

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3993745号
(P3993745)

(45) 発行日 平成19年10月17日(2007.10.17)

(24) 登録日 平成19年8月3日(2007.8.3)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 A 6 1 K 47/04 (2006.01)
 A 6 1 K 47/06 (2006.01)
 A 6 1 K 47/12 (2006.01)
 A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 31/436
 A 6 1 K 47/04
 A 6 1 K 47/06
 A 6 1 K 47/12
 A 6 1 K 47/14

請求項の数 11 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-584923 (P2000-584923)
 (86) (22) 出願日 平成11年12月1日(1999.12.1)
 (65) 公表番号 特表2002-531419 (P2002-531419A)
 (43) 公表日 平成14年9月24日(2002.9.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP1999/009351
 (87) 国際公開番号 W02000/032234
 (87) 国際公開日 平成12年6月8日(2000.6.8)
 審査請求日 平成13年12月3日(2001.12.3)
 (31) 優先権主張番号 9826656.2
 (32) 優先日 平成10年12月3日(1998.12.3)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

前置審査

(73) 特許権者 597011463
 ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
 スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
 ユトラーセ 35
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二
 (74) 代理人 100067035
 弁理士 岩崎 光隆
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アスコマイシンを含む局所用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

(i) 外側皮膚層に水分を維持する成分と(ii)皮膚からの水分蒸発を防止する成分を含有する担体媒体とを含み、水の含量が10% w/wを越えることのない(水を含有しない場合を含む。)ことを特徴とする、有効成分として33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンを局所投与するための皮膚疾患処置用組成物；

ただし、担体媒体の成分(i)は、尿素およびその誘導体(ただし、当該誘導体はモノアセチルウレア、1-ドデシルウレア、1,3-ジドデシルウレア、1,3-ジフェニルウレアおよび1-メチル-4-イミダゾリン-2-オン-3-メチレンデカノエートから選択されたものである。)、塩化ナトリウムおよびカルボン酸およびその塩ならびに誘導体(ただし、当該カルボン酸およびその塩ならびに誘導体は乳酸、グリコール酸、乳酸ナトリウム、乳酸アンモニウム、グリコール酸ナトリウム、グリコール酸アンモニウム、ラクトアミド、ラクトアミドプロピル-トリアンモニウムクロリド、ナトリウムココイルラクチレート、2-ピロリドン-5-カルボン酸、ナトリウム2-ピロリドン-5-カルボキシレート、カルシウム2-ピロリドン-5-カルボキシレート、リジン2-ピロリドン-5-カルボキシレート、アルギニン2-ピロリドン-5-カルボキシレートおよび2-ピロリドン-5-カルボン酸の鎖長C1-C30のアシルエステルから選択されたものである。)から選択されたものであり、

担体媒体の成分(ii)は、炭化水素である。

【請求項2】

10

20

担体媒体の成分(i)が塩化ナトリウムまたは尿素である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

担体媒体の成分(ii)がペトロラタム、液体パラフィン、微結晶ワックス、固体パラフィンおよびパラフィンとポリエチレンとの反応生成物から選択される炭化水素である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

担体媒体がさらに(iii)33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンを可溶化する液体成分(ただし、当該液体成分は親油性溶媒および極性溶媒から選択されたものである。)を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

液体成分がワックス、脂肪族アルコール、脂肪酸または油脂を含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

液体成分がイソプロピルミリスレートである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンが組成物の 0 . 1 ~ 2 . 0 重量 % の量で含有される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

担体媒体の成分(i)が組成物の 0 . 1 ~ 2 0 重量 % の量で含有される、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 9】

炎症性または過増殖性皮膚疾患もしくは免疫仲介皮膚疾患の処置に使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

患者の皮膚に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

(i) 外側皮膚層に水分を維持する成分と(ii)皮膚からの水分蒸発を防止する成分を含有する担体媒体とを含むことを特徴とする、水の含量が 1 0 % w / w を越えることのない(水を含有しない場合を含む。)、有効成分として33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシンを局所投与するための皮膚疾患処置用組成物の調製に使用される担体媒体；

ただし、担体媒体の成分(i)は、尿素およびその誘導体(ただし、当該誘導体はモノアセチルウレア、1 - ドデシルウレア、1 , 3 - ジドデシルウレア、1 , 3 - ジフェニルウレアおよび1 - メチル - 4 - イミダゾリン - 2 - オン - 3 - メチレンデカノエートから選択されたものである。)、塩化ナトリウムおよびカルボン酸およびその塩ならびに誘導体(ただし、当該カルボン酸およびその塩ならびに誘導体は乳酸、グリコール酸、乳酸ナトリウム、乳酸アンモニウム、グリコール酸ナトリウム、グリコール酸アンモニウム、ラクタアミド、ラクタアミドプロピル - トリアンモニウムクロリド、ナトリウムココイルラクチレート、2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸、ナトリウム 2 - ピロリドン - 5 - カルボキシレート、カルシウム 2 - ピロリドン - 5 - カルボキシレート、リジン 2 - ピロリドン - 5 - カルボキシレート、アルギニン 2 - ピロリドン - 5 - カルボキシレートおよび2 - ピロリドン - 5 - カルボン酸の鎖長 C 1 - C 3 0 のアシルエステルから選択されたものである。)から選択されたものであり、

