置換エーテルであり、式中Rはエチルである（ジエチレングリコールモノエチルエーテル）。

【0162】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも3つの賦形剤を含む。アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも3つの賦形剤が、ルリコナゾール組成物の成分である場合、そのような成分は、本明細書に記載されている1つ又は複数の有利な特性をもたらす量で存在できると理解される。1つの変形では、その量は、表Aに記載の通りである。従って、記載されている医薬組成物は、成分及び重量パーセントのありとあらゆる組合せがあたかも具体的に及び個々に列挙されているかの如く、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの3つ以上を、本明細書に詳述されている重量パーセントで含んでもよい。例えば、1つの態様では、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも3つを含むルリコナゾール組成物では、ルリコナゾールは、組成物中に約10重量パーセントで存在し、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、又はエチレングリコール誘導体から選択される3つの成分は、表Aに示されている量で存在する。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量の2種類以上のアルコール（エタノール及びベンジルアルコール等）を含む組成物が提供される。特定の変形では、エタノールは、表Aの最初の行で指定されている量で提供され、ベンジルアルコールは、表Aの2番目の行で指定されている量で提供される。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール；及び表Aに記載されているいずれかの量で、以下のものから選択される賦形剤の組合せを含む組成物が提供される：(i) アルコール、ケトン、及び極性非プロトン溶媒；(ii) アルコール、ケトン、及びエチレングリコール誘導体；(iii) アルコール、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体；並びに(iv) ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体。特定の変形では、アルコールは、エタノール及び／又はベンジルアルコールであり、ケトンは、アセトン、エチルメチルケトン、及びイソブチルケトンであり、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレン、炭酸エチレン、又は炭酸グリセリンであり、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{H O C H}_2\text{C H}_2\text{O C H}_2\text{C H}_2\text{O R}$ のジエチレングリコール一置換エーテルであり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である。より特定の変形では、アルコールはエタノール及び／又はベンジルアルコールであり、ケトンはアセトンであり、極性非プロトン溶媒は炭酸プロピレンであり、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{H O C H}_2\text{C H}_2\text{O C H}_2\text{C H}_2\text{O R}$ のジエチレングリコール一置換エーテルであり、式中Rはエチルである。

【0163】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される賦形剤の各々を含む。アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される賦形剤の各々が、ルリコナゾール組成物の成分である場合、そのような成分は、本明細書に記載されている1つ又は複数の有利な特性をもたらす量で存在できると理解される。1つの変形では、その量は、表Aに記載の通りである。従って、記載されている医薬組成物は、成分及び重量パーセントのありとあらゆる組合せがあたかも具体的に及び個々に列挙されているかの如く、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体を、本明細書に詳述されている重量パーセントで含んでもよい。例えば、1つの態様では、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエ

チレングリコール誘導体の各々を含むルリコナゾール組成物では、ルリコナゾールは、組成物中に約10重量パーセントで存在し、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、又はエチレングリコール誘導体は、表Aに示されている量で存在する。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、及び表Aに記載されている量の2種類以上のアルコール（エタノール及びベンジルアルコール等）を含む組成物が提供される。特定の変形では、エタノールは、表Aの最初の行で指定されている量で提供され、ベンジルアルコールは、表Aの2番目の行で指定されている量で提供される。1つの態様では、約5又は8又は10又は12重量パーセントのいずれか～約15重量パーセントのルリコナゾール、並びにアルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体の各々を、表Aに記載されている量で含む組成物が提供される。特定の変形では、アルコールは、エタノール及び／又はベンジルアルコールであり、ケetonは、アセトン、エチルメチルケトン、及びイソブチルケトンであり、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレン、炭酸エチレン、又は炭酸グリセリンであり、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ のジエチレングリコール置換エーテルであり、式中Rは、1～6個の炭素原子を有するアルキル基（例えば、エチル）である。より特定の変形では、アルコールはエタノール及び／又はベンジルアルコールであり、ケetonはアセトンであり、極性非プロトン溶媒は炭酸プロピレンであり、エチレングリコール誘導体は、式 $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OR}$ のジエチレングリコール置換エーテルであり、式中Rはエチルである。

10

【0164】

20

1つの実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）は、本明細書に記載されている無水マレイン酸／メチルビニルエーテルコポリマー等の被膜形成剤を更に含む。1つの態様では、被膜形成剤は、0.01重量パーセント～約1若しくは2若しくは4若しくは6若しくは8若しくは10重量パーセントのいずれか、又は約5～約1重量パーセント、又は約1～約3重量パーセント、又は約0.5若しくは1若しくは2若しくは3若しくは5重量パーセントのいずれか、又は少なくとも約0.01若しくは0.5若しくは1若しくは2若しくは3若しくは5のいずれかで存在していてもよい。

【0165】

30

1つの実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）及び随意に被膜形成剤は、1つの態様では、実質的に無水である。

【0166】

別の実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）及び随意に被膜形成剤は、1つの態様では、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液を提供する。

40

【0167】

別の実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）及び随意に被膜形成剤は、1つの態様では、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大の少なくとも約95%を含有する。

【0168】

別の実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）及び随意に被膜形成剤は、1つの態様では、

50

5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後の目視検査で、結晶形成の証拠が見られない清澄溶液を提供し、5℃、25℃、及び40℃のいずれかで6か月間保管した後で、ルリコナゾールの理論的最大量の少なくとも約95%を含有する。

【0169】

別の実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）及び随意に被膜形成剤は、1つ態様では、爪真菌症等の真菌感染症に対して効力を示す。1つの態様では、本明細書で提供される組成物は、14日間の治療後に爪の真菌感染の少なくとも80%を根絶し、それは、真菌から回収可能なATPの理論量の20%未満が回収されることにより判定される。好ましくは、そのような組成物は、高い（例えば、80%又は85%又は90%又は95%又は98%又は100%のいずれかより高い）菌学的治癒率及び臨床的治癒率の両方をもたらす。

10

【0170】

別の実施形態では、ルリコナゾール組成物（アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体のうちの少なくとも1つ又は2つ又は3つ又は各々を含む組成物を含むが、それらに限定されない）及び随意に被膜形成剤は、1つの態様では、足指爪等の爪への透過性を示す。

【0171】

別の態様では、アルコールは、ベンジルアルコール、エタノール、又はそれらの組合せである。別の態様では、エタノールは、組成物の約5重量%～約80重量%である。別の態様では、エタノールは、組成物の約35重量%～約60重量%である。別の態様では、エタノールは、組成物の約40重量%～約48重量%である。別の態様では、ベンジルアルコールは、組成物の約0.5重量%～約50重量%である。別の態様では、ベンジルアルコールは、組成物の約1重量%～約15重量%である。別の態様では、ベンジルアルコールは、組成物の約1重量%～約6重量%である。

20

【0172】

別の態様では、ケトンはアセトンである。別の態様では、アセトンは、組成物の約0.5重量%～約50重量%である。別の態様では、アセトンは、組成物の約5重量%～約15重量%である。別の態様では、アセトンは、組成物の約10重量%～約14重量%である。

30

【0173】

別の態様では、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレンである。別の態様では、炭酸プロピレンは、組成物の約0.5重量%～約50重量%である。別の態様では、炭酸プロピレンは、組成物の約5重量%～約15重量%である。別の態様では、炭酸プロピレンは、組成物の約3重量%～約7重量%である。

【0174】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）である。別の態様では、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）は、組成物の約0.5%～約70重量%である。別の態様では、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）は、組成物の約5%～約30重量%である。別の態様では、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）は、組成物の約23%～約27重量%である。

40

【0175】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、約10%抗真菌剤、約2%ベンジルアルコール、約12%アセトン、及び約25%ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）を含む。別の態様では、本明細書で提供される組成物は、約12.5%活性作用剤、約4%ベンジルアルコール、約12%アセトン、及び約25%ジエチレングリコールモノエチルエーテル（Transcutol（商標）P等）を含む。

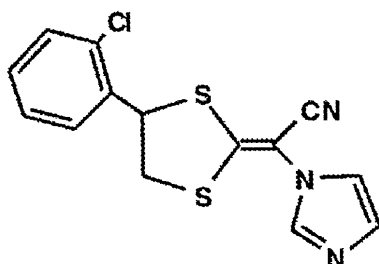
50

【0176】

別の態様では、抗真菌剤は、ルリコナゾールである。別の態様では、抗真菌剤は、下記式のラノコナゾールである：

【0177】

【化3】



ラノコナゾール

(I I)

【0178】

別の態様では、ルリコナゾールは、組成物の約10重量である。

【0179】

ルリコナゾールを含有する実施形態は、ラノコナゾールに応用することができる。

【0180】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、エチレングリコール誘導体、 α -ヒドロキシ酸又はその塩、二塩基酸のジエステル、及び界面活性剤からなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤、又はその代わりに少なくとも2つの賦形剤、又は代そのわりに少なくとも3つの賦形剤を含む。

【0181】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、アルコール、ケトン、極性非プロトン溶媒、及びエチレングリコール誘導体からなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤、又はその代わりに少なくとも2つの賦形剤、又は代そのわりに少なくとも3つの賦形剤を含む。この態様内において、ある他の態様では、本出願の組成物は、 α -ヒドロキシ酸、二塩基酸のジエステル、及び界面活性剤からなる群から選択される少なくとも1つの賦形剤、又はその代わりに少なくとも2つの賦形剤を更に含む。

【0182】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、被膜形成剤を更に含む。別の態様では、被膜形成剤は、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸 (Gantrez) である。

【0183】

別の態様では、本明細書で提供される組成物は、局所投与に好適なゲル剤又はクリーム剤である。

【0184】

本出願の組成物に有用な幾つかの賦形剤を、下記に開示する。

【0185】

[アルコール]

1つの態様では、本出願の組成物中の賦形剤として有用なアルコールは、無水エチルアルコール、変性エチルアルコール、希釈エチルアルコール (50%水溶液)、SDアルコール3a、SDアルコール40、SDアルコール40-2、SDアルコール40bからなる群から選択されるエチルアルコールである。本明細書で使用される場合、SDは、特別変性アルコールを指す。

【0186】

別の態様では、アルコールは、短鎖脂肪族アルコールである。別の態様では、短鎖脂肪族アルコールは、ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、メチルアルコール、フェ

10

20

30

40

50

ノキシエタノール、及び *tert* ブチルアルコールからなる群から選択される。別の態様では、アルコールは、 α -テルピノールである。別の態様では、アルコールは、長連鎖脂肪アルコールである。別の態様では、長連鎖脂肪アルコールは、セテリルアルコール (cetylalcohol)、セチルアルコール、ドコサノール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、及びステアリルアルコールからなる群から選択される。別の態様では、アルコールは、 α -トコフェロール、*amerc hol* CAB、クロロブタノール (3, 3, 3, -トリクロロメチル-2, 2-ジメチルエタノール)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシオクタコサニルヒドロキシステアラート、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、*Krue l* (登録商標) ヒドロキシプロピルセルロース)、イソステアリルアルコール、メントール、N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) ステアルアミド、オクチルヒドロキシステアラート、ソルビトール、N- (2-ヒドロキシエチル) ピロリドン、及びテトラヒドロフルフリルアルコールから選択される。別の態様では、アルコールは、アミノアルコールである。別の態様では、アミノアルコールは、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、ジエタノールアミン、ジ-イソプロパノールアミン、及びモノエタノールアミンからなる群から選択される。

10

【0187】

別の態様では、本出願の組成物中に使用されるアルコールは、 $C_1 \sim C_{25}$ アルカノールである。別の態様では、アルコールは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルカノールである。別の態様では、アルコールは、 $C_1 \sim C_7$ アルカノールである。これら態様内では、アルコールは、一級アルコール、二級アルコール、又は三級アルコールである。アルコールの炭素骨格は、フェニル、アミノ、アルコキシ、フェノキシ、又はハロ基で随意に置換されている。別の態様では、本出願の組成物に使用されるアルコールは、式 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル-OH 又は $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクリル-OH を有し、ただしヒドロキシル基は、ヘテロ原子が結合されている炭素原子に結合されていない。

20

【0188】

別の態様では、アルコールは、ベンジルアルコールである。別の態様では、アルコールは、2, 4-ジクロロベンジルアルコールである。

【0189】

ある態様では、本出願の医薬組成物中のアルコール含有量は、医薬組成物の全量に対して、約 5 ~ 約 80 質量%、約 10 ~ 約 70 質量%、約 20 ~ 約 60 質量%、約 30 ~ 約 50 質量%、約 35 ~ 約 55 質量%、又は約 50 質量% である。

30

【0190】

[エチレングリコール誘導体]

1つの態様では、エチレングリコール誘導体は、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、ヘキシレングリコール、及びプロピレングリコールからなる群から選択されるジオール又はジオール誘導体である。別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル (*Trans cut ol* (商標) 等)、エチルヘキサジオール、プロピレングリコールモノラウレート、プロピレングリコールモノステアラート、プロピレングリコールパルミトステアラート、及びプロピレングリコールリシノレアートからなる群から選択されるジオール誘導体である。

40

【0191】

1つの実施形態では、製剤は、ジエチレングリコール一置換エーテルを含む。別の実施形態では、ジエチレングリコール一置換エーテルは、式 $HOCH_2CH_2OCH_2CH_2OR$ の化合物であり、式中 R は、以下のものからなる群から選択される：1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、2 ~ 12 個の炭素原子を有する分岐アルキル基、3 ~ 17 個の炭素原子を有するシクロアルキル基、2 ~ 12 個の炭素原子を有するフッ素化直鎖アルキル基、2 ~ 12 個の炭素原子を有するフッ素化分岐アルキル基、及び 3 ~ 17 個の炭素原子を有するフッ素化シクロアルキル基、アリール基、アラール基、アルカリル基、シクロアルキル基、ビスシクロアルキル基、アルケニル基、アルカルケニル (alkalkenyl) 基、

50

アルケニルアルキル基、アルキニル基、アルカalkynyl)基、アルキニルアルキル基、トリフルオロプロピル基、シアノプロピル基、アクリロイル基、アリールアクリロイル基、アクリロイルアリール基、アルキルアシル基、アリールアシル基、アルキレニルアシル(alkylenylacyl)基、及びアルキニルアシル基、及びそれらの組合せ。別の実施形態では、Rは、1～6個の炭素原子を有する直鎖アルキル基、又は2～12個の炭素原子を有する分岐アルキル基である。別の実施形態では、Rは、1～6個の炭素原子を有する直鎖アルキル基である。別の実施形態では、Rは、2～3個の炭素原子を有する直鎖アルキル基である。別の実施形態では、Rはエチルであり、これは、下記に示されているエトキシジグリコール試薬(ジエチレングリコールモノエチルエーテル及び2-(2-エトキシエトキシ)エタノールとしても知られている)に相当する。

10

【0192】

【化4】



2-(2-エトキシエトキシ)エタノール

【0193】

別の実施形態では、製剤は、ポリオキシシルグリセリドを含む。1つの実施形態では、ポリオキシシルグリセリドは、カプリロカプロイル、リノレオイル、オレオイル、ラウロイル、又はステアロイルポリオキシシルグリセリドである。別の実施形態では、ポリオキシシルグリセリドは、ラウロイルポリオキシシル-32グリセリド、ステアロイルポリオキシシル-32グリセリド、中鎖トリグリセリド、オレオイルポリオキシシル-6グリセリド、リノレオイルポリオキシシル-6グリセリド、ラウロイルポリオキシシル-6グリセリド、又はカプリロカプロイルポリオキシシル-8-グリセリドである。そのようなポリオキシシルグリセリドは、商標名Labrasol、Labrafil、及びGelucireで、Gattefosse社(カナダ)から入手可能である。

