(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4283892号
(P4283892)

(45)発行日　平成21年6月24日(2009.6.24)　(24)登録日　平成21年3月27日(2009.3.27)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 9/06	(2006.01)	A61K	9/06
A61K 31/57	(2006.01)	A61K	31/57
A61K 31/58	(2006.01)	A61K	31/58
A61K 31/56	(2006.01)	A61K	31/56
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10

請求項の数 4　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平9-538815
(86)(22)出願日　平成9年4月29日(1997.4.29)
(65)公表番号　特表2000-509385(P2000-509385A)
(43)公表日　平成12年7月25日(2000.7.25)
(86)国際出願番号　PCT/SE1997/000721
(87)国際公開番号　WO1997/040818
(87)国際公開日　平成9年11月6日(1997.11.6)
審査請求日　平成16年4月15日(2004.4.15)
(31)優先権主張番号　9601665-4
(32)優先日　平成8年4月30日(1996.4.30)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

(73)特許権者
ヤゴテック・アーゲー
スイス国ツェー・ハー-４１３２　マッテンツ．エプティンガーシュトラーセ５１
(74)代理人
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人
弁理士　西村　公佑
(74)代理人
弁理士　杉本　博司
(72)発明者　リンダール，オーケ
スウエーデン国　エス―２７４　３３　スクループ．リングデユヴエ　ヴエーゲン　５０

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生物学的活性を有する組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

担体系に溶解したステロイドを含有する固形組成物であって、その組成物は均質であり、そしてその担体系は、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコールおよび（または）ジブチレングリコールから選択されるアルキレングリコールと組み合わせた不飽和C_{16}～C_{20}－脂肪酸アルコール２０～８５重量％からなるステロイドのための溶媒、固形物のコンシステンシーを組成物に付与するためのろう様の物質１５～５５重量％からなる増粘剤、および可塑化油３０重量％以下からなる可塑剤を含有し、ここで上記アルキレングリコールは少なくとも１２重量％の量で存在し、ここでの全ての％は担体系の全重量を基準とする上記固形組成物。

【請求項２】

組成物が局所用に適した粘度を有する、ヒトを含む哺乳動物の皮膚への局所適用のための請求項１記載の組成物。

【請求項３】

皮膚科疾患の治療または予防処置用医薬の製造のための請求項１記載の組成物の使用。

【請求項４】

ステロイドをこのための該溶媒中に溶解し、得られた溶液に固形物のコンシステンシーを付与するためにこの溶液を該増粘剤および該可塑剤と一緒にし、そして得られた組成物を所望の形状に成形することからなる、請求項１記載の固形組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

