

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第6582158号
(P6582158)

(45) 発行日 令和1年9月25日(2019.9.25)

(24) 登録日 令和1年9月6日(2019.9.6)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 47/14	(2006.01)	A 61 K 47/14
A 61 K 9/08	(2006.01)	A 61 K 9/08
A 61 K 31/444	(2006.01)	A 61 K 31/444
A 61 K 31/4178	(2006.01)	A 61 K 31/4178
A 61 K 31/454	(2006.01)	A 61 K 31/454

請求項の数 14 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-529667 (P2019-529667)
 (86) (22) 出願日 平成30年10月29日 (2018.10.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2018/040047
 審査請求日 令和1年5月31日 (2019.5.31)
 (31) 優先権主張番号 特願2017-209136 (P2017-209136)
 (32) 優先日 平成29年10月30日 (2017.10.30)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000124269
 科研製薬株式会社
 東京都文京区本駒込2丁目28番8号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (74) 代理人 100136629
 弁理士 鎌田 光宣
 (74) 代理人 100125070
 弁理士 土井 京子
 (74) 代理人 100121212
 弁理士 田村 弥栄子
 (74) 代理人 100174296
 弁理士 當麻 博文
 (74) 代理人 100137729
 弁理士 赤井 厚子

最終頁に続く

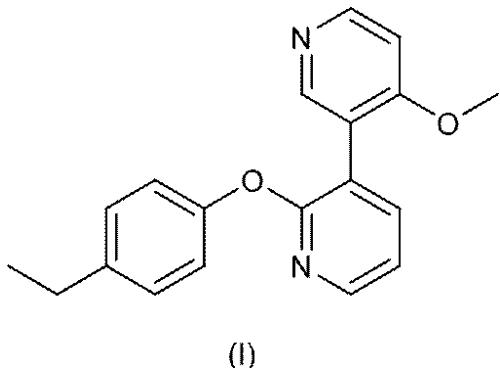
(54) 【発明の名称】爪白癬治療用の外用製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

爪白癬の治療剤であって、
 a) 抗真菌活性物質と、
 b) 挥発性成分と、
 c) 中鎖脂肪酸トリグリセリドと、
 d) 乳酸エチルと、
 を含有し、
抗真菌活性物質が、
式(I)：

【化1】

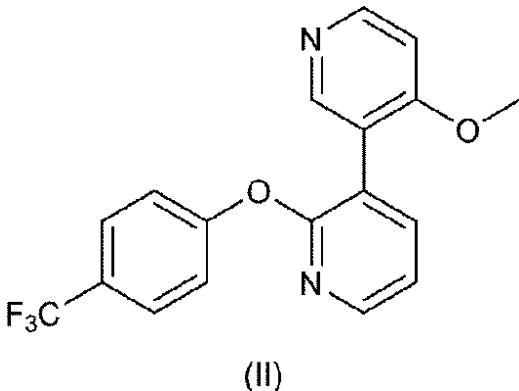


10

(I)

で表される化合物若しくはその塩、
式(II)：

【化2】



20

(II)

で表される化合物若しくはその塩、
エフィナコナゾール若しくはその塩、又は
ルリコナゾール若しくはその塩である、

外用剤。

30

【請求項2】

乳酸エチルの量が1w/w%から30w/w%である、請求項1に記載の外用剤。

【請求項3】

乳酸エチルの量が5w/w%から22w/w%である、請求項1又は請求項2に記載の外用剤。

【請求項4】

乳酸エチルの量が10w/w%から22w/w%である、請求項1から請求項3のいずれか1項に記載の外用剤。

【請求項5】

中鎖脂肪酸トリグリセリドの量が1w/w%から30w/w%である、請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の外用剤。

【請求項6】

中鎖脂肪酸トリグリセリドの量が5w/w%から22w/w%である、請求項1から請求項5のいずれか1項に記載の外用剤。

【請求項7】

中鎖脂肪酸トリグリセリドの量が10w/w%から22w/w%である、請求項1から請求項6のいずれか1項に記載の外用剤。

【請求項8】

抗真菌活性物質の量が1w/w%から30w/w%である、請求項1から請求項7のいずれか1項に記載の外用剤。

40

50

【請求項 9】

抗真菌活性物質の量が 1 w / w % から 15 w / w % である、請求項 1 から請求項 8 のいずれか 1 項に記載の外用剤。

【請求項 10】

揮発性成分がエタノールである、請求項 1 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載の外用剤。

【請求項 11】

エタノールの量が 35 w / w % から 85 w / w % である、請求項 10 に記載の外用剤。

【請求項 12】

乳酸エチルの酸価が 0 から 0.5 である、請求項 1 から請求項 11 のいずれか 1 項に記載の外用剤。 10

【請求項 13】

更に、e) エデト酸ナトリウム水和物を含有する、請求項 1 から請求項 12 のいずれか 1 項に記載の外用剤。

【請求項 14】

エデト酸ナトリウム水和物の量が 0.0001 w / w % から 0.001 w / w % である、請求項 13 に記載の外用剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

20

本発明は、爪白癬に有効な外用医薬品製剤に関する。

【背景技術】**【0002】**

これまで爪白癬治療に用いる外用剤としては、エフィナコナゾール、ルリコナゾール、アモロルフィン等が既に上市されている。しかしながら、より高い治療効果を示す爪白癬治療剤が求められている。

爪白癬治療に用いる外用剤は、経口剤と比べて全身性の副作用と薬物間相互作用が少ないという点で優れている。十分な薬理効果を発揮するためには、薬剤が爪甲の厚い角質に十分に浸透し、かつ、爪内や爪床の白癬菌に対して抗真菌活性を発揮する必要がある（例えば、非特許文献 1 を参照のこと）。 30

【0003】

薬効成分を爪床の病巣部に効率よく到達させるためには、製剤処方の設計が極めて重要である。抗真菌活性物質の爪透過性は、抗真菌活性物質自体の特性に加え、各処方成分の特性、及び、その配合比率によって大きく変動する。処方成分は、薬効や塗布後の質感や臭気等にも影響を与えるため、製剤処方は、それらのバランスを考慮して設計されなければならない。

【0004】

外用爪白癬治療剤の製剤は、主に、被膜系製剤と、非被膜系製剤とに分けられる。

被膜系製剤と非被膜系製剤のいずれの場合であっても、抗真菌活性物質の爪透過性は、臨床における薬効発現に極めて重要である。 40

被膜系製剤は、しばしば、爪の表面に形成された被膜が抗真菌活性物質の拡散を抑制し、被膜からの抗真菌活性物質の放出や角質層への浸透を妨げる。このような場合、被膜系製剤を爪に重ね塗りしても、前に塗布した被膜が新たに塗布した被膜中の抗真菌活性物質の浸透を妨げてしまうため、連続使用しても効果が弱い。

非被膜系の外用爪白癬治療剤の場合、製剤処方中に、患部塗布後、速やかに蒸散する「揮発性成分」と、患部に残留し抗真菌活性物質を溶解させる「不揮発性成分」が添加剤として含まれることが必要である。「不揮発性成分」の選択が不適切であると、抗真菌活性物質が塗布部に析出してしまい、爪透過性が失われてしまう。

