

第 2 8 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の効果

抗炎症作用・抗鎮痛作用・抗搔痒作用など

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11)特許番号

第2714464号

(45)発行日 平成10年(1998)2月16日

(24)登録日 平成9年(1997)10月31日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	31/415		A 6 1 K 31/415	
	9/06		9/06	G
	47/18		47/18	N
	47/32		47/32	F

請求項の数 8 (全 12 頁)

(21)出願番号	特願平1-501968	(73)特許権者	999999999 ガルデルマ エスアー スイス国 6330 シヤム ジンザースト ラーセ 47
(86) (22)出願日	平成1年(1989)1月12日	(72)発明者	ボーグマン ロバート ジェイ アメリカ合衆国 イリノイ州 60060 マンデライン ヴィクトリア ロード 1735
(65)公表番号	特表平2-503004	(74)代理人	弁理士 中村 稔 (外6名)
(43)公表日	平成2年(1990)9月20日	審査官	岡部 義恵
(86)国際出願番号	P C T / U S 8 9 / 0 0 1 1 6		
(87)国際公開番号	W O 8 9 / 0 6 5 3 7		
(87)国際公開日	平成1年(1989)7月27日		
(31)優先権主張番号	1 4 4 , 2 5 2		
(32)優先日	1988年1月15日		
(33)優先権主張国	米国 (U S)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 局所メトロニダゾール製剤

1

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】0.75重量%のメトロニダゾール；
0.6重量%の、遊離のカルボキシル基を有するゲル化された親水性で水分散性のポリマー；
0.08重量%のメチルバラベン；
0.02重量%のプロピルバラベン；
0.05重量%のエチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム；及び
メトロニダゾールの溶媒としての水を含有する、局所投与によって皮膚疾患を治療するために用いられるゲル形の組成物。

【請求項2】上記皮膚疾患が酒さである請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項3】上記皮膚疾患が尋常性座瘡である請求の範囲第2項記載の組成物。

2

【請求項4】上記皮膚疾患がステロイド座瘡、集簇性座瘡、結節性嚢腫性座瘡、口周囲の皮膚炎、及び脂漏性皮膚炎からなる群から選ばれた皮膚疾患である請求の範囲第1項記載の組成物。

【請求項5】0.75重量%のメトロニダゾール；
0.6重量%の、遊離のカルボキシル基を有し分子量が1,250,000~4,000,000ダルトンの範囲のゲル化された親水性で水分散性のポリマー；
0.08重量%のメチルバラベン；
0.02重量%のプロピルバラベン；
0.05重量%のエチレンジアミンテトラ酢酸二ナトリウム；

3重量%のプロピレングリコール；及び
メトロニダゾールの溶媒としての水を含有する、局所用途によって皮膚疾患を治療するために用いられるゲル形

の組成物。

【請