

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-517841
(P2014-517841A)

(43) 公表日 平成26年7月24日(2014.7.24)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 47/06 (2006.01)	A 61 K 47/06	4 C 076
A61P 17/00 (2006.01)	A 61 P 17/00	4 C 084
A61K 31/706 (2006.01)	A 61 K 31/706	4 C 086
A61P 17/06 (2006.01)	A 61 P 17/06	4 C 206
A61P 37/08 (2006.01)	A 61 P 37/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-511893 (P2014-511893)	(71) 出願人	512086242 ノバリック ゲーエムベーハー
(86) (22) 出願日	平成24年5月24日 (2012.5.24)		ドイツ国 ハイデルベルク 69120
(85) 翻訳文提出日	平成25年11月12日 (2013.11.12)		イム ノイエンハイマー フェルド 51
(86) 國際出願番号	PCT/EP2012/059787		5
(87) 國際公開番号	W02012/160179	(74) 代理人	100133503 弁理士 関口 一哉
(87) 國際公開日	平成24年11月29日 (2012.11.29)	(72) 発明者	バーンハルド グンター
(31) 優先権主張番号	11167552.6		ドイツ国 ドッゼンハイム 69221
(32) 優先日	平成23年5月25日 (2011.5.25)		シュリースハイマーシュトラッセ 19
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)	(72) 発明者	バスチャン タイジンガー
(31) 優先権主張番号	11167732.4		ドイツ国 マンハイム 68239 ツア
(32) 優先日	平成23年5月26日 (2011.5.26)		ヴァルダウ 23
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】半フッ化アルカンを基礎にした局所薬学的組成物

(57) 【要約】

本発明は、半フッ化アルカンを含む局所投与のための液体または半固体の薬学的組成物を提供する。組成物は、皮膚または皮膚付属器の深層に活性成分を送達するために有用である。種々の活性成分、例えば免疫抑制薬、抗感染薬、抗真菌薬、抗炎症薬およびレチノイドが組み入れられ得る。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚または皮膚付属器に影響を及ぼす疾患または症状の防止または処置に用いるための局所薬学的組成物であり、有効量の活性成分、および次式：

R F R H

(式中、R F は、4 ~ 12 個の炭素原子を有する線状過フッ化炭化水素セグメントであり、そして R H は、4 ~ 8 個の炭素原子を有する線状アルキル基である)

で表わされる半フッ化アルカンを含む組成物であって、皮膚または皮膚付属器に投与される組成物。

【請求項 2】

前記半フッ化アルカンが、F 4 H 5、F 4 H 6、F 4 H 8、F 6 H 6 および F 6 H 8 (ここで、F は過フッ化炭化水素セグメントを意味し、H は非フッ化セグメントを意味し、そして数字はそれぞれのセグメントの炭素原子の数である) から選択される請求項 2 記載の組成物。

【請求項 3】

液体、半固体溶液、乳濁液またはマイクロエマルションの形態である前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4】

好ましくは、エタノール、アセトン、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ベンチレングリコール、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、トリグリセリド油、ヒドロフルオロカーボン：例えば H F A 1 3 4 a および / または H F A 2 2 7、および液体モノまたはジグリセリドから選択される生理学的に許容可能な共溶媒を含む前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

前記皮膚または皮膚付属器が、乾癬、皮膚炎、紅斑、湿疹、アレルギー、座瘡、光線性角化症、真菌感染症、細菌感染症、ウイルス感染症、疣または酒さから選択される疾患または症状により影響を及ぼされる、前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】

前記疾患または症状が、皮膚の生きている表皮、真皮および / または皮下組織に影響を及ぼす、前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 7】

前記皮膚が乾癬により影響を及ぼされ、前記活性成分が免疫抑制剤またはレチノイドから選択される前記請求項のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記免疫抑制剤が、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、リダフォロリムス、テムシロリムス、ゾタロリムスおよびシクロスボリン A から選択される請求項 7 記載の組成物。

【請求項 9】

前記レチノイドが、レチノール、レチナール、トレチノイン、イソトレチノイン、アリトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン、タザロテン、ベキサロテンおよびアダパレンから選択される請求項 7 記載の組成物。

【請求項 10】

前記皮膚が座瘡により影響を及ぼされ、前記活性成分がレチノイドまたは抗感染薬から選択される請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記レチノイドが、レチノール、レチナール、トレチノイン、イソトレチノイン、アリトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン、タザロテン、ベキサロテンおよびアダパレンから選択される請求項 10 記載の組成物。

【請求項 12】

前記抗感染薬が、アジスロマイシン、エリスロマイシン、クリンダマイシンまたはミノ

10

20

30

40

50

サイクリンから選択される請求項 10 記載の組成物。

【請求項 13】

前記皮膚が光線性角化症により影響を及ぼされ、そして前記活性成分が、好ましくはジクロフェナク、5-フルオロウラシルおよびイミキモドから選択される請求項 1~6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 14】

前記皮膚または皮膚付属器の疾患または症状により影響を及ぼされた患者を処置するための方法であって、前記請求項のいずれかに記載の薬学的組成物を前記皮膚または皮膚付属器に局所投与することを包含する方法。

【請求項 15】

皮膚の生きている表皮、真皮および/または皮下組織に活性成分を送達するための請求項 1~13 記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物療法の分野に関する。さらに具体的には、本発明は、皮膚および皮膚付属器に影響を及ぼす疾患および症状の処置に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚障害の薬理学的処置は、有効な医薬品の全身または局所投与を包含し得る。典型的には、局所（例えば、皮膚上）投与が可能であり、所望の結果をもたらす場合、悪性全身作用にしばしば関連する全身療法よりもそれが選択されるということは、いかにもありそうなことである。しかしながら、局所投与経路による有効な処置は、薬剤物質が適切な担体またはビヒクルに可溶性であるか、そうでなければ相溶性であること、そして有効量または有効濃度でその標的組織層（単数または複数）に到達することを要する。実際、いくつかの場合には、有効な皮膚上処置は、達成するのが特に難しい。