【0005】

中鎖脂肪酸トリグリセリドは、医薬品や食品用の添加剤として広く用いられる。中鎖脂

50

脂肪酸トリグリセリドは、臨床で用いられている外用医薬品製剤の基剤として使用前例があり、例えば、液剤、軟膏剤、クリーム剤及び液状懸濁剤等の基剤として汎用される（例えば、非特許文献2、非特許文献3を参照のこと）。

従って、中鎖脂肪酸トリグリセリドは、非被膜系の外用爪白癬治療剤の製剤処方を設計する場合の「不揮発性成分」として最も適切な成分の一つである。

中鎖脂肪酸トリグリセリドが、外用剤の基剤として用いられている他の例としては、例えば、特許文献1や特許文献2が挙げられる。

しかしながら、これらの文献には、いずれも爪白癬を治療するための有用な外用剤は示されておらず、ましてや、抗真菌活性物質などの生理活性物質と中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの不揮発性成分の添加剤を含む外用剤の爪透過性及び薬効を向上させる方法は、開示も示唆もされていない。10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2008-019197

【特許文献2】国際公開2009/028495号

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】爪真菌症診療マニュアル(2005)、南江堂；109-112

**【非特許文献2】アスター(登録商標)クリーム1% 医薬品インタビューフォーム
マルホ株式会社 2016年6月(改訂第7版)**

**【非特許文献3】ゼフナート(登録商標)クリーム2% 医薬品インタビューフォーム
鳥居薬品株式会社 2010年1月(改訂第7版)**

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

以上の背景に鑑み、本発明は、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどを不揮発性成分として含む非被膜系の外用爪疾患治療剤(特に、外用爪白癬治療剤)において、爪透過性、薬効、及び、製剤物性の面で優良であり、臨床適用可能な外用爪疾患治療剤(特に、外用爪白癬治療剤)を提供することを課題とする。30

【課題を解決するための手段】

【0009】

上記課題に鑑み、発明者らは、鋭意検討を行った結果、抗真菌活性物質などの生理活性物質と中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの不揮発性成分とを含む処方に於いて、更に乳酸エチルなどの透過促進剤を添加することで、爪透過性、薬効、及び、製剤物性の観点から、外用爪疾患治療剤(特に、外用爪白癬治療剤)として優れた特性を持つ製剤が得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

即ち、本発明は以下の通りである。

[1] 爪白癬の治療剤であって、

a) 抗真菌活性物質と、

b) 挥発性成分と、

c) 中鎖脂肪酸トリグリセリドと、

d) 乳酸エチルと、

を含有する外用剤。

[2] 乳酸エチルの量が1w/w%から30w/w%である、[1]に記載の外用剤。

[3] 乳酸エチルの量が5w/w%から22w/w%である、[1]又は[2]に記載の外用剤。

[4] 乳酸エチルの量が10w/w%から22w/w%である、[1]から[3]のいずれかに記載の外用剤。

10

20

30

40

50

[5] 中鎖脂肪酸トリグリセリドの量が 1 w / w % から 3 0 w / w % である、 [1] から [4] のいずれかに記載の外用剤。

[6] 中鎖脂肪酸トリグリセリドの量が 5 w / w % から 2 2 w / w % である、 [1] から [5] のいずれかに記載の外用剤。

[7] 中鎖脂肪酸トリグリセリドの量が 1 0 w / w % から 2 2 w / w % である、 [1] から [6] のいずれかに記載の外用剤。

[8] 抗真菌活性物質の量が 1 w / w % から 3 0 w / w % である、 [1] から [7] のいずれかに記載の外用剤。

[9] 抗真菌活性物質の量が 1 w / w % から 1 5 w / w % である、 [1] から [8] のいずれかに記載の外用剤。 10

[1 0] 振発性成分がエタノールである、 [1] から [9] のいずれかに記載の外用剤。

[1 1] エタノールの量が 3 5 w / w % から 8 5 w / w % である、 [1 0] に記載の外用剤。

[1 2] 乳酸エチルの酸価が 0 から 0 . 5 である、 [1] から [1 1] のいずれかに記載の外用剤。

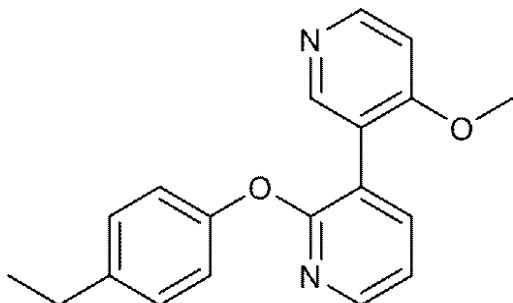
[1 3] 更に、 e) エデト酸ナトリウム水和物を含有する、 [1] から [1 2] のいずれかに記載の外用剤。

[1 4] エデト酸ナトリウム水和物の量が 0 . 0 0 0 1 w / w % から 0 . 0 0 1 w / w % である、 [1 3] に記載の外用剤。 20

[1 5] 抗真菌活性物質が、式 (I) :

【 0 0 1 1 】

【化 1 】



30

(I)

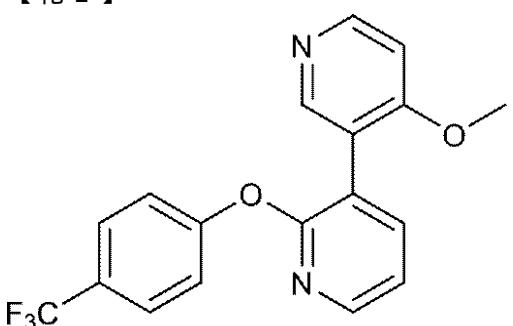
【 0 0 1 2 】

で表される化合物又はその塩である、 [1] から [1 4] のいずれかに記載の外用剤。

[1 6] 抗真菌活性物質が、式 (II) :

【 0 0 1 3 】

【化 2 】



40

(II)

【 0 0 1 4 】

で表される化合物又はその塩である、 [1] から [1 4] のいずれかに記載の外用剤。

50

[17] 抗真菌活性物質が、エフィナコナゾール又はその塩である、[1]から[14]のいずれかに記載の外用剤。

[18] 抗真菌活性物質が、ルリコナゾール又はその塩である、[1]から[14]のいずれかに記載の外用剤。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、爪透過性、薬効、及び、製剤物性の面で優良であり、臨床適用可能な外用爪疾患治療剤（特に、外用爪白癬治療剤）を提供することができる。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本明細書における各用語について説明する。

