

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4430120号
(P4430120)

(45) 発行日 平成22年3月10日 (2010. 3. 10)

(24) 登録日 平成21年12月25日 (2009. 12. 25)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/137 (2006. 01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 9/70 (2006. 01)

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 47/32 (2006. 01)

A 6 1 K 47/32

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00 1 O 1

A 6 1 P 31/10 (2006. 01)

A 6 1 P 31/10

請求項の数 3 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2008-534591 (P2008-534591)
 (86) (22) 出願日 平成20年2月22日 (2008. 2. 22)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/053085
 (87) 国際公開番号 W02008/102880
 (87) 国際公開日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)
 審査請求日 平成20年7月25日 (2008. 7. 25)
 審判番号 不服2009-12768 (P2009-12768/J1)
 審判請求日 平成21年7月14日 (2009. 7. 14)
 (31) 優先権主張番号 PCT/JP2007/053366
 (32) 優先日 平成19年2月23日 (2007. 2. 23)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審理対象出願

(73) 特許権者 000004020
 ニチバン株式会社
 東京都文京区関口二丁目3番3号
 (74) 代理人 100078662
 弁理士 津国 肇
 (74) 代理人 100116919
 弁理士 齋藤 房幸
 (74) 代理人 100135873
 弁理士 小澤 圭子
 (72) 発明者 川原 康慈
 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバ
 ン株式会社内
 (72) 発明者 島田 紀子
 東京都文京区関口二丁目3番3号 ニチバ
 ン株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗真菌症用貼付剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

真菌症の予防又は治療用の爪及び／又は皮膚用貼付剤であって、アクリル系粘着剤層に、フリー体化テルピナフィンを、アクリル系粘着剤層全体に対して20～35重量％の割合で、溶解状態で含有する貼付剤。

【請求項 2】

フリー体化テルピナフィンをアクリル系粘着剤層に含有する爪白癬症の予防又は治療用の爪及び／又は皮膚用貼付剤であって、フリー体化テルピナフィンを、アクリル系粘着剤層全体に対して20～35重量％の割合で溶解状態で含有する貼付剤。

【請求項 3】

薬剤溶解剤及び薬剤透過促進剤のいずれをも含有しない、請求項1又は2記載の貼付剤

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、爪及び／又は皮膚における真菌感染症（以下、真菌症という）を予防及び／又は治療するための経皮吸収型貼付剤に関する。さらに詳細には、爪及び角質層に対する薬物の浸透性が良好で治療効果の高い経皮吸収型貼付剤に関する。

【背景技術】

【0002】

日本人の多くが罹患している真菌症のうち代表的なものとしては、白癬、皮膚カンジダ、癬癩が挙げられるが、そのうち最も多いのが白癬であり、日本人の4人に1人が白癬に感染している。さらに、8人に1人が、いったん罹患すると治癒の難しい爪白癬を併発し、60歳以上に至っては、2人に1人が白癬患者であると言われている。

【0003】

近年、抗真菌薬のめざましい進歩により、真菌症のうち最も主要な疾患である白癬症の治療成績は著しく向上している。しかし、薬物自体の活性は高いものの、薬物を軟膏やクリームあるいは液剤等の外用剤の剤型で投与した場合、薬効を発揮するのに十分な時間、患部に薬物をとどめておくことが難しいことや、1日数回の投与が実質的に守られていないなどの実際の治療上の問題点が多く指摘されている。また、皮膚科領域における真菌症の治療は長期間根気よく行なう必要があるとされているが、とりわけ爪板と爪床との局所的真菌症である爪白癬については、上記のような理由から、現在のところ完治が困難とされている。

10

【0004】

爪白癬の治療法としては、現在、長期経口投与による治療が採用されているが、経口抗真菌薬には、肝機能障害、その他長期経口投与による副作用が多い等の問題がある。また、糖尿病患者での爪白癬の罹患率が比較的高いことが知られており、既に糖尿病と診断・加療されている場合、複数の治療薬が投与されている可能性が高く、爪白癬症治療のための抗真菌薬の経口投与は困難であることが多い。

【0005】

20

一方、経皮吸収型貼付剤による治療法は、前述の外用剤治療、経口剤治療における問題点を解消できる上、薬効が長時間持続するため投与回数の低減にもつながる。特に、投与が「貼る」だけで簡便であることから、コンプライアンスの向上、投与開始・中断の容易さも利点として挙げられる。さらに、経口投与では食事による薬物の血中濃度変化を考慮せねばならないが、経皮吸収投与はこうした食事の影響を受けることなく、安心して投与できるメリットもある。

【0006】

かかる事情より、高齢になるに伴い発症率が増加する白癬症、特に爪白癬症患者にとって、経皮吸収型貼付剤は利便性、安全性及び有効性を兼ね備えた有用な薬物投与法として期待されている。

30

【0007】

真菌は、主として皮膚角質層に侵入して増殖するため、抗真菌薬に白癬等の真菌症に対する優れた薬効を発揮させるための条件としては、薬物自体が強い抗真菌活性を有することに加え、感染部位である表皮角質層及び爪において、薬物濃度を高いレベルで長時間維持することが必要である。近年は、より確実な治療効果を上げるために、長時間患部に持続的に薬物を投与できる経皮吸収型貼付剤の開発が期待されている。

【0008】

しかしながら、抗真菌薬は、その多くが水溶性であり、貼付剤の基剤には極めて溶け難いことから、抗真菌薬を貼付剤に配合しても、貼付剤表面に抗真菌薬の結晶が析出してしまう場合が多かった。そして、抗真菌薬が結晶析出してしまうことにより、貼付剤からの抗真菌薬の放出が低下すると共に、爪及び/又は皮膚への粘着力も低下し、それに伴って爪及び/又は皮膚への抗真菌薬の移行が低下し、薬物を持続的に効率よく吸収させることが困難となっていた。その一方、爪は、角質層よりも100～200倍厚いため、貼付剤には、十分な量の薬剤を含有させる必要がある。これらの理由から、従来、有効成分である抗真菌薬を標的部位に十分な濃度で到達させることのできる貼付剤はほとんどなく、爪白癬症の局所療法は一般的に今まで無効であった。

40

【0009】

このため、爪及び皮膚における抗真菌薬の局所組織濃度を高く維持することができるとともに、有効量の薬剤を特に爪床に局所投与することができる、爪白癬症を含む真菌症の治療法が求められていた。

50

【 0 0 1 0 】

上記の問題を解決するために、塩酸テルビナフィンなどの各種抗真菌薬の基剤に対する溶解性を改善した経皮吸収型貼付剤として、薬剤の結晶析出を防止する溶解剤を添加した経皮吸収型貼付剤（特許文献1）、塩酸テルビナフィンなどの各種抗真菌薬の爪への浸透吸収を改善した経皮吸収型貼付剤として、透過促進剤を含んだ貼付剤（特許文献2，3）が、開発されている。

