

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-115525

(P2004-115525A)

(43) 公開日 平成16年4月15日(2004.4.15)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>**A61K 47/46****A61K 31/192****A61K 31/405****A61K 31/60****A61K 45/00**

F 1

A61K 47/46

A61K 31/192

A61K 31/405

A61K 31/60

A61K 45/00

テーマコード(参考)

4C076

4C084

4C086

4C206

審査請求 未請求 請求項の数 20 O L (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-338818 (P2003-338818)	(71) 出願人	503355579 アルファアールエックス インコーポレイテッド カナダ・オンタリオ州 エル4ビー 1ビ-8・リッチ蒙ド ヒル・イースト ビ-ヴア クリーク ロード 75・ユニット 10
(22) 出願日	平成15年9月29日 (2003. 9. 29)	(74) 代理人	110000176 一色国際特許業務法人
(31) 優先権主張番号	10/255951	(72) 発明者	シュワルツ, ジョセフ カナダ・オンタリオ州 エル4ビー 1ビ-8・リッチ蒙ド ヒル・イースト ビ-ヴア クリーク ロード 75・ユニット 10 アルファアールエックス インコーポレイテッド内
(32) 優先日	平成14年9月27日 (2002. 9. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】抗炎症性化合物の局所搬送用搬送剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】鎮痛及び炎症治療用に設計された局所搬送用の搬送剤の提供。

【解決手段】複数の疎水性化合物から成る液体状共融混合物を含む搬送剤、具体的には、当該共晶化合物は樟脑とメントールを含むことを特徴とし、更にはグリセリンエステル類、シリコーン類、あるいはトコフェロール類を含むことが出来、活性成分としてはインドメタシン等が挙げられる。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

局所搬送用搬送剤であって、複数の疎水性化合物の液体状共融混合物を含む搬送剤。

**【請求項 2】**

前記共融混合物は樟脳とメントールを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の搬送剤。  
。

**【請求項 3】**

前記樟脳は、D - 異性体、L - 異性体、樟脳ラセミ体、または、複数の樟脳異性体の混合物から成るグループから選ばれることを特徴とする、請求項 2 に記載の搬送剤。

**【請求項 4】**

前記メントールは、D - 異性体、L - 異性体、メントールラセミ体、または、複数のメントール異性体の混合物から成るグループから選ばれることを特徴とする、請求項 2 に記載の搬送剤。

**【請求項 5】**

前記樟脳と前記メントールとは、4 : 1 と 1 : 4 の間の比として存在することを特徴とする、請求項 2 に記載の搬送剤。

**【請求項 6】**

前記樟脳と前記メントールとは、2 : 1 と 1 : 2 の間の比として存在することを特徴とする、請求項 2 に記載の搬送剤。

**【請求項 7】**

さらにチモールを含むことを特徴とする、請求項 2 に記載の搬送剤。

**【請求項 8】**

前記共融混合物は樟脳とチモールを含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の搬送剤。

**【請求項 9】**

さらに液体状疎水成分を含むことを特徴とする、請求項 1 に記載の搬送剤。

**【請求項 10】**

前記疎水性成分は、薬学的に受容可能なグリセリンエステル類、脂肪族エステル類、芳香族エステル類、ワックス類、脂質類、油脂類、脂質可溶性ビタミン類、炭化水素類、シリコンポリマー類、トコフェロール類、トコトリエノール類、および、関連化合物、または、それらの混合物から成るグループから選ばれることを特徴とする、請求項 9 に記載の搬送剤。

**【請求項 11】**

前記疎水成分と液体状共融混合物とは、1 : 10 と 10 : 1 の間の比として存在することを特徴とする、請求項 9 に記載の搬送剤。

**【請求項 12】**

前記疎水成分と液体状共融混合物とは、1 : 3 と 3 : 1 の間の比として存在することを特徴とする、請求項 9 に記載の搬送剤。

**【請求項 13】**

水中油成分、または、油中水成分としての乳剤または微細乳剤を含む局所搬送用組成物であって、前記乳剤の前記油相は、請求項 11 に記載の搬送剤を含むことを特徴とする組成物。

**【請求項 14】**

活性成分が、前記乳剤または微細乳剤の前記油相に溶解していることを特徴とする、請求項 13 に記載の組成物。

**【請求項 15】**

前記油相は、前記組成物を 5 % から 80 % 含むことを特徴とする、請求項 13 に記載の組成物。

**【請求項 16】**

界面活性剤をさらに含むことを特徴とする、請求項 13 に記載の組成物。

**【請求項 17】**

10

20

30

40

50

前記活性成分は抗炎症薬剤類の内から選ばれることを特徴とする、請求項14に記載の組成物。

【請求項18】

請求項17に記載の組成物であって、前記複数の抗炎症剤は、インドメタシン、ジクロフェナック、ケトロラック、ピロキシカム、テノキシカム、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、および、サリチル酸から成るグループから選ばれることを特徴とする組成物。

【請求項19】

請求項13に記載の組成物であって、追加の薬剤、製薬的に受容可能な界面活性剤、粘度調整剤、抗菌性防腐剤、皮膚浸透促進剤、芳香剤および着色剤をさらに含むことを特徴とする組成物。 10

【請求項20】

前記抗炎症剤は、非ステロイド抗炎症剤を含むことを特徴とする、請求項17に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、鎮痛および炎症治療用に設計された、医薬としての活性を有する成分を局所搬送するための半固体処方の調製法に関する。 20