【0003】

皮膚は、3つの主な層、すなわち表皮、真皮および皮下組織で構成される。表皮は、角質層（死細胞からなる皮膚の最も外側の浅在層）および生きている（生）表皮を含む。皮膚の疾患または症状によって、皮膚の1つ以上の層が影響を及ぼされるようになる。いくつかの皮膚科学的症状、例えば魚鱗癬、皮膚硬結または斑状乾癬では、角質層は健常状態より厚く、治療用化合物の調製物に対する有意に大きいバリアを提供し、したがって、皮膚の深部層の処置におけるその効力を低減する。さらに、加齢に伴って、ヒトの皮膚は、薬剤物質による浸透に対してより抵抗性にもなる、ということが近年示されている。

【0004】

皮膚疾患の処置中の作用部位での種々の治療用化合物の十分な且つ一貫した利用可能性を達成するために、浸透増強剤の使用が提唱してきた。例えば、米国特許第 5,326,566 号は、アジピン酸ジブチルと組合せた薬理学的作用物質の組成物、あるいはアジピン酸ジブチルおよびミリスチン酸イソプロピルの混合物（これらは、皮膚を通した浸透を増強し得るし、所望される場合には、全身循環中に吸収される量を増大することさえある）を記載する。

【0005】

皮膚中への、および皮膚を通した治療薬の吸収を増強するために、種々の浸透増強剤が用いられてきたが、浸透増強剤が特定の薬剤物質と非相溶性である場合、実質的な問題が生じて、薬剤不安定性および潜在的に有害な分解生成物への分解を生じ得る。

【0006】

米国特許第 2,005,007,9210 A1 号は、薬剤および美容的に有用な作用物質の皮膚上投与のためのリポソームの使用を提案する。しかしながら、リポソームは、費用効果的に、そして再生可能的に製造することが難しい。

【0007】

10

20

30

40

50

局所医薬品のためのその他の新規の処方物は、投与後の皮膚の吸収を要するが、しかしながらこれは多くの患者には不便であると理解される。

【0008】

E P 0 6 7 0 1 5 9 A 1 は、界面活性剤および半フッ化アルカンを含む安定な油性懸濁液を開示するが、これは、皮膚または血管系に酸素を運搬するために、あるいは血中気体分析のための標準として適切であることが記述されている。活性作用物質の担体としてのこれらの組成物の使用も示唆されたが、しかしこれらの組成物が、特に皮膚の深部層に活性作用物質を有効に送達し得るか否かについての記述はない。

【0009】

局所投与による皮膚障害の有効な処置を可能にする薬学的処方物およびビヒクリに対する必要性が明らかに依然として存在する。したがって、既知の組成物の1つ以上の欠点を克服するこのような改良された組成物を提供することは、本発明の一目的である。特に、有効且つ便利である局所的活性薬剤物質を提供することは、本発明の一目的である。本発明のさらなる目的は、実施例を含めた以下の本発明の記述ならびに特許請求の範囲の記述に基づいて明らかになる。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、皮膚または皮膚付属器への投与のための新規の薬学的組成物を提供する。組成物は、有効量の活性成分、および式 R F R H または R F R H R F (式中、 R F は、 20 個またはそれ未満の炭素原子を有する過フッ化炭化水素セグメントであり、そして R H は、 3 ~ 20 個の炭素原子を有する非フッ化炭化水素セグメントである) による半フッ化アルカン (S F A) を含む。好ましい一実施形態では、 S F A は、 F 4 H 5 、 F 4 H 6 、 F 4 H 8 、 F 6 H 6 および F 6 H 8 から選択される。

20

【0011】

意外にも、 S F A は皮膚の深部層に、すなわち表皮の角質層の下の生きている層に、活性な薬学的成分を有効に送達し得る、ということが本発明人等により見出された。さらには、爪中に深く活性成分を送達し得る。

【0012】

組成物は、例えば、溶液または乳濁液の形態で存在し得る。それらは、多数の皮膚疾患および症状において示される広範囲の局所的作用物質を投与するために有用である。

30

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】投与用量と比較した場合の、ヒト皮膚に S F A ベースの処方物として投与した 30 分後、 300 分後および 1000 分後の皮膚の異なる層中に見出されるタクロリムスの量を示す (S C = 角質層 ; E P = 生きている表皮 ; D R = 真皮 ; A K = 皮下組織) 。さらなる詳細に関しては、実施例 1 を参照。

【図2】投与用量と比較した場合の、ヒト皮膚に市販処方物 (プロトピック (登録商標) 0.1%) を投与した 30 分後、 300 分後および 1000 分後の皮膚の異なる層中に見出されるタクロリムスの量を示す (S C = 角質層 ; E P = 生きている表皮 ; D R = 真皮 ; A K = 皮下組織) 。さらなる詳細に関しては、実施例 1 を参照。

40

【図3】ヒト皮膚に S F A ベースの処方物として投与したそれぞれ 30 分後、 300 分後および 1000 分後のタクロリムスの浸透プロフィールを示す。さらなる詳細に関しては、実施例 1 を参照。

【図4】ヒト皮膚に市販処方物 (プロトピック (登録商標) 0.1%) を投与したそれぞれ 30 分後、 300 分後および 1000 分後のタクロリムスの浸透プロフィールを示す。さらなる詳細に関しては、実施例 1 を参照。

【図5】 S F A ベースの処方物 (S F A) 、 Unguentum emulsificants aquosum DAB (WHS) 、 Basiscreme DAC (BC) 、 Lanae alcoholum unguentum aquosum DAB (WWS) として投与した 100 分後の皮膚の異なる層中に見出される D , L - - - トコフェロールの濃度を示す (

