

【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29年1月19日(2017.1.19)

【公開番号】特開2015-131790(P2015-131790A)

【公開日】平成27年7月23日(2015.7.23)

【年通号数】公開・登録公報2015-046

【出願番号】特願2014-25868(P2014-25868)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 9/10 (2006.01)  
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/573 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/22 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/10 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/08 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/14 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/16 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 47/34 (2017.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 9/10  
 A 6 1 P 17/04  
 A 6 1 K 31/573  
 A 6 1 K 47/22  
 A 6 1 K 47/10  
 A 6 1 K 47/08  
 A 6 1 K 47/14  
 A 6 1 K 47/16  
 A 6 1 K 47/04  
 A 6 1 K 47/34

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月29日(2016.11.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

1) 油性有効成分と、2) 極性溶剤と3) 界面活性剤としてノニオン性界面活性剤を  
含み、

前記ノニオン性界面活性剤のみを用いて乳化され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】

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  
 効成分として酪酸クロベタゾンと、2) 極性溶剤と3) 界面活性剤としてノニオン性界面  
 活性剤を含み、

前記ノニオン性界面活性剤のみを用いて乳化され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】

前記極性溶剤が、二塩基酸のジエステル、N-アルキル-2-ピロリドン、ヒドロキシアルキルベンゼン、短鎖アルキル基でエーテルを形成していても、短鎖アシル基でエステルを形成しても良い2乃至は3価アルコール、クロタミトン、多塩基酸の単価乃至は多価エステルより選択される1種又は2種以上であることを特徴とする、請求項1又は2に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

【請求項4】

更に、水を50～80質量%含有することを特徴とする、請求項1～3何れか1項に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

【請求項5】

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、請求項1～4何れか1項に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

【請求項6】

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種又は2種以上であることを特徴とする、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】

更に、シリコーン油を含有することを特徴とする、請求項1～6何れか1項に記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

【請求項8】

角層細胞の平均面積が $650 \sim 700 \mu\text{m}^2$ の人に使用されるべき医薬組成物であることを特徴とする、請求項1～7何れか1項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

前記角層細胞の平均面積が $650 \sim 700 \mu\text{m}^2$ の人は、小児であることを特徴とする請求項8に記載の医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

この様な状況に鑑みて、本発明者等は、油溶性有効成分を含有する外用医薬組成物において、外用剤成分と油溶性有効成分との関係において生じる課題を解決すべく、鋭意研究を重ねた結果、油溶性有効成分を極性溶剤に溶解せしめ、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、発明を完全させるに至った。特に、かかる構成においては、使用時における刺激を低減する作用が著しいことを見だし、発明を更に発展させた。即ち、本発明は、以下に示すとおりである。

<1> 1) 油溶性有効成分と、2) 極性溶剤と3) 界面活性剤としてノニオン性界面活性剤を含み、前記ノニオン性界面活性剤のみを用いて乳化されることを特徴とする、水中油乳化剤形の医薬組成物。

<2> 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) 有効成分として酪酸クロベタゾンと、2) 極性溶剤と3) 界面活性剤としてノニオン性界面活性剤を含み、前記ノニオン性界面活性剤のみを用いて乳化され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> 前記極性溶剤が、二塩基酸のジエステル、N-アルキル-2-ピロリドン、ヒドロキシアルキルベンゼン、短鎖アルキル基でエーテルを形成していても、短鎖アシル基でエステルを形成しても良い2乃至は3価アルコール、クロタミトン、多塩基酸の単価乃至

は多価エステルより選択される1種又は2種以上であ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 > 更に、水を50～80質量%含有することを特徴とする、< 1 > ~ < 3 > 何れかに記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

< 5 > 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 > ~ < 4 > 何れかに記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

< 6 > 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種又は2種以上であることを特徴とする、< 5 > に記載の医薬組成物。

< 7 > 更に、シリコン油を含有することを特徴とする、< 1 > ~ < 6 > 何れかに記載の水中油乳化剤形の医薬組成物。

< 8 > 角層細胞の平均面積が $650 \sim 700 \mu\text{m}^2$ の人に使用されるべき医薬組成物であることを特徴とする、< 1 > ~ < 7 > 何れかに記載の医薬組成物。

< 9 > 前記角層細胞の平均面積が $650 \sim 700 \mu\text{m}^2$ の人は、小児であることを特徴とする< 8 > に記載の医薬組成物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

