【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成21年3月5日(2009.3.5)

【公表番号】特表2001-500863(P2001-500863A)
【公表日】平成13年1月23日(2001.1.23)
【出願番号】特願平10-513773
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　9/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　47/30　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　23/02　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　31/12　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　9/06
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｋ　47/30
Ａ６１Ｐ　23/02
Ａ６１Ｐ　29/00
Ａ６１Ｐ　31/04
Ａ６１Ｐ　31/12

【誤訳訂正書】
【提出日】平成21年1月20日(2009.1.20)
【誤訳訂正１】
【訂正対象書類名】明細書
【訂正対象項目名】全文
【訂正方法】変更
【訂正の内容】
【書類名】明細書
【発明の名称】治療薬の局所適用のための組成物および方法
【特許請求の範囲】
【請求項１】
皮膚に適用される、座瘡を処置するための皮膚科学的組成物であって、以下：
半固体水性ゲル；
該ゲル中に溶解したダプソンであって、ここで該溶解したダプソンは、表皮の角質層を通過するものである、ダプソン；および
該ゲル中に拡散した微粒子ダプソンであって、ここで該微粒子ダプソンは、その微粒子状態で表皮の角質層を通過しないものである、微粒子ダプソン、
を含む、組成物。
【請求項２】
前記ゲルが、カルボマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースゴム、メチルビニルエーテル（ＭＶＥ）／無水マレイン酸（ＭＡ）デカジエンクロスポリマー、またはポリビニルメチルエーテル（ＰＶＭ）／無水マレイン酸（ＭＡ）コポリマーを含む、請求項１に記載の組成物。
【請求項３】
前記ゲルが、水相および腐食性物質中に溶解された架橋アクリル酸ポリマーを含み、該腐食性物質は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびトリエタノールアミンからなる群

より選択される、請求項１に記載の組成物。
【請求項４】
前記微粒子ダプソンが結晶性沈澱剤である、請求項１に記載の組成物。
【請求項５】
前記微粒子ダプソンが非結晶性沈澱剤である、請求項１に記載の組成物。
【請求項６】
０．５％～４．０％のカルボマー；アミン塩基、水酸化ナトリウムおよび水酸化カリウムからなる群より選択される塩基；および０．５％～１０％のダプソンを有する半固体水性ゲルを含む皮膚科学的組成物であって、ここで、該ダプソンが、表皮の角質層を通過する能力を有する溶解したダプソン、およびその微粒子状態で表皮の角質層を通過する能力を欠如する微粒子ダプソンを含む、皮膚に適用される、座瘡を処置するための皮膚科学的組成物。
【請求項７】
皮膚に適用される、微粒子ダプソンおよび溶解したダプソンを含む座瘡を処置するための皮膚科学的半固体水性ゲル組成物であって、以下：
１％のカルボマー；
８３．７～８６．４％の水；
１０％のエトキシジグリコール；
０．２％のメチルパラベン；
微粒子および可溶した状態中の３％までのダプソンであって、ここで該可溶したダプソンは、表皮の角質層を通過するものであり、該微粒子ダプソンは、その微粒子状態で表皮の角質層を通過しないものである、ダプソン；
ならびに
２％の水酸化ナトリウム溶液、
を含む、
皮膚科学的半固体水性ゲル組成物。
【請求項８】
皮膚に適用される、座瘡を処置するための組成物であって、該組成物は、溶解したダプソンおよび微粒子ダプソンを含む半固体水性ゲルを含み、該溶解したダプソンは、表皮の角質層を通過し、そして毛包脂腺単位のより低部の２／３に吸収され、一方該微粒子ダプソンは、最小限にのみ表皮の角質層をその微粒子状態で通過して毛包脂腺単位の上部１／３に主に送達される、組成物。
【請求項９】
皮膚に適用される、座瘡を処置するための皮膚科学的半固体水性ゲル組成物の調製のための方法であって、該組成物が溶解したダプソンおよび微粒子ダプソンを含み、該方法は以下の工程：
渦を形成するのに十分に精製水を活発に撹拌し、そして撹拌を継続しながら水中で形成された該渦へゲルポリマーをふるいにかけて入れることにより、均一な分散液を形成する工程；
エトキシジグリコール中でメチルパラベンおよびプロピルパラベンを溶解させ、そして該ダプソンが溶解するまで該溶液と該ダプソンとを混和することによって薬学的成分を形成する工程であって、ここで該溶解したダプソンは、表皮の角質層を通過するものである、工程；
該薬学的成分を該均一な分散液と混和して、微粒子ダプソン分散液を形成する工程であって、ここで、該微粒子ダプソン分散液は、その微粒子状態で表皮の角質層を通過しないものである、工程；および
腐食性物質を添加する工程であって、該腐食性物質は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびトリエタノールアミンからなる群より選択される、工程、
を包含する、方法。
【請求項１０】前記微粒子ダプソンと溶解したダプソンとの比は、５０以下である、請求

項１，６，７または８に記載の組成物。
【請求項１１】前記微粒子ダプソンと溶解したダプソンとの比は、５０以下である、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】前記微粒子ダプソンと溶解したダプソンとの比は、１０以下である、請求項１，６，７または８に記載の組成物。
【請求項１３】前記微粒子ダプソンと溶解したダプソンとの比は、１０以下である、請求項９に記載の方法。
【請求項１４】
皮膚疾患を治療するために皮膚に適用される、皮膚科学的抗菌剤または皮膚科学的抗炎症剤として使用するための皮膚科学的組成物であって、以下：
半固体水性ゲル；
該ゲル中に溶解したダプソンであって、ここで該溶解したダプソンは、表皮の角質層を通過するものである、ダプソン；および
該ゲル中に拡散した微粒子ダプソンであって、ここで該微粒子ダプソンは、その微粒子状態で表皮の角質層を通過しないものである、微粒子ダプソン、
を含む、組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、ヒトおよび動物の皮膚への薬物および治療剤の適用のために、迅速に最適化された可溶性および全身的な薬物送達特性を示す、新規の皮膚科学的組成物、ならびにそれらの調製のための方法および使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
皮膚は、表面的な適用および皮膚科学的な治療のための好ましい投与経路と長く考えられているが、経皮的なニトログリセリンパッチの導入によって、全身的な薬物治療を行うための経路としての皮膚の使用が開始された。薬物送達のために皮膚のバリア特性を使用する３つの型の既知の生成物の適用として、表面適用、局所適用、および経皮適用が挙げられる。皮膚を介する医薬品の投与のための最適な送達ストラテジーは、個々の医薬品および異なる疾患状態の間で変化する。
【０００３】
表面適用は、角質層を通過するごく僅かな薬物の浸透に制限される。従って、浸透を最小にするか、または角質層内もしくは角質層上での賦形剤の保持を補助する任意のキャリアが、すばらしく有利である。経皮適用について、安定した状態の薬物送達が好ましい。安定した状態の送達は、高浸透性薬物（例えば、ニトログリセリン）の全身的なブレイクスルーを緩徐にする速度制御膜の使用を必要とする。この制御の型は、ポリマー接着体および溶媒を使用することにより送達速度を改変するマトリックス型パッチを使用することによって達成され得る。局所送達については、最小の全身性のブレイクスルーが常に好ましい。しかし、生存性の表皮および真皮を適切に投薬するために、大量の薬物が、完全な皮膚バリア（すなわち、角質層または損傷性送達バリア（すなわち、瘡蓋、溶菌斑など））を通過しなければならない。
【０００４】
いくつかの皮膚科学的状態（例えば、座瘡）は、それらが複数の送達要件を有するために、複数の送達ストラテジーを必要とする。座瘡は、顔および躰に関連する、アンドロゲンと細菌との複合的な相互作用によって通常は青年期に生じる慢性の毛包脂腺単位の炎症である。青年期には、アンドロゲンの循環は、皮脂の産生の有意な増大を生じる。皮脂腺は飛躍的に大きくなり、そして未成熟の皮脂腺の穴が収容し得るよりも大きな皮脂が分泌される。同時に、皮脂を摂食してトリグリセリドを脂肪酸に転換するする嫌気性の細菌（