20

【0194】

更に別の態様では、エチレングリコール誘導体は、グリセリン、グリセリルアセタート、グリセリルシトラート、グリセリルイソステアラート、グリセリルラウラート、グリセリルモノステアラート、グリセリルオレアート、グリセリルパルミタート、グリセリルリシノレアート、グリセリルステアラート-ラウレス-23、グリセリルステアラートSE、グリセリルステアラート/PEG-100ステアラート、及び1,2,6-ヘキサントリオールからなる群から選択されるポリオールである。

30

【0195】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、式R-アルキレン-R、又はR-ヘテロアルキレン-Rを有し、式中Rは、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、アルキルカルボニルオキシ、及びアリールカルボニルオキシからなる群から選択され、式中アルキレン又はヘテロアルキレン部分は、ヒドロキシル、アルコキシ、フェノキシ、アルキルカルボニルオキシ、及びアリールカルボニルオキシ基で随意に置換されているが、ただし2個のヘテロ原子(例えば、2個の酸素原子)は、同一炭素原子に結合されていない。この態様内では、アルキレン部分は、C₁~C₇アルキレン、C₁~C₅アルキレン、又はC₁~C₃アルキレンである。別の関連態様では、ヘテロアルキレン部分は、C₁~C₇ヘテロアルキレン、C₁~C₅ヘテロアルキレン、又はC₁~C₃ヘテロアルキレンである。

40

【0196】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ポリエチレングリコール1000、ポリエチレングリコール1500、ポリエチレングリコール1540、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール300~1600、ポリエチレングリコール3350、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコ

50

ール4000、ポリエチレングリコール540、ポリエチレングリコール600、ポリエチレングリコール6000、ポリエチレングリコール8000、ポリエチレングリコール900、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレン1800、及びポリオキシエチレンアルコールからなる群から選択されるポリエチレングリコール（PEG）部分である。

【0197】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、c e t e t h-2、c e t e t h-10、c e t e t h-20、c e t e t h-23、ジメチコンコポリオール、PEG6～32ステアラート／グリコールステアラート、PEG-22メチルエーテル／ドデシルグリコールコポリマー、PEG-25プロピレングリコールステアラート、PEG-45／ドデシルグリコールコポリマー、ペグリコール-5-オレアート、ペゴキソール7ステアラート、PPG-12／SMDIコポリマー、ポリプロピレングリコール（PPG）-15ステアリルエーテル、PPG-20メチルグルコースエーテルジステアラート、PPG-26オレアート、s t e a r e t h-10、s t e a r e t h-100、s t e a r e t h-2、s t e a r e t h-20、及びs t e a r e t h-21からなる群から選択されるPEG誘導体である。

10

【0198】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ポロキサマー124、ポロキサマー181、ポロキサマー182、ポロキサマー188、ポロキサマー237、ポロキサマー407、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンプロピレン、メトキシポリオキシエチレングリコール350、及びチロキサポールからなる群から選択されるPEG誘導体である。

20

【0199】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ノノキシノール-15、ノノキシノール-15、ノノキシノール-9、オクトキシノール-1、及びオクトキシノール-9から選択されるPEG誘導体である。

【0200】

別の態様では、エチレングリコール誘導体は、ポリオキシシル100グリセリルステアラート、ポリオキシシル100ステアラート、ポリオキシシル15コカミン、ポリオキシシル150ジステアラート、ポリオキシシル2ステアラート、ポリオキシシル4ジラウラート、ポリオキシシル40水添ヒマシ油、ポリオキシシル40ステアラート、ポリオキシシル400ステアラート、ポリオキシシル50ステアラート、ポリオキシシル6及びポリオキシシル32パルミトステアラート、ポリオキシシル6イソステアラート、ポリオキシシル60水添ヒマシ油、ポリオキシシル75ラノリン、ポリオキシシル8ラウラート、ポリオキシシル8ステアラート、ポリオキシシルジステアラート、ポリオキシシルグリセリルステアラート、ポリオキシシルラノリン、及びポリオキシシルステアラートからなる群から選択されるPEG誘導体である。

30

【0201】

ある態様では、本出願の医薬組成物中のエチレングリコール誘導体の含有量は、医薬組成物の全量に対して、約1～約50質量%、約5～約45質量%、約10～約40質量%、約15～約35質量%、約20～約30質量%、又は約25質量%である。

【0202】

40

[ケトン]

別の態様では、ケトンは、アセトン、エチルメチルケトン、及びメチルイソブチルケトンからなる群から選択される。

【0203】

ある態様では、本出願の医薬組成物中のアルコール含有量は、医薬組成物の全量に対して、約1～約40質量%、約5～約35質量%、約10～約30質量%、又は約15質量%である。

【0204】

[極性非プロトン溶媒]

別の態様では、極性非プロトン溶媒は、炭酸プロピレン、炭酸エチレン、及び炭酸グリ

50

セリンからなる群から選択される。別の態様では、極性非プロトン溶媒は、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、及びDMSOからなる群から選択される。

【0205】

ある態様では、本出願の医薬組成物中のアルコール含有量は、医薬組成物の全量に対して、約1～約50質量%、約2～約40質量%、約3～約30質量%、約4～約20質量%、又は約5～約10質量%である。

【0206】

[α -ヒドロキシカルボン酸及びそれらの塩]

ある他の態様では、 α -ヒドロキシカルボン酸は、2～25、5～20、10～15、及び2～5個の炭素原子を有する α -ヒドロキシカルボン酸である。そのような酸のアルキレン骨格は、適切に置換されていてもよい。好適な置換基には、限定ではないが、アルコキシ、アミノ、ハロ、ヒドロキシ、及びフェノキシ基が含まれる。別の態様では、 α -ヒドロキシカルボン酸は、乳酸、グリコール酸、及びリンゴ酸から選択される。 α -ヒドロキシカルボン酸の塩には、限定ではないが、ナトリウム塩及びカリウム塩；カルシウム塩及びマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、及びトリエタノールアミン塩等のアミン塩；及びアルギニン塩及びリジン塩等の塩基性アミノ酸塩が含まれる。

10

【0207】

ある態様では、本出願の医薬組成物中の α -ヒドロキシカルボン酸の含有量は、医薬組成物の全量に対して、約0.1～約20質量%、又は約1～約10質量%である。

20

【0208】

ある他の態様では、 α -ヒドロキシカルボン酸又はその塩の、ルリコナゾール又はルリコナゾールタイプの抗真菌剤に対する質量比は、約0.1～約10、約0.5～約5、又は約0.8～2である。

【0209】

[二塩基酸のジエステル]

ある態様では、二塩基酸のジエステルは、エステル部分の一部として、1～25、5～20、10～15、及び1～4個の炭素原子を有するアルコールを含む。ある他の態様では、二塩基酸のジエステルの一部として有用なアルコールは、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、及びtert-ブチルアルコールからなる群から選択される。エチレングリコール及びプロピレングリコール等の任意のポリオールは、1～4個の炭素原子を有するアルコールとして使用することができる。

30

【0210】

ある態様では、二塩基酸は、1～25、5～20、10～15、及び1～10個の炭素原子を有するものである。ある他の態様では、二塩基酸は、アジピン酸、セバシン酸、シユウ酸、及び炭酸からなる群から選択される。別の態様では、二塩基酸のジエステルは、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、及びセバシン酸ジイソプロピルからなる群から選択される。

【0211】

ある態様では、本出願の組成物に使用される二塩基酸のジエステルの全体的含有量は、医薬組成物の全量に対して、約1～約30質量%、又は約5～約15質量%である。

40

【0212】

当業者であれば、本開示に際して、透過促進剤は、本発明による本発明の組成物に有用であることを認識するだろう。

【0213】

被膜形成剤も本発明の実施に有用であり、それらには、例えば、International Specialty Products社（ウェイン、ニュージャージー州）により販売されているGantrezコポリマー等の無水マレイン酸/メチルビニルエーテルコポリマー、並びにこれらコポリマーのエチル、イソプロピル、及びブチルエステル

50

、並びに無水マレイン酸／ブチルビニルエーテルコポリマーが含まれる。Hercules Incorporated社（ウィルミントン、デラウェア州）により販売されているKrucel（登録商標）ヒドロキシプロピルセルロース等のヒドロキシアシルセルロースポリマーも、被膜形成剤として使用することができる。

【0214】

本発明の幾つかの組成物は、下記の表に示されている。

【0215】

下記の表に示されている組成物は、ルリコナゾールを抗真菌剤として含んでいるが、当業者であれば、本開示を読めば、ルリコナゾールの代りにラノコナゾールを含む類似組成物は、本発明の範囲内であることを認識するだろう。成分の等級が幾つかの変形で示されているが、他の等級を使用してもよいことが理解される。加えて、ある場合、下記の表等でTranscutol（商標）Pが参照されるが、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む組成物を使用してもよいことが理解される。加えて、ある場合、Gantexが参照されるが、PVM/MAコポリマーのブチルエステルを含む組成物（PVM/MAコポリマーのブチルエステル、38～52％イソプロピルアルコール、10％未満のブチルアルコール等）を使用してもよいことが理解される。加えて、アルコール（200度）への参照は、エタノールを含み、エタノールを意図すると理解される。

【0216】

【表3】

表1a

成分	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量
エタノール (200度) USP	5～80	10～70	20～60	35～45	40～50	40～50	40～50	40～48	45～47	40～42
ベンジルアルコール、 USP	0.5～50	0.5～40	0.5～30	1～15	1～10	1～10	1～10	1～6	1～3	3～6
炭酸プロピレン NF	0.5～50	0.5～40	0.5～30	5～15	5～10	5～10	5～10	3～7	4～6	4～6
アセトン NF	0.5～50	0.5～40	0.5～30	5～15	5～10	5～10	5～10	10～14	11～13	11～13
Transcutol (商標) P	0.5～70	0.5～60	0.5～50	5～30	10～30	15～30	20～30	23～27	24～26	24～26
ルリコナゾール	5～15	5～15	5～15	5～15	6～13	8～12	9～11	10～13	9～11	11～13

【0217】

【表 4】

表 2 a

成分	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量
エタノール（200度）USP	40～50	40～50	40～50	40～50	40～50	40～50
ベンジルアルコール、USP	1～10	1～10	1～10	1～10	1～10	1～10
炭酸プロピレン NF	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10
アセトン NF	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10
Transcutol（商標） P	15～30	15～30	15～30	20～25	20～25	20～25
ルリコナゾール	8～12	8～12	8～12	9～11	9～11	9～11
α -ヒドロキシカルボン酸又は それらの塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエステル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

10

【0218】

20

【表 5】

表 3 a

成分	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量
エタノール（200度）USP	5～80	5～80	5～80	40～50	40～50	40～50
ベンジルアルコール、USP	0.5～50	0.5～50	0.5～50	1～10	1～10	1～10
炭酸プロピレン NF	0.5～50	0.5～50	0.5～50	5～10	5～10	5～10
アセトン NF	0.5～50	0.5～50	0.5～50	5～10	5～10	5～10
Transcutol（商標） P	0.5～70	0.5～70	0.5～70	10～30	10～30	10～30
ルリコナゾール	6～15	6～15	6～15	6～13	6～13	6～13
α -ヒドロキシカルボン酸又は それらの塩	0.1～20	0.1～20	5～15	0.1～20	0.1～20	5～15
二塩基酸のジエステル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

30

40

【0219】

【表 6】

表 4 a

成分	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量
エタノール（200 度）USP	10～70	10～70	10～70	20～60	20～60	20～60	35～45	35～45	35～45
ベンジルアルコー ル、USP	0.5～40	0.5～40	0.5～40	0.5～30	0.5～30	0.5～30	1～15	1～15	1～15
炭酸プロピレン NF	0.5～40	0.5～40	0.5～40	0.5～30	0.5～30	0.5～30	5～15	5～15	5～15
アセトン NF	0.5～40	0.5～40	0.5～40	0.5～30	0.5～30	0.5～30	5～15	5～15	5～15
Transcut ol（商標）P	0.5～60	0.5～60	0.5～60	0.5～50	0.5～50	0.5～50	5～30	5～30	5～30
ルリコナゾール	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15
α -ヒドロキシカ ルボン酸又はそれ らの塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエス テル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

10

20

【0 2 2 0】

【表 7】

表 5 a

成分	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量
エタノール（200 度）USP	40～48	40～48	40～48	45～47	45～47	45～47	40～42	40～42	40～42
ベンジルアルコー ル、USP	1～6	1～6	1～6	1～3	1～3	1～3	3～6	3～6	3～6
炭酸プロピレン N F	3～7	3～7	3～7	4～6	4～6	4～6	4～6	4～6	4～6
アセトン NF	10～14	10～14	10～14	11～13	11～13	11～13	11～13	11～13	11～13
Transcutol 1（商標）P	23～27	23～27	23～27	24～26	24～26	24～26	24～26	24～26	24～26
ルリコナゾール	10～13	10～13	10～13	9～11	9～11	9～11	11～13	11～13	11～13
α-ヒドロキシカル ボン酸又はそれらの 塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエステ ル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

10

20

【0 2 2 1】

【表 8】

表 6 a

成分	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量
ベンジルアルコール以外のアル コール	40～50	40～50	40～50	40～50	40～50	40～50
ベンジルアルコール、USP	1～10	1～10	1～10	1～10	1～10	1～10
極性非プロトン溶媒	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10
ケトン	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10	5～10
エチレングリコール誘導体	15～30	15～30	15～30	20～25	20～25	20～25
ルリコナゾール	8～12	8～12	8～12	9～11	9～11	9～11
α-ヒドロキシカルボン酸又は それらの塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエステル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

30

40

【0 2 2 2】

【表 9】

表 7 a

成分	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量
ベンジルアルコール以外のアルコール	5～80	5～80	5～80	40～50	40～50	40～50
ベンジルアルコール、USP	0.5～50	0.5～50	0.5～50	1～10	1～10	1～10
極性非プロトン溶媒	0.5～50	0.5～50	0.5～50	5～10	5～10	5～10
ケトン	0.5～50	0.5～50	0.5～50	5～10	5～10	5～10
エチレングリコール誘導体	0.5～70	0.5～70	0.5～70	10～30	15～30	20～30
ルリコナゾール	6～15	6～15	6～15	6～13	6～13	6～13
α -ヒドロキシカルボン酸又はそれらの塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエステル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

10

【0 2 2 3】

20

【表 10】

表 8 a

成分	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量	% 重量／重量
ベンジルアルコール以外のアルコール	10～70	10～70	10～70	20～60	20～60	20～60	35～45	35～45	35～45
ベンジルアルコール、USP	0.5～40	0.5～40	0.5～40	0.5～30	0.5～30	0.5～30	1～15	1～15	1～15
極性非プロトン溶媒	0.5～40	0.5～40	0.5～40	0.5～30	0.5～30	0.5～30	5～15	5～15	5～15
ケトン	0.5～40	0.5～40	0.5～40	0.5～30	0.5～30	0.5～30	5～15	5～15	5～15
エチレングリコール誘導体	0.5～60	0.5～60	0.5～60	0.5～50	0.5～50	0.5～50	5～30	5～30	5～30
ルリコナゾール	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15	5～15
α -ヒドロキシカルボン酸又はそれらの塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエステル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

