

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5248853号
(P5248853)

(45) 発行日 平成25年7月31日 (2013. 7. 31)

(24) 登録日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/7048	(2006. 01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 K 9/10	(2006. 01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/44	(2006. 01)	A 6 1 K 47/44
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

請求項の数 20 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-503311 (P2007-503311)	(73) 特許権者	500247183
(86) (22) 出願日	平成17年3月17日 (2005. 3. 17)		ガルデルマ・ソシエテ・アノニム
(65) 公表番号	特表2007-529465 (P2007-529465A)		スイス・CH-6330・シャム・ツーカー
(43) 公表日	平成19年10月25日 (2007. 10. 25)		ーシュトラーセ・8
(86) 国際出願番号	PCT/EP2005/003718	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開番号	W02005/089806		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開日	平成17年9月29日 (2005. 9. 29)	(74) 代理人	100064908
審査請求日	平成20年3月14日 (2008. 3. 14)		弁理士 志賀 正武
(31) 優先権主張番号	0402798	(74) 代理人	100089037
(32) 優先日	平成16年3月18日 (2004. 3. 18)		弁理士 渡邊 隆
(33) 優先権主張国	フランス (FR)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	60/556, 028		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成16年3月25日 (2004. 3. 25)	(72) 発明者	ファニー・アストルク
(33) 優先権主張国	米国 (US)		フランス・F-06200・ニース・リュ
前置審査			・ドゥ・サン・アントワヌ・241
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アイバメクチンを含むクリーム-ゲル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生理学的に許容可能な媒体中に、非界面活性剤ポリマー状乳化剤により水性相に分散された、30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相を含むクリーム-ゲルの形態の、アベルメクチンファミリーの化合物を含む、6.0から6.5の間のpHを有する製薬組成物。

【請求項 2】

前記アベルメクチンファミリーの化合物が、アイバメクチン、インベルメクチン、アベルメクチン、アバメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、及びセラメクチンから選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の製薬組成物。

【請求項 3】

前記アベルメクチンファミリーの化合物がアイバメクチンであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の製薬組成物。

【請求項 4】

a) 30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相；

b) 非界面活性剤ポリマー状乳化剤；

c) アイバメクチン；

d) 活性剤のための溶媒及び／または浸透促進剤；並びに

e) 水

を含むことを特徴とする、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

アイバメクチンの量が、組成物の全重量に対して 0.01 から 10 重量%、好ましくは 0.01 から 5 重量%を占めることを特徴とする、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記非界面活性剤ポリマー状乳化剤が、アクリレート／C₁₀－C₃₀ アルキルアクリレートクロスポリマー、またはその混合物から選択されることを特徴とする、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記溶媒及び／または浸透剤が、プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、N－メチル－2－ピロリドン、または DMSO、ポリソルベート 80、フェノキシエタノール、及びこれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 8】

組成物の全重量に対して 30 から 95 重量%の範囲の水の量を含むことを特徴とする、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

- 5 から 20 %の油性相；
- 0.25 から 1 %の非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
- 0 から 2 %のカーボマー；
- 0 から 5 %の共乳化剤；
- 0.01 から 5 %のアイバメクチン；
- 0.1 から 20 %の溶媒及び／または浸透促進剤；
- 60 から 80 %の水

を含むことを特徴とする、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

- 8 から 15 %の油性相；
- 0.25 から 1 %の非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
- 0 から 2 %のカーボマー；
- 1 から 5 %の共乳化剤；
- 0.01 から 5 %のアイバメクチン；
- 4 から 20 %の溶媒及び／または浸透促進剤；
- 60 から 80 %の水

を含むことを特徴とする、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

- アイバメクチン 1.00
- 鉱物オイル 10.00
- トコフェロール 0.20
- プロピルパラベン 0.10
- エデト酸二ナトリウム 0.10
- グリセロール 5.00
- アラントイン 0.20
- アクリレート／C₁₀－C₃₀ アルキルアクリレート
- クロスポリマー 0.30
- カーボマー 0.15
- ポリソルベート 80 4.00
- プロピレングリコール 4.00
- フェノキシエタノール 1.00
- 水酸化ナトリウム pH 6.30 とする適量
- 精製水 100 とする残部

10

20

30

40

50

を含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項12】

アイバメクチン 1.00
 鉱物オイル 10.00
 トコフェロール 0.20
 エデト酸二ナトリウム 0.10
 グリセロール 5.00
 アクリレート／C₁₀₋₃₀アルキルアクリレート
 クロスポリマー 0.30
 カーボマー 0.15
 ポリソルベート80 4.00
 プロピレングリコール 4.00
 フェノキシエタノール 1.00
 トリエタノールアミン pH6.00とする適量
 精製水 100とする残部

10

を含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項13】

アイバメクチン 0.50
 カプリン酸／カプリル酸トリグリセリド 10.00
 トコフェロール 0.20
 エデト酸二ナトリウム 0.10
 ソルビトール 5.00
 酢酸亜鉛 0.50
 アクリレート／C₁₀₋₃₀アルキルアクリレート
 クロスポリマー 0.30
 カーボマー 0.15
 N-メチルピロリドン 5.00
 フェノキシエタノール 1.00
 水酸化ナトリウム pH6.00とする適量
 精製水 100とする残部

