

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4557310号  
(P4557310)

(45) 発行日 平成22年10月6日(2010.10.6)

(24) 登録日 平成22年7月30日(2010.7.30)

(51) Int. Cl.		F I
<b>A 6 1 K 31/57</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/57
<b>A 6 1 K 9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/12
<b>A 6 1 K 47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10
<b>A 6 1 K 47/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12
<b>A 6 1 P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00

請求項の数 14 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-526697
(86) (22) 出願日	平成8年3月1日(1996.3.1)
(65) 公表番号	特表平11-501045
(43) 公表日	平成11年1月26日(1999.1.26)
(86) 国際出願番号	PCT/GB1996/000490
(87) 国際公開番号	W01996/027376
(87) 国際公開日	平成8年9月12日(1996.9.12)
審査請求日	平成14年12月6日(2002.12.6)
審査番号	不服2008-9162(P2008-9162/J1)
審査請求日	平成20年4月11日(2008.4.11)
(31) 優先権主張番号	9504265.1
(32) 優先日	平成7年3月3日(1995.3.3)
(33) 優先権主張国	英国 (GB)

(73) 特許権者	508111785
	メデヴァ リミテッド
	イギリス国, エスタブリッシュメント 1 イー
	エフ ロンドン, エステイター, ジェームズ
	ズ ストリート 10
(74) 復代理人	100083839
	弁理士 石川 泰男
(74) 代理人	100109139
	弁理士 今井 孝弘
(74) 代理人	100120237
	弁理士 石橋 良規
(72) 発明者	ジョンズ, ジュリー, アイリーン
	イギリス国, エイエル5 2アールジー
	ハートフォードシャー, ハーペンデン, タ
	ウンセンド レイン 56

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コルチコステロイド含有薬物組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

発泡性薬物組成物であって、吉草酸ベタメタゾンと、脂肪族アルコール、水、脂肪アルコール及び界面活性剤からなる急速に崩壊可能な発泡剤と、プロペラントと、そして、前記組成物の pH を 4 . 5 に緩衝するためのクエン酸緩衝剤とからなる、発泡性薬物組成物。

【請求項 2】

緩衝剤が 0 . 0 1 ~ 1 . 0 % w / w の量で存在する、請求項 1 に記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 3】

吉草酸ベタメタゾンが 0 . 0 1 ~ 1 . 0 % w / w の量で存在する、請求項 1 又は 2 に記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 4】

前記脂肪族アルコールが、組成物の 4 0 ~ 9 0 % w / w の量で存在する、請求項 1 から 3 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 5】

前記脂肪族アルコールは、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール及びブチルアルコール並びにこれらの 2 種又は 3 種以上の混合物から選択される、請求項 1 から 4 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 6】

前記水が、組成物の 1 0 ~ 4 0 % w / w の量で存在する、請求項 1 から 5 の何れか 1 つに

10

20

記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 7】

前記脂肪アルコールが、組成物の 0.5 ~ 10 % w / w の量で存在する、請求項 1 から 6 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 8】

前記脂肪アルコールは、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール及びバルミチルアルコール並びにこれらの 2 種又は 3 種以上の混合物から選択される、請求項 1 から 7 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 9】

前記界面活性剤が、組成物の 0.1 ~ 15 % w / w の量で存在する、請求項 1 から 8 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 10】

前記界面活性剤は、エトキシ化ソルビタンステアレート、パルミタート、オレアート、ノニルフェノールエトキシラート及び脂肪アルコールエトキシラート並びにこれらの 2 種又は 3 種以上の混合物から選択される、請求項 1 から 9 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 11】

下記の組成：

	% w / w
吉草酸ベタメタゾン	0.12
セチルアルコール英国薬局方	1.10
オクタデカン-1-オール英国薬局方	0.50
ポリソルベート 60 英国薬局方	0.40
エタノール	57.79
精製水	33.69
プロピレングリコール英国薬局方	2.00
無水クエン酸英国薬局方	0.073
クエン酸カリウム	0.027
ブタン/プロパン	4.30
合計	100.00

を有する、請求項 1 から 10 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 12】

プロペラントガスの圧力に耐えることができ、圧力下に泡として発泡性組成物を投薬するためのバルブ又はノズルを有する容器内に含有されている、請求項 1 から 11 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物からなる薬物製品。