30

40

【0 2 2 4】

【表 1 1】

表 9 a

成分	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量	% 重量／重 量
ベンジルアルコール 以外のアルコール	40～48	40～48	40～48	45～47	45～47	45～47	40～42	40～42	40～42
ベンジルアルコール、USP	1～6	1～6	1～6	1～3	1～3	1～3	3～6	3～6	3～6
極性非プロトン溶 媒	3～7	3～7	3～7	4～6	4～6	4～6	4～6	4～6	4～6
ケトン	10～14	10～14	10～14	11～13	11～13	11～13	11～13	11～13	11～13
エチレングリコー ル誘導体	23～27	23～27	23～27	24～26	24～26	24～26	24～26	24～26	24～26
ルリコナゾール	10～13	10～13	10～13	9～11	9～11	9～11	11～13	11～13	11～13
α-ヒドロキシカ ルボン酸又はそれ らの塩	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10	0.1～20	0.1～20	1～10
二塩基酸のジエス テル	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15	1～30	5～15	5～15

【0 2 2 5】

本出願の別の実施形態では、本明細書で提供される組成物の局所投与を含む、疾患を治療又は寛解するための方法が提供される。1つの態様では、治療される疾患は、皮膚真菌症又は爪真菌症である。別の態様では、治療される疾患は、体部白癬、股部白癬、足部白癬、及び爪白癬からなる群から選択される。1つの態様では、個体は、ヒト等の哺乳動物である。特定の態様では、個体はヒトであり、提供される方法は、ヒト爪の治療に関する。

【0 2 2 6】

出版物、特許、特許出願、及び特許出願公開等の参考文献は全て、全体にわたって、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0 2 2 7】

以下の例は、例示のために提供されているが、本発明を制限するものではない。

【0 2 2 8】

[実験]

以下の手順を使用して、本出願の例示的な組成物を調製することができる。これら化合物の調製に使用される出発物質及び試薬は、Sigma Aldrich Chemical Company社（ミルウォーキー、ウィスコンシン州）及びBachem者（トランス、カリフォルニア州）等のいずれかの商業的供給業者から入手可能である。

【実施例】

【0 2 2 9】

<実施例 1. 局所製剤に好適な様々な溶媒におけるルリコナゾール溶解度の決定>

局所製剤用の認可薬剤としてFDA添加物（IIG）データベースに列挙されている種々の溶媒におけるルリコナゾールの溶解度を決定するための研究を実施した。

【0230】

＜材料及び方法＞

この研究用に選択した溶媒は、FDA-IIGデータベースに列挙されている、局所薬剤に使用されるそれらの最大効力と共に、表1Bに示されている。Nichino Service Co. 社（日本）により供給されたルリコナゾール（ロット番号08LLCZ28）を使用した。

【0231】

【表12】

表1B：本研究で使用された溶媒及び局所製剤におけるそれらの最大効力。

溶媒	購入元	局所製剤用にFDA IIGデータベースに列挙されている最大効力
アセトン、NF	DPT社 パーツ番号15 0000	12.69% (溶液)
エタノール、USP (200度)	DPT社 パーツ番号16 0475	91% (溶液)
酢酸エチル	Fisher Scientific社、パーツ番号E 195-1	31% (溶液)
炭酸プロピレン、NF	Huntsman社、番号J SPCNFS1	5% (軟膏)
ベンジルアルコール、USP	DPT社、パーツ番号710 400	50% (ゲル)、2% (溶液)
Transcutol (商標) P (ジエチレングリコールモノ エチルエーテル)	Gattefosse社、ロ ット番号45064701 1	25% (ゲル)
イソプロピルアルコール、US P	DPT社 パーツ番号15 3230	51.31% (溶液)
イソプロピルミリスタート、N F	DPT社 パーツ番号15 3250	10% (ゲル)、35% (軟膏)

【0232】

初期製剤の目標強度であった5%ルリコナゾールを有する2つのモデル製剤を、溶解度研究用に調製した。製剤の詳細は、表2及び3に示されている。

【0233】

【表 1 3】

表 2：モデル製剤－1

モデル製剤 802-1215A04 (5.1%ルリコナゾール)	
成分	%重量/重量
エタノール (200度) 中 3% 原液 (802-1215A01)	50
酢酸エチル中 6% 原液 (802-1215A02)	30
アセトン中 15% 原液 (802-1215A03)	12
ベンジルアルコール、USP	2
Transcutol (商標) P	6

10

【0234】

ルリコナゾールの原液を、エタノール中 (3%、重量/重量)、酢酸エチル中 (6%、重量/重量)、及びアセトン中 (15%、重量/重量) に別々に調製した。3つの原液を、ベンジルアルコール及び Transcutol (商標) P と共に、表 2 に示されている組成 (%重量/重量) で混合して、5.1% のルリコナゾール清澄溶液を得た。

【0235】

20

【表 1 4】

表 3：モデル製剤－2

モデル製剤 802-1219A01 (5%ルリコナゾール)	
成分	%重量/重量
ルリコナゾール	5
ベンジルアルコール、USP	14
エタノール、USP (200度)	50
炭酸プロピレン、NF	5
Transcutol (商標) P	20
アセトン、NF	6

30

【0236】

製剤 802-1219A01 は、ルリコナゾールをベンジルアルコールに完全に溶解し、その後、表 3 に示されている溶媒を添加し、均一になるまで混合することにより調製した。5%ルリコナゾールの清澄溶液が得られ、その後、それを室温 (RT) 及び 4℃ でしっかりと密閉したねじ蓋ガラスバイアルに保管した。

40

【0237】

<溶解度用試料調製>

典型的には、ルリコナゾールをねじ蓋ガラスバイアルに量り取り、所望の溶媒を添加し、バイアルをしっかりと密閉した。懸濁液を含有するバイアルを、40℃ で 20～30 秒間超音波処理浴中で超音波処理し、バイアルを浴から取り出し、内容物を攪拌して混合した。超音波処理及び攪拌ステップは、ルリコナゾールがほとんど溶解するまで、3～4 回繰り返した。溶解度に関する予備研究に基づいて、5～50% (重量/重量) のルリコナゾールを様々な溶媒に懸濁した。目視観察により、ルリコナゾールは、～40% のベンジルアルコール及び～15% の Transcutol (商標) P に完全に可溶性であったことが明らかにされ、ベンジルアルコール (50%) 中の、及び Transcutol (商

50

標) P (20%) 中のルリコナゾール飽和溶液を調製した。試料を、しっかりと密閉したねじ蓋ガラスバイアル中に、RT (21.5℃、±1.5) 及び4℃で保管した。試料調製は、黄色照明下の暗室中で実施し、保管中は試料を光から保護した。溶液は、一般的に少数の浮遊粉塵様粒子を示したが、それは溶媒又は溶質に由来した可能性がある。

【0238】

＜溶解度の決定＞

溶解度は、UV分光光度計 (Pharma Spec 1700; Shimadzu社製) を使用して、それぞれの保管条件 (RT及び4℃) で24時間後に決定し、3日後に再度決定した。溶解度を量的に決定するための試料は、懸濁液 (溶液) の上清区域から、0.1 µm (細孔径) 注射器フィルター (ナイロン、13mm) を取り付けした3ml注射器で取り出した。所望量の溶液を100mlメスフラスコに移し、直ちに栓をしてしっかりと密閉し、正確に秤量して溶液の正確な重量を決定した。酢酸エチルは、注射器及び注射器フィルター筐体のプラスチックと適合性がないため、酢酸エチル溶液を4200rpmで5分間遠心分離し、ガラス製パストールピペットを使用して上清溶液を分析用に取り出した。

10

【0239】

メスフラスコに取った試料を、目印位置までメタノールで希釈し、UV分光光度計で分析する前に更に希釈した。メタノール中ルリコナゾール (20、10、6、4、及び2 µg/ml) の5点検量線を、296nmの吸光度を測定することにより決定した。試料も296nmで測定し、ルリコナゾールの濃度を、検量線の数式から決定した。その後、それぞれの溶媒及びモデル製剤におけるルリコナゾールの溶解度を、%重量/重量として決定した。8つの溶媒の各々及び2つのモデル製剤について、三重反復試料調製 (分光光度分析用) を達成した (両方とも、RT及び4℃で24時間及び3日間保管された)。

20

【0240】

296nmで測定したUV分光光度データから、溶解度を%重量/重量として計算した。4℃及びRTで24時間及び3日間の両方で保管した後で算出した溶解度は、表4に示されている。

【0241】

【表 15-1】

表4：4℃及びRT（21.5℃、±1.5）で24時間及び3日間保管した後の、種々の溶媒及び2つのモデル製剤におけるルリコナゾールの溶解度（%重量/重量）。下記に示されているデータは、三重反復試料調製（定量分析用）の平均であり、括弧内の値は、データの±変動値として示されている標準偏差である。各溶媒及びモデル製剤におけるルリコナゾールの理論的濃度は、最初の縦列の括弧内に示されている。

溶媒、ルリコナゾールの 理論強度(%wt/wt) 及び製剤の番号は、括弧 内に示されている。	溶解度 重量/重量% 4℃			溶解度 重量/重量% RT		
	24時間	3日間	3日間/4℃で の目視観察	24時間	3日間	3日間/RTで の目視観察
アセトン（18%；#8 53-38-14）	13.1 (±0.12)	12.49 (±0.16)	底部に結晶	17.67* (±0.22)	15.95 (±0.58)	底部に結晶
エタノール（3.5%； #853-38-15）	2.67 (±0.06)	2.3 (±0.02)	底部に結晶	3.51 (±0.02)	3.57 (±0.02)	清澄溶液
炭酸プロピレン（1 0%；#853-38- 11）	NA	5.30 (±0.66)	底部に結晶	8.98 (±0.4)	7.21 (±0.61)	底部に結晶
酢酸エチル（6.5%； #853-38-12）	6.14 (±0.59)	6.49 (±0.07)	清澄溶液	6.58* (±0.03)	6.94 [†] (±0.27)	清澄溶液
ベンジルアルコール（4 0%；#853-38- 13）	39.87 (±0.37)	39.18 (±0.26)	清澄溶液	40.19 (±0.25)	39.91* (±1.37)	清澄溶液

【0242】

10

20

【表 15-2】

表 4 (続き)

ベンジルアルコール (50 % ; 飽和溶液 ; # 802-24-01)	NA	NA	NA	NA	43.44 (±1.00)	底部に結晶
Transcutol (商標) P (15 % ; # 853-38-17)	NA	14.78 (±0.06)	清澄溶液	15.12 (±0.12)	14.89 (±0.33)	清澄溶液
Transcutol (商標) P (20 % ; 飽和溶液 ; 802-24-02)	NA	NA	NA	NA	16.29 (±0.11)	底部に結晶
イソプロピルミリスタート (5 % ; # 853-38-10)	NA	NA	NA	0.41 (±0.002)	NA	底部に結晶
イソプロピルアルコール (5 % ; # 853-38-09)	NA	NA	NA	1.2 (±0.02)	NA	底部に結晶
モデル製剤-1 (5.1 % ; # 802-1215A04) +	NA	NA	NA	NA	5.13* (±0.05)	清澄溶液
モデル製剤-2 (5.1 % ; # 802-1219A01)	NA	5.02 (±0.01)	清澄溶液	NA	5.21* (±0.07)	清澄溶液

NA : 該当無し ; * : 平均反復試料調製 ; ¶ : RTで4日間 ; + : RTで1週間

【0243】

表 4 のデータは、室温では、ベンジルアルコールが、ルリコナゾールの最大溶解度を示し (43 %、重量/重量)、その次がアセトン及び Transcutol (商標) P である (両方とも約 16 %) ことを示している。炭酸プロピレン及び酢酸エチルは両方とも、約 7 % の溶解度を示したが、エタノールは、約 3.5 % の溶解度を示した。イソプロピルアルコール及びイソプロピルミリスタートは、それぞれ 1.2 % 及び 0.4 % の溶解度を示し、他の溶媒と比較して非常に低かった。両モデル製剤は、~5.1 % のルリコナゾールを示し、それは、製剤中の目標強度であると共に理論的濃度だった。4 °C で 3 日間保管されたモデル製剤 # 2 (802-1219A01) も、5 % のルリコナゾールを示し、目視観察では結晶化は示されず、ルリコナゾールが、4 °C、目標強度 (5 %) でモデル製剤 (802-1219A01) に可溶性であることを示唆した。

【0244】

表 4 のデータは、ルリコナゾールの理論的濃度が、視覚的な結晶化を示さなかった溶液と非常に良く一致したことを示し、ルリコナゾールの全てが溶液中にあり、安定していたことを示唆している。しかしながら、分析は全て、296 nm で UV 分光光度計により実施されたため、296 nm でも吸収性を示すルリコナゾールの任意の分解産物も、ルリコナゾールと区別されなかっただろう。従って、溶媒とルリコナゾールとの適合性は、室温及び 40 又は 60 °C で保持された溶液について HPLC で試験しなければならない可能性がある。しかしながら、ベンジルアルコール、Transcutol (商標) P、アセト

ン（３つの溶媒は全て、ルリコナゾールの高い溶解度を有する；１５％超）中のルリコナゾール溶液を注意深く目視検査すると、色がわずかに黄色だったが、室温で３日間保管した後で、色はその初期遮光から変化しなかった。

【０２４５】

両モデル製剤（８０２－１２１５Ａ０４及び８０２－１２１９Ａ０１）で使用された溶媒は、ＦＤＡにより局所製剤での使用が認可されており、溶媒の量は、ＦＤＡ－ＩＩＧデータベースで示されている最大効力限度未満である。

【０２４６】

これら実験に基づき、ルリコナゾールは、４℃及びＲＴの両方でベンジルアルコール中に４０％（重量／重量）の溶解度を示した。ベンジルアルコール中のルリコナゾール飽和溶液には、室温で４３％のルリコナゾールが溶解したことが示された。

10

【０２４７】

室温では、アセトン、Ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ（商標）Ｐ、酢酸エチル、炭酸プロピレン、及びエタノールは、それぞれ約１６％、１５％、７％、７％、及び３．５％の溶解度を示した（ＲＴで３日後）。しかしながら、４℃／３日間では、アセトンは１２％の溶解度を示し、エタノールは２．３％の溶解度を示し、炭酸プロピレンは約５．３％の溶解度を示し、酢酸エチルは約６．５％の溶解度を示した。

【０２４８】

イソプロピルアルコール及びイソプロピルミリスターは、室温でそれぞれ約１．２％及び０．４％の溶解度を示し、他の溶媒と比較して非常に低かった。

20

【０２４９】

両モデル製剤は、５％ルリコナゾールの理論強度を示した。両方とも、ＲＴでは結晶化を示さず、５％ルリコナゾールを示し、理論的濃度と同一であった。４℃で３日間保管したモデル製剤－２（８０２－１２１９Ａ０１）も、結晶化を示さず、５％ルリコナゾールを示し、理論強度と一致した。

【０２５０】

溶解度データから、並びに揮発性の懸念及び有機溶媒の適合性を考慮して、他の有機溶媒を添加して製剤化を完了する前に、ベンジルアルコール又はＴｒａｎｓｃｕｔｏｌ（商標）Ｐ等の非揮発性溶媒にルリコナゾールを溶解させるべきであることが示唆された。