担体媒体の成分(ii)は、炭化水素である。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、皮膚障害、例えば、亜急性および慢性の炎症性および過増殖性の皮膚疾患、例えば、アトピー性皮膚炎、白斑、乾癬、苔せん化皮膚疾患、例えば、扁平苔せん、苔せん化形態のアトピー性皮膚炎の処置のためのアスコマイシンを含む局所用組成物に関する。

【0002】

アスコマイシンは、様々な有用な薬理作用、例えば、免疫抑制を有し、そして局所的投与

10

20

30

40

50

され得る。しかし、とりわけその物理化学的特性例えば、高分子量および脂溶性のために、アスコマイシンは局所投与のためには問題がある。

皮膚障害、特に、苔せん化皮膚疾患、例えば、乾癬は処置が困難である。皮膚は超増殖し、そして皮膚バリア機能および皮膚脂質成分が、変化し得る。苔せん化皮膚疾患、例えば、乾癬における使用のための局所用組成物は、アスコマイシンを含有し、特有の問題を有する。

【0003】

徹底的な研究の末、驚くべきことに、本発明の組成物が、例えば、苔せん化皮膚疾患、例えば、乾癬の処置に関し、活性成分のヒトの皮膚を通した透過を増強することに役立つことが見出された。これらの組成物は、他の特定の興味深い特性を示し、例えば、大面積の皮膚に容易に適用され、安定的である。

10

1つの態様において、本発明は、アスコマイシンの局所投与のための組成物を提供し、該組成物は、

(i)外側皮膚層において水を維持する成分、および

(ii)皮膚からの水分の蒸発を防止する成分

を含む担体媒体を含む。

【0004】

後記において、該アスコマイシンは活性成分を意味する。「アスコマイシン」は、アスコマイシンそれ自体、またはその誘導体、アンタゴニスト、アゴニストまたは類似物、例えば、F K 5 0 6 クラスの化合物を意味する。

20

F K 5 0 6 は、*Streptomyces tsukubaensis* No 9993によって生産される既知のマクロライド抗生物質である。F K 5 0 6 の構造は、Merck Index、第11版のappendixに、アイテム5として記載される。F K 5 0 6 の調製方法はEP184162に記載される。

【0005】

「F K 5 0 6 クラスの化合物」は、F K 5 0 6 それ自体またはその誘導体、アンタゴニスト、アゴニストまたはその類似物を意味し、該基本構造を保持し、F K 5 0 6 の少なくとも1つの生物学的特性(例えば、免疫特性)を調節する。多数のF K 5 0 6 クラスの化合物が既知である。それらの化合物は、例えば、EP184162、EP315978、EP323042、EP423714、EP427680、EP465426、EP474126、W091/13889、W091/19495、EP484936、EP532088、EP532089、EP569337、EP626385、W093/5059等に記載されている。

30

【0006】

F K 5 0 6 クラスのマクロラクタム化合物等のアスコマイシン誘導体が、炎症性および過増殖性の皮膚疾患並びに免疫仲介疾患の皮膚における発現の局所処置において特に有用であることも知られている(例えば、EP315978およびEP474126)。

【0007】

本発明における使用に適当なアスコマイシン誘導体の例は、F K 5 0 6 ; EP427680の実施例66aにおいて記載された33-エピ-クロロ-33-デスオキシ-アスコマイシン(後記において化合物Aと称する) ;

EP569337の実施例6dおよび71において記載された、{[1E-(1R,3R,4R)]1R,4S,5R,6S,9R,10E,13S,15S,16R,17S,19S,20S}-9-エチル-6,16,20-トリヒドロキシ-4-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-シクロヘキシル)-1-メチルビニル]-15,17-ジメトキシ-5,11,13,19-テトラメチル-3-オキサ-22-アザ-トリシクロ[18.6.1.0(1,22)]ヘプタコス-10-エン-2,8,21,27-テトラオン(後記において化合物Bと称する) ; および

40

5,6-デヒドロ-アスコマイシンとしても知られ、EP626385の実施例8において記載された、{1R,5Z,9S,12S-[1E-(1R,3R,4R)]13R,14S,17R,18E,21S,23S,24R,25S,27R}17-エチル-1,14-ジヒドロキシ-12-[2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシ-シクロヘキシル)-1-メチルビニル]-23,25-ジメトキシ-13,19,21,27-テトラメチル-11,28-ジオキサ-4-アザ-トリシクロ[22.3.1.0(4,9)]オクタコサ-5,18-ジエン-2,3,10,16-テトラオン(後記において化合物Cと称する) ;

W097/08182において実施例1に、式Iの化合物として記載されたイミダゾリルメチルオキ

50

シアスコマイシン (引用をもって本明細書の一部とする)(後記において化合物 D と称する) ;

インドリル-ASCまたはL-732531としても知られ、Transplantation 65(1998)10-18,18-26において11ページ、図1において記載された32-0-(1-ヒドロキシエチルインドール-5-イル)アスコマイシン(後記において化合物 E と称する);および

ABT-281としても知られ、J. Inv. Derm. 112(May 1999), 729-738において730ページ、図1において記載された(32-デオキシ-32-エピ-N1-テトラゾリル)アスコマイシン(後記において化合物 F と称する)