50

S C = 角質層； E P = 生きている表皮； D R = 真皮）。さらなる詳細に関しては、実施例 2 を参照。

【図 6】SFA ベースの処方物 (SFA)、Unguentum emulsificants aquosum DAB(WHS)、Basiscreme DAC (BC)、Lanae alcoholum unguentum aquosum DAB (WWS) として投与した 100 分後の皮膚の異なる層中に見出されるベタメタゾン - 17, 21 - ジプロピオネットの濃度を示す (S C = 角質層； E P = 生きている表皮； D R = 真皮)。さらなる詳細に関しては、実施例 3 を参照。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、皮膚または皮膚付属器に投与されるべきものである局所処方物として用いるための新規の薬学的組成物を提供する。組成物は、有効量の活性成分、および式 RFRH または RFRHRF (式中、RF は、20 個またはそれ未満の炭素原子を有する過フッ化炭化水素セグメントであり、そして RH は、3 ~ 20 個の炭素原子を有する非フッ化炭化水素セグメントであり、特に、過フッ化セグメントは線状で、4 ~ 12 個の炭素原子を含み、および / または非フッ化セグメントは線状で、4 ~ 8 個の炭素原子を有する) による半フッ化アルカンを含む。

【0015】

本発明は、上記のような半フッ化アルカン (SFA) が局所投与薬剤のための非常に安定な担体であり、角質層より下の皮膚の層、すなわち成育可能な表皮だけでなく、真皮および皮下組織にも、非常に効果的にこのような薬剤を送達し得る、という意外な発見に基づいている。これは、Hardung [Doctoral Thesis, Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Germany, 2008] にかんがみて、特に予期せぬことであったが、彼は、例えばモデル薬剤としてテストステロンを用いて局所医薬品のための担体としての SFA の適合性を調べ、そして F6H8 のような SFA (SFA の用語の解釈のためには下記参照) が、皮膚への改善された浸透に影響を及ぼさず、角質層と相互作用するか、または任意の浸透増強作用を示す、という結論に達した (p.103、全第一段落)。しかしながら、従来技術におけるこのような希望を失わせる記述にもかかわらず、(ブタ皮膚を用いた Hardung と対比して) 切除ヒト皮膚を用いて、皮膚および爪の深部層への薬剤の送達に及ぼす SFA および SFA ベースの担体の影響を、本発明人等はさらに調べ、そしてここで、意外にも、以下でさらに詳細に示されるように、SFA は、実際、関連皮膚層中への薬剤の浸透を増強し得る、ということを見出した。

【0016】

本明細書中で用いる場合、薬学的組成物は、疾患、症候または健康状態の診断、防止、管理または療法のために有用な活性成分、ならびに少なくとも 1 つの担体または賦形剤を含む任意の組成物である。局所処方物は、局所投与に適した形態で存在する組成物である。本発明においては、組成物は、被験体の皮膚または皮膚付属器への投与に適しており、この被験体は、ヒトまたは動物であり得る。皮膚は、無傷皮膚、あるいは損傷、挫傷、傷害またはそれ以外の害を及ぼされた皮膚であり得る。皮膚付属器は、毛、汗腺または皮脂腺のような皮膚に由来する構造物であり、通常はそれに隣接している。半フッ化アルカンは、その水素原子のいくつかがフッ素に置き換えられている線状または分枝鎖アルカンである。好みの一実施形態では、本発明に用いられる半フッ化アルカン (SFA) は、少なくとも 1 つの非フッ化炭化水素セグメントおよび少なくとも 1 つの過フッ化炭化水素セグメントからなる。特に有用であるのは、一般式 $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ に従って 1 つの過フッ化炭化水素セグメントに結合される 1 つの非フッ化炭化水素セグメントを有する、あるいは一般式 $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ に従って 1 つの非フッ化炭化水素セグメントにより分離される 2 つの過フッ化炭化水素セグメントを有する SFA である。

【0017】

本明細書中で用いられる別の命名法は、それぞれ RFRH および RFRHRF として 2 または 3 つのセグメントを有する上記の SFA に言及するが、この場合、RF は過フッ化

10

20

30

40

50

炭化水素セグメントを意味し、R Hは非フッ化セグメントを意味する。代替的には、化合物は、それぞれF_nH_mおよびF_nH_mF_oとして言及され得る（ここで、Fは過フッ化炭化水素セグメントを意味し、Hは非フッ化セグメントを意味し、そしてn、mおよびoはそれぞれのセグメントの炭素原子の数である）。例えばF₃H₃は、ペルフルオロプロピルプロパンに関して用いられる。さらに、この型の命名法は、通常は、線状セグメントを有する化合物に関して用いられる。したがって、別記しない限り、F₃H₃は、2-ペルフルオロプロピルプロパン、1-ペルフルオロイソプロピルプロパンまたは2-ペルフルオロイソプロピルプロパンというよりむしろ、1-ペルフルオロプロピルプロパンを意味する。

【0018】

10

好ましくは、一般式F(CF₂)_n(CH₂)_mHおよびF(CF₂)_n(CH₂)_m(CF₂)_oFによる半フッ化アルカンは、3～20個の範囲の炭素原子のセグメントサイズを有し、すなわち、n、mおよびoは、独立して、3～20の範囲で選択される。本発明の状況で有用であるSFAは、EP-A 965 334、EP-A 965 329およびEP-A 2110126（これらの記載内容は参照により本明細書中で援用される）にも記載されている。

【0019】

20

さらなる実施形態では、半フッ化アルカンは、式RFRHによる化合物であり、そのセグメントRFおよびRHは線状であり、そして各々（しかし互いに独立して）、3～20個の炭素原子を有する。特に、過フッ化セグメントは線状であり、4～12個の炭素原子を有し、および/または非フッ化セグメントは線状であり、4～8個の炭素原子を有する。好ましいSFAとしては、特に化合物F₄H₅、F₄H₆、F₄H₈、F₆H₄、F₆H₆、F₆H₈およびF₆H₁₀が挙げられる。目下、本発明を実行するために最も好ましいのは、F₄H₅、F₄H₆、F₆H₆およびF₆H₈である。