Propionibacteriumacnes）は、栄養源の容量の増大に起因して数を飛躍的に増大する。狭窄された未成熟の管および細菌の排泄産物の増大は、詰まった濾胞および代表的な座瘡の炎症を生じる。特定の解剖学的な部位についての座瘡の重篤度は、皮膚の単位当たりの皮脂腺性腺の数に対応する。

【０００５】

しばしば抗生物質で処置される座瘡は、高度に特殊化された局所薬物送達が必要とされる１つの状態である。理想的には、局所的な抗菌剤が、皮膚のバリアの通過する最小の活性な通過のみで、主に毛胞脂腺単位に送達される。完全な角質層は毛胞脂腺単位の上から３番目に層を形成し、そして皮脂腺性の管が皮脂を分泌する毛の濾胞のこの上から三番目に入る。このように、毛胞脂腺単位の上から３番目での抗菌性薬物レベルを最大にする座瘡の処置の必要性が存在する。

【０００６】

さらに、抗炎症性薬剤が座瘡の処置に使用される場合、毛胞脂腺単位の上から３番目に層を形成している完全な角質層を通過する薬物のレベルを増大させることが重要である。定義によれば、炎症は、刺激物質および増感物質に対する生存性の表皮の応答である。炎症の量を減少させるために、活性な医薬品は角質層を通過して浸透しなければならず、そして炎症性事象のカスケードを妨害しなければならない。理想的には、座瘡のための抗炎症剤の送達は、安定な状態のレベルが維持されることを必要とする。今日まで、角質層上に抗菌剤を提供するが、角質層より下には抗炎症剤を提供する理想的な送達系は実現していない。

【０００７】

他の皮膚科学的状態（例えば、ヘルペスの病変）は、病変のバリア特性が疾患の経過において飛躍的に変化するので、複数の送達ストラテジーを必要とする。前駆症が開始し、そして小胞の形成を経て進行すると、病変は、完全な角質層送達バリアを有し、従って薬物の最大の浸透が必要である。一方、適切には、角質層は標的組織への浸透を遅延させ、そして溶解された活性な薬物が標的組織中にとどまる時間を維持する。病変のこの段階の間には、微粒子薬物は完全な角質層を有意には通過せず、従って病変の処置において本当の効果を有さない。一旦ヘルペスの病変の小胞が裂けると、角質層はもはや適切ではなく、そして溶解された薬物が迅速に標的組織をさっと通過し、最小のまたは有意ではない効果を提供する。しかし、小胞が破裂する時点から皮脂の完全な形成までは、微粒子薬物は標的の領域に直接蓄積され、ここで、維持されたそして重要な治療的利点のためにゆっくりと放出され得る。このように、生存性の表皮を、ヘルペスの病変中で前駆症から皮脂の形成時までに適切に投薬するために、２つの別々の異なる薬物送達ストラテジーが実現されなければならない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００８】

座瘡およびヘルペスの病変の皮膚科学的状態は、どのような治療的アプローチが飛躍的に異なる薬物送達プロフィールを必要とし得るかの概念的な例として提供されるが、全ての皮膚疾患は、医薬品および特定の疾患に対して特別に合わせて作られた特定の薬物送達ストラテジーによって最も良好に処置される。いくつかの疾患はパルスされた送達またはスパイクされた送達を使用して最も良好に処置される。ここでは高レベルの薬物が短い期間に送達される。この型の処置は、レセプター部位を飽和させ、そして最大の抗菌性またはウイルス複製阻害を提供し、それにより特定の疾患について最適な治療を提供する。逆に、安定した状態の活性な医薬品送達を提供するが、賦形剤の送達を最小にする表面的な、局所的な、または経皮的な生成物は、他の疾患に好ましい皮膚送達プロフィールを提供する。このように、活性な薬物の薬理学および疾患状態の性質について送達プロフィールを最適化するために調節され得るキャリアシステムは、皮膚に適用される医薬品生成物の有効性を増大させるために必要とされる。

【課題を解決するための手段】

【０００９】
(項目１）皮膚科学的組成物であって、以下：
半固体水性ゲル；
該ゲル中に溶解した医薬品であって、ここで該溶解した医薬品は、表皮の角質層を通過しそして全身的に有効になる能力を有する、医薬品；および
該ゲル中に拡散した微粒子医薬品であって、ここで該微粒子医薬品は、その微粒子状態で表皮の角質層を通過しない、医薬品、
を含む、組成物。
（項目２）前記ゲルが、カルボマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、セルロースゴム、MVE/MEデカジエンクロスポリマー、またはPVM/MAコポリマーを含む、項目１に記載の組成物。
（項目３）前記ゲルが、水相および腐食性物質中に溶解された架橋アクリル酸ポリマーを含む、項目１に記載の組成物。
（項目４）前記微粒子医薬品が結晶性沈澱剤である、項目１に記載の組成物。
（項目５）前記微粒子医薬品が非結晶性沈澱剤である、項目１に記載の組成物。
（項目６）前記溶解した医薬品および微粒子医薬品が、抗菌剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、局所麻酔薬、コルチコステロイド、崩壊性治療剤、抗真菌剤、または抗アンドロゲン剤を含む、項目１に記載の組成物。
（項目７）前記微粒子医薬品対溶解した医薬品の比が５より大きくない、項目１に記載の組成物。
（項目８）前記微粒子医薬品および溶解した医薬品が同じ医薬品を含む、項目１に記載の組成物。
（項目９）前記微粒子医薬品および溶解した医薬品が異なる医薬品を含む、項目１に記載の組成物。
（項目１０）約0.5％～4.0％のカルボマーおよび約0.5％～10％の医薬品を有する半固体水性ゲルを含む皮膚科学的組成物であって、ここで、該医薬品が、表皮の角質層を通過しそして全身的に有効性になる能力を有する溶解した医薬品、およびその微粒子状態で表皮の角質層を通過する能力を欠如する微粒子医薬品；ならびにアミン塩基、水酸化ナトリウム溶液、または水酸化カリウム溶液を含む、皮膚科学的組成物。
（項目１１）前記医薬品がダプソンを含む、項目１０に記載の皮膚科学的組成物。
（項目１２）前記微粒子対溶解した医薬品の比が５より大きくない、項目１１に記載の皮膚科学的組成物。
（項目１３）前記医薬品が、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、局所麻酔薬、コルチコステロイド、崩壊性治療剤、抗真菌剤、または抗アンドロゲン剤を含む、項目１０に記載の組成物。
（項目１４）微粒子医薬品および溶解した医薬品を含む皮膚科学的ゲルであって、以下：
約１％のカルボマー；
約83.7～86.4％の水；
約10％のエトキシジグリコール；
約0.2％のメチルパラベン；
微粒子および可溶した状態中の約３％までのダプソン；
ならびに
約２％の水酸化ナトリウム溶液、
を含む、皮膚科学的ゲル。
（項目１５）前記微粒子対溶解したダプソンの比が５より大きくない、項目１４に記載の皮膚科学的組成物。
（項目１６）ヘルペス病変の処置のための皮膚科学的ゲル組成物であって、以下：
半固体水性ゲル；
部分的に微粒子形態で、そして部分的に溶解した形態の該ゲル中の第１の医薬品であって、該第１の医薬品は、溶解性の場合に初期病変への最適な送達、および微粒子として存