を含む。

【0008】

FK506、化合物 A、B、C、D、E および F が、好ましいアスコマイシンであり、化合物 A、B および C、特に化合物 A が特に好ましい。

該活性物質は、該組成物の総重量に対し、例えば、0.05ないし3重量%、例えば0.1ないし2重量%、例えば0.4ないし1重量%の量で、本発明の組成物中に含有される。

【0009】

該活性物質は例えば媒体中に部分的に溶解されてもよい。さらなる態様において、該活性物質は、懸濁の形態で、例えば部分的に媒体中に懸濁で含有されてもよい。好ましくは、該活性物質は媒体中に部分的に溶解される。

好ましくは該活性物質は、微粒子形態で使用されてもよい。該懸濁剤は、直径5、例えば10ないし約90、好ましくは約25ミクロンのアスコマイシンの粒子を含み得る。アスコマイシンの該粒子は、通常の方法、例えば粉碎または製粉によって製造され得る。

【0010】

要すればさらなる活性物質が含有されてもよい。

該担体媒体は、例えばモイスチャライザーのような外側皮膚層に水分を維持する成分を含む。

「外側皮膚層に水分を維持する成分」は、例えば外側皮膚層、例えば角質層に浸透し、とどまり、そして例えば水分を吸収、保持、さらに維持し、皮膚の水分含量を増大させることのできる、例えば薬学的に許容できるモイスチャライザーを意味する。

【0011】

例えば、Dermatika, Eds. R. Nieder, J. Ziegenmayer, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1992, 271-272に記載されたように、外側皮膚層に水分を維持する成分、例えばモイスチャライザーは、

i) 尿素、例えば尿素およびその誘導体、例えばモノアセチルウレア、1-ドデシルウレア、1,3-ジドデシルウレア、1,3-ジフェニルウレアまたは環式尿素誘導体、例えば1-メチル-4-イミダゾリン-2-オン-3-メチレンデカノエート。尿素は商業的に、例えばMerck, Germanyから入手可能である;

ii) 無機塩、例えば塩化ナトリウム、例えば既知で、商業的に例えばMerck, Germanyから入手可能; 並びに

iii) カルボン酸、例えばモノカルボン酸または環式カルボン酸、それらの塩および誘導体。特に、例えば乳酸;グリコール酸;乳酸ナトリウムおよび/もしくはアンモニウム塩、例えば乳酸ナトリウム(例えば既知で、例えばMerck, Germanyから入手可能);グリコール酸ナトリウムおよび/もしくはアンモニウム塩;ラクタמיד;ラクタミドプロピル-トリアンモニウムクロリド;ナトリウムココイルラクチレート;2-ピロリドン-5-カルボキシレート;2-ピロリドン-5-カルボキシレートナトリウムおよび/もしくはカルシウム塩、例えば、Sodium PCAの名前で知られておりA+E Connock, UKから商業的に入手可能な、例えば2-ピロリドン-5-カルボキシレートナトリウム;2-ピロリドン-5-カルボキシレートの例えばリジンもしくはアルギニンのようなアミノ酸の誘導体;または例えばC₁-C₃₀、例えばC₃-C₁₈の長さの分枝もしくは非分枝の鎖を有するアシルエステル、例えば2-ピロリドン-5-カルボキシルラウレート(Fiedler, H. P. 「Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete」, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4t

10

20

30

40

50

h revised and expanded edition(1996), 1, p.720; 2, p. 1013-1017; 2, p. 1303)
を含む群から選択され得る。

それらの混合物も使用され得る。

【0012】

好ましくは該担体媒体は、尿素、例えば尿素それ自体またはその誘導体、例えば、モノアセチルウレア、1-ドデシルウレア、1,3-ジドデシルウレア、1,3ジフェニルウレアまたは環式尿素誘導体、例えば、1-メチル-4-イミダゾリン-2-オン-3-メチレンデカノエートを含む。尿素それ自体が特に好ましい。

該外側皮膚層の水分を維持する成分、例えば尿素は、組成物の総重量に対し0.1ないし約20重量%、例えば1ないし約15重量%、好ましくは約5重量%の量で含有され得る。該外側皮膚層の水分を維持する成分は、媒体中に懸濁または分散され得る。それらは微粒子または非微粒子の形態で使用され得る。微粒子形態が特に好ましい。該懸濁剤または分散剤は、直径5、例えば10ないし約90、好ましくは約25ミクロンの例えば尿素の粒子を含み得る。該非微粒子の粒子は、500ミクロン以下のサイズであってよい。該尿素の粒子は、通常の方法、例えば粉碎または製粉によって製造され得る。

【0013】

好ましくは、該アスコマイシンおよび外側皮膚層の水分を維持する成分は、0.05ないし3:0.1ないし20の重量の割合で、より好ましくは0.1ないし2:5ないし15の重量の割合で、さらにより好ましくは0.4ないし1:約5の重量の割合で含有され得る。

