

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5290582号  
(P5290582)

(45) 発行日 平成25年9月18日(2013.9.18)

(24) 登録日 平成25年6月14日(2013.6.14)

(51) Int.Cl.		F 1
<b>A 6 1 K 31/4178 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/4178
<b>A 6 1 K 31/4174 (2006.01)</b>		A 6 1 K 31/4174
<b>A 6 1 K 47/22 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/22
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/32
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>		A 6 1 K 47/34

請求項の数 8 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-552927 (P2007-552927)
(86) (22) 出願日	平成18年12月26日(2006.12.26)
(86) 国際出願番号	PCT/JP2006/325842
(87) 国際公開番号	W02007/077806
(87) 国際公開日	平成19年7月12日(2007.7.12)
審査請求日	平成21年11月2日(2009.11.2)
(31) 優先権主張番号	特願2005-378441 (P2005-378441)
(32) 優先日	平成17年12月28日(2005.12.28)
(33) 優先権主張国	日本国(JP)

(73) 特許権者	000215958	帝國製薬株式会社
		香川県東かがわ市三本松567番地
(73) 特許権者	000232623	日本農薬株式会社
		東京都中央区京橋1丁目19番8号
(74) 代理人	110000590	特許業務法人 小野国際特許事務所
(72) 発明者	石間 智広	神奈川県横浜市戸塚区汲沢町1075番地
		ビューハイネ戸塚203
(72) 発明者	成瀬 守	香川県東かがわ市三本松567番地 帝國製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 爪用医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

ラノコナゾール、クロトリマゾールおよびビホナゾールからなる群より選ばれる抗真菌薬、アルキルピロリドンまたはその誘導体、および水溶性架橋性高分子を水の存在下で多価金属の塩を用いて架橋した架橋型含水ゲルを含有することを特徴とする爪用医薬組成物。

【請求項2】

アルキルピロリドンまたはその誘導体が、N-メチル-2-ピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、N-オクチルピロリドン、N-ビニル-2-ピロリドン、2-ピロリドンおよび3-ピロリドンからなる群より選ばれるアルキルピロリドンまたはその誘導体の1種または2種以上である請求項第1項記載の爪用医薬組成物。

【請求項3】

水溶性架橋性高分子が、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチンからなる群より選ばれる水溶性架橋性高分子の1種または2種以上である請求項第1項または第2項記載の爪用医薬組成物。

【請求項4】

更に、多価アルコールを含有するものである請求項第1項ないし第3項の何れかの項記載の爪用医薬組成物。

【請求項5】

10

20

多価アルコールが、平均分子量200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000、20000および35000のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリンおよびソルビトールからなる群より選ばれる多価アルコールの1種または2種以上である請求項第4項記載の爪用医薬組成物。

【請求項6】

更に、アクリル酸デンプン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カゼインナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびメチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体からなる群より選ばれる粘着増強剤の1種または2種以上を含有するものである請求項第1項ないし第5項の何れかの項記載の爪用医薬組成物。

10

【請求項7】

請求項第1項ないし第6項の何れかの項記載の爪用医薬組成物を、支持体上に塗布・展延してなる爪用貼付剤。

【請求項8】

支持体の爪用医薬組成物を塗布・展延した面の反対側に、更に、粘着層を設けたカバーシートを貼付したものである請求項第7項記載の爪用貼付剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗真菌薬の効果を十分に発揮させることができる爪への薬物浸透性に富んだ爪用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

爪白癬は爪における真菌感染症であり、難治性の疾患として知られている。現在、爪白癬の治療法としては、外用剤または経口剤による治療が行われているが、経口剤による治療は副作用や薬物相互作用の問題があり、治療できない患者も多く、そのような患者に対しては、外用剤による治療が行われている。しかしながら、現在市販されている外用剤は、爪への浸透性が低いため、十分な治療効果が得られていないのが現状である。そこで、簡単に爪に塗布が可能であるという理由で、ネイルラッカーおよびマニキュア製剤等の被膜形成型組成物が爪真菌症の治療用製剤として検討されてきた。

30

【0003】

しかし、このような被膜形成型組成物は、被膜強度や耐水性を得るために被膜形成物質として水不溶性の被膜形成剤を用いるものであったために、爪に塗布した場合、塗布面上に形成された被膜からの抗真菌薬の放出や爪への浸透が十分でないという問題があった。更に、組成物中のアセトンや酢酸エチル、トルエン等の有機溶剤が爪を脱水してしまい、爪を硬化させて抗真菌薬の爪への浸透性を低下させてしまうという問題もあった。