在する場合に後期病変への最適な送達を提供する、医薬品；および
該ゲル中の溶解した前記第２の医薬品であって、該第２の医薬品は病変進行を通して利点を提供する、医薬品
を含む、皮膚科学的組成物。
（項目１７）前記第１の医薬品が、アシクロビル、ペンシクロビル、ファンシクロビル、バラシクロビル、またはガンシクロビルのようなヌクレオシドアナログを含み、そして前記第２の医薬品がテトラカイン、テトラカインHCl、ジクロニン、ジクロニンHCl、ジブカン、またはジブカンHClのような局所麻酔薬を含む、項目１６に記載の組成物。
（項目１８）前記アシクロビルが、組成物の５重量％を含む、項目１７に記載の組成物。
（項目１９）前記テトラカインHClが組成物の５重量％を含む、項目１７に記載の組成物。
（項目２０）半固体水性ゲル中にアシクロビルおよび1－メチル－2－ピロリドンを含む、ヘルペス病変の処置のための皮膚科学的組成物であって、該アシクロビルが溶解した形態および微粒子形態で存在する、皮膚科学的組成物。
（項目２１）局所的に半固体ゲル組成物を適用する工程を包含する、皮膚科学的な状態の処置のための方法であって、該組成物は以下を含む：
半固体水性ゲル；
部分的に微粒子形態で、そして部分的に溶解した形態の該ゲル中の第１の医薬品であって、該第１の医薬品が、溶解性の場合に初期病変への最適な送達、および微粒子として存在する場合に後期病変への最適な送達を提供する、医薬品；および
該ゲル中に溶解した第２の医薬品であって、該第２の医薬品が病変進行を通して利点を提供する、医薬品。
（項目２２）前記第１の医薬品が、抗菌剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、局所麻酔剤、コルチコステロイド、崩壊性治療剤、抗真菌剤、または抗アンドロゲン剤を含む、項目２１に記載の方法。
（項目２３）前記第１の医薬品がダプソンを含む、項目２１に記載の方法。
（項目２４）水性ゲル組成物を局所的に適用する工程を包含する、疾患を処置するための方法であって、該組成物が、表皮の角質層を通過しそして全身的に有効になる能力を有する溶解した医薬品、およびその微粒子状態において角質層を通過するための最小の能力のみを有する微粒子医薬品を含む、方法。
（項目２５）前記溶解した医薬品および前記微粒子医薬品が、約1.0％～10％の抗ウイルス剤を含む、項目２４に記載の方法。
（項目２６）前記溶解した医薬品および前記微粒子医薬品が、約0.5％～10％の抗アンドロゲン剤を含む、項目２４に記載の方法。
（項目２７）溶解した抗炎症性医薬品および微粒子抗菌性医薬品を含むゲル組成物を局所的に適用する工程を包含する、座瘡を処置するための方法であって、該溶解した抗炎症性医薬品は表皮の角質層を通過し、そして毛包脂腺単位のより低部の2/3に吸収され、一方該微粒子抗菌性医薬品が、最小に表皮の角質層のみを通過して毛包脂腺単位の上部1/3に主に送達される、方法。
（項目２８）前記抗炎症性医薬品および前記抗菌性医薬品がダプソンを含む、項目２７に記載の方法。
（項目２９）皮膚科学的ゲル組成物の調製のための方法であって、該組成物が溶解したおよび微粒子医薬品を含み、該方法は以下の工程：
渦を形成するのに十分に精製水を活発に撹拌し、そして撹拌を継続しながら水中で形成された渦へゲルポリマーをふるいにかけて入れることにより、均一な分散液を形成する工程；
混和して溶液を形成することによってエトキシジグリコール中でメチルパラベンおよびプロピルパラベンを溶解させ、そして活性医薬品を該医薬品が溶解するまで該溶液と混和することによって薬学的成分を形成する工程；
該薬学的成分を該均一な分散液と混和して、微粒子医薬品分散液を形成する工程；およ

び
腐食性物質を添加する工程、
を包含する、方法。
発明の要旨
本発明は、半固体の水溶性ゲルである皮膚科学的組成物を含む、医薬品キャリアシステムに関する。ここで医薬品はゲルに溶解され、その結果医薬品は表皮の角質層を通過する能力を有し、そして全身的に利用可能となる。そしてここで、組成物はまた、表皮の角質層を容易には通過しない微粒子の状態で医薬品を含む。溶解した医薬品に対する微粒子の医薬品の割合は調節可能であるが、好ましくは５以下である。微粒子の医薬品および溶解した医薬品は、同じ薬物であり得るか、またはこれらは異なる薬物であり得る。
【００１０】
本発明の組成物を調整するための方法もまた示される。さらに、本発明の皮膚科学的組成物の局所適用を含む、皮膚科学的状態を処置するための方法が示される。より詳細には、本発明は、座瘡、ヘルペスの病変、および皮膚炎のような皮膚科学的状態または疾患を処置するための方法に関する。抗炎症特性を有する抗菌剤（例えば、ダプソン）が、座瘡を処置するために使用される。局所麻酔と併用される抗菌剤または抗ウイルス剤がヘルペスの病変を処置するために使用され、そして抗炎症剤が皮膚炎を処置するために使用される。
【発明を実施するための最良の形態】
【００１１】
好ましい実施態様の説明
本発明は、溶解された薬物に対する微粒子薬物の調節可能な比で微粒子薬物の沈殿を形成し得る、皮膚への適用のための組成物、上記の組成物の形成のための方法、および上記の組成物を使用する皮膚状態の処置のための方法を含む。本発明の利点は、表面的または局所的な医薬品を使用することによる皮膚の状態または疾患の処置、および経皮的な医薬品を使用することによる疾病の全身的な処置において評価される。本発明は、ダプソンのような抗炎症特性を有することが既知の抗菌活性での座瘡の処置に特に有効である。本発明はまた、ヘルペスの病変および皮膚炎の処置における特定の用途を見出す。
【００１２】
１つの実施態様において、本発明は、半固体の水溶性ゲルである皮膚科学的組成物を含む、新規の医薬品キャリアシステムに関する。この組成物は、角質層を通過して利用可能になり、全身に利用可能になる溶解した医薬品と、角質層中または上で維持されて、リザーバーとして作用するかまたは角質上の領域で薬物作用を提供する微粒子医薬品との間の最適なバランスを示す。微粒子医薬品および溶解した医薬品は、同じまたは異なる薬物であり得る。微粒子医薬品は、結晶性の沈殿または非結晶性の沈殿を含み得る。
【００１３】
最適なバランスは、半固体ゲルキャリアシステムを有することによって達成され、ここで微粒子医薬品沈殿物は、溶解した医薬品に関して再生可能な比で形成される。広範な適用可能性を有する組成物のために、溶解した医薬品に対する微粒子の比は、好ましくは、適用される活性な医薬品の治療レベルで５以下であるべきである。
【００１４】
２未満の溶解した医薬品に対する微粒子の比を有する組成物が、角質層から生存性の表皮中への迅速な分配に有用な医薬品の最大量を提供し得る。これは、最小のリザーバー能力を提供するはずであるが、持続された放出を維持し得ないか、または角質上の領域で最大の活性を提供する。２以上の溶解した医薬品に対する微粒子の比を有する組成物は、角質層から生存性の表皮中への迅速な分配に有用な、減少した薬物量を有し得る。これは、最大のリザーバー能力を提供し、そして持続された送達を維持し、角質上の領域で最大の活性を提供する。本発明について、溶解された薬物に対する微粒子薬物の比は、50以下、好ましくは10以下、そして最も好ましくは５以下であるべきである。微粒子／溶解した医薬品処方物からの薬物送達は、皮膚に適用される医薬品の量の10倍の増加にも関わらず、