20

30

を含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項14】

アイバメクチン 1.00
 鉱物オイル 10.00
 ソルビタンラウレート 1.00
 トコフェロール 0.20
 プロピルパラベン 0.10
 エデト酸二ナトリウム 0.10
 グリセロール 5.00
 アラントイン 0.20
 アクリレート／C₁₀₋₃₀アルキルアクリレート
 クロスポリマー（ペミューレンTR1） 0.30
 カーボマー 0.15
 ポリソルベート80 3.00
 ポロキサマー124 1.00
 プロピレングリコール 4.00
 フェノキシエタノール 1.00
 水酸化ナトリウム pH6.30とする適量
 精製水 100とする残部

40

を含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 15】

アイバメクチン 1.00
 鉱物オイル 10.00
 ソルビタンラウレート 1.00
 トコフェロール 0.20
 プロピルパラベン 0.10
 エデト酸二ナトリウム 0.10
 グリセロール 5.00
 アラントイン 0.20
 アクリレート／C₁₀－₃₀ アルキルアクリレート
 クロスポリマー（ペミュレンTR1） 0.30
 カーボマー 0.15
 ポリソルベート80 4.00
 プロピレングリコール 4.00
 ベンジルアルコール 3.00
 水酸化ナトリウム pH6.30とする適量
 精製水 100とする残部

10

を含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

アイバメクチン 0.03
 鉱物オイル 10.00
 ソルビタンラウレート 1.00
 トコフェロール 0.20
 プロピルパラベン 0.10
 エデト酸二ナトリウム 0.10
 グリセロール 5.00
 アラントイン 0.20
 アクリレート／C₁₀－₃₀ アルキルアクリレート
 クロスポリマー（ペミュレンTR1） 0.30
 カーボマー 0.15
 ポリソルベート80 4.00
 プロピレングリコール 4.00
 ベンジルアルコール 3.00
 ポリ（メチルメタクリレート） 2.00
 水酸化ナトリウム pH6.30とする適量
 精製水 100とする残部

20

30

を含むことを特徴とする、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

アイバメクチン 0.03
 鉱物オイル 5.00
 スイートアーモンド油 5.00
 ソルビタンラウレート 1.00
 トコフェロール 0.20
 プロピルパラベン 0.10
 エデト酸二ナトリウム 0.10
 グリセロール 5.00
 アラントイン 0.20
 アクリレート／C₁₀－₃₀ アルキルアクリレート
 クロスポリマー（ペミュレンTR1） 0.30
 カーボマー 0.15

40

50

ポリソルベート 80 4.00
 プロピレングリコール 4.00
 ベンジルアルコール 3.00
 水酸化ナトリウム pH 6.30 とする適量
 精製水 100 とする残部

を含むことを特徴とする、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 18】

以下の工程：

- a) 30℃未満の融点を有するオイルの成分を、前記オイルが均一になるまで混合する；
 - b) 含んでも良い親水性の添加剤の成分を、完全な均一性が得られるまで水中に溶解する；
 - c) 非界面活性剤ポリマー状乳化剤を、均一なゲルが得られるまで、カーボマーと一緒に、またはカーボマーなしで、b) で得られた水性相に分散する；
 - d) 穏やかに機械的に攪拌しながら c) で得られた均一なゲルにオイルを取り込ませ、エマルジョンを形成する；
 - e) アベルメクチンファミリーの化合物のための生理学的に許容可能な媒体の成分を混合する；アベルメクチンファミリーの化合物をこの混合物に可溶化する；次いでこの混合物を穏やかに機械的に攪拌しながら、前記エマルジョンに取り込ませる；
 - f) 穏やかに機械的に攪拌しながら中和剤を取り込ませ、所定の pH を得る
- を含む、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の組成物の室温での調製方法。

10

20

【請求項 19】

酒さ、一般的なさ瘡、脂漏性皮膚炎、口周囲の皮膚炎、ざ瘡様の発疹、一過性棘融解皮膚炎、及びミリアリスネクロチカ (miliaris necrotica) ざ瘡からなる群から選択される皮膚科学的疾患を治療することを企図した製薬調製物の生産のための、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

【請求項 20】

前記製薬調製物が酒さを治療するために企図されることを特徴とする、請求項 19 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、生理学的に許容可能な媒体中に、非界面活性剤ポリマー状乳化剤により水性相に分散された、30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相を含むクリームゲルの形態の、アベルメクチンファミリーの化合物に基づく製薬組成物に関する。

【0002】

本発明はまた、上述のものの調製方法、及び皮膚科学的疾患、特に酒さの治療を企図した製薬調製物の生産における上述のものの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

40

アイバメクチンは、5-0-デメチル-22,23-ジヒドロアベルメクチン A_{1a} と 5-0-デメチル-22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a} というアベルメクチンクラスに属する二つの化合物の混合物である。それらは 22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a} と 22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1b} としても既知である。アイバメクチンは、少なくとも 80% の 22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a} と 20% 未満の 22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1b} とを含む。この活性剤は、細菌 *Streptomyces avermitilis* によって生産される大環状ラク톤の群であるアベルメクチンクラスの一部である (Reynolds JEF(編), (1993) Marindale. The extra pharmacopeia. 第29版, Pharmaceutical Press, London)。アベルメクチン類は特に、アイバメクチン、インベルメクチン、アベルメクチン、アバメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、及びセラメクチンを含む。