【請求項 13】

湿疹、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、乾癬及び間擦疹の治療で使用するための、請求項 1 から 11 の何れか 1 つに記載の発泡性薬物組成物。

【請求項 14】

湿疹、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、乾癬及び間擦疹の治療で使用するための、請求項 12 に記載の薬物製品。

【発明の詳細な説明】

本発明は、コルチコステロイド活性物質を患者の皮膚に局所適用するための改良された組成物に関する。

特にエステル化合物の形でのコルチコステロイドは、とりわけ、湿疹、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、乾癬及び間擦疹のような、人の皮膚疾患の治療で使用されている。このような活性物質を含有する配合物は一般的に、アルコール溶液、ローション又はクリーム形態で皮膚部位に適用されてきた

。しかしながら、このような配合物に伴う高度の無効性が存在している。ローション及びクリームは一般的に、粘稠すぎて表皮への活性物質の有効な浸透ができず、溶液は表皮に浸透する前に蒸発する傾向を有している。更に、一般的なクリーム基剤は、特に、しばしば長い必要な暴露の間皮膚に対して刺激性であり、ローションの流動性はしばしば物理的適用を制御することを困難にする。更に、活性物質の表皮の中への浸透を改良するために、このような配合物を目標部位に擦り込むことが必要であり、その行為自体が刺激を作る。

それで、コルチコステロイドで治療することが必要である皮膚疾患の治療に於いて、最も有効なコルチコステロイドを、活性物質の改良された付与、減少した不便さ及び刺激並びに患者にとって増加した使い易さで皮膚部位に向ける、改良された配合物についてのまさに真の必要性が存在していた。

10

本発明は、この必要性と取り組む改良された組成物を提供する。

一つの面で、本発明は、コルチコステロイド活性物質、迅速崩壊 (quick-break) 発泡剤、即ち、急速に崩壊可能な発泡剤、プロペラント及び緩衝剤からなる発泡性薬物組成物を提供する。

このような組成物は、非耐熱性 (thermophobic) (感熱性) 迅速崩壊泡である泡として (発泡後に) 皮膚部位に適用される。皮膚に適用したとき、この組成物は最初はムース状の泡の形態である。この迅速崩壊泡は、皮膚温度でゆっくり崩壊して液体になり、アルコール及び活性物質が治療部位を飽和することができるようにする。このようなシステムによって、表皮を通過するアルコール及び活性物質の増大した浸透が与えられる。この組成物はムースとして供給されるので、コンポジットの半硬質性質によって、取り扱うこと及び物理的に調節することが一層容易になる。適用されたとき、発泡した組成物は、展開されたとき容易に崩壊する泡の厚いボールを与え、溶媒の早すぎる蒸発を伴うことなく治療する皮膚部位の適当な被覆を可能にする。複雑な発泡性組成物中のコルチコステロイド活性物質の活性異性体を安定化させるために組成物中に緩衝剤を含有させることが重要であることが見出され、そのようにしないと、発泡性組成物中での複雑な相互作用によって、より活性な異性体が不安定になるであろう。

20

本発明に於いて、迅速崩壊発泡剤を使用することが必要である。このような発泡剤は公知である。本発明に於ける適当な迅速崩壊発泡剤は、オーストラリア特許第463216号及び国際特許出願WO 85/01876号に記載されているものである。一般的に、この迅速崩壊発泡剤は脂肪族アルコール、水、脂肪アルコール及び界面活性剤からなることが好ましい。下記の組成、即ち、

30

(a) 好ましくは組成物の40~90% w/w、更に好ましくは55~70% w/w、特に57~59% w/wの量の、脂肪族アルコール、

(b) 好ましくは10~40% w/wの量の水、

(c) 好ましくは0.5~10% w/wの量の、少なくとも1種の脂肪アルコール、及び

(d) 典型的に0.1~15% w/wの量の、界面活性剤、好ましくはエトキシ化ソルビタンエステル (乳化剤として)

を有する迅速崩壊発泡剤が特に好ましい。

迅速崩壊発泡剤に於いて、脂肪アルコールは、例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール及びパルミチルアルコール並びにこれらの2種又は3種以上の混合物から選択することができる。セチルアルコールとオクタデカン-1-オールのようなステアリルアルコールとの混合物が、特に好ましいことが見出された。これらの2成分の比は、最も広い可能な温度範囲に亘って泡粘度を維持するために調節することができる。この状況に於いて、ステアリルアルコールは20より高い温度での粘度を保持し、他方、セチルアルコールは20より低い温度での粘度を維持する。

