

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年2月10日(10.02.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/030540 A1

- (51) 国際特許分類:
A61L 26/00 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2021/028942
- (22) 国際出願日: 2021年8月4日(04.08.2021)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
PCT/JP2020/030050 2020年8月5日(05.08.2020) JP
- (71) 出願人: マルホ株式会社(MARUHO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番2号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 中村 有輝 (NAKAMURA Yuki);
〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番2号 マルホ株式会社内 Osaka (JP). 石亀 貴欣 (ISHIGAME Takayoshi); 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番2号 マルホ株式会社内 Osaka (JP). 山腰 航(YAMAKOSHI Wataru); 〒5310071 大阪府大阪市北区中津一丁目5番2号 マルホ株式会社内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人みのり特許事務所 (MINORI PATENT PROFESSION CORPORATION); 〒6040835 京都府京都市中京区御池通高倉西入高宮町200番地 千代田生命京都御池ビル8階 Kyoto (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
一 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: SKIN COMPOSITION

(54) 発明の名称: 皮膚用組成物

(57) Abstract: The present invention pertains to a film-forming skin composition that comprises (a1) an ethyl acrylate-methyl methacrylate-trimethylammonium chloride ethyl methacrylate copolymer and (a2) an ethyl acrylate-methyl methacrylate copolymer. A film formed from the composition according to the present invention has high waterproofness and/or high friction resistance. Meanwhile, this film can be easily washed off from the skin.

(57) 要約: 本発明は、(a1) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、及び(a2) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体を含む皮膚形成型皮膚用組成物に関する。本発明に係る組成物から形成された皮膚は、高い耐水性及び/又は高い耐摩擦性を有する一方、皮膚から洗い落としやすい。



WO 2022/030540 A1

明 細 書

発明の名称：皮膚用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、皮膜形成型組成物、具体的には皮膜形成型皮膚保護剤及び皮膜形成型皮膚外用剤に関する。

背景技術

[0002] 薄い皮膜を形成する液体絆創膏は、皮膚バリア機能が低下した症状（さかむけ、すりきず、ひび割れ等）に効果があるとされ、水仕事等から皮膚を保護する目的で市販されている。しかし、皮膜には、高い耐水性や高い耐摩擦性が望まれる一方、皮膚から洗い落としやすい（洗浄性が高い）ことが望まれる。これは、皮膜が洗い落としにくいと、副作用が生じたとき、速やかに皮膚から除去できない（その結果、速やかに投与を中止できない）、及び、古い皮膜が残ったままになりやすいため、その上に形成された新しい皮膜に含まれる薬効成分の皮膚透過量が低下する、といった問題が生じるためである。

[0003] 特許文献1及び2には、手指全体に塗布すると柔軟な被膜を形成し、しかも速乾性、皮膚への密着性に優れ、使用後はアルカリ性溶液により洗い流せる手指用外用剤が開示されている。特許文献3には、薄く透明な皮膜を形成でき、使用感がよく、耐水性に優れ、しかもアルカリ石鹼による洗浄が容易な被膜型皮膚保護剤が開示されている。しかし、特許文献1～3に開示された組成物はいずれも、使用後に皮膜を水（あるいはお湯）で簡単に洗い流すことができないという問題を有する。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：特開2011-126796号公報

特許文献2：特開2011-126797号公報

特許文献3：特開平5-32535号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、高い耐水性及び／又は高い耐摩擦性を有する一方、優れた洗浄性を有する（皮膚から洗い落としやすい）皮膜を形成することができる皮膜形成型皮膚用組成物、具体的には皮膜形成型皮膚保護剤及び皮膜形成型皮膚外用剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するために検討を重ねた結果、特定のポリマーを組み合わせることによって、前記課題を解決できることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は以下の〔1〕～〔10〕に関する。

〔1〕以下の2種類のポリマー：

（a1）アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、及び

（a2）アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体
を含有する、皮膜形成型皮膚用組成物。

〔2〕薬効成分としてプロプラノロール又は薬学的に許容されるその塩を含有する、〔1〕に記載の組成物。

〔3〕血管腫の治療に用いられる、〔2〕に記載の組成物。

〔4〕乳幼児の血管腫の治療に用いられる、〔2〕又は〔3〕に記載の組成物。

〔5〕ポリマー（a1）とポリマー（a2）の重量比が、8：2～2：8の範囲内である、〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の組成物。

〔6〕さらに、組成物の全量（ただし、組成物がエアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対して36重量%以上の水を含む、〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の組成物。

〔7〕さらに、界面活性剤を含む、〔1〕～〔6〕のいずれか1つに記載の組成物。

[8] 前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤及び／又は両性界面活性剤である、[7] に記載の組成物。

[9] さらに、常温で液状のエステル化合物、常温で液状の芳香族アルコール、中極性の固形エステル化合物、及びテルペン類からなる群より選択される、1種又は複数の可塑剤を含有する、[1] ～ [8] のいずれか1つに記載の組成物。

[1 0] 実質的に低級一価アルコールを含有しない、請求項1～9のいずれか1つに記載の組成物。

発明の効果

[0008] 本発明の組成物から形成された皮膜は、高い耐水性及び／又は高い耐摩擦性を有する一方、優れた洗浄性を有する。本発明の組成物は、皮膜形成型皮膚保護剤及び皮膜形成型皮膚外用剤として使用することができる。

発明を実施するための形態

[0009] 本発明の組成物は、特定の2種類のポリマーの組み合わせを含有することを特徴とする。本発明の組成物は、具体的には、皮膜形成型皮膚保護剤及び皮膜形成型皮膚外用剤として利用できる。

[0010] 皮膜形成型皮膚保護剤（薬効成分を含まない）は、皮膚上に噴霧又は塗布することにより薄い皮膜を形成し、皮膚を効果的に保護することが可能で、主婦湿疹に代表される手湿疹、皮脂欠乏症、アトピー性皮膚炎等の皮膚疾患の予防や治療に利用できる。

一方、皮膜形成型皮膚外用剤（薬効成分を含む）は、皮膚上に噴霧又は塗布することにより皮膜を形成し、効果的に薬効成分を皮膚に送達可能である。また、爪や爪周囲の皮膚、粘膜に塗布した際も同様の効果が期待できる。

[0011] 本発明で用いる2種類のポリマーは、

(a 1) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、及び

(a 2) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体である。

ポリマー (a 1) とポリマー (a 2) の重量比は、8 : 2 ~ 2 : 8 が好ましく、8 : 2 ~ 5 : 5 がより好ましく、8 : 2 ~ 6 : 4 が特に好ましく、8 : 2 ~ 7 : 3 がさらに好ましい。