【 0 0 1 1 】

透過促進剤を含む貼付剤についてみると、脂肪族アルコールや脂肪酸など透過促進剤として使用される物質は、皮膚に透過することによりその効果を発揮することから、皮膚刺激の原因物質となることも多く（非特許文献1,2）、透過促進剤を使わないで製剤設計することが望ましいとされている。しかし、薬物自体の皮膚透過性が乏しいことがほとんどであり、透過促進剤の配合が必要である場合が多い。そして透過促進剤を配合した場合であっても、爪への薬剤移行性は高いものの、爪床側への薬剤移行は満足できるものではなかった。

【 0 0 1 2 】

一方、前述の溶解剤を用いた製剤は、皮膚への貼付を主眼とするものであり、爪白癬の治療及び／又は予防を目的とした、爪にも貼付できる製剤として開発されたものではないため、上記の問題は解決されていない。

【 0 0 1 3 】

また、局所投与による爪白癬症の治療には、厚いハードケラチン層である爪板に薬剤の浸透が阻まれて、爪床側へ薬剤が移行しにくいという欠点があり、また、溶解剤や透過促進剤などの添加剤の配合により、爪及び／又は皮膚への粘着力のコントロールが困難であり、更にまた皮膚刺激性を有するといった欠点もある。更に、これら添加剤は、液状あるいは油状であるため、貼付剤の保存温度の急激な変化や長時間の保存により、添加剤が粘着剤から染み出したり、粘着特性が変化しやすいといった欠点もある。また、添加量によっては、製剤の剥離時も「糊残り」の現象を起こすことがある。

【特許文献1】特開2002-363070

【特許文献2】特表2003-525641

【特許文献3】特表2005-501885

【非特許文献1】Tanojo H. et al. : In vitro human barrier modulation by topical application of fatty acids, Skin pharmacol appl skin physiol. 11(2),1998

【非特許文献2】kanikkannan N. et al. : Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols. 6, 2002

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 4 】

これらの理由から、爪及び／又は皮膚での真菌症を予防及び治療する為の貼付剤であって、爪及び／又は皮膚角質層において薬物濃度を長時間高濃度で維持しつつ、有効量の薬物を最小の全身暴露で標的部位に局所投与することが可能であり、長時間貼付においても優れた付着性を有し、皮膚刺激性の少ない貼付剤を提供することが求められていた。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 5 】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、爪及び／又は皮膚での真菌症を予防及び治療することを目的とした貼付剤において、アクリル系粘着剤又はシリコン系粘着剤を基剤として用い、オクタノール／水分配係数を表すlogKo/w値が4以上である抗真菌薬を有効成分として基剤に配合することによって、特に薬剤の結晶析出を防止する溶解剤や、爪及び／又は皮膚への薬剤透過を促す透過促進剤を加えることなく、爪及び／又は皮膚角質層において薬物濃度を長時間高濃度で維持することができ、長時間貼付においても優れた付着性を有し、皮膚刺激性の少ない貼付剤を得ることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 1 6 】

すなわち、本発明は、真菌症の予防又は治療用の爪及び／又は皮膚用貼付剤であって、アクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層に、オクタノール／水分配係数である $\log K_o/w$ 値が4以上である抗真菌剤を溶解状態で含有する貼付剤に関する。

【発明の効果】

【 0 0 1 7 】

本発明の真菌症の予防又は治療用の爪及び／又は皮膚用貼付剤においては、アクリル系粘着剤又はシリコーン系粘着剤を基剤として用い、オクタノール／水分配係数を表す $\log K_o/w$ 値が4以上である抗真菌薬を有効成分とすることによって、抗真菌薬が、アクリル系粘着剤又はシリコーン系粘着剤に高濃度で溶解している。そのため、必ずしも薬剤の結晶析出を防止する溶解剤や、爪及び／又は皮膚への薬剤透過を促す透過促進剤を貼付剤に加える必要がなく、貼付剤の粘着力のコントロールが容易であり、爪及び／又は皮膚に対する貼付剤の付着を長時間維持することができる。また、貼付剤の保存温度の急激な変化や長時間の保存による溶解剤や透過促進剤の粘着剤からの染み出しや特性の変化などを防止することができるため、安定な貼付剤を提供することができる。

【 0 0 1 8 】

このように、本発明の爪及び／又は皮膚用貼付剤においては、有効成分としてオクタノール／水分配係数を表す $\log K_o/w$ 値が4以上である抗真菌薬を溶解状態でアクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層中に高濃度で含有させることによって、高濃度の抗真菌薬を爪及び／又は皮膚に対し移行させることができるため、抗真菌剤の爪床への透過率の低下という爪真菌症外用剤の問題点が解消され、特に爪真菌症などの真菌症に対して高い効果が得られる。

【 0 0 1 9 】

したがって、本発明の貼付剤は、爪及び皮膚の真菌症の治療に十分な効果を発揮することができ、水虫、たむし等の表在性真菌症等の治療に特に有用である。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 0 】

【図1】フリー体化したテルビナフィンの累積爪透過量を示す図である。

【発明を実施するための最良の形態】

【 0 0 2 1 】

本発明の、真菌症の予防又は治療用の爪及び／又は皮膚用貼付剤は、以降詳細に説明するように、アクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層に、オクタノール／水分配係数である $\log K_o/w$ 値が4以上である抗真菌剤を溶解状態で含有する貼付剤である。

【 0 0 2 2 】

本発明においては、 $\log K_o/w$ は、以下のように求められる。まず、32 において、薬剤を適量のオクタノール（もしくは水）に溶解し、これと等量の水（もしくはオクタノール）を更に加え、十分に混合した後、2層に分離し、各層中の薬物濃度をHPLC法で測定することにより、次式にて求められる。

$$\log K_o/w = \log (\text{オクタノール層中の薬剤濃度} / \text{水層中の薬剤濃度})$$

【 0 0 2 3 】

また、本発明の貼付剤においては、「溶解状態で」とは、25 の条件下で、粘着剤層を目視で観察した場合に、抗真菌剤の結晶及び粉末が観察されず、粘着剤層が透明状態であるこという。

【 0 0 2 4 】

本発明の貼付剤においては、抗真菌剤を含有するアクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層は、支持体又は剥離ライナー上に形成されていることができる。当該アクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層の厚さは、必要に応じて適宜決定することができるが、具体的には10～200 μm 、好ましくは20～100 μm であることができる。