50

【0004】

アイバメクチンはとりわけ駆虫性である。それはすでに、*Ochocerca volvulus*によって引き起こされるオンコセルカ症の治療、胃腸性糞線虫症（アングイルーロシス）（製品名 Stromectol(登録商標)）の治療、及び人の疥癬の治療(Meinking TL等, N Engl J Med 1995 Jul 6; 333(1): 26-30 The treatment of scabies with ivermectin)、並びに *Wuchereria bancrofti*によるリンパ性フィラリアに罹患している患者で診断または疑われるマイクロフィラリア血症の治療においてヒトで記載されている。

【0005】

米国特許第6,133,310号は、アイバメクチンと水との混合物からなるローションの形態での局所的なアイバメクチンの使用を開示し、一部としてアイバメクチンとプロピレングリコールまたはナトリウムラウリルスルフェートのような賦形剤との混合物からなるクリームの可能性に言及しているが、産業上許容可能な、即ち良好な化粧性と十分に長い貯蔵期間（最小2年間）の製薬組成物は記載していない。

10

【0006】

特に、主に顔の中央部分に影響する炎症性皮膚病であり、本質的に顔の赤み、火照り、及び顔の赤斑によって特徴づけられる酒さの場合、皮膚科学的な疾患は増大した皮膚の感度としばしば関連する。このタイプの病理は、広げるのが容易であり、ユーザーに十分に広げた好ましい感覚を与える製薬製剤の使用を特に必要とする。

【非特許文献1】 Reynolds JEF(編), (1993) Marindale. The extra pharmacopeia. 第29版, Pharmaceutical Press, London

20

【非特許文献2】 Meinking TL等, N Engl J Med 1995 Jul 6; 333(1): 26-30 The treatment of scabies with ivermectin

【特許文献1】 米国特許第6,133,310号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

それ故、前記病理、特に敏感肌に完全に適しており、産業上許容可能であり、即ち物理的に安定（相分離しない）且つ化学的に安定（活性剤の安定性の変更がない）な製剤を生じ、皮膚へのアイバメクチンの浸透を最適化する、アベルメクチンファミリーの少なくとも一つの化合物、とりわけアイバメクチンを含む局所用性約組成物を有する必要性が存在している。

30

【課題を解決するための手段】

【0008】

ここで本出願人は、非界面活性剤ポリマー状乳化剤により水性相に分散された、30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相を含む、これらの期待に完全に対応するクリームゲルの形態の、アイバメクチンに基づく組成物を見出した。

【0009】

このクリームゲル製剤は、非常に優れた寛容性を有し、乳化剤として非界面活性剤ポリマーを含む脂っぽくないきめを有する保湿エマルジョンである。この製剤はまた、ゲルの利点（適用の容易性、活性剤の迅速な放出、適用時の新鮮さ）と、クリームの利点（皮膚に快適なこと、敏感肌に完全に許容されない乾燥感と突っ張り感がないこと）とを組み合わせたものであり、特に酒さの治療に適している。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

当該技術分野で記載されている従来のエマルジョンは、一方が他方に細かい小滴（ミセル）の形態で分散している二つの混和しない液体の視覚的に均一で不安定なシステムである。この分散物は、界面での構造と力の比を変更し、それゆえ表面張力エネルギーを減少することにより分散物の安定性を増大する界面活性剤乳化剤の作用によって安定化されている。

50

【0011】

界面活性剤乳化剤は、オイルに対して親和性を有する疎水性部分と、水に対して親和性を有する親水性部分を有し、その結果二つの相の間での結合を生ずる両親媒性化合物である。それ故イオン性または非イオン性乳化剤は、界面で吸収されて液晶のラメラ相を形成することによって、油／水エマルジョンを安定化する。

【0012】

非イオン性界面活性剤の乳化力は、分子の極性に緊密に結び付いている。この極性は、HLB（親水性／脂溶性バランス）によって規定される。従来のエマルジョンは、一般的に界面活性剤の混合物によって安定化されており、それらのHLBは全く異なることができるが、混合物中にそれらの割合は、乳化される脂肪相に必要なHLBに対応する。このタイプの界面活性剤乳化剤は、通常3から7%の間の濃度で使用される。

10

【0013】

アクリレート／C₁₀₋₃₀アルキルアクリレートクロスポリマーのような非界面活性剤ポリマー状乳化剤は、ポリマーエマルジョンと称される視覚的に均一なシステム（水性相に分散した油性相）を調製することが可能である。ポリマー乳化物は、立体安定化によって得られる：分散相（オイル）の小滴は、グラフトされた疎水性鎖によって埋め込まれた親水性ポリマーによって取り囲まれる。

【0014】

結晶相は存在せず、このタイプの乳化剤は、界面活性剤乳化剤とは異なり、表面張力には影響しない。これらの非界面活性剤ポリマー状乳化剤は、HLB値によって特徴づけられず、ミセルを形成しない親水性化合物である。そのため、ポリマーエマルジョンは、「乳化剤フリーシステム」とも称される。これらの乳化剤は、0.1%の濃度から有効である。

20

【0015】

更に、30℃未満の融点を有する液体オイルの組成物の油性相での使用は、軽くて、適用時に脂っぽくないきめを有し、クリームゲルの調製を容易にし、環境温度でも生産できる流動クリームゲルを得ることを可能にする。