技術分野
本発明は生物学的活性を有する組成物、特に生物学的活性を有する棒状組成物に関する。好ましくは本発明は医薬品組成物に関するが、医療分野以外の他の応用が本発明の範囲で可能である。
本発明はこのような組成物を薬物としてそして皮膚の疾患の治療用棒状薬物の製造への使用、並びにこのような組成物を製造するための方法に関する。
発明の背景
効能の高い薬品による局所的な医薬療法に伴う問題の一つは、この組成物の使用にある。皮膚の皮膚科医療を目的とする組成物のほとんどは、ゲル基剤のクリーム、軟膏をベースとし、またこれらが皮膚に塗布される場合、外傷のない部分の処置による影響はかなりのものである。すなわち処置すべき外傷を取りまく部分および医薬品を塗布するのに用いる指がその薬品によって影響を受ける可能性がある。
保護用包装物内に収納できる、粘度のより大きい棒状組成物を使用することにより、このような外傷を受けていない部分の処置が回避されるかあるいは少なくとも実施的になくなる。棒状処方物の別な利点は、これを使用することにより、処置すべき外傷に医薬品を均一に塗布することが容易となることである。
棒状体をベースとする製品は皮膚疾患の治療においては新規なものではなく、またこれまでいくつかの活性化合物が棒状体に処方されている。本明細書にいう棒状組成物は侵食をうけうるもの、通常は柔らかくそしてろう状の固形物コンシステンシーを有する物資からつくられる。皮膚に沿ってこすると、このような組成物は、侵食をうけそしてその構成物質のコーティングを皮膚上に付着させる。一般に棒状組成物は担体として脂質と界面活性剤との混合物を含有する。
しかしながら、今日使用される棒状組成物の大きな欠点は、多くの薬品がその脂質をベースとする処方物中にほんの僅かしか溶解せず、従って懸濁した固形物粒子として棒状組成物中に混入させなければならないことである。このためいくつかの欠点が生じ、その最も重大な一つは製造時に活性成分が沈降することである。棒状組成物を製造するのに用いる方法には加熱、混合、包装および冷却の各工程が含まれ、また、加熱、混合および冷却の工程に際して、脂質混合物の粘度は懸濁された活性薬物を沈降させるのに十分に低いものであってよい。このようにして生成した活性成分の沈降は組成物の均質性を低下させまた、医薬品に求められる基準を製品が満たさない結果になる恐れがある。
沈降の問題に対していくつかの解決策が提案されている。あるものは機械的方法に基づくものであり、これは薬物粒子を懸濁状態に保つように組成物が硬化する前にこれを収納するのに用いる任意の容器を規則的に回転させることからなっている。他のものはチキソトロピーゲルを形成させるために増粘剤を添加することからなっている。しかしながらこれらの提案ではいずれも均質な処方物を再現性をもって製造することはできない。
一般に、局所用処方物、特に棒状処方物に関する別な欠点は活性薬物の皮膚に対するバイオアベイラビリティが低いことである。コルチコステロイドを含有する局所用皮膚科処方物の場合、バイオアベイラビリティは数パーセント程度である。バイオアベイラビリティの低さは多くのことを意味する。一つは薬物の効果が、塗布の場所および全身の双方において変化しうるし、また再現性のないことである。他の一つは塗布の場所の条件が薬物の浸透にとって有利である場合、薬物の全身的濃度が毒性水準に達する可能性がある。
プロピレングリコールまたは1,3－ブチレングリコールを含有するコルチコステロイドの棒状製品が以前からUS 4,299,828により知られている。しかしながらこの製品は不飽和脂肪酸アルコールを溶媒として使用することをベースとするものではなく、また言及されているアルキレングリコールは溶媒ではなくむしろ抗菌性化合物として用いられている。さらにまた、この抗菌性化合物は棒状体中に溶解されないで、棒状体中に分散されている、つまり棒状体は均質な製品ではないと特に記載されている（第３欄35～40行および請求項１）。このことに加えて、アルキレングリコールの好ましい百分率は２～10重量％そして場合によっては３～８重量％であることが開示されている（第３欄20～22行および請求項１）。従ってアルキレングリコールの目的は、アルキレングリコールの百分率をより高く

することによりUS 4,299,828で言及されているのとは異なる別な効果が得られる本発明の目的とは全く異なる。

発明の詳細な記述

本発明は生物学的活性剤のための全く新規な固形組成物、特に棒状組成物に関し、この組成物は前述した脂質をベースとする棒状製品に類似するように思われるが、完全に異なる構造を有し、そのために上記の棒状製品と比べて完全に異なる特性を有する。

より詳細には、本発明の固形組成物は生物学的活性剤の均質な分布を確実にするための機械的手段に依存するものではない。活性剤は脂質担体中に分布されるが以前から実施されているように懸濁されたあるいは分散された状態ではなく、むしろ溶解された状態で分布される。従って、以前から棒状組成物に処方される生物学的活性化合物の溶解度が一般に低いにもかかわらず、本発明の方法によって生物学的活性剤を完全に均質な固形組成物中にかなり完全に溶解させることができることが予想に反して見出された。