40

【0004】

一方、親水性被膜形成物質、抗真菌薬および水を含有する被膜形成性抗真菌薬組成物が知られている(特許文献1)。しかし、当該組成物の水の含有率は、組成物全体の3~10%であり、含水率が低いため、爪への薬物浸透性は低いものであった。従って、当該組成物によっては、抗真菌薬を爪に浸透させることは難しく、その効果を十分に発揮することができなかった。

【0005】

また、坪井らは、40%尿素を含有する抗真菌薬クリームを調製し、このクリームを塗布した爪をポリ塩化ビニルフィルムで覆う密封療法を用いて爪を水和させる方法が有効であることを報告している(非特許文献1)。しかし、40%尿素を含有するクリームの安

50

定性や治療方法の煩雑さにより、汎用性のある治療方法といえるものではなかった。

【0006】

更に、爪甲は皮膚角質層に比べ薬物透過性に影響を与える脂質成分の含有量が著しく少ないため、爪甲の治療用製剤には通常の皮膚用抗真菌薬の技術がそのまま用い難く、しかも爪白癬の薬物治療を効果的に行うには、薬物の水溶解度を高める必要があることが知られている（非特許文献2）。

【0007】

薬物の水溶解度を高める技術としては、例えば、水難溶性のネチコナゾールを塩酸塩とし水溶解度を高め、それと塩基性物質とを含有する爪用抗真菌外用剤が知られている（特許文献2）。しかし、どのような抗真菌薬でも塩酸塩とすることで水溶解度が高まるわけではなく、汎用性のある技術ではなかった。

10

【0008】

一方、水難溶性の抗真菌薬を爪甲の治療用製剤に用いる技術としては、例えば、爪甲にエタノール、水およびN-メチルピロリドンからなる前処理液を塗布して薬剤の透過性を向上させた後、ゲル基剤および抗真菌薬のフルコナゾールからなる爪用組成物を塗布する方法が知られている（特許文献3）。しかし、当該方法では、薬剤の塗布を2回に分けて行わなければならないという煩雑さがあり、また、当該方法に用いる前処理液はエタノール含量が高く、保存安定性に問題もあった。

【0009】

また、水難溶性の抗真菌薬のグリセオフルピンをN-メチル-2-ピロリドンに溶解させた組成物が知られている（特許文献4）。しかし、当該組成物はエタノール、アセトン等の有機溶媒またはN-メチル-2-ピロリドンを高濃度で含有するものであり、安定性や刺激性の面で問題があった。

20

【特許文献1】特開平10-152433号公報

【特許文献2】特開2004-83439号公報

【特許文献3】特表2004-529923号公報

【特許文献4】米国特許3,932,653号

【非特許文献1】日本医真菌学会誌, vol.39, 11-16, 1998.

【非特許文献2】ファルマシア, vol.35, 569-573, 1999.

【発明の開示】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

上記のように、これまでの爪に対する外用剤はいずれもその治療効果が満足できるものではなく、爪への薬物浸透性に優れた、抗真菌薬の効果を十分に発揮することのできる爪真菌症用の新しい外用剤の開発が望まれており、本発明は、このような外用剤の提供をその課題とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、アルキルピロリドンまたはその誘導体と架橋型含水ゲルに含有する爪用医薬組成物は、爪への薬物浸透性に優れており、抗真菌薬の効果を十分に発揮することができること、およびこの爪用医薬組成物を貼付剤に使用すればより利便性が上がることを見出し、本発明を完成した。

40

【0012】

すなわち、本発明は抗真菌薬、アルキルピロリドンまたはその誘導体、および架橋型含水ゲルを含有することを特徴とする爪用医薬組成物を提供するものである。

【0013】

また本発明は上記爪用医薬組成物を支持体上に塗布・展延してなる爪用貼付剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0014】

50

本発明の爪用医薬組成物は、爪への薬物浸透性を向上させ、抗真菌薬の効果を十分に発揮させることのできるものである。また、本発明の爪用医薬組成物は、エタノール等を含有しないので長期保存においても、安定に薬剤を保持することができるものである。