角質層から生存性の表皮中へ分配する薬物のレベルを維持しながら角質上の領域により高いレベルの薬物を提供するように、最適化され得る。

【００１５】

本発明の組成物は、半固体およびゲル様ビヒクルを含み、これはポリマー濃厚剤、水、保存剤、活性な界面活性剤または乳化剤、抗酸化剤、日焼け止め剤、および溶媒または混合された溶媒系を含む。溶媒または混合された溶媒系は、溶解した医薬品に対する微粒子の比の形成に対して重要である。しかし、微粒子の形成は、それらの機能を行うためのポリマー濃厚剤または保存システムの能力を妨害するべきではない。

【００１６】

使用され得るポリマー濃厚剤として、しばしば化粧品業界および医薬品業界で使用される、親水性およびヒドロアルコール性のゲル化剤のような当業者に公知のものが挙げられる。好ましくは、親水性またはヒドロアルコール性のゲル化剤は、「CARBOPOL(登録商標）」（B.F. Goodrich, Cleveland, OH）、「HYPAN(登録商標）」（KingstonTechnologies, Dayton, NJ）、「NATROSOL(登録商標）」（Aqualon,Wilmington, DE）、「KLUCEL(登録商標）」（Aqualon、Wilmington,DE）、または「STABILIZE(登録商標）」（ISP Technologies, Wayne, NJ）を含む。好ましくは、ゲル化剤は、組成物の約0.2重量％から約４重量％の間を含む。より詳細には、「CARBOPOL(登録商標）」について好ましい組成物の重量パーセントの範囲は、約0.5％から約２％の間であり、一方、「NATROSOL(登録商標）」および「KLUCEL(登録商標）」について好ましい重量パーセントの範囲は、約0.5％から４％の間である。「HYPAN(登録商標）」および「STABILIZE(登録商標）」の両方について好ましい組成物の重量パーセントは、約0.5％から約４％の間である。

【００１７】

「CARBOPOL(登録商標）」は、一般的に採用される名称であるカルボマーを与えられた多数の架橋したアクリル酸ポリマーの１つである。これらのポリマーは、水に溶解し、そして水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、または他のアミン塩基のような腐食性物質との中和の際に透明なまたはわずかに濁ったゲルを形成する。「KLUCEL(登録商標）」は、水に分散し、完全な水和の際に均一なゲルを形成するセルロースポリマーである。他の好ましいゲル化ポリマーとしては、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースガム、MVE/MAデカジエン架橋ポリマー、PVM/MAコポリマー、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【００１８】

保存剤もまた本発明において使用され得、そして好ましくは総組成物の0.05重量％～0.5重量％を含む。保存剤の使用は、産物が微生物で汚染されている場合に、処方物が微生物の増殖を妨げるかまたは減少させることを確実にする。本発明において有用ないくつかの保存剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベン、クロロキシレノール、安息香酸ナトリウム、DMDMヒダントイン、3－ヨード－2－プロピルブチルカルバメート、ソルビン酸カリウム(potassiumsorbate)、ジグルコン酸クロルヘキシジン、またはれらの組み合わせが挙げられる。

【００１９】

二酸化チタンは、光増感に対する予防として働くサンスクリーンとして使用され得る。代替的なサンスクリーンとしては、桂皮酸メチル(methylcinnamate)が挙げられる。さらに、BHAは、抗酸化剤として、ならびに酸化による変色からエトキシジグリコールおよび/またはダプソンを保護するために使用され得る。代替的な抗酸化剤はBHTである。

【００２０】

本発明の全ての実施態様において使用するための医薬品としては、抗菌剤、抗炎症剤、抗ウイルス剤、局所麻酔剤、コルチコステロイド、破壊的治療剤、抗真菌剤、および抗アンドロゲンが挙げられる。座瘡の処置において、使用され得る活性な医薬品としては、抗菌剤、特に、抗炎症性特性を有するもの（例えば、ダプソン、エリスロマイシン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、および他の抗菌剤）が挙げられる。抗菌剤に関する好ましい重量パーセントは、0.5％～10％である。ヘルペス病変の局所性処

置において、使用され得る活性な医薬品としては、抗ウイルス剤または局所性麻酔剤が挙げられる。約1.0重量％～10重量％の濃度が、ヌクレオシドアナログ（例えば、アシクロビル、ファムシクロビル、ペンシクロビル、バラシクロビル、およびガンシクロビル）については好ましい。

【００２１】

局所麻酔剤としては、テトラカイン、塩酸テトラカイン、リドカイン、塩酸リドカイン、ジクロニン、塩酸ジクロニン、塩酸ジメチソクイン、ジブカイン、塩酸ジブカイン、ブタンベンピクレート(butambenpicrate)、および塩酸プラモキンが挙げられる。局所麻酔剤に関して好ましい濃度は、総組成物の約0.025重量％～５重量％である。ベンゾカインのような麻酔剤はまた、約２重量％～25重量％の好ましい濃度で使用され得る。

【００２２】

使用され得るコルチコステロイドとしては、ベタメタゾンジプロピオネート、フルオシノロンアセトニド、吉草酸ベタメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、クロベタゾールプロピオネート、デソキシメタソン、ジフロラゾンジアセテート、アムシノニド、フルランドレノリド、吉草酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンブチレート、およびデソニドが挙げられ、これらは約0.01重量％～1.0重量％の濃度で推奨される。ヒドロコルチゾンまたは酢酸メチルプレドニゾロンのようなコルチコステロイドについての好ましい濃度は、約0.2重量％～約5.0重量％である。

【００２３】

サリチル酸または乳酸のような破壊的治療剤もまた使用され得る。約２重量％～約40重量％の濃度が好ましい。カンタリジンは、約５重量％～約30重量％の濃度で好ましく利用される。本発明において使用され得る代表的な抗真菌剤およびそれらの好ましい重量濃度としては：硝酸オキシコナゾール(0.1％～5.0％)、シクロピロックスオラミン(0.1％～5.0％)、ケトコナゾール(0.1％～5.0％)、硝酸ミコナゾール(0.1％～5.0％)、および硝酸ブトコナゾール(0.1％～5.0％)が挙げられる。脂漏性皮膚炎、男性型多毛症、座瘡、脱毛症の局所的処置のために、活性な医薬品は、約0.5％～10％の好ましい重量パーセントでフルタミドまたはファイナステリド(finasteride)のような抗アンドロゲンを含み得る。