【 0 0 2 5 】

抗真菌剤

本発明の貼付剤に配合される抗真菌薬においては、オクタノール／水分配係数を表す $\log K_{ow}$ 値は、4以上である。この分配係数 $\log K_{ow}$ は、上述の式で算出することができる、薬剤の脂溶性を表す値である。本発明の貼付剤においては、 $\log K_{ow}$ 値が4以上である抗真菌薬をアクリル系粘着剤層又はシリコン系粘着剤層に配合することにより、抗真菌薬が該粘着剤層に高濃度で溶解した状態で安定に保持され、ひいては、爪や皮膚への抗真菌薬の高濃度での移行が可能となる。

【0026】

このような分配係数 $\log K_{ow}$ 値が4以上である抗真菌薬としては、具体的にはフリー体化したテルピナフィンが挙げられる。前述の $\log K_{ow}$ の計算方法による、フリー体化したテルピナフィンの $\log K_{ow}$ 値は5.8である。

10

【0027】

また、テルピナフィンの酸付加塩(例えば塩酸塩、水素フマル酸塩、ナフタリン-1,5-ジスルホン酸塩)は、 $\log K_{ow}$ 値がおよそ1であるが、このような酸付加塩は、塩基と一緒に貼付剤に配合して、 $\log K_{ow}$ 値が4以上であるフリー体化したテルピナフィンに変換することによって、本発明の貼付剤に配合することができる。係る場合に使用しうる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、アンモニア、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミンなどを用いることができる。

20

【0028】

テルピナフィンの酸付加塩を上記のような塩基でフリー体化する場合、テルピナフィンの酸付加塩に対する塩基の使用量は、テルピナフィンの酸付加塩1に対し、0.01(重量比)以上あればよく、好ましくは0.01~1の割合の量(重量比)であり、テルピナフィンの酸付加塩及び塩基の種類によって適宜決定することができる。具体的には、テルピナフィンの酸付加塩をアクリル系粘着剤又はシリコン系粘着剤に混合し、更にテルピナフィンの酸付加塩1に対し0.01~1の割合(重量比)で上記塩基を加えることによってフリー体化することができる。この場合、塩基は、結晶又は粉体状態で粘着剤液に添加するか、又は結晶又は粉体を適当な有機溶媒に溶解又は分散させて粘着剤液中に添加することができるが、これに限定されない。

30

【0029】

アクリル系粘着剤層又はシリコン系粘着剤層

本発明の粘着剤層には、粘着剤成分としてアクリル系粘着剤又はシリコン系粘着剤が配合される。

本発明の爪及び/又は皮膚用貼付剤においては、爪及び/又は皮膚用貼付剤に通常使用されている任意のアクリル系粘着剤を使用することができるが、アクリル系粘着剤は、アルキル基の炭素原子数が4から12の(メタ)アクリル酸アルキルエステルを必須の単量体成分として含む(メタ)アクリル酸エステル共重合体をベースとすることが好ましい。このような(メタ)アクリル酸アルキルエステル単量体成分としては、アクリル酸n-ブチル、アクリル酸n-ヘキシル、アクリル酸n-オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸イソノニル、アクリル酸n-デシル、アクリル酸イソデシル、メタクリル酸エステルとして、メタクリル酸-n-デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリルなどが挙げられる。

40

【0030】

該(メタ)アクリル酸アルキルエステル単量体成分のうち、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸n-オクチル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸イソノニル及びメタクリル酸ラウリルが特に好ましい。

【0031】

係る(メタ)アクリル酸エステル共重合体においては、単量体成分として上記(メタ)

50

アクリル酸アルキルエステルのほか、その他の単量体成分として、例えば官能基を有するビニルモノマーを好ましく配合することができる。具体例としては、アクリル酸 - 2 - ヒドロキシエチル、アクリル酸 - 3 - ヒドロキシプロピル及びアクリル酸 - 4 - ヒドロキシブチルなどの水酸基を有するモノマー；アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、イタコン酸及びマレイン酸モノブチルなどのカルボキシル基を有するモノマー；アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド、メタクリルアミド及びN - メチロールアクリルアミドなどのアミノ基を有するモノマー；並びに、アクリル酸グリシジル及びメタクリル酸グリシジルなどのエポキシ基を有するモノマーなどを挙げることができる。

【0032】

10

これら官能基を有するビニルモノマーは、それぞれ単独で、あるいは2種類以上を組み合わせ使用することができる。

【0033】

該(メタ)アクリル酸エステル共重合体の上述したその他の単量体成分、例えば官能基を有するビニルモノマーの共重合割合は、共重合体全体に対して、好ましくは20質量%以下、より好ましくは10質量%以下である。

【0034】

該(メタ)アクリル酸エステル共重合体には、上述したその他の単量体成分のほか、更にその他含有可能な単量体成分を配合することができる。かかる成分としては、酢酸ビニルなどのビニルエステル、アクリロニトリル及びメタクリロニトリルなどの不飽和ニトリル、並びに、スチレンなどのビニル芳香族化合物などが挙げられる。更にその他含有可能な単量体成分は、それぞれ単独で、あるいは2種類以上を組み合わせ使用することができる。このような更にその他含有可能な単量体成分の共重合割合は、共重合体全体に対して、好ましくは30質量%以下、より好ましくは20質量%以下である。

20

【0035】

(メタ)アクリル酸エステル共重合体全体に対する上記(メタ)アクリル酸アルキルエステル単量体成分の割合は、60～100質量%であり、なかでも(メタ)アクリル酸エステル単量体成分を共重合体全体に対して70～100質量%含む(メタ)アクリル酸エステル共重合体が好ましい。

【0036】

30

(メタ)アクリル酸エステル共重合体として具体的には、アクリル酸2 - エチルヘキシル及びアクリル酸の共重合体が好ましく、配合比は、85:15～99:1(質量比)が好ましい。

【0037】

係る(メタ)アクリル酸エステル共重合体は、一般にラジカル重合により合成することができる。重合法としては、溶液重合法、乳化重合法又は塊状重合法などが挙げられるが、良好な粘着特性を得られることから溶液重合法が好ましい。

【0038】

重合反応は、全単量体成分質量に対して0.1～1質量%程度の割合でラジカル重合開始剤を加え、窒素気流下、40から90程度の温度下にて、数時間から数十時間攪拌して重合させる。なおここで用いる重合開始剤としては、ベンゾイルパーオキサイド及びラウロイルパーオキサイドなどの有機過酸化物、アゾビスイソブチロニトリルなどのアゾ系開始剤などが挙げられる。

40

【0039】

本発明の爪及びノ又は皮膚用貼付剤においては、爪及びノ又は皮膚用貼付剤に通常使用されている任意のシリコーン系粘着剤も使用することができる。例えば、特開2006 - 213650号公報記載のシリコーン系粘着剤を用いることができる。係るシリコーン系粘着剤としては、シリコーンゴムとシリコーンレジンとの混合物又は部分縮合物が挙げられる。シリコーンゴムとしては、両末端にシラノール基のようなケイ素官能基を有する高分子量の直鎖状ポリジオルガノシロキサンが挙げられ、シリコーンレジンとしては、1官能