【0014】

該担体媒体は、皮膚からの水分の蒸発を防止する成分、例えば炭化水素をさらに含み得る。炭化水素は、

i)ペトロラタム、例えば既知で、例えばMineral Chemie AG, Germanyから商業的に入手可能な、例えばホワイトペトロラタム；

ii)液体パラフィン、例えば既知で、例えばMobil BP Oiltech, Switzerlandから商業的に入手可能；

iii)固体パラフィン；または微結晶性ワックス、例えば既知の、Schlueter, Germanyから商品名Esma(登録商標)Mで商業的に入手可能；

iv)パラフィンおよびポリエチレンの反応産物、例えば10000ないし約400000ダルトン、例えば21000ダルトンの分子量を有するポリエチレン、例えば、Hydrophobes Basisgel DACの名前で既知で、Plastibase(登録商標)の商品名で、例えばHansen & Rosenthal, Germanyから商業的に入手可能(Fiedler, H. P., loc. cit, 2, p.1198)

を含む群から選択され得る。

それらの混合物も使用され得る。

【0015】

炭化水素は、該組成物の総重量に対して70ないし約95重量%、好ましくは75ないし約90重量%、より好ましくは約85重量%の量で含有され得る。

該組成物中の炭化水素の量および型は、通常通り、該組成物の所望の粘性に依存し得る。

好ましくは、該アスコマイシンおよび該炭化水素は、0.05ないし3:70ないし95の重量の割合で、より好ましくは0.1ないし2:75ないし90の重量の割合で、さらにより好ましくは0.4ないし1:約85の重量の割合で含有され得る。

【0016】

さらなる態様において、本発明は、前記で特定したような組成物を提供し、該組成物は、(i)尿素、無機塩、またはカルボン酸、および

(ii)炭化水素

を含む担体媒体を含む。

「カルボン酸」は、例えば前記で特定したモノカルボン酸または環式カルボン酸、それらの塩または誘導体を意味する。「尿素」は、例えば前記で特定した尿素それ自体またはその誘導体を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 7 】

さらなる態様において、本発明は、前記で特定した組成物を提供し、該組成物は、
(iii)アスコマイシンを可溶化するための、例えば親油性溶媒および/または極性溶媒のよ
うな液体の成分
をさらに含む担体媒体を含む。

【 0 0 1 8 】

該親油性溶媒は、

i)液体ワックス[例えば、天然、合成、半合成または乳化ワックス。好ましくはイソプロ
ピルミリスレート、例えば既知で、Henkel, Germanyから商業的に入手可能；オレイルエ
ルケート、例えば既知で、商品名Cetiol(登録商標)J600で、例えばHenkel, Germanyから
商業的に入手可能；ジイソプロピルアジペート、例えば既知で、商品名Isopat(登録商標)
1794で、例えばDargoco, Germanyから商業的に入手可能；および/またはオレイルオレエ
ート、例えば既知で、商品名Cetiol(登録商標)で、例えばHenkel, Germanyから商業的に
入手可能、が使用され得る]；

ii)液体脂肪族アルコール[飽和および/または不飽和で、分枝および/または非分枝で、
例えば C_8 ないし C_{24} 鎖を有する。好ましくはオレイルアルコール、例えば、既知で、HD Eu
tanol(登録商標)の商品名で、例えばHenkel, Germanyから商業的に入手可能、が使用され
得る]；

iii)脂肪酸[飽和および/または不飽和で、分枝および/または非分枝で、例えば C_8 ない
し C_{24} 鎖を有する、例えばオレイル酸および/またはラウリル酸]；並びに

iv)油脂[例えば、中鎖脂肪酸トリグリセリドのような、例えば C_8 ないし C_{24} 脂肪酸を有す
る、例えば、モノ、ジ、およびトリグリセリド、例えばMiglyol(登録商標)812を含む。Mi
glyol(登録商標)812は、分別されたココヤシ油で、カプリル - カプリン酸トリグリセリド
を含み、約520ダルトンの分子量を有する。脂肪酸組成は、 C_6 最大約3%、 C_8 最大約50ない
し65%、 C_{10} 約30-45%、 C_{12} 最大5%；酸価約0.1；けん化値約330ないし345；ヨウ素価最大1で
ある。Miglyol(登録商標)812は、例えばHuels Chemie AG, Germanyから商業的に入手可能
である]

を含む群から選択され得る。

【 0 0 1 9 】

該極性溶媒は、

i)グリコール、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ヘ
キシレングリコールである。プロピレングリコールは、例えば、Dow Chemicalから商業的
に入手可能である；

ii)アルコール、例えば、分枝および/または非分枝の、 C_1 ないし C_7 鎖を有し、例えば、
イソプロパノールである；

iii)ジメチルイソソルビド、例えば既知で、商品名Arlasolve(登録商標)DMIでICI, Germa
nyから商業的に入手可能である；並びに

iv)プロピレンカーボネート

を含む群から選択され得る。

【 0 0 2 0 】

該アスコマイシンを可溶化するための該液体成分は、1つの成分または成分の混合物であ
ってよい。好ましくは、該液体成分は、イソプロピルミリスレートであってよい。該液体
成分は、該組成物の総重量に対し、1ないし20重量%、好ましくは2ないし15重量%、より好
ましくは約5重量%の量で含有され得る。

好ましくは、該組成物は軟膏剤の形態であり、加水を含まず、例えば5または2%より少な
い水を含む。

該液体成分は、部分的に活性物質を溶解するために役立ってよい。典型的には1ないし5%
の該活性物質が、溶解される。好ましくは、組成物における該活性物質の飽和溶液が取得
される。