【0020】

30

任意に、組成物は1つ以上のSFAを含む。特定の標的特性、例えば特定の活性成分に関するある密度、粘度または可溶化能力を達成するために、SFAを組合せることは有用であり得る。SFAの混合物が用いられる場合、さらに、混合物は、F₄H₅、F₄H₆、F₄H₈、F₆H₄、F₆H₆、F₆H₈およびF₆H₁₀のうちの少なくとも1つ、特にF₄H₅、F₄H₆、F₄H₈、F₆H₆およびF₆H₈のうちの1つを含むということが好ましい。別の実施形態では、混合物は、F₄H₅、F₄H₆、F₄H₈、F₆H₄、F₆H₆、F₆H₈およびF₆H₁₀から選択される少なくとも2つ、特にF₄H₅、F₆H₆、F₄H₈およびF₆H₈から選択される少なくとも2つを含む。さらに、半フッ化アルカン、例えばF₄H₅と、過フッ化化合物、例えばペルフルオロオクチルブロミドまたはペルフルオロデカリンとの、あるいは別の油性物質との混合物も意図される。他の油性物質としては、例えばシリコーン油、トリグリセリド（例えばネイティップまたは合成中鎖トリグリセリド）、あるいはイソプロピルミリストートのような化合物が挙げられる。しかしながら、いくつかの好ましい実施形態では、過フッ化化合物は存在しない。

【0021】

40

液体SFAは化学的および生理学的に不活性であり、無色で且つ安定している。それらの典型的密度は、1.1～1.7g/cm³であり、それらの表面張力は19mN/mという低い値であり得る。RFRH型のSFAは水に不溶性であるが、しかし多少両親媒性でもあり、非フッ化セグメントのサイズ増大と相関する親油性増大を示す。さらにまた、本発明を実行するために、少なくとも1.2g/cm³の密度を有するSFAが選択されるべきである。

【0022】

50

RFRH型の液体SFAは、網膜を広げて、再適用するために、硝子体液代用物としての長期間タンポン法のために（H. Meinert et al., European Journal of Ophthalmology, Vol. 10(3), pp. 189-197, 2000）、ならびに硝子体・網膜手術後の残留シリコン油のための洗浄液として、商業的に用いられているものである。実験的には、それらは、血液

代用物としても用いられてきた (H. Meinert et al., *Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21(5), pp. 583-95, 1993)。これらの用途は、生理学的に十分に耐容される化合物としての SFA を確立した。他方で、SFA は、今日現在での認可薬剤製品中の賦形剤として用いられていない。

【0023】

皮膚または皮膚付属器への便利な投与を可能にするために、組成物は、好ましくは、液体または半固体である。本明細書中で用いる場合、半固体は、物質が、低剪断力の行使時には固体のように振舞うが、しかしある力閾値、いわゆる「降伏点」より上では、それは粘性流体のように振舞う、ということを意味する。液体であれ、半固体であれ、組成物は、単一層を表し得るし（すなわち溶液）、または 2 つ以上の相からなる。

10

【0024】

特定の一実施形態では、例えば組成物は、乳濁液の形態で存在する。本明細書中で用いる場合、乳濁液は、連続（あるいは外部または可干渉性）液体または半固体相内に分散（あるいは内部または乳化または不連続）液相を含む系である。2つの相は、混和性でない。O/W 乳濁液（水中油型乳濁液とも呼ばれる）では、水不混和性有機液相（これは、任意の特定の定義による「油」でなければならないというわけではない）は、水混和性連続相（実質的に水それ自体からなることも、そうでないこともある）中に分散される。乳濁液内で、O/W 乳濁液は、本発明を実行するために選択される。

10

【0025】

別の実施形態では、組成物は、マイクロエマルションの形態で存在する。マイクロエマルションは、親油性構成成分、親水性構成成分および両親媒性構成成分の、透明な、熱力学的に安定した、任意にアイソトロビックな混合物である。典型的には、「普通の」乳濁液の形成に通常は必要とされるような高エネルギー入力を必要とせずに、構成成分が互いに組み合わされ、混合される場合、マイクロエマルションは自発的に生じる。マイクロエマルションは、親水性相中に分散されるコロイド親油性相、または親油性相中にコロイド分散される親水性相を有し得る。分散相のサイズは、通常は、約 5 nm ~ 約 400 nm の範囲であり、最も多くの場合は約 200 nm より下である。本発明の好ましい実施形態のうちの 1 つでは、粒子サイズは、約 5 nm ~ 約 100 nm である。その流動学的特性の点から見て、マイクロエマルションは、液体またはゲルの形態、すなわち液体または半固体形態で存在し得る。好ましい一実施形態では、マイクロエマルションは液体形態で存在する。

20

【0026】

本発明によるマイクロエマルションに関しては、約 5 ~ 約 95 重量 % の SFA、さらには好ましくは約 10 ~ 約 80 重量 % の SFA を含む油相を用いるのが好ましく、油相の残りは、別の油、例えばイソプロピルミリストートである。水性構成成分の混入に関しては、組成物を処方するために、界面活性剤および任意に共界面活性剤、一般に既知のマイクロエマルションの構成物質が用いられ得る。

30

【0027】

組成物は、溶液として処方されても、マイクロエマルションまたは慣用的乳濁液として処方されても、意図される用途にかんがみて必要とされるような、または有用である任意のさらなる製薬上許容可能な成分を含有し得る。特定の実施形態では、例えば、特定の活性成分に関するより高い溶解度を達成するために、処方物の粘性または安定性を改質するために、あるいは活性成分の皮膚浸透性をさらに増強するために、付加的溶媒または共溶媒が組み入れられ得る。このような共溶媒は、もちろん、処方物の生理学的耐容性を保持するよう、種類、質および量で選択されるべきである。潜在的に適切な共溶媒としては、エタノール、アセトン、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、グリセロール、プロピレングリコール、ペンチレングリコール、ポリエチレングリコール、液体パラフィン、トリグリセリド油、ヒドロフルオロカーボン、例えば HFA-134a および / または HFA-227、および液体モノまたはジグリセリドが挙げられる。これらの中で、エタノールおよびペンチレングリコールが特に好ましい溶媒の 1 つである。相対的に少量のエタノー

