

# 第 3 8 号

出典：特許公報 三共 (株) 2000,2 提供

メトロニダゾールもしくはメトロニダゾールとクリンダマイシンとの  
相乗混合物による動物実験と、ヒト(人)による二重盲検試験。

湿疹・脂漏性皮膚炎・乾癬・酒さ・ざそう(アクネ)等

抗炎症・抗搔痒作用

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特許公報 (B2)

(11) 特許番号

特許第3006888号

(P3006888)

(45) 発行日 平成12年2月7日(2000.2.7)

(24) 登録日 平成11年11月26日(1999.11.26)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	FI		
A 6 1 K	31/4164	A 6 1 K	31/415	6 0 6
A 6 1 P	17/00		31/00	6 1 7
	29/00			6 2 9
A 6 1 K	31/70		31/71	

請求項の数 8 (全 4 頁)

(21) 出願番号	特願平8-503697	(73) 特許権者	999999999 センタ インタナショナル ドゥ リシ エルシェ デルマトロジーク ガルデル マ (セ イ エール デ ガルデル マ)
(86) (22) 出願日	平成7年6月20日(1995.6.20)	(72) 発明者	ツェルニールススキ, ヤヌス フランス国 06410 ビオット アヴェ ニュ デ フォーヴェッツ 920
(65) 公表番号	特表平10-500700	(74) 代理人	999999999 弁理士 志賀 正武 (外2名)
(43) 公表日	平成10年1月20日(1998.1.20)	審査官	星野 紹英
(86) 国際出願番号	PCT/FR95/00819		
(87) 国際公開番号	WO96/01117		
(87) 国際公開日	平成8年1月18日(1996.1.18)		
審査請求日	平成9年2月5日(1997.2.5)		
(31) 優先権主張番号	94/08350		
(32) 優先日	平成6年7月6日(1994.7.6)		
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メトロニダゾールもしくはメトロニダゾールとクリンダマイシンの相乗混合物を主成分とする薬剤

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗炎症剤としてメトロニダゾールを含み、このメトロニダゾールがクリンダマイシンと混合されていることを特徴とする抗炎症処理のための製薬組成物。

【請求項2】 局所の使用のための請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 クリンダマイシンが組成物全重量の0.1~10重量%の割合を占めることを特徴とする請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】 [メトロニダゾール+クリンダマイシン] 混合物の全含量が、組成物全重量の5~10重量%の範囲内であることを特徴とする請求項1から3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】 メトロニダゾールが、組成物の全重量の0.01~5重量%を占めることを特徴とする請求項1から4

2

のいずれか一項に記載の製薬組成物。

【請求項6】 皮膚科用組成物であることを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載の製薬組成物。

【請求項7】 皮膚科用組成物として、少なくとも一の炎症性要素を有するかまたは、一つの炎症性要素と一つの感染要素とを同時に有する皮膚病もしくは皮膚障害の処理を目的とすることを特徴とする請求項6に記載の組成物。

【請求項8】 前記皮膚病もしくは皮膚障害が、化学的、物理的もしくは機械的因子によって誘発される、湿疹、乾せん、しゅさ、尋常性ざ瘡、潰瘍、脂漏性皮膚炎及び刺激等のあらゆるタイプの皮膚病を伴う皮膚の炎症であることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本発明は、局所経路による治療用及び/または病気予

防用の抗炎症処理のための製薬組成物、特に皮膚科用組成物の製造における活性剤としての、一般的にはメトロニダゾール、より特定的にはメトロニダゾールとクリンダマイシンとの混合物の使用に関する。

メトロニダゾール、もしくは2-メチル-5-ニトロイミダゾール-1-エタノールは、それ自体既知であり、例えば、米国特許第4,837,378号に記載の通り、しゅさ(acne rosacea等)の局所経路による処理に広く用いられている。しかしながら、この障害のメトロニダゾール処理の作用の正確な機構は、今日でも未だ未知または全く仮説上のものであり、この点に関して提出されている説明の中でも、実際にはほとんどが生体内タイプの単なる純粹理論モデルに基づいているものである。

逆に、現在では、メトロニダゾールが、所定の嫌気性感染及び寄生物による感染の全身的処理において作用可能である、特に有効な抗微生物剤を構成することが立証されている。

このように、今日まで出願人の知るところでは、メトロニダゾールを局所経路により適用し、生体内で抗炎症性を奏する可能性に関しては公開されているデータはない。

ここに、出願人の研究によって、メトロニダゾールが生体内への局所適用後に優れた抗炎症作用をもつことが示された。

さらにまた、上記のメトロニダゾールを更にクリンダマイシンと混合する特定の場合(それ自体が、特に薬剤としては新規な混合物)に、この抗炎症作用の水準に非常に著しい相乗効果が見出された。この効果は、既知であって局所経路によるしゅさの処理に広く用いられる抗生物質であるクリンダマイシンが、それ自体全く、またはほとんど抗炎症作用をもたないことから、全く予期されない、驚くべきものである。