50

性シロキサン単位と4官能性シロキサン単位を含み、分子中にシラノール基又はメトキシ基のようなケイ素官能基を有する分岐状もしくは網状構造を有するポリオルガノシロキサンが挙げられる。より具体的には、このようなシリコーンゴムとしては、ポリジメチルシロキサンの長鎖の共重合体を、シリコーンレジンとしては、MQレジン(M単位($(\text{CH}_3)_3\text{SiO}_{1/2}$)とQ単位(SiO_2)からなる3次元構造のシリコーンレジン)を挙げることができる。

【0040】

シリコーン系粘着剤を構成するシリコーンゴム/シリコーンレジンの構成比は特に限定されるものではないが、好ましくは30:70~60:40、より好ましくは35:65~45:55である(質量比)。本発明において特に好ましいシリコーンゴム/シリコーンレジンの構成比としては、40/60(w/w)(BIO-PSA4501、ダウコーニング社)、45/55(w/w)(BIO-PSA4601、ダウコーニング社)などを挙げることができる。

10

【0041】

シリコーン系粘着剤は、分子中に存在するケイ素官能基によって、感圧接着性を有する粘着剤である。ケイ素原子に結合した有機基としては、メチル、エチル、ビニル、フェニルなど各種の1価の炭化水素基が挙げられ、置換基の種類を選ぶことによって粘着性を調節することができる。シリコーン系粘着剤は、その主成分であるポリオルガノシロキサンの分子間距離が大きいので、通気性及び透湿性に富む。

【0042】

20

アクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層に対する抗真菌剤の配合割合

アクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層における抗真菌剤の配合割合は、製剤中で抗真菌剤を溶解状態で含有できる量を上限とし、抗真菌剤の種類によって適宜決定することができる。抗真菌剤として、フリー体化したテルピナフィンを、アクリル系粘着剤層に配合する場合には、フリー体化したテルピナフィンを、アクリル系粘着剤層全体に対して、全質量基準で好ましくは35質量%以下、より好ましくは5~35質量%、更により好ましくは15~35質量%、特に好ましくは20~35質量%配合する。

【0043】

抗真菌剤として、フリー体化したテルピナフィンをシリコーン系粘着剤層に配合する場合、フリー体化したテルピナフィンを、シリコーン系粘着剤層全体に対して、全質量基準で好ましくは10質量%以下、より好ましくは0.5~10質量%、特に好ましくは2~10質量%配合する。

30

【0044】

その他の添加剤

本発明の爪及び/又は皮膚用貼付剤のアクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層には、上記粘着剤成分の他に、通常貼付剤等に用いられる充填剤、酸化防止剤などを含有させることができる。充填剤として、具体的には、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸塩、酸化亜鉛、酸化チタン、硫酸マグネシウム、硫酸カルシウムを、酸化防止剤として、具体的には、ブチルヒドロキシトルエンを配合することができる。

【0045】

40

本発明の重要な特徴の一つは、粘着剤層中での薬剤の結晶析出を防止する為の溶解剤、並びに爪及び/又は皮膚への薬剤透過を促す透過促進剤を必ずしも配合する必要はない点にある。かかる溶解剤は、例えば、多価アルコール類(グリセリン、ソルビトール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,3-テトラメチレングリコール、ポリエチレングリコール等)、フェノール類(チモール、サフロール、イソサフロール、オイゲノール、イソオイゲノール等)、高級アルコール類(ベンジルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール、セトステアシルアルコール、オクチルドデカノール等)、エステル系界面活性剤(セスキオレイン酸ソルピタン、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ル等)、脂肪酸エステル類(ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オレイル、フタル酸

50

ジエチル、フタル酸ジブチル等)及び有機酸類(乳酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、リンゴ酸等)から選択される溶解剤である。また、かかる透過促進剤は、例えば、脂肪酸、脂肪酸エステル(ミリスチン酸イソプロピル、パルミチンイソプロピル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、アジピン酸ジエチル等)、脂肪酸アミド、脂肪アルコール、2-(2-エトキシエトキシ)-エタノール、グリセロールのエステル、グリセロールモノラウレート、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、不飽和ポリグリコール化グリセリド、飽和ポリグリセリド、 α -ヒドロキシ酸、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ピロリドン類、サリチル酸、乳酸、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ドデシル硫酸ナトリウム、リン脂質、オレイン酸、オレイン酸/2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、蛋白質分解酵素から選択される透過促進剤である。

10

【0046】

また、本発明の爪及び/又は皮膚用貼付剤の粘着剤層に用いるアクリル系粘着剤の凝集力を増大させる目的で、各種架橋剤を粘着剤層に更に添加することができる。架橋剤としては、多官能イソシアネート化合物、多官能エポキシ化合物及び多価金属塩などが挙げられる。具体的にはポリイソシアネート(例えば、コロネートHL(ヘキサメチレンジイソシアネートHDI-TMPアダクト、日本ポリウレタン工業社))が好ましい。

【0047】

一方、本発明の爪及び/又は皮膚用貼付剤の粘着剤層に用いるシリコン系粘着剤の付着性を向上させる目的で、各種シリコンフルイドを添加することもできる。このようなシリコンフルイドとしては、分子鎖両末端がトリメチルシロキシ基で封鎖された、ポリジメチルシロキサンフルイド、ジメチルシロキサン・メチルフェニルシロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・メチルビニルシロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・ジフェニルシロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・メチル(2-フェニルプロピル)シロキサン共重合体フルイド、ジメチルシロキサン・メチル(2-フェニルプロピル)シロキサン・メチルオクチルシロキサン共重合体フルイド、ポリオキシアルキレン変性ポリジメチルシロキサンフルイドを配合することができる。

20

【0048】

本発明の貼付剤の製法

本発明の貼付剤を製造するには、有効成分である抗真菌剤及び粘着剤(アクリル系粘着剤又はシリコン系粘着剤)並びに所望によりその他の添加剤の混合物を、適当な剥離ライナー上に塗布し、その上に適当な支持体を貼り合わせ、必要により適当な大きさに裁断して、最終的な製品とすることができる。

30

【0049】

本発明の貼付剤に使用しうる支持体は、患部への追従性ならびに貼付時の貼りやすさなどを加味して、柔軟性、伸縮性ならびに厚さなどを考慮し、目的に応じて適宜選択することができる。このような支持体として、含浸紙、コート紙、上質紙、クラフト紙、和紙及びグラシン紙などの紙; ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリ塩化ビニルフィルム、ポリカーボネートフィルム、ポリウレタンフィルム及びセロハンフィルムなどのプラスチックフィルム; 発泡体; ポリエステル繊維、ポリエチレン繊維及びポリプロピレン繊維などからなる不織布、織布及び編布などの布基材; これらの積層体などが挙げられる。これらの中でも伸縮性及び使用性の面で、特にポリエチレンなどのオレフィン系のプラスチックフィルムが好ましい。