40

脂肪族アルコールは好ましくは、メチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール及びブチルアルコール並びにこれらの2種又は3種以上の混合物から選択することができる。エタノールが特に好ましいことが見出された。

50

迅速崩壊発泡剤中に使用される界面活性剤は好ましくは、エトキシ化ソルビタンステアレート、パルミタート、オレアート、ノニルフェノールエトキシレート及び脂肪アルコールエトキシレート並びにこれらの2種又は3種以上の混合物から選択することができる。それで、例えば、ポリソルベート60（ソルビトール及びその無水物1モル当たりエチレンオキシド約20モルと共重合させた、ソルビトールの部分ステアリンエステルとその無水物との混合物）が、特に好ましいことが見出された。界面活性剤は、このシステムに於ける脂肪アルコールの溶解性を増大させ、泡生成を増大させる。

使用されるプロペラントは、一般的なエーロゾルプロペラントから選択することができる。それで、プロパン、ブタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、オクタフルオロシクロブタン及びこれらの2種又は3種以上の混合物からプロペラントを選択することができる。システム全体と最も相溶性であるプロペラントを選択することが必要である。プロペラントは、好ましくは3～30% w/w、更に好ましくは3～10% w/w、特に3～5% w/wの量で存在することが特に好ましい。プロペラントの最大レベルは、使用される水/脂肪族アルコール比と混和性である量として決定されるであろう。プロペラントとして作用することに加えて、このプロペラントは水性/アルコール性システム中の脂肪酸及び活性物質のための溶媒としても作用するであろう。

その他の添加剤を使用することが可能である。それで、水性脂肪族アルコールの乾燥効果を低下させるために保湿剤を添加することが好ましい。このような保湿剤は、好ましくは0.1～10.0% w/w、更に好ましくは0.5～3.0% w/wの量で存在してよい。保湿剤はプロピレングリコールであることが特に好ましいが、グリセリン、パンテノール及びソルビトールのようなその他の保湿剤を使用することができる。

本発明の組成物は、皮膚疾患の局所治療に有用性を有するコルチコステロイド化合物を付与するために使用することができる。それで、例えば、本発明の組成物は下記のような局所的に効果のあるコルチコステロイドを付与するために使用することができる。

ジプロピオン酸アルクロメタゾン

アムシノニド

ジプロピオン酸ベクラメタゾン (beclamethasone dipropionate)

安息香酸ベタメタゾン

ジプロピオン酸ベタメタゾン

吉草酸ベタメタゾン

ブデソニド (budesonide)

プロピオン酸クロベタゾール

酪酸クロベタゾン (clobetasone butyrate)

デソニド

デソキシメタゾン (desoxymethasone)

ジ酢酸ジフロラゾン

吉草酸ジフルコルトロン

ピバリン酸フルメタゾン

フルクロロンアセトニド (fluclorolone acetone)

フルオシノロンアセトニド

フルオシノニド

フルオコルチンブチル (fluocortin butyl)

フルオコルトロン製剤

酢酸フルプレドニデン (fluprednidene acetate)

フルランドレノロン

ハルシノニド

ヒドロコルチゾン

酢酸ヒドロコルチゾン

酪酸ヒドロコルチゾン

酢酸メチルプレドニゾロン

10

20

30

40

50

フロ酸モメタゾン (mometasone furoate)

トリアムシノロンアセトニド

及びこれらの薬物的に有効な混合物。

本発明による組成物は、ベタメタゾン並びに安息香酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン及び吉草酸ベタメタゾンのようなその誘導体を、人患者の皮膚に局所投薬するために特に有利である。特に、乾癬の治療で、吉草酸エステルを使用することが特に好ましい。