【０２５１】

30

酢酸エチルは、あるプラスチック及びエラストマーとの適合性に制限がある一方で、アセトンは、５６℃の沸点を有する非常に揮発性の高い溶媒であり、従って、製剤中にこれら溶媒に使用することには、制限があり、注意を要する。酢酸エチルの使用には、適合性の問題（容器／密閉適合性）があり、大規模取扱いにも、ある制限を示す場合がある。アセトンは、非常に揮発性が高いため、アセトン中ルリコナゾール原液の大規模扱いは難しいだろう。２つのモデル製剤のうち、他の溶媒が添加及び混合される前に、ルリコナゾールが、２０５℃の沸点を有する不揮発性溶媒であるベンジルアルコールに溶解されるモデル製剤－２（８０２－１２１９Ａ０１）は、酢酸エチル及びアセトンを含む有機溶媒中でルリコナゾール原液を製作することを必要とするモデル製剤－１（８０２－１２１５Ａ０４）と比較して、大規模バッチでの調製がはるかに容易だろう。

40

【０２５２】

１つの例では、製剤が大規模バッチでの製作に好適となるように、他の有機溶媒を添加する前に、ルリコナゾールを最初に、ベンジルアルコール又はＴｒａｎｓｃｕｔｏｌ（商標）Ｐ（沸点２０２℃）等の好適な非揮発性溶媒に溶解することが推奨される。

【０２５３】

<実施例２． ５重量／重量％を超えるルリコナゾールを含有する製剤含む、ルリコナゾール製剤の調製>

下記に詳述されているように、種々の製剤を調製及び評価した。

【０２５４】

【表 1 6】

表 5 4 週間にわたって冷蔵庫で保管した際に結晶化を示さない製剤

パーツ番号	成分	%重量／重量	%重量／重量
160475	アルコール（200度）USP	46.00	41.50
710400	ベンジルアルコール、USP	2.00	4.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00	5.00
150000	アセトン NF	12.00	12.00
160216	Transcutol（商標）P	25.00	25.00
	ルリコナゾール	10.00	12.5
	合計	100	100

【0 2 5 5】

【表 17】

表 6 ルリコナゾール爪溶液製剤

		ロット番号 768-0107					
		B01	B02	B03	B04	B05	B06
パーツ 番号	成分	%重量/重 量	%重量/重 量	%重量/重 量	%重量/重 量	%重量/重 量	%重量/重 量
160475	アルコール (200 度) USP	50.00	48.60	50.00	38.00	50.00	50.00
710400	ベンジルアルコー ル USP	14.00	2.00	14.00	2.00	14.00	14.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00		5.00		5.00	
	酢酸エチル NF		28.20		27.00		
153230	イソプロピルアル コール USP				10.00	6.00	
153250	イソプロピルミリ スタート NF						5.00
150000	アセトン NF	6.00	10.20	6.00	12.00		6.00
160216	Transcut ol (商標) P	20.00	6.00	20.00	6.00	20.00	20.00
	ルリコナゾール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫 (日数)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)	NC (7)
乾燥 (25℃の乾燥 器)	NC	NC	NC	NC	NC	NC
室温	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt

NC = 結晶無し ; NP = 未実施 ; ppt = 析出 ; no ppt = 析出無し

【0256】

本明細書の表中に使用される場合、「乾燥」とは、アルミニウム秤量皿を使用して1グラムのルリコナゾール溶液を添加し、25℃のチャンバーに1時間置いておき、その後結晶形成及び成長について試料を観察した手順を指す。

【0257】

【表 18】

表 7 (1) ルリコナゾール爪溶液製剤

		ロット番号 7 6 8 - 0 1 1 5			ロット番号 7 6 8 - 0 1 1 6		
		B 0 1	B 0 2	B 0 3	B 0 1	B 0 2	B 0 3
パーツ 番号	成分	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量
160475	アルコール (20 度) USP	49.00	46.00	41.50	46.00	41.50	39.00
710400	ベンジルアルコ ール USP	2.00	2.00	4.00	2.00	4.00	4.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
150000	アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
160216	Transcu tol (商標) P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	ルリコナゾール	7.00	10.00	12.50	10.00	12.50	15.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	API は完 全に溶解し なかった
冷蔵庫 (日数)	NC (29)	NC (29)	結晶 (29)	NC (28)	NC (28)	NP
乾燥 (25℃の乾 燥器)	NC	NC	NC	NC	NC	NP
室温	ppt	ppt	ppt	no ppt	no ppt	NP

NC = 結晶無し ; NP = 未実施 ; ppt = 析出 ; no ppt = 析出無し

【0258】

【表 19】

表 7 (2) ー ルリ コナゾール 爪 溶液 製 剤

パート 番号	成分	ロット番号 7 6 8 - 0 1 1 5			ロット番号 7 6 8 - 0 1 1 6		
		B 0 1	B 0 2	B 0 3	B 0 1	B 0 2	B 0 3
		%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量
160475	アルコール (20 度) U S P	49.00	46.00	43.5	46.00	41.50	39.00
710400	ベンジルアルコ ール U S P	2.00	2.00	2.00	2.00	4.00	4.00
160539	炭酸プロピレン N F	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
150000	アセトン N F	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
160216	T r a n s c u t o l (商標) P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	ルリコナゾール	7.00	10.00	12.50	10.00	12.50	15.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	A P I は 完全に溶 解しなか った
冷蔵庫 (日数)	NC (29)	NC (29)	結晶 (29)	NC (28)	NC (28)	NP
乾燥 (25℃の乾 燥器)	NC	NC	NC	NC	NC	NP
室温	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	NP

NC = 結晶無し ; NP = 未実施 ; ppt = 析出 ; no ppt = 析出無し

【 0 2 5 9 】

【表 20】

表 8－ルリコナゾール爪溶液製剤

		ロット番号 7 6 8－0 1 2 6				
		B 0 2	B 0 3	B 0 5	B 0 6	B 0 7
パーツ番号	成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
160475	アルコール（200度）USP	49.00	51.00	56.00	54.00	50.50
710400	ベンジルアルコール USP	4.00	2.00	2.00	4.00	2.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	ポリビニルピロリドン					0.50
150000	アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
160216	Transcutol（商標）P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	ルリコナゾール	5.00	5.00			5.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	NC(18)	NP	NP	NP	NC(18)
乾燥（25℃の乾燥器）	NC	NC	NC	NC	NC
室温	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt

NC＝結晶無し；NP＝未実施；ppt＝析出；no ppt＝析出無し

【0260】

【表 2 1】

表 9 (1) ルリコナゾール爪溶液製剤

		865-0130	865-0206		865-0210	
		B O 1	B O 1	B O 2	B O 1	B O 2
パーツ番号	成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
160475	アルコール(200度) U S P	55.50	51.00	46.50	55.00	45.50
710400	ベンジルアルコール U S P	2.00	2.00	4.00	2.00	4.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	ポリビニルピロリドン	0.50				
	G a n t r e z (登録 商標) E s - 4 2 5 (5 0 % の P V M / M A の ブチルエステル、4 5 % エタノール、5 % ブチルアルコール)				1.00	1.00
150000	アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
160216	T r a n s c u t o l (商標) P	25.00	20.00	20.00	20.00	20.00
	ルリコナゾール		10.00	12.50	5.00	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫(日数)	NP	NC(7)	結晶(7)	NC(3)	NC(3)
乾燥(25℃の乾燥器)	NC	結晶	結晶	NC	結晶
室温	no ppt	ppt	ppt	no ppt	no ppt
爪試験				固形物無し	わずかな結晶 性残渣

NC=結晶無し；NP=未実施；ppt=析出；no ppt=析出無し

【0261】

表中で使用される場合、「爪試験」とは、移動用ピペットを使用して、1滴のルリコナゾール爪溶液を爪に塗布し、溶液の拡散性を観察した手順を指す。15分後に、本明細書に詳述されているように、爪上での結晶形成及び成長を評価した。

【0262】

10

20

30

40

【表 2 2】

表 9 (2) ルリコナゾール爪溶液製剤

		865-0130	865-0206		865-0210	
		B O 1	B O 1	B O 2	B O 1	B O 2
パーツ番号	成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
160475	アルコール (200度) U S P	55.50	51.00	46.50	55.00	45.50
710400	ベンジルアルコール U S P	2.00	2.00	4.00	2.00	4.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	ポリビニルピロリドン	0.50				
	G a n t r e z (登録 商標) E S - 4 2 5 (5 0 % の P V M / M A の ブチルエステル、4 5 % エタノール、5 % ブチルアルコール)				1.00	1.00
150000	アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
160216	T r a n s c u t o l (商標) P	25.00	20.00	20.00	20.00	20.00
	ルリコナゾール		10.00	12.50	5.00	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫 (日数)	NP	NC (7)	結晶 (7)	NC (3)	NC (3)
乾燥 (25℃の乾燥器)	NC	結晶	結晶	NC	結晶
室温	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt	no ppt
爪試験				固形物無し	わずかな結晶 性残渣

NC = 結晶無し ; NP = 未実施 ; ppt = 析出 ; no ppt = 析出無し

【0 2 6 3】

【表 2 3】

表 1 0-ルリコナゾール爪溶液製剤

パーツ番号	成分	865-0211	865-0212			
		B 0 1	B 0 1	B 0 2	B 0 3	B 0 4
		%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
160475	アルコール（200度）USP	58.00	52.00	50.00	50.00	45.00
710400	ベンジルアルコール USP	4.00		2.00	2.00	2.00
160539	炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	Gantrez（登録商標）ES-425（50%のPVM／MAのブチルエステル、45%エタノール、5%ブチルアルコール）	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
150000	アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
160216	Transcutol（商標）P	20.00	25.00	25.00	25.00	25.00
	ルリコナゾール		5.00	5.00	5.00	10.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	NP	NP	NP	NP	NC(1)
乾燥（25℃の乾燥器）	NP	NP	NP	NP	NP
室温	NP	NP	NP	NP	NC

NC＝結晶無し；NP＝未実施；ppt＝析出；no ppt＝析出無し

【0264】

【表 2 4】

表 1 1 ルリコナゾール爪溶液製剤

成分	1	2
	%重量／重量	%重量／重量
アルコール（200度）USP	45.00	40.50
ベンジルアルコール USP	2.00	4.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00
Gantrez（登録商標）ES-425（50% のPVM/MAのブチルエステル、45%エタノール、5%ブチルアルコール）	1.00	1.00
アセトン NF	12.00	12.00
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	25.00	25.00
ルリコナゾール	10.00	12.50

10

合計	100.00	100.00
観察	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	NC	NC
乾燥（25℃の乾燥器）	NP	NP
室温	NP	NC

20

NC＝結晶無し；NP＝未実施

【0 2 6 5】

30

【表 25】

表 12 ルリコナゾール爪溶液製剤

	1	2	3	4	5	6	7	8
成分	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量
アルコール(20 度) USP	48.50	50.00	50.00	48.60	50.00	38.00	50.00	50.00
ベンジルアルコ ール USP	2.00	14.00	14.00	2.00	14.00	2.00	14.00	14.00
炭酸プロピレン NF		5.00	5.00		5.00		5.00	
酢酸エチル NF	28.20			28.20		27.00		
イソプロピルア ルコール USP						10.00	6.00	
イソプロピルミ リスター NF								5.00
アセトン NF	10.20	6.00	6.00	10.20	6.00	12.00		6.00
Transcu tol (商標) P	6.00	20.00	20.00	6.00	20.00	6.00	20.00	20.00
ルリコナゾール	5.10	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

観察			清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫 (日数)			NC(7)	NC(7)	NC(7)	NC(7)	NC(7)	NC(7)
乾燥(25℃の乾 燥器)			NC	NC	NC	NC	NC	NC
室温			NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC = 結晶無し ; N/A = 未実施

【0266】

10

20

30

40

【表 2 6】

表 1 3 ルリコナゾール爪溶液製剤

	1 5	1 6	1 7	1 8	1 9	2 0	2 1	2 2
成分	%重量 ／重量	%重量 ／重量	%重量 ／重量	%重量 ／重量	%重量 ／重量	%重量 ／重量	%重量 ／重量	%重量 ／重量
アルコール（2 0 0 度）USP	49.00	51.00	56.00	54.00	50.50	55.50	51.00	46.50
ベンジルアルコ ール USP	4.00	2.00	2.00	4.00	2.00	2.00	2.00	4.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ポリビニルピロ リドン					0.50	0.50		
アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Transcu tol（商標） P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	20.00	20.00
ルリコナゾール	5.00	5.00			5.00		10.00	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	NC(18)	N/A	N/A	N/A	NC(18)	N/A	NC(7)	結晶（7）
乾燥（25℃の 乾燥器）	NC	NC	NC	NC	NC	NC	結晶	結晶
室温	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC＝結晶無し；N/A＝未実施

【0 2 6 7】

【表 2 7】

表 1 4ー ルリコナゾール爪溶液製剤

	2 3	2 4	2 5	2 6	2 7
成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
アルコール（200度）U S P	55.00	45.50	58.00	45.00	40.50
ベンジルアルコール U S P	2.00	4.00	4.00	2.00	4.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
G a n t r e z（登録商標）E S－4 2 5（50％のPVM／MAのブチルエステル、45％エタノール、5％ブチルアルコール）	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
T r a n s c u t o l（商標）P	20.00	20.00	20.00	25.00	25.00
ルリコナゾール	5.00	12.50		10.00	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	NC(3)	NC(3)	N/A	NC	NC
乾燥（25℃の乾燥器）	NC	結晶	N/A	N/A	N/A
室温	NC	NC	N/A	N/A	N/A
	固形物無し	わずかな結晶性残渣		安定性試料－ 5℃、25℃、及び40℃で6か月間評価した	

NC＝結晶無し；N/A＝未実施

【0 2 6 8】

【表 28】

表 15 ルリコナゾール爪溶液製剤

	28	29	30	31	32
成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
アルコール（200度）U SP	50.00	48.00	48.00	43.00	41.50
ベンジルアルコール U SP	2.00	2.00	4.00	4.00	3.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
Gantrez（登録商 標）ES-425（50％ のPVM/MAのブチル エステル、45％エタノール、 5％ブチルアルコール）	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Transcutol（商 標）P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
ルリコナゾール	5.00	7.00	5.00	10.00	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	NC	NC	NC	NC	NC
乾燥（25℃の乾燥器）	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
室温	NC	NC	NC	NC	NC
	安定性試験— 5℃、25℃、及び40℃で6か月間評価した				

NC＝結晶無し；N/A＝未実施

【0269】

10

20

30

40

【表 29】

表 16 ルリコナゾール爪溶液製剤

	3 3	3 4	3 5	3 6	3 7	3 8	3 9
成分	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量	%重量/ 重量
アルコール (200度) US P	52.00	50.00	50.00	45.00	45.50	45.00	40.50
ベンジルアルコール US P		2.00	2.00	2.00	4.00	2.00	4.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00		5.00	5.00
Gantrez (登録商標) ES-425 (50%のPVM/MAのブチルエステル、 45%エタノール、5%ブチ ルアルコール)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アセトン NF	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
Transcutol (商 標) P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
ルリコナゾール	5.00	5.00	5.00	10.00	12.50	10.00	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	APIは 溶解しな かった	清澄溶液	清澄溶液
冷蔵庫 (日数)	N/A	N/A	N/A	NC(1)	N/A	N/A	N/A
乾燥 (25℃の乾燥器)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
室温	N/A	N/A	N/A	NC	N/A	NC	NC
						25℃及び40℃で3か 月間のプラスチックバ イアルにおける安定性	

