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

特許第6077350号
(P6077350)

(45)発行日　平成29年2月8日(2017.2.8)　(24)登録日　平成29年1月20日(2017.1.20)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/573	(2006.01)	A61K	31/573
A61P 17/00	(2006.01)	A61P	17/00
A61K 9/107	(2006.01)	A61K	9/107
A61K 47/14	(2006.01)	A61K	47/14
A61K 47/34	(2017.01)	A61K	47/34

請求項の数 4　(全 9 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-58954(P2013-58954)
(22)出願日　平成25年3月5日(2013.3.5)
(65)公開番号　特開2014-172904(P2014-172904A)
(43)公開日　平成26年9月22日(2014.9.22)
審査請求日　平成28年1月8日(2016.1.8)

(73)特許権者　507029007
株式会社ポーラファルマ
東京都品川区西五反田８－９－５
(74)代理人　100137338
弁理士　辻田　朋子
(72)発明者　増田　孝明
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　株式会社ポーラファルマ内
(72)発明者　小林　浩一
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町５６０　株式会社ポーラファルマ内

審査官　澤田　浩平

最終頁に続く

(54)【発明の名称】酪酸クロベタゾンを含有するアトピー性皮膚炎用の外用医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
アトピー性皮膚炎を処置するべきローション性の皮膚外用医薬組成物であって、
１）有効成分としての酪酸クロベタゾンと、２）アジピン酸ジエステルとを含有し、３）界面活性剤として不飽和結合を実質的に有しないノニオン界面活性剤のみを用いて乳化されていることを特徴とする、水中油乳化剤形の医薬組成物。
【請求項２】
更に、水を７０～８０質量％含有することを特徴とする、請求項１に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。
【請求項３】
前記ノニオン界面活性剤は、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ソルビタンステアリン酸エステル及びグリセリンステアリン酸エステルから選択される１種乃至は２種以上であることを特徴とする、請求項１又は２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
前記ノニオン界面活性剤として、親油性界面活性剤と親水性界面活性剤とをそれぞれ1種以上ずつ含有することを特徴とする、請求項１～３の何れか一項に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は酪酸クロベタゾンを含有する外用医薬組成物に関し、更に詳細には、アトピー性皮膚炎の処置に好適な酪酸クロベタゾンを含有する外用医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

酪酸クロベタゾンは、適度な局所抗炎症作用を持ちながら全身的作用の少ない、いわゆる安全域の広い外用副腎皮質ホルモン剤として開発されたステロイド骨格を有する薬物であり（非特許文献１を参照）、この特性を生かして、酪酸クロベタゾンを有効成分として含有する外用医薬組成物が開発され、アトピー性皮膚炎などの炎症に対する抗炎症医薬として利用されている。しかしながら、開発の目的が「安全域の広い外用副腎皮質ホルモン剤の開発」であることから、その抗炎症作用は決して強いものではなく、アトピー性皮膚炎などで、刺激に対する感受性の高い患者においては、酪酸クロベタゾンの抗炎症効果よりも、外用剤を塗布する物理的刺激、外用剤の製剤成分に起因する刺激などの方が抗炎症効果を上回り、抗炎症効果を相殺するような現象が観察されている。また、酪酸クロベタゾン自身にも一過性の刺激感誘発作用が存し、アトピー性皮膚炎などに罹患した場合、この一過性の刺激感が更に高まるとも言われている。これに加えて、製剤成分との組合せがこの一過性の刺激感を増大させる場合が存すると言われている。その為、酪酸クロベタゾンの抗炎症効果を確保するため、刺激性の低い油剤を選択し、アルキル変性カルボキシビニルポリマーを用い乳化する方法（例えば、特許文献１を参照）、ヒアルロン酸、ヘパリン類似物質などの保湿成分を添加し、皮膚角層のバリア機能を増大させつつ、酪酸クロベタゾンを投与する方法（例えば、特許文献２、特許文献３を参照）等が提案されている。しかしながら、その効果は存するものの、酪酸クロベタゾンの効果を充分に引き出せるほど大きいものではなかった。

【０００３】

併用成分による、皮膚機能の修復以外に、刺激を低減する手だてとしては、塗工時の摩擦係数を低減する方法が考えられるが、その様なアプローチは為されていない。これは酪酸クロベタゾンの溶解特性に起因するものと考えられる。