【００２４】

代表的には、薬物の組み合わせを用いる処置としては、局所麻酔剤（例えば、ポリマイシンB硫酸）と組み合わせた抗生物質および局所性抗生物質ゲルのためのテトラカインと組み合わせた硫酸ネオマイシンが挙げられ、感染に対する予防および疼痛の軽減が提供される。別の例は、円形脱毛症の処置のための、ベタメタゾンジプロプリオネートのようなコルチコステロイドと組み合わせたミノキシジルの使用である。白癬感染の処置のための、コルチゾンのような抗炎症剤とケトコナゾールのような抗真菌剤との組み合わせもまた例である。

【００２５】

１つの実施態様において、本発明は、溶解状態および微粒子状態の両方で存在する約0.5％～4.0％のカルボマーおよび約0.5％～10％の医薬品を有する皮膚科学組成物を含む。溶解した医薬品は、角質層を横断する能力を有し、一方、微粒子医薬品はこの能力を有さない。アミン塩基、水酸化カリウム溶液、または水酸化ナトリウム溶液の付加は、ゲルの形成を完成する。より詳細には、医薬品は、ダプソン、抗炎症特性を有する抗菌剤を含み得る。溶解したダプソンに対する微粒子状ダプソンの好ましい比は、５以下である。

【００２６】

別の実施態様において、本発明は、約１％のカルボマー、約80～90％の水、約10％エトキシジグリコール、約0.2％メチルパラベン、約0.3～3.0％ダプソン(微粒子状ダプソンおよび溶解したダプソンの両方を含む)、および約２％の腐食性物質を含む。より詳細には、カルボマーは、「CARBOPOL(登録商標）980」を含み得、そして腐食性物質は水酸化ナトリウム溶液を含み得る。

【００２７】

好ましい実施態様において、組成物は、ダプソンおよびエトキシジグリコールを含み、

これは、微粒子状薬物対溶解した薬物の至適な比を可能にする。この比は、角質上のドメインにおいて機能する角質層中にまたはその上で保持される薬物の量と比較した、送達される薬物の量を決定する。ダプソンおよびエトキシジグリコールの系は、「CARBOPOL(登録商標）」ゲルポリマー、メチルパラベン、プロピルパラベン、二酸化チタン、BHA、および「CARBOPOL(登録商標）」を中和するための腐食性物質と組み合わせた精製水を含み得る。

【００２８】

本発明の別の好ましい実施態様は、ヘルペス病変の処置のための組成物に関する。この組成物は以下を含む。半固体水性ゲル；ゲル中の第１の医薬品（部分的に微粒子状形態であり、そして部分的に溶解した形態である)(ここで、初期の状態の病変に至適化された送達は、医薬品が溶解されたときに提供され、そしてより後期の状態の病変に至適化された送達は、医薬品が微粒子形態であるときに提供される)；および病変進行の全体を通して利益を提供する、ゲル中に溶解した第２の医薬品。好ましい実施態様において、組成物は、アシクロビルおよび1－メチル－2－ピロリドンを含み、これは、ヘルペス病変の処置のための微粒子状薬物対溶解した薬物の至適な比を可能にする。アシクロビルは、溶解した形態および微粒子状形態で存在し得る。この比は、一旦小胞が破裂すると、病変に沈着して利用可能になる薬物の量と比較した、病変の小胞形成の点までに送達される薬物の量を決定する。アシクロビルおよび1－メチル－2－ピロリドンの薬物送達系は、KLUCEL(登録商標）ヒドロキシプロピルセルロースゲルポリマー、メチルパラベン、およびプロピルパラベンと組み合わされた精製水を含み得る。

【００２９】

別の好ましい実施態様において、アシクロビルとテトラカインHClとの組み合わせ薬物系は、1－メチル－2－ピロリドンとともに処方されて、抗ウイルス活性および局所麻酔活性の両方を提供し得る。テトラカインHClは、膜機能を変化し、そして疼痛をブロックする局所麻酔剤である。好ましい実施態様において、アシクロビルは、組成物の５重量％を含む。アシクロビル、テトラカインHCl、および1－メチル－2－ピロリドンの系は、精製水、ラウリル硫酸ナトリウム、KLUCEL(登録商標）ヒドロキシプロピルセルロースゲルポリマー、メチルパラベン、およびプロピルパラベンを含み得る。局所麻酔剤とラウリル硫酸ナトリウムとの組み合わせは、ヘルペス病変のための効果的な治療であることが示されている。ヌクレオシドアナログアシクロビルと麻酔剤との組み合わせ/後期段階のテトラカインHClとラウリル硫酸ナトリウムとの抗ウイルス剤の組み合わせは、ヘルペス病変の完全な、局所治療を提供するはずである。

【００３０】

本発明において使用される試薬の各々の相対比は、標的処方物の所望の強度、ゲル粘度、および微粒子状医薬品対溶解した医薬品の所望の比に応じて変化し得る。他に明示されない限り、上記に挙げた全ての試薬が当業者に一般に公知であり、そして医薬品または化粧品の賦形剤供給者から市販されている。

【００３１】

本発明はまた、上記の皮膚科学的組成物を調製する方法を提供する。一般的な形態において、溶解した薬物および微粒子状薬物を有する皮膚科学的ゲル組成物を作製する方法は、溶媒または溶媒混合物中に医薬品を完全に溶解させる工程；水中に濃縮剤を添加し、そして十分に分散させる工程；および溶解した医薬品と分散したポリマー濃縮剤とを組み合わせる工程を含む。あるいは、水は、溶解した医薬品にゆっくり添加され、続いてポリマー濃縮剤が添加され得る。エトキシジグリコールおよび1－メチル－2－ピロリドンは、本発明における使用に好ましい溶媒である。

【００３２】

１つの好ましい実施態様において、溶解した医薬品および微粒子状医薬品を有する皮膚科学組成物を調製する方法は以下の工程を含む：渦を形成するのに十分に活発に精製水を撹拌し、攪拌を続けながらゲルポリマーを水中に形成された渦に振りかけることによって均一な分散物を形成させる工程；溶液を形成させるために、混合し、そして医薬品が溶解

するまで活性な医薬品と溶液とを混合することによって、医薬品成分と溶液とをすることによってエトキシジグリコール中にメチルパラベンおよびプロピルパラベンを溶解させることによって医薬品成分を形成させる工程；微粒子状医薬品分散物が形成されるように医薬品成分と均一な分散物とを混合する工程；および腐食性物質を添加する工程。活性な医薬品は、上記のいずれかの型を含み得る。好ましい実施態様において、活性な医薬品はダプソンを含む。別の好ましい実施態様において、活性な医薬品は、アシクロビルまたはテトラカインまたはテトラカインHClと組み合わせたアシクロビルを含む。

