

第 27 号

出典：公表特許公報 三共（株） 1999,12 提供
メトロニダゾール単剤外用剤もしくはメトロニダゾールと
クリンダマイシン単剤外用剤との相乗混合物とする

抗炎症作用：抗搔痒作用など

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-500700

(43) 公表日 平成10年(1998) 1月20日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 K 31/415	ADA	9454-4C	A 6 1 K 31/415
31/71	ABE	9551-4C	31/71
C 0 7 D 233/94		9551-4C	C 0 7 D 233/94
C 0 7 H 15/04		8615-4C	C 0 7 H 15/04

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平8-503697
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995) 6月20日
 (85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 1月6日
 (86) 国際出願番号 PCT/FR 95/00819
 (87) 国際公開番号 WO 96/01117
 (87) 国際公開日 平成8年(1996) 1月18日
 (31) 優先権主張番号 94/08350
 (32) 優先日 1994年7月6日
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, BR, CA, FI, H U, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, US

(71) 出願人 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)
 フランス国 06560 ヴァルボンヌ ルー
 ト デ ルシオール 635 ソフィア ア
 ンティボリス
 (72) 発明者 ツェルニールースキ, 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
 (74) 代理人 弁理士 志賀 正武 (外2名)

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との相乗混合物を主成分とする
 薬剤

(57) 【要約】

本発明は、局所経路による抗炎症処理を目的とする製薬
 用組成物、特に皮膚科用組成物の製造のための有効成分
 としての、メトロニダゾール、より好ましくはメトロニ
 ダゾールとクリンダマイシンとの混合物の使用に關す
 る。

三共(株)特許部 提供 (平成11年12月)

【特許請求の範囲】

1. 抗炎症処理を目的とする製薬組成物の製造におけるメトロニダゾールの使用。
2. 局所の使用のための組成物であることを特徴とする請求項1に記載の使用。
3. 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請求項1または2に記載の使用。
4. 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3に記載の使用。
5. [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3または4に記載の使用。
6. メトロニダゾールが、製薬組成物の全重量の0.01～5重量%を占めることを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載の使用。
7. 該製薬組成物が、皮膚科用組成物であることを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の使用。
8. 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7に記載の使用。
9. 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8に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

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を
主成分とする薬剤

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ざ瘡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、むしろ、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-エイコサテトライノイック酸及び5,8,11-エイコサトリイ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、UV-A及びUV-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。

むしろ、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、該製剤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、メトロニダゾール及び[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(2×25 μ l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(25 μ l)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25 μ l)。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=セスキステアラート	1g
・ステアリルアルコール	0.5g
・流動パラフィン	6g
・ポリエチレングリコール400	2g
・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=ステアラート	5g
・カルボボール981 (Goodrich)	0.4g
・グリセリン	7g
・リン酸クリンダマイシン	1.18g
・シクロメチコーン	4g
・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

[國際調查報告]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/FR 95/00819

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/71		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
D. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,88 06888 (CURATEK PHARMACEUTICALS, INC.) 22 September 1988 see abstract --- --- ---	1,2
X	US,A,4 837 378 (CURATEK PHARMACEUTICALS, INC.) 6 June 1989 see abstract --- ---	1,2
X	US,A,4 957 918 (LEONARD BLOOM; MARVIN S. TOWNSEND) 18 September 1990 see abstract --- ---	1,2
X	J INFECT DIS,, VOL. 133, NO. 3. 1976 321-328, BUSCH D F et al 'ACTIVITY OF COMBINATIONS OF ANTI MICROBIAL AGENTS AGAINST BACTEROIDES-FRAGILIS' see abstract --- ---	3
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/>
Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 26 September 1995		Date of mailing of the international search report 6. 10. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/FR 95/00819

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PEDIATR INFECT DIS J (UNITED STATES), MAR 1987, VOL. 6, NO. 3, PAGE(S) 332-5, Brook I 'Synergistic combinations of antimicrobial agents against anaerobic bacteria.' see abstract ---	3
X	DRUGS UNDER EXPERIMENTAL AND CLINICAL RESEARCH, vol.VIII, no.3, 1982 pages 227 - 229 GARCIA-RODRIGUEZ, J. A. ET AL. 'Synergic effect of metaonidazole with other drugs against bacteroides of the fragilis group' see abstract -----	3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 95/00819

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8806888	22-09-88	AU-B- 610495	23-05-91
		AU-A- 7233787	10-10-88
		EP-A, B 0305380	08-03-89
		FI-C- 88582	10-06-93
		KR-B- 9503919	20-04-95
		NO-B- 175883	19-09-94
US-A-4837378	06-06-89	AU-B- 3043289	11-08-89
		CA-A- 1297029	10-03-92
		DE-D- 68914365	11-05-94
		DE-T- 68914365	11-08-94
		EP-A- 0355152	28-02-90
		JP-T- 2503004	20-09-90
		WO-A- 8906537	27-07-89
US-A-4957918	18-09-90	NONE	

フロントページの続き

- (72)発明者 アレ, ジョジアン
フランス国 06600 アンティーブ シュ
マン ドゥ ラ シュケッテ 300 " レ
ヴェルジュール ドゥ ヴァル コンス
タンス"
- (72)発明者 ブクリエ, マルティーン
フランス国 06560 ヴァルボヌ アレ
ブラクミニエール 66 " リル ヴェル
ト"