【０００４】

即ち、酢酸クロベタゾンを含有する外用医薬組成物において、使用時における刺激を低減する手段が望まれているが、充分に使用時の刺激低減を実現した製剤が得られていないのが現状である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】医薬品インタビューフォーム「日本標準商品分類番号８７２６４６」

【特許文献】

【０００６】

【特許文献１】特開２００９－１１４０８１号公報

【特許文献２】特開２００８－８１５０５号公報

【特許文献３】特開２０００－２１２０２１号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００７】

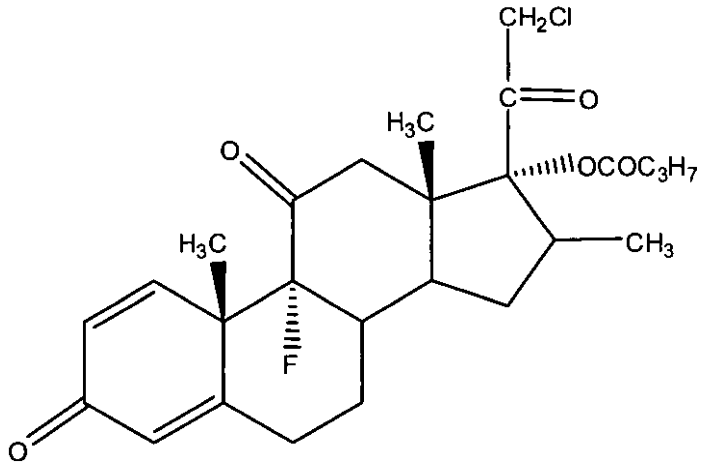
本発明は、この様な状況下為されたものであり、酢酸クロベタゾンを含有する外用医薬組成物において、使用時における刺激を低減する手段提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【０００８】

この様な状況に鑑みて、本発明者等は、酢酸クロベタゾンを含有する外用医薬組成物において、使用時における刺激を低減する手段を求め、鋭意研究を重ねた結果、アジピン酸ジイソプロピル等のアジピン酸ジエステルを含有せしめ、界面活性剤としてノニオン界面活性剤のみを用いて乳化されている水中油乳化剤形の製剤がその様な特徴を備えているこ

とを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は以下に示すとおりである。
（１）アトピー性皮膚炎を処置するべきローション性の皮膚外用医薬組成物であって、１）有効成分としての酪酸クロベタゾンと、２）アジピン酸ジエステルとを含有し、３）界面活性剤としてノニオン界面活性剤のみを用いて乳化されていることを特徴とする、水中油乳化剤形の医薬組成物。
（２）更に、水を７０～８０質量％含有することを特徴とする、（１）に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。
（３）前記ノニオン界面活性剤は、不飽和結合を実質的に有しないもののみで構成されていることを特徴とする、（１）又は（２）に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。
（４）前記ノニオン界面活性剤は、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ソルビタンステアリン酸エステル及びグリセリンステアリン酸エステルから選択される１種乃至は２種以上であることを特徴とする、（１）～（３）何れかに記載の医薬組成物。
【発明の効果】
【０００９】
本発明によれば、酢酸クロベタゾンを含有する外用医薬組成物において、使用時における刺激を低減する手段提供することができる。
【発明を実施するための形態】
【００１０】
（１）本発明の外用医薬組成物の必須成分である酪酸クロベタゾン
本発明の外用医薬組成物は、酪酸クロベタゾンを有効成分として含有することを特徴とする。酪酸クロベタゾンは、クロベタゾン酪酸エステルとも称し、ＩＵＰＡＣ名は２１－Ｃｈｌｏｒｏ－９－ｆｌｕｏｒｏ－１７－ｈｙｄｒｏｘｙ－１６β－ｍｅｔｈｙｌ－１，４－ｐｒｅｇｎａｄｉｅｎｅ－３，１１，２０－ｔｒｉｏｎｅ　１７－ｂｕｔｙｒａｔｅであり、適度な局所抗炎症作用を持ちながら全身的作用の少ない、いわゆる安全域の広い外用副腎皮質ホルモン剤として開発されたステロイド骨格を有する薬物でありその構造式は式（１）に示すとおりである。
【００１１】
【化１】