(1) 本発明の外用医薬組成物の必須成分である油溶性有効成分

本発明の外用医薬組成物は、油溶性有効成分を含有することを特徴とする。本発明の油溶性有効成分としては、ビタミンA及びその誘導体、ビタミンB<sub>2</sub>誘導体、ビタミンB<sub>6</sub>誘導体、ビタミンD及びその誘導体、ビタミンE及びその誘導体、必須脂肪酸、ユビキノン及びその誘導体、レゾルシン誘導体、油溶性のビタミンC誘導体、ステロイド化合物、非ステロイド抗炎症剤、油溶性抗生物質、抗真菌剤等より選択される1種又は2種以上が好適に例示できる。かかる化合物の内、好ましいものを具体的に挙げれば、ビタミンA（レチノール）、ビタミンA誘導体（レチノールアセテート、レチノールパルミテート、アダパレン等）、ビタミンB<sub>2</sub>誘導体（リボフラビン酢酸エステル等）、ビタミンB<sub>6</sub>誘導体（ピリドキシンジカプリレート、ピリドキシンジパルミテート、ピリドキシンジラウレート等）、ビタミンD（カルシフェロール）、ビタミンD誘導体（カルシボトリオール、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール等）、ビタミンE（トコフェロール）、ビタミンE誘導体（酢酸トコフェロール等）、ユビキノン、レゾルシン誘導体（4-アルキルレゾルシノール誘導体）、ベンゾイルペルオキシド、油溶性のビタミンC誘導体（ビタミンCジパルミテート、ステアリン酸アスコルビン酸、ステロイド化合物（酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、フルメタゾンピバル酸エステル、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン等）、テルピナフィンやブテナフィンなどの抗真菌剤、アゾマイシン等の抗生物質、インドメタシン、ケトプロフェン等の非ステロイド抗炎症剤が好適に例示できるが、これらの例示に限定されるものではない。本発明の外用医薬組成物は、前記油溶性有効成分より1種又は2種以上を選択し外用医薬組成物に含有することが出来る。また、本発明の外用医薬組成物における油溶性有効成分の好ましい含有量は、0.001～5質量%、より好ましくは、0.01～3質量%である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【 0 0 1 0 】

本発明の外用医薬組成物は、アトピー性皮膚炎の治療（予防的治療処置を含む）などの処置に用いる場合には、油溶性有効成分として、より好ましくはステロイド、特に好ましくは酪酸クロベタゾンを含むことが出来る。これは、外用剤成分と油溶性有効成分との関係において生じる課題を解決するとともに、特に著しく、使用時における刺激を低減する効果が症状改善に大きく寄与するためである。以下、この著しい効果を中心に本願発明の詳細について説明を加える。

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-16-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)に示す通りである。

## 【 手 続 補 正 5 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 明 細 書

【 補 正 対 象 項 目 名 】 0 0 1 3

【 補 正 方 法 】 変 更

【 補 正 の 内 容 】

## 【 0 0 1 3 】

( 2 ) 本 発 明 の 外 用 医 薬 組 成 物 の 必 須 成 分 で 有 する 極 性 溶 剤

本発明の外用医薬組成物は、必須成分として極性溶剤を含むことを特徴とする。本発明の外用医薬組成物に含有される極性溶剤としては、従来の外用医薬組成物に含有される極性溶剤であれば特段の限定なく適用することができる。本発明の外用医薬組成物は、極性溶剤の1種又は2種以上を選択し外用医薬組成物に含有させることが出来る。かかる極性溶剤は、前記油溶性有効成分の溶解性に優れ、油溶性有効成分を可溶化し、水中油乳化剤形の油滴中に溶液として含有せしめることが出来る。かかる極性溶剤の内、好ましいものを挙げれば、二塩基酸のジエステル、N-アルキル-2-ピロリドン、ヒドロキシアルキルベンゼン、短鎖アルキル基でエーテルを形成していても、短鎖アシル基でエステルを形成しても良い2乃至は3価アルコール、クロタミトン、多塩基酸の単価乃至は多価エステル等が好適に例示できる。本発明における二塩基酸のジエステルとしては、炭酸プロピレン、炭素数2~8のアジピン酸ジエステル、炭素数2~8のセバシン酸ジエステル等が好適に例示でき、具体例を挙げれば、炭酸プロピレン、アジピン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジプロピル等が好適に例示でき、特に、アジピン酸ジイソプロピルが好ましい。本発明のN-アルキル-2-ピロリドンとしては、炭素数1~4のアルキル鎖を有するN-アルキル-2-ピロリドンが好適に例示でき、特に、N-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドンが好ましい。N-メチル-2-ピロリドンは、優れた特性を有する極性溶媒であり、ほとんどの有機溶媒、水と混合することができ、医薬品添加物として使用されている実績がある。本発明のヒドロキシアルキルベンゼンとしては、炭素数1~4のアルキル鎖を有するヒドロキシアルキルベンゼンが好適に例示でき、例えば、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、フェニルプロパノール、フェニルブタノールが好適に例示でき、特に、ベンジルアルコールが好ましい。ベンジルアルコールは、既に医薬組成物における添加物として使用される成分であり、市販品も存在し、その入手には困難性は存しない。さらに、本発明の短鎖アルキル基でエーテルを形成していても、短鎖アシル基でエステルを形成しても良い2乃至は3価アルコールとしては、例えば、プロピレングリコールが好適に例示できる。本発明の外用医薬組成物のうち、酪酸クロベタゾンを含む医薬組成物における極性溶剤として、特に好ましいものは、アジピン酸ジイソプロピル、N-メチル-2-ピロリドン、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、炭酸プロピレン、クロタミトンが好適に例示できる。これは、アジピン酸ジイソプロピル、N-メチル-2-ピロリドン、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、炭酸プロピレン、クロタミトンが、酪酸クロベタゾン

の溶解性に優れ、酪酸クロベタゾン可溶化することにより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できるためである。この様な可溶化作用を発現するためには、酪酸クロベタゾンに対して1種又は2種以上の極性溶剤を、20～250質量倍、より好ましくは、30～200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なく行うためには、外用医薬組成物全量に対して、極性溶剤より選択される1種又は2種以上が、0.1～15質量%、より好ましくは、1.5～10質量%となるように含有させることが好ましい。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

(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、1) 油溶性有効成分と、2) 極性溶剤とを含有し、ノニオン性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。ノニオン界面活性剤としては、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好適に例示でき、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(HLBが10以上)であることが好ましい。