[0012] アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 (a 1) の平均分子量(Mw)は、10,000 ~ 100,000の範囲が好ましく、20,000 ~ 50,000の範囲がより好ましい。ポリマー (a 1) の市販品の例として、オイドラギット(EUDRAGIT^(登録商標))RSタイプ及びオイドラギットRLタイプ (いずれもエボニック・ジャパン株式会社) が挙げられる。

オイドラギットRSタイプは、構成成分の組成比が1 : 2 : 0.1のアクリル酸系ポリマーである。平均分子量(Mw)が約32,000であり、pHに関わらず水に不溶である。オイドラギットRSタイプは、例えば、オイドラギットRS100、オイドラギットRSPO、オイドラギットRS30D (アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 (組成比1 : 2 : 0.1) を30重量%含有する水性懸濁液) として入手可能である。

オイドラギットRLタイプは、構成成分の組成比が1 : 2 : 0.2のアクリル酸系ポリマーである。平均分子量(Mw)が約32,000であり、pHに関わらず水に不溶である。オイドラギットRLタイプは、オイドラギットRL100、オイドラギットRLPO、オイドラギットRL30D (アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 (組成比1 : 2 : 0.2) を30重量%含有する水性懸濁液) として入手可能である。

[0013] アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体 (a 2) の平均分子量(Mw)は、100,000 ~ 1,500,000の範囲が好ましく、500,000 ~ 1,000,000の範囲がより好ましい、ポリマー (a 2) の市販品の例として、オイドラギットNEタイプ (エボニック・ジャパン株式会社) が挙げられる。オイドラギットNEタイプは、構成成分の組成比が2 : 1

のアクリル酸系ポリマーである。平均分子量(Mw)が約750,000であり、pHに関わらず水に不溶である。オイドラギットNEタイプは、例えば、オイドラギットNE30D（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体（組成比2：1）を30重量%含有する水性懸濁液）として入手可能である。

[0014] 本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する前記ポリマーの含有量（合計含有量）は、2重量%以上、3重量%以上、あるいは4重量%以上が適切である。例えば、6～35重量%が好ましく、10～30重量%がより好ましく、12～20重量%が特に好ましい。なお、本発明の組成物は耐水性に優れるため、特にシリコン系ポリマーを含まなくてもよい。

[0015] 皮膜形成型組成物は、速乾性を高めるため、エタノール、イソプロパノール等の低級一価アルコールを含有することが多いが、本発明の組成物は、低級一価アルコール（炭素数1～3の一価アルコール、例えばエタノール、イソプロパノール等）を含まなくても、速乾性にすぐれ、皮膜を速やかに形成できる。本発明の組成物は、低級一価アルコールを含んでもよいが、その含有量は、組成物全量に対して10重量%以下が好ましく、7重量%以下がより好ましく、5重量%以下が特に好ましく、3重量%以下がさらに好ましい。

本発明の好ましい実施形態は、低級一価アルコールを実質的に含まない組成物である。実質的に含まないとは、製造工程で意図的に低級一価アルコールを添加していないことを意味する。すなわち、低級一価アルコールを実質的に含まない組成物における、低級一価アルコール含有率は通常0重量%であり、ごくわずかに混入することがあったとしても、含有率は1重量%未満（より好ましくは0.5重量%未満）である。

[0016] 通常、皮膜形成型組成物では、上記速乾性の向上に加えて、皮膜形成成分であるポリマーを溶解させるために、エタノール、イソプロパノール等の低級一価アルコールが使用される。しかし、手湿疹やアトピー性皮膚炎等のバ

リア機能が低下した皮膚疾患や、成人よりも皮膚が薄い乳幼児の疾患の治療に用いる場合、皮膚乾燥や刺激感のある低級一価アルコールは含まないことが好ましい。本発明は、低級一価アルコールを実質的に含有しない組成物を提供できるため、皮膚への安全性が高く、手湿疹やアトピー性皮膚炎、乳幼児の疾患を治療するのに適した組成物を提供できる。

[0017] 本発明の組成物は、少なくとも1種の界面活性剤（乳化剤）を含むことが好ましい。界面活性剤を組成物に添加することによって、皮膜の洗浄後の後残りを低減すること、及び／又は、皮膜の視認性を向上させることができる。皮膜の視認性を高めることにより、洗浄後に皮膜が除去されたか否かの確認が容易となる。前記界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤からなる群より選択される。非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤がより好ましく、非イオン性界面活性剤が特に好ましい。組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する界面活性剤の含有量は、0.1～5重量%が好ましく、0.3～4重量%がより好ましく、0.5～3重量%が特に好ましい。適切な組成物として、例えば、0.8重量%以上又は1重量%以上の界面活性剤を含む組成物が挙げられる。界面活性剤は、1種のみを使用しても、複数種を併せて使用してもよい。

[0018] 前記非イオン性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、ポリオキシエチレンオクチルドデシルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルキルエーテル；ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油；ステアリン酸ポリオキシシル；モノステアリン酸グリセリル、自己乳化型モノステアリン酸グリセリル、モノイソステアリン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、ミリスチン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、トリイソオクタン酸グリセリル等のグリセリン脂肪酸エステル；ラウリン酸ジグリセリル、ステアリン酸ジグリセリル、オレイン酸ジグリセリル等のジグリセリン脂肪酸エステル；モノラウリン酸デカグリセリル等のポリグリセリン脂肪酸エス

テル；モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル等のポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル；モノパルミチン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、ヤシ油脂肪酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン等のソルビタン脂肪酸エステル；モノラウリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコール等のポリエチレングリコール脂肪酸エステル；トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンヤシ油脂肪酸ソルビタン等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、トリステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンヤシ油脂肪酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリエチレングリコール、モノラウリン酸デカグリセリル、モノオレイン酸ジグリセリル、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリルが好ましい。

[0019] 前記陽イオン性界面活性剤の具体例としては、例えば、セチルトリメチルアンモニウムクロリド、ラウリルジメチルベンジルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、ジオクタデシルジメチルアンモニウムクロリド等が挙げられる。

[0020] 前記陰イオン性界面活性剤としては、例えばアルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ヤシアルコールエトキシ硫酸ナトリウム、 α -オレフィンスルホン酸ナトリウム、乳化セトステアリルアルコール、ラウロイルサルコシンナトリウム、ミリスチン酸カリウム等が挙げられる。