式（1）
【００１２】
酪酸クロベタゾンの本発明の外用医薬組成物における好ましい含有量は、現在市場で使用されている製剤に準じて用いれば良く、具体的には、０．０１～０．１質量％が好ましく、より好ましくは０．０２～０．０８質量％である。この量比の範囲であれば、免疫抑制による、感染症の拡大を伴うことなく、抗炎症作用を発現することが出来る。かかる酪酸クロベタゾンの有効性が発揮できる疾患としては、例えば、アトピー性皮膚炎、顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎等が好適に例示できる。

【００１３】
（２）本発明の外用医薬組成物の必須成分であるアジピン酸ジエステル
本発明の外用医薬組成物は、必須成分としてアジピン酸ジエステルを含有することを特徴とする。アジピン酸ジエステルは前記酪酸クロベタゾンを可溶化し、水中油乳化剤形の油滴中に溶液として包含せしめることが出来る。この様な作用を発現するためには、油相中におけるアジピン酸ジエステルの量を、油相に対して３～８質量％とすることが好ましい。加えて、同じく可溶化しうる観点では、酪酸クロベタゾンに対して５０～１５０質量倍であることが好ましい。また、のびなどの塗工時の塗布作業を刺激感無く行うためには、外用医薬組成物全量に対して、アジピン酸ジエステルが３～８質量％、更に好ましくは４～７質量％となるように含有させることが好ましい。
【００１４】
前記の作用を発現するアジピン酸のジエステルとしては、例えば、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジエトキシジエチル、アジピン酸ジイソプロピル等が好適に例示でき、これらは唯一種を用いることも出来るし二種以上を組み合わせて用いることも出来る。特に好ましいものは、酪酸クロメタゾンとの相溶性に優れるアジピン酸ジイソプロピルである。
【００１５】
（３）本発明の外用医薬組成物の必須成分であるノニオン界面活性剤
本発明の外用医薬組成物は、酪酸クロベタゾン及びアジピン酸ジエステルを含有し、ノニオン界面活性剤のみを用いて乳化されていることを特徴とする。ノニオン界面活注剤としては、例えば、親油性界面活性剤としては、脂肪酸モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル、平均のフリー水酸基が３以下であり、重合度４以下であるポリグリセリンの脂肪酸エステル等が好適に例示でき、親水性界面活性剤としては、例えば、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタンポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルケニルエーテル、フリーの水酸基が４以上で重合度５以上のポリグリセリン脂肪酸エステルなどが例示でき、これらの内では、分子内に不飽和結合を有しないものが好ましい。更に好ましいものは、飽和脂肪酸モノグリセリド、ソルビタン飽和脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びポリオキシエチレンアルキルエーテルから選択される１種乃至は２種以上であり、親油性界面活性剤と親水性界面活性剤とを１種以上ずつ含有する形態がより好ましい。脂肪酸モノグリセリドとしては、ステアリン酸モノグリセリド、ラウリン酸モノグリセリド、パルミチン酸モノグリセリド、イソステアリン酸モノグリセリドなどが好適に例示でき、ソルビタン飽和脂肪酸エステルとしては、例えば、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンセスキラウレート、ソルビタントリラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキステアレート、ソルビタントリステアレートなどが好適に例示でき、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、ポリオキシエチレンの付加モル数が３０～９０のものが好適に例示でき、ポリオキシエチレンアルキルエーテルとしては、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンベヘニルエーテルが好適に例示でき、その好ましいポリオキシエチレンの平均付加モル数は１０～３０である。かかるノニオン界面活性剤の好ましい含有量は、外用医薬組成物全量に対して、総量で２～５質量％であり、より好ましくは２．５～４．５質量％である。そのうち、１．５～３．５質量％が親水性ノニオン界面活性剤であることが好ましい。
【００１６】
（４）本発明の外用医薬組成物
本発明の外用医薬組成物は、前記必須成分を含有し、水中油乳化剤形であることを特徴とする。ここにおいて、水中油乳化剤形とは、最外相に水相を配する形の乳化系を意味し、分散相は油滴であっても、乳化物であっても許容される。本発明の外用医薬組成物においては、必須の成分以外に、通常外用剤で使用される任意の成分を含有することが出来る。任意の成分としては、例えば、炭化水素類、ホホバ油、セチルイソオクタネート、ミリスチン酸イソプロピルなどのようなエステル油剤、中鎖脂肪酸トリグリセリドの様なトリ