【００３３】

試薬が組み合わされる順番は、標的混合物に必要な特定の試薬に依存して、重要であり得る。例えば、ダプソンのような医薬品がエトキシジグリコールのような溶媒に溶解された後に、水がエトキシジグリコール溶液中のダプソンにゆっくり添加され得るか、またはエトキシジグリコール溶液中のダプソンは、混合しながら水に混合され得る。エトキシジグリコール溶液中のダプソンを水に添加することは、エトキシジグリコール溶液中のダプソンに水を添加するよりも微粒子のサイズにおいて、より少ない多分散を生じ得る。

【００３４】

カルボマーは、一般に、処方物の水成分中に分散され、一方、残存する成分は、その成分を溶解または分散させるのに最も適した２つの成分のいずれかに溶解または分散される。例えば、エトキシジグリコール中にメチルパラベン、プロピルパラベン、およびBHAを溶解させることが示唆される。エトキシジグリコール成分と水成分とが組み合わされた後、中和剤がゲルを処方するために添加される。

【００３５】

最後に、本発明の別の実施態様において、本発明の組成物の局所適用による皮膚科学的状態の処置のための方法が示される。これらの方法は、疾患（例えば、座瘡、ヘルペス病変、脂漏性皮膚炎、男性型多毛症、および脱毛症）の処置において有用である。好ましい実施態様において、皮膚科学的状態の処置のための方法は、ゲル組成物を局所的に適用する工程を包含する。この組成物は、表皮の角質層を横断する能力を有し、そして全身的に有効になる溶解した医薬品、およびその微粒子状態で角質層を横断する最小の能力のみを有する微粒子状医薬品を含む。１つの実施態様において、溶解した医薬品および微粒子状医薬品は、約1.0％～10％の抗ウイルス剤を含む。別の実施態様において、溶解した医薬品および微粒子状医薬品は、約0.5％～10％の抗アンドロゲンを含む。

【００３６】

好ましい実施態様において、座瘡の処置のための方法は、溶解された抗炎症性医薬品および微粒子抗菌医薬品を含むゲル組成物を局所的に適用する工程であって、上記溶解された抗炎症性医薬品は、表皮の角質層を横切り、そして毛包脂腺ユニットの下側３分の２に吸収され、一方上記微粒子抗菌医薬品は、毛包脂腺ユニットの上側３分の１に主に送達され、表皮の角質層は最小限横切るだけである、工程を包含する。好ましくは、溶解した医薬品および微粒子医薬品は、ダプソンを含む。

【００３７】

別の好ましい実施態様において、ヘルペス病変の処置のための方法は、半固体水性ゲル；ゲル中の第一の医薬品（これは部分的に微粒子の形態および部分的に溶解された形態で存在し、溶解された場合には初期状態病変への最適化された送達を、そして微粒子として存在する場合には後期状態病変への最適化された送達を提供する）；およびゲルに溶解された第二の医薬品（これは病変の進行を通じて利点を提供する）を含む半固体のゲル組成物を局所的に適用する工程を包含する。好ましくは、第一の医薬品は、ヌクレオシドアナログを含み、そして第二の医薬品は、局所麻酔薬を含む。好ましい実施態様において、ヌクレオシドアナログは、アシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、またはガンシクロビルを含み、そして局所麻酔薬は、テトラカイン、ダイクロニン（dyclonine）、ジブカイン、またはこれらの塩（例えば、テトラカインHCl、ダイクロニンHCl、またはジブカインHCl）を含む。より好ましくは、アシクロビルは、組成物の５重量％を成し、そしてテトラカインHClは、２～５重量％を成す。

【００３８】
以下の実施例は、当業者が、本発明の方法および組成物を作製および使用し得るために提供される。これらの実施例は、本発明者らがその発明であるとみなすものの範囲を限定することを意図されない。さらなる利点および改変が、当業者に容易に明らかである。
【００３９】
実施例１～６は、微粒子結晶性ダプソン、溶解されたダプソン、およびこの２つの組み合わせを含む本発明の組成物の調製のための方法を記載する。実施例は、最終産物中の溶解された微粒子医薬品と微粒子医薬品との比を制御するために使用され得る方法の例示を提供する。微粒子医薬品は、角質層の上に保持され、浸透は無視し得、そして溶解した医薬品は、角質層を浸透するので、２つの表皮領域間の比を制御することは、皮膚を介する医薬品の投与のための最適な送達経路を有する組成物を開発することにおいて重要である。
【００４０】
実施例７は、２つの異なる医薬品を組み合わせて用いて本発明の組成物を調製するための方法を記載する。ここで、一方の医薬品が組成物中に溶解され、そして他方が微粒子の状態で存在し、その結果、２つの表皮領域が、２つの異なる薬物で処理され得る。実施例８は、異なる溶解した医薬品との組み合わせで、部分的に微粒子状態にあり、そして部分的に溶解されている医薬品を有する組成物を調製するための方法を提供する。実施例９～11は、本明細書に記載される組成物および方法の評価を提供する。
【実施例】
【００４１】
実施例１
以下の実施例は、医薬品成分が、溶解されたダプソンと微粒子のダプソンとの組み合わせである、局所治療剤を製造するための方法を提供する。実施例１の最終産物中の微結晶性ダプソンの性質のために、微結晶性ダプソンは、角質層の中または上に保持され、それゆえリザーバとして作用するか、または角質上の領域において薬物作用を提供する。溶解されたダプソンは、角質層を通過する。実施例１の方法はまた、上記の医薬品のような他の医薬品を含む本発明の組成物を製造するためにも使用され得る。
【００４２】
ポリマー濃厚剤成分は、85.7グラムの精製水を、100グラムの仕上げた半固体産物を含むのに適した容器に満たし、そして精製水を迅速に撹拌することによって形成された渦のなかに、ゆっくりと１グラムの「CARBOPOL(登録商標）980」をふるいにかけて入れることによって調製した。「CARBOPOL(登録商標）980」および水の均一な分散液が形成されたときに、空気が捕捉されるのを最小にするために撹拌を低減させた。次に、活性な医薬品成分を、適切な大きさの容器を10.0gのエトキシジグリコールで満たすことによって調製した。0.2gのメチルパラベンおよび0.1gのプロピルパラベンをエトキシジグリオコールに添加し、そして全ての結晶性固体が溶解するまで混合した。1.0gのダプソンをエトキシジグリコールに添加し、そして薬物が完全に溶解するまで混合した。
【００４３】
ポリマー濃厚剤成分を、混合しながら医薬品成分に添加し、そして結晶性微粒子が迅速に形成された。一旦、分散液が均一になると、2.0グラムの10％w/w水性水酸化ナトリウム溶液を添加して、CARBOPOL(登録商標）980を中和し、そしてゲルを形成させた。
【００４４】
実施例２
以下の実施例は、医薬品成分が溶解されたダプソンである別の局所治療剤を提供する。実施例２の方法はまた、他の医薬品を含む本発明の組成物を製造するためにも使用され得る。
【００４５】
実施例２の組成物を調製するために、以下の特定の重量の試薬を使用して、実施例１の手順に従った。全てのダプソンが最終産物ゲル中に溶解した。従って、結晶性微粒子は、

ポリマー濃厚剤成分を医薬品成分に添加した際に、形成しなかった。全ての試薬重量を、産物の100グラムあたりで示す。

成分	重量/100g産物
ポリマー濃厚剤成分	
水	86.67g
「CARBOPOL980」	1.0g
活性医薬品成分	
エトキシジグリコール	10.0g
メチルパラベン	0.2g
プロピルパラベン	0.1g
ダプソン	0.03g
腐食性/アミン成分	
10%w/w 水酸化ナトリウム	2.0g