[0021] 前記両性界面活性剤としては、例えば、N-アルキル-N, N-ジメチルアンモニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、ヤシ油脂肪酸アミドプロピルジメチルアミノ酢酸ベタイン、イミダゾリン型両性界面活性剤等が挙げられる。

[0022] 本発明の組成物は、可塑剤を含んでもよい。可塑剤としては、常温（25

℃；以下同じ）で液状のエステル化合物、常温で液状の芳香族アルコール、中極性の固形エステル化合物、及びテルペン類が挙げられる。これらは1種のみを使用しても、複数種を併せて使用してもよい。このような可塑剤を使用することにより、皮膜形成時間が短くなる（すなわち、速乾性が向上する）。

[0023] 前記常温で液状のエステル化合物の好ましい例として、クエン酸トリエチル、トリアセチン、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル及び中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、トリスオクタン酸グリセリル及びトリ(カプリル・カプリン酸)グリセリルなど）が挙げられる。

セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル及び中鎖脂肪酸トリグリセリドから選択される、常温で液状の脂肪酸エステルがより好ましく、この中でも、セバシン酸ジエチル及びアジピン酸ジイソプロピルがさらに好ましく、アジピン酸ジイソプロピルが特に好ましい。

[0024] 前記常温で液状の芳香族アルコールの好ましい例として、サリチル酸エチレングリコール及びフェノキシエタノールが挙げられ、特に、フェノキシエタノールが好ましい。

[0025] 前記中極性の固形エステル化合物としては、リン脂質（例えばレシチン、特に水素添加レシチン）及びパラオキシ安息香酸エステル等の常温で固体のエステル化合物が挙げられる。本明細書において、中極性とは、有機概念図による α 値が 35° ～ 55° であることを意味する。前記有機概念図とは、藤田穆により提案されたものであり、その詳細は、“Pharmaceutical Bulletin”，1954，vol. 2，2，pp. 163-173；「化学の領域」，1957，vol. 11，10，pp. 719-725；「フレグランスジャーナル」，1981，vol. 50，pp. 79-82などで説明されている。即ち、全ての有機化合物の根源をメタン（ CH_4 ）とし、他の化合物は全てメタンの誘導体とみなして、その

炭素数、置換基、変態部、環などにそれぞれ一定の数値を設定し、そのスコアを加算して有機性値及び無機性値を求める。この値を、有機性値をX軸、無機性値をY軸にとった図上にプロットした際の傾き、その角度が α 値である。

- [0026] 常温で液状のエステル化合物の併用例としては、中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、トリスオクタン酸グリセリル及びトリ(カプリル・カプリン酸)グリセリルなど）と、クエン酸トリエチル、トリアセチン、フタル酸ジブチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル又はアジピン酸ジイソプロピルとの組合せが挙げられる。
- [0027] 常温で液状のエステル化合物と常温で液状の芳香族アルコールとの併用例としては、中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、トリスオクタン酸グリセリル及びトリ(カプリル・カプリン酸)グリセリルなど）と、サリチル酸エチレングリコール又はフェノキシエタノールとの組合せが挙げられる。
- [0028] テルペン類の好ましい例としては、リモネン及びメントールが挙げられる。
- [0029] 本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する可塑剤の含有量は、0.5重量%以上又は1重量%以上でもよく、例えば、1.3～35重量%が好ましく、1.5～20重量%がより好ましく、1.7～12重量%が特に好ましく、2～8重量%がさらに好ましい。可塑剤の量が1.3重量%より少ないと皮膜形成性や耐水性が低下し、35重量%より多くなると、皮膜がべたつきやすくなるため好ましくない。
- [0030] 本発明の組成物は、水を含むことができる。本発明で用いる水は、特に精製水であることが好ましい。本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する水の含有量は、36重量%以上が好ましく、50重量%以上がより好ましい。より具体的には、36～92重量%が好ましく、43～89重量%がより好ましく、50～87重量%が特に好ましく、64～85重量%がさらに好ましい。水を多量に（36重量%以上）含む組成物は、さっぱりとした使用感を呈する。なお、オイドラギットRS30

D、RL30D、及びNE30Dは、いずれもアクリル系ポリマーを30重量%含有する水性懸濁液として提供されている。これらの水性懸濁液中に含まれる水（水性懸濁液の70重量%に相当）も本発明で用いる水に該当する。

[0031] 本発明の組成物は、皮膜のてかりを抑えるために、例えば、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、タルク、及び炭酸カルシウムから選択される1種以上の物質を含有することができる。本発明の組成物の全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対するこれらの物質の含有量は、0.8～3重量%が好ましく、1～3重量%が特に好ましい。

[0032] 本発明の組成物は、上記成分の他に、pH調節剤を含有することができる。前記pH調節剤の例としては、リン酸塩、クエン酸塩、水酸化物、塩酸等が挙げられる。前記pH調節剤は、一種のみを用いてもよく、複数を併用してもよい。本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対するpH調節剤の含有量は、0.01～1重量%が好ましく、0.1～0.5重量%が特に好ましい。

特に、組成物のpHが4以上であると、皮膜の耐水性が向上するため好ましい。好ましいpHの範囲は、5～9であり、より好ましくは、6～8である。

[0033] 本発明の組成物は、さらに、増粘剤（例えば、疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース [別名：ヒドロキシプロピルメチルセルロースステアロキシエーテル]、ゼラチン、ポリオキシエチレングリコール等）、保存剤（例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノキシエタノール等）、安定化剤（例えば、ジブチルヒドロキシルエン、クエン酸ナトリウム、クエン酸、アスコルビン酸、マンニトール、ソルビン酸、ソルビトール、エデト酸ナトリウム、シクロデキストリン類等）などの添加剤を含むことができる。本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する前記各添加剤の含有量は、それぞれ0.01～2重量%が好ましく、0.05～1重量%がより好ましく

、前記各添加剤の含有量の合計は5重量%以下が好ましく、4重量%以下がより好ましく、3重量%以下が特に好ましい。

[0034] 本発明の組成物は、例えば、アトピー性皮膚炎に代表されるような慢性皮膚疾患をはじめ、各種皮膚疾患の治療に有効な薬効成分を含有することができる。

前記薬効成分としては、例えば、以下の成分が挙げられるが、これらに限定されない。

・ヒドロコルチゾン、デキサメサゾン、クロベタゾール17-プロピオネート、デキサメサゾン17-バレレート、フルオシノニド、ハルシノニド、アムシノニド、ジフルプレドナート、及びベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル等のステロイド系抗炎症薬；