40

【0050】

用いる支持体の厚さは、プラスチックフィルムであれば好ましくは1 μ mから200 μ m、より好ましくは30 μ mから100 μ mである。

【0051】

本発明の貼付剤に使用しうる剥離ライナーは、粘着剤層からの剥離性、通気性、通水性ならびに柔軟性などを考慮して、目的に応じて適宜選択することができる。好ましくはポリエチレン、ポリプロピレン及びポリエステル等の高分子材料からなる、厚さ10~20

50

0 μm程度のフィルムが使用され、剥離性を高めるためにフィルム表面をシリコーン処理又はフルオロカーボン処理して用いることもできる。

【0052】

本発明の貼付剤を製造するには、通常の貼付剤を製造する方法を適宜用いることができる。具体的には、以下に述べる製造方法を挙げることができる。

【0053】

(メタ)アクリル酸エステル共重合体をベースとするアクリル系粘着剤を用いる場合には、まず、(メタ)アクリル酸エステル共重合体を、例えば前述の溶液重合法で合成し、得られた(メタ)アクリル酸エステル共重合体溶液を用いて、溶液塗工法により、貼付剤の製造を行う。

10

【0054】

溶液塗工法では、まず、調製した(メタ)アクリル酸エステル共重合体(粘着剤)溶液及びフリー体化したテルピナフィンなどの抗真菌薬(有効成分)、さらに所望により架橋剤、その他の添加剤を添加した溶液を調製する。この溶液には、希釈剤として有機溶媒を添加して適宜濃度を調製することもできる。

【0055】

ここで用いられる有機溶媒としては、n-ヘキサン、トルエン、酢酸エチル、アセトン、メチルエチルケトンなどが挙げられる。これらの有機溶媒を希釈剤として添加する場合には、これらの有機溶媒を用いて、(メタ)アクリル酸エステル共重合体を、溶液全体の質量に対して好ましくは10～50質量%、より好ましくは20～40質量%含む溶液を調製する。

20

【0056】

また、当該溶液中に配合する抗真菌剤の量は、抗真菌剤の種類、(メタ)アクリル酸エステル共重合体の量に応じて適宜決定することができる。

架橋剤及びそのほかの添加剤の量は、各成分の量に応じて、適宜決定することができる。

【0057】

次に、各成分を含有する上記溶液(希釈液)を攪拌して、各成分を均一に溶解、分散させる。このようにして得られた溶液をナイフコーター、コンマコーター又はリバースコーターなどの塗工機を用いて、たとえば剥離ライナー(シリコーン処理したポリエステルフィルム)上に均一に塗布する。上記溶液の塗布量は、目的とするアクリル系粘着剤層又はシリコーン系粘着剤層の厚さ、用いる粘着剤の種類、抗真菌剤の種類、及びそれらの量に応じて適宜決定することができる。例えば(メタ)アクリル酸エステル共重合体を、溶液全体の質量に対して20質量%、フリー体テルピナフィンを溶液全体の質量に対して10質量%含有する溶液の場合、好ましくは、10～200 μm、より好ましくは20～100 μmの厚さに塗布する。

30

【0058】

塗布後、約40～130の温度に保持した乾熱雰囲気下に約30秒から10分間保持して有機溶媒を揮散させる。使用する有機溶媒の種類及び塗布する粘着剤の厚みにより、乾燥条件を適宜選択する。

40

【0059】

前記の方法にて得られた粘着剤層の表面に支持体をラミネートすることにより、抗真菌薬貼付剤を得ることができる。支持体の種類によっては、支持体上に粘着剤層を形成した後、粘着剤層の表面に剥離ライナーをラミネートしても良い。

【実施例】

【0060】

以下、実施例を挙げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これら実施例に限定されるものでない。なお実施例中、「%」「部」は、それぞれ「質量%」「質量部」を意味する。なお、以降の実施例及び比較例においては、テルピナフィンと記載のときは、フリー体化したテルピナフィンを意味するものとする。

50

【 0 0 6 1 】

< 実施例 1 >

以下の組成及び製法により、貼付剤を得た。

- 1 . テルピナフィン * ¹ 2 0 . 0 %
 2 . アクリル系粘着剤 * ² 7 9 . 7 % (固形分)
 3 . ポリイソシアネート * ³ 0 . 3 %

* ¹ : カネダ株式会社より購入

* ² : アクリル酸 2 - エチルヘキシル 9 6 %、アクリル酸 4 % を重合開始剤ラウリルパーオキシド 0 . 5 部を用いて、酢酸エチル中 3 3 % の濃度で、常法の溶液重合法により重合し得た。以下、粘着剤の数値は固形分を示すものとする。

* ³ : コロネート H L (日本ポリウレタン工業 (株))

(製法) 上記成分を秤量後、全体の固形分が酢酸エチル中 2 5 % となるよう調製し、均一になるまで攪拌した。塗工時の粘着剤層の厚みが 3 0 μ m となるように、7 5 μ m 片面シリコーン処理 P E T (ポリエチレンテレフタレート) フィルム (フィルムバイナ 7 5 E - 0 0 1 0 N o . 2 3、藤森工業 (株)) 上に塗工し、1 1 0 ° C で 3 分間乾燥させた。

次いで、粘着剤層の片面に 2 5 μ m の P E T フィルム (ルミラー S 1 0、(株) 東レ) を貼り合わせて貼付剤を得た。

【 0 0 6 2 】

< 実施例 2 ~ 6 > テルピナフィンを 3 0 . 0 %、3 2 . 0 %、3 5 . 0 %、5 %、1 % とし、表 1 の組成表及び実施例 1 と同様の製法を用いて、貼付剤を得た。

表 1

	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
テルピナフィン* ¹	30.0%	32.0%	35.0%	5%	1%
アクリル系粘着剤* ²	69.6%	67.6%	64.5%	94.7%	98.7%
ポリイソシアネート* ³	0.4%	0.4%	0.5%	0.3%	0.3%

* ¹ : < 実施例 1 > と同じ

* ² : < 実施例 1 > と同じ

* ³ : コロネート H L (日本ポリウレタン工業 (株))

【 0 0 6 3 】

< 実施例 7 > テルピナフィンを 1 0 . 0 %、基剤をシリコーン系粘着剤とし、以下の組成表及び製法を用いて、貼付剤を得た。

- 1 . テルピナフィン * ¹ 1 0 . 0 %
 2 . シリコーン系粘着剤 * ⁴ 9 0 . 0 %

* ¹ : < 実施例 1 > と同じ

* ⁴ : B I O - P S A 4 5 0 1 (ダウコーニング社)