【背景技術】

【0002】

リューマチや関節痛の治療に当たっては、数十年に渡って様々なタイプの局所製剤が使用されてきた。半固体組成物としては、カプサイシン（赤唐辛子の刺激性物質）、テルペニチン（松脂成分）軟膏、ホメオパシー抽出物・塗布剤（漆）、芥子硬膏剤、メントール擦り込み薬、芳香性精油などを含め、その他多くの植物性誘導体が、主に、局所刺激薬として長年に渡って使用されていた。このような刺激は、局所的な血流を改善し、傷ついた組織の回復を加速し、かつ、炎症による慢性的な痛みを紓らわせることになる。

【0003】

軟膏またはクリーム剤中に、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）を含有させることにより、目的の場所に局所的に塗布することによって、筋肉・関節痛を効果的に制御することが可能となった。さらにNSAIDを局所的に塗布すると、筋肉・関節組織における局所の薬剤濃度は、塗布していない部位に比べて有意に高くなる。加えて、そのような薬剤は作用前に肝臓を通過することが無いから、肝臓における強力な代謝を受けることがない（いわゆる「第一パス効果」）。 30

【0004】

NSAIDの必要量は、同じ抗炎・鎮痛作用をもたらすのに、経口投与よりも少ない。NSAIDのもっともよく見られる副作用は、胃および消化器粘膜にたいする重大な刺激である。これは、局所塗布によりかなり減少する。

【0005】

NSAIDの局所処方は、ヨーロッパやアジア・極東地域ではきわめてよく行われている。そのような組成物の実例としては、ボルタレン・エマルゲル（登録商標）（英国ではボルタロール（商標））、イソプロピルアルコールに溶解した1.16%ジクロフェナック・ジエチルアンモニウム乳剤クリーム、すなわち、フェルデン（登録商標）ゲル（0.5%ピロキシカム水・エチルアルコールゲル）、各種強度（5-10%）のイブプロフェンゲルおよびケトプロフェンゲル、および、アルコールに溶解した1-10%インドメタシンが挙げられる。DMSO（ジメチルスルフォキシド）含有クリーム剤、その他多くの処方薬が、筋肉痛、軽度のスポーツ傷害、リューマチ治療や腰痛治療用の市販薬として多くの国で普及している。 40

【0006】

10

20

30

40

50

一般に、N S A I D の局所製剤は、胃の刺激作用や胃腸内出血のような副作用をもたらすことはない。好都合なのは、これらの化合物は、局所の筋肉・関節痛の治療において、かなり即効性で、穏やかな効果を持つことである。これらの製剤における主要な問題点は、クリーム成分にたいする溶解度が低いために薬剤含有量が少ないということである。含有量を高めるには、エチルアルコールやイソプロピルアルコールなどの濃縮アルコールを、N S A I D の溶媒として好適なポリエチレングリコール・プロピレングリコールと共に用いることによって可能になる。薬剤含有量は高くなり、簡単に 5 - 10 % あるいはそれ以上となる。例えば、イソプロピルアルコールを用いた 5 % イブプロフェンゲル、エチルアルコールをベースにした 1 % インドメタシンゲル、あるいは、ジメチルスルフォキシドを含んだ 10 % インドメタシン軟膏がある。

10

## 【0007】

これらの溶媒はゲル製剤用として広く用いられているが、広まった用法は、皮膚に対する刺激作用のために、しばしば制限される。もう一つ別の限界として、ゲル製剤の場合作用の終了が早いことが挙げられる。これは、水分が体組織によって吸収されることにより、薬剤が溶液に不溶となって沈殿するためである。さらに高濃度溶液における溶媒は、乾燥および脱脂作用のために皮膚を刺激することがよくあり、接触皮膚炎やアレルギーを引き起こすかもしれない。水溶媒や体液に不溶の薬剤は、皮膚の上層に沈殿して内部に浸透しないから、抗炎症作用を極めて制限することになる。同様の挙動が、ポリエチレングリコール (P E G - 4 0 0 0 と P E G - 4 0 0 の混合物) による親水性局所塗布用基剤にも観察された。

20

## 【0008】

従来の疎水性搬送剤、例えば、固定油、鉱物油、ワセリン、ラノリン、および、ワックス系軟膏は、乳剤クリーム（水媒体における油状成分、または油状媒体における水成分のいずれか）と共に用いられ、人の皮膚にたいする刺激作用はより少ないが、これらにはまた別の厄介な問題がある、すなわち、溶解度である。これらの搬送剤における最大薬剤含有量は、その薬剤の脂質相にたいする溶解度によって決まる。例えば、インドメタシンの、オリーブ油またはコーン油にたいする溶解度は 0.2 % 以下であり、一方、ケトプロフェンの場合は約 1.5 %、ピロキシカムの場合は 0.05 % 以下である。非特許文献 1 によれば、薬剤含有量が低い場合でも分散系の安定性は疑問とされている。0.1 % インドメタシン・サブミクロン乳剤は、1ヶ月の保存後安定性を失った。

30

## 【0009】

より極性の高い疎水性化合物を用いれば、N S A I D の溶解度を改善するのに役立つかもしれない。トコフェロールアセテート、トリエチルシトレイト、グリセリンモノローレート、グリセリンモノオレアート（ミベロール（商標）18-9）を用いることによって、インドメタシンやジクロフェナック（酸性形）の溶解度は 1.5 から 2 倍高まる。にも拘わらず、この薬剤含有量では、効果的な N S A I D 乳剤を実現するにはまだ不十分である。インドメタシンやジクロフェナックの皮膚パッチや硬膏剤のような経皮的接着系も、同じ理由により効力が低い。