本発明の第１の目的は生物学的活性剤を溶解した状態で含有する組成物を提供することである。

本発明の別な目的は活性剤の沈降に対する安定性の増大した組成物を提供することである。

本発明のさらに別な目的は均質な組成物を提供することである。

本発明の別な一つの目的は活性剤の放出速度が増大した、つまり特に皮膚科で使用するようにバイオアベイラビリティが改善された組成物を提供することである。

本発明のさらに別な目的は、特に皮膚を経て投与すべき組成物を得るために、組成物のコンシステンシーがその組成によって制御できる組成物を提供することである。

本発明の別な一つの目的は、特に皮膚科の疾患を治療するための医薬品または薬物として使用する組成物を提供することである。

本発明のさらに別な目的は上で言及した組成物、特に棒状組成物を製造する方法を提供することである。

本発明のさらに別な目的は本発明の以下の説明により当業者には明らかとなるはずである。

すなわち本発明の第１の態様によると、担体系に溶解した生物学的活性剤からなる固形組成物が提供されるが、担体系は活性剤のための溶媒と、組成物に固形物のコンシステンシーを付与するための剛性化剤（stiffening agent）との特別な組み合わせを含有している。剛性化剤は軟らかくそして侵食されうるコンシステンシーを組成物に付与することのできる増粘剤であるのが好ましい。

本発明の組成物は前に規定したように棒状組成物であるのが好ましい。

さらに詳しく云えば、本発明の固形組成物はその担体系が、活性剤の溶媒としてのプロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコールおよび（または）ジブチレングリコールから選択されるアルキレングリコールと組み合わせた不飽和脂肪酸アルコールおよび組成物に固形物のコンシステンシーを付与するための剛性化剤を含み、前記アルキレングリコールが前記不飽和脂肪酸アルコールとの相互溶解ならびに前記活性剤の溶解が得られる量で存在する組成物である。

本発明を用いることにより、均質な溶液の良好な特性と棒状製品の良好な特性とを組み合わせることができ、この組み合わせは従来可能ではなかった。

担体系は混和性を有する溶媒と増粘物質とからなるのが好ましいので、本発明の組成物は生物学的活性剤の実質的な沈降なしに安定な棒状組成物を形成することができる。

さらにまた使用する溶媒の組み合わせは、生物学的活性剤の顕著な分解が回避される温度でこれを溶解することができなければならない。

一般に生物学的活性剤は、本発明の担体系中にかなりの程度まで溶解されうる任意の生物学的活性化合物、またはその混合物である。一般にこのことは生物学的活性剤が親油性、つまり脂質に可溶な化合物であることを意味する。このため本発明は医薬品または医薬化合物に関して特別な関心がもたれるが、勿論、本発明は棒状処方物が適当な生物学的活性剤に対して適用できる。「生物学的活性剤」という用語は、広汎な慣用的な意味に解され