・インドメタシン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、フェルビナク、ピロキシカム、イブプロフェンピコノール、ベンザダック、フルフェナム酸ブチル、及びブフェキサマック等の非ステロイド系抗炎症薬；

・ラノコナゾール、トルナフテート、クロトリマゾール、ビフォナゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸ケトコナゾール、硝酸オモコナゾール、硝酸オキシコナゾール、エキサラミド、トリシクラート、及びシッカニン等の抗真菌薬；

・オゼノキサシン、及びクリンダマイシン等の抗菌薬；

・ケトチフェン、アゼラスチン及びそれらの塩、マレイン酸クロムフェニラミン、オキサイトミド、トラニラスト、及びクロモグリコール酸ナトリウム等の抗アレルギー薬；

・リドカイン、及びプロピトカイン等の局所麻酔薬；

・アシクロビル、バラシクロビル、ファミシクロビル、アメナメビル、ビダラビン等及びそれらの塩等の抗ウィルス薬；

・ヘパリン類似物質、ヒアルロン酸、及び尿素等の保湿薬；

・線維芽細胞増殖因子、及びブクラデシンナトリウム等の創傷治療薬；

・過酸化ベンゾイル、及びアダパレン等のざ瘡治療薬；

- ・ マキサカルシトール等の尋常性乾癬等角化症治療薬；
- ・ β 遮断薬等の不整脈、高血圧、心筋梗塞、狭心症、片頭痛、血管腫治療薬；
- ・ サリチル酸、モノ・トリクロロ酢酸、グルタルアルデヒド、フェノール、タカルシトール、カルシポトリオール、マキサカルシトール、カルシトリオール、アルファカルシドール、エルデカルシトール、ブレオマイシン、5-FU、ポドフィリン、レチノイド、ヨクイニンエキス、イミキモド、シメチジン、インターフェロン等の尋常性疣贅治療薬；
- ・ アシクロビル、バラシクロビル、ファミシクロビル、アメナメビル、ピダラビン、プレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミン、ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液、トラマドール、トラマドール・アセトアミノフェン、フェンタニル、オキシコドン、ブプレノルフィン、メキシレチン、エパルレスタット、モルヒネ等の帯状疱疹後神経痛治療薬。

[0035] β 遮断薬としては、例えば、アセプトロール、ベタキソロール、カルテオロール、カルベジロール、ラベタロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロプラノロールを挙げることができる。このような β 遮断薬を含む本発明の組成物は、不整脈、高血圧、片頭痛、及び血管腫等の治療薬として用いることができる。

[0036] β 遮断薬を用いる場合、本発明に係る組成物は、血管腫（特に乳幼児の血管腫）の治療に用いることができ、例えば、毛細血管腫や類上皮血管腫、類洞血管腫、紡錘細胞血管腫、房状血管腫（tufted angioma）、血管内皮腫（すなわちカポジ様血管内皮腫）、フォンヒッペルーリングダウ症候群における血管腫、ブルタヴィーユ病における線維血管腫および血管脂肪腫、化膿性肉芽腫、血管肉腫、例えばカポジ肉腫、増殖性の動静脈奇形、腫瘍に関連した血管増殖を含んでなる群から選択される血管腫瘍（ただし、これらに限定されない）を治療するために用いることができる。本発明の組成物を血管腫の治療に用いる場合は、増殖期に用いるのが好適である。

- [0037] 本発明の組成物の好ましい一例として、プロプラノロール又は薬学的に許容されるその塩を含む組成物が挙げられる。薬学的に許容される塩としては、塩酸、臭酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸から形成される塩、又は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、リンゴ酸、マロン酸、琥珀酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、アンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸から形成される塩が挙げられる。特にプロプラノロール塩酸塩（塩酸プロプラノロール）を含む組成物が好ましい。プロプラノロール又は薬学的に許容されるその塩（特に、プロプラノロール塩酸塩）を含む本発明の組成物の好ましい適応症として、血管腫（例えば、乳幼児の血管腫）が挙げられる。
- [0038] 本発明に係る組成物は、高い耐水性及び／又は高い耐摩擦性を有するだけでなく、優れた洗浄性を有することから、皮膜に含まれる薬効成分による副作用が生じた場合には、皮膜を速やかに皮膚から除去することによって、薬効成分の使用を中断することができる。そのため、本発明の組成物は、高い安全性が求められる乳幼児の疾患治療薬として特に好適である。
- [0039] 本発明に係る組成物は、これに限定されないが、液剤、ローション剤、ゲル剤、クリーム剤、エアゾール剤等の形態で用いることができる。
- [0040] 本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する薬効成分の含有量は、0.01～5重量%が好ましく、0.1～1重量%がより好ましく、0.1～0.5重量%が特に好ましい。
- [0041] 本発明の組成物は、前述したポリマー、薬効成分、可塑剤、界面活性剤、軽質無水ケイ酸、酸化チタン、タルク、炭酸カルシウム、pH調節剤、添加剤、水以外の他の成分を含んでもよいが、本発明の組成物全量（ただし、エアゾール剤の場合は噴射剤を除く）に対する他の成分の含有量は、合計で5重量%以下が好ましく、3重量%以下がより好ましく、1重量%以下が特に好ましい。
- [0042] 本発明の組成物は、噴射剤を含有するエアゾール剤であってもよい。噴射

剤として、例えば、ジメチルエーテル（DME）、又はDMEと液化天然ガス（LPG）の混合物が挙げられる。噴射剤のより好ましい例として、DMEが挙げられる。

本発明のエアゾール剤中の噴射剤の含有量は、噴射剤を除いた組成物100重量部に対して、30～50重量部が好ましく、35～50重量部がより好ましく、40～46重量部が特に好ましい。

[0043] 本発明に係る組成物の皮膚への塗布量・塗布頻度は、皮膚の症状、組成物中の薬物の濃度、患者の年齢等に応じて適宜調節すればよい。通常、1日1回～数回の塗布が適切である。

[0044] なお、先行する段落で、本発明の組成物に使用される必須成分及び任意成分の好ましい化合物名を記載してきたが、本発明の組成物には、これらを任意に組み合わせて得られる組成物及び各成分の濃度範囲を任意に組み合わせて得られる組成物も含まれる。また、前記の濃度等の数値範囲も任意に組み合わせ可能であり、数値範囲が複数記載されている場合、各数値範囲の上限値又は下限値も任意に組み合わせ可能である。

[0045] 以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

<使用したポリマー>

(a1) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体（構成成分の組成比は1：2：0.1 平均分子量(Mw)：約32,000 pHに関わらず水に不溶)