ポリジメチルシロキサンと M Q レジン (M 単位 ((C H ₃)₃ S i O _{1/2}) と Q 単位 (S i O ₂) からなる分岐状ポリシロキサンの構成比 6 0 : 4 0 (質量比) の混合物をヘプタン中 6 3 % の濃度で、常法の溶液重合法により重合し得た。以下、粘着剤の数値は固形分を示すものとする。

(製法) 上記成分を秤量し、均一になるまで攪拌した。塗工時の粘着剤層の厚みが 3 0 μ m となるように、7 5 μ m 片面シリコーン処理 P E T (ポリエチレンテレフタレート) フィルム (フィルムバイナ 1 6 1 - 8 0 6 6 F N - 7 5、藤森工業 (株)) 上に塗工し、1 1 0 ° C で 3 分間乾燥させた。

次いで、粘着剤層の片面に 2 5 μ m の P E T フィルム (ルミラー S 1 0、(株) 東レ) を貼り合わせて貼付剤を得た。

【 0 0 6 4 】

< 比較例 1 > 薬物を塩酸テルピナフィン 1 0 . 0 % とし、以下の組成表及び実施例 1 と同

様の製法を用いて、貼付剤を得た。

1. 塩酸テルピナフィン ^{5*}	10.0%
2. アクリル系粘着剤 ^{*2}	89.8%
3. ポリイソシアネート ^{*3}	0.2%

^{*2} : <実施例1>と同じ

^{*3} : <実施例1>と同じ

^{*5} : カネダ株式会社より購入

【0065】

<比較例2>透過促進剤としてポリエチレングリコールを添加し、以下の組成表及び実施例1と同様の製法を用いて、貼付剤を得た。

1. 塩酸テルピナフィン ^{*5}	10.0%
2. アクリル系粘着剤 ^{*2}	39.8%
3. ポリイソシアネート ^{*3}	0.2%
4. ポリエチレングリコール#400	50.0%

^{*2} : <実施例1>と同じ

^{*3} : <実施例1>と同じ

^{*5} : <比較例1>と同じ

【0066】

<比較例3>透過促進剤としてトリアセチンを添加し、以下の組成表及び実施例1と同様の製法を用いて、貼付剤を得た。

1. 塩酸テルピナフィン ^{*5}	10.0%
2. アクリル系粘着剤 ^{*2}	69.7%
3. ポリイソシアネート ^{*3}	0.3%
4. トリアセチン	20.0%

^{*2} : <実施例1>と同じ

^{*3} : <実施例1>と同じ

^{*5} : <比較例1>と同じ

【0067】

<比較例4>基剤をゴム系粘着剤とし、以下の組成表及び実施例1と同様の製法を用いて、貼付剤を得た。

1. テルピナフィン ^{*1}	10.0%
2. ゴム系粘着剤 ^{*6}	90.0%

^{*1} : <実施例1>と同じ

^{*6} : 粘着剤としてゴム系粘着剤（スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（SIS5002、JSR(株)）59.6%、水添ロジンエステル樹脂（パインクリスタルKE311、荒川化学工業(株)）29.8%、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT-F、武田キリン食品(株)）0.6%）。

（製法）上記成分を秤量後、全体の固形分がトルエン/ヘキサン（構成比2/1）溶液中50%となるよう調製し、均一になるまで攪拌した。塗工時の粘着剤層の厚みが30μmとなるように、75μm片面シリコーン処理PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム（フィルムバイナ75E-0010 No.23、藤森工業(株)）上に塗工し、110で3分間乾燥させた。

次いで、粘着剤層の片面に25μmのPETフィルム（ルミラーS10、(株)東レ）を貼り合わせて貼付剤を得た。

【0068】

<比較例5>テルピナフィンを40.0%とし、以下の組成表及び実施例1と同様の製法を用いて、貼付剤を得た。

1. テルピナフィン ^{*1}	40.0%
2. アクリル系粘着剤 ^{*2}	59.7%
3. ポリイソシアネート ^{*3}	0.3%

10

20

30

40

50

- * 1 : < 実施例 1 > と同じ
 * 2 : < 実施例 1 > と同じ
 * 3 : < 実施例 1 > と同じ

【 0 0 6 9 】

< 比較例 6 > テルピナフィンを 2 0 . 0 %、基剤をシリコーン系粘着剤とし、以下の組成表及び実施例 1 と同様の製法を用いて、貼付剤を得た。

- | | |
|-------------------|-----------|
| 1 . テルピナフィン * 1 | 2 0 . 0 % |
| 2 . シリコーン系粘着剤 * 4 | 8 0 . 0 % |

- * 1 : < 実施例 1 > と同じ
 * 4 : < 実施例 7 > と同じ

10

【 0 0 7 0 】

[評価試験] 各実施例及び比較例の貼付剤を下記の評価試験法に従って試験した。

【 0 0 7 1 】

[試験例 1] テルピナフィン貼付剤の結晶析出性試験

各実施例及び比較例で作製した貼付剤を、アルミ箔をベースとした複合フィルム (P E T 1 2 μ m / P E 1 5 μ m / A l 9 μ m / P E 2 5 μ m) の袋にヒートシールで密封した。これを、室温 (2 0 付近) 及び冷所 (5) に保存し、製剤中の抗真菌薬の状態を目視により経時的に 6 ヶ月まで確認した。

表 2 から明らかなように、比較例 1 ~ 3 の製剤は、目視により、作製時に本製剤の粘着剤層中に塩酸テルピナフィンの結晶が分散していた。比較例 5 及び 6 の製剤は、冷所保存 2 ヶ月で結晶析出が観察された。一方、実施例 1 ~ 7 及び比較例 4 の製剤はいずれも室温及び冷所保存 6 ヶ月においても結晶の析出は見られず安定であった。

20

【 0 0 7 2 】

[試験例 2] テルピナフィン貼付剤の付着性試験

実施例 1 ~ 7 及び比較例 1 ~ 6 の各貼付剤についてフィンガータックにより付着性を以下の基準：

- : 良好 : 適 × : 不適

に基づいて評価した。さらに、粘着剤の残留 (糊残り) を評価した。

表 2 から明らかなように、実施例 1 ~ 7 の製剤は、糊残りもなく、貼付剤として十分な粘着性及び付着性を示した。比較例 4 の製剤は、糊残りは認められないが、長時間の付着性に耐えうる粘着性を示さなかった。比較例 1 ~ 3、5、6 の製剤は、粘着剤中での結晶分散、又は経時による結晶析出により、付着性が乏しく、貼付剤としての機能を示さなかった。比較例 2 及び 3 の製剤では、油状成分の添加が原因と考えられる糊残りが観察された。