NC = 結晶無し ; N/A = 未実施

【0270】

10

20

30

40

【表 3 0】

表 1 7 ルリコナゾール爪溶液製剤

	4 0	4 2	4 2	4 3	4 4	4 5
成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
アルコール（200度） U S P	40.50	45.00	40.50	40.50	40.50	40.50
ベンジルアルコール U S P	4.00	2.00	4.00	4.00	4.00	4.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
P V M／MAコポリマ ーのブチルエステル、3 8～52%イソプロピ ルアルコール、10%未 満のブチルアルコール (G a n t r e z (登録 商標) E S - 4 3 5)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アセトン NF	12.00	12.00	12.00	9.60	10.20	10.80
T r a n s c u t o l (商標) P	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
ルリコナゾール	12.50	10.00	12.50	12.50	12.50	12.50

合計	100.00	100.00	100.00	97.60	98.20	98.80
----	--------	--------	--------	-------	-------	-------

観察	清澄溶液	清澄溶液	清澄溶液	80%アセ トン 清澄溶液	85%アセ トン 清澄溶液	90%アセ トン 清澄溶液
冷蔵庫（日数）	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
乾燥（25℃の乾燥器）	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
室温	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

NC＝結晶無し；N/A＝未実施

【0 2 7 1】

10

20

30

40

【表 3 1】

表 1 8 ルリコナゾール爪溶液製剤

	4 6	4 7	4 8
成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
アルコール（200度）US P	43.00	43.00	43.00
ベンジルアルコール US P	4.00	4.00	4.00
炭酸プロピレン NF	5.00	5.00	5.00
PVM／MAコポリマーの ブチルエステル、38～5 2%イソプロピルアルコー ル、10%未満のブチルアル コール（G a n t r e z（登 録商標）E S－4 3 5）	1.00	1.00	1.00
アセトン NF		7.02	12.00
T r a n s c u t o l（商 標）P	25.00	25.00	25.00
ルリコナゾール	10.00	10.00	10.00

合計	88.00	95.02	100.00
----	-------	-------	--------

観察	A P Iは溶液に 溶解しなかった	A P Iを溶解す るのに必要なア セトンの量	清澄溶液
冷蔵庫（日数）	N/A	N/A	N/A
乾燥（25℃の乾燥器）	N/A	N/A	N/A
室温	N/A	N/A	N/A

NC＝結晶無し；N/A＝未実施

【0 2 7 2】

<実施例 3. 10重量パーセントのルリコナゾール製剤の5kgのcGMPバッチの調製>

G a n t r e z（登録商標）E S－4 3 5（0.050kg）を、10Lステンレス鋼製丸底二重釜に添加した。G a n t r e z（登録商標）E S－4 3 5容器を、エタノール

(200度) USP (1.95 kg) ですすいで、完全な移し変えを保証した。4インチ標準（溶解機）刃を備えた1.5HP空気動力溶解機を使用して、溶液を混合した。ベンジルアルコール、USP (0.200 kg)、炭酸プロピレン、NF (0.250 kg)、及びジエチレングリコールモノエチルエーテル、USP/NF (1.25 kg) を添加し、均一になるまで溶液を混合した。アセトン、NF (0.63 kg) を添加し、これは、製造時の損失を埋め合わせるために5%過剰で含まれていた。以下の調製は、黄色照明下で実施した。ルリコナゾール (0.5 kg) を、溶媒混合液に添加し、容器をアルコール (200度) USP (0.2 kg) ですすいで、完全な移し変えを保証した。総アルコール含有量は、2.15 kg だった。ルリコナゾール固形物が全て視覚的に溶解されて、無色透明から淡黄色の清澄溶液がもたらされ、特徴的なエタノール臭を有する粒子がなくなるまで、ルリコナゾール溶液を混合した。調和されたバッチは4.97 kg であり、収率は99.4% だった。

10

【0273】

＜実施例4. 反復局所塗布中のルリコナゾール12.5重量パーセント溶液に関する皮膚刺激研究＞

表19の試験試料を代表的な製剤として使用して、より高濃度のルリコナゾールを含有するルリコナゾール組成物の潜在的皮膚効果を評価した。皮膚効果は、ウサギの無傷皮膚及び擦過皮膚に28日間連続して皮膚塗布した後で評価した。投与後2週間の観察期間後の、あらゆる観察された刺激の可逆性、進行性、又は出現遅延も評価した。

20

【0274】

【表32】

表19. 試験試料組成物及びプラセボ試料組成物。

試料成分	試験試料量 パーセント 重量/重量	プラセボ試料量 パーセン ト重量/重量
ルリコナゾール	12.50	0
アルコール (200度)	40.5	53.0
ベンジルアルコール	4.0	4.0
炭酸プロピレン	5.0	5.0
アセトン	12.0	12.0
Gantrez (登録商標) ES-435 (50%のPVM/MAのブチルエステル、38~52%イソプロピルアルコール、10%未満のブチルアルコール)	1.0	1.0
ジエチレングリコールモノエチルエーテル, NF (Transcutol P)	25.0	25.0
合計	100	100

30

40

【0275】

7羽のニュージーランドホワイトHra: (NZW) SPFアルビノウサギの治療群は、各動物の無傷試験部位及び擦過試験部位に、0.1 mL/部位の容積のプラセボ試料及び試験試料を28日間毎日受容した。各動物の追加的な無傷部位及び擦過部位は、未治療対照の役割を果たした。28日間治療した後、14日間の回復期間の間、3羽の動物を維持した。

【0276】

50

合計 8 羽のオスの実験的に未感作なニュージーランドホワイトHra：(NZW)SPFアルビノウサギは、受領時の年齢が約 5 か月であり、Covance Research Products, Inc. 社、カラマズー、ミシガン州から受領した。7 日間の順応期間中、全体的健康及びあらゆる疾患の兆候に関して、動物を毎日観察した。無作為化の前に、全ての動物の詳細な臨床検査を実施した。研究に好適であるとみなされた動物を計量した。単純無作為化手順を使用して、7 羽のオス動物（無作為化時に、体重 2.56 ～ 3.39 kg）を、表 20 で特定されている治療群に割当てた。

【0277】

【表 33】

表 20. 治療群

群番号	用量容積 (mL/部位)	用量レベル (mg/部位/日)	オス動物の数
1	0.1	0/12.5 ^a	7 ^b
^a 動物は全て、0 及び 12.5 mg/部位/日の用量レベルを、別々の擦過部位及び無傷部位に受容した。追加的な擦過部位及び無傷部位は、そうでなく未治療だった。			
^b 28 日間治療した後、14 日間の回復期間の間、3 羽の動物を維持した。			

【0278】

吊下されたステンレス鋼製のスラット床ケージに、動物を個々に収容した。黄色照明を、1 日当たりおよそ 12 時間提供した。到着日に動物を断食させ、その後、Lab Diet（登録商標）公認ウサギ飼料 #5322、PMI Nutrition International, Inc. 社製を、摂食がおよそ 125 g/動物/日になるまで、7 日間にわたって 25 g ずつ増加させながら与えた。水道水は、自動給水システムにより自由に摂取可能だった。動物は全て、研究期間の全体にわたって、罹患率、死亡率、傷害、並びに食物及び水の利用能について 1 日 2 回観察した。体重は、受領日に、無作為化する前に、並びに治療及び回復期間中は毎週、測定及び記録した。体重に影響はなかった。動物は、研究期間にわたって体重を維持したか又は増加させた。

【0279】

プラセボ試料及び試験試料を、皮膚塗布により 0.1 mL/部位の用量容積で全ての動物に 28 日間毎日投与した。1 日目及び必要に応じて研究の全体にわたって、各動物の試験部位から丸刈りに毛を除去した。各動物の左側の 3 部位を 1 日目に擦過し、治療及び回復期間中は毎週再擦過した。各動物の右側の 3 部位は無傷のままにした。プラセボ試料及び試験試料を、各動物の 1 つ擦過部位及び 1 つの無傷部位に各々塗布した。残りの擦過部位及び無傷部位は、未治療対照の役割を果たし、他の試験部位と同じように、剪毛し、擦過し（必要に応じて）、目印を付けた。試験部位の各々を（角の部分で）消えない黒色マーカーで識別し、剖検での収集を容易にした。全ての動物が予定の剖検まで生存した。

【0280】

試験試料及びプラセボ試料を、皮膚の小区域（1 インチ四方、およそ 6 cm²）に塗布した。用量は、数回に分けて投与し、投与部位からの流れ落ちを防止した。1 日目では、動物をケージ外部に残したまま用量が蒸発するまで観察し、投与のおよそ 4 時間後に、生ぬるい水道水及び Wyppal（登録商標）を使用して各部位の皮膚洗浄を実施した。2 日目の開始時に、投与後およそ 2 時間、頸椎カラーを装着した。残留試験物質が観察されない限り、皮膚洗浄は実施しなかった。

【0281】

<皮膚刺激の数値化>

各動物の未治療対照部位、プラセボ対照部位、及び治療部位を、1 日目は投与のおよそ 6 時間後（洗浄の 2 時間後）に、2 ～ 7 日目は投与のおよそ 2 時間後に毎日、2 ～ 4 週目は投与のおよそ 2 時間後に毎週、及び回復期間中は毎週、紅斑及び浮腫について評価した

10

20

30

40

50

。表 2 1 の数値化尺度を使用した。この数値化尺度は、皮膚刺激数値化用の D r a i z e 尺度に基づいている。Draize J.H. et al, Methods for the Study of Irritation and Toxicity of Substances Applied Topically to the Skin and Mucous Membranes, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1944; 82:377-390。

【 0 2 8 2 】

【表 3 4】

表 2 1. 紅斑、焼痂、及び浮腫形成の数値化尺度

紅斑及び焼痂形成	浮腫形成
0 紅斑無し	0 浮腫無し
1 非常にわずかな紅斑（ほとんど知覚できない）	1 非常にわずかな浮腫（ほとんど知覚できない）
2 明確な紅斑	2 わずかな浮腫（区域端部が、はっきりとした隆起により明確である）
3 中程度から重症の紅斑	3 中程度の浮腫（およそ 1 mm の隆起）
4 重症の紅斑（ビーツのように真赤）からわずかな焼痂形成（深部傷害）	4 重症の浮腫（1 mm を超える隆起及び曝露区域を越えた拡大）

10

20

【 0 2 8 3 】

1 ～ 2 8 日目の紅斑及び焼痂形成の数値化の結果は、図 1 A 及び 1 B に示されている。1 ～ 2 8 日目の浮腫形成の数値化の結果は、図 2 A 及び 2 B に示されている。3 5 ～ 4 2 日目の紅斑及び焼痂及び浮腫形成の数値化の結果は、図 3 A、3 B、3 C、及び 3 D に示されている。

【 0 2 8 4 】

無傷及び擦過プラセボ対照投与部位では、非常にわずかな紅斑が、投与期間全体にわたって全ての動物で認められた。明確な紅斑は、5 ～ 7 日目に 1 羽の動物の擦過部位で認められ、投与期間中散発的に 2 羽の動物の擦過部位で認められ、5 ～ 7 日目に 1 羽の動物の無傷投与部位で認められた。これらの観察は、回復期間の第 1 週中に解消した。非常にわずかな浮腫が、5 及び 6 日目に、1 羽の動物の擦過プラセボ投与部位で認められた。無傷及び擦過試験物質投与部位では、非常にわずかな紅斑が、投与期間全体にわたって全ての動物で認められた。明確な紅斑は、5 日目～ 2 週目（1 4 日目）に最大 4 羽の動物の擦過部位で認められ、5 日目に 1 羽の動物の無傷投与部位で認められた。非常にわずかな紅斑が、回復期間の第 1 週中、1 羽の動物の無傷及び擦過投与部位で依然として認められた。非常にわずかな浮腫が、5 日目に 1 羽の動物の擦過試験物質投与部位で認められた。研究中、無傷及び擦過未治療対照投与部位では、紅斑も浮腫も認められなかった。

30

【 0 2 8 5 】

< 死後研究評価 >

40

終末（2 9 日目）又は回復（4 3 日目）剖検時に安楽死させた全ての動物について、獣医病理学者により承認された手順に基づいて限定的な剖検検査を実施した。耳静脈にペントバルビタールナトリウムを静脈内投与し、その後大腿血管から放血することにより、動物を安楽死させた。動物は、腫瘤を含む外部異常について注意深く検査した。皮膚（4 つの投与部位及び 2 つの未治療部位）を収集し、考え得る将来の組織学的検査用に中性緩衝ホルマリンで保存した。擦過及び無傷の未治療対照、プラセボ対照、又は試験物質投与部位には、肉眼的所見はなかった。

【 0 2 8 6 】

プラセボ試料及び試験試料、ルリコナゾール（1 2 . 5 重量パーセント溶液）を 1 日 1 回 2 8 日間経皮投与でウサギに投与した、この研究の条件下では、プラセボ試料又は試験

50

試料のいずれに由来する累積刺激もなかった。試験試料及びプラセボ試料は、軽度の刺激剤であるとみなされ、試験試料の刺激性は、プラセボと同等であった。

【0287】

<実施例5. ルリコナゾール化学的安定性の分析>

組成物中のルリコナゾールの化学的安定性は、ルリコナゾールの存在及び／又はルリコナゾールZ型及びSE型の非存在により評価することができる。検出の例示的な方法には、下記の小節A～Cに示されているものが含まれる。

【0288】

<A. ルリコナゾール及びルリコナゾールZ型の分析>

ルリコナゾール及びルリコナゾールZ型を決定するための分析手順は、フォトダイオードアレイ (PDA) 検出器を使用した、定組成逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法だった。このHPLC法では、PDA検出器と共に、Inertsil ODS-2、 $5\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 150\text{mm}$ 、カラム番号SQ5-2785を使用し、移動相は、 H_2O ：アセトニトリル：酢酸 (54：45：1) 中-25mMの1-ノナンスルホン酸ナトリウムだった。これら条件下で、ルリコナゾールは、10.737分の滞留時間を示し、ルリコナゾールZ型は、9.257分の滞留時間を示した。

10

【0289】

<B. ルリコナゾール及びルリコナゾールSE型の分析>

ルリコナゾールSE型を決定するための分析手順は、PDA検出器を使用した、定組成キラル逆相HPLC法だった。このHPLCでは、PDA検出器と共に、Chiral Technologies社製Chiralcel OD-R、 $10\mu\text{m}$ 、 $4.6\times 250\text{mm}$ 、カラム番号ODR0CE-MG007を使用し、移動相は、 MeOH ： H_2O (4：1) 中-150mMの過塩素酸ナトリウムだった。これら条件下で、ルリコナゾールは、30.821分の滞留時間を示し、ルリコナゾールSE型は、36.972分の滞留時間を示した。

20

【0290】

<C. 薄層クロマトグラフィーによるルリコナゾールの分析>

ルリコナゾール標準物質及び試料溶液を、およそ 1mg/mL でジクロロメタンに溶解し、蛍光指示薬と共にシリカゲルプレートに点着した。TLCプレートを、トルエン／酢酸エチル／メタノール／アンモニア水 (400：400：20：1) の混合液で展開し、プレートを空気乾燥した。その後、プレートを紫外線下で検査し、Rf値を算出した。ルリコナゾールのRf値は、0.37と算出された。試料のRf値は、0.36と算出された。