(a2) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体（構成成分の組成比は2：1 平均分子量(Mw)：約750,000 pHに関わらず水に不溶)

[0046] <使用した可塑剤>

アジピン酸ジイソプロピル（DID）、クエン酸トリエチル、トリアセチン、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、サリチル酸エチレングリコール、フェノキシエタノール

<使用した界面活性剤>

ポリオキシエチレン硬化ひまし油 (NIKKOL HCO-60)

トリステアリン酸ポリオキシエチレン(20)ソルビタン (NIKKOL TS-30V、ポリソルベート65/PS65)

ポリオキシエチレンラウリルエーテル (4,2E,0) (NIKKOL BL-4,2)

ポリオキシエチレンヤシ油脂肪酸ソルビタン (20E,0) (NIKKOL TL-10)

モノオレイン酸ポリエチレングリコール (10E,0.) (NIKKOL MYO-10V)

モノラウリン酸デカグリセリル (NIKKOL Decaglyn 1-L)

モノオレイン酸ジグリセリル (NIKKOL DGM0-90V)

モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル (PEG-5) (NIKKOL TMGS-5V)

モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリル (PEG-15) (NIKKOL TMGS-15V)

ラウロイルサルコシナトリウム (NIKKOL サルコシネート LN)

ミリスチン酸カリウム (ノンサールMK-1)

ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン (NIKKOL AM-301)

ヤシ油脂肪酸アミドプロピルジメチルアミノ酢酸ベタイン (NIKKOL AM-313 0N)

<使用した増粘剤>

疎水化ヒドロキシプロピルメチルセルロース (疎水化HPMC)

<使用した薬効成分>

プロプラノロール塩酸塩

[0047] <調製方法>

各ポリマー及び精製水を秤取し、及び任意で、可塑剤/界面活性剤/増粘剤/薬効成分を加え、均一になるまで攪拌した。各製剤例(製剤例1~58)の組成は、表2, 4~11に示す通りである(表中の各成分の数値は重量%を示す)。表に示すポリマー及び界面活性剤の含有量は、固形分の含有量であり、表に示す精製水の含有量は、ポリマー及び/又は界面活性剤の水性

懸濁液（水分散液）又は水溶液を用いた場合は、水性懸濁液又は水溶液中に含まれる水と、添加した精製水の合計量である。

[0048] [実施例1]

製剤15 μ Lを各パネルーの手の甲に直径約25mmサイズに塗り広げて、皮膜を形成し、皮膜の視認性について評価した。

また、皮膜が完全に乾燥した後、37 $^{\circ}$ Cのお湯に手を30秒間浸漬し、お湯から手を出した後、皮膜を2分間擦り、下記の洗浄性2項目をそれぞれ評価して、スコア化した（洗浄性及び視認性のいずれも、パネルーは14名）。表2に示す合計スコアは、各スコアの数値とそのスコアの判定人数とを掛けて得られる値を合計したものである。

[0049] [表1]

表1

項目		スコア			
		1	2	3	4
洗浄性	洗浄時間	1分30秒以上	1分～1分30秒	30秒～1分	30秒以下
	皮膜の後残り	7割以上残っている	3割～7割残っている	3割以下残っている	残りなし
視認性		ほとんど見えない	やや見えにくい	やや見えやすい	見えやすい

[表2]

表2

	製剤例1	製剤例2	製剤例3	製剤例4
ポリマー(a1)	14.4	7.2	7.2	7.2
ポリマー(a2)	-	7.2	7.2	7.2
DID	5	5	5	5
HCO-60	2	-	1	2
精製水	78.6	80.6	79.6	78.6
全量	100	100	100	100
評価項目				
洗浄時間の合計スコア	22	35	33	34
皮膜の後残りの合計スコア	35	46	49	51
視認性の合計スコア	35	20	34	36

[0050] 表2に示すように、ポリマーとしてポリマー(a1)のみを使用した製剤例1と比べて、ポリマー(a1)と(a2)を混合した製剤例2~4は、洗浄時間がより短く、後残りがより少ない結果となった。また、製剤例2~4を比較したところ、後残りについては、界面活性剤(HCO-60)を添加したほうが、より少なかった。特に界面活性剤の濃度が高い製剤例4では、パネラー14人のうち11人が、後残りなし(スコア4)と評価した。視認性については、界面活性剤の濃度に依存して、視認性が高まることが確認された。他方、製剤例2~4を用いてプレパレート上に形成した皮膜は、水に10分間浸潤しても、剥がれず、高い耐水性を示すことから、本発明により、高い耐水性と高い洗浄性の両方を有する皮膜が形成できることが確認された。

[0051] [実施例2]

ポリマー(a1)と(a2)の混合割合を、9:1、8:2、7:3、6:4とした製剤(製剤例5~8)を調製し、それらの洗浄性を、ポリマー(a1)と(a2)の混合割合が5:5の製剤例9の洗浄性と比較した。比較基準として採用した製剤例9は、実施例1において高い洗浄性を示すことが

確認された製剤例4に、薬効成分及び増粘剤を加えたものであり、製剤例4と同様の高い洗浄性を示す。

[0052] <洗浄性の評価方法>

製剤15 μ Lを各パネラーの手の甲に直径約25 mmサイズに塗り広げ、5分以上乾燥した。

皮膜が乾燥した後、身体用の拭き取りシートを用いて、30秒間優しくこすり、以下の基準で評価してスコア化した（n=4）。

[0053] [表3]

表3

項目	スコア			
	1	2	3	4
製剤例9との 洗浄性の比較	劣る	やや劣る	同等	優れている

[0054] 各製剤例の組成と各パネラーによる評価を以下の表に示す。

[表4]

表4

	製剤例5	製剤例6	製剤例7	製剤例8	製剤例9
プロプラノロール塩酸塩	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17
ポリマー(a1)	13	11.5	10.1	8.6	7.2
ポリマー(a2)	1.4	2.9	4.3	5.8	7.2
疎水化HPMC	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
DiD	5	5	5	5	5
PS65	2	2	2	2	2
精製水	77.53	77.53	77.53	77.53	77.53
全量	100	100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比	9:1	8:2	7:3	6:4	5:5
各パネルーによるスコア					
パネルー1	3	3	3	3	-
パネルー2	2	2	3	3	-
パネルー3	2	3	3	3	-
パネルー4	2	3	3	3	-