るべきであり、有効量で存在するときに生きている有機体と相互作用し、好ましくは治療効果を引き出す元素、化合物または組成物を意味する。
上述の定義に属しそして本発明の組成物中に処方されうる薬剤は多数ある。しかしながらいくつかの特定の例にはステロイド、例えばコルチコステロイド、ビタミン、性ホルモン、生物学的活性のある脂質、脂肪酸、抗生物質または抗菌剤および局所麻酔剤がある。これに関連して、技術的には普通のことであるが、これらの化合物はそれ自体であるいはその塩もしくはエステルの形でまたは他の化学的に変性された形態で使用できることに留意すべきである。
上記した群に属するいくつかの例にはビタミンＡ、D2、D3、Ｅ、Ｋおよびこれらの誘導体、アンドロゲン、エストロゲンおよびこれらの誘導体、アミド型の局所麻酔剤ならびに抗ウイルス剤、抗細菌剤、殺原虫剤および抗真菌剤のような抗菌剤がある。別な例にはフルオシノニド、Ω－３－脂肪酸およびアゼライン酸そしてこれらの塩およびエステル、クロベタゾールそしてこれの塩およびエステル、特にベータメタゾン－17－バレレートおよびベータメタゾンジプロピオネートがある。
一般に、使用する溶媒は使用する特定の活性剤を所望の程度に溶解することができる。溶媒は上記したアルキレンアルコールと相互溶解した不飽和のC_{16}～C_{20}－脂肪酸アルコール、より好ましくはC_{18}－脂肪酸アルコールからなるのが好ましい。この不飽和のC_{18}－脂肪酸アルコールの場合、それはオレイルアルコール、リシノリルアルコール、リノリルアルコールおよび（または）リノレニルアルコールから選択されるのが好ましく、より好ましいのはオレイルアルコールである。C_{18}－脂肪酸アルコールの別な例はエレオステリルアルコールであり、一方C_{16}－脂肪酸アルコールの好ましい例はパルミトレイルアルコールであり、また、C_{20}－脂肪酸アルコールの好ましい例はアラキドニルアルコールである。
より一般的にいうと、不飽和脂肪酸アルコールは一般式$R(OH)_2$を有するアルキレングリコール；一般式$HOR(OR)_nOROH$を有するジ－アルキレングリコールまたはポリ－アルキレングリコール；C_4～C_{36}（例えばC_4～C_{18}）の脂肪族の１級アルコール；またはこのような化合物の２種以上の混合物と組み合わせて使用される。上記の式において、各々のＲは同一であるか異なってよく、またアルキル基、好ましくはC_2～C_6－アルキル基であり、またｎ≧０である。好ましい基には基Ｒはエチル、プロピルおよびブチル基であり、従って好ましいグリコールにはプロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコールおよびジブチレングリコールがある。
上記した不飽和脂肪酸アルコールに加えて、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、パルミチルアルコールおよび（または）ステアリルアルコールのような他の１級アルコールを組成物中に含有させてよい。
本発明の好ましい一つの態様では、脂肪酸エステルおよびソルビン酸のエステルのような脂質エステルから選択される他の溶媒を含有させることができる。このようなエステルを誘導できる脂肪酸の例にはラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リシノール酸、リノール酸およびリノレン酸がある。前駆体アルコールは直鎖または分枝鎖のいずれかの炭素酸を有するC_1～C_6－アルカノールメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノールおよびヘキサノールが好ましい。この点で特に好ましいエステルは、イソプロピルエステル、特にイソプロピルパルミテートを含むプロピルエステルである。
本発明で使用できるさらに別な溶媒はC_2～C_6アルキレンカーボネート、例えばエチレンカーボネート、プロピレンカーボネートまたはブチレンカーボネート、好ましくはプロピレンカーボネートである。
増粘剤は、それが溶媒と相溶性であり、従って溶媒に所望の粘度またはコンシステンシーを付与するように選ぶべきである。一般的にこれはこの増粘剤がろう様物質であることを意味する。
本発明の好ましい態様では、このろう様物質は天然または合成のろうであり、これは一般的には長鎖（典型的にはC_{14}～C_{36}の、例えばC_{18}～C_{24}）のカルボン酸と長鎖（典型的にはC_{16}～C_{36}）のアルコールとのモノエステルであると規定される。両方の場合とも、炭素鎖