グリセリド、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコールのような多価アルコール、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガムなどの増粘剤、ステアリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸等の脂肪酸、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、イソステアリルアルコール、オレイルアルコールなどの高級アルコール、ＥＤＴＡのようなキレート剤、ＢＨＴ、ＢＨＡ等のような抗酸化剤等が好適に例示できる。特に好ましい形態は、不飽和結合を有する成分を含有しない形態であり、脂肪酸、高級アルコールを実質的に含有しない、言い換えれば、高級アルコールを配合しない形態が特に好ましい。この様な形態を採用することにより、剤形の持っている一過性の刺激感発現可能性を著しく低減することが出来る。本発明の外用医薬組成物は、前記の必須成分、及び、任意成分を常法に従って処理することにより製造することが出来る。かかる外用医薬組成物は、アトピー性皮膚炎、顔面、頸部、腋窩、陰部における湿疹・皮膚炎等の治療及び症状の悪化の抑制や発症の抑制（予防）に好適に用いられる。適用部位は粘膜を除く皮膚全般であり、適量を１日１回乃至数回症状に合わせて塗布する形態で用いられる。以下、実施例を挙げて更に詳細に本発明について説明を加える。

【実施例１】

【００１７】

以下に示す処方に従って、乳化ローション剤形の外用医薬組成物１～３を調製した。即ち、水と水以外の成分に分け、８０℃で加温可溶化させ、水以外の部分に攪拌をしながら徐々に水を添加して乳化し、攪拌下室温まで冷却し、外用医薬組成物１～３を得た。

比較例１として、親水性界面活性剤として、ラウリル硫酸ナトリウムを用いたものを調製した。

【００１８】

【表１】

	外用医薬組成物１	外用医薬組成物２	外用医薬組成物３	比較例１
酪酸クロベタゾン	0.05	0.05	0.05	0.05
アジピン酸ジイソプロピル	4.00	4.00	4.00	4.00
合成スクワラン	2.00	2.00	2.00	2.00
白色ワセリン	10.00	10.00	10.00	10.00
セタノール	3.00	3.00	3.00	3.00
モノステアリン酸グリセリン	0.50	0.50	0.50	0.50
モノステアリン酸ソルビタン	0.50		0.50	0.50
モノオレイン酸ソルビタン		0.50		
POE セチルエーテル	3.00	3.00		
POE オレイルエーテル			3.00	
ラウリル硫酸ナトリウム				3.00
	76.95	76.95	76.95	76.95
合計	100.00	100	100	100

【００１９】

＜評価１＞

一過性の刺激を感じやすいパネラー５名を用いて、外用医薬組成物１～３及び比較例１を比較した。即ち、検体１００ｍｇをチャージした綿棒を３７℃に保温し、上腕内側部に

そっと置いた場合に刺激を感じるか否かを、明確に感じる、感じる、わずかに感じる、感じないの４つのグレードに分けて評価してもらった。表２に出現例数を示す。これより、ノニオン乳化であることが一過性の刺激発現を抑制していることが判る。

【００２０】

【表２】

評価	組成物１	組成物２	組成物３	比較例１
明確に感じる				3
感じる				2
わずかに感じる		3	2	
感じない	5	2	3	

【実施例２】

【００２１】

以下に示す処方に従って、実施例１と同様に、外用医薬組成物４、５を作製した。併せて、親水性界面活性剤としてラウリル硫酸ナトリウムを用いた比較例２も作製した。実施例１の評価１と同様にこれらの製剤についても一過性刺激発現抑制を評価した。