【 0 0 2 1 】

好ましくは、該アスコマイシンおよび該液体成分は、0.05ないし3:1ないし15の重量の割合で、より好ましくは、0.1ないし2:2ないし10の重量の割合で、さらにより好ましくは0.4ないし1:約5の重量の割合で含有され得る。

好ましくは、該アスコマイシン、該尿素、該炭化水素および該液体成分は、含有される場合、0.05ないし3:0.1ないし20:70ないし95:1ないし15の重量の割合で、より好ましくは、0.1ないし2:5ないし15:75ないし90:2ないし10の重量の割合で、さらにより好ましくは、0.4ないし1:約5:約85:約5の重量の割合で含有される。

【0022】

該担体媒体の構成成分は、Fiedler, H.P., loc. cit.に記載され、引用をもって本明細書の一部とする。

10

本発明の組成物は、ウォーターフリーまたは実質的にウォーターフリーであってよい。もっとも、該組成物は、水、例えば、該組成物の総重量に対し0ないし約10重量%、例えば0.5ないし5重量%、例えば1ないし3重量%の量の水を含み得る。好ましくは、本発明の該組成物は、ウォーターフリーであってよい。

【0023】

本発明の該組成物は好ましくは軟膏剤の形態である。

要すれば、尿素の分解を防止する安定剤物質、例えば、アラントイン、アセチルグリセリド、プロピオン酸エステル、タウリン、コラーゲン、コラーゲン加水分解物、アミノ酸塩、モノアルキルフォスフェートジエタノールアミン、トリアセチン、乳酸、多糖類、キレート剤、例えば、クエン酸またはEDTA、(例えばFiedler, H.P.に記載(loc. cit., 1, page 737))が含まれてよい。

20

【0024】

さらなる構成成分、例えば保存剤物質、例えば微生物成長阻害剤、およびベンジルアルコール、ブチルヒドロキシトルエン、アスコルビルパルミテート、ピロ亜硫酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、プロピル p - ヒドロキシベンゾエート、メチル p - ヒドロキシベンゾエート、ソルビン酸、クロロクレゾールおよびトコフェロール等の酸化防止剤が、適当に含有されてよい。保存剤物質および酸化防止剤は、好ましくは該組成物の総重量に対し約0.01ないし約2.5重量%の量で含有される。

要すれば、pH調節物質が含まれてよく、あるいは薬学的に許容できる緩衝系を添加することによって、該組成物のpHを4および6の間とする。4および6の間のpHは皮膚の刺激を避けるために望ましい。

30

【0025】

要すれば、本発明の組成物は、シッケナー、例えば、該組成物を安定化するために、例えば、

i) 例えばC₁₂ないしC₂₄鎖を有する固体アルコール、例えばセチルアルコールおよび/またはステアリルアルコール。セチルアルコールおよびステアリルアルコールは、例えばそれぞれ商品名Lorol(登録商標)C16およびLorol(登録商標)C18で、Henkel, Germanyから商業的に入手され得る；

ii) 例えばC₁₂ないしC₂₄鎖を有する固体酸、例えばステアリン酸およびその塩、例えばアルミニウムまたはマグネシウムステアレート；

40

iii) 例えば固体エステル等のグリセロールのエステル、例えばモノ、ジ、トリエステル、例えばグリセロールモノステアレートおよび/または水素添加ひまし油。グリセロールモノステアレートは、商品名Atmul(登録商標)89Kで、ICI, Germanyから商業的に入手され得る；

iv) 例えば固体エステル等のプロピレングリコールのエステル、例えばモノ、またはジエステル、例えばプロピレングリコールモノオレエート；

v) 無機シッケナー物質、例えば、硫酸マグネシウム、ベントナイトまたは珪酸塩であり、ケイ酸塩としては、親水性二酸化ケイ素製品、例えばアルキル化(例えばメチル化)シリカゲル、特にコロイド二酸化ケイ素製品を含み、既知で、商品名Aerosil、例えばAerosil(登録商標)200、Aerosil(登録商標)R812またはAerosil(登録商標)R972で、例えばDegussa

50

, Germanyから商業的に入手可能である (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition, Editors A. Wade and P. J. Weller(1994), joint publication of American Pharmaceutical Association, Washington, USA and The Pharmaceutical Press, London, England, page 424-427) ;

vi) 固体ワックス、例えばミツバチワックスまたはブラジルロウヤシワックス ; 並びに

vii) 脂肪酸および脂肪族アルコールのエステル化合物。それらは、飽和または不飽和の、 C_{12} ないし C_{24} 鎖を有する脂肪酸、および例えば C_{12} ないし C_{24} 鎖を有する第一級アルコールのエステル化合物、例えばセチルパルミテートを含み得るをさらに含み得る。

【 0 0 2 6 】

シクナー物質は、好ましくは該組成物の総重量に対して約1重量%ないし約30重量%、例えば約2重量%ないし約10重量%の量で含まれ得る。

10

【 0 0 2 7 】

本発明の組成物は、乳化剤、例えば、

i) ポリオキシエチレン-ソルビタン-脂肪酸エステル、例えば、既知で、商品名Tween(登録商標)(Fiedler, loc. cit. p.1615 ff)で商業的に入手可能な型の、モノおよびトリラウリル、パルミチル、ステアリルおよびオレイルエステルであって、製品Tween(登録商標)