が非分枝の脂肪族炭素鎖であるのが好ましい。
別な一態様では、ろう様物質は脂肪であり、また好ましくは、C_{18}～C_{36}脂肪酸のトリグリセリドまたC_{18}～C_{36}脂肪酸のグリコール（典型的には上記に規定したようなアルキレングリコールであり、また２～６個の炭素原子を有する）エステルである。
このろうおよび（または）ろう様物質の組み合わせを使用することができるが本発明の特に好ましい態様では、増粘剤は上記したように、天然のおよび（または）合成のろうにトリグリセリドおよび（または）グリコールエステルと組み合わせからなり、そして担体系のレオロジー特性を正確に調整することができ、例えば軟化点を広くすることができる。
好ましい他のろうはパラフィンろうおよびセラシンろうである。
場合によっては、増粘剤またはろう様物質が組成物を粘稠にしすぎるおそれがある。本発明によると、これは、増粘剤を可塑化しそして組成物が意図する目的に好適な水準まで担体系の粘度を低下させることのできる油を担体系に含有させることによって回避することができる。好ましい可塑化油には、低分子量の脂肪酸およびアルコール、特に分枝鎖を有するもの、例えば流動性ラノリンがある。
本発明の組成物を薬物として使用する場合、上記成分ならびに他の任意の慣用の添加成分のすべてが、組成物を目的通りに使用する時に必ずしも医薬品として許容でき、また非毒性でなければならないというわけではない。
担体系中の溶媒と増粘剤との組み合わせは、適切な溶解速度、コンシステンシーおよび放出速度が得られるように前に示した原理に沿って選定されるべきである。これは、一般に当業者にとって周知の技術を用いることにより、様々な成分の量を実験的に決定できることを意味する。しかしながら一般に、溶媒の量は担体系の全重量に基づき20～85重量％の範囲内であってよく、増粘剤の量は15～80重量％の範囲内でよく、また可塑化油の量は０～30重量％の範囲内であってよい。
溶媒の量は25～75重量％、より好ましくは40～60重量％の範囲内であり、一方、増粘剤の量は15～55重量％、より好ましくは25～50重量％の範囲内であり、また可塑化油の量は０～30重量％、より好ましくは２～20重量％の範囲内であるのが好ましい。
前述したように溶媒の相互溶解および活性剤の組成物中への完全な溶解が得られるような割合で不飽和脂肪酸アルコールをアルキレングリコールと組み合わせることができることが判っている。一般的にはこのことは、アルキレングリコールの量は担体系の重量に基づき12重量％より多くまた好ましくは少なくとも15重量％であることを意味する。
上記した追加的溶媒が存在する本発明の好ましい別な態様では、オレイルアルコール；追加的な溶媒との重量比は１：２～５：１、好ましくは１：２～３：１そしてより好ましくは１：２～２：１の範囲内である。
生物学的活性剤の量は勿論、達成すべき効果に依存する。しかし上限は一般に、活性剤の担体系中での溶解限界であるが、これは、すべての場合担体系の重量に基づいて算出するとして、40重量％まで、ある場合には10重量％まで、あるいは５重量％まででのこともありうる。この範囲は同一基準で0.01～10重量％、特に0.02～５重量％であるのが好ましい。しかしながら精確な値は、得ようとする最適または最大の効果に応じて当業者によって容易に決定される。
本発明の組成物は医薬品または医療を目的とする場合、特に好ましい。この場合、生物学的活性剤は任意の種類の治療剤または予防剤であってよい。使用する別な成分は医療用または医薬用組成物の処方に適用される一般原理に従って選定されなければならない。
特に好ましい態様では、本発明の組成物は外皮投与あるいは経皮投与のための薬物を含有する。このような場合、当業者は組成物の粘度がこのような方法で投与するのに適当で、そして活性化合物の放出が所望のプロフィルを有するように組成物を処方するであろう。従って、本発明の棒状組成物が皮膚科疾患の処置に特に適していることが上記のことから明らかである。
本発明のさらに別な一つの態様によると、本発明の組成物、好ましくは棒状組成物を製造する方法もまた提供される。この方法は、生物学的活性剤をそのための溶媒に溶解し、得られた溶液に固形物コンシステンシーを付与するようにこの溶液を増粘剤と組み合わせ、

そして得られる処方物を棒状物に成形することからなる。
活性剤は溶媒またはその一部に溶解するのが好ましく、また得られる溶液を増粘剤の融解した塊状物中に好ましくは撹拌しつつ続いて添加する。均質な塊状物が得られると、好ましくはある程度の冷却の後この塊状物を、続いて型に注入し、放冷して所望の形状に硬化させる。これに関する適当な温度は当業者によって容易に決定されるものである。
組成物は＋50℃より低い温度で物理的に安定であるが、構造的な軟化は起きるであろう。
組成物は＋30℃以下まで冷却した後、もとの粘度にもどすことができなければならない。
このことは＋50℃を越える温度まで加温した後についても同様である。
このように加熱に続いて＋30℃以下に冷却した後も、組成物はやはり均質である。これは、活性薬物が固形物の形態、すなわち懸濁されているような棒状処方物と比較して有利である。この組成物では、活性薬物はより高い温度で析出しそして不均質な製剤が生成するであろう。
実施例
本発明を以下の実施例によって説明する。
実施例　1
以下の成分から１～10の棒状組成物を調製した。数字は重量百分率である。