30

【0291】

<実施例6. ルリコナゾール、ルリコナゾールZ型、及びルリコナゾールSE型のin vitro抗真菌活性>

ルリコナゾール、Z型のルリコナゾール、及びSE型のルリコナゾールの抗真菌活性を決定した。化合物を、トリコフィトン属及びカンジダ属に対して試験した。結果は、表22に示されている。トリコフィトンに対するMICは、Z型の場合、ルリコナゾールより15～250倍高く、S-E型の場合、ルリコナゾールより120～1000倍高かった。カンジダ属に対するMICは、Z型の場合、ルリコナゾールより4～500倍高く、S-E型の場合、ルリコナゾールより8～1000倍高かった。これらの結果は、Z型及びSE型のルリコナゾールの抗真菌活性が、ルリコナゾールと比較して弱いことを実証する。

40

【0292】

【表 3 5】

表 2 2. トリコフィトン属及びカンジダ属に対する、ルリコナゾール、ルリコナゾール Z 型配座、ルリコナゾール S-E 型配座の MIC。

種 (菌株の数)	化合物	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
毛癬白癬菌 (4)	ルリコナゾール	0.0010~0.0020
	Z 型配座	0.030~0.060
	S-E 型配座	0.50~1.0
紅色白癬菌 (4)	ルリコナゾール	0.00024~0.00050
	Z 型配座	0.0080~0.060
	S-E 型配座	0.060~0.13
C. アルビカンス (6)	ルリコナゾール	0.030~0.25
	Z 型配座	1.0~4.0
	S-E 型配座	2.0~4.0
C. グラブラタ (C. glabrata) (5)	ルリコナゾール	=0.0080~0.030
	Z 型配座	0.50~4.0
	S-E 型配座	0.50~8.0

【0 2 9 3】

<実施例 7. ルリコナゾール溶液の 6 か月間安定性分析>

10 重量パーセントのルリコナゾール溶液 (表 2 5 の溶液 B 0 4) を、長期安定性研究における代表的な製剤として使用した。

【0 2 9 4】

このルリコナゾール溶液を製造し (1000 g のバッチサイズ)、100 mL の暗ガラス広口瓶をこの溶液で満たし、製品が遭遇する可能性のある種々の保管条件である 5℃、25℃、40℃、及び 60℃ の異なる温度条件下に置いた。5℃ 条件は、結晶が生じる場合に、結晶形成を加速させるために使用した。25℃ 条件は、理想的な保管条件であり、対照として使用した。40℃ 条件は、長期保管を想定した加速的条件である。60℃ 条件は、1 週目に試験したに過ぎないが、ルリコナゾールの分解を促進することになる悪条件を表すために使用した。

【0 2 9 5】

試料は、研究開始時の時点 0 で試験した。各時点 (2 週目、4 週目、6 週目、8 週目、10 週目、12 週目、並びに 4、5、及び 6 か月目) で、各保管条件の試料を取り出し、分析試験に供した。6 か月間安定性研究の分析結果は、表 2 3 に列挙されている。% L は、表示ラベルに主張されている値の 10% に対する試験結果を表す。% RSD は、その時点で試験された重複試料内の相対的分散を表す。

【0 2 9 6】

【表 3 6】

表 2 3. 1 0 %ルリコナゾール溶液の 6 か月間安定性データ

表 2 5 の 溶 液 B 0 4	温度	標本	ルリコナゾール含有量									
			T = 0		T = 2 週目		T = 4 週目		T = 6 週目		T = 8 週目	
			% 重 量 / 重量	% L	% 重量 / 重量	% L	% 重量 / 重量	% L	% 重量 / 重量	% L	% 重量 / 重量	% L
	R T	1	9.878	98.8	10.389	103.9	10.228	102.3	10.105	101.1	9.759	97.6
		2	9.940	99.4	10.380	103.8	10.265	102.7	10.076	100.8	9.774	97.7
		3	9.887	98.8	10.370	103.7	10.229	102.3	10.054	100.5	9.730	97.3
		平均	9.901	99.0	10.380	103.8	10.240	102.4	10.078	100.8	9.754	97.5
		%R S D	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2
	5℃	1			10.127	101.3	10.307	103.1	10.170	101.7	9.757	97.6
		2			10.107	101.1	10.340	103.4	10.159	101.6	9.811	98.1
		3			10.103	101.0	10.343	103.4	10.173	101.7	9.812	98.1
		平均	--	--	10.112	101.1	10.330	103.3	10.167	101.7	9.793	97.9
		%R S D	--	--	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.3
	40℃	1			10.310	103.1	10.274	102.7	10.246	102.5	10.038	100.4
		2			10.302	103.0	10.268	102.7	10.215	102.1	10.039	100.4
		3			10.260	102.6	10.289	102.9	10.232	102.3	10.025	100.2
		平均	--	--	10.291	102.9	10.277	102.8	10.231	102.3	10.034	100.3
		%R S D	--	--	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1

10

20

30

【 0 2 9 7 】

【表 3 7 - 1】

表 2 3. 1 0 %ルリコナゾール溶液の 6 か月間安定性データ (続き - 1)

表 2 5 の 溶 液 B 0 4	温度	標本	ルリコナゾール含有量									
			T = 0		T = 2 週目		T = 4 週目		T = 6 週目		T = 8 週目	
			%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L
	温度	標本	T = 1 週目									
			%重量 ／重量	% L								
	60℃	1	10. 170	101. 7								
		2	10. 211	102. 1								
		3	10. 272	102. 7								
		平均	10. 21	102. 1								
		%R SD	0. 5	0. 5								
	温度	標本	T = 1 0 週目		T = 1 2 週目		T = 4 か月目		T = 5 か月目		T = 6 か月目	
			%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L	%重量 ／重量	% L
	R T	1	10. 100	101. 0	9. 911	99. 1	10. 111	101. 1	10. 109	101. 1	10. 132	101. 3
		2	10. 138	101. 4	9. 923	99. 2	10. 107	101. 1	10. 152	101. 5	10. 095	100. 9
		3	10. 061	100. 6	9. 887	98. 9	10. 074	100. 7	10. 150	101. 5	10. 072	100. 7
		平均	10. 110	101. 0	9. 907	99. 1	10. 097	101. 0	10. 137	101. 4	10. 100	101. 0
		%R SD	0. 4	0. 4	0. 2	0. 2	0. 2	0. 2	0. 2	0. 2	0. 3	0. 2

【 0 2 9 8 】

【表 3 7 - 2】

表 2 3. (続き - 2)

表 2 5 の 溶 液 B 0 4	温度	標本	ルリコナゾール含有量									
			T = 0		T = 2 週目		T = 4 週目		T = 6 週目		T = 8 週目	
			%重量 ／重量	%L	%重量 ／重量	%L	%重量 ／重量	%L	%重量 ／重量	%L	%重量 ／重量	%L
	5℃	1	10.110	101.1	9.991	99.9	10.091	100.9	10.090	100.9	10.209	102.1
		2	10.119	101.2	9.998	100.0	10.129	101.3	10.111	101.1	10.116	101.2
		3	10.132	101.3	10.001	100.0	10.089	100.9	10.106	101.1	10.149	101.5
		平均	10.120	101.2	10.000	100.0	10.103	101.0	10.103	101.0	10.158	101.6
		%R SD	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.5	0.5
	40℃	1	10.062	100.6	9.977	99.8	10.101	101.0	10.097	101.0	10.143	101.4
		2	10.005	100.0	9.975	99.7	10.031	100.3	10.078	100.8	9.916	99.2
		3	10.092	100.9	9.970	99.7	10.041	100.4	10.120	101.2	10.033	100.3
		平均	10.053	100.5	9.974	99.7	10.058	100.6	10.098	101.0	10.031	100.3
		%R SD	0.4	0.4	0.0	0.0	0.4	0.4	0.2	0.2	1.1	1.1

【0 2 9 9】

Z型のルリコナゾールも、安定性分析の一部として分析し、結果は、ピーク面積のパーセントとして表 2 4 に示されている。2 5℃のデータは、図 4 に回帰線と共にグラフで示されている。

【0 3 0 0】

10

20

30

【表 3 8】

表 2 4. ルリコナゾール Z 型のピーク面積パーセントによる安定性データ

ロット番号	標本	T = 6 週目			T = 8 週目			T = 1 0 週目			T = 1 2 週目		
		RT	5℃	40℃	RT	5℃	40℃	RT	5℃	40℃	RT	5℃	40℃
表 2 6 の 溶液 B 0 4	1	0.04	0.05	0.08	0.02	0.05	0.09	0.06	0.04	0.10	0.06	0.05	0.09
	2	0.06	0.04	0.08	0.06	0.05	0.09	0.06	0.05	0.10	0.05	0.05	0.10
	3	0.05	0.03	0.08	0.06	0.05	0.09	0.05	0.06	0.10	0.05	0.05	0.10

10

ロット番号	標本	T = 4 か月目			T = 5 か月目			T = 6 か月目		
		RT	5℃	40℃	RT	5℃	40℃	RT	5℃	40℃
表 2 6 の 溶液 B 0 4	1	0.07	0.04	0.15	0.07	0.06	0.18	0.07	0.06	0.20
	2	0.05	0.05	0.16	0.07	0.07	0.20	0.08	0.05	0.19
	3	0.06	0.06	0.15	0.08	0.07	0.19	0.08	0.06	0.19

20

【0 3 0 1】

研究結果は、ルリコナゾール溶液が、分析結果及び分解産物（Z 型）の形成により判定したところ、室温で保管し、光から保護した場合、少なくとも 6 か月間安定していたことを示した。S E 型のルリコナゾールは検出されなかった。平均ルリコナゾール濃度は、97.5～103.8 % の範囲だった。図 4 に示されているように、25℃のデータを線形投影することにより、組成物が、24 か月まで安定したままのはずであることが予測される。

【0 3 0 2】

表 2 5 に列挙されているような、5～12.5 重量パーセントのルリコナゾール濃度の追加的製剤も、上記の条件下で研究し、安定しているとみなされた。

30

【0 3 0 3】

【表 3 9】

表 2 5. ルリコナゾール溶液製剤の 6 か月間安定バッチ

	B 0 1	B 0 2	B 0 1	B 0 2	B 0 3	B 0 4
成分	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量	%重量／重量
アルコール（20 0 度）	45.00	40.50	50.00	48.00	48.00	43.00
ベンジルアルコール	2.00	4.00	2.00	2.00	4.00	4.00
炭酸プロピレン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
G a n t r e z （登録商標）E S － 4 2 5（50% の P V M / M A の ブチルエステル、 4 5 % エタノール、 5 % ブチルア ルコール）	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
アセトン	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
ジエチレングリコ ールモノエチルエ ーテル	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
ルリコナゾール	10.00	12.50	5.00	7.00	5.00	10.00

合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
----	--------	--------	--------	--------	--------	--------

【 0 3 0 4 】

<実施例 8. 安定性基準の評価>

溶解度及び安定性の更なる評価は、表 2 6 に示されている基準を満たす組成物に基づく。この基準は、溶液中のルリコナゾールの溶解度、並びにルリコナゾールの化学的及び物理的な安定性を評価するものである。

【 0 3 0 5 】

10

20

30

40

【表 4 0】

表 2 6．溶解度及び安定性の分析及び基準

試験	ルリコナゾール溶液基準	
描写	清澄、淡黄色溶液、特徴的エタノール臭を有する粒子を含まない	
同一性	試料溶液のルリコナゾール点着の R f 値が、標準溶液の R f 値と同様である	10
同一性	試料中のルリコナゾールの滞留時間が、標準物質の滞留時間と一致する	
分析	表示ラベルの 9 0 ～ 1 1 0 %	
不純物		
関連物質		
Z 型	NMT 0. 2 %	
S E 型	NMT 1. 0 %	20
任意の個々の未確認物質	NMT 0. 1 %	
合計	NMT 2. 0 %	
エタノール	製剤の 9 0 ～ 1 1 0 %	
アセトン	製剤の 8 0 ～ 1 2 0 %	
重量の損失	報告結果	
微生物の制限		
総好気性微生物数	1 0 0 c f u / g 以下	
黄色ブドウ球菌 (S. aureus)	存在しない	30
緑膿菌 (P. aeruginosa)	存在しない	

【 0 3 0 6 】

組成物に含まれていてもよい 2 つの揮発性成分であるエタノール及びアセトンは、DB-Wax GC カラム及び火炎イオン化検出を使用して、GC-FID により定量化することができる。

【 0 3 0 7 】

<実施例 9．ヒト足指爪及び紅色白癬菌を使用した感染爪モデルにおける in vitro 抗真菌活性>

表 2 7 に示されている 1 0 重量パーセント及び 1 2. 5 重量パーセントのルリコナゾール製剤の効力を、試験生物として爪真菌症患者から単離されたヒト足指爪及び紅色白癬菌を使用した in vitro 感染爪モデルにおいて、爪真菌症の治療用の製品 Penlac (登録商標) と比較して評価した。

【 0 3 0 8 】

10

20

30

40

【表 4 1】

表 2 7. 試験試料。

成分	%重量／重量	%重量／重量
ルリコナゾール	10.0	12.5
アルコール（200度）	45.0	40.5
ベンジルアルコール	2.0	4.0
炭酸プロピレン	5.0	5.0
G a n t r e z（登録商標）E S－425（50％のPVM／ MAのブチルエステル、45％ エタノール、5％ブチルアルコ ール）	1.0	1.0
アセトン	12.0	12.0
T r a n s c u t o l（商標） P（ジエチレングリコールモノ エチルエーテル）	25.0	25.0

10

20

【0309】

傾斜培養から取り出され、寒天の表面に移植された菌糸体及び胞子を有する紅色白癬菌を、滅菌スワブを使用して90mmのPDAプレートに播種した。その後、寒天プレートを25℃で7日間インキュベートした。その後、白色胞子を、リンガー溶液（20ml）を用いてプレート表面から洗い流した。胞子懸濁液を、滅菌ガーゼ（Smith+Nephew社製、Propax、7.5cm×7.5cm 8層ガーゼスワブ、BPタイプ13）でろ過し、菌糸体及び寒天残屑を除去した。胞子を適宜希釈又は濃縮して20mlの最終容積にすることにより、胞子懸濁液の生存数を、およそ 1×10^7 cfu/mlに調整した。完全肥厚の足指爪を、70％エタノール溶液で洗浄することにより消毒し、その後すすいで、3mm×3mmのセグメントに切断し、その厚さを測定し、それを、上記の紅色白癬菌細胞懸濁液（ $\sim 1 \times 10^7$ cfu/mlの5μL）を使用して感染させた。爪感染の14日目に、ChubTur（登録商標）セル（MedPharm社製、英国）を、25℃のインキュベーションから取り出し、1μLの試験試料を、爪を生物懸濁液で接種した反対側の爪表面に塗布した。7、14、及び21日間連続して、爪に毎日投与した。

30

【0310】

インキュベーション後、塗布製剤と共にChubTur（登録商標）セルをインキュベーションから取り出した。過剰な製剤を爪表面から除去し、爪をChubTur（登録商標）セルから取り外した。その後、爪は全て、蛍光マイクロプレートリーダーを使用して、生育可能な真菌に由来するATPの存在を分析した。このモデルでは、生育可能な生物から回収されたATPのレベルを、真菌細胞の生存能を低減する様々な製剤の効力を実証するための生物学的マーカーとして使用し、回収されたATP量が低ければ、その製剤は真菌細胞に対してより効果的である。

40

【0311】

結果は、図5に要約されている。結果は、12.5重量パーセントのルリコナゾール溶液が、7日間1日1回塗布した後、皮膚糸状菌の菌糸に対する強力な抗真菌活性を発揮し、14日間塗布した後で、ATP含有量を非感染基線レベルに低減させたが、Penla