これら全ての発見が本発明の基礎を成すものである。

従って、本発明の主題は、抗炎症処理を目的とした製薬組成物の製造におけるメトロニダゾールの使用である。

本発明の他の特性、特徴、目的及び利点は、本発明を詳説する目的による後述の記載及び、様々な、具体的ではあるが限定的ではない実施例を読むことにより、より更に明らかになるであろう。

該製薬組成物は、局所の使用のためのものであることが好ましい。

このように、該製薬組成物は、皮膚科用組成物であると更に好ましい。

メトロニダゾールとクリンダマイシンとの相乗混合物を主成分とする混合物を、抗炎症処理を目的とする製薬組成物の製造に利用することが望ましい。

該皮膚科用組成物は、少なくとも一の炎症性要素を有する、あるいは一つの炎症性要素と一つの感染性要素とを同時に有する皮膚病もしくは皮膚障害の、局所経路に

よる処理を特に目的とするものである。

該皮膚病もしくは皮膚障害は、化学的、物理的もしくは機械的因子その他によって誘発される、例えば湿疹、乾せん、しゅさ、尋常性ざ瘡、潰瘍、脂漏性皮膚炎及び刺激のあらゆるタイプの皮膚病を伴う皮膚の炎症に相当する。

以下の記載中、局所経路とは、例えば皮膚等の身体の表面部(もしくは外部)への製品の直接の適用による製品の投与のためのあらゆる技術を意味するものと理解され、全身系経路とは、例えば経口及び/または非経口の経路等の、局所経路以外の経路による、製品の投与のあらゆる技術を意味するものと理解される。

従って、本発明の組成物の投与は、経腸、非経口、局所もしくは目の経路により行うことができる。ただし、これらの組成物は局所経路による適用に適切な形態で実装されることが好ましい。

経腸経路によるならば、薬剤を、制御された放出を可能にするような錠剤、ゼラチンカプセル、ドラジェ、シロップ、懸濁液、溶液、パウダー、粒剤、エマルジョンもしくは、脂質またはポリマーの小胞もしくはナノ小球もしくはマイクロ小球の形態で与えることが可能である。非経口経路によるならば、該組成物を灌流もしくは注入のための溶液もしくは懸濁液の形態で与えることが可能である。

局所経路による、従って、特に皮膚もしくは粘膜の処理を目的とする、メトロニダゾールもしくはメトロニダゾールとクリンダマイシンとを主成分とする製薬組成物は、軟膏、クリーム、乳液、膏薬、パウダー、浸液パッド(impregnated pad)、溶液、ゲル、スプレー、ローションもしくは懸濁液の形態で与えることが可能である。これらはまた、有効成分の制御された放出を可能にするような脂質またはポリマーの小胞もしくはナノ小球もしくはマイクロ小球の形態もしくはポリマーパッチ(polymer patch)の形態及び水性ゲルの形態で与えることが可能である。さらにまた、局所経路によるこれらの組成物は、臨床の指示により無水の形態もしくは水性形態のいずれでも与えることが可能である。本発明の実施に特に適切な局所使用用剤の実施例が、特に前述の特許US-A-4,837,378号に与えられており、この点に関して、その教示を本願の記載に取り込むものとする。

目経路によるものとしては、主として、目薬がある。

本発明の好ましくは局所への使用のための組成物は、メトロニダゾールを組成物全重量の0.01~5重量%の濃度で含有し、クリンダマイシンを(存在する場合は)組成物全重量の0.1~10重量%の濃度で含有することが好ましい。

本発明の特定の且つ好ましい実施態様によれば、[メトロニダゾール+クリンダマイシン]混合物の全体の含量は、該薬剤組成物の全重量の5~10重量%の範囲内である。

本発明の薬剤組成物には、むろん、不活性もしくは薬理機能的にまたは化粧品として有効な添加剤もしくはこれら添加剤の混合物さえも含有することが可能であり、特に、湿潤剤；ヒドロキノン、アゼライン酸、コーヒー酸もしくはコウジ酸等の脱色剤；軟化剤；グリセリン、PEG400、チアモルフォリノン及びその誘導体あるいはまた尿素等の水和剤；S-カルボキシメチルシステイン、S-ベンジルシステアミン、これらの塩もしくはこれらの誘導体、もしくは過酸化ベンゾイル等の抗脂漏剤もしくは抗ざ瘡剤；ケトコナゾールもしくは4,5-ポリ-メチレン-3-イソチアゾリドン等の抗菌剤；カロテノイド及び特にβ-カロテン；アントラリン及びその誘導体等の抗乾せん剤；及び最後に5,8,11,14-エイコサテトラノイック酸及び5,8,11-エイコサトリノイック酸及びそのエステルとアミドを挙げることができる。