【0015】

従って、本発明の爪用医薬組成物は、爪白癬等の治療に効果を発揮する外用剤としての利用が期待されるものである。

【発明を実施するための最良の形態】

【0016】

本発明の爪用医薬組成物は、抗真菌薬、アルキルピロリドンまたはその誘導体、および架橋型含水ゲルを必須成分として含有するものである。

10

【0017】

本発明の爪用医薬組成物に用いられる抗真菌薬としては、ラノコナゾール、ビホナゾール、ネチコナゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、イコナゾール、エコナゾール、オキシコナゾール、スルコナゾール、ミコナゾール、イソコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ルリコナゾール等のアゾール系抗真菌薬、テルピナフィン等のアリルアミン系抗真菌薬、ブテナフィン等のベンジルアミン系抗真菌薬、トルナフタート等のチオカルバミン酸系抗真菌薬、アモロルフィン等のモルホリン系抗真菌薬、ナイスタチン等のポリエンマクロライド系抗真菌薬、ウンデシレン酸、サリチル酸、シクロピロクスオラミン、シッカニン、トリシクラート、モクタール、リラナフタート、ピロールニトリン、グリセオフルビン、ナフチフィン、エキサラミド等のその他の抗真菌薬、および薬理的に許容されるそれらの塩等が挙げられる。

20

【0018】

本発明においては、これら抗真菌薬の中でも水難溶性の抗真菌薬が好ましく、具体的にはラノコナゾール、ビホナゾール、ネチコナゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、ケトコナゾール、硝酸イコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸ミコナゾール、硝酸イソコナゾール、チオコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、塩酸テルピナフィン、塩酸ブテナフィン、トルナフタート、塩酸アモロルフィン、ナイスタチンが挙げられる。これらの水難溶性の抗真菌薬の中でも、幅広い抗真菌スペクトルを持ち、抗菌活性が高いという面で、ラノコナゾール、ビホナゾール、塩酸テルピナフィン、塩酸ブテナフィン、塩酸アモロルフィン等を用いることが特に好ましい。なお、本発明において水難溶性とは、日本薬局方の性状の項における溶解性評価法に従って水に対する溶解性を評価するとき、溶けにくいとされる度合い以上に溶けにくい性質、すなわち、水への溶解度が0.01g/ml以下であることをいう。

30

【0019】

これら抗真菌薬の爪用医薬組成物中の含有量は、抗真菌薬の種類に応じて、適宜決定されるが、一般に、爪用医薬組成物全体に対して1~10質量%（以下、単に「%」とする）であり、好ましくは、1~5%である。

【0020】

一方、本発明の爪用医薬組成物に用いられるアルキルピロリドンまたはその誘導体（以下、「アルキルピロリドン類」という）としては、例えば、N-メチル-2-ピロリドン、N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、N-オクチルピロリドン、N-ビニル-2-ピロリドン、2-ピロリドン、3-ピロリドン等のアルキルピロリドンまたはその誘導体から選ばれるアルキルピロリドン類の1種または2種以上が挙げられる。これらのアルキルピロリドン類の中でも爪透過性を亢進するN-メチル-2-ピロリドンが好ましい。

40

【0021】

これらアルキルピロリドン類の爪用医薬組成物中の含有量は1~20%が好ましく、1~10%がより好ましい。この範囲を下回ると、特に水難溶性の抗真菌薬を配合する場合には、その溶解性が低下することがあり、また、この範囲を上回ると製剤の安定性が低下することがある。

【0022】

50

本発明の爪用医薬組成物の残りの必須成分である架橋型含水ゲルは、水溶性架橋性高分子を、水の存在下で、架橋剤を用いて架橋することにより得られるものである。なお、水溶性架橋性高分子とは、水溶性の高分子であって、架橋剤により架橋され、ゲル化するものである。

【0023】

架橋される水溶性架橋性高分子としては、例えば、ポリアクリル酸部分中和物（例えば、ナトリウム含量10～19%）、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ゼラチン、から選ばれる水溶性架橋性高分子の1種または2種以上が挙げられる。これらの水溶性架橋性高分子の中でも、ポリアクリル酸および/またはポリアクリル酸（部分中和物）が好ましい。これら水溶性架橋性高分子の爪用医薬組成物中の含有量は、水への溶解性、後記の架橋剤（特にアルミニウム化合物）との反応性、爪への貼付時の粘着力により適宜決定されるが、一般に1～30%が好ましく、1～20%がより好ましい。この範囲を下回ると製剤の爪への粘着性が低下することがあり、この範囲を上回ると爪からの剥離性が低下することがある。

10

【0024】

上記水溶性架橋性高分子を架橋し、架橋型含水ゲルを形成させるための架橋剤としては、各種多価金属の塩、例えば、アルミニウム化合物、マグネシウム化合物、カルシウム化合物であって、分子中に少なくとも2個以上のエポキシ基を有する化合物等を使用することができる。この架橋剤の爪用医薬組成物中の含有量は、0.1～1%が好ましく、0.1～0.5%がより好ましい。