このコルチコステロイド活性物質は、好ましくは0.01~1.0% w/w、更に好ましくは0.05~0.2% w/wの量で存在する。

組成物の複雑性の観点で、意外にも、組成物中のコルチコステロイドの活性異性体の安定性を確保し、そうして最も活性な異性体の表皮への付与を確保するために、適当な緩衝剤を含有させることによって組成物を緩衝させることが必要であることが見出された。適当な緩衝剤は、酢酸/酢酸ナトリウム、クエン酸/クエン酸ナトリウム及びリン酸/リン酸ナトリウムであり、一般的に組成物をpH3.0~6.0、好ましくは4.0~5.0まで緩衝させることが望ましく、この終わりに、緩衝剤は好ましくは0.01~1.0% w/w、更に好ましくは0.05~0.2% w/wの量で存在してよい。活性化物質として吉草酸ベタメタゾンを使用するとき、組成物をpH4.5に緩衝するために、クエン酸緩衝系、更に好ましくは無水クエン酸/クエン酸カリウムを使用することが特に好ましく、この場合には、クエン酸緩衝によって、この複雑な組成物中でより小さい活性の21-吉草酸エステルよりも、より大きい活性の17-吉草酸エステルを安定化させ、最も有効な形の活性物質を表皮に効率よく付与することを確保する。

この組成物の製造は、アルコール/水基剤中の脂肪アルコール(群)(ワックス(群))の均一溶液を製造するような、一般的な手段によって実施することができる。脂肪アルコール(群)、水/脂肪族アルコール及びプロペラントの相対比率は、均一で透明な溶液を与え、適当な迅速崩壊泡の生成が可能なような一般的な手段によって便利に制御される。一般的に言って、脂肪アルコール(群)、界面活性剤、脂肪族アルコール及び(存在する場合)保湿剤は好ましくは、コルチコステロイド活性物質と一緒に混合されて、「アルコール相」を作る。「水相」は好ましくは、緩衝剤と水とを混合することによって作られる。次いでこれらの相を好ましくは最終容器内で、必要な量で混合する。次いでプロペラントを加圧下に添加して、本発明による組成物を製造する。

例えば、吉草酸ベタメタゾンの場合に、ポリソルベート60界面活性剤、精製水及び脂肪族アルコールとしてのエタノールと一緒に、脂肪アルコールとしてのセチルアルコール及びオクタデカン-1-オールからなる組成物を使用することが特に好ましい。この系は好ましくは、無水クエン酸/クエン酸カリウムで緩衝され、プロペラントは好ましくはブタン/プロパンである。約50~70psiの容器内の固定した圧力を得るための成分に比率を選択することが一般的に好ましい。

本発明の組成物は、プロペラントガスの圧力に耐えることができ、圧力下に泡として組成物を投薬するための適当なバルブ/ノズルを有する容器内に含有させ、そしてこの容器から投薬することができる。容器が、組成物の作用によって腐食を受けるかもしれない金属材料から製造されている場合には、この組成物に添加剤として腐食抑制剤を含有させることができる。それで、容器がブリキから製造されている場合には、腐食抑制剤を存在させることが必須である。適当な腐食抑制剤には、好ましくはソルビン酸、安息香酸、安息香酸ナトリウム及びソルビン酸カリウムから選択される、有機酸塩が含まれる。使用する場合は、腐食抑制剤は、0.1~15% w/w、更に好ましくは0.1~3% w/wの量で存在していてよい。本発明に於いて、特に、コルチコステロイド活性物質として吉草酸ベタメタゾンのための前記の組成物を使用するとき、容器としてアルミニウム缶が好ましく、この場合には、腐食問題はなく、腐食抑制剤を含有させる必要はない。

使用に際し、この組成物をスプレーして、関心の部位、例えば、頭皮の皮膚科学的状態を治療するとき頭皮に局所適用するために適した半固体形(泡又はムース)を生成する。適用すると、皮膚からの熱によってムースは液状に崩壊され、そうして脂肪族アルコール及

10

20

30

40

50

びコルチコステロイド活性物質を放出し、これらは皮膚部位に浸透し、クリーム基剤から活性物質を付与するとき得られるものよりも何倍も少ない少量の残渣を残す。この投薬経路によって、特別の局部適用の容易性が促進され、本発明による組成物は、皮膚に活性コルチコステロイドを局所的に付与するための便利で調節可能で且つ有効な賦形剤を提供する。これによって、一般的な局所コルチコステロイド配合物に比較して大きな物理的調節が与えられ、標的部位の擦りが最少になり、アルコール賦形剤が皮膚に浸透して、活性物質が最大の効果を有するような場所に活性物質を付与することが可能になる。