【0017】

「生理活性物質」とは、抗真菌活性物質など、何らかの病態の処置に用いられる物質である。

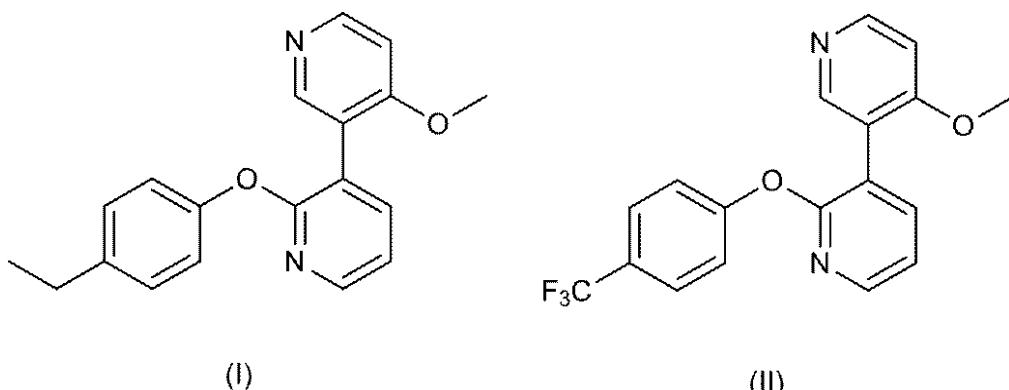
「抗真菌活性物質」とは、爪白癬の病原菌である *Trichophyton rubrum* や *Trichophyton mentagrophytes* 等に対して、静菌的又は殺菌的な抗真菌活性を示す低分子化合物を指す。本明細書中における「抗真菌活性物質」は、このような抗真菌活性を示す化合物であれば特に限定されないが、好ましい例としては、例えば、エフィナコナゾール、ルリコナゾール、クロトリマゾール、クロコナゾール、エコナゾール、ケトコナゾール、ネチコナゾール、イトラコナゾール等のアゾール系抗真菌剤、テルビナフィン等のアリルアミン系抗真菌剤、国際公開 2017/047602 で示されるビアリール化合物、国際公開 2012/102404 で示される 2-(1H-ピラゾール-1-イル)フェノール誘導体、及びアモロルフィン等が挙げられる。

更に好ましくは、国際公開 2017/047602 で示されるビアリール化合物又はその塩であり、特に好ましくは、国際公開 2017/047602 で示される、

下記式(I)又は(II)

【0018】

【化3】



【0019】

で表されるビアリール化合物又はその塩であり、

特に好ましくは、上記の式(I)で表されるビアリール化合物（以下、「化合物A」とも言う。）又はその塩である。

【0020】

式(I)又は(II)で表されるビアリール化合物の塩は、好ましくは薬理学的に許容しうる塩である。「薬理学的に許容しうる塩」とは、薬理学的に許容される塩であれば特に限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩等の有機カルボン酸塩、サリチル酸塩、安息香酸塩等の芳香族カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0021】

本発明の別の態様において、好ましい抗真菌活性物質は、エフィナコナゾール、ルリコナゾール又はテルビナфинであり、より好ましい抗真菌活性物質は、エフィナコナゾール又はルリコナゾールである。

【0022】

本発明の製剤中に含まれる「抗真菌活性物質」の含有量としては、特に限定されないが、1w/w%から30w/w%が好ましく、より好ましくは1w/w%から15w/w%であり、より一層好ましくは5w/w%から15w/w%であり、特に好ましい含有量は8w/w%から12w/w%である。

本発明の別の態様において、本発明の製剤中に含まれる「抗真菌活性物質」の含有量としては、特に限定されないが、1w/w%から30w/w%が好ましく、より好ましくは1w/w%から15w/w%であり、より一層好ましくは1w/w%から12w/w%であり、特に好ましい含有量は2w/w%から12w/w%である。

【0023】

「被膜系製剤」とは、爪に塗布した後、良好な安定性を有する水性又は水不溶性の被膜を形成する外用の塗布製剤を指す。被膜系製剤の特徴としては、付着性がよいため、抗真菌活性物質などの生理活性物質を長期的かつ安定的に爪に付着させることができる点である。

被膜系製剤の具体例としては、ネイルラッカー製剤、ネイルエナメル製剤、マニキュア製剤等が該当する。

被膜系製剤には被膜形成性物質が含まれており、被膜形成性物質としては、例えば、水溶性ポリマー類：コポリビドン、ポビドン、又はポリビニルアルコール等、水不溶性ポリマー類：アクリル酸エステル及びメタアクリル酸エステルの共重合物、ピロキシリン、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル・コポリマー、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ニトロセルロース、又はヒドロキシプロピルキトサンなどが知られている。

【0024】

「非被膜系製剤」とは、上記被膜形成物質を製剤中に実質的に含まない外用の塗布製剤を指す。

この場合の「実質的に含まない」とは、被膜形成物質を製剤中に含んでいても、実質的に塗布後の爪の表面に被膜が形成されないことを指す。

非被膜系の外用剤の場合、爪に薬剤を塗布した後、抗真菌活性物質などの生理活性物質が塗布部に析出することを防ぐために、添加剤として不揮発性成分を実質的に含む必要がある。

この場合の「実質的に含む」とは、抗真菌活性物質などの生理活性物質が塗布部に析出しない程度の量の不揮発性成分を含むことを指す。

【0025】

「揮発性成分」とは、ヒトの爪に薬剤を塗布した後、常温にて速やかに蒸散するものであれば、特に限定されないが、外用剤として臨床上の使用前例があり、工業的に入手が容易で、無臭・無刺激のものが好ましい。好ましくは、エタノール、イソプロパノール等の炭素数1～4の直鎖又は分枝鎖の低級アルキルアルコールであり、より好ましくは、エタノールである。

エタノールを「揮発性成分」として用いる場合、乳酸エチルが加水分解しなければ、含水エタノール（例えば95v/o 1%エタノール）も使用できるが、無水エタノールの方がより好ましい。

【0026】

本発明の製剤中に含まれる「揮発性成分」の含有量としては、抗真菌活性物質などの生理活性物質及びその他の添加剤を溶解させるのであれば特に限定されないが、35w/w%から85w/w%が好ましく、より好ましくは35w/w%から65w/w%であり、特に好ましくは45w/w%から65w/w%である。

10

20

30

40

50

本発明の別の態様において、本発明の製剤中に含まれる「揮発性成分」の含有量としては、抗真菌活性物質などの生理活性物質及びその他の添加剤を溶解させるのであれば特に限定されないが、35w/w%から85w/w%が好ましく、より好ましくは35w/w%から75w/w%であり、特に好ましくは45w/w%から75w/w%である。

【0027】

「添加剤」とは、外用塗布製剤として適する基剤又は添加物を指す。本発明において、好ましい添加剤としては、不揮発性成分であり、より好ましくは、中鎖脂肪酸トリグリセリドである。

【0028】

「中鎖脂肪酸トリグリセリド」とは、1分子のグリセロールに3分子の脂肪酸がエステル結合した不揮発性成分であり、脂肪酸が炭素数6～14の飽和脂肪酸であるものを指す。脂肪酸の好ましい炭素数は8～12であり、例えば、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸等が選択される。10

好ましい中鎖脂肪酸トリグリセリドは、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸及びカプリン酸のトリグリセリド混合物、カプリル酸、カプリン酸及びラウリン酸のトリグリセリド混合物、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド等である。例えば、ミグリオール(登録商標)810及び812等を用いることができる。

本発明の特に好ましい「中鎖脂肪酸トリグリセリド」は、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリドである。20

【0029】

非被膜系製剤の場合、中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの添加剤は、非被膜系製剤を爪に塗布した後、抗真菌活性物質などの生理活性物質が析出することを防ぐために添加される。従って、塗布後に抗真菌活性物質が析出しなければ、特に含有量は限定されないが、本発明の製剤に含まれる中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの添加剤の含有量としては、1w/w%から30w/w%が好ましく、より好ましくは5w/w%から22w/w%であり、より一層好ましくは10w/w%から22w/w%である。特に好ましい含有量は18w/w%から22w/w%であり、至適な含有量は約20w/w%である。20