【0016】

それ故その組成によって、このクリームゲルは、前記組成物が安定且つ無害であることを保証する。そのゲル化構造と「クイックブレイク」効果により、それは従来のエマルジョンより広げるのが容易であり、新鮮さの快適な感覚を残す。

30

【0017】

エマルジョンが迅速に「ブレイク」し、水性相と油性相を放出することによって特徴づけられる「クイックブレイク」効果は、アクリル酸ホモポリマー及びコポリマーの電解質に対する感度に由来する。このタイプのポリマー状乳化剤を含むエマルジョンが皮膚に適用された際に、前記ポリマーが皮膚に存在する塩と接触する。この「クイックブレイク」効果は、活性剤を含む相のより迅速な放出を促進する。

【0018】

それ故本出願人は驚くべきことに、本発明に係るクリームゲル組成物は、従来のエマルジョンと比較して、活性剤のより優れた放出を可能にし、活性剤の皮膚へのより優れた浸透を可能にすることを見出した。

40

【0019】

それ故本発明の主題は、生理学的に許容可能な媒体中に、非界面活性剤ポリマー状乳化剤によって水性相に分散された、30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相を含む、クリームゲルの形態の、アベルメクチンファミリーの化合物に基づく製薬組成物である。

【0020】

アベルメクチンファミリーの化合物は、アイバメクチン、インベルメクチン、アベルメクチン、アバメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、及びセラメクチンから選択され、好ましくはアイバメクチンである。

50

【0021】

本発明の主題はまた、生理学的に許容可能な媒体中に、非界面活性剤ポリマー状乳化剤によって水性相に分散された、30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相を含む、クリームゲルの形態の、アイバメクチンに基づく製薬組成物である。

【0022】

本発明はまた、アベルメクチンファミリー、特にアベルメクチン、アバメクチン、ドラメクチン、エプリノメクチン、及びセラメクチン、並びにそれらの混合物から選択されるいずれかの活性剤にも適用できる。

【0023】

用語「生理学的に許容可能な媒体」は、皮膚、粘膜、唇、爪、頭皮、及び／または毛髪と適合可能である媒体を意味するように企図される。

【0024】

用語「30℃未満の融点を有するオイル」は、環境温度で液体状態で存在するオイルを意味するように企図される。

【0025】

用語「固形脂肪」は、環境温度で固体状態で存在する、30℃より高温の融点を有する特にワックス、脂肪酸、及び脂肪アルコールを意味するように企図される。

【0026】

本発明に係る用語「固形脂肪を含まない」は、1%未満の固形脂肪、好ましくは0.1%未満の固形脂肪、より好ましくは0.05%未満の固形脂肪を含む組成物を意味するように企図される。

【0027】

本発明に係る組成物は、以下に記載の実施例によって示されるとおり、環境温度より高温の温度（例えば45-55℃）でさえ、経時的に良好な物理的及び化学的安定性を有する安定なエマルジョンとして記載される。

【0028】

本発明に係る組成物は有利には、

- a) 30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相；
 - b) 非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
 - c) アベルメクチンファミリーの少なくとも一つの化合物；
 - d) 活性剤のための溶媒及び／または浸透促進剤；並びに
 - e) 水
- を含むクリームゲルである。

【0029】

本発明に係る組成物は好ましくは、

- a) 30℃未満の融点を有するオイルを含み、30℃より高温の融点を有する固形脂肪を含まない油性相；
 - b) 非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
 - c) アイバメクチン；
 - d) 活性剤のための溶媒及び／または浸透促進剤；並びに
 - e) 水
- を含むクリームゲルである。

【0030】

それ故油性相は液状オイルを含み、その中でも例えば植物オイル、鉱物オイル、動物オイル、または合成オイル、シリコンオイル、ギルベアルコール、及びそれらの混合物が挙げられる；パラフィンオイルタイプの無極性鉱物オイル（高表面張力）が好ましく使用されるであろう。

【0031】

鉱物オイルの例として、例えばEsso社により市販されているPrimol 352、Marcol 82、及びMarcol 152が挙げられる。

【0032】

植物オイルとして、スイートアーモンド油、ヤシ油、ダイズ油、ゴマ油、ヒマワリ油、セテアリールイソノナノエートのようなエステル、例えばCognis France社によりCetiol SNの名称で市販されている製品、ジイソプロピルアジペート、例えばISF社によりCeraphy 1 230の名称で市販されている製品、イソプロピルパルミテート、例えばCroda者によりCrodamol IPPの名称で市販されている製品、またはカプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、例えばHuls/Lambert Riviere社によりMyglyol 812の名称で市販されている製品が挙げられる。

10

【0033】

シリコンオイルとして、ジメチコーン、例えばDow Corning社によりDow Corning 200 fluidの名称で市販されている製品、またはシクロメチコーン、例えばDow Corning社によりDow Corning 244 fluidの名称で市販されている製品、またはSACI-CFPA社によりMira sil CM5の名称で市販されている製品が挙げられる。

【0034】

組成物中に存在する油性相の量は一般的に、組成物の全重量に対して4から60重量%、好ましくは5から20重量%、より好ましくは8から12重量%の範囲である。

【0035】

本発明によれば、用語「非界面活性剤ポリマー状乳化剤」は、モノオレフィン性不飽和C₃-C₆カルボン酸またはその無水物のモノマーのメジャーフラクションと、脂肪鎖を含むアクリル酸エステルのモノマーのマイナーフラクションとからなる少なくとも一つのコポリマーを含む乳化剤システムを意味するように企図される。