実施例３

以下の実施例は、医薬品成分が溶解されたダプソンである、なお別の局所治療剤を提供する。実施例３の方法はまた、本出願において指定される医薬品のような他の医薬品を含む本発明の組成物を製造するためにも使用され得る。

【００４６】

以下に指定される量の試薬を使用して、実施例１の手順に従った。全てのダプソンが最終産物ゲルに溶解した。従って、結晶性微粒子は、医薬品成分にポリマー濃厚剤成分を添加した際に、形成しなかった。全ての試薬の重量を、産物の100グラムあたりで示す。

【００４７】

成分	重量/100g産物
ポリマー濃厚剤成分	
水	86.6g
「CARBOPOL980」	1.0g
活性医薬品成分	
エトキシジグリコール	10.0g
メチルパラベン	0.2g
プロピルパラベン	0.1g
ダプソン	0.1g
腐食性/アミン成分	
10%w/w 水酸化ナトリウム	2.0g

実施例４

以下の実施例は、医薬品成分が溶解されたダプソンである、なお別の局所治療剤を提供する。実施例４の方法はまた、本出願において指定される医薬品のような他の医薬品を含む本発明の組成物を製造するためにも使用され得る。

【００４８】

以下に指定される量の試薬を使用して、実施例１の手順に従った。全ての試薬重量を、産物の100グラムあたりで示す。

【００４９】

成分	重量/100g産物
ポリマー濃厚剤成分	
水	86.4g
「CARBOPOL980」	1.0g
活性医薬品	
エトキシジグリコール	10.0g
メチルパラベン	0.2g
プロピルパラベン	0.1g
ダプソン	0.3g

腐食性/アミン成分
10%w/w 水酸化ナトリウム 2.0g

実施例５

以下の実施例は、医薬品成分が、溶解されたダプソンと微結晶性ダプソンとの組み合わせである、なお別の局所治療剤を提供する。実施例５の最終産物における微結晶性ダプソンの性質のために、この微結晶性ダプソンは、角質層の中にまたは上に主に保持され、それゆえリザーバとして作用するか、または角質上の領域において薬物作用を提供する。実施例５の方法はまた、本出願において指定される医薬品のような他の医薬品を含む本発明の組成物を製造するためにも使用され得る。

【００５０】

以下に指定される量の試薬を用いて、実施例１の手順に従った。全ての試薬の重量を、産物の100グラムあたりで示す。

【００５１】

成分 重量/100g産物
ポリマー濃厚剤成分
水 86.2g
「CARBOPOL980」 1.0g
活性医薬品成分
エトキシジグリコール 10.0g
メチルパラベン 0.2g
プロピルパラベン 0.1g
ダプソン 0.5g
腐食性/アミン成分
10%w/w 水酸化ナトリウム 2.0g

実施例６

以下の実施例は、医薬品成分が溶解されたダプソンと微小結晶性ダプソンとの組み合わせである、局所治療剤を製造するための方法を提供する。実施例６の最終産物における微結晶性ダプソンの性質のために、この微結晶性ダプソンは、角質層の中または上に保持され、それゆえリザーバとして作用するか、または角質上の領域において薬物作用を提供する。実施例６の方法はまた、本出願において指定される医薬品のような他の医薬品を含む本発明の組成物を製造するためにも使用され得る。

【００５２】

以下に指定される量の試薬を用いて、実施例１の手順に従った。全ての試薬の重量を、産物の100グラムあたりで示す。

成分 重量/100g産物
ポリマー濃厚剤成分
水 83.7g
「CARBOPOL980」 1.0g
活性医薬品成分
エトキシジグリコール 10.0g
メチルパラベン 0.2g
プロピルパラベン 0.1g
ダプソン 3.0g
腐食性/アミン成分
10%w/w 水酸化ナトリウム 2.0g

実施例７

実施例７は、微粒子結晶性医薬品であるダプソンを、異なる溶解した医薬品であるダイクロニンHClとの組み合わせで含む、本発明の組成物を調製するための方法を記載する。微粒子医薬品は、角質層の上に保持され、浸透は無視し得、そして溶解した医薬品が角質層を浸透するので、２つの形態（微粒子形態、および溶解された形態）の異なる薬物を用

いると、異なる薬物で２つの表皮領域を処置し得る。これによって、医薬品を皮膚を介して投与するための最適な送達経路を開発するためのさらなる選択が可能になる。

【００５３】

適切な大きさの容器を、15.0gのエトキシジグリコールで満たすことによって、活性な医薬品成分を調製した。0.3gのメチルパラベンおよび0.15gのプロピルパラベンを、エトキシジグリコールに添加し、そして全ての結晶性固体が溶解するまで混合した。1.5gのダプソンを、エトキシジグリコールに添加し、そして薬物が完全に溶解するまで混合した。

【００５４】

溶解されたままである活性な医薬品成分を、適切な大きさの容器を、127.8グラムの精製水で満たすことによって調製した。1.5グラムのダイクロニンHClを、全ての薬物が完全に溶解するまで撹拌しながら水に添加した。

【００５５】

溶媒相を、水相に添加すると、ダプソンの結晶性微粒子が迅速に形成された。3.75グラムの「NATROSOL」(登録商標）250PHARMを添加して、微結晶性ダプソンおよび溶解されたダイクロニンHClを含有する局所用ゲルを形成させた。微結晶性ダプソンの存在を、光学顕微鏡によって確認した。

【００５６】

実施例８

実施例８は、溶解した異なる医薬品と組合せて、（部分的に微粒子形態の、および部分的に溶解した形態の）医薬品を含む本発明の組成物を調製するための方法を記載する。組成物は、ヘルペス病変の処置における特定の使用を見出す。溶解した形態および微粒子形態の両方における医薬品は、溶解した場合に初期病変への最適な送達を、そして微粒子として存在する場合に後期病変への最適な送達を提供する。他の溶解した医薬品は、病変進行を通して利点を提供する。

【００５７】

活性な薬学的成分を、適切な大きさの容器に44.0gの1－メチル－2－ピロリドンを満たすことにより調製した。保存剤として、0.16gのメチルパラベンおよび0.08gのプロピルパラベンを、1－メチル－2－ピロリドンに添加し、そして全ての結晶性固体が溶解するまで混和した。4.0gのアシクロビルの添加の前に、8.0gの1NNaOHを1－メチル－2－ピロリドンおよび保存剤の混合物と混和した。約50℃への加熱の際に、全ての添加物質は溶解し、単一層の清澄な溶液を形成した。

【００５８】

溶解したままの活性の薬学的成分を、適切な同じサイズの容器に17.36gの精製水で満たすことにより調製した。4.0gのテトラカインHClおよび0.8gのラウリル硫酸ナトリウムを水に添加し、全ての固体が溶解するまで混和した。

【００５９】

溶媒層を水相に添加し、そしてアシクロビルの結晶性微粒子が迅速に形成された。1.60gのKLUCEL(登録商標）HFヒドロキシプロピルセルロースを添加し、微結晶性アシクロビル、溶解したアシクロビル、および溶解したテトラカインHCl、ならびにラウリル硫酸ナトリウムを含有する局所用ゲルを形成させた。微結晶性アシクロビルの存在を、光学顕微鏡により確認した。