30

また、足爪付着性について、実施例 1 ~ 7 及び比較例 4 の製剤を、ボランティア 3 名の足爪に、指先に製剤を巻きつけるようにして貼付し、貼付 3 日間の付着状態を、付着していたか (良好) あるいは脱落したかで評価した。表 2 から明らかなように、実施例 1 ~ 7 の製剤は、長時間の付着性に優れるものであった。比較例 4 の製剤は、貼付してから 1 日目で製剤の脱落が観察された。

以上の結果より、ゴム系粘着剤をベースにした製剤では、テルピナフィン 10 % でも、実用的な粘着力は得られず、アクリル系粘着剤及びシリコーン系粘着剤に優れた実用性を見出した。

40

また比較例 1 ~ 3 の通り、アクリル系粘着剤でも塩酸テルピナフィン (logKo/w 値 : 0 . 8 7 [ラミシール錠 1 2 5 m g インタビューフォームより]) を使用した場合、薬物の結晶が析出し付着性が不適であることから高濃度の薬物添加には、塩をはずしてフリー体化し、logKo/w 値を 4 以上にした薬物を使用することが高濃度の薬物を保持する上で必要であることが認められた。

さらに比較例 5 及び 6 のようにテルピナフィンをアクリル粘着剤では 4 0 %、シリコーン粘着剤では 2 0 % まで含有させると薬物を保持しきれず、付着性が不適となることから、好ましい上限濃度は、アクリル粘着剤で 3 5 %、シリコーン粘着剤では 1 0 % であるこ

50

とが認められた。

【 0 0 7 3 】

[試験例 3] テルピナフィンの爪透過性試験

ヒト爪を用いて、実施例 1、2、4、5、7 及び比較例 4 で得た貼付剤の爪透過性を確認した。試験は、ヒト爪に実施例 1、2、4、5、7 及び比較例 4 の貼付剤を貼付した後、爪を介して反対側のレシーバー側に以下の組成の、実施例 1 と同様の製法で作製したプラセボテープを貼付した。試験開始後から 17 日間経過まで 1、2、3、4、9、14 及び 17 日にプラセボテープを貼り替えた。

更に実施例 2 については、42 日間の連続貼付を行い、試験終了後の爪を上下 2 層の 2 等分に輪切りにし、別々に爪中のテルピナフィン濃度を測定した。

プラセボテープを回収してテルピナフィンを抽出し、また爪を水酸化ナトリウム水溶液で溶解した後に、抽出を行い、HPLC 法で爪を透過したテルピナフィンの累積透過量、及び爪中のテルピナフィン貯留量を算出した。各検体について 3 回試験し平均値を得た。

【 0 0 7 4 】

< プラセボテープ >

1. アクリル系粘着剤 *² 99.9%

2. ポリイソシアネート *³ 0.1%

*²: < 実施例 1 > と同じ

*³: < 実施例 1 > と同じ

表 3 及び図 1 から明らかなように、アクリル系粘着剤を使用した実施例 1、2、4、5 の製剤は薬剤濃度に依存した透過量及び爪貯留量を示し、テルピナフィンを 5% 含有する実施例 5 の製剤においても、貼付 1 日目でも極微量であるが薬剤が爪を透過していることがわかった。さらにいずれの実施例においても、貼付 17 日目での爪中のテルピナフィン量は、12.5 mg 塩酸テルピナフィン/日を 24 週間経口投与したときの、爪中テルピナフィン量 $0.78 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{爪g}$ (「爪白癬に対する経口投与テルピナフィンの臨床的、薬物動態学的検討」松本忠彦ら、西日皮膚・56 巻 2 号・1994) に比べ、40~500 倍大きい値を示した。

しかし、白癬菌は爪の下部の爪床にも存在することが知られていること、爪中の薬物濃度分布には薬物の受動拡散により濃度勾配が存在し、爪の下部ほど濃度が低くなることが想定される。事実、42 日間連続投与貼付した実施例 2 の爪の下部では、薬物濃度は $2.51 \mu\text{g}/\text{g}$ と経口投与時の $0.78 \mu\text{g}/\text{g}$ の約 3.2 倍まで低下しており、実施例 2 の爪全体への移行量が $362.79 \mu\text{g}/\text{g}$ であることから爪全体への移行量として $110 \mu\text{g}/\text{g}$ 以上が必要と判断される。従って、製剤中のテルピナフィン濃度としては、20% 以上配合した製剤がより好ましい。

シリコーン系粘着剤を使用した実施例 7 の製剤もまた、十分な爪透過性及び爪貯留性を示し、経口投与の場合に比べ、250 倍以上の爪貯留量であった。

一方、ゴム系粘着剤を使用した比較例 4 は、等量の薬剤を含有する実施例 7 と比較して、顕著に低い爪透過性を示した。また、試験時の爪への付着性は、各実施例の製剤に比べ悪く、長時間貼付には不適であった。

【 0 0 7 5 】

[試験例 4] テルピナフィン貼付剤の抗菌力試験

ヒト爪を 5 mm φ に打抜き、70% エタノール溶液中で 60 分間浸透滅菌し、さらに 32℃、50% RH の恒温槽 *⁷ にて 1 日放置して馴化した爪を試験に用いた。

培地は、リン酸 2 カリウム 1.0 g、硫酸カルシウム 0.025 g、塩化カルシウム 0.025 g、寒天 7.5 g 及び蒸留水 491 mL を 500 mL の三角フラスコに入れ、95℃、30 分加熱して、均一になるよう振り混ぜ、5 mL ずつ試験管に分注して、更に高圧蒸気滅菌器 *⁸ で 121℃ で 15 分間高圧蒸気滅菌し、その後、培地を 50℃ の恒温 *⁷ で保温した。

別に白癬菌 (Trichophyton mentagrophytes (NBRC 32410)) をサブロー斜面培地 (日本ベクトンディッキンソン (株)) にて 28℃ の恒温槽 *⁷ で 14 日間培養し、滅菌 0.0

10

20

30

40

50

5 % ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート含有生理食塩水 4 mL を重層し、カギ型白金線を用いて斜面部表面を擦って得た液を滅菌ガーゼでろ過したものを分生子懸濁液とした。分生子数を血球計算盤で計測し、滅菌生理食塩水で 1×10^7 個/mL に調整した。滅菌シャーレに 1×10^7 個/mL に調製した分生子懸濁液 50 μ L 及び 50 の恒温槽^{*7}に保温した培地 5 mL を入れ、直ちにシャーレを動かして混釈し、室温冷却にて培地を固化させ、試験培地を調製した。