40

50

ルが、SFAの可溶化特性を実質的に改質して、高濃度での多数の活性成分の混入を可能にし得る、ということが判明している。例えば、組成物は、約10重量%までのエタノール、または約5重量%までのエタノールを含み得る。送達されるべき具体的薬剤物質によって、約3重量%までという低濃度でさえ、エタノールは組成物中の非常に有用な添加物であり得る。ベンチレングリコールも、概して共溶媒として非常に有用であり、そして特に、その混入は、マイクロエマルションの処方物中で有益である、ということが判明している。

【0028】

さらに、組成物は、1つ以上の安定化剤、界面活性剤（特に、組成物が乳濁液またはマイクロエマルションの形態で存在する場合）、共界面活性剤（特に、それがマイクロエマルションの形態で存在する場合、）、着色剤、酸化防止剤（例えば、-トコフェロール）、増粘剤（粘度増大剤）および芳香剤を含み得る。

【0029】

界面活性剤が存在する場合、それは、例えば生理学的に許容可能なリン脂質（例えば、ホスファチジルコリン）；非イオン性界面活性剤、例えば脂肪アルコール、ペギル化グリセリド、ペギル化脂肪酸、ペギル化脂肪アルコール、ペギル化ソルビタン脂肪酸エステルおよびポロキサマー；陰イオン性界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウムおよびデオキシコール酸ナトリウムから選択され得る。

【0030】

組成物は、薬学的溶液、乳濁液およびマイクロエマルションの製造のための一般に既知の技法により調製され得る。それらの粘稠度および具体的用途によって、それらはボトル、噴霧ボトルまたはチューブ中で提示され得る。

【0031】

組成物内に混入される活性成分は、原則として、皮膚疾患または症状の防止、管理または治療のために有用である薬剤物質から選択され得る。

【0032】

具体的実施形態のうちの1つにおいて、活性成分は、貧水溶性である。特に、その水溶解度は、約1mg/mLより大きくない。別の好ましい実施形態では、水溶解度は、それぞれ、約0.1mg/mLより高くないか、または約10μg/mL以下である。相対的に小容積での有効用量の投与を可能にするため、このような活性成分を送達するために本発明は特に有用であって、これは、少なくとも部分的には、多数の貧水溶性薬剤物質に関する半フッ化アルカンの意外にも高い可溶化能力のためである。

【0033】

疑念を回避するために、本発明は貧水溶性薬剤物質に限定されない、と断言される。ある生物活性作用物質は実質的水溶解性を有するが、しかしSFAベースの担体中で処方されるのも有益であり得る、ということが判明している。

【0034】

活性成分は、皮膚疾患および症状、例えば乾癬、皮膚炎、紅斑、座瘡、光線性角化症、疣および酒さの防止のために、特に管理および治療のために有用な薬剤物質から選択され得る。本発明は、一般的に、皮膚の深部層に、すなわち生きている表皮、真皮に、および/または外皮系の一部であるとも理解され得る皮下組織に、種々の治療用の薬剤物質を送達するために有用であると思われる。皮膚への組成物の局所投与は、角質層への薬剤物質の送達、ならびに角質層を通した浸透およびこれらの深部皮膚層への活性薬剤物質の送達を生じ得る。皮膚疾患または症状は、角質層を、ならびに深部皮膚層のうちの1つ以上を冒し得る。したがって組成物は、生きている表皮、真皮および/または皮下組織にも影響を及ぼす疾患または症状の防止または処置のために用いられ得る。具体的実施形態のうちの1つにおいて、組成物は、乾癬の治療に用いられ、そして乾癬またはその症候を制御するために用いられ得る活性成分を混入する。このような活性成分は、例えば免疫抑制剤、例えばマクロライド免疫抑制剤であり得る。潜在的に適したマクロライト免疫抑制剤としては、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、タクロリムス、ピメクロリムス、リダ

10

20

30

40

50

フォロリムス、テムシロリムス、ゾタロリムスおよびシクロスボリンA；あるいはレチノイド、例えばレチノール、レチナール、トレチノイン、イソトレチノイン、アリトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン、タザロテン、ベキサロテンおよびアダパレンが挙げられる。タクロリムスは、この群における特に好ましい薬剤の1つである。タクロリムスは、本発明の組成物を用いて、皮膚の深部および生きている層に非常に有効に（すなわち、慣用的処方物を用いるより速く且つより深く）送達され得る、ということが本発明人等により判明している（実施例1参照）。

【0035】

実施例1で説明されるように、本発明の組成物は、皮膚の深部層に、活性成分、例えばマクロライド免疫抑制剤、例えばタクロリムスを有効に送達するために用いられ得る。例えば、薬剤の局所投与量の少なくとも約5%は、ほんの約30分以内に生きている表皮に送達され得る。組成物は、約30分以内に真皮に局所投与薬剤の少なくとも5%を送達するためにも用いられ得るし、あるいは投与用量の少なくとも約10%ということさえある。さらにまた、皮下組織への送達に関しては、組成物は、同一期間内にこの層に薬剤の局所投与量の少なくとも5%を送達するために用いられ得るし、あるいは10%以上ということさえある。