本発明の組成物は、風味増進剤、パラ-ヒドロキシ安息香酸のエステル等の保存料、安定剤、湿度調整剤、pH調整剤、浸透圧を調節する薬剤、乳化剤、W-A及びW-B遮蔽剤、及び、α-トコフェロール、ブチル化ヒドロキシアニソールもしくはブチル化ヒドロキシトルエン等の抗酸化剤を更に含有することが可能である。

むろん、当業者であれば、その添加によって該組成物に本質的に備わっている有効な特性を損なうことがない、またはほとんどないように、該製薬組成物に添加する任意の化合物を選択することができるであろう。

一方では本発明のもつ効果を示すこと、他方では本発明の様々な具体的な製剤を示すことを目的とする多数の実施例をここに与えるが、限定を意図したものではない。

(実施例1)

この実施例の目的は、メトロナゾール及び[メトロ

ニダゾール+クリンダマイシン]混合物の、生体内での局所的抗炎症作用を示すことである。

この作用を評価するために用いられた試験は、アラキドン酸の局所的適用によって誘発されたマウスの耳の水腫である。このモデルによれば、耳へのアラキドン酸の局所的適用によって、水腫の迅速な発展により特徴づけられる炎症が起き、この炎症は適用後1時間の時点で最大となった。その後、耳の厚さを計測することにより水腫反応を測定した。シクロオキシゲナーゼもしくはリポキシゲナーゼ反応抑制剤(インドメタシン、ナプロキセン、フェニルブタゾンその他)、導管血漿逆流を阻止することが可能な薬剤(血管収縮剤その他)等の従来の非ステロイド抗炎症剤がこのモデルでは優れた反応抑制剤であることは注目すべきである。

正確な操作手順は以下の通りである：まず、マウスに、評価しようとする有効成分を一定の濃度で含有するアセトン溶液を一方の耳に1日に2度適用する(2×25μlを、朝1回、また夜1回適用)という、この有効成分での前処理を行う。この前処理は、4日連続して行った。5日目に、試験しようとする有効成分を含有する溶液の最後の適用(25μl)をマウスに行い、その2時間後に、このように前処理した耳に水腫を生じさせる目的でアラキドン酸を適用した(アラキドン酸4重量%を含有するTHF/メタノール溶液25μl)。アラキドン酸溶液の適用の1時間後と2時間後に、耳の厚さを計測することにより水腫反応を測定した。この結果を、活性成分を含有しないアセトン溶液のみで前処理(上記と同様の条件)した他方の耳で観察される水腫(コントロールもしくは参照用の耳及び水腫)に対する水腫の抑制%(1時間後及び2時間後)として表した。得られた結果を以下の表に纏めた。

処理	量	抑制	
		1 時間後	2 時間後
メトロニダゾール、単独	2 %	20	36
クリンダマイシン、単独	2 %	(ni)	(ni)
メトロニダゾール + クリンダマイシン	2 % + 2 %	46	63

(ni) : 統計的に顕著な抑制が全く見られなかった。

上記の結果によって、クリンダマイシン単独では、それ自体著しい作用を全く示さないのに対して、一方では、局所経路による処理の場合のメトロニダゾール単独での優れた抗炎症作用が、他方では、同様の処理における [メトロニダゾール + クリンダマイシン] 混合物が備えている著しい抗炎症作用が示される。

(実施例 2)

局所の使用のためのゲルの形態で与えられる、本発明による具体的な製剤例をここに例示する。

・メトロニダゾール	0.75g
・リン酸クリンダマイシン	1.18g
・カルボボル980 (Goodrich)	0.6g
・ポリエチレングリコール400	3g
・水酸化ナトリウム	全体をpH5 とする量
・保存料	適量
・脱塩水	全体を100gとする量

(実施例 3)

局所の使用のためのクリーム形態で与えられる、本発明による具体的な製剤例をここに例示する。

・メトロニダゾール	0.75g	*
-----------	-------	---

\*・メチル=グルコース=セスキステアレート

・ステアリルアルコール	1g
・流動パラフィン	0.5g
・ポリエチレングリコール400	6g
・EO20molでポリオキシエチレン化したメチル=グルコースセスキステアレート	2g
・カルボボル981 (Goodrich)	5g
・グリセリン	0.4g
・リン酸クリンダマイシン	7g
・シクロメチコン	1.18g
・水酸化ナトリウム	4g
・保存料	全体をpH5 とする量
・脱塩水	適量
	全体を100gとする量

フロントページの続き

(72)発明者 アレ、 ジョージアン  
フランス国 06600 アンティーブ シ  
ユマン ドゥ ラ シュケッテ 300 "  
レ ヴェルジュール ドゥ ヴェル コ  
ンスタンス"

(72)発明者 ブクリエ、 マルティエヌ  
フランス国 06560 ヴェルボヌ アレ  
ブラクミニエール 66 " リル ヴェ  
ルト"

(56)参考文献 特表 平1-503061 (JP, A)  
特表 平2-503004 (JP, A)  
米国特許4957918 (US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)  
A61K 31/415  
CA (STN)