20

【0036】

本発明の乳化コポリマーは、特許出願EP-A-0268164に記載されており、この文献に記載された調製方法に従って得られる。

【0037】

とりわけアクリレート／C₁₀-C₃₀アルキルアクリレートコポリマー、例えばGood rich社によりペミュレンTR1及びペミュレンTR2の名称で市販されている製品、またはカルボポール1342及びカルボポール1382の名称で市販されている製品、またはそれらの混合物の使用が挙げられる。

30

【0038】

好ましくは本発明に係る組成物は、ペミュレンTR1及びペミュレンTR2から選択される非界面活性剤ポリマー状乳化剤を含む。

【0039】

本発明に係る組成物中の非界面活性剤ポリマー状乳化剤の量は、組成物の全重量に対して、一般的に0.25から2重量%、好ましくは0.25から1重量%、より好ましくは0.3から0.6重量%である。

【0040】

本発明に係る組成物は、組成物の全重量に対して0.001から10重量%のアイバメクチンを含む。好ましくは前記組成物は、組成物の全重量に対して0.01から5重量%、より好ましくは組成物の全重量に対して0.01から1重量%を含む。

40

【0041】

活性剤アイバメクチンのための溶媒及び／または浸透剤の例として、プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、N-メチル-2-ピロリドン、またはDMSOのようなアルコール、ポリソルベート80、フェノキシエタノール、及びこれらの混合物が挙げられるであろう。

【0042】

【表 1】

溶媒	考慮される溶媒中のアイバメクチンの最大溶解度% (重量/重量)
N-メチル-2-ピロリドン	58.13
プロピレングリコール/オレイン酸 (4部/2部)	27.31
プロピレングリコール/ポリソルベート80 /フェノキシエタノール (4部/1部/1部)	28.63

10

【0043】

本発明の組成物は、アイバメクチン活性剤のための溶媒及び/または浸透促進剤を0.1から20%、好ましくは1から10%含む。

【0044】

本発明の組成物はまた、組成物の全重量に対して30から95重量%、好ましくは60から80重量%の範囲の水を含む。本発明に係る組成物で使用される水は、好ましくは純水であろう。

【0045】

本発明に係る組成物はまた、0から2%の範囲のカーボマーを含んで良い。カーボマーとしては、BF Goodrich社により市販されているCarbopol 981、Carbopol ETD 2020、Carbopol 980、またはCarbopol Ultrez 10 NFが挙げられるが、これらは非制限的な例である。

20

【0046】

本発明に係る組成物はまた、ポリマー状乳化剤によって形成されるエマルションの油滴のサイズを減少するために、共乳化剤を含んでも良い。Eumulgin B2 (セテアレス20) またはTween 80 (ポリソルベート80) またはソルビタンエステル (Span 20を含む) または脂肪アルコールエーテル (Eumulgin B2を含む) またはポロキサマー124のような非イオン性界面活性剤が挙げられる。

【0047】

好ましくは、本発明に係るアベルメクチンファミリーの化合物に基づくクリーム-ゲルは以下のものを含む：

30

- 5から20%の油性相；
- 0.25から1%の非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
- 0から2%のカーボマー；
- 0から5%の共乳化剤；
- 0.01から5%の少なくとも一つのアベルメクチン；
- 0.1から20%の溶媒及び/または浸透促進剤；
- 60から80%の水。

【0048】

好ましくは、本発明に係るアイバメクチンに基づくクリーム-ゲルは以下のものを含む：

40

- 5から20%の油性相；
- 0.25から1%の非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
- 0から2%のカーボマー；
- 0から5%の共乳化剤；
- 0.01から5%のアイバメクチン；
- 0.1から20%の溶媒及び/または浸透促進剤；
- 60から80%の水。

【0049】

50

より好ましくは、本発明に係るアイバメクチンに基づくクリームゲルは以下のものを含む：

- 8 から 15 % の油性相；
- 0.25 から 1 % の非界面活性剤ポリマー状乳化剤；
- 0 から 2 % のカーボマー；
- 1 から 5 % の共乳化剤；
- 0.01 から 5 % のアイバメクチン；
- 4 から 20 % の溶媒及び／または浸透促進剤；
- 60 から 80 % の水。

【0050】

本発明に係る組成物は、以下のもののような化粧品または医薬品分野で通常使用される添加剤を含んでも良い：

- － 湿潤剤、例えばグリセロールまたはソルビトール；
- － ゲル化剤；
- － 鎮静剤、例えばアラントイン及びタルク；
- － 防腐剤、例えばパラ－ヒドロキシ安息香酸エステル；
- － 水分調節剤；
- － pH調節剤、例えばクエン酸及び水酸化ナトリウム；
- － 浸透圧調節剤；
- － UV－A及びUV－Bスクリーニング剤；及び
- － 抗酸化剤、例えば α －トコフェロール、ブチルヒドロキシアニゾール（BHA）またはブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ビタミンE、プロピルゲレート、またはクエン酸。

【0051】

もちろん当業者は、これらの組成物及び方法に添加される添加剤または任意の化合物の選択を採用して、本発明に固有に関連する有利な特性が、考慮される添加によって損傷されない、または実質的に損傷されないようにするであろう。