【0030】

「透過促進剤」とは、爪中に抗真菌活性物質などの生理活性物質を透過させるために用いられる。透過促進剤を製剤に添加することで、生理活性物質が爪中に迅速かつ多量に移行させることができる。透過促進剤としては、乳酸エチルなどのヒドロキシ酸の低級(C1-C4)アルキルエステル、乳酸ラウリルなどのヒドロキシ酸の脂肪族(C8-C20)アルコールエステル、乳酸等の有機酸、ドデシルスルホン酸ナトリウムなどのスルホン酸類、ジメチルスルホキシドやデシルメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、ピロリドンなどの酸アミド類、プロピレングリコールなどのポリアルコール類、N-アセチル-L-システイン、サリチル酸、尿素、角質溶解剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。30

本発明において、好ましい透過促進剤は、ヒドロキシ酸の低級(C1-C4)アルキルエステルであり、より好ましくは脂肪族ヒドロキシ酸の低級(C1-C4)アルキルエステルであり、更に好ましくは乳酸C1-C4アルキルエステルであり、特に好ましい透過促進剤は乳酸エチルである。40

前記「ヒドロキシ酸」とは、水酸基とカルボキシル基を有する有機酸を指し、具体的には、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸などの脂肪族ヒドロキシ酸と、サリチル酸などの芳香族ヒドロキシ酸を含む。

【0031】

「乳酸C1-C4アルキルエステル」とは、乳酸の低級(C1-C4)アルキルエステルであり、具体的には、乳酸メチル、乳酸エチル、乳酸n-プロピル、乳酸n-ブチル等が含まれる。

「乳酸エチル」とは、乳酸のエチルエステルである。乳酸としては、L-乳酸、D-乳酸又はDL-乳酸が挙げられる。好ましい乳酸エチルは、DL-乳酸のエチルエステルで50

ある。

一般に、「乳酸エチル」は不純物として過酸化物や乳酸等を含むが、本発明の外用剤に含有される抗真菌活性物質の安定性等を考慮すると、不純物は可能な限り少ない方が好ましい。より好ましい乳酸エチルは、酸価が0から0.5である乳酸エチルである。

酸価とは、試料1gを中和するに要する水酸化カリウム(KOH)のmg数である。酸価は第十七改正日本薬局方一般試験法 油脂試験法 酸価に従って測定できる。また、簡易的に、柴田科学(株)製シンプルパック油脂劣化測定用酸価1(商品名)を用いて測定することができる。

【0032】

本発明の製剤中に含まれる乳酸エチルなどの透過促進剤の含有量としては、1w/w%から30w/w%が好ましく、より好ましくは5w/w%から22w/w%であり、より一層好ましくは10w/w%から22w/w%である。特に好ましくは18w/w%から22w/w%であり、至適な含有量は約20w/w%である。

【0033】

本発明の一実施態様によると、本発明の製剤は非被膜系製剤である。

【0034】

本発明の一実施態様によると、本発明の製剤は、添加剤と透過促進剤を併せて含有することで、製剤物性及び爪透過性が良好で、爪白癬治療効果が発揮される非被膜系製剤である。

本発明の好ましい添加剤と透過促進剤の組み合わせは、不揮発性成分と透過促進剤を組み合わせた非被膜系製剤である。

【0035】

本発明の外用剤に含まれる添加剤と透過促進剤の組み合わせとしては、上記の好ましい添加剤と、上記の好ましい透過促進剤との組み合わせが好ましいが、例えば、下記のような組み合わせが好ましい。

【0036】

(1) 1w/w%から30w/w%である添加剤と、1w/w%から30w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(2) 5w/w%から22w/w%である添加剤と、5w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(3) 10w/w%から22w/w%である添加剤と、5w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(4) 18w/w%から22w/w%である添加剤と、5w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(5) 20w/w%である添加剤と、5w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

【0037】

(6) 5w/w%から22w/w%である添加剤と、10w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(7) 5w/w%から22w/w%である添加剤と、18w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(8) 5w/w%から22w/w%である添加剤と、20w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

【0038】

(9) 18w/w%から22w/w%である添加剤と、18w/w%から22w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

(10) 20w/w%である添加剤と、20w/w%である透過促進剤の組み合わせ。

【0039】

本発明の一実施態様において、添加剤と透過促進剤の組み合わせとして、より好ましい組み合わせは、中鎖脂肪酸トリグリセリドと透過促進剤の組み合わせである。

10

20

30

40

50

また、別の本発明の一実施態様において、添加剤と透過促進剤の好ましい組み合わせは、不揮発性成分と乳酸 C 1 - C 4 アルキルエステルの組み合わせである。さらに好ましい組み合わせは、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチルの組み合わせである。

【 0 0 4 0 】

本発明の外用剤に含まれる中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチルの組み合わせとしては、例えば、下記の組み合わせが好ましい。

【 0 0 4 1 】

(1) 1 w / w % から 3 0 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 1 w / w % から 3 0 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

(2) 5 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 5 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。 10

(3) 1 0 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 5 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

(4) 1 8 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 5 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

(5) 2 0 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 5 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

【 0 0 4 2 】

(6) 5 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 1 0 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。 20

(7) 5 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 1 8 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

(8) 5 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 2 0 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

【 0 0 4 3 】

(9) 1 8 w / w % から 2 2 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 1 8 w / w % から 2 2 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

(1 0) 2 0 w / w % である中鎖脂肪酸トリグリセリドと、 2 0 w / w % である乳酸エチルの組み合わせ。

【 0 0 4 4 】

また、本発明の別の一実施態様によれば、本発明の製剤は、非被膜系の外用爪疾患治療剤である。本発明の一実施態様による非被膜系の外用爪疾患治療剤は、不揮発性成分と透過促進剤を含み、かつ、被膜形成物質を実質的に含まない。

【 0 0 4 5 】

「エデト酸ナトリウム水和物」とは、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウムとも呼ばれる金属キレート剤であり、EDTAと略称される。一般に、エデト酸ナトリウム水和物は、製剤の安定化剤として加えられる。本発明における製剤処方において、安定性を担保できるのであれば、エデト酸ナトリウム水和物の添加の有無は問わないが、添加する場合の本発明の製剤中のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は、エデト酸ナトリウム水和物の溶解性の観点から、0.0001 w / w % から 0.001 w / w %までの量が好ましい。例えば、本発明における製剤は、約 0.00025 w / w % の量のエデト酸ナトリウム水和物を含んでいてもよい。 40

【 0 0 4 6 】

本発明による製剤は、製剤の安定性を担保できるのであれば、水を含んでいてもよい。例えば、本発明における製剤は、約 1 w / w % の量の水を含んでいてもよい。

【 0 0 4 7 】

本明細書における「製剤物性」とは、外用爪白癬治療剤として相応しい物理的化学的な特性を指す。「製剤物性」には、溶解性や安定性といった外用塗布される医薬品製剤として、一般に具備すべき特性を含む。例えば、溶解性が低い抗真菌活性物質の場合、塗布後に抗真菌活性物質が塗布部分に析出してしまう可能性がある。外用医薬品製剤に求められ 50

る「製剤物性」としては、塗布後も抗真菌活性物質の析出が生じず、患部に薬剤がとどまるような製剤物性が好ましい。その他、長期保存に耐えられる安定した製剤物性を有することが好ましい。