[0055] 表4に示すように、ポリマー(a1)及び(a2)の比が9:1の製剤(製剤例5)の洗浄性は、製剤例9ほど高くはなかったが、求められる洗浄性の基準は満たしていた。ポリマー(a1)及び(a2)の比が8:2の製剤(製剤例6)では、製剤例5よりも高い洗浄性が観察され、ポリマー(a1)及び(a2)の比が7:3の製剤(製剤例7)及び6:4の製剤例(製剤例8)は、5:5の製剤例9と同等の洗浄性を示した。

[0056] [実施例3]

ポリマーとして、ポリマー(a1)のみ、又はポリマー(a1)と(a2)を7:3もしくは5:5の割合で含む製剤を調製し、以下の基準で耐摩擦性を評価した。

<耐摩擦性の評価>

スライドガラスの質量(A)を測定する。

製剤100 μ Lを、へらを用いてスライドガラスの全面に均一に塗布し、

30℃に設定したミニジェットオーブンで5分間乾燥させる。その後、ミニジェットオーブンからスライドガラスを取り出し、その質量（B）を測定する。次に、スライドガラスの製剤塗布面に乾いたペーパータオルを載せ、その上から100gの重りを載せて、スライドガラス全体に均一に力がかかるように20回拭き取った後、スライドガラスの質量（C）を測定する。以下の式により、各質量から拭き取り後の製剤残存率を算出する。試験を3回繰り返し、製剤残存率の平均値及び標準偏差を求める。

[数1]

$$\text{製剤残存率} = \frac{(C)-(A)}{(B)-(A)} \times 100$$

[0057] 各製剤の組成と耐摩擦性の評価を表5に示す。

[表5]

表5

	製剤例10	製剤例11	製剤例12
ポリマー(a1)	14.4	10.1	7.2
ポリマー(a2)	-	4.3	7.2
疎水化HPMC	0.9	0.9	0.9
DID	5	5	5
PS65	2	2	2
精製水	77.7	77.7	77.7
全量	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比	10:0	7:3	5:5
耐摩擦性の評価結果			
平均製剤残存率(%)	95.4	99.7	99.7
相対標準偏差(%)	1.9	0.7	0.5

[0058] 表5に示すように、ポリマー（a1）を単独で含む製剤（製剤例10）と比べて、ポリマー（a1）と（a2）を7：3で含む製剤（製剤例11）及び5：5で含む製剤（製剤例12）は、高い耐摩擦性を示した。このことか

ら、ポリマー（a 1）と（a 2）を含む組成物が、洗浄性に優れる一方、摩擦に対しては高い抵抗性を示し、皮膚から取れにくいことが確認された。

[0059] [実施例 4]

可塑剤（D I D）の量を変更した製剤を調製し、実施例 2 に記載の洗浄性の評価方法、及び、実施例 3 に記載の耐摩擦性の評価方法を用いて、洗浄性及び耐摩擦性を評価した。各製剤の組成と評価結果を表 6 に示す。表 6 中の「評価不可」は、製剤例 9 とは洗浄時の皮膜カスの出方が異なるため、評価が困難であったことを示す。

[表6]

表6

	製剤例13	製剤例14	製剤例15	製剤例16	製剤例17	製剤例18	製剤例19	製剤例20	製剤例21	製剤例22
ポリマー(a1)	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
ポリマー(a2)	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
疎水化HPMC	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
DID	-	0.5	1	3	6	7	8	9	10	20
PS65	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
精製水	83.7	83.2	82.7	80.7	77.7	76.7	75.7	74.7	73.7	63.7
全量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
耐摩擦性										
製剤残存率(%)	101.1	101.1	100.4	100.4	101.4	100.8	100.3	98.5	100.4	99.8
相対標準偏差(%)	0.3	0.4	1.3	0.3	0.3	0.7	0.3	0.9	0.0	0.4
各パネラーによる洗浄性のスコア										
パネラー1	評価不可	評価不可	評価不可	評価不可	3	3	3	3	3	3
パネラー2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	評価不可
パネラー3	3	3	3	3	3	3	2	2	3	3
パネラー4	2	2	2	3	3	2	2	2	2	1

[0060] 表6に示すように、耐摩擦性はすべての製剤で良好であった。また、すべての製剤が求められる洗浄性の基準を満たしており、特に、可塑剤が3~10重量%の製剤例16~21の洗浄性が良好であった。可塑剤の量が増えるにつれ、皮膜形成時間が短くなる（速乾性が高まる）傾向が観察されたが、可塑剤を20重量%含む製剤例22は、皮膚に塗布すると即皮膜が形成されるため、均一な皮膜を形成しにくかった。

[0061] [実施例5]

可塑剤の種類を変更した製剤を調製し、実施例4と同様に、洗浄性及び耐摩擦性を評価した。各製剤の組成と評価結果を表7に示す。

[表7]

表7

		製剤例23	製剤例24	製剤例25	製剤例26	製剤例27	製剤例28	製剤例29
ポリマー(a1)		10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
ポリマー(a2)		3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
疎水化HPMC		0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
可塑剤	クエン酸トリエチル	5	-	-	-	-	-	-
	トリアセチン	-	5	-	-	-	-	-
	セバシン酸ジエチル	-	-	5	-	-	-	-
	セバシン酸ジイソプロピル	-	-	-	5	-	-	-
	中鎖脂肪酸トリグリセリド	-	-	-	-	5	-	-
	サリチル酸エチレングリコール	-	-	-	-	-	5	-
	フェノキシエタノール	-	-	-	-	-	-	5
PS65		1	1	1	1	1	1	1
精製水		78.7	78.7	78.7	78.7	78.7	78.7	78.7
全量		100	100	100	100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比		3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
耐摩擦性								
製剤残存率(%)		80.5	75.1	97.8	100.3	97.1	91.0	99.7
相対標準偏差(%)		11.1	9.6	1.6	3.9	4.9	5.7	0.3
各パネラーによる洗浄性のスコア								
パネラー1		3	3	3	3	3	3	3
パネラー2		1	2	3	3	4	3	3
パネラー3		3	4	3	3	4	3	4
パネラー4		3	3	3	4	3	4	4

[0062] 表7に示すように、可塑剤として、クエン酸トリエチル、トリアセチン、サリチル酸エチレングリコールを使用した場合、耐摩擦性が低下する傾向が

あった。可塑剤として、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、又はフェノキシエタノールを使用した場合は、耐摩擦性及び洗浄性が良好であった。

[0063] [実施例 6]

界面活性剤（PS65）の量を変更した製剤を調製し、実施例 4 と同様に、洗浄性及び耐摩擦性を評価した。各製剤の組成と評価結果を表 8 に示す。

[表8]