20

【0025】

架橋型含水ゲルを得るために必要な水の爪用医薬組成物中の含有量は、20～80%が好ましく、30～50%がより好ましい。

【0026】

また、本発明の爪用医薬組成物には、抗真菌薬の溶解（助）剤として多価アルコールを配合することができる。このような多価アルコールとしてはポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、グリセリン、ジグリセリンおよびソルビトールから選ばれる多価アルコールの1種または2種以上が挙げられる。中でも好ましくはグリコール類であり、具体的には、平均分子量が200、300、400、600、1000、1500、1540、4000、6000、20000、35000のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、イソブチレングリコール等が挙げられ、特に平均分子量が200、300、400、600、1000、1500のポリエチレングリコールが好ましい。この多価アルコールの爪用医薬組成物中の含有量は、1～50%が好ましく、20～50%がより好ましい。

30

【0027】

更に、本発明の爪用医薬組成物には、上記成分の他に、架橋剤により架橋はしないものの粘着増強作用を有する粘着増強剤を添加することができる。このような粘着増強剤としては、アクリル酸デンプン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カゼインナトリウム、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムおよびメチルビニルエーテル・無水マレイン酸共重合体が挙げられ、これらは1種または2種以上を用いることができる。これらの粘着増強剤の中でも、カルボキシメチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルセルロースが好ましく、特に、前記水溶性架橋性高分子として、ポリアクリル酸および/またはポリアクリル酸部分中和物を用いた場合には、カルボキシメチルセルロースおよび/またはヒドロキシプロピルセルロースと組み合わせることにより成型性が良好となるため好ましい。この粘着増強剤の爪用医薬組成物中の含有量は、1～10%が好ましく、1～5%がより好ましい。

40

【0028】

50

また更に、本発明の爪用医薬組成物には、必要に応じてpH調整剤、湿潤剤、増粘剤、湿潤調整剤、吸収促進剤、界面活性剤、防腐剤、酸化防止剤、香料等の各種の任意成分を加えることができる。

【0029】

pH調整剤としては、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、シュウ酸、安息香酸、グリコール酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、マロン酸等の有機酸を使用することができる。これらのpH調整剤は1種を単独で、または2種以上を用いることができる。これらのpH調整剤は、製剤の安定性の面から、基剤のpHが3.5～6.5程度になるよう添加すればよい。

【0030】

増粘剤としては、アラビアゴム末、デキストリン、トラガント末、ペクチン、キサンタンガム、グリセリン、タルク等が挙げられる。

【0031】

湿潤調整剤としては、軽質無水ケイ酸、d1-ピロリドンカルボン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0032】

吸収促進剤としては、尿素、ジメチルスルホキシド、サリチル酸エチレングリコール、クロタミトン、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル等が挙げられる。

【0033】

界面活性剤としては、ポリソルベート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、シヨ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルアルコール、セバシン酸ジエチル、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0034】

その他防腐剤、酸化防止剤、香料についても、本発明の効果を損なわない範囲で適宜含有させることができる。

【0035】

本発明の爪用医薬組成物は、必須成分である抗真菌薬、アルキルピロリドン類および架橋型含水ゲルを構成する水溶性架橋性高分子、架橋剤、水と、必要により上記した任意成分とを溶解または分散し、練合することにより製造することができる。具体的には抗真菌薬、アルキルピロリドン類、水溶性架橋性高分子、架橋剤および水に、任意成分を加え十分練合した後、pH調整剤を加え再び十分練合することにより製造することができる。

【0036】

この爪用医薬組成物の製造にあたっては、薬剤である抗真菌薬を予め溶解し、使用することが好ましい。具体的には、抗真菌薬をアルキルピロリドン類に溶解させた後、これに他の成分を加え十分練合した後、pH調整剤を加え再び十分練合して製造することが好ましい。

【0037】

上記のようにして得られる爪用医薬組成物は、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、液剤、ローション剤、乳剤、貼付剤等の剤形とすることができる。これらの剤形の中でも貼付剤が好ましい。

【0038】

具体的には本発明の爪用医薬組成物を貼付剤とするには、まず、本発明の爪用医薬組成物を、例えば、展延機を用いて適当な支持体に塗布・展延し、更に、必要に応じて、適用面側に剥離可能なライナー等を貼り合わせ、金型等で爪貼付用の大きさに打ち抜けば良い。また、前記貼付剤には、更に、適用部位(患部)への固着性を高める目的で、粘着層を設けたカバーシートを、支持体の爪用医薬組成物を塗布・展延した面の反対側に設けることが好ましい。