また、「製剤物性」には、外用爪白癬治療剤に特に適した固有の物理的化学的な特性も含む。例えば、外用爪白癬治療剤の製剤としては、爪と爪床との間に抗真菌活性物質を浸透させやすいという観点から、低表面張力である製剤物性を有することが好ましい。例えば、 23 ± 1 における表面張力が 40 mN/m 以下の製剤は好ましく、表面張力が 30 mN/m 以下の製剤は更に好ましい。表面張力は、例えば、自動表面張力計（例えば、型式：K 12、KRÜSS 社製）を用いて測定することができる。

本発明における製剤は、これらの製剤物性を満たす製剤である。

10

【0048】

本明細書における百分率(%)は、特に記載がなければ、質量百分率(w/w%)を指す。

【0049】

次に、本発明の好ましい態様について説明する。本発明の好ましい態様は、例えば以下のような外用剤である。

【0050】

(1A) 爪白癬の治療剤であって、

- a) 1 w/w\% から 30 w/w\% となる抗真菌活性物質と、
 - b) 35 w/w\% から 65 w/w\% となるエタノールと、
 - c) 中鎖脂肪酸トリグリセリドと、
 - d) 18 w/w\% から 22 w/w\% となる乳酸エチルと、
- を含有する外用剤。

20

【0051】

(2A) 中鎖脂肪酸トリグリセリドの含有量が、 1 w/w\% から 30 w/w\% である、(1A)に記載の外用剤。

(3A) 中鎖脂肪酸トリグリセリドの含有量が、 5 w/w\% から 22 w/w\% である、(1A)又は(2A)に記載の外用剤。

(4A) 中鎖脂肪酸トリグリセリドの含有量が、 18 w/w\% から 22 w/w\% である、(1A)から(3A)のいずれかに記載の外用剤。

30

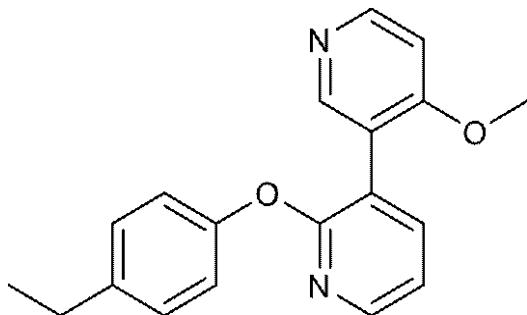
(5A) 中鎖脂肪酸トリグリセリドが、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリドである、(1A)から(4A)のいずれかに記載の外用剤。

(6A) 乳酸エチルの酸価が0から0.5である、(1A)から(5A)のいずれかに記載の外用剤。

(7A) 抗真菌活性物質が、式(I)：

【0052】

【化4】



40

(I)

【0053】

で表される化合物又はその塩である、(1A)から(6A)のいずれかに記載の外用剤。

50

(8 A) 抗真菌活性物質が、エフィナコナゾール又はその塩である、(1 A)から(6 A)のいずれかに記載の外用剤。

(9 A) 抗真菌活性物質が、ルリコナゾール又はその塩である、(1 A)から(6 A)のいずれかに記載の外用剤。

【0054】

また、本発明の別の態様において、好ましい態様は、例えば以下のような外用剤である。

【0055】

(1 B) 爪白癬の治療剤であって、

a) 1 w / w % から 30 w / w % となる抗真菌活性物質と、

10

b) 35 w / w % から 65 w / w % となるエタノールと、

c) 18 w / w % から 22 w / w % となる中鎖脂肪酸トリグリセリドと、

d) 乳酸エチルと、

を含有する外用剤。

【0056】

(2 B) 乳酸エチルの含有量が、1 w / w % から 30 w / w % である、(1 B)に記載の外用剤。

(3 B) 乳酸エチルの含有量が、5 w / w % から 22 w / w % である、(1 B)又は(2 B)に記載の外用剤。

(4 B) 乳酸エチルの含有量が、18 w / w % から 22 w / w % である、(1 B)から(3 B)のいずれかに記載の外用剤。

20

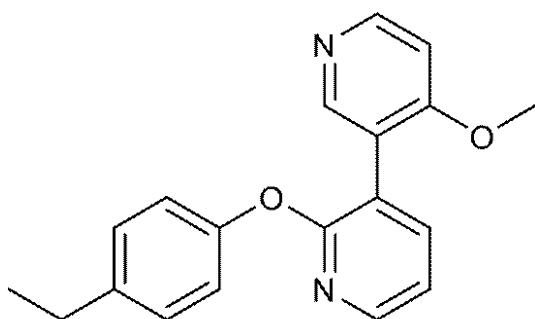
(5 B) 中鎖脂肪酸トリグリセリドが、トリ(カプリル酸 / カプリン酸)グリセリドである、(1 B)から(4 B)のいずれかに記載の外用剤。

(6 B) 乳酸エチルの酸価が 0 から 0.5 である、(1 B)から(5 B)のいずれかに記載の外用剤。

(7 B) 抗真菌活性物質が、式(I)：

【0057】

【化5】



30

(I)

【0058】

40

で表される化合物又はその塩である、(1 B)から(6 B)のいずれかに記載の外用剤。

(8 B) 抗真菌活性物質が、エフィナコナゾール又はその塩である、(1 B)から(6 B)のいずれかに記載の外用剤。

(9 B) 抗真菌活性物質が、ルリコナゾール又はその塩である、(1 B)から(6 B)のいずれかに記載の外用剤。

【0059】

また、本発明の別の態様において、好ましい態様は、例えば以下のような外用剤である。

【0060】

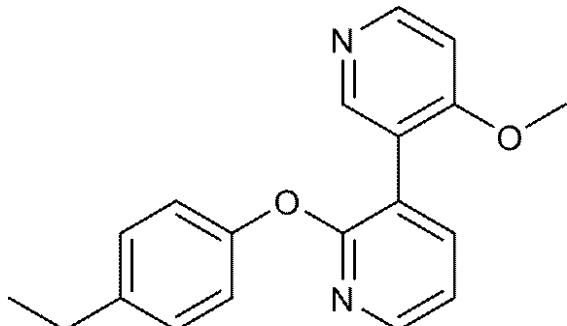
(1 C) 爪白癬の治療剤であって、

50

a) 1 w / w % から 3 0 w / w % となる抗真菌活性物質と、
 b) 透過促進剤と、
 を含有する外用剤であって、
 上記抗真菌活性物質が、式(I)：

【0061】

【化6】



(I)