【００６０】

実施例９－－評価

実施例９は、実施例１～６の組成物を評価し、そして本発明の組成物のダプソン含量が０～0.3％に増加するにつれて、皮膚に浸透するダプソンの量が増加するが、一方、0.3％より上のさらに増加したダプソンは、角質層または角質上の領域（supracorneumzone）上に残存する微粒子ダプソンを生じることを実証する。それ故、皮膚に浸透するダプソンの量は、0.3％より上の増加したダプソンを有する組成物を漸増的に増加させない。

【００６１】

実施例９において、15mmの開口部、7.0mlの容積を有し、受容相（receptor phase）と

してリン酸緩衝化生理食塩水／エトキシジグリコール混合物を用いて、HansonHelixスターラーを備えた、標準Franzタイプの垂直拡散セル上に切り出したヒト皮膚を装填することにより、実験を行った。ヒト腹部皮膚の全層を、死亡の24時間以内に死体から取り出した。皮下組織を＃22のメス刃を用いて除去した。角質層への皮下脂肪の混入を避けるように注意深く、組織を５×15cm切片に切断した。各５×15cmの切片を無菌プラスチックバッグに配置し、そして冷凍庫に配置されるまで湿潤氷上で保存した（最大運搬時間２時間）。単一の５×15cmの皮膚切片を、インビトロ皮膚浸透性研究の日に、冷凍庫から取り出した。皮膚を解凍し、リンスし、ティッシュで軽く叩いて乾燥し、そしてFranz拡散セル上に装填した。試料を10mgの処方物（すなわち、限られた投薬）で投薬した。受容溶液を、逆相HPLCによってUV検出を用いてアッセイした。

【００６２】

受容溶液中の累積薬物濃度を、72時間の期間にわたってモニターした。表１のデータは、４連のインビトロ皮膚浸透実験での輸送された薬物の平均量を示す。ここで、各処方を、異なった４日間の各々に同じドナー皮膚を用いて評価した。表１に見られるように、角質層を通過して輸送された溶解したダプソンの累積量は、微粒子ダプソンの形成が達成される（すなわち、0.3重量％ダプソンまで）ダプソンレベルまで増加した。0.3％より上の濃度で、溶解した薬物量は増加せず、そして送達される薬物量は同じままであった。従って、過剰の薬物（0.3重量％より上）は、角質層または角質上の領域に保持された。

【００６３】

この薬物送達系について、1.5対15の微粒子医薬品対溶解した医薬品の比は、生存表皮において抗炎症活性に有効なダプソンの設定量を維持すると同時に、角質上の領域において抗菌作用に有効な薬物の増量を生じた。

【００６４】

【表１】

表１。

10mgの局所的に塗布した半固体のインビトロ投薬後の

受容溶液中のダプソン濃度

ダプソン半固体濃度 (% w/w)	実施例番号	μg ダプソン/1.77 cm^2 72時間まで	72時間までに輸送された適用された投薬量の%
0.03	2	0.35±0.1	11
0.1	3	0.73±0.3	7
0.3	4	2.6±2.2	8
0.5	5	2.2±0.8	4
1.0	1	2.9±1.7	3
3.0	6	3.3±2.5	1

【００６５】

実施例10－－評価

実施例10は、最適な微粒子対溶解した医薬品の比を使用することの重要性を実証する。表２の結果は、塗布される同量の薬物について、角質上の領域における薬物量は、微粒子

対溶解した医薬品の比を改良することにより最適化され得ることを示す。

【００６６】

実施例10において、Franz拡散セルおよび実験技術を含む実施例９の手順を使用したが、１％のダプソン処方物を比較した。処方番号１を、実施例１に従って製造し、そしてこれは、５の微粒子薬物／溶解した薬物比を有する１％のダプソンおよび10％のエトキシジグリコールを含んだ。処方番号２は、１％のダプソン、25％のエトキシジグリコール、70.7％の水、１％の「CARBOPOL980」、0.2％のメチルパラベン、0.1％のプロピルパラベン、および２％の水酸化ナトリウム溶液（10％w/w）の組成物を有した。処方番号２については、微粒子薬物が存在することなく、全てのダプソンが溶解する。

【００６７】

約10mgの生成物を皮膚にこすりつけ、そして72時間後、皮膚の表面をテープ剥離し、全ての角質上の薬物を除去した。皮膚を小断片に切断し、そして受容溶液を直接アッセイする間、抽出した。処方番号１（５に等しい微粒子対溶解した薬物の比）について、68±4％の適用用量が角質上の領域に残余し、一方52±3％のみの処方物２（粒子対溶解した薬物比＝０）が角質上の領域に残余した。各値は、三連の実験の平均である。

【００６８】

【表２】

表２。

72時間のインビトロでの浸透研究による

異なった皮膚層におけるダプソンの分布

処方	10% DGME中1% DDS ヒドロゲル (微結晶形態)	25% DGME中1% DDS ヒドロゲル (可溶性形態)
受容	0.92%±0.14	1.29%±0.24
表面残余	68.42%±3.84	52.51%±2.88
角質層	15.54%±4.12	32.15%±6.16
皮膚	13.59%±2.15	14.06%±7.31
総回収率	60.7%±5.3	53.7%±7.7

【００６９】

実施例11－－評価

実施例11は、２％のアシクロビルの1－メチル－2ピロリドン溶液が、約２％の溶解したアシクロビルおよび３％の微粒子アシクロビルを含有する５％のアシクロビルゲル処方物と同じレベルのインタクトな皮膚送達を提供することを実証する。これらの送達結果を、95％のジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した５％のアシクロビルから成るSpruance（1986AntimicrobialAgents and Chemotherapy、第29巻、第５号、730－732頁）（標準的なアシクロビルのインタクトな皮膚送達処方物）と比較する。95/5のDMSO/アシクロビル標準処方物は、市販のZOVIRAX(登録商標）Ointment（ポリエチレングリコール基剤中の5％のアシクロビル）よりも60倍浸透性が高いことが公知である。

【００７０】

実施例11において、50～500μlの処方物用量をデルマトームで採取したヒト皮膚（これは、死亡後48時間後まで凍結しなかった）に塗布したことを除いて、実施例９の手順を使用した。５％のアシクロビル（この約40％が溶解し、そして60％が微粒子形態にある）を含有する実施例８の処方物を、1－メチル－2－ピロリドン中の２％のアシクロビルととも

に試験した。95/5のDMSO/アシクロビル皮膚送達標準との直接的な比較において、実施例８の５％のアシクロビル組合せゲルおよび２％のアシクロビルの1－メチル－2－ピロリドン溶液の両方は、アシクロビル送達標準の20～25％を送達した。結晶性微粒子薬物の存在は、インタクトな皮膚を通してのアシクロビルの送達を増大しない。溶解したアシクロビルの送達は、それが、市販のZOVIRAX(登録商標）処方物からのアシクロビルの皮膚送達よりも10倍を超えて大きいので、最適であると考えられる。

【００７１】

当業者は、特定の実施態様が示されそして記載されてきたが、種々の改変および変更が、本発明の精神および範囲から逸脱することなくなされ得ることを理解する。