20[ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート]、

21[ポリオキシエチレン(4)ソルビタンモノラウレート]、

40[ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート]、

60[ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート]、

20

65[ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリステアレート]、

80[ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート]、

81[ポリオキシエチレン(5)ソルビタンモノオレエート]、

85[ポリオキシエチレン(20)ソルビタントリオレエート]

を含む。

このクラスの特に好ましい製品は、Tween(登録商標)60およびTween(登録商標)65である。

【 0 0 2 8 】

ii) ソルビタン脂肪酸エステル、例えばソルビタンモノ C_{12-18} 脂肪酸エステル、またはソルビタントリ C_{12-18} 脂肪酸エステルであり、既知で、商標Span(登録商標)またはArlacel(登録商標)で商業的に入手可能である。ICI, Germanyから入手可能な製品Arlacel(登録商標)83(ソルビタンセスキオレエート)、またはSpan(登録商標)60(ソルビタンモノステアレート)が特に好ましい(Fiedler, Inc. cit., 2, p.1430; Handbook of Pharmaceutical Excipient, loc., page 473)。

30

【 0 0 2 9 】

iii) ポリオキシエチレンアルキルエーテル、例えば、 C_{12} ないし C_{18} アルコールのポリオキシエチレングリコールエーテル、例えば、ポリオキシシル2-、10-もしくは20-セチルエーテルまたはポリオキシシル4-もしくは23-ラウリルエーテル、またはポリオキシシル2-、10-もしくは20-オレイルエーテル、またはポリオキシシル2-、10-、20-もしくは100-ステアリルエーテルであり、既知で、商品名Brij(登録商標)で、例えばICI, Germanyから商業的に入手可能である。特に好ましいこのクラスの製品は、例えば、Brij(登録商標)30(ポリオキシ4ラウリルエーテル)またはBrij(登録商標)72(ポリオキシ2ステアリルエーテル)である(Fiedler, loc. cit. 1, pp. 259; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., page 367)。

40

【 0 0 3 0 】

iv) ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、例えば、既知で商品名Myrj(登録商標)で商業的に入手可能な型のポリオキシエチレンステアリン酸エステル(Fiedler, loc. cit. 2, p. 1042; Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit., page 379)。このクラスの特に好ましい製品は、Myrj(登録商標)52(ポリオキシエチレン40ステアレート)であり、約1.1の D^{25} 、約40ないし44 の融点、約16.9のHLB値、約0ないし1の酸価および約25ないし35のけん化数を有する。

50

【0031】

v) ショ糖エステル、例えば、ショ糖脂肪酸エステル。該脂肪酸部分は、飽和もしくは不飽和脂肪酸またはそれらの混合を含み得る。 C_{6-18} 脂肪酸糖類モノもしくはジエステル、特に水溶性 C_{6-18} 脂肪酸糖類モノもしくはジエステルが特に適当である。カプロン(C_6)、カプリル(C_8)、カプリン(C_{10})、ラウリン(C_{12})、ミリスチン(C_{14})、パルミチン(C_{16})、オレイン(C_{18})、リシノール(C_{18})および12-ヒドロキシステアリン(C_{18})酸糖類モノもしくはジエステル、例えばショ糖ジステアレートが、特に好適で、例えば、既知で、商品名Succro Ester(登録商標)7で、Gattefosse, Franceから商業的に入手可能である。

【0032】

vi) シリコン乳化剤、例えば、既知で、商品名Emulsifier(登録商標)10でDow Corningから商業的に入手可能な、例えば、ラウリルメチコンコポリオル(laurylmethicone copolyol)、または、例えば、既知で、商品名Abil(登録商標)WE-09で、Goldschmidtから商業的に入手可能な、セチルジメチコンコポリオル(cetyl dimethicone copolyol)、ポリグリセリル-4-イソステアレートおよびヘキシルラウレートの混合物。

10

【0033】

vi) リン脂質、特にレシチン(Fiedler, H. P., 「Lexikon der Hilfsstoffe fuer Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete」, Editio Cantor Verlag Aulendorf, Aulendorf, 4th revised and expanded edition(1996), vol 2, p. 910, 1184)。本発明の組成物における使用のため適当なレシチンは、卵レシチンまたはダイズレシチン、特にダイズレシチンを含み、例えば、既知で、商品名Phospholipon(登録商標)80で、Rhone Poulenc Rorerから商業的に入手可能である。Phospholipon(登録商標)80は、約76%のホスファチジルコリン、約8%のホスファチジン酸、約4%のホスファチジリエタノールアミン、および約9%の他の脂質を有するリン脂質である(製造者からの情報)。

20

vii) ラノリン、例えば無水ラノリン(Fiedler, H.P., loc.cit., 2, p. 896)。

をさらに含み得る。

【0034】

乳化剤は、それらの製造において伴う副産物または未反応開始産物を含む複合的な混合物であってよいことが理解される。例えば、ポリオキシエチル化によって製造される乳化剤は、さらなる副産物、例えばポリエチレングリコールを含み得る。