【0039】

爪用医薬組成物を塗布・展延する支持体は、薬物の放出には影響を及ぼさないものが好ましく、伸縮性および非伸縮性のいずれのものも用いることができる。また、この支持体

10

20

30

40

50

は、爪を密封し、爪への浸透性を高める必要があることから、水不透過性である素材を用いるのが好ましい。具体的には、支持体として、不織布、布、フィルム（シートを含む）、多孔質体、発泡体、紙、不織布または布にフィルムをラミネートした積層体等を挙げることができる。これらの支持体の素材としては、不織布（化繊布）、スフモスリン、塩化ビニルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリウレタン・塩ビ共重合フィルム、ポリウレタンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエステルフィルム、ポリエチレンテレフタレートセパレータ（PET）、酢酸セルロース、エチルセルロース、可塑性酢酸ビニル・塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム等が挙げられる。

【0040】

10

また、爪用医薬組成物を被覆するためのライナーとしては、爪用医薬組成物からの水分の蒸発を防ぐ必要があることから、水不透過性である素材を用いるのが好ましい。具体的には、フィルム（シートを含む）、多孔質体、発泡体等を挙げることができる。これらのライナーの素材としては、スフモスリン、塩化ビニルフィルム、ポリエチレンフィルム、ポリウレタン・塩ビ共重合フィルム、ポリウレタンフィルム、ポリプロピレンフィルム、ポリエステルフィルム、ポリエチレンテレフタレートセパレータ（PET）、酢酸セルロース、エチルセルロース、可塑性酢酸ビニル・塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン・酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、剥離紙（離型紙）等が挙げられる。更に、剥離性を調整するためにエンボス加工、シリコーン処理、コロナ処理等を施すことができる。

20

【0041】

更に、爪用医薬組成物を塗布・展延した支持体に設けるカバーシートの材質としては不織布、布、ネット、ニット、ガーゼ、フィルムなどが挙げられ、それらの中でも固着部位での蒸れやかぶれを起こさないよう、ある程度通気性のあるものが好ましい。具体的なカバーシートの素材としては、ポリエステル（繊維）、ポリエチレン（繊維）、ポリプロピレン（繊維）、レーヨン、キュブラ、麻等が挙げられる。また、カバーシートの粘着層に用いられる粘着剤としては、アクリル酸アルキルエステル等のアクリル系、S-I-S共重合体等のゴム系、シリコン系等のものが挙げられる。

【0042】

斯くして得られる本発明の爪用医薬組成物は、爪への薬物浸透性に優れており、抗真菌薬の効果を十分に発揮することのできたものとなる。従って、本発明の爪用医薬組成物は、手の指や足の指の爪白癬症、爪カンジダ症等の疾患の治療、特に手の指や足の指の爪が、真菌に感染した爪白癬症の治療に好適に利用できるものである。具体的に、本発明の爪用医薬組成物を利用した貼付剤を爪真菌症の治療に用いる場合には、手や足の爪患部に、1日あたり1～4枚を貼付することが好ましい。

30

【実施例】

【0043】

以下、実施例および試験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等に何ら制限されるものではない。

【0044】

40

実施例 1

爪用医薬組成物の製造（1）：

表1の処方を用いて、下記の製法により本発明の爪用医薬組成物を製造した。

【0045】

（製法）

ラノコナゾールをN-メチル-2-ピロリドンに溶解させ、これにポリエチレングリコール、プロピレングリコールを加えた後、ポリアクリル酸部分中和物、乾燥水酸化アルミニウムゲル、軽質無水ケイ酸を加えて十分に攪拌して分散させた。

【0046】

この分散させた溶液に、あらかじめ半量の精製水に溶解しておいたポリビニルアルコー

50

ルの水溶液を少量ずつ加えて、十分に練合した。これに、更に残り半量の精製水に溶解した乳酸を少量ずつ加えて、十分に練合し架橋させ、爪用医薬組成物を得た。

【 0 0 4 7 】

得られた爪用医薬組成物を、軟膏へらを用いて支持体である不織布に100 g / m<sup>2</sup>展延・塗布し、これにポリプロピレンフィルムを貼り合わせてカバーした。これを適当な大きさに裁断後、金型を用いて爪貼付用に打ち抜いて、貼付剤タイプの爪用医薬組成物（本発明品1）を得た。