50

c（登録商標）は、実験期間の全体にわたって部分的な抗真菌活性を示したに過ぎなかったことを実証した。ルリコナゾールの12.5重量パーセント溶液は、負荷した菌をPenlac（登録商標）より15倍効果的に死滅させ（ $p < 0.00364$ ）、未治療対照と比較して、爪から回収された成育可能な皮膚糸状菌の著しい低減をもたらしたことが見出され、この製剤は透過し、爪は、完全肥厚のヒト足指爪における紅色白癬菌に対するMedPharm社製の感染爪モデルの試験条件下で、塗布の21日以内に、負荷した真菌を完全に死滅させる能力を示すことが示唆される。

【0312】

ルリコナゾール試験製剤（10及び12.5重量パーセントのルリコナゾール）は、MedPharm社製の感染足指爪モデルにおいて、21日間にわたる紅色白癬菌に対する治療期間にわたり、Penlac（登録商標）と比較して著しくより強力な抗真菌活性を実証した。

【0313】

<実施例10. 完全肥厚のヒト爪を越える薬物透過に関するルリコナゾール製剤のin vitro評価>

高濃度ルリコナゾール製剤の代表としての10重量パーセントのルリコナゾール製剤が完全肥厚のヒト爪を越える透過性を、対応するプラセボと比較して、ChubTur（登録商標）モデル（MedPharm社製、英国）において決定した。ルリコナゾール試験試料及びプラセボの組成は、表28に詳述されている。爪のルリコナゾール量は、深さ方向分析を実施するためのTursh（商標）装置を使用して定量化した。製剤を連続的投与した後の7及び21日間にわたって、爪の様々な深さにおける薬物量を定量化し、爪を越えて透化した薬物量と比較した。

【0314】

【表42】

表28. 試験試料及びプラセボ試料の組成。

試料濃度	試験試料の量 パーセント重量／重量	プラセボ試料の量 パーセント重量／重量
ルリコナゾール	10.0	0
アルコール（200度）	43.0	53.0
ベンジルアルコール	4.0	4.0
炭酸プロピレン	5.0	5.0
アセトン	12.0	12.0
Gantrez（登録商標）E S-435（50%のPVM/ MAのブチルエステル、38～ 52%イソプロピルアルコー ル、10%未満のブチルアルコー ル）	1.0	1.0
ジエチレングリコールモノエ チルエーテル（Transcutol （登録商標）P）	25.0	25.0
合計	100	100

【0315】

10重量パーセントのルリコナゾール製剤の *in vitro* 透過実験は、MedPharm社製ChubTur（商標）モデル（Khengar, R.H. et al. Pharmaceutical Research (2007) 24:2207-12）を使用して実施し、ルリコナゾールの定量化には、HPLC法を使用した。HPLCは、表29に要約されている方法に従って操作した。

【0316】

【表43】

表29：ルリコナゾールのためのHPLC法。

HPLCシステム	Waters社製2695 Alliance HPLCシステム Waters社製996フォトダイオードアレイ検出器 Waters社製Empowerデータ処理ソフトウェア（バージョン5.00.00.00）	10
カラム	Inertsil ODS2、15cm×4.6mm	20
検出	295nm（ダイオードアレイ検出器を使用）	
試料温度	25℃	
カラム温度	40℃	
流速	1mL/分（しかしながら、カラムが12分のAPI滞留時間を示すように調整されるべきである）	30
移動相	60：39：1 HPLC等級メタノール：脱イオン水：氷酢酸	
インジェクション容積	20μL	
実行時間	20分	
およその滞留時間	12分	
針洗浄	50：50 HPLC等級メタノール／脱イオン水（18.2MO）	40
ポンプ洗浄	50：50 HPLC等級メタノール／脱イオン水（18.2MO）	

【0317】

<移動相の調製> 600mLのHPLC等級メタノール、390mLの脱イオン水（18.2MO）、及び10mLの氷酢酸（60：39：1）を、1Lのメスフラスコに量り取った。磁気攪拌子を使用して溶液をよく混合した。0.576g±0.005gの1-ノナン硫酸ナトリウムを、別々に1Lメスフラスコに量り取った。その後、メタノール、

脱イオン水、及び氷酢酸溶液を加えて、規定の容積にした。その結果生じた溶液を、1-ノナン硫酸ナトリウムが完全に溶解するまでよく混合した。溶液は、必要になるまで室温で保管した。

【0318】

＜受容液体（50：50、エタノール：水）の調製＞ 500 mLのHPLC等級エタノールを量り取り、1 Lメスフラスコ中で500 mLの脱イオン水（18.2 MO）と混合した。その結果生じた溶液を、磁気攪拌子を使用してよく混合した。Parafilm（登録商標）を使用することにより、メスフラスコの蓋をしっかりと閉めて密閉又は溶媒の蒸発を防止した。溶液は、必要になるまで室温で保管した。

【0319】

＜希釈液（60：40、メタノール：水）の調製＞ 600 mLのHPLC等級メタノールを量り取り、1 Lメスフラスコ中で400 mLの脱イオン水（18.2 MO）と混合した。その結果生じた溶液を、磁気攪拌子を使用してよく混合した。Parafilm（登録商標）を使用することにより、メスフラスコの蓋をしっかりと閉めて、溶媒の蒸発を防止した。溶液は、必要になるまで室温で保管した。

【0320】

＜ルリコナゾール原液及び検量用標準物質の調製＞ 10 mg ± 0.1 mgのルリコナゾールを、10 mLのA級メスフラスコに量り取った。上記のように調製した60：40のHPLC等級メタノール：脱イオン水を、フラスコに加えて規定の容積（10 mL）にし、終濃度が1000 µg/mLの原液を準備した。その後原液の希釈は、既知容積の原液を希釈液で希釈して、100、75、50、25、10、5、1、0.1、0.05、及び0.01 µg/mLの濃度をもたらすことにより調製した（表30を参照）。等量の各検量用標準溶液を、3つのHPLCバイアルに移し、表示を付けた。1つのバイアルを分析し、別のバイアルを2～8℃に置き、最後のバイアルを-20℃未満に置いた。

【0321】

【表44】

表30：検量用標準物質の調製の要約

標準物質番号	溶液の容積 (mL)	メスフラスコの容積 (mL)	標準物質の終濃度 (µg/mL)
1	5 mLの原液	50	100
2	1.5 mLの標準物質1	20	75
3	5 mLの標準物質1	10	50
4	5 mLの標準物質1	20	25
5	5 mLの標準物質1	50	10
6	5 mLの標準物質5	10	5
7	1 mLの標準物質5	10	1
8	1 mLの標準物質5	20	0.5
9	1 mLの標準物質5	100	0.1
10	5 mLの標準物質9	10	0.05
11	1 mLの標準物質9	10	0.01

【0322】

＜QC標準物質の調製＞ 10 mg ± 0.1 mgのルリコナゾールを、10 mLのA級メスフラスコに量り取った。上記のように調製した60：40のHPLC等級メタノール：脱イオン水を、フラスコに加えて規定の容積（10 mL）にし、終濃度が1000 µg/mL

m Lの原液を準備した。その後原液の希釈は、既知容積の原液を希釈液で希釈して、10、5、及び0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度をもたらすことにより調製した（表31を参照）。等量の各検量用標準溶液を、3つのHPLCバイアルに移し、表示を付けた。1つのバイアルを分析し、別のバイアルを2～8℃に置き、最後のバイアルを-20℃未満に置いた。

【0323】

【表45】

表31：QC標準物質の調製の要約

標準物質番号	溶液の容積 (mL)	メスフラスコの容積 (mL)	標準物質の終濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
1	1 mLの原液	100	10
2	5 mLの標準物質1	10	5
3	1 mLの標準物質1	10	1
4	1 mLの標準物質2	20	0.5

10

【0324】

＜爪の調製＞ 爪（死骸）を冷凍庫から取り出し、ラミナーフローキャビネットに置き、30分間平衡化して室温にした。30分後、爪を3mm×3mmのセグメントに切り、爪がこの過程で損傷しなかったことを保証した。その後、爪を、5mLの70%エタノール水溶液に浸漬し、1分間ボルテックスした。エタノール溶液をデカントし、新しい5mLの70%エタノール溶液と取り換え、更に1分間ボルテックスした。エタノール溶液をデカントし、新しい5mLのリンガー溶液と取り換え、1分間ボルテックスし、その後デカントし、新しいリンガー溶液と取り換えた。リンガー溶液での洗浄プロセスは、各局面で洗浄溶液を交換して3回実施した。その後、爪を60℃に加熱し、爪を完全に滅菌した。洗浄プロセスが完了したら、蓋のない滅菌ペトリ皿に爪を入れ、ラミナーフローキャビネットに30分間室温で空気乾燥させた。爪は、必要になるまで、密閉滅菌容器に2～8℃で保管した。

20

30

【0325】

使用直前に70%エタノール水溶液で完全に拭き取り、ラミナーフローフードで30分間乾燥させておいた爪切片の厚さは全て、ノギスを使用して測定した（試料サイズが小さかったため、1つの試料当たり1回の測定を行った）。各爪切片を、加熱滅菌した鉗子を使用して、滅菌96穴プレートの単一ウェルに注意深く入れた。96穴プレート中の爪の厚さ及び位置を記録した。

【0326】

＜実験の設定＞ 爪を、2つのワッシャー間に配置し、Chub Tur（登録商標）セルのガスケットに無菌的に（ラミナーフローフード内で）取り付けした。受容区画を受容液体系で満たした。32℃に維持された水浴中の磁気攪拌器上に載せたPerspex保持器に、セルを固定した。受容区画は、水中磁気攪拌板により駆動された小さなPTFE被覆磁気フォロア（follower）によって連続的に攪拌した。セルの水浴中設置が完了したら、1 μL の必要とされる製剤を、7日間毎日及び21日間毎日、爪の表面に塗布した（1つの製剤当たりn=6）。投与と投与の間に、滅菌脱イオン水に予め浸漬した綿棒で爪をよくきれいにして、過剰な製剤を除去した。受容区画から250 μL の受容液体を取り出して、分析用に2mLのHPLCバイアルに入れることにより、セルを一定間隔でサンプリングした（サンプリング間隔の詳細に関しては表32を参照）。7日間連日投与実験の場合、サンプリング時点は、T=0、3、及び7日目であり、21日間連日投与実験の場合、サンプリング時点は、T=7、14、及び21日目だった。ルリコナゾールの存在を分析するために取り出された受容液体を、水浴（32℃）の同じ温度に予め加温された新し

40

50

い受容液体と取り換えた。受容液体中にルリコナゾールが検出されたことにより、ルリコナゾールが爪板を越えて爪床の部位に送達されたことが示された。

【0327】

【表46】

表32：研究した試料の詳細：

試験項目	製剤	重複測定	サンプリング 間隔	投与量	投与期間（初 回投与から の日数）
3	10%ルリコナ ゾール試験試料	n = 6	T = 0、3、 及び7日目	1 μ Lの製剤 を使用して連 日投与	7日間
2	ルリコナゾール プラセボ爪溶液				
-	ブランク	n = 2		製剤未添加	
3	10%ルリコナ ゾール試験試料	n = 6	T = 7、14、 及び21日目	1 μ Lの製剤 を使用して連 日投与	21日間
2	ルリコナゾール プラセボ爪溶液				
-	ブランク	n = 2		製剤未添加	

【0328】

<Tursh（商標）深さ方向分析アッセイ> 爪の中のルリコナゾール定量化> 爪をChubTur（登録商標）セルのガasketから取り外し、爪を完全にきれいにして残留製剤がないことを保証した。爪をTursh（商標）装置の精密微調整プラットフォームに配置し、それにより爪を適所に保持した。装置の裏側にあるマイクロメーターを所望の深さに調整し、0～0.2mm、0.2～0.4mm、及び0.4mm～底部の深さにある最上部、中央部、及び底部から、爪試料を採取した。3.2mm平頭ボアカッターを高速で装着したDremel（登録商標）ドリルを使用して、爪を非常にゆっくりと穿孔して、爪が適所にしっかりと固定されることを保証した。各々の深さでその結果生じた爪粉末を収集した。バイアルには全て、正確な深さの表示を付けた。各々の深さに由来する粉末化爪試料を収集したら、1mLのメタノールを各バイアルに添加し、30分間超音波処理した。その後、各溶液中のルリコナゾール量を、実装したHPLC法を使用して定量化した。

【0329】

<深さ方向分析> 図6は、爪試料の各々からのルリコナゾールの回収量を示す。爪試料から回収されたルリコナゾール量は、分析した爪の深さと相関しており、より深層の爪が、より少ないルリコナゾールを含有していたことをグラフから観察することができる。データは、投与期間が長ければ、各深度で回収された薬物の量が多かったことも実証した。従って、21日間の連続投与後に各深度で回収されたルリコナゾールの量は、7日間の連続投与後に各深度で回収されたルリコナゾールの量より多かった。プラセボ製剤で治療された爪、及び製剤を爪に塗布しなかったブランク対照からは、ルリコナゾールは回収されなかった。

【0330】

10重量パーセントのルリコナゾール試験試料及びプラセボによる7日間の連続投与後の爪深度から回収されたルリコナゾールの量を、1%Tween80／リン酸緩衝液中の

飽和 10 mg/mL ルリコナゾール溶液（1 重量パーセントのルリコナゾール）による 7 日間の連続投与後の異なる爪深度から回収されたルリコナゾールの量と比較した。結果は表 33 に示されており、1 % Tween 80 / リン酸緩衝液中の飽和 10 mg/mL ルリコナゾール溶液（1 重量パーセントのルリコナゾール）と比較して、10 重量パーセントのルリコナゾール試験試料による 7 日間連続投与後の各爪深度で回収されたルリコナゾールの量がより多かったことを実証している。

【0331】

【表 47】

表 33. 10 パーセントのルリコナゾール試験試料、1 % Tween 80 / リン酸緩衝液中の飽和ルリコナゾール溶液（10 mg/mL）、及びルリコナゾールプラセボ製剤による 7 日間連続投与後の異なる爪深度から回収されたルリコナゾールの量（平均 ± SEM）。

治療／深度	ルリコナゾールの量（ μ g）		
	0 ～ 0.2 mm	0.2 ～ 0.4 mm	0.4 mm ～ 底部
10 % ルリコナゾール製剤	36.71 ± 16.31	9.31 ± 3.05	2.52 ± 1.24
飽和ルリコナゾール溶液 （10 mg/mL）	2.29 ± 0.35	0.33 ± 0.10	0.08 ± 0.02
ルリコナゾールプラセボ製剤	0.00	0.00	0.00

【0332】

<透過特性> 完全肥厚の爪を使用したルリコナゾールの透過データは、表 34（7 日間連続投与）及び表 35（21 日間連続投与）に示されており、図 7 のグラフに要約されている。データは、10 重量パーセントのルリコナゾール試験試料が、7 日間の実験では 7 日目まで、21 日間の実験では 14 日目まで定常状態の透過性を示したことを示す。7 日間及び 21 日間の両実験で、7 日間にわたるルリコナゾールの透過に有意差はなかった（ $p > 0.05$ ）。