【0036】

それぞれの皮膚層の典型的厚みを考慮すると、組成物は、少なくとも約10μmの深さに、局所投与薬剤用量の少なくとも約15%を約30分以内に送達するために用いられ得る。他の実施形態では、用量の少なくとも約20%が、少なくとも約10μmの深さに送達される。組成物は、約30分以内に、100μm以上の深さに局所投与薬剤の少なくとも約10%を送達するためにも用いられ得る；あるいはそれぞれ少なくとも約15%または少なくとも約20%を送達するためにも用いられ得る。

【0037】

治療薬が罹患皮膚の深部層に浸透することが大きな重要性を有する別の治療適応症は、皮膚真菌症、例えば汗疱状白癬、カンジダ性外陰腫炎、および外皮のその他の真菌感染症である。関連して、本発明は、適切な局所的活性抗真菌薬、特にアゾール、例えばクロトリマゾール、ケトコナゾールまたはミコナゾール；あるいはアリルアミン、例えばテルビナフィン、ナフチフィンまたはブテナフィンを含むSFAベースの組成物を調製し、投与することにより用いられ得る。

【0038】

さらなる一実施形態では、処置されるべき疾患は、座瘡、例えば尋常性座瘡、またはその他の形態の座瘡様発疹である。この症例では、活性成分は、例えば、レチノイド、例えばレチノール、レチナール、トレチノイン、イソトレチノイン、アリトレチノイン、エトレチネート、アシトレチン、タザロテン、ベキサロテンおよびアダパレン；抗感染薬、例えばアジスロマイシン、エリスロマイシン、クリンダマイシンまたはミノサイクリン；あるいはスピロノラクトンから選択され得る。

【0039】

別の実施形態によれば、本発明は光線性角化症の処置に用いられるが、これは、厚い、鱗状のまたは外殻質の斑の存在により特徴化される皮膚の前悪性症である。この症例では、活性成分は、NSAID、例えばジクロフェナク、ケトプロフェンおよびフルルビプロフェンから、しかし5-フルオロウラシルおよびイミキモドからも選択され得る。

【0040】

さらに、本発明は、単純ヘルペス、帯状ヘルペスおよび水疱瘡といったような皮膚のウイルス感染症の処置に適している。この適応症に関しては、抗ウイルス化合物、例えばアシクロビル、ペンシクロビルまたはドコサノールが、SFAベースの処方物中に混入される。

【0041】

さらなる一実施形態では、本発明の組成物は、局所麻酔薬、例えばベンゾカイン、ブタムベン、ジブカイン、リドカイン、オキシブロカイン、プラモキシン、プロパラカイン

10

20

30

40

50

、プロキシメタカインおよびテトラカインを含む。このような組成物は、日焼け、またはその他の小熱傷、昆虫咬傷または刺傷のような症状により、あるいは外科的手法の準備において引き起こされる疼痛または搔痒を軽減するために用いられ得る。

【0042】

多数の皮膚疾患および症状は、炎症応答に関連した症候、例えばほとんどの型の皮膚炎、例えばアトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触性皮膚炎等を、それだけでなくある型の搔痒症、感染、アレルギー、連鎖状湿疹、乾性湿疹、苔癬状硬化症、扁平苔癬、円板状狼瘡、足のあかぎれ、慢性単純苔癬、ツタウルシ反応、円形脱毛症、連鎖状湿疹等も包含する。しばしばこれらの症状は、本発明に従って有益に処方され、投与され得る局所コルチコステロイドによる治療または症候制御を要する。SFAベースの組成物中に混入され得る適切なコルチコステロイドとしては、アムシノニド、二酢酸ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、吉草酸ヒドロコルチゾン、フランカルボン酸モメタゾン、ブレドニカルベートおよびトリアムシノロンアセトニドが挙げられる。

10

【0043】

以下の実施例により、本発明をさらに説明する。

【実施例1】

【0044】

F6H8および3.8重量%のエタノールを含む液体担体中にタクロリムスを溶解して、1mg/mLのタクロリムス濃度を有する透明溶液を得た。

20

【0045】

乳房整復術センターから、切除ヒト皮膚を入手した。皮膚試料を、等張塩化ナトリウム溶液で洗浄した。皮下脂肪層を除去した。直径20mmの円形片(3.14cm²)を打刻して、フィルターゲージで支持し、皮膚側がアクセプター液(PBS、pH7.4)と接触して存在するようにFRANZ分散細胞中に載せて、これを連続攪拌して、32℃に保持した。ガラス蓋をして、蒸発による損失を避けた。

【0046】

各皮膚試料上に(表皮側)、20μLの量のタクロリムス溶液を載せて、均一に広げた。それぞれ30分、300分または1,000分の試験時間後、試料上の残存タクロリムス溶液を収集して、皮膚試料を除去した。各検体から、直径6mmの3つの小パンチ生検(0.2827cm²)を得て、凍結した。マイナス40℃で、パンチ生検を、以下のように低温ミクロトーム処理した：

30

- 10μm厚の1枚の薄片(角質層に対応する)
- 各々20μmの4枚の薄片(生きている表皮に対応する)
- 各々40μmの5×5枚の薄片(真皮の5つの層に対応する)。

【0047】

すべての薄片および残りの断端を抽出して、HPLC-MSによりタクロリムスの量を決定した。さらに、アクセプター液、ならびに各試験後に角質層から除去した流体も、タクロリムスに関して分析した。3つの異なるドナーからの皮膚を用いて、三重反復実験で各試験を実施した。

40

【0048】

比較のために、市販のタクロリムス軟膏(プロトピック(登録商標)0.1%(Astellas Pharma)、20mg/皮膚試料およびFRANZ細胞)を用いた類似実験シリーズを実行した。

【0049】

その結果、関連皮膚層へのタクロリムスの浸透は、本発明による溶液の場合に明らかに優れている、ということが判明した。例えば、30分後に既に、投与用量の約9%が生きている表皮中に見出され、約12%が真皮の層中に見出された(図1参照)。比較のために、市販の処方物は、同一期間中に、用量の約2.5%を生きている表皮に送達したに過