【 0 0 4 8 】

実施例 2

爪用医薬組成物の製造（2）：

表1の処方およびラノコナゾールをクロトリマゾールおよびポリビニルアルコールをカルボキシビニルポリマーに変更する以外は、実施例1と同様の製法を用いて、貼付剤タイプの爪用医薬組成物（本発明品2）を製造する。

【 0 0 4 9 】

実施例 3

爪用医薬組成物の製造（3）：

表1の処方およびラノコナゾールをビホナゾールに変更し、かつグリセリンを添加する以外は、実施例1と同様の製法を用いて、貼付剤タイプの爪用医薬組成物（本発明品3）を製造する。なお、グリセリンはプロピレングリコールと一緒に添加する。

【 0 0 5 0 】

比較例 1

比較爪用医薬組成物の製造：

表1に示す処方の貼付剤タイプの比較爪用医薬組成物（比較品1）を常法により製造した。

【 0 0 5 1 】

上記本発明品1～3および比較品1の処方を表1に示した。

【 0 0 5 2 】

（ 処 方 ）

【表1】

成分（質量％）		本発明品			比較品
		1	2	3	1
1	ラノコナゾール	1	—	—	1
2	クロトリマゾール	—	1	—	—
3	ビホナゾール	—	—	1	—
4	N-メチル-2-ピロリドン	8	5	10	—
5	ポリエチレングリコール（平均分子量400）	27	25	20	4
6	グリセリン	—	—	5	40
7	プロピレングリコール	10	15	10	—
8	ポリアクリル酸部分中和物	1.92	2.4	3.6	—
9	ポリビニルアルコール	3.5	—	3.0	—
10	カルボキシビニルポリマー	—	0.5	—	—
11	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.3	0.3	0.3	—
12	軽質無水ケイ酸	1	1	1	—
13	乳酸	2	2	2	—
14	精製水	45.28	47.8	44.1	10
15	ゼラチン	—	—	—	5
16	カオリン	—	—	—	40

【 0 0 5 3 】

試験例 1

牛蹄を用いた爪甲透過性試験：



牛の爪（蹄）を用いて、本発明品 1 および比較品 1 中の抗真菌薬（ラノコナゾール）の爪透過性を評価した。試験は、牛の蹄を厚さ約 1.0 mm にスライスし、これを縦型のフランツセルに挟み込み、その上部に本発明品 1 および比較品 1 の試験サンプルを載せ、リザーバー側に、等張リン酸緩衝液（pH：7.4）を入れ、測定時ごとに 1.5 mL ずつサンプリングし、その中の抗真菌薬量を測定することにより行った。抗真菌薬量の定量は、上記サンプリング体を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）（HPLC アイソクラティックシステム：日本分光社製）を用いることにより行った。試験開始から 32 時間経過後までの抗真菌薬の累積爪甲透過量を経過時間との関係を図 1 に示した。

【0054】

図 1 に示されるように、本発明品 1 の爪用医薬組成物は、経過時間とともに抗真菌薬の累積透過量も増加し、経時的に抗真菌薬が爪甲中に浸透していることが確認できた。一方、比較品 1 の貼付剤は、経過時間に対する抗真菌薬の累積透過量はほとんど変化がなかった。

【0055】

試験例 2

爪甲中における抗真菌薬の濃度の測定：

本発明品 1 および比較品 1 について、試験例 1 の爪透過性試験終了後（32 時間経過後）、牛蹄のスライスの表面から本発明品 1 および比較品 1 の試験サンプルを取り去り、水及びエタノールで完全に拭き取った。このサンプルを等張リン酸緩衝液（pH：7.4）に入れ、24 時間 WATER BATH SHAKER（PERSONAL-11：TAITEC 社製）を用いて振とう抽出し、サンプルを取り出し再度同様の抽出操作を行った。得られた抽出液を混合し、抽出液中の抗真菌薬を、試験例 1 と同様に HPLC で定量分析した。結果を表 2 に示す。

【0056】

（結果）

【表 2】

	爪甲中の濃度（ $\mu\text{g}/\text{g}$ 爪）
本発明品 1	34.21
比較品 1	9.31

【0057】

表 2 の結果に示されるように、試験開始 32 時間経過後において、本発明品 1 の爪用医薬組成物を使用した場合は、比較品 1 を使用した場合に比べ、爪甲中の抗真菌薬の浸透量が多いことが確認できた。

【0058】

試験例 3

長期間保存時における抗真菌薬安定性の評価：

本発明品 1 の爪用医薬組成物を、50℃ で 1 ヶ月および 2 ヶ月保存した際の抗真菌薬（ラノコナゾール）の安定性を、製造時を 100% とした場合の残存率を用いて評価した。結果を表 3 に示した。