【0062】

で表される化合物又はその塩である、外用剤。

【0063】

(2C) 更に、c) 添加剤、を含有する(1C)に記載の外用剤。

(3C) 添加剤が、不揮発性成分である、(2C)に記載の外用剤。

(4C) 添加剤が、中鎖脂肪酸トリグリセリドである、(2C)又は(3C)に記載の外用剤。

(5C) 添加剤の含有量が、1 w / w % から 3 0 w / w % である、(2C)から(4C)のいずれかに記載の外用剤。

(6C) 添加剤の含有量が、5 w / w % から 2 2 w / w % である、(2C)から(5C)のいずれかに記載の外用剤。

(7C) 添加剤の含有量が、1 0 w / w % から 2 2 w / w % である、(2C)から(6C)のいずれかに記載の外用剤。

【0064】

(8C) 更に、d) 挥発性成分、を含有する、(1C)から(7C)のいずれかに記載の外用剤。

(9C) 挥発性成分が、エタノールである、(8C)に記載の外用剤。

(10C) 挥発性成分の含有量が、3 5 w / w % から 8 5 w / w % である、(8C)又は(9C)に記載の外用剤。

(11C) 挥発性成分の含有量が、3 5 w / w % から 6 5 w / w % である、(8C)から(10C)のいずれかに記載の外用剤。

【0065】

(12C) 透過促進剤が、ヒドロキシ酸の低級(C1-C4)アルキルエステルである、(1C)から(11C)のいずれかに記載の外用剤。

(13C) 透過促進剤が、脂肪族ヒドロキシ酸の低級(C1-C4)アルキルエステルである、(1C)から(12C)のいずれかに記載の外用剤。

(14C) 透過促進剤が、乳酸C1-C4アルキルエステルである、(1C)から(13C)のいずれかに記載の外用剤。

(15C) 透過促進剤が、乳酸エチルである、(1C)から(14C)のいずれかに記載の外用剤。

(16C) 透過促進剤が、酸価が0.5以下の乳酸エチルである、(1C)から(15C)のいずれかに記載の外用剤。

(17C) 透過促進剤の含有量が、1 w / w % から 3 0 w / w % である、(1C)から(16C)のいずれかに記載の外用剤。

10

20

30

40

50

16 C) のいずれかに記載の外用剤。

(18 C) 透過促進剤の含有量が、 5 w / w % から 22 w / w % である、 (1 C) から (17 C) のいずれかに記載の外用剤。

(19 C) 透過促進剤の含有量が、 10 w / w % から 22 w / w % である、 (1 C) から (18 C) のいずれかに記載の外用剤。

【 0066 】

(20 C) 非被膜系の外用剤である、 (1 C) から (19 C) のいずれかに記載の外用剤。

(21 C) 23 ± 1 における表面張力が 40 mN / m 以下である、 (1 C) から (20 C) のいずれかに記載の外用剤。 10

【 0067 】

また、本発明の別の態様において、好ましい態様は、例えば以下のような外用剤である。

【 0068 】

(1 D) 爪疾患の治療剤であって、

a) 生理活性物質と、

b) 不揮発性成分と、

c) 透過促進剤と、

を含有する外用剤。

【 0069 】

(2 D) 更に、 d) 挥発性成分を含有する (1 D) に記載の外用剤。

(3 D) 透過促進剤が、乳酸 C 1 - C 4 アルキルエステルである、 (1 D) 又は (2 D) に記載の外用剤。

(4 D) 透過促進剤が、乳酸エチルである、 (1 D) から (3 D) のいずれかに記載の外用剤。

(5 D) 不揮発性成分が、中鎖脂肪酸トリグリセリドである、 (1 D) から (4 D) のいずれかに記載の外用剤。 20

【 0070 】

(6 D) 非被膜系の外用剤である、 (1 D) から (5 D) のいずれかに記載の外用剤。

(7 D) 23 ± 1 における表面張力が 40 mN / m 以下である、 (1 D) から (6 D) のいずれかに記載の外用剤。 30

【 0071 】

(8 D) 爪疾患が爪白癬であり、生理活性物質が抗真菌活性物質である、 (1 D) から (7 D) のいずれかに記載の外用剤。

【 実施例 】

【 0072 】

以下、本発明について、実施例を挙げて更に具体的に説明する。

下記実施例及び比較例において、中鎖脂肪酸トリグリセリドは、ミグリオール 810 (アイオーアイオレオ社製) を用いた。下記実施例及び比較例 (比較例 5 を除く) において、乳酸エチルの酸価は 0.5 以下であり、(株) 武藏野化学研究所社製の乳酸エチルを用いた。 40

【 0073 】

< 試験例 1 >

< 製剤物性に関する試験 (10 % 製剤) >

表 1 に示す処方 (実施例 1 a ~ 5 a) の製剤をそれぞれ調製した。即ち、化合物 A 、エデト酸ナトリウム水和物及び精製水を除く成分を攪拌混合した。別に、エデト酸ナトリウム水和物 0.075 g を精製水 300 g に加えて溶かし、エデト酸ナトリウム水和物を 0.025 w / w % 含む精製水を調製した。この精製水を先の混合液に加えて攪拌混合した。各添加剤を混和・溶解した液に化合物 A を加えて攪拌溶解し、製剤を得た。本発明の製剤について、結晶析出の有無を確認した。実施例 1 a ~ 5 a について、ガラス製プレート

上に塗布し、室温3日までの結晶析出の有無を評価した(表1)。また、併せて表面張力についても評価した。

【0074】

【表1】

<製剤物性に関する試験 (10%製剤)>

成分	実施例 1 a	実施例 2 a	実施例 3 a	実施例 4 a	実施例 5 a
化合物A	10w/w%	10w/w%	10w/w%	10w/w%	10w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20w/w%	20w/w%	20w/w%	5w/w%	10w/w%
乳酸エチル	5w/w%	10w/w%	20w/w%	20w/w%	20w/w%
精製水(エデト酸ナトリウム水和物を含む*)			1w/w%		
無水エタノール	6.4w/w%	5.9w/w%	4.9w/w%	6.4w/w%	5.9w/w%
結晶析出の有無	○	○	○	○	○
表面張力 (23±1°C)	24.4 mN/m	24.8 mN/m	25.5 mN/m	24.2 mN/m	24.8 mN/m

○：化合物Aの結晶析出が認められない。

*：実施例1aから5aの製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は0.00025w/w%である。

【0075】

揮発性成分(例えば、無水エタノール)と抗真菌活性物質(例えば、化合物A)を含む外用剤の場合、不揮発性成分が一定量存在しないと、抗真菌活性物質の結晶析出が危惧され、爪透過性及び薬効発現に悪影響を及ぼす。表1で示すように、不揮発性成分である中鎖脂肪酸トリグリセリドを含有する表1に記載の製剤は、塗布後においても、抗真菌活性物質の結晶が析出しなかった。また、これらの製剤の表面張力は30mN/m以下であり、低表面張力製剤であることが確認され、外用爪白癬治療剤として相応しい製剤物性を有することが示唆された。なお、表面張力は、自動表面張力計(型式:K12、KRUSS社製)を用いて測定した。

以上の検討により、表1に記載の処方は、非被膜系の外用爪白癬治療剤として相応しい製剤物性を有することが示された。

【0076】

<試験例2>

<爪透過試験>

表3に示す比較例1、2、及び、3を試験例1と同様に調製した。

爪透過の評価方法は、ウシ蹄(厚さ250~350μm)に5μL/0.071cm²で単回適用した。フランツ拡散セルを32のインキュベーター内に設置し、スターラーにより攪拌したレセプター液を14日まで経日的に一部採取した。採取したレセプター液中の薬物濃度をLC-MS/MSで測定し、爪透過量を算出した。

本試験により、乳酸エチルを単独で添加した処方(比較例2及び比較例3)では、透過促進効果は認められず、むしろ比較例1と比較して爪透過量は少ないことが分かった。一方、驚くべきことに、比較例1に対して、5w/w%~20w/w%の乳酸エチルを更に添加した場合は、爪透過量が劇的に向上した(実施例1a~3a)。乳酸エチルの添加による透過促進効果は、中鎖脂肪酸トリグリセリドが5w/w%もしくは10w/w%の場合でも認められた(実施例4a、5a)。即ち、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチル

10

20

30

40

50

の両方を含有する全ての処方（実施例 1 a ~ 5 a）において、爪透過量が劇的に向上した。

以上の結果から、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチルの両方を含有することで、抗真菌活性物質の爪透過量が向上することから、本発明の処方は外用爪白癬治療剤の処方として極めて好ましいことが分かった。

【0077】

【表2】

<爪透過試験>

成分	実施例 1 a	実施例 2 a	実施例 3 a	実施例 4 a	実施例 5 a	比較例 1 *2 (基準処方)	比較例 2 *2	比較例 3 *2
爪透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	17.0	17.7	17.7	22.7	26.2	11.0	9.77	6.08
Δ 爪透過量*1	+6.0	+6.7	+6.7	+11.7	+15.2	0	-1.23	-4.92

*1 比較例1に対する爪透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) の差分を取った。

【0078】

【表3】

*2 比較例1、2及び3

成分	比較例1	比較例2	比較例3
化合物A	10w/w%	10w/w%	10w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20w/w%	—	—
乳酸エチル	—	5w/w%	20w/w%
精製水（エデト酸ナトリウム水和物を含む*）		1w/w%	
無水エタノール	6.9w/w%	8.4w/w%	6.9w/w%

* : 比較例1から3の製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は0.00025w/w%である。

【0079】

<試験例3>

<爪白癬モデルにおける治療効果の評価>

表5に示す実施例3 b、及び、5 bを試験例1と同様に調製した。

爪白癬モデルにおける効果の評価方法は、5週齢ハートレイ系モルモットに爪真菌症を誘導させた。Trichophyton mentagrophytes SM-110 (1×10^8 cells/mL)の懸濁液を足底及び後足の趾間部皮膚に接種し、次に足全体を包帯でカバーした。包帯は真菌接種後14日で除去後、感染28日目まで飼育した。表4に示す処方を28日間感染爪に塗布した。感染爪は最終治療後7日で足から除去し、ハサミで刻んだ。爪をガラスホモジナイザーに置き、0.25w/v%ブタ臍臍トリプシンを含有するPBS（リン酸緩衝食塩水）を、50mgの湿潤爪重量当たり1mLの割合で添加し、次に爪をホモジナイズした。ホモジネート液は37度で1時間放置した。100μLの爪ホモジネート液或いはその希釈液は、抗生物質を含有するGPLPアガロース培地に広げ、30度で14日間培養した。培養後、培地上に現れた真菌コロニーを計数し、爪における真菌のコロニー形成単位(CFU)の数を計算した。

本試験の結果から、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチルの両方を含有する本発明の製剤は、外用爪白癬治療剤として市販されているクレナフィン（登録商標）爪外用液10%（商品名）（エフィナコナゾール10w/w%含有）と同等の薬効（爪白癬治療効果）を示した。特に好ましい処方の例としては、20w/w%の中鎖脂肪酸トリグリセリドと20w/w%の乳酸エチルの両方を含む処方である（実施例3 a、3 b）。

【0080】

10

20

40

50

【表4】

<爪白癬モデルにおける治療効果の評価>

成分	実施例 1 a	実施例 2 a	実施例 3 a	実施例 3 b *1	実施例 5 b *1	クレナ フィン	陽性 対照
爪内生菌数 (Log CF U/足)	3.42 ±0.54	3.16 ±0.28	2.87 ±0.51	2.75 ±0.59	3.15 ±0.65	2.59 ±0.70	4.59 ±0.25

【0081】

10

【表5】

*1 実施例3 b 及び5 b

成分	実施例3 b	実施例5 b
化合物A	10 w/w%	10 w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20 w/w%	10 w/w%
乳酸エチル	20 w/w%	20 w/w%
無水エタノール	50 w/w%	60 w/w%

【0082】

20

<試験例4>

<製剤物性(結晶析出の有無)に関する試験(20%製剤)>

化合物Aの含有量を20 w / w %とした場合の本発明の製剤(実施例3 c ~ 5 c)について、試験例1と同様の方法で調製し、結晶析出の有無を試験例1と同様の方法で評価した(表6)。実施例3 c ~ 5 cは、高濃度の抗真菌活性物質(20 w / w %)を含有する製剤であったが、結晶の析出が認められなかった。

即ち、20 w / w %の乳酸エチルと5 w / w % ~ 20 w / w %の中鎖脂肪酸トリグリセリドを組み合わせた処方は、抗真菌活性物質に対する溶解性が高く、非被膜系製剤として好ましいことが分かった。

【0083】

30

【表6】

<製剤物性(結晶析出の有無)に関する試験(20%製剤)>

成分	実施例3 c	実施例4 c	実施例5 c
化合物A	20 w/w%	20 w/w%	20 w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20 w/w%	5 w/w%	10 w/w%
乳酸エチル	20 w/w%	20 w/w%	20 w/w%
精製水(エデト酸ナトリウム水和物を含む*)		1 w/w%	
無水エタノール	39 w/w%	54 w/w%	49 w/w%
結晶析出の有無	○	○	○

○：化合物Aの結晶析出が認められない。

*：実施例3 cから5 cの製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は0.00025 w / w %である。

【0084】

<試験例5>

50

<エデト酸ナトリウム水和物の添加量に関する試験>

表7に示す実施例3d、3e、及び、比較例4を試験例1と同様の方法で調製した。試験例1のエデト酸ナトリウム水和物を含む精製水を調製する工程における精製水中のエデト酸ナトリウム水和物の濃度を変更して、製剤中のエデト酸ナトリウム水和物含有量が表7に示す量となるように調製した。

本発明に係る製剤は、抗真菌活性物質を安定に保存できるのであれば、エデト酸ナトリウム水和物の添加の有無は問わないが、抗真菌活性物質の製剤中の安定性によっては、必要に応じてエデト酸ナトリウム水和物を添加することができる。しかしながら、多量のエデト酸ナトリウム水和物の添加はエデト酸ナトリウム水和物の析出を招いてしまうため、その上限量を検討した。

即ち、各製剤（実施例3b、3d、3e、及び、比較例4）について、エデト酸ナトリウム水和物の析出の有無を評価した（5、1日 室温、1日 5、1日 室温、1日 5、3日）（表7）。その結果、比較例4ではエデト酸ナトリウム水和物の析出が認められたことから、エデト酸ナトリウム水和物を添加する場合は、最大でも0.001w/w%が好ましいことがわかった。

【0085】

【表7】

<エデト酸ナトリウム水和物の添加量に関する試験>

成分	実施例3b	実施例3d	実施例3e	比較例4
化合物A	10w/w%	10w/w%	10w/w%	10w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20w/w%	20w/w%	20w/w%	20w/w%
乳酸エチル	20w/w%	20w/w%	20w/w%	20w/w%
精製水（エデト酸ナトリウム水和物を含む）	—	1w/w%	1w/w%	1w/w%
無水エタノール	50w/w%	49w/w%	49w/w%	49w/w%
結晶析出の有無	○	○	○	×
製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量	—	0.0001w/w%	0.001w/w%	0.005w/w%