滅菌した爪を 1 片ずつ試験培地に乗せ、28 の恒温槽^{*7}で 7 日間培養した。7 日後に爪を取り出し、周囲に付着した菌を、滅菌生理食塩水に浸した滅菌脱脂綿で軽く拭い、約 1 時間放置して爪を軽く乾燥させた。爪に 4 mm ϕ に打抜いた被験物質（実施例 1、2、5、6、プラセボテープ）を貼付し、白癬菌を含まない培地に載せ、28 の恒温槽^{*7}で 7 日間再培養した。評価は、爪及びその周辺の培地を目視にて観察し、0：菌なし、0.5：僅かに認められる、1：明らかに認められる、2：爪周囲を越える広がり、3：爪が菌で覆われている、の 5 段階で評価した。

表 4 に示した通り、テルビナフィン濃度が 5 % 以上の製剤では、優れた抗菌性が確認された。

^{*7}：恒温槽 ICB-151L（イワキ社製）

^{*8}：高圧蒸気滅菌器 CLS-40S（アルプ社製）

【0076】

表 2

項目	実施例						
	1	2	3	4	5	6	7
テルビナフィン	20.0%	30.0%	32.0%	35.0%	5.0%	1.0%	10.0%
塩酸テルビナフィン	—	—	—	—	—	—	—
粘着剤	アクリル	アクリル	アクリル	アクリル	アクリル	アクリル	シリコーン
薬剤の状態	溶解	溶解	溶解	溶解	溶解	溶解	溶解
結晶析出性	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
付着性(フィンガータック)	○	○	○	○	○	○	○
糊残り	無	無	無	無	無	無	無
足爪付着性	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好

10

項目	比較例					
	1	2	3	4	5	6
テルビナフィン	—	—		10.0%	40.0%	20.0%
塩酸テルビナフィン	10.0%	10.0%	10.0%	—	—	—
溶解剤又は促進剤	—	PEG #400	トリアセチン	—	—	—
粘着剤の種類	アクリル	アクリル	アクリル	ゴム	アクリル	シリコーン
薬剤の状態	分散	溶解	分散	溶解	溶解	溶解
結晶析出性	あり	あり	あり	なし	あり 2ヵ月後	あり 2ヵ月後
付着性(フィンガータック)	×	×	×	△	×	×
糊残り	無	有1)	有1)	無	無	無
足爪付着性	—	—	—	脱落	—	—

20

30

○:良好 △:適 ×:不適

1) 凝集破壊が起き、皮膚に粘着剤が残った。

【 0 0 7 7 】

表 3

項目		実施例1	実施例2	実施例4	実施例5	実施例7	比較例4
テルビナフィン濃度		20.0%	30.0%	35.0%	5.0%	10.0%	10.0%
粘着剤の種類		アクリル	アクリル	アクリル	アクリル	シリコーン	ゴム
累積爪透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	0	0	0	0	0	0	0
	1日	0.04	0.06	0.07	0.09	0.21	0.02
	2日	0.15	0.22	0.26	0.11	0.69	0.18
	3日	0.34	0.45	0.54	0.21	1.22	0.27
	4日	0.51	0.69	0.91	0.23	1.80	0.40
	9日	1.48	2.06	2.89	0.43	4.86	1.09
	14日	2.83	3.92	5.02	0.61	7.65	1.89
	17日	3.56	5.03	6.51	0.74	9.38	2.39
累積爪中薬物量 ($\mu\text{g}/\text{g}$) [SE]		108.92 [32.34]	362.79 [125.12]	271.60 [29.98]	32.14 [16.13]	224.50 [11.45]	49.70 [12.78]

10

20

【 0 0 7 8 】

表 4

項目	プラセボ	実施例1	実施例2	実施例5	実施例6
テルビナフィン	—	20.0%	30.0%	5.0%	1.0%
塩酸テルビナフィン	—	—	—	—	—
粘着剤	アクリル	アクリル	アクリル	アクリル	アクリル
白癬菌の消失度合い	2	0	0	0	1

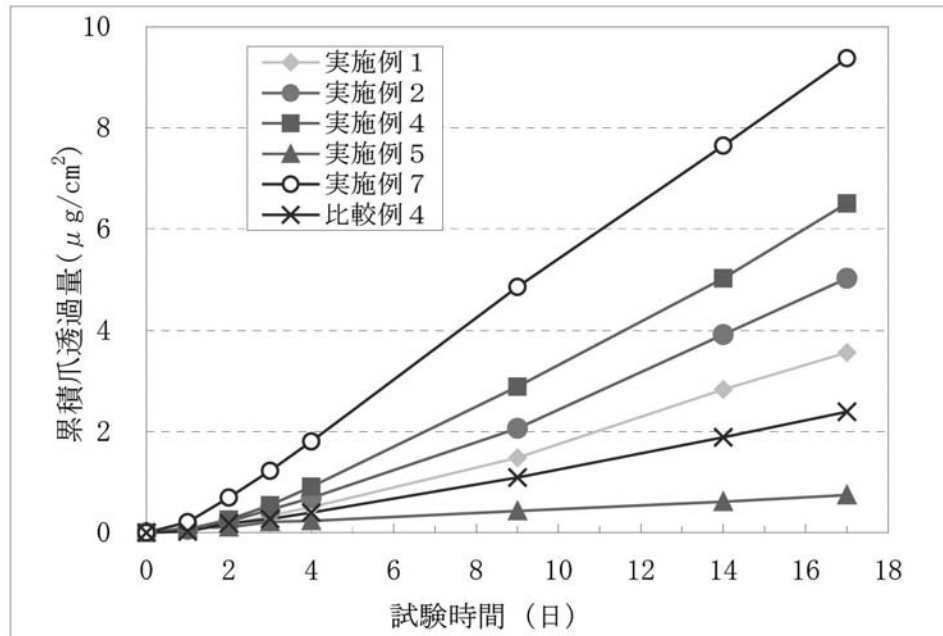
30

【 産業上の利用可能性 】

【 0 0 7 9 】

本発明の真菌症の予防又は治療用の爪及び／又は皮膚用貼付剤は、爪及び皮膚の真菌症の治療に十分な効果を発揮することができ、水虫、たむし等の表在性真菌症等の治療に特に有用である。

【図 1】



フロントページの続き

合議体

審判長 川上 美秀

審判官 井上 典之

審判官 弘實 謙二

- (56)参考文献 特開2005-501885(JP,A)
特開平10-330247(JP,A)
特開平02-255611(JP,A)
国際公開第2006/51819(WO,A1)
特開平10-330247(JP,A)
特開平08-231430(JP,A)
特開2002-363070(JP,A)
国際公開第2005/002561(WO,A1)
J. Control Release, 2001, Vol. 71, No. 3, p319-327

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/70 31/00 47/32