【0052】

これらの添加剤は、組成物の全重量に対して0.001から20重量%で組成物中に存在して良い。

【0053】

本発明に係るクリームゲルは好ましくは、Haake VT500タイプのレオメーターを使用して測定すると、15から60パスカル（Pa）、特に20から50Paの範囲の流動閾値に対応する粘度を有する。

【0054】

本発明に係る組成物は、使用される添加剤の性質に従って「ホット」（60－70℃）または「コールド」（環境温度）の実施態様によって調製できる。

【0055】

特定の実施態様によれば、本発明に係るクリームゲルの調製方法は、環境温度（「コールド」とも称される）で実施され、以下の工程を連続的に含む：

- a) 脂肪相の成分を、前記相が均一になるまで混合する；
- b) 水性相の成分を、完全な均一性が得られるまで水中に溶解する；
- c) 非界面活性剤ポリマー状乳化剤と任意のカーボマーとを、均一なゲルが得られるまで水性相に分散する；
- d) 穏やかに機械的に攪拌しながらc)で得られた均一なゲルに脂肪相を取り込ませ、エマルションを形成する；
- e) 活性相の成分を混合する；アイバメクチンをこの混合物に可溶化する；次いでこの相を穏やかに機械的に攪拌しながら、d)で得られたエマルションに取り込ませる；
- f) 工程e)の最後、または前記工程の一つの最中に、穏やかに機械的に攪拌しながら中和剤を取り込ませ、所定のpHを得る。

【0056】

好ましくはこのpHは6.0から6.5の間であろう。混合物の中性pHの確認と中和剤の溶液との任意の相関、並びに任意の添加剤の取り込みは、上述の調製方法の工程の一つの間で、その化学的性質に従って実施されて良い。

【0057】

本発明に係る調製方法の間で使用される用語「穏やかに機械的に攪拌する」は、特にRayneriスターラーで測定して500から1200rpmの間、より好ましくは600から1000rpmの間の機械的攪拌を意味するように企図される。

【0058】

本発明の主題はまた、皮膚科学的疾患を治療することを企図した製薬調製物の生産のための、本発明に係る組成物の使用である。

10

【0059】

用語「皮膚科学的疾患」は、とりわけ酒さ、一般的なざ瘡、脂漏性皮膚炎、口周囲の皮膚炎、ざ瘡様の発疹、一過性棘融解皮膚炎、及びmiliaris necroticaざ瘡を意味するように企図される。

【0060】

本発明に係る組成物は、特に酒さの治療に適している。

【0061】

本発明に係るアイバメクチンを含むクリームゲルタイプの各種の製剤が、制限する性質を有さずに、説明のために記載されるであろう。ここでの量は、他に記載がなければ重量%として示される。

20

【実施例】

【0062】

実施例1：

アイバメクチン	1.00
鉱物オイル	10.00
トコフェロール	0.20
プロピルパラベン	0.10
エデト酸二ナトリウム	0.10
グリセロール	5.00
アラントイン	0.20
アクリレート／C ₁₀₋₃₀ アルキルアクリレート	
クロスポリマー（ペミュレンTR1）	0.30
カーボマー	0.15
ポリソルベート80	4.00
プロピレングリコール	4.00
フェノキシエタノール	1.00
水酸化ナトリウム	pH6.30とする適量
精製水	100とする残部

30

【0063】

40

このクリームゲルを、以下の工程を含む環境温度（「コールド」）で実施した調製方法によって調製できる：

a) 鉱物オイル、トコフェロール、及びプロピルパラベンを、完全な均一性が得られるまで混合する；

b) グリセロール、アラントイン、及びエデト酸ナトリウムを、完全な均一性が得られるまで水中に溶解する；

c) アクリレート／C₁₀₋₃₀アルキルアクリレートクロスポリマー、及びカーボマーを、均一なゲルが得られるまで、工程b)で事前に得られた水性相に分散する；

d) 工程a)で得られた脂肪相を、穏やかに機械的に攪拌しながら（Rayneri:1000rpm）、工程c)で得られた均一なゲルに取り込ませる；

50

e) ポリソルベート 80、プロピレングリコール、及びフェノキシエタノールを混合する；アイバメクチンをこの混合物に溶解する；次いでこの相を、穏やかに機械的に攪拌しながら（Rayneri：約 600 rpm）、工程 d) で得られたエマルジョンに取り込ませる；

【0064】

穏やかに機械的に攪拌しながら（Rayneri：約 600 rpm）、pH 6.30 が得られるまで中和剤を取り込ませる。

【0065】

実施例 2：

アイバメクチン	1.00	
鉱物オイル	10.00	10
トコフェロール	0.20	
エデト酸二ナトリウム	0.10	
グリセロール	5.00	
アクリレート／C ₁₀₋₃₀ アルキルアクリレート		
クロスポリマー（ペミュレン TR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
ポリソルベート 80	4.00	
プロピレングリコール	4.00	
フェノキシエタノール	1.00	
トリエタノールアミン	pH 6.00 とする適量	20
精製水	100 とする残部	