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
流動性ラノリン	14.3	14.3	12.9	12.9	15.4	16.7	17.6	17.6	18.5	11.9
パラフィンろう	7.1	7.1	6.4	6.4	5.4	3.5	3.7	3.7	—	5.8
セレシンろう	5.4	5.4	4.9	4.9	5.8	4.7	4.9	4.9	3.9	4.5
Syncrowax ERLC	14.3	14.3	12.9	12.9	8.6	7	—	—	—	11.9
Syncrowax HGLC	10.7	10.7	9.6	9.6	12.9	11.7	14.7	14.7	15.5	8.9
オレイルアルコール	35.6	35.6	32	32	38.4	41.7	43.7	43.7	46	29.7
イソプロピルパルミテート	12.5	12.5	11.2	11.2	13.5	14.6	15.4	15.4	16.1	10.4
プロピレングリコール	—	—	10	10	—	—	—	—	—	16.7
クロベタゾールプロピオネート	0.05	—	—	—	—	—	—	—	—	—
ベタメタゾンバレレート	—	0.12	—	—	—	—	—	—	—	—
フルオシノニド	—	—	0.05	—	—	—	—	—	—	—
ベタメタゾンジプロピオネート	—	—	—	—	0.067	0.067	0.067	—	0.067	0.067

製造方法は以下の通りであった。
活性剤をオレイルアルコール中に溶解した。別に、ラノリン、パラフィンろう、セレシンろう、グリコールエステル、トリグリセリドおよびイソプロピルパルミテートをガラスビーカー内で一緒に混合した。
次にガラスビーカー中の混合物を約75℃に加熱しそして撹拌しながら融解させた。次いでこれに、やはり＋75℃まで加熱したオレイルアルコールおよび活性剤溶液を添加しそして10分間撹拌した。
温度を約65℃に低下させた後、得られる組成物を棒状体の型に注入しそして放冷して固化した。

次にこれらの組成物を慣用の漂白試験（漂白はステロイド調合物の生物学的活性を評価するための確立された方法である）によって試験し、そして市販のクリームおよび軟膏と比較した。この試験の結果は以下のように要約される。

生　成　物	試験平均値
組成物 1	1.78
2	1.25
3	1.81
4	—
5	1.69
6	1.67
7	1.33
8	0.03
9	1.47
10	2.53
Lidex軟膏 x)	2.42
Temovate軟膏 xx)	2.75
ベタメタゾンバレレート軟膏 xxx)	1.94
ジプロレンクリーム	2.64
ジプロレン軟膏	2.72

x）0.05%フルオシノニド

xx）0.05%クロベタゾールプロピオネート

xxx）0.12%ベタメタゾンバレレート

この結果から、本発明のNo.10の組成物が市販のすべてのクリームおよび軟膏の製品と生物学的に等価であることがわかるが、このことは全く予想外であり、また棒状の製品が十分に実績のあるクリームおよび軟膏と競合しうるので、技術的な大きな貢献を意味する。さらにまた、本発明によるこの新規な棒状体は上記したように既知の棒状製品と比較してもまた大きな利点（沈降の問題などのない完全に均質な製品）を有することを認識すべきである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			ＦＩ	
Ａ６１Ｋ	***47/44***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	47/44
Ａ６１Ｐ	***17/00***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	17/00
Ａ６１Ｐ	***37/08***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｐ	37/08

(72)発明者　ブリランド，リカード
スウエーデン国　エス－２１７　４１　マルメ．ヴエスートラレンネ　ホルムスヴエーゲン６０ベー

審査官　大宅　郁治

(56)参考文献　特開平０５－０１７４８１（ＪＰ，Ａ）
特開昭５８－２２５００９（ＪＰ，Ａ）
米国特許第０４２９９８２８（ＵＳ，Ａ）
特開平０８－１３３９７９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 9/06
A61K 31/56
A61K 31/57
A61K 31/58
A61K 47/10
A61K 47/44
A61P 17/00
A61P 37/08