【0059】

（結果）

【表 3】

	保持率（%）
製造時	100.1
1 ヶ月経過後	98.8
2 ヶ月経過後	96.3

【0060】

表 3 の結果に示されるように、本発明品の爪用医薬組成物は、長期間の保存においても

、製造時とほぼ同様に抗真菌薬が保持され、従って、本発明の爪用医薬組成物は、長期保存においても安定に抗真菌薬が保持できることが確認できた。

【 0 0 6 1 】

実 施 例 4

爪用医薬組成物の製造（４）：

表４の処方および下記の製法を用いて、本発明の爪用医薬組成物（本発明品４および本発明品５）を製造した。

【 0 0 6 2 】

（ 製 法 ）

N - メチル - 2 - ピロリドンおよびポリエチレングリコールに溶解したラノコナゾールと水溶性高分子の一部、グリセリンを精製水の一部に溶解させ、これに他の配合成分を加えて十分に練合する。さらに、これにその他の成分を加えて練合する。最後に精製水とポリアクリル酸部分中和物の残部を加え、均一になるまでさらに練合して、膏体を得る。この膏体を均一に塗工し、不織布に被せて所定の形状に成形後、包装し貼付剤を製造した。

【 0 0 6 3 】

【表４】

成分（質量％）		本発明品	
		4	5
1	ラノコナゾール	1	4
2	N - メチル - 2 - ピロリドン	8	8
3	ポリエチレングリコール（平均分子量 400）	10	10
4	ポリアクリル酸部分中和物	4.5	4.5
5	20%ポリアクリル酸水溶液	15	15
6	カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.0	4.0
7	ヒドロキシプロピルセルロース	2	2
8	アルミニウムグリシネート	0.2	0.2
9	エデト酸ナトリウム	0.1	0.1
10	グリセリン	30	30
11	酒石酸	0.5	0.5
12	ヒマシ油	0.5	0.5
13	ポリソルベート	0.5	0.5
14	精製水	23.8	20.8

【 0 0 6 4 】

上記で得られた本発明品は、試験例１の牛蹄を用いた爪甲透過性試験を行った結果、図１に示されるように、経過時間とともに抗真菌薬の累積透過量も増加し、経時的に抗真菌薬が爪甲中に浸透するものであった。

【 0 0 6 5 】

実 施 例 5

爪用医薬組成物の製造（５）：

縦 22 mm、横 75 mm のポリエステル（繊維）に粘着層としてアクリル酸 2 - エチルヘキシルを主成分とするアクリル系粘着剤を全体に塗布したカバーシートの中央に本発明品 5 の爪用医薬組成物の不織布側を粘着層に貼り付け、本発明のカバーシート付き爪用医薬組成物（本発明品 6）を得た。

【 0 0 6 6 】

試 験 例 4

爪用医薬組成物およびカバーシート付き爪用医薬組成物を用いた貼付試験：

カバーシートの効果を確認する目的でボランティアによる試験を本発明品 5 の爪用医薬組成物および本発明品 6 のカバーシート付き爪用医薬組成物を用いて下記の試験条件で行った。また、試験後の貼付性を下記の評価基準に基づき行った。結果を表 5 に示す。

## 【 0 0 6 7 】

< 試験条件 >

被験者数：足の爪 5名

手の爪 4名

試験製剤：本発明品 5（カバーシート無し）

本発明品 6（カバーシート有り）

貼付部位：足（左右親指の爪）

手（左右親指の爪）

貼付時間：約 8 時間

## 【 0 0 6 8 】

< 評価基準 >

内容	評価	点数
完全に接着		3
一部剥がれた		2
半分剥がれた		1
剥がれた	×	0

## 【 0 0 6 9 】

【表 5】

発明品番号	貼付部位	被験者	貼付性	点数
本発明品 5	左足親指爪	A	△	1
//	//	B	×	0
//	//	C	○	2
//	//	D	×	0
//	//	E	×	0
//	右足親指爪	A	×	0
//	//	B	×	0
//	//	C	○	2
//	//	D	×	0
//	//	E	×	0
平均点				0.50
本発明品 5	左手親指爪	A	△	1
//	//	B	○	2
//	//	C	◎	3
//	//	D	○	2
//	右手親指爪	A	△	1
//	//	B	○	2
//	//	C	◎	3
//	//	D	○	2
平均点				2.00
発明品番号	貼付部位	被験者	貼付性	点数
本発明品 6	左足親指爪	A	◎	3
//	//	B	◎	3
//	//	C	◎	3
//	//	D	◎	3
//	//	E	◎	3
//	右足親指爪	A	◎	3
//	//	B	◎	3
//	//	C	◎	3
//	//	D	◎	3
//	//	E	◎	3
平均点				3.00
本発明品 6	左手親指爪	A	◎	3
//	//	B	◎	3
//	//	C	◎	3
//	//	D	◎	3
//	右手親指爪	A	◎	3
//	//	B	◎	3
//	//	C	◎	3
//	//	D	◎	3
平均点				3.00