【００２２】

【表３】

成分	組成物４	組成物５	比較例２
酪酸ｸﾛﾍﾞﾀｿﾞﾝ	0.05	0.05	0.05
ｱｼﾞﾋﾟﾝ酸ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙ	3.00	3.00	3.00
1,3-ﾌﾞﾁﾚﾝｸﾞﾘｺｰﾙ	12.00	12.00	12.00
合成ｽｸﾜﾗﾝ	2.00	2.00	2.00
中鎖脂肪酸ﾄﾘｸﾞﾘｾﾘﾄﾞ	6.00	6.00	6.00
ｾﾀﾉｰﾙ	1.50	1.50	1.50
ﾓﾉｽﾃｱﾘﾝ酸ｸﾞﾘｾﾘﾝ	0.40	0.40	0.40
POE(60)硬化ﾋﾏｼ油	1.00		
ﾗｳﾘﾙ硫酸ﾅﾄﾘｳﾑ			1.00
POE(60)ヒマシ油		1.00	
POE ｾﾁﾙｴｰﾃﾙ	1.60	1.60	1.60
ｶﾙﾎﾞｷｼﾋﾞﾆﾙﾎﾟﾘﾏｰ	0.75	0.75	0.75
ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ	0.10	0.10	0.10
ｴﾃﾞﾄ酸ﾅﾄﾘｳﾑ	0.15	0.15	0.10
水	71.45	71.45	71.45

【００２３】

【表４】

評価	組成物４	組成物５	比較例２
明確に感じる			1
感じる			4
わずかに感じる	1	3	
感じない	4	2	

【実施例３】
【００２４】
組成物１～５及び比較例１、２について、使用性を官能検査専門パネラー３名を用いて評価した。使用性の評価項目は、のびの良さ、のびの軽さ、おさまりの良さの３項目で、評価基準は「非常によい」「良い」「普通」「悪い」の４段階とした。表５、６に出現例数を示す。これより本発明の外用医薬組成物は優れた使用性を示し、特に、不飽和結合を有しないノニオン界面活性剤のみで乳化した場合にはそれが顕著であることが判る。このことより、アトピー性皮膚炎などに適用した場合、塗工に際して負担が少ないことも判る。
【００２５】
【表５】

評価	組成物１	組成物２	組成物３	比較例１
のびの良さ				
非常によい	３	１	１	
良い		２	２	１
普通				２
悪い				
のびの軽さ				
非常によい	３	２	２	
良い		１	１	３
普通				
悪い				
おさまりの良さ				
非常によい	３			
良い		３	３	
普通				２
悪い				１

【００２６】

【表６】

評価	組成物４	組成物５	比較例２
のびの良さ			
非常によい	３	１	
良い		２	２
普通			１
悪い			
のびの軽さ			
非常によい	３	１	
良い		２	１
普通			２
悪い			
おさまりの良さ			
非常によい	３	１	
良い		２	
普通			３
悪い			

【産業上の利用可能性】

【００２９】

本発明は医薬品に応用できる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
A61K	*8/37*	*(2006.01)*	A61K	8/37
A61K	*8/63*	*(2006.01)*	A61K	8/63
A61Q	*19/00*	*(2006.01)*	A61Q	19/00
A61K	*8/39*	*(2006.01)*	A61K	8/39
A61K	*8/06*	*(2006.01)*	A61K	8/06

(56)参考文献 国際公開第２００７／０３９９７４（WO，Ａ１）
西日皮膚，１９９０年，52(4)，p.771-775
津田恭介、野上寿，薬剤製造法（下）医薬品開発基礎講座XI，地人書館，１９７１年，p.479-483
西日皮膚，１９９０年，52(4)，p.776-780
医薬品インタビューフォーム　パルデスR軟膏0.05%　パルデスRクリーム0.05%　パルデスRローション0.05%，岩城製薬株式会社，２００８年，改訂第３版，p.5-6
医薬品インタビューフォーム　ラノコナゾールクリーム1%「イワキ」、ラノコナゾール外用液1%「イワキ」、ラノコナゾール軟膏1%「イワキ」，岩城製薬株式会社，２０１０年，第１版，p.25
医薬品インタビューフォーム　デルトピカR軟膏0.05%　デルトピカローション0.05%，岩城製薬株式会社，２０１２年，改訂第３版，p.4-5

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ９／００－９／７２，
Ａ６１Ｋ３１／３３－３１／８０，
Ａ６１Ｋ４７／００－４７／４８，
Ａ６１Ｐ１／００－４３／００

ＪＳＴＰｌｕｓ（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ），
ＪＭＥＤＰｌｕｓ（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ），
ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）