本発明の組成物は、従来コルチコステロイド活性物質で治療されている皮膚疾患を治療する際に使用することができる。そうして、この組成物は、とりわけ、湿疹、乳児湿疹、アトピー性皮膚炎、疱疹状皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、神経皮膚炎、乾癬及び間擦疹の治療で使用することができる。この組成物は、人患者の頭皮乾癬の治療で特に有用である。

本発明を下記の限定されない実施例によって説明する。

#### 実施例

##### 吉草酸ベタメタゾン組成物

下記の組成を有する吉草酸ベタメタゾン配合物を調製した。

	<u>% w / w</u>
吉草酸ベタメタゾン	0 . 1 2
セチルアルコール英国薬局方	1 . 1 0
オクタデカン - 1 - オール英国薬局方	0 . 5 0
ポリソルベート 6 0 英国薬局方	0 . 4 0
エタノール	5 7 . 7 9
精製水	3 3 . 6 9
プロピレングリコール英国薬局方	2 . 0 0
無水クエン酸英国薬局方	0 . 0 7 3
クエン酸カリウム	0 . 0 2 7
ブタン / プロパン	4 . 3 0

---

1 0 0 . 0 0

セチルアルコール (HYFATOL 1698、Efkay Chemicals Limited、ロンドン)、オクタデカン - 1 - オール (HYFATOL 1898、Efkay Chemicals Limited、ロンドン)、ポリソルベート 6 0 (CRILLET 3、Croda Chemicals、North Humberside) 及びエタノールを正しい比率で混合し、連続的に攪拌しながら混合物が透明になるまで約 4 5 分で加熱した。吉草酸ベタメタゾン英国薬局方 (Roussel Uclaf、Virtolaye、フランス) をゆっくりこの混合物中に移し、再び混合物が透明になるまで連続的に攪拌した (アルコール相)。

精製水を別に 4 5 分で加熱し、無水クエン酸英国薬局方及びクエン酸カリウム英国薬局方をこの水に移し、溶解するまで連続的に攪拌した (水相)。

アルコール相及び水相をそれぞれ 7 5 ミクロンのスクリーンを通して濾過し、必要な重量を室温で缶 (アルミニウム、エポキシをライニングしたもの) の中に充填した。バルブを取り付けた後、ブタン / プロパンプロペラント (Propellant P70) を必要な重量までこの缶の中の混合物に添加し、アクチュエータをバルブに加えた。

この組成物は、缶から皮膚の上にスプレーすると、皮膚からの熱によって崩壊して、表皮に活性物質を放出する非耐熱性泡を作る。クエン酸緩衝剤が存在することによって、吉草酸ベタメタゾンの17-吉草酸エステル配置が、より小さい活性の21-吉草酸エステル配置よりも安定化され、そうして表皮に活性物質を有効に付与し、乾癬、特に頭皮乾癬の治療のために特に適している組成物が作られる。

## フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I  
 A 6 1 P 17/06 (2006.01) A 6 1 P 17/06  
 A 6 1 P 17/08 (2006.01) A 6 1 P 17/08
- (72)発明者 ベイカー, アンソニー, リチャード  
 イギリス国, ケイティ-2 4 6 ピービー サリー, ウエスト ホースレイ, ナイティンゲイル  
 アヴェニュー, パークス オーク
- (72)発明者 ホールズ, ネイル, グラハム  
 オーストラリア国, 3 1 5 0 ヴィアイシー, グレン ウェイヴァレイ, スタルデフォード アヴ  
 ェニュー 3 1
- (72)発明者 ワットモウ, ピーター  
 イギリス国, ディーエヌ3 3 3 エイッチティ- サウス ハンバーサイド, グリムスビー, アメ  
 スブリー アヴェニュー 3 9
- (72)発明者 マリオット, ピーター  
 イギリス国, ディーエヌ3 7 9 エスエイッチ サウス ハンバーサイド, グリムスビー, フォー  
 チュナ ウェイ 7

## 合議体

審判長 内田 淳子  
 審判官 上條 のぶよ  
 審判官 大久保 元浩

- (56)参考文献 特表平10-511364(JP,A)  
 Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977, Vol  
 . 66, No. 1, p. 99 - 103  
 Arch. Pharm. Chemi, Sci. Ed. 7, 1979, p. 135 - 146

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 IPC A61K31/57, 9/12, 47/10  
 CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE/WPIDS(STN)