## 【0010】

油相における薬剤溶解度を高めるもう一つの方法として、前記油相と混合可能な、極性の高い化合物を用いるやり方がある。エトキシエチレングリコール（トランスクストール（商標））、ジメチルイソソルビド（D M I S）、イソプロピルイデングリセリン（ソルケタール（商標））、エトキシル化フラニルアルコール（グルコフロール（商標））のような溶媒を用いると、薬剤の、分離した疎水相にたいする取り込みは目に見えて促進される。しかしながら、水と混合した途端に、溶媒の多くは水に抽出されて、溶解した薬剤は、直ちに、かつ、ほぼその全てが油相から分離して沈殿する。

40

## 【0011】

F r i e d m a n 等によれば、最近開発されたサブミクロン乳剤（S M E）を N S A I D の基剤として用いた場合、極めて効果的な搬送が行われ、薬物作用に著明な改善が見られたという（特許文献 1 参照）。しかしながら、このような乳剤の脂質相にたいして N S

50

A I D の溶解度は低いので、効力の持続期間は短縮され、かつ、保存時、薬剤の油相からの分離・沈殿を招く。高い含有量を実現することは、S M E にたいしてN S A I D 局所製剤の最適活性を発揮するには望ましいことであるが、これは、脂質親和性の高い化合物、例えば、ナブロキセン、ケトプロフェンやイブプロフェンにおいてのみ実現可能であるが、これらの薬剤の抗炎症作用は著明に低い。

#### 【 0 0 1 2 】

共融混合物の局所塗布への応用例はかなり限られている。一つの例は、Astra-Zenecaによって開発されたE M L A クリームである。二つの局所麻酔剤リドカインとブリロカインの結晶基剤を共融形成を通じて混合することによって形成される液体を、局所塗布用クリームの油相として用いるというものである。このクリームは、この油相を5 % 含むもので、優れた安定性と麻酔作用を発揮する。  
10

#### 【 0 0 1 3 】

抗炎症製剤に関する従来技術においてこのように限定されることに鑑みれば、現在見られる欠点を克服した改良組成にたいしては需要がある。

#### 【 0 0 1 4 】

樟脳、メントール、チモールや、類似の化合物の共融混合物は、非ステロイド抗炎症剤やその他の物質にたいして強力な溶媒となることが見出された。この混合物におけるインドメタシン、ジクロフェナックまたはケトプロフェンの溶解度は3から20倍に上昇した。特に有利なのは、共融混合物は、樟脳に抗炎症作用があり、メントールに皮膚浸透促進作用があるために、N S A I D の抗炎症作用にたいして協同的に作用することや、安全で無毒であることが見出されていることである。  
20

#### 【 0 0 1 5 】

この共融混合物は、薬学的に受容可能な油や脂質と混合して局所処方に含めることができる。この組成物は、既成の軟膏基剤やクリームに比べてはるかに多い薬剤を含有することができ、かつ、皮膚刺激も無く、取り込んだ薬剤にたいしてより良い搬送特性を有することが判明した。

#### 【 0 0 1 6 】

本製剤の調製を議論する前に、メントールおよび樟脳の一般的な性質のいくつかをはっきりとさせておく。

#### 【 0 0 1 7 】

使用したメントールは、(1R, 2S, 5R)-5-メチル-2-(1-メチルエチル)-シクロヘキサノールで、分子量156.27、融点42であった。一般にメントールはペパーミント臭がある。T s u k によれば、メントールは、皮膚刺激剤および浸透促進剤としてよく知られている(特許文献2参照)。メントールは、関節痛・リューマチ痛の鎮痛のために、多くの局所処方に広く使われている。天然のL-メントールは、皮膚の冷感受容器に直接作用することによって、涼しい、爽やかな感覚を引き起こす。これは、非特許文献2に明解に記述されている。H u g h e s 等によれば、メントールは、穏やかな局所麻酔剤として、また、閉塞症や風邪の治療において、呼吸の苦しさを和らげるための芳香性成分として使用してきた(特許文献3参照)。  
30

#### 【 0 0 1 8 】

同様の性質は、分子量が152.24である樟脳1, 7, 7-トリメチルビシクロ[2, 2, 1]ヘプタノン-2についても知られている。樟脳は高い融点(180)を持ち、かつ、室温・大気圧においても昇華する、強い松脂臭を持つ極めて揮発性の高い物質である。当初樟脳は刺激剤として用いられていたが、今では主に局所製剤の成分として用いられている。鼻腔投与によるうっ血除去剤および芳香組成物としても、しばしば用いられる。  
40

#### 【 0 0 1 9 】

メントールか、樟脳のいずれか、または、それらを併用したものが局所処方として広く用いられている。これは主にそれらの刺激作用、受容器との相互作用、および、独特な伝統的匂いのためであり、長く尊重されてきた治療と結びついている。ベンゲイ(商標)軟  
50