50

ぎず、そして約5%を真皮に送達したに過ぎなかつた(図2参照)。1,000分後、真皮中の量は、本発明の溶液の場合では用量の約30%であつた(図1参照)が、しかし市販の調製物の場合には約12.5%に過ぎなかつた(図2参照)。すべての時間で、浸透深度は、本発明の組成物(図3参照)のほうが、市販製品(図4参照)より深かつた。

【実施例2】

【0050】

10mg/mLの濃度を有するF6H8中の放射能標識D,L--トコフェロールの溶液を調製し、切除ヒト皮膚を用いて、実施例1の手順で(下記のように2つの点で異なる)、実施例1と同様の一連の皮膚浸透実験に用いた。

【0051】

各皮膚試料に適用した処方物の量は、6mgであった。試験期間は、100分であった。試験期間後、皮膜ストリッピング法(20回剥ぎ取り)により、各試料の角質層を取り出した。しかしながら、生きている表皮および真皮の薄片は、-40でミクロトーム法により得た。

【0052】

比較のために、同一濃度のD,L--トコフェロールを混入した3つの薬局方軟膏処方物を調製し、試験した:「Unguentum emulsificans aquosum」(DAB)、「Basicreme」(DAC)および「Lanae alcoholum unguentum aquosum」(DAB)。

【0053】

その結果、SFAベースの処方物が、3つの慣用的処方物より高濃度のトコフェロールを生きている表皮中に生じるということを見出したのは意外であった(図5参照)。

【実施例3】

【0054】

実施例2の実験シリーズを同様に反復したが、しかしトコフェロールの代わりに、1mg/mLの濃度での活性成分として放射能標識ベタメタゾン-17,21-ジプロピオネートを用いた。別の相違は、当該薬剤のSFAベースの処方物が2.5重量%のエタノールを含有した、という点であった。

【0055】

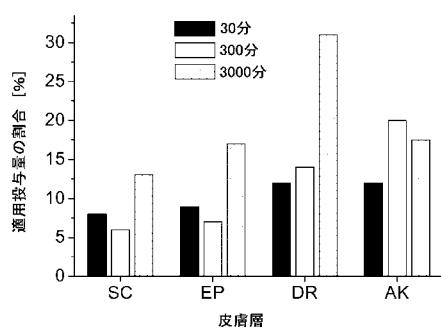
ここで、皮膚層中の薬剤濃度が、本発明のSFAベースの処方物の場合に最も高く、角質層と生きている表皮に関して試験書法物間の明白な差異を伴つたが、しかし真皮における弁別は多少低い、ということが判明した(図6参照)。

【実施例4】

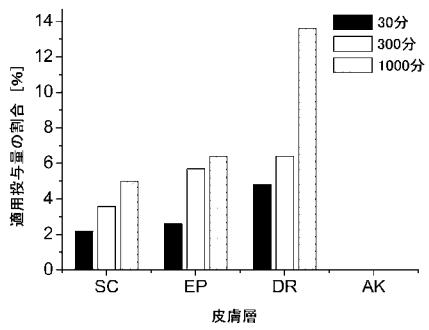
【0056】

タクロリムスを有するSFAベースのマイクロエマルションを調製した。基本的には、10mgのタクロリムスを、1.5mgのトウイーン(登録商標)80および2gのBrij(登録商標)30中に溶解した。次に、2gの1,2-ペンタンジオールを付加し、その後、0.3gのF6H8および0.7gのミリスチン酸イソプロピルを付加した。静かに攪拌後、4gの水を付加して、透明になるまで混合物を均質化した。

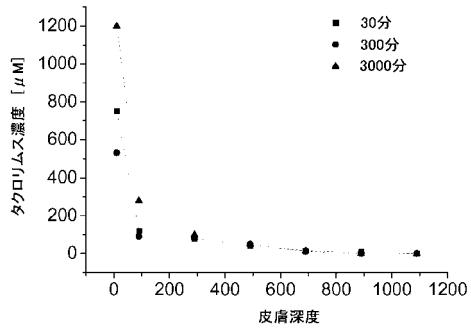
【図1】



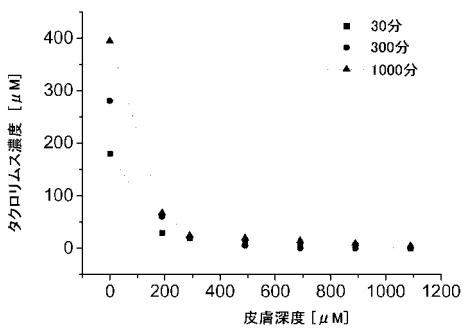
【図2】



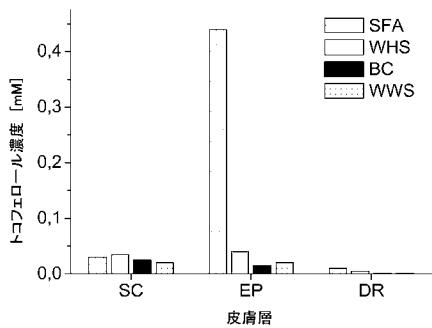
【図3】



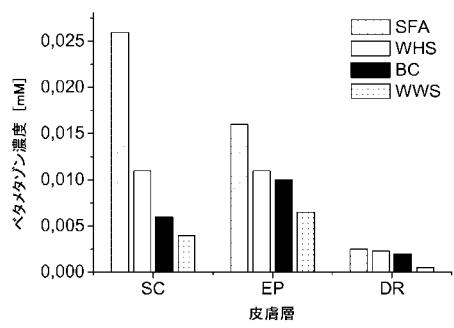
【図4】



【図5】



【図6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				
				International application No PCT/EP2012/059787
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/107 A61K47/06 A61K31/436 A61K31/573 A61P17/06 A61P17/10 A61P17/14 A61P17/12 A61P31/10 A61P31/04 A61K47/24 A61K9/00				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	Hendrik Hardung: "Semifluorierte und perfluorierte Verbindungen zur topischen und parenteralen Anwendung", Inauguraldissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau 18 August 2008 (2008-08-18), pages I-VII, 1-173, XP002660819, Freiburg im Breisgau Retrieved from the Internet: URL: http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/5682/pdf/Dissertation_Hardung.pdf [retrieved on 2011-10-10] cited in the application page 98, paragraph 4.1.4 - page 110, paragraph 4.2.2; figures 4-15, 4-16, 4-17; -/-			1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 27 November 2012		Date of mailing of the international search report 05/12/2012		
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Marttin, Emmeline		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/059787