	製剤例30	製剤例31	製剤例32	製剤例33	製剤例34	製剤例35	製剤例36
ポリマー(a1)	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
ポリマー(a2)	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
疎水化HPMC	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
DID	5	5	5	5	5	5	5
PS65	-	0.5	1	2	3	4	5
精製水	79.7	79.2	78.7	77.7	76.7	75.7	74.7
全量	100	100	100	100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
耐摩擦性							
製剤残存率(%)	99.8	-	99.6	-	98.7	99.4	96.3
相対標準偏差(%)	0.7	-	0.7	-	0.7	0.7	1.2
各パネラーによる洗浄性のスコア							
パネラー1	2	1	3	3	3	3	3
パネラー2	1	1	3	3	3	3	3
パネラー3	1	2	3	3	3	4	4
パネラー4	1	2	3	2	4	4	4

表8

[0064] 表8に示すように、界面活性剤を含まない製剤例30の洗浄性は、製剤例9ほど高くはなかったが、求められる洗浄性の基準を満たすことは確認できた。界面活性剤を1重量%以上含む製剤例32～36は、良好な洗浄性を示した。

[0065] [実施例7]

界面活性剤の種類を変更した製剤を調製し、実施例4と同様に、洗浄性及び耐摩擦性を評価した。各製剤の組成と評価結果を表9及び表10に示す。

[表9]

表9

	製剤例37	製剤例38	製剤例39	製剤例40	製剤例41	製剤例42	製剤例43
ポリマー(a1)	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
ポリマー(a2)	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6	3.6
疎水化HPMC	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
DID	5	5	5	5	5	5	5
非イオン性界面活性剤	NIKKOL BL-4.2	1	-	-	-	-	-
	NIKKOL TL-10	-	1	-	-	-	-
	NIKKOL MYO-10V	-	-	1	-	-	-
	NIKKOL Decaglyn 1-L	-	-	-	1	-	-
	NIKKOL DGMO-90V	-	-	-	-	1	-
	NIKKOL TMGS-5V	-	-	-	-	-	1
	NIKKOL TMGS-15V	-	-	-	-	-	-
精製水	78.7	78.7	78.7	78.7	78.7	78.7	78.7
全量	100	100	100	100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
耐摩擦性							
製剤残存率(%)	100.5	100.5	100.0	100.0	99.8	97.8	100.3
相対標準偏差(%)	0.1	0.9	0.0	0.6	0.3	0.9	0.3
各パネラーによる洗浄性のスコア							
パネラー1	3	3	3	3	3	3	3
パネラー2	3	3	3	3	3	3	3
パネラー3	3	2	3	3	2	3	3
パネラー4	2	3	3	2	3	3	3

[表10]

表10

		製剤例44	製剤例45	製剤例46	製剤例47
ポリマー(a1)		10.8	10.8	10.8	10.8
ポリマー(a2)		3.6	3.6	3.6	3.6
疎水化HPMC		0.9	0.9	0.9	0.9
DID		5	5	5	5
陰イオン性界面活性剤	NIKKOL サルコソネット LN	1	-	-	-
	ノンサルMK-1	-	1	-	-
両性界面活性剤	NIKKOL AM-301	-	-	1	-
	NIKKOL AM-3130N	-	-	-	1
精製水		78.7	78.7	78.7	78.7
全量		100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比		3:1	3:1	3:1	3:1
耐摩擦性					
製剤残存率(%)		100.9	99.0	98.1	99.8
相対標準偏差(%)		0.3	0.1	1.4	0.4
各パネルーによる洗浄性のスコア					
パネルー1		評価不可	評価不可	評価不可	評価不可
パネルー2		評価不可	評価不可	評価不可	評価不可
パネルー3		3	3	3	3
パネルー4		2	2	3	3

[0066] 表9に示すように、非イオン性界面活性剤を含む製剤例37～43は、良好な洗浄性と耐摩擦性を示した。

表10に示すように、陰イオン性界面活性剤又は両性界面活性剤を使用した場合も、耐摩擦性は良好であった。洗浄性については、表10に「評価不可」と示すように、陰イオン性界面活性剤を使用した場合、洗浄時に皮膜が溶け落ちるため、皮膜を皮膚から洗い流せたかどうかの判断が難しかった。両性界面活性剤を使用した場合も、パネルー1及び2は、評価不可と判断したが、さらに、表1に示した洗浄性（皮膚の後残り）に関する試験をパネルー3名について実施した結果、製剤例46及び製剤例47では、スコア4（残りなし）が2名、スコア3（3割以下残っている）が1名であり、両性界面活性剤を使用した場合も、洗浄性に問題のない製剤が調製可能であった。

実施例 7 の結果から、界面活性剤として非イオン性界面活性剤又は両性界面活性剤を使用した場合、目視による皮膜除去の確認が容易になることが分かった。

[0067] [実施例 8]

ポリマー (a 1) 及び (a 2) の量を変更した製剤を調製し、実施例 4 と同様に、洗浄性及び耐摩擦性を評価した。各製剤の組成と評価結果を表 1 1 に示す。

[表11]

表11

	製剤例48	製剤例49	製剤例50	製剤例51	製剤例52	製剤例53	製剤例54	製剤例55	製剤例56	製剤例57	製剤例58
ポリマー(a1)	0.9	1.8	3.6	6.3	7.2	10.8	11.7	12.6	13.5	14.4	18.0
ポリマー(a2)	0.3	0.6	1.2	2.1	2.4	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8	6.0
疎水化HPMC	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9
DID	0.42	0.83	1.67	2.92	3.33	5.00	5.42	5.83	6.25	6.67	8.33
PS65	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
精製水	96.48	94.87	91.63	86.78	85.17	78.70	77.08	75.47	73.85	72.23	65.77
全量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
(a1)と(a2)の重量比	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1	3:1
耐摩擦性											
製剤残存率(%)	83.0	101.1	102.8	101.2	100.7	99.6	100.3	100.7	99.9	99.7	101.6
相対標準偏差(%)	35.9	6.5	2.3	1.1	3.5	0.7	0.7	0.3	0.8	1.0	0.8
各パネラーによる洗浄性のスコア											
パネラー1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
パネラー2	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	2
パネラー3	3	3	3	4	3	3	3	3	3	3	3
パネラー4	3	3	3	3	4	3	3	3	3	4	4