膏、タイガー（商標）バーム、メントール胸部擦り込み剤や同様な組成物はよく知られ、かつ、広く用いられている。

【0020】

Ivy 等によれば、10%から60%のメチルサリチレート、3%から11%の樟脑、および、1.25%から16%のメントールを、単独で、または、それらの混合物として含む、外用の鎮痛製剤の内のあるものは、筋肉、関節または内臓の痛みを緩和するという目的で塗られた際、低下した皮膚感覚受容器を刺激することによって、塗布部位よりも遠位部において、皮膚刺激作用や軽度の皮膚炎を起こす（特許文献4参照）。

【0021】

関節痛緩和のための局所製剤としては、Lang 等ではベンジリデン樟脑誘導体のアルコール水溶液組成物（特許文献5参照）、Ivy 等ではメチルサリチレート、樟脑およびメントールを含むローション（特許文献4参照）、Ivy 等ではメントールと樟脑を含む鎮痛性ローション（特許文献6参照）、Heywang 等では樟脑を含む製薬組成物（特許文献7参照）、Singh ではメチルサリチレート、メントールおよび樟脑を含む組成物が提供されている（特許文献8参照）。

【0022】

これらの物質は、関節痛、例えば、肘、膝、親指周辺域、くるぶし、頸部、手首、手と指、肩等の痛みの緩和に使用するよう宣伝されている。

【0023】

Morton 等の中に明解に述べられているように、非ステロイド抗炎症剤の溶解度を高めるために、界面活性剤、ポリグリコール、および、グリセリド類から成る複合混合物が、ポリマー類や、水酸化ナトリウムまたはカリウムと併用して使用されている（特許文献9参照）。

【0024】

非特許文献3において、メントールが結晶テストステロンと共に融混合物を作ることが観察された。形成された混合物は液体ではないが、この組成物は、テストステロンの経皮性浸透において著明な改善を示した。Kaplun-Fishoff 等によれば、メントールは、二重機構を通じて皮膚浸透に影響を及ぼす。すなわち、浸透化合物と共に融体を形成し、そうすることによって、その化合物の皮膚セラミドにたいする溶解度を増すこと、および、角質層の障壁としての特性を変化させることである。

【特許文献1】米国特許第6,113,921号

【特許文献2】米国特許第4,933,184号

【特許文献3】米国特許第5,322,689号

【特許文献4】米国特許第5,013,726号

【特許文献5】米国特許第4,731,200号

【特許文献6】米国特許第5,124,320号

【特許文献7】米国特許第5,144,081号

【特許文献8】米国特許第5,175,152号

【特許文献9】米国特許第5,376,688号

【非特許文献1】ベニタラ（Benita et al.）、「静脈投与用コロイド薬剤搬送剤としてのサブミクロン乳剤 - 広範な物理化学的特性研究」（“Submicron Emulsions as Colloidal Drug Carriers for Intravenous Administration: Comprehensive Physicochemical Characterization”） J. Pharm. Sci. (米国) 1993年 82巻 p. 1069 - 1079

【非特許文献2】キベ編（A.H. Kibbe, ed.）、「薬剤賦形剤ハンドブック 第3版」（"Handbook of Pharmaceutical Excipients", 3rd edition）, Pharmaceutical Press (英国) 2000年 p. 334 - 335

【非特許文献3】カプランーフィッシュオフら（Kaplun-Fishoff et al.）「薬剤と共に融形成し、皮膚脂質と相互作用することによる、メントールのテストステロン皮膚浸透促進作用」（"Testosterone Skin Permeation Enhancement by Menthol Through Formation

10

20

30

40

50

of Eutectic with Drug and Interaction with Skin Lipids") J. Pharm. Sci. (米国) 1997年、86巻12号、p. 1394 - 1399

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0025】

メントールと樟脳を様々な比率で含む既存の組成物を注意深く調べた結果、その中に含まれる薬剤の溶解度を改善するために、メントールと樟脳を共融混合物として特異的に使用した例は一つも無いことが判明した。このような処方に用いられる抗炎症成分は全て液体であり（メチルサリチレート、ベンジルニコチネート等）、クリームや軟膏の油状成分と簡単に混合する。溶解度に制限はなく、従って、これらの局所剤は、例えばメチルサリチレートであるアルタドンナ（米国特許第5,853,768号）のような活性成分を最大60%含むことが可能である。

【0026】

文献に見られる限り、共融域におけるメントール対樟脳比に関する知見は得られていない。全ての例で、既存の製剤は、刺激作用が温和であること、または、抗炎症作用の見られること（樟脳、ニコチン酸誘導体等）に基づいて、または、メントールそのものの皮膚浸透促進作用に基づいて使用されているのに過ぎない。

【0027】

現在では、疎水性極性化合物の共融混合物にたいしては、薬剤溶解度が急激に増大するため、これらの薬剤による外部塗布用の、効果的で安全な局所処方を実現できると認められている。

【0028】

以上を鑑みて、本発明にかかる搬送剤は、局所搬送用搬送剤であって、複数の疎水性化合物の液体状共融混合物を含むことを特徴とする。

【0029】

この共融混合物は樟脳とメントールを含んでもよい。ここで、樟脳は、D-異性体、L-異性体、樟脳ラセミ体、または、複数の樟脳異性体の混合物から成るグループから選ばれてもよく、メントールは、D-異性体、L-異性体、メントールラセミ体、または、複数のメントール異性体の混合物から成るグループから選ばれてもよい。これら樟脳とメントールとは、4:1と1:4の間の比として存在することが好ましく、2:1と1:2の間の比として存在することがより好ましい。この搬送剤は、樟脳とメントールを含む共融混合物に加え、さらにチモールを含んでもよい。

【0030】

また、この搬送剤は、樟脳とチモールを含んでもよい。

【0031】

また、この搬送剤は、液体状疎水成分を含んでもよい。この疎水性成分は、薬学的に受容可能なグリセリンエステル類、脂肪族エステル類、芳香族エステル類、ワックス類、脂質類、油脂類、脂質可溶性ビタミン類、炭化水素類、シリコンポリマー類、トコフェロール類、トコトリエノール類、および、関連化合物、または、それらの混合物から成るグループから選ばれてもよい。ここで、疎水成分と液体状共融混合物とは、1:10と10:1の間の比として存在することが好ましく、1:3と3:1の間の比として存在することがより好ましい。

【0032】

さらに、本発明にかかる組成物は、水中油成分、または、油中水成分としての乳剤または微細乳剤を含む局所搬送用組成物であって、これら乳剤の油相は、上記搬送剤を含むことを特徴とする。油相は、前記組成物のうち5%から80%含まれることが好ましい。また、この組成物は界面活性剤をさらに含んでもよい。この組成物中、活性成分が、乳剤または微細乳剤の油相に溶解していてもよい。この活性成分は抗炎症薬剤類の内から選ばれてもよく、この抗炎症薬剤は、インドメタシン、ジクロフェナック、ケトロラック、ピロキシカム、テノキシカム、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ナフ

10

20

30

40

50

ロキセン、および、サリチル酸から成るグループから選ばれることが好ましい。また、この抗炎症剤は、非ステロイド抗炎症剤を含んでもよい。

#### 【0033】

さらに、この組成物は、追加の薬剤、製薬的に受容可能な界面活性剤、粘度調整剤、抗菌性防腐剤、皮膚浸透促進剤、芳香剤および着色剤を含んでもよい。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0034】

これまで本発明の概要を説明してきたのであるから、ここで、付属の図面を参照しながら本発明の好ましい実施態様について具体的に述べることにする。

#### 【0035】

室温における樟脑結晶とメントール結晶の等モル混合物はただちに液体状結晶となった。この混合物を、製剤作成の際に、いくつかのNSAID化合物にたいする効果的な溶媒として用いた。

#### 【0036】

図1は、中等鎖長トリグリセリド(MCT、標準油状搬送剤、ラブラファック(登録商標)、TGCC)を様々な濃度のメントール樟脑共融混合物と混ぜて得られる混合物における、ジクロフェナック(遊離酸としての)の溶解度をグラフで表したものである。25

におけるジクロフェナック飽和濃度をHPLC(高速液体クロマトグラフィー)にて測定した。純粋に等モルのメントール樟脑共融混合物における溶解度は、純粋のMCTにおける溶解度よりも約11.8倍高いことが判明した。

#### 【0037】

同様の振る舞いがインドメタシンについても観察された。これを図2にグラフで示す。大豆油における2mg/ml、あるいは、MCT油における4.8mg/mlにたいして、等モル共融メントール・エタノール混合液における溶解度は最大となり、160mg/mlであった。比較として、Ho等は、"Penetration Enhancement by Menthol Combined with a Solubilization Effect in a Mixed Solvent System(混合溶媒系の溶解度上昇作用と組み合わせたメントールの浸透促進作用)"、"J. Controlled Release 1998, February 12; 51(2-3), pp. 301-11において、水、エタノール、プロピレンギリコールや、それらの混合物などの各種製薬搬送剤にインドメタシンを溶解する際の、溶解促進剤としてのメントール添加(最大12重量%まで)の影響を調べた。いずれの場合も、最大溶解度はほとんど2%に達しなかった(約20mg/ml)。

#### 【0038】

図3では、ピロキシカムについてさらに同様のデータをグラフにて示す。

#### 【0039】

ピロキシカムの溶解度は芳香環を有するNSAIDよりもかなり低い。しかしながら、メントール樟脑の共融混合物を用いると、室温における薬剤溶解度は、MCTにおける0.35mg/mlから、純粋共融混合物における2.9-3.2mg/ml、また、60%メントール樟脑(1:1)を含むMCTにおける1.8mg/mlへと、8倍から11倍に増加した。

#### 【0040】

アルファトコフェロールまたはトコフェロールアセテートを油相として用いると、溶解度は、トコフェロール・メントール・樟脑5:3:3(重量比)組成物では30-35mg/mlに達し得る。

#### 【0041】

メントール樟脑共融混合物について、その他の比(例えば、2:1または1:2、3:4または4:3)でも、調べた大抵の物質において溶解度は改善されたが、その改善度はやや低かった。メントールを、別の共融性物質、例えば、チモール(2-イソプロピル-5-メチルフェノール、タイム油成分)で置換すると、溶解度においてきわめて著明な改

10

20

30

40

50

善が見られた。

【0042】

このようにして得られた、メントール樟脑搬送剤、または、別の共融混合物搬送剤を含む脂質相に溶解させたNSAID溶液は、広い温度範囲に渡って安定であり、ヒトおよび動物の皮膚にたいして刺激性を持たなかった（ドライツエ試験）。これらの所見に基づいて、NSAIDについて種々の局所処方を調製したので、これからそれら実例について論ずることにする。

【0043】

<実施例1> インドメタシン1%クリーム

【表1】

10

クリーム成分	%	クリーム250g当たりのg数
インドメタシン、米国薬局方（以下USP）	1.00	2.5
中等鎖長トリグリセリド（ラブラファック（登）CCTG）	4.00	10
大豆レシチン（フォスフォリボン（登）S-80）	1.00	2.5
（±）樟脑 USP	3.00	7.5
L-(-)-メントール USP	3.00	7.5
Tween（商）-80（ポリソルベート80, USP）	1.60	4.0
TPGS（トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネット）	0.80	2.0
ナトリウムエチレンジアミン四酢酸（EDTAナトリウム）	0.10	0.25
カルボポル（登）971P	1.50	3.75
グリセリン USP	2.50	6.25
水	81.50	203.75

20

（登）は登録商標、（商）は商標、の略。

【0044】

30

搬送剤（共融混合物）調製

（±）樟脑とL-メントールとを、透明な液体になるまで、40～50で加熱しながら混合した。

油相調製

大豆レシチン、MCT油およびTPGSを、均一な溶液になるまで45で混合した。次に、Tween-80（商標）を加え、その後、前記共融混合搬送剤を加えた。この混合物を完全に溶解するまで攪拌した。この加温混合物にインドメタシン（USPグレード）を加え、完全に溶解するまで45で10分攪拌した。

【0045】

40

水相調製

EDTA二ナトリウム塩、グリセリンおよびTween-80（商標）を水（計算量の90%）に加え、完全に溶解するまで攪拌した。

【0046】

乳化

この溶液を、前記油相と合わせ、適当なミキサーを用いて十分に混合し、8,000-12,000psi（600-800bar）で高圧ホモゲナイザー（Avestin（登録商標）C-5）を用いて均一にした。この混合物を、2から3回ホモゲナイザーに通過させた。

【0047】

50

クリーム調製

別の容器において、カルボポル（登録商標）971Pを、計算量の水10%と混合し、2から6時間浸水させた。カルボポル（登録商標）ペーストを、ホモゲナイズし均一化した乳化物と、高いせん断力を持つ回転・静止型ミキサー（Omni GLHミキサー）を18,000-24,000 rpm（1分当たりの回転数）で用いて混合した。混合している間、トリエタノールアミンを、所望のpHと粘度が得られるまで徐々に加えた。

## 【0048】

&lt;実施例2&gt;インドメタシン2%クリーム

本組成物は、実施例1の方法に倣って調製した。

## 【0049】

## 【表2】

10

クリーム成分	クリーム100g 当たりのg数	クリーム1000g 当たりのg数
液相		
インドメタシン USP	2.00	20.00
中等鎖長トリグリセリド(ラブラファック(登) CCTG)	8.00	80.00
卵レシチン S-75	2.00	20.00
(±)樟脑 USP	6.00	60.00
L-(-)-メントール USP	6.00	60.00
Tween (商) -80 (ポリソルベート-80, USP)	2.00	20.00
TPGS (トコフェロールポリエチレン グリコール1000スクシネート)	0.80	8.00
水相		
ナトリウムエチレンジアミン四酢酸(EDTA ナトリウム)	0.10	1.00
プロノポル(登)(2-ブロム-2-ニトロ-1,3- プロペンジオール)	0.10	1.00
トリエタノールミン	0.50	5.00
ウルトレス(商)10	0.50	5.00
グリセリン	2.20	22.00
水	69.80	698.00

20

30

40

(登)は登録商標、(商)は商標、の略。

## 【0050】

プロノポル（登録商標）（2-ブロモ-2-ニトロ-1,3-プロペンジオール）は、抗菌性防腐剤として水相に加えた。ウルトレス（商標）は、実施例1で記載したような予備的な水和化工程を実行することなく、カルボポル（登録商標）の代わりに粘度調整成分として用いた。

## 【0051】

&lt;実施例3&gt;ジクロフェナックナトリウム1%クリーム

1%ジクロフェナッククリームの組成を表3に示す。このクリームは、MCT：樟脑：メントール比6:3:4による油相を約14%含んでいる。

## 【0052】

【表3】

クリーム成分	クリーム 100g 当たりの g 数
中等鎖長トリグリセリド(ラブラファック(登)CCTG)	6.00
(±)樟脑 USP	3.00
L-(-)-メントール USP	4.00
トコフェロールスクシネット	0.02
大豆レシチン(フォスフォリボン(登)S-80)	0.12
Tween(商)-80(ポリソルベート-80, USP)	2.00
ジクロフェナックナトリウム USP	1.00
水	80.38
塩酸 1N	3.5

10

20

30

(登)は登録商標、(商)は商標、の略。

#### 【0053】

油相は、MCT、油状トコフェロールスクシネット、レシチン、樟脑、および、メントールを45で溶解して調製した。

水相は、ジクロフェナックナトリウムとTween-80(商標)を、85の純水に溶解して調製した。

#### 【0054】

中温油相と高温水相を混合した後、塩酸を、激しく攪拌しながら粗乳化物に加えた。pHを3.5と4.2の間に調整した。実施例2の記載の通りに均一化処理を行った。微細乳化物が得られた後、それを0.45ミクロンPTFE膜フィルターにて濾過した。この乳剤をクリーム調製に用い、ゲル化剤としてカルボポル(登録商標)971を最終濃度1.5%となるように加え、pHを4.5から5.0となるように調整した。

#### 【0055】

同様にして、1.5%ジクロフェナックナトリウム乳剤(高含有剤)を調製した。組成は表3と同じである。水と塩酸でバランスを調節した。

#### 【0056】

<実施例4>イブプロフェン5%クリーム

5%イブプロフェンクリームを、実施例2に記載したように調製した。5%ジクロフェナッククリーム用の乳剤の組成を表4に示す。このクリームは、約4.25:1:1の比で表されるMCT:樟脑:メントールから成る油相を約26%含む。

#### 【0057】

【表4】

クリーム成分	クリーム 100 g 当たりの g 数	クリーム 300 g 当たりの g 数
イブプロフェン	5.00	15.00
中等鎖長トリグリセリド(ラブラファック (登) CCTG)	13.75	41.25
大豆レシチン(フォスフォリボン(登)S-80)	1.20	3.60
(±)樟脑 USP	3.25	9.75
L-(-)-メントール USP	3.25	6.00
Tween (商) -80 (ポリソルベート-80, USP)	2.00	2.40
TPGS (トコフェロールポリエチレン グリコール 1000 スクシネート)	0.80	0.30
ナトリウムエチレンジアミン四酢酸 (EDTA ナトリウム)	0.10	0.30
プロノポール(商)	0.10	0.30
トリエタノールアミン	1.00	3.00
カルボポール(登) 934P	1.00	3.00
グリセリン	2.20	6.60
水	66.35	398.10

(登)は登録商標、(商)は商標、の略。

【0058】

<実施例5>ピロキシカム0.5%クリーム

本組成物は実施例4に記載する方法によって調製した。ただし、L-(-)-メントールは、チモール(2-イソプロピル-5-メチルフェノール)と置換した。このクリームは、約2:5:5:2の比で表されるMCT:樟脑:チモール:トコフェロールアセテートから成る油相を約28%含んでいた。

【0059】

10

20

30

【表5】

クリーム成分	クリーム 100 g 当たりの g 数	クリーム 250 g 当たりの g 数
ピロキシカム	2.00	5.00
中等鎖長トリグリセリド(ラブラファック (登) CCTG)	3.00	7.50
大豆レシチン(フォスフォリポン(登)S-80)	2.00	5.00
(±)樟脑 USP	7.50	18.75
チモール	7.50	18.75
Tween (商) -80 (ポリソルベート-80, USP)	2.50	6.25
トコフェロールアセテート (ビタミンEアセテート)	2.00	5.00
EDTA	0.10	0.25
トリエタノールアミン	0.90	2.25
カルボポール(登) 934P	1.50	3.75
グリセリン	2.20	5.50
水	69.70	174.25

10

20

(登)は登録商標、(商)は商標、の略。

【0060】

&lt;実施例6&gt;参考例

インドメタシンによる乳剤を米国特許第6,113,921号に従って調製した。

【0061】

【表6】

クリーム成分	クリーム 100g 当たりの g 数	
	0.5%インドメタシン (低含有)	1.0%インドメタシン (高含有)
インドメタシン	0.5	1.0
中等鎖長トリグリセリド(MCT油)	17.0	17.0
卵レシチン(フォスフォリポン(商) E-80)	0.8	0.8
エマルポル EL-620(ポリエトキシル 化ひまし油)	1.6	1.6
カルボポル(商) 940	1.7	1.7
グリセリン	2.2	2.2
EDTAナトリウム塩	0.05	0.05
トコフェロール酸スクシネート	0.04	0.05
トリエタノールアミン	0.65	0.65
水	75.3	74.5

30

40

(登)は登録商標、(商)は商標、の略。

【0062】

卵レシチン、トコフェロール酸スクシネートおよびMCT油の混合物をあらかじめ加熱し  
(60°C)、そこにインドメタシン(低含有乳剤用として0.5 g、高含有乳剤用として  
1.0 g)を溶解させた。この混合液を、水相(エマルポルEL-620、EDTA 50

A ナトリウムおよびグリセリンを含む水)と共に、高いせん断力を持つミキサーで 20 , 000 r p m 、5 分間乳化し、乳剤を形成した。

#### 【 0 0 6 3 】

この乳剤はさらに、高圧ホモジエナイザーにて 800 bar (12,000 psi) で 6 サイクル処理した。その後、乳剤を室温に冷却し、pH を 5.6 と 6.5 の間に 10 なるよう調整した。乳剤の一部を、カルボポル(登録商標) 940 を用いてゲル化し、クリームを形成させた。別の一部は、密栓した遮光ガラス容器に室温で 6 ヶ月間保存して物理的安定性を観察した。

#### 【 0 0 6 4 】

ジクロフェナックナトリウム(1.0% および 1.5% 薬剤含有)乳剤を、実施例 6 と同様にして調製した。 10

#### 【 0 0 6 5 】

薬剤沈殿量を推定するために、保存された乳剤サンプル、すなわち、参考実施例 6 、低含有例、高含有例、本発明関連例(実施例 1 および 2 )のいずれかに該当するサンプルを PTFE 膜フィルターにて濾過した。濾液中のインドメタシン含量を HPLC 法にて測定した。図 4 はその結果を示す。

#### 【 0 0 6 6 】

米国特許第 6,113,921 号に従って調製された低含有乳剤は、保存時に相当の安定性を示したが、初回インドメタシン含有量の増加と共に、非沈殿薬剤の最終濃度は激減した。これと対照的に、本発明に従って調製された共融混合物搬送剤乳剤は薬剤含量を維持し続けた。 20

#### 【 0 0 6 7 】

ジクロフェナックナトリウム乳剤についても同様の結果が得られた。薬剤 1% を含む組成物では、両处方において安定が観察された。メントール樟脑共融混合液において 1.5 % ジクロフェナックナトリウム乳剤を含む組成物では、安定性は室温で少なくとも 3 ヶ月間観察されたが、一方同じ含有量の参考乳剤は、同じ保存期間においてかなり多い薬剤沈殿を示した。

#### 【 0 0 6 8 】

##### in vivo (生体内) における抗炎症作用

動物(ラット、カラゲナン誘発性前肢浮腫モデル)について調べたところ、共融搬送剤を含む局所塗布組成においてかなりの抗炎症作用が示された。 30

#### 【 0 0 6 9 】

##### 【表 7】

##### 浮腫容量の AUC (曲線下面積) 比

(t = 0 - 6 時間ににおける台形法による計算値)

対照 (治療せず)	インドメタシンクリーム(実施例 2) —ラット 1 匹当たり 2 mg のインドメタシン	インドメタシングル(住友製薬) —ラット 1 匹当たり 2 mg のインドメタシン
100%	32% (±12%)	114% (±39%)

#### 【 0 0 7 0 】

これまで本発明の実施態様を説明してきたわけであるが、本発明はこれらに限定されるものではなく、また、請求し説明した本発明の精神、性質や技術的範囲から逸脱しない限りにおいて、数多くの改変は、本発明の一部を形成するものであるということは当業者にとって明白であろう。

#### 【 図面の簡単な説明】

## 【0071】

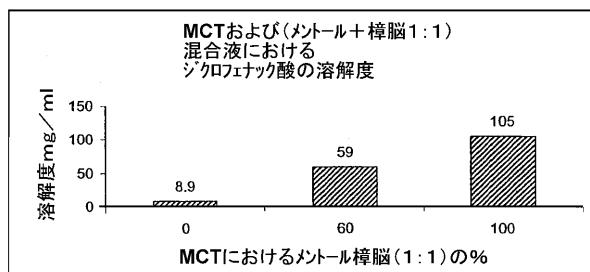
【図1】図1は、MCTとメントール／樟脑混合液の混合物における抗炎症剤溶解度を表すグラフである。

【図2】図2は、油性搬送剤と、メントール／樟脑搬送剤におけるインドメタシンの溶解度を表すグラフである。

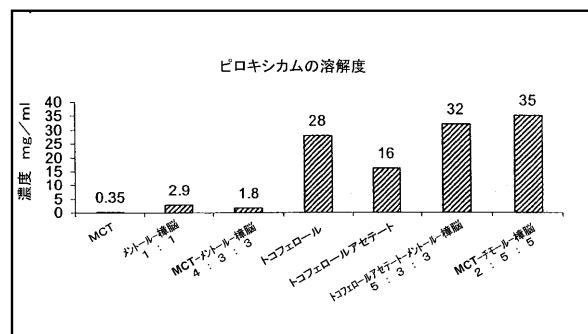
【図3】図3は、油性搬送剤と、共融搬送剤におけるピロキシカムの溶解度を表すグラフである。

【図4】図4は、保存時における薬剤含量変化を表すグラフである。図において同じ数字は同様の要素を示す。

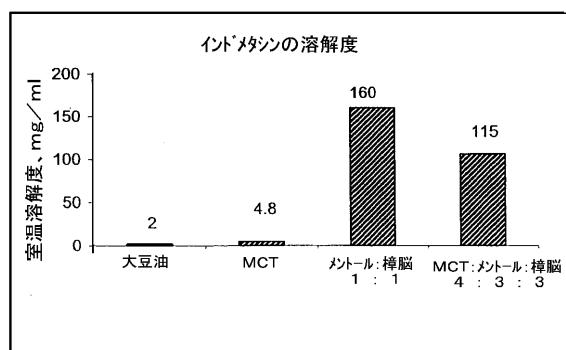
【図1】



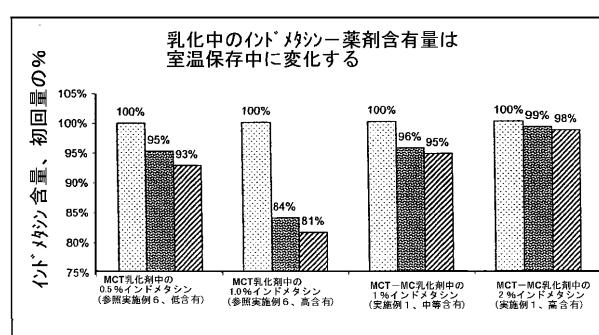
【図3】



【図2】



【図4】



## フロントページの続き

(51) Int.CI. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/08	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/22	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/34	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(72)発明者 ワイスパピア,マイケル

カナダ・オンタリオ州 エル4ビー 1ビー8・リッチモンド ヒル・イースト ビーヴァー ク  
リーク ロード 75・ユニット 10 アルファアールエックス インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C076 BB31 CC04 DD37A DD40A DD46A DD59A EE27A EE51A EE56A FF68

4C084 AA17 MA05 NA10 ZA082 ZB112

4C086 AA01 AA02 BC15 DA17 MA03 MA05 MA63 NA10 ZA08 ZB11

4C206 AA01 AA02 DA24 DA25 MA03 MA05 MA83 NA10 ZA08 ZB11