【0333】

【表 4 8】

表 3 4 : 1 0 重量パーセントのルリコナゾール製剤による 7 日間連続投与後のルリコナゾールの累積透過

セル／時点（時間）	経時的なルリコナゾールの累積透過（ μ g）（日数）		
	0	3	7
1 0 %ルリコナゾール n = 1	0.00	140.96	198.59
1 0 %ルリコナゾール n = 2	0.00	231.63	300.77
1 0 %ルリコナゾール n = 3	0.00	345.54	881.05
1 0 %ルリコナゾール n = 4	0.00	396.80	806.01
1 0 %ルリコナゾール n = 5	0.00	242.50	856.78
1 0 %ルリコナゾール n = 6	0.00	737.84	1492.26
平均	0.00	349.21	755.91
S D	0.00	210.66	466.54
S E	0.00	86.00	190.47

【 0 3 3 4】

【表 4 9】

表 3 5 : 1 0 重量パーセントのルリコナゾール製剤による 2 1 日間連続投与後のルリコナゾールの累積透過

セル／時点（時間）	経時的なルリコナゾールの累積透過（ μ g）（日数）			
	0	7	14	21
1 0 %ルリコナゾール n = 1	0.00	0.00	0.00	0.00
1 0 %ルリコナゾール n = 2	0.00	0.00	0.00	0.00
1 0 %ルリコナゾール n = 3	0.00	1094.672	1583.96	3906.12
1 0 %ルリコナゾール n = 4	0.00	708.08	826.59	1408.95
1 0 %ルリコナゾール n = 5	0.00	339.02	2253.72	5202.20
1 0 %ルリコナゾール n = 6	0.00	21.42	16.39	17.78
平均	0.00	370.53	780.11	1755.84
S D	0.00	455.10	961.28	2271.93
S E	0.00	185.79	392.44	927.51

【 0 3 3 5】

10

20

30

40

50

＜フラックス＞ 表 3 6 のデータは、7 日間及び 2 1 日間の実験におけるルリコナゾールのフラックスを示す。データは、両実験におけるルリコナゾールのフラックスが同等であり、いずれの間でも統計的差異は観察されなかった ($p > 0.05$)。7 日間の実験の場合、フラックスは (0 ~ 7 日目) から算出し、2 1 日間の実験の場合、フラックスは (0 ~ 2 1 日目) 及び (7 ~ 2 1 日目) から算出した。2 1 日間の実験の場合、(0 ~ 2 1 日目) 及び (7 ~ 2 1 日目) のフラックス間にも有意差はなかった ($p > 0.05$)。

【0 3 3 6】

【表 5 0】

表 3 6 : 7 日間及び 2 1 日間の連続投与後の 1 日当たり 1 単位面積当たりの透過ルリコナゾール量の要約 (平均 $\pm$ SEM、 $n = 6$)。

治療	フラックス ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{日}$)
1 0 %ルリコナゾール 7 日間の実験	107.75 $\pm$ 27.21
1 0 %ルリコナゾール 2 1 日間の実験 (2 つの範囲にわたって算出した)	
1) 0 ~ 2 1 日目	1) 81.10 $\pm$ 43.60
2) 7 ~ 2 1 日目	2) 98.95 $\pm$ 58.25

【0 3 3 7】

結果は、フラックス速度が時間と一致していたことを実証し、治療の 7 日以内に薬物の定常状態が達成されたことを示唆している。

【0 3 3 8】

爪試料から回収したルリコナゾールの量は、分析した爪の深さと相関しており、より深層の爪が、より少ないルリコナゾールを含有していた。また、投与期間が長ければ、各深度で回収される薬物量が多いことも観察された。透過実験のデータは、1 0 重量パーセントのルリコナゾールが、7 日間の実験では 7 日目までに、及び 2 1 日間の実験では 1 4 日目までに、定常状態の透過を示したことを実証した。7 日間及び 2 1 日間の両実験では、7 日間にわたるルリコナゾール透過に有意差はなかった ($p > 0.05$)。

【0 3 3 9】

＜実施例 1 2 . ヒト爪の爪真菌症の菌学的治癒の評価＞

爪真菌症の治療を受けているか又はこれまでに受けたことのある個体の爪を、陰性 KOH (水酸化カリウム) 及び真菌培養により、菌学的治癒について評価した。KOH 手順は、典型的には診療所で行われる。KOH 用の物質を、爪の感染部分から得る。遠位爪下型爪真菌症では、感染爪単位の最も近位区域の角質増殖性爪下残屑が、理想的な試験片である。物質をスライドガラスに配置し、1 0 % ~ 1 5 % の KOH を添加する。顕微鏡での真菌菌糸の視覚化を増強するために、ジメチルスルホキシドを KOH 溶液に添加すること、並びにキチン特異的なクロラゾールブラック E、又は Parker 社製暗藍色インク等で真菌を染色することが行われることが多い。死滅真菌の菌糸は、KOH 試験で陽性の結果 (偽陽性) を生じさせる場合があるため、真菌培養の試料を使用して、爪における感染の存在又は非存在を確認する。爪試験片の皮膚糸状菌の KOH 及び真菌培養アッセイは、Drake et al. Journal of the American Academy of Dermatology (1996)116-121 に従って実施することができる。

【0 3 4 0】

＜実施例 1 3 . ヒト爪の爪真菌症の臨床的治癒の評価＞

爪真菌症の治療を受けているか又はこれまでに受けたことのある個体の爪を、きれいな爪の存在、及び爪真菌症の臨床的兆候の非存在により決定して、爪に臨床関与が全くないことを評価する。

【0 3 4 1】

＜実施例 1 4 . 爪真菌症を治療するルリコナゾール組成物の能力を決定するためのヒト臨

10

20

30

40

50

床試験の使用＞

これら臨床試験には、標準的な方法を使用することができる。1つの例示的方法では、爪真菌症を有する対象体を、標準的プロトコルを使用する耐容性、薬物動態学、及び薬動力学第1相試験に登録する。第I相二重盲検無作為化試験を、標準的プロトコルを使用して実施して、組成物の安全性及び効力を決定する。これらプロトコルを実施して、種々の製剤及び投与を評価することができる。

【図1】

A. 皮膚刺激数値化の要約: 紅斑及び腫脹一オース												
研究期間 (日数)	0mg/部位/日/概過			0mg/部位/日/無糖			12.5mg/部位/日/概過			12.5mg/部位/日/無糖		
	平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	N
エンドポイント												
皮膚刺激数値												
1	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.3	0.49	7	0.1	0.38	7
2	0.7	0.49	7	0.6	0.53	7	0.6	0.53	7	0.6	0.53	7
3	0.9	0.38	7	0.9	0.38	7	0.9	0.38	7	0.9	0.38	7
4	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7
5	1.1	0.38	7	1.1	0.38	7	1.1	0.38	7	1.1	0.38	7
6	1.1	0.38	7	1.1	0.38	7	1.3	0.49	7	1.0	0.00	7
7	1.1	0.38	7	1.1	0.38	7	1.6	0.53	7	1.0	0.00	7
14	1.1	0.38	7	1.0	0.00	7	1.1	0.38	7	1.0	0.00	7
21	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7
28	0.6	0.53	7	0.6	0.53	7	1.0	0.00	7	1.0	0.00	7

B. 皮膚刺激数値化の要約: 紅斑及び腫脹一オース

研究期間 (日数)	未治療概過			未治療無糖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
エンドポイント						
皮膚刺激数値						
1	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
2	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
3	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
4	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
5	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
6	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
14	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
21	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
28	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7

【図2】

A. 皮膚刺激数値化の要約: 浮腫一オース												
研究期間 (日数)	0mg/部位/日/概過			0mg/部位/日/無糖			12.5mg/部位/日/概過			12.5mg/部位/日/無糖		
	平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	N
エンドポイント												
皮膚刺激数値												
1	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
2	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
3	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
4	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
5	0.1	0.38	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
6	0.1	0.38	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
14	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
21	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
28	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7

B. 皮膚刺激数値化の要約: 浮腫一オース

研究期間 (日数)	未治療概過			未治療無糖		
	平均	SD	N	平均	SD	N
エンドポイント						
皮膚刺激数値						
1	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
2	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
3	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
4	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
5	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
6	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
7	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
14	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
21	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7
28	0.0	0.00	7	0.0	0.00	7

【図 3】

A. 皮膚刺激数値化の要約: 紅斑及び腫脹-オース

エンドポイント	研究期間 (日数)	0mg/部位/日/投与			12.5mg/部位/日/投与			12.5mg/部位/日/腫脹		
		平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	N
皮膚刺激数値	35	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3	0.3	0.58	3
	42	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3

B. 皮膚刺激数値化の要約: 紅斑及び腫脹-オース

エンドポイント	研究期間 (日数)	未治療経過			未治療経過		
		平均	SD	N	平均	SD	N
皮膚刺激数値	35	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3
	42	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3

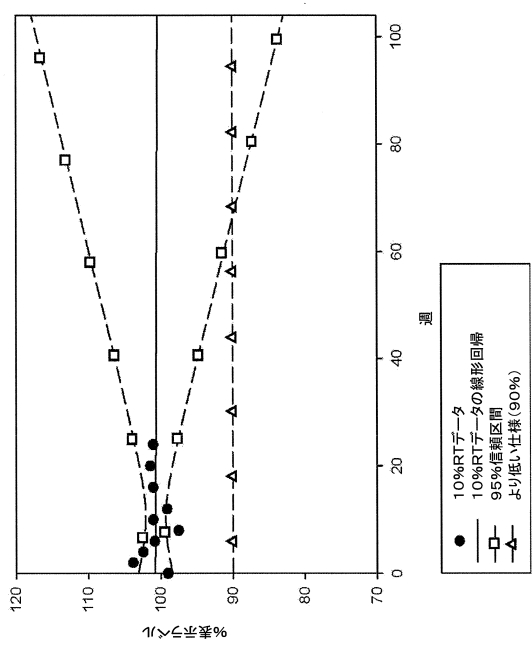
C. 皮膚刺激数値化の要約: 浮腫-オース

エンドポイント	研究期間 (日数)	0mg/部位/日/投与			12.5mg/部位/日/投与			12.5mg/部位/日/腫脹		
		平均	SD	N	平均	SD	N	平均	SD	N
皮膚刺激数値	35	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3
	42	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3

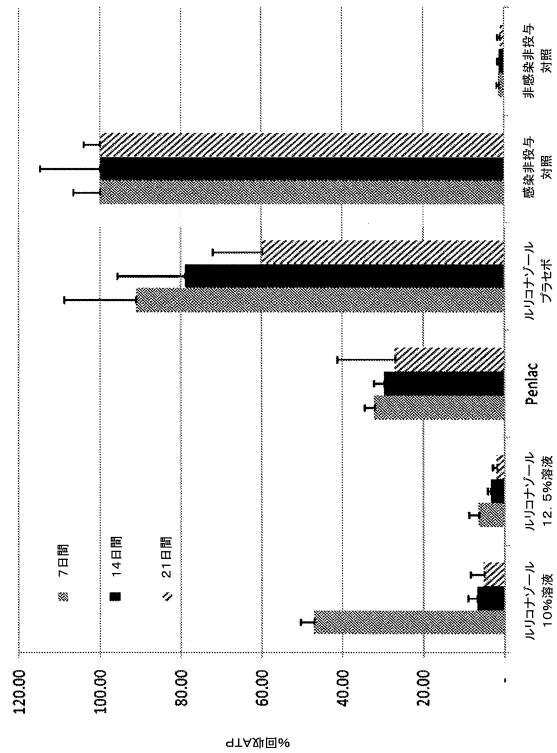
D. 皮膚刺激数値化の要約: 浮腫-オース

エンドポイント	研究期間 (日数)	未治療経過			未治療経過		
		平均	SD	N	平均	SD	N
皮膚刺激数値	35	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3
	42	0.0	0.00	3	0.0	0.00	3

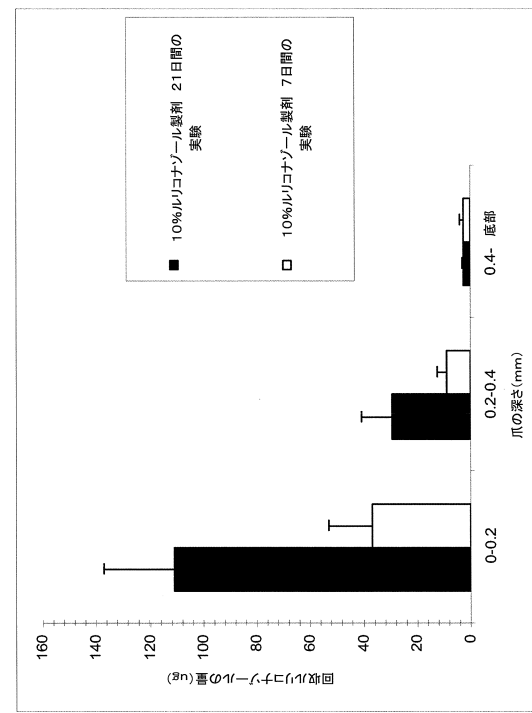
【図 4】



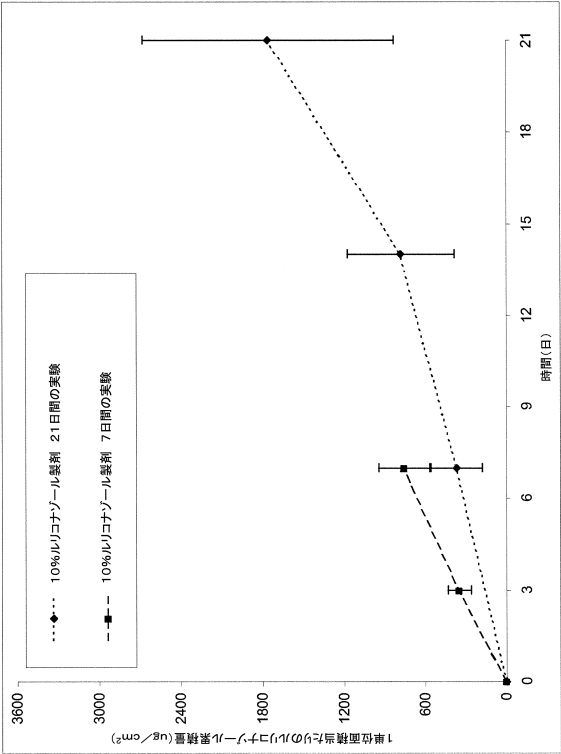
【図 5】



【図 6】



【図 7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 31/10 (2006.01) A 6 1 P 31/10

(72)発明者 ヴォンツ, グレゴリー チャールズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94025 メンロ パーク メンロ オーク ドライブ 3
01

(72)発明者 中村 憲史
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94087 サニーベール ナンバー1104 ウェスト エ
ル カミノ リアル 250

(72)発明者 デ ポルチェリーモートン, キャサリン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 95125 サンノゼ プラマー アベニュー 2547

(72)発明者 ヒューズ, ジェフ
アメリカ合衆国 テキサス 78247 サン アントニオ スプリング フォールズ 1530
7

(72)発明者 シャー, バーベシュ
アメリカ合衆国 テキサス 78258 サン アントニオ フライニング アロウ 24907

(72)発明者 ゲルタス, ピーター
アメリカ合衆国 テキサス 78247 サン アントニオ スプルース ツリー レーン 16
611

(72)発明者 クルカルニ, ヴィタール
アメリカ合衆国 テキサス 78258 サン アントニオ マンダリング サークル 2052
2

審査官 高橋 樹理

(56)参考文献 国際公開第2007/102241 (WO, A1)
特開昭58-032818 (JP, A)
特表2005-503318 (JP, A)
特開平05-085929 (JP, A)
特開平05-148136 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/4178
A 6 1 K 9/00- 9/72
A 6 1 K 47/00-47/48