【0066】

実施例 3：

アイバメクチン	0.50	
カプリン酸／カプリル酸トリグリセリド	10.00	
トコフェロール	0.20	
エデト酸二ナトリウム	0.10	
ソルビトール	5.00	
酢酸亜鉛	0.50	
アクリレート／C ₁₀₋₃₀ アルキルアクリレート		30
クロスポリマー（ペミュレン TR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
N-メチルピロリドン	5.00	
フェノキシエタノール	1.00	
水酸化ナトリウム	pH 6.00 とする適量	
精製水	100 とする残部	

【0067】

実施例 4：

アイバメクチン	1.00	
鉱物オイル	10.00	40
ソルビタンラウレート	1.00	
トコフェロール	0.20	
プロピルパラベン	0.10	
エデト酸二ナトリウム	0.10	
グリセロール	5.00	
アラントイン	0.20	
アクリレート／C ₁₀₋₃₀ アルキルアクリレート		
クロスポリマー（ペミュレン TR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
ポリソルベート 80	3.00	50

ポロキサマー 124	1.00
プロピレングリコール	4.00
フェノキシエタノール	1.00
水酸化ナトリウム	pH 6.30 とする適量
精製水	100 とする残部

【0068】

実施例 5：

アイバメクチン	1.00	
鉱物オイル	10.00	
ソルビタンラウレート	1.00	10
トコフェロール	0.20	
プロピルパラベン	0.10	
エデト酸二ナトリウム	0.10	
グリセロール	5.00	
アラントイン	0.20	
アクリレート／C ₁₀₋₃₀ アルキルアクリレート		
クロスポリマー（ペミュレン TR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
ポリソルベート 80	4.00	
プロピレングリコール	4.00	20
ベンジルアルコール	3.00	
水酸化ナトリウム	pH 6.30 とする適量	
精製水	100 とする残部	

【0069】

実施例 6：

アイバメクチン	0.03	
鉱物オイル	10.00	
ソルビタンラウレート	1.00	
トコフェロール	0.20	
プロピルパラベン	0.10	30
エデト酸二ナトリウム	0.10	
グリセロール	5.00	
アラントイン	0.20	
アクリレート／C ₁₀₋₃₀ アルキルアクリレート		
クロスポリマー（ペミュレン TR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
ポリソルベート 80	4.00	
プロピレングリコール	4.00	
ベンジルアルコール	3.00	
ポリ（メチルメタクリレート）	2.00	40
水酸化ナトリウム	pH 6.30 とする適量	
精製水	100 とする残部	

【0070】

実施例 7：

アイバメクチン	0.03	
鉱物オイル	5.00	
スイートアーモンド油	5.00	
ソルビタンラウレート	1.00	
トコフェロール	0.20	
プロピルパラベン	0.10	50

エデト酸二ナトリウム	0.10	
グリセロール	5.00	
アラントイン	0.20	
アクリレート／C ₁₀ - C ₃₀ アルキルアクリレート		
クロスポリマー（ペミュレンTR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
ポリソルベート80	4.00	
プロピレングリコール	4.00	
ベンジルアルコール	3.00	
水酸化ナトリウム	pH 6.30 とする適量	10
精製水	100 とする残部	

【0071】

実施例8：

エプリノメクチン	1.00	
鉱物オイル	10.00	
トコフェロール	0.20	
プロピルパラベン	0.10	
エデト酸二ナトリウム	0.10	
グリセロール	5.00	
アラントイン	0.20	20
アクリレート／C ₁₀ - C ₃₀ アルキルアクリレート		
クロスポリマー（ペミュレンTR1）	0.30	
カーボマー	0.15	
ポリソルベート80	4.00	
プロピレングリコール	4.00	
フェノキシエタノール	1.00	
水酸化ナトリウム	pH 6.30 とする適量	
精製水	100 とする残部	

【0072】

これらの組成物は、正常な乾燥肌に毎日適用されることを企図される。酒さに罹患している患者は、最初の適用から緩和に気付く、酒さの病斑の改善が10日間の治療から観察される。 30

【0073】

実施例9：製剤の化学的及び物理的安定性

a) pH及び化学的安定性

製剤のpHの変化を、環境温度（25℃）及び45℃で4、8、10、及び12週間で測定する。

【0074】

【表 2】

実施例	条件	初期 pH	4 週 pH	8 週 pH	10 週 pH	12 週 pH
1	25℃/ 60%RH	6.3	6.4	6.4	6.3	6.3
	45℃/ 75%RH	6.3	6.2	6.2	6.2	6.2
2	25℃/ 60%RH	6.0	6.1	6.0	6.0	6.1
	45℃/ 75%RH	6.0	6.0	6.1	6.0	6.1

10

60%RH = 60%の相対湿度

70%RH = 70%の相対湿度

【0075】

それ故これらの結果は、記載された製剤が、環境温度か45℃かに関わらず、pHに関して経時的に安定であることを示す。

【0076】

化学的安定性は、4、8、及び12週間後で環境温度と45℃でのHPLCによる活性剤のアッセイである。

20

【0077】

【化 3】

実施例	条件	初期試験	4 週試験	8 週試験	12 週試験
1	25℃/ 60%RH	100.3	98.7	100.0	102.5
	45℃/ 75%RH	100.3	100.5	102.3	106.1
2	25℃/ 60%RH	95.7	97.1	98.4	96.8
	45℃/ 75%RH	95.7	98.1	96.9	96.3