付加的に乳化剤を含む組成物は、もし容易に皮膚から洗い落とされるならば、特に適当であってよい。

30

本発明の組成物は、例えば適当な香料および/または着色剤物質をさらに含み得る。

【0035】

本発明の組成物は、亜急性および慢性の炎症性および過増殖性の皮膚疾患、並びに免疫仲介疾患の皮膚における発現の処置において有用である。そのような疾患の例は、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎およびさらなる湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔せん、苔せん化形態のアトピー性皮膚炎、白斑、天疱瘡、水疱性天疱瘡(bullous Pemphigoid)、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症(cutaneous eosinophilias)、紅斑性狼瘡および円形脱毛症(Alopecia areata)がある。

【0036】

40

さらなる態様において、本発明は、前記で特定した炎症性および過増殖性の皮膚疾患、並びに免疫仲介疾患の皮膚における発現の処置における使用のための組成物を提供する。

さらなる態様において、本発明は、炎症性および過増殖性の皮膚疾患、並びに免疫仲介疾患の皮膚における発現を処置するための方法を提供し、それは前記で特定した組成物を患者の必要に応じて患者の皮膚に投与することを含む。

さらなる態様において、本発明は、患者の必要に応じて患者の皮膚に投与するための、前記で特定された組成物の医薬の製剤における使用を提供する。

【0037】

さらなる態様において、本発明は、炎症性および過増殖性の皮膚疾患、並びに免疫仲介疾患の皮膚における発現の処置のための医薬の製剤における前記で特定した組成物の使用を

50

提供する。

さらなる態様において、本発明は、ヒトの皮膚を通したアスコマイシンの透過を増強するための前記で特定した担体媒体の使用を提供する。

該担体媒体は軟膏剤の形態であってよい。

【0038】

本発明の組成物は、通常の方法において構成成分を混合することによって医薬組成物に製剤され得る。

例えば、本発明の組成物は、該アスコマイシンおよび該尿素を、液体炭化水素および親油性または極性溶媒の混合物中において懸濁することによって取得され得る。固体炭化水素は、該懸濁中に通常の方法によって混合され得る。または、本発明の組成物は、該アスコマイシンおよび該尿素を、液体炭化水素、固体炭化水素および通常の溶媒の混合物中に懸濁することによって取得され得る。その他、例えば、通常の賦形剤が、適当なときに添加されてよい。

10

本発明の組成物の有用性は、後記に示す標準的な臨床試験において観察されることができる。

【0039】

代表的な臨床試験を後記の様に実施する：

本発明の組成物を、0.1ないし2重量%の活性物質(該組成物の総重量に基づく)で、例えば10cm³(約0.1ないし1mg/cm²の用量に対応)の用量で、本発明の組成物を比較し、要すれば、0.005%のカルシポトリオール軟膏剤および/または0.05%のクロベタゾール-17-プロピオネート軟膏剤を正のコントロールとして、無作為二重盲検の媒体コントロールの患者内の試験を、慢性円板状乾癬を有する患者に実施する。全部で16ないし26人の患者に該組成物を1日2回、3週間処置する。紅斑、硬化およびスケーリング(scaling)に対する治療効果を、3回の臨床上の兆候のそれぞれについて評価する。さらに、効力については、部分的に回復した時間を使用する。血液学および臨床化学を含む薬物療法の局所耐容性および日常的安全性パラメーターを記録する。

20

【0040】

本発明の組成物は、技術的な方法、例えばフィン・チャンバー(Finn chamber)法、例えば開放適用条件において閉塞なく、有効であることが見出される。

投与されるべき該アスコマイシンおよび該組成物の正確な量は、いくつかの要因、例えば所望の処置期間およびアスコマイシンの放出速度に依存する。大型の哺乳類、例えばヒトにおいて、0.1ないし2重量%、好ましくは1重量%の濃度のアスコマイシンで、1日に1または数回(例えば1日に2ないし5回)で処置された範囲について、局所適用による満足のいく結果が得られる。一般に、該組成物は、1cm³の小面積ないし1m²の大面積の皮膚に適用され得る。該アスコマイシンの適当な皮膚負荷は、0.001mg/cm²ないし約3mg/cm²、例えば0.1g/cm²ないし約1mg/cm²の範囲内である。

30

【0041】

特に、本発明の組成物の有用性は、0.1ないし2重量%(該組成物の総重量に対して)の濃度の活性物質を使用する後記の実施例1において記載の試験のような標準的な臨床試験において観察できる。実施例1の処方は、乾癬に有効であるとわかった。

40

本発明の組成物は皮膚によく耐用性である。良好な皮膚透過および浸透速度は本発明の組成物を使用して達成され得る。

本発明の組成物は、構成成分が少ないという利点を有し、製剤が簡便であり、さらにヒトの皮膚によく耐容性である。

【0042】

後記の実施例は本発明を例示する。

実施例1.1

製剤した軟膏剤は、後記の組成である(gにおける量)。

化合物A	1
尿素	10
ペトロラタム	39
ワックス、微結晶性	10
パラフィン、液体	35
イソプロピルミリステート	5
全	100

【0043】

該組成物を、液体パラフィン中およびイソプロピルミリステートに化合物Aおよび尿素を懸濁し、約70 に過熱することによって製剤する。ホワイトペトロラタムおよび微結晶性ワックスを約85 に加熱し、約70 に冷却し、ゆっくりとアスコマイシン混合物に添加する。そして該組成物を室温に冷却し、軟膏剤を製剤する。