[0068] 表9に示すように、ポリマー(a1)及び(a2)の合計量が1.2重量%の製剤例48は、他の製剤と比べて耐摩擦性が低かった。これに対して、ポリマー(a1)及び(a2)の合計量が2.4重量%~24重量%の製剤例49~58は、良好な洗浄性と耐摩擦性を示した。

請求の範囲

- [請求項1] 以下の2種類のポリマー：
- (a1) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、及び
- (a2) アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル共重合体
- を含有する、皮膜形成型皮膚用組成物。
- [請求項2] 薬効成分としてプロプラノロール又は薬学的に許容されるその塩を含有する、請求項1に記載の組成物。
- [請求項3] 血管腫の治療に用いられる、請求項2に記載の組成物。
- [請求項4] 乳幼児の血管腫の治療に用いられる、請求項2又は3に記載の組成物。
- [請求項5] ポリマー(a1)とポリマー(a2)の重量比が、8：2～2：8の範囲内である、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項6] さらに、組成物の全量(ただし、組成物がエアゾール剤の場合は噴射剤を除く)に対して36重量%以上の水を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項7] さらに、界面活性剤を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項8] 前記界面活性剤が、非イオン性界面活性剤及び／又は両性界面活性剤である、請求項7に記載の組成物。
- [請求項9] さらに、常温で液状のエステル化合物、常温で液状の芳香族アルコール、中極性の固形エステル化合物、及びテルペン類からなる群より選択される、1種又は複数の可塑剤を含有する、請求項1～8のいずれか1項に記載の組成物。
- [請求項10] 実質的に低級一価アルコールを含有しない、請求項1～9のいずれか1項に記載の組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/028942

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61L 26/00(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i FI: A61L26/00; A61K47/32		
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) A61L26/00; A61K47/32		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 5-32535 A (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 09 February 1993 (1993-02-09) claim 1, examples 1-10	1-10
A	JP 2008-100966 A (KYOWA LTD.) 01 May 2008 (2008-05-01) claim 1, examples 1-12	1-10
A	JP 10-226639 A (SHISEIDO CO., LTD.) 25 August 1998 (1998-08-25) claims 1-3, tables 1-4	1-10
A	JP 3-7238 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 January 1991 (1991-01-14) claim 1, example 1	1-10
A	JP 7-277975 A (POLA CHEMICAL INDUSTRIES, INC.) 24 October 1995 (1995-10-24) claim 1, examples 1-12	1-10
A	JP 2011-126796 A (KRACIE HOME PRODUCTS, LTD.) 30 June 2011 (2011-06-30) claim 1, examples 1-9	1-10
<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 29 September 2021		Date of mailing of the international search report 12 October 2021
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/028942

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2011-126797 A (KRACIE HOME PRODUCTS, LTD.) 30 June 2011 (2011-06-30) claim 1, examples 1-12	1-10
A	高塚 博一ほか, 乳児血管腫に対する院内製剤チモロールゲルの製剤学的評価, 医療薬学, 2017, vol. 43, no. 12, pp. 706-712., ISSN:1882-1499, (TAKATSUKA, Hirokazu et al., "Pharmaceutical Evaluation of the Hospital Grade Preparation of Timolol Gel for Infantile Hemangioma", Iryo Yakugaku) introduction	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/028942

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 5-32535 A	09 February 1993	(Family: none)	
JP 2008-100966 A	01 May 2008	(Family: none)	
JP 10-226639 A	25 August 1998	TW 493990 B	
JP 3-7238 A	14 January 1991	US 5028664 A	
		claim 1, example 1	
		EP 386967 A2	
		DE 69020758 C	
		NO 301578 B	
		NZ 232836 A	
		PT 93384 A	
		ES 2077023 T	
		DD 292374 A	
		DK 386967 T3	
		HU 53813 A	
		IE 68520 B	
		AT 124864 T	
		AU 5122790 A	
		CA 2011919 A1	
		GR 3017645 T	
		KR 10-1990-0013943 A	
		CN 1045524 A	
		FI 901195 A0	
JP 7-277975 A	24 October 1995	(Family: none)	
JP 2011-126796 A	30 June 2011	(Family: none)	
JP 2011-126797 A	30 June 2011	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61L 26/00(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i FI: A61L26/00; A61K47/32		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61L26/00; A61K47/32 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2021年 日本国実用新案登録公報 1996-2021年 日本国登録実用新案公報 1994-2021年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 5-32535 A (全業工業株式会社) 09.02.1993 (1993 - 02 - 09) 請求項1, 実施例1-10	1-10
A	JP 2008-100966 A (株式会社共和) 01.05.2008 (2008 - 05 - 01) 請求項1, 実施例1-12	1-10
A	JP 10-226639 A (株式会社資生堂) 25.08.1998 (1998 - 08 - 25) 請求項1-3, 表1-4	1-10
A	JP 3-7238 A (山之内製薬株式会社) 14.01.1991 (1991 - 01 - 14) 請求項1, 実施例1	1-10
A	JP 7-277975 A (ポーラ化成工業株式会社) 24.10.1995 (1995 - 10 - 24) 請求項1, 実施例1-12	1-10
A	JP 2011-126796 A (クラシエホームプロダクツ株式会社) 30.06.2011 (2011 - 06 - 30) 請求項1, 実施例1-9	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 29.09.2021	国際調査報告の発送日 12.10.2021	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 梅田 隆志 4C 1785 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2011-126797 A (クラシエホームプロダクツ株式会社) 30.06.2011 (2011 - 06 - 30) 請求項1, 実施例1-12	1-10
A	高塚 博一ほか, 乳児血管腫に対する院内製剤チモロールゲルの製剤学的評価, 医療薬学, 2017, Vol.43, No.12, pp.706-712., ISSN:1882-1499 緒言	1-10

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/028942

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 5-32535 A	09.02.1993	(ファミリーなし)	
JP 2008-100966 A	01.05.2008	(ファミリーなし)	
JP 10-226639 A	25.08.1998	TW 493990 B	
JP 3-7238 A	14.01.1991	US 5028664 A Claim 1, Example 1 EP 386967 A2 DE 69020758 C NO 301578 B NZ 232836 A PT 93384 A ES 2077023 T DD 292374 A DK 386967 T3 HU 53813 A IE 68520 B AT 124864 T AU 5122790 A CA 2011919 A1 GR 3017645 T KR 10-1990-0013943 A CN 1045524 A FI 901195 A0	
JP 7-277975 A	24.10.1995	(ファミリーなし)	
JP 2011-126796 A	30.06.2011	(ファミリーなし)	
JP 2011-126797 A	30.06.2011	(ファミリーなし)	