○：エデト酸ナトリウム水和物の析出が認められない。

×：エデト酸ナトリウム水和物の析出が認められた。

【0086】

<試験例6>

<乳酸エチルの酸価が安定性に与える影響>

表8に示す処方について、試験例1と同様に調製した。

製剤はガラスアンプルに入れて密封し、60（遮光）で4週間保存し、高速液体クロマトグラフィーにより純度試験（化合物A由来の類縁物質）の測定を行った。その結果を表9に示す。

酸価が0.5以下の場合、類縁物質の増加を抑制できることがわかった。この結果より、乳酸エチルの好ましい酸価は0.5以下であることが判明した。

【0087】

10

20

30

40

【表8】

<乳酸エチルの酸価が異なる各製剤の安定性>

成分	実施例3 b	比較例5
化合物A	10 w/w%	10 w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20 w/w%	20 w/w%
乳酸エチル	20 w/w% (酸価0.5以下)	20 w/w% (酸価1.0)
無水エタノール	50 w/w%	50 w/w%

酸価：柴田科学（株）製シングルパック油脂劣化測定用酸価1による値

10

【0088】

【表9】

純度試験（類縁物質）の結果

60°C（遮光）、4週間 保存後の類縁物質の増 加量	実施例3 b (乳酸エチルの 酸価0.5以下)	比較例5 (乳酸エチルの 酸価1.0)
	0.08%	0.98%

【0089】

20

<試験例7>

<他の抗真菌活性物質を用いた爪透過試験>

試験例1と同様の方法で、表10に示す処方（実施例6～10）、表11に示す処方（実施例11～15）及び表12に示す処方（比較例1E、3E、1L、3L）を調製した。

【0090】

【表10】

<エフィナコナゾールを用いた処方例>

成分	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10
エフィナコナゾール	10 w/w%				
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20 w/w%	20 w/w%	20 w/w%	5 w/w%	10 w/w%
乳酸エチル	5 w/w%	10 w/w%	20 w/w%	20 w/w%	20 w/w%
精製水（エデト酸ナトリウム水和物を含む [*] ）			1 w/w%		
無水エタノール	64 w/w%	59 w/w%	49 w/w%	64 w/w%	59 w/w%

* : 実施例6から10の製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は0.00025 w/w%である。

30

【0091】

40

【表11】

<ルリコナゾールを用いた処方例>

成分	実施例1 1	実施例1 2	実施例1 3	実施例1 4	実施例1 5
ルリコナゾール	3 w/w%				
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20 w/w%	20 w/w%	20 w/w%	5 w/w%	10 w/w%
乳酸エチル	5 w/w%	10 w/w%	20 w/w%	20 w/w%	20 w/w%
精製水(エデト酸ナトリウム水和物を含む*)			1 w/w%		
無水エタノール	71 w/w%	66 w/w%	56 w/w%	71 w/w%	66 w/w%

* : 実施例1 1から1 5の製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は0.00025 w/w%である。

【0092】

【表12】

成分	比較例 1 E	比較例 3 E	比較例 1 L	比較例 3 L
エフィナコナゾール	10 w/w%	10 w/w%	—	—
ルリコナゾール	—	—	3 w/w%	3 w/w%
中鎖脂肪酸トリグリセリド	20 w/w%	—	20 w/w%	—
乳酸エチル	—	20 w/w%	—	20 w/w%
精製水(エデト酸ナトリウム水和物を含む*)		1 w/w%		
無水エタノール	69 w/w%	69 w/w%	76 w/w%	76 w/w%

* : 比較例1 E、3 E、1 L、3 Lの製剤中に含まれる正味のエデト酸ナトリウム水和物の含有量は0.00025 w/w%である。

【0093】

表10、表11及び表12に記載された処方について、試験例2と同様な方法で爪透過性を評価した。その結果を表13及び表14に示す。エフィナコナゾール又はルリコナゾールの場合においても、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチルの両方を含有することで、爪透過量が向上することが分かった。

【0094】

【表13】

<爪透過試験：エフィナコナゾール>

成分	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	比較例1 E (基準処方)	比較例 3 E
爪透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	10.4	5.13	6.23	8.82	10.5	4.19	3.67
Δ 爪透過量* ₁	+6.21	+0.94	+2.04	+4.63	+6.31	0	-0.52

* 1 比較例1 Eに対する爪透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)の差分を取った。

【0095】

10

20

30

40

【表14】

<爪透過試験：ルリコナゾール>

成分	実施例 1 1	実施例 1 2	実施例 1 3	実施例 1 4	実施例 1 5	比較例 1 L (基準処方)	比較例 3 L
爪透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	1. 25	1. 22	1. 40	1. 14	1. 34	0. 894	0. 622
Δ 爪透過量*1	+0. 356	+0. 326	+0. 506	+0. 246	+0. 446	0	-0. 272

* 1 比較例 1 Lに対する爪透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) の差分を取った。

10

【0096】

なお、試験例 1 と同様の方法で、表 10 に示す処方（実施例 6 ~ 10）を調製し、結晶析出の有無を試験例 1 と同様の方法で評価した。

いずれの製剤もエフィナコナゾールの結晶の析出は認められず、抗真菌活性物質がエフィナコナゾールの場合であっても、中鎖脂肪酸トリグリセリドと乳酸エチルを含有する本発明の製剤は、非被膜系の外用爪白癬治療剤として、好ましい製剤であることが示された。

【産業上の利用可能性】

【0097】

20

本発明により、爪透過性、薬効、及び、製剤物性の面で優良であり、臨床適用可能な外用爪白癬治療剤を提供することができる。

【0098】

本出願は、日本で出願された特願 2017-209136 を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

【要約】

本発明は、中鎖脂肪酸トリグリセリドを不揮発性成分として含む非被膜系の外用爪白癬治療剤において、爪透過性が高く、薬効及び製剤物性の面で優良で臨床適用可能な外用爪白癬治療剤を提供する。特に本発明は、エフィナコナゾールなどの抗真菌活性物質と揮発性成分と中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの添加剤と乳酸エチルなどの透過促進剤を含む外用爪白癬治療剤を提供する。本製剤は、爪透過性が顕著に向上し、薬効及び製剤物性の観点から、医薬品として優れた特性を有する。

30

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 31/198 (2006.01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10

(74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 名取 伸行
静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 CMCセンター内

(72)発明者 高部 浩行
静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 CMCセンター内

(72)発明者 石丸 卓嗣
静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 CMCセンター内

(72)発明者 伊関 弘
静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 CMCセンター内

(72)発明者 唐澤 圭一
静岡県藤枝市源助301 科研製薬株式会社 CMCセンター内

審査官 金子 亜希

(56)参考文献 国際公開第2017/047602 (WO, A1)
国際公開第2012/102404 (WO, A1)
特開昭58-162514 (JP, A)
特表平09-505278 (JP, A)
特開2014-074012 (JP, A)
特開2012-092130 (JP, A)
特表2002-524495 (JP, A)
特開昭63-166837 (JP, A)
特表2016-505631 (JP, A)
国際公開第2009/028495 (WO, A1)
Med. Mycol. J, 2016年, 57J, J7-J12
Med. Mycol. J, 2016年, 57J, J141-J147

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K	4 7 / 1 0
A 6 1 K	9 / 0 8
A 6 1 K	3 1 / 1 9 8
A 6 1 K	3 1 / 4 1 7 8
A 6 1 K	3 1 / 4 4 4
A 6 1 K	3 1 / 4 5 4
A 6 1 K	4 7 / 1 4
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)	
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)	