## 【0070】

表 5 より、本発明品 5 はある程度の接着性を持っており、手の爪の場合就寝中でも剥がれることはないことが示されたが、足の爪の場合、寝具との接触で剥がれる可能性があることも示された。一方、カバーシートを付けた本発明品 6 は、手のみならず、足においても就寝中に剥がれることが無く製剤が患部に密着し、十分な治療効果が期待できることが示された。

## 【産業上の利用可能性】

## 【0071】

本発明の爪用医薬組成物は、爪への薬物浸透性を向上させ、抗真菌薬の効果を十分に発揮させることのできるものである。

## 【0072】

また、従って、本発明の爪用医薬組成物は、爪白癬等の爪の疾患の治療に効果を発揮する外用剤としての利用が期待されるものである。

【図面の簡単な説明】

【0073】

【図1】試験例1における、経過時間と抗真菌薬の爪甲中への累積透過量との関係を示した図である。

【図2】カバーシートを設けた本発明の爪用貼付剤の平面図の一例である。

【図3】カバーシートを設けた本発明の爪用貼付剤の断面図の一例である。

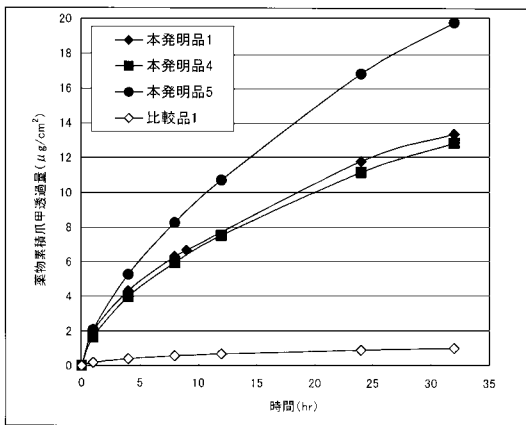
【図4】カバーシートを設けた本発明の爪用貼付剤をシート状にしたものの平面図の一例である。

【符号の説明】

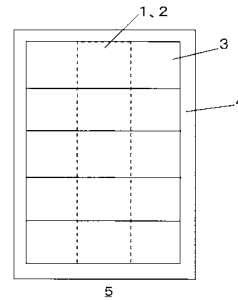
【0074】

- 1 支持体
- 2 膏体
- 3 カバーシート
- 4 ライナー
- 5 爪用医薬組成物

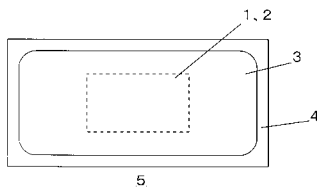
【図1】



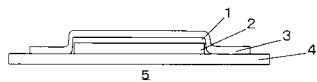
【図4】



【図2】



【図3】



## 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 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 0 5
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00	1 0 1

- (72)発明者 金田 秀男  
大阪府河内長野市小山田町3 4 5 日本農薬株式会社総合研究所内
- (72)発明者 金井 和夫  
東京都中央区日本橋1 - 2 - 5 日本農薬株式会社内
- (72)発明者 関根 隆志  
茨城県稲敷郡阿見町吉原3 5 8 6 株式会社ツムラ内
- (72)発明者 太田 真一  
千葉県柏市松ヶ崎3 6 5 - 1
- (72)発明者 吉村 知也  
茨城県稲敷郡阿見町吉原3 5 8 6 株式会社ツムラ内

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 特開昭5 2 - 0 8 7 2 3 9 ( J P , A )  
特開2 0 0 4 - 0 8 3 4 3 9 ( J P , A )  
特表2 0 0 4 - 5 2 9 9 2 3 ( J P , A )  
特開2 0 0 3 - 2 5 2 7 9 8 ( J P , A )  
特開昭5 8 - 1 6 2 5 1 4 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 4  
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8  
A 6 1 P 1 7 / 0 0  
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )  
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 )