30

【0078】

これらの結果は、活性剤が組成物中で安定であり、製品が貯蔵されている温度に関わらず経時的に分解しないことを示す。

【0079】

b) 物理的安定性

40

製剤の物理的安定性を、4、8、10、12、及び16週間後に、環境温度、4℃、及び45-55℃で、製剤の微視的観察と巨視的観察により測定する。

【0080】

環境温度では、巨視的観察により製品の物理的な完全性が保証でき、微視的観察により可溶化した活性剤の再結晶化が存在しないこと、及びエマルションの小滴のサイズが有意には変化しないことが確認できる。

【0081】

4℃では、微視的観察により、可溶化した活性剤の再結晶化が生じないことが確認される。

【0082】

50

45-55℃では、巨視的観察により、最終製品の完全性が確認される。

【0083】

実施例1及び2に記載された製剤を試験した。製品の再結晶化及び相分離の現象（脱相現象）は、環境温度、4℃、または45-55℃でいずれも観察されない。

【0084】

それ故実施例に記載の製剤は、化学的及び物理的に安定である。

【0085】

実施例10：製剤の粘度の測定

SVDIN測定センサーを備えたHaake VT500タイプのレオメーターを使用した。

【0086】

レオグラムを25℃で4 s⁻¹ (γ) の剪断速度で、剪断ひずみを測定することによって測定した。

【0087】

用語「流動閾値」（パスカル単位で表すτ₀）は、ファンデルワールスタイプの凝集力に打ち勝ち、流動を引き起こすのに必要な力（最小剪断ひずみ）を意味するように企図される。流動閾値は、4 s⁻¹ の剪断率で見出される値に匹敵する。

【0088】

これらの測定は、T₀と4、8、及び12週後に実施される。

【0089】

【表4】

実施例	流動閾値（Pa単位で表されるτ ₀ ）			
	T ₀	4週	8週	12週
1	20	20	46*	44*
2	26	26	22	23

*：特徴的な粘度の値のわずかな増大を誘導するHaake VT 550レオメーターの使用

【0090】

得られた結果は、雄郎閾値の有意な変化を示さない；それ故本発明に係る組成物の粘度は、経時的に安定である。

【0091】

実施例11：放出-浸透

ヒトの皮膚のサンプルに非閉塞的に適用した、従来のエマルション（A）またはクリーム-ゲル（実施例1）タイプの組成物に取り込まれた1%のアイバメクチンの放出-浸透を比較するための実験を実施した。比較されたトリチウム放射線標識組成物は、従来のエマルション製剤Aと本発明に係る実施例1である。

【0092】

製剤A（従来のエマルション）は以下の通りである。

【0093】

10

20

30

【表 5】

成分	組成物の全重量に対する重量%
アイバメクチン	1.00
グリセロール	4.0
ステアレス-2	1.0
ステアレス-21	2.0
アルミニウムマグネシウムシリケート/ 二酸化チタン/シリカ	1.0
パラ-ヒドロキシ安息香酸メチル	0.2
パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル	0.1
EDTA二ナトリウム	0.05
クエン酸一水和物	0.05
イソプロピルパルミテート	4.0
グリセリル/PEG100ステアレート	2.0
自己乳化可能なワックス	1.0
パルミトステアリン酸	2.00
ジメチコーン200-350cS	0.5
プロピレングリコール	4.0
グリセロールトリアセテート	1.00
フェノキシエタノール	0.5
10%水酸化ナトリウム	適量
水	100とする残部

10

20

【0094】

連続流動自動拡散セル(Scott/Dick, University of Newcastle-upon-Tyne, UK)に配置されたヒトの皮膚サンプルに16時間前記組成物を適用した。

30

【0095】

次いで放射線活性を、皮膚の各種の層と、皮膚と接触した受容液において測定する。

【0096】

【表 6】

組成物	回収された全放射性活性%
製剤A	2.10
実施例1	3.28

【0097】

得られた結果は、実施例1に記載されたクリームゲルの形態の組成物が、皮膚の各種の層中へのアイバメクチンの浸透を実質的且つ有意に増大することを明白に示す。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	17/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/08	(2006.01)
A 6 1 K	47/06	(2006.01)
A 6 1 K	47/18	(2006.01)
A 6 1 K	47/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)

(72)発明者 サンドリーヌ・オルソニ
 フランス・F-0 6 2 1 0・マンドリウ・リュ・ドゥ・ボーリ・5 2 2・レ・ジャルダン・ドゥ・
 マンドリウ

(72)発明者 ローレント・フレドン
 フランス・F-0 6 3 3 0・ロクフォル・レ・パン・シデク・4 1 0・ビス・シュマン・デュ・
 カミュイール・ロティスメン・レ・テンプリール

審査官 深草 亜子

(56)参考文献 米国特許第0 6 1 3 3 3 1 0 (US, A)
 特開昭6 3-1 8 5 4 3 8 (JP, A)
 特表2 0 0 4-5 0 1 9 3 9 (JP, A)
 米国特許第0 5 9 5 2 3 7 2 (US, A)
 国際公開第0 3/0 6 6 0 0 9 (WO, A 1)
 特表2 0 0 2-5 3 5 2 6 8 (JP, A)
 国際公開第2 0 0 4/0 9 3 8 8 6 (WO, A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1/7 0 4 8
 W P I
 CA/MEDLINE/EMBASE (STN)