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
L	tables 4-4 page 156, paragraph 5 - page 157 & Anonymous: Freiburger Dokumentenserver (FreiDok) , pages 1-2, XP002660820, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau Retrieved from the Internet: URL: http://www.freidok.uni-freiburg.de/volltexte/5682/ [retrieved on 2011-10-10] page 2, last line -----	
X	EP 0 670 159 A1 (HOECHST AG [DE]) 6 September 1995 (1995-09-06) page 2, lines 1-12 page 3, lines 19-24, 34-58 page 3, line 38 - page 4, line 1 Verbindungen 7 und 11; page 5; table 1 claims 1,3,6,9 -----	1-15
X	EP 0 965 329 A1 (MEINERT HASSO [DE]) 22 December 1999 (1999-12-22) cited in the application paragraphs [0006] - [0009], [0013], [0014], [0020] - [0022], [0030] - [0041]; claims -----	1-6,14, 15
X	US 2002/128527 A1 (MEINERT HASSO [DE]) 12 September 2002 (2002-09-12) paragraphs [0044] - [0045], [0052] - [0063]; claims 1,2,37,38 -----	1-6,10, 11,14,15
E	WO 2012/093113 A1 (NOVALIQ GMBH [DE]; THEISINGER BASTIAN [DE]; THEISINGER SONJA [DE]; GUE) 12 July 2012 (2012-07-12) page 1, paragraph 1 - paragraph 2 page 5, paragraph 4 - page 6, paragraph 3 page 9, lines 4-6 page 10, paragraph 1 - page 11, last paragraph; examples 1-12 -----	1-4,6, 14,15
3		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/059787

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0670159	A1 06-09-1995	DE 4405627 A1 EP 0670159 A1		24-08-1995 06-09-1995
EP 0965329	A1 22-12-1999	AT 188958 T AT 214270 T AT 214589 T CA 2232880 A1 CA 2473393 A1 CA 2473394 A1 DE 59604257 D1 DE 59608891 D1 DE 59608937 D1 EP 0859751 A1 EP 0965329 A1 EP 0965334 A1 ES 2144259 T3 ES 2174551 T3 ES 2174554 T3 JP 4731801 B2 JP 2000511157 A JP 2004035572 A JP 2004083593 A US 6262126 B1 US 2002128527 A1 WO 9712852 A1		15-02-2000 15-03-2002 15-04-2002 10-04-1997 10-04-1997 10-04-1997 24-02-2000 18-04-2002 25-04-2002 26-08-1998 22-12-1999 22-12-1999 01-06-2000 01-11-2002 01-11-2002 27-07-2011 29-08-2000 05-02-2004 18-03-2004 17-07-2001 12-09-2002 10-04-1997
US 2002128527	A1 12-09-2002	AT 188958 T AT 214270 T AT 214589 T CA 2232880 A1 CA 2473393 A1 CA 2473394 A1 DE 59604257 D1 DE 59608891 D1 DE 59608937 D1 EP 0859751 A1 EP 0965329 A1 EP 0965334 A1 ES 2144259 T3 ES 2174551 T3 ES 2174554 T3 JP 4731801 B2 JP 2000511157 A JP 2004035572 A JP 2004083593 A US 6262126 B1 US 2002128527 A1 WO 9712852 A1		15-02-2000 15-03-2002 15-04-2002 10-04-1997 10-04-1997 10-04-1997 24-02-2000 18-04-2002 25-04-2002 26-08-1998 22-12-1999 22-12-1999 01-06-2000 01-11-2002 01-11-2002 27-07-2011 29-08-2000 05-02-2004 18-03-2004 17-07-2001 12-09-2002 10-04-1997
WO 2012093113	A1 12-07-2012	NONE		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/07 (2006.01)	A 6 1 K 31/07	
A 6 1 K 31/11 (2006.01)	A 6 1 K 31/11	
A 6 1 K 31/203 (2006.01)	A 6 1 K 31/203	
A 6 1 K 31/232 (2006.01)	A 6 1 K 31/232	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

(72) 発明者 ゾンニヤ タイジンガー

ドイツ国 マンハイム 6 8 2 3 9 ツア ヴァルダウ 2 3

(72) 発明者 ディーター シェレー

スイス国 ラウフェン C H - 4 2 4 2 イム チャンボル 1 8

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA11 AA16 AA17 AA95 BB31 CC05 CC07 CC18 CC23

CC31 CC32 CC35 DD35N DD37E FF15 FF34

4C084 AA02 AA19 DA11 MA02 MA05 MA16 MA22 MA27 MA63 NA11

ZA891 ZA892 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZB321 ZB322

ZB331 ZB332 ZB351 ZB352 ZC232

4C086 AA01 AA10 BC17 BC43 CB05 DA29 EA02 EA04 EA12 EA13

GA04 GA08 MA08 MA09 MA10 MA16 MA22 MA27 MA63 NA11

ZA89 ZB08 ZB13 ZB32 ZB33 ZB35 ZC23

4C206 CA10 CB03 DA12 DA17 DA21 DB15 DB20 DB43 KA09 MA02

MA05 MA12 MA14 MA17 MA23 MA28 MA36 MA42 MA47 MA63

NA11 ZA89 ZB08 ZB11 ZB13 ZB32 ZB33 ZB35 ZC23