全20人の患者に3週間処置した。紅斑、硬化およびスケーリングに対する治療効果を、3回の臨床上の兆候のそれぞれについて評価した。さらに、効力については、部分的に回復した時間を使用した。血液学および臨床化学を含む試験薬物療法の局所耐容性および日常的安全性パラメーターを記録した。

実施例1の処方是有効であった。試験された該試験薬物療法の局所耐容性は、良好であり、全身的副作用は観察されなかった。

【0044】

実施例1.2

実施例1.1と同じ組成を有する軟膏剤を製剤する。該組成物を、液体パラフィンを加熱し、微結晶性ワックス、ホワイトペトロラタムおよびイソプロピルミリステートを約85 まで加熱し、約70 に冷却し、さらに得られた混合物に化合物Aおよび尿素を懸濁することによって製剤する。該組成物を室温に冷却し、軟膏剤を得る。

【表1】

実施例	2	3	4	5	6	7
化合物A	1	0.1	1	2	2	1.5
外側皮膚層に水分を維持する手段						
尿素	5	0.1	10	7.5	10	2
皮膚からの水分蒸発を防止する手段						
ペトロラタム	44	99.8	84	85.5	86	73
ワックス、微結晶性	10	-	-	-	-	-
パラフィン、液体	35	-	-	-	-	20
液体手段						
イソプロピルミリステート	5	-	-	-	-	-
ジイソプロピルミリステート	-	-	5	-	-	-
オレイルエルケート	-	-	-	-	-	3.5
オレイルアルコール	-	-	-	5	-	-
プロピレングリコール	-	-	-	-	2	-
全	100	100	100	100	100	100

10

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

【表 2】

実施例	8	9	10	11	12	13	
化合物A	1	1	0.2	0.5	0.5	1	
外側皮膚層に水分を維持する手段							
尿素	-	-	-	10	3	10	
乳酸ナトリウム	5	-	-	-	-	-	10
塩化ナトリウム	-	15	-	-	3	-	
ナトリウム-2-ピロリドン							
-5-カルボキシレート	-	-	2	-	-	-	
皮膚からの水分蒸発を防止する手段							
ペトロラタム	69	-	75.8	61.5	87.5	87	
ワックス、微結晶性	-	-	5	2	-	-	
パラフィン、液体	15	-	15	-	-	-	20
Plastibase(登録商標)	-	84	-	-	-	-	
液体手段							
オレイルオレエート	-	-	-	-	-	7	
オレイルアルコール	-	-	-	10	-	-	
Miglyol(登録商標)812	-	-	2	-	-	-	
プロピレングリコール	-	-	-	5	-	-	
ジメチルイソソルビド	-	-	-	-	2	-	30
シックナー							
セチルアルコール	5	-	-	-	-	-	
ステアリルアルコール	5	-	-	-	-	-	
グリセロールモノステアレート	-	-	-	5	-	-	
Aerosil(登録商標)200	-	-	-	4	-	-	
乳化剤							
ソルビタンセスキオレエート	-	-	-	-	5	5	40
水	-	-	-	2	-	-	
全	100	100	100	100	100	100	

【 0 0 4 6 】

実施例 1 ないし 1 3 における組成物中の化合物 A は、化合物 B、C、D、E、または F または F K 5 0 6 によって置換され得る。

化合物 A、B、C、D、E または F または F K 5 0 6 は、微粒子または非微粒子形態で使用され得る。

尿素は微粒子または非微粒子形態で使用され得る。

実施例 2 ないし 1 3 は、実施例 1.1 ないし 1.2 に記載のように製剤され得る。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06

(72)発明者 カトリン・クリヴェット

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 6 3 9 グレンツァッハ - ヴィーレン、アルメントヴェーク 9 番

(72)発明者 ドロテア・レーダーゲルバー

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 5 3 9 レラハ、ブルンネンヴェーク 1 1 アー番

(72)発明者 ユッタ・リードル

ドイツ連邦共和国デー - 7 9 6 3 9 グレンツァッハ、レプガッセ 1 7 番

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特開平 0 3 - 2 0 4 8 0 7 (J P , A)

特開平 0 5 - 0 1 7 4 8 1 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 0 8 5 8 8 (J P , A)

特開平 0 8 - 1 3 3 9 7 9 (J P , A)

特開平 0 8 - 0 3 4 7 3 1 (J P , A)

特開平 1 0 - 2 3 1 2 4 8 (J P , A)

特開昭 6 0 - 2 2 8 4 2 3 (J P , A)

特開平 0 7 - 2 5 2 1 5 0 (J P , A)

特開平 0 5 - 0 2 5 0 4 6 (J P , A)

特表平 0 9 - 5 1 1 2 2 9 (J P , A)

特開平 0 8 - 1 4 3 4 5 8 (J P , A)

特開平 0 5 - 0 4 3 4 5 7 (J P , A)

特開平 0 2 - 2 3 3 6 1 7 (J P , A)

特開平 0 9 - 1 5 7 1 7 1 (J P , A)

米国特許第 0 3 5 7 4 8 5 4 (U S , A)

松本光雄等, 薬剤学マニュアル, 日本, 株式会社南山堂, 1 9 8 9 年 3 月 2 0 日, p . 6 0 ,
1 0 1 , 1 0 2

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/00-33/44

A61K 47/00-48

A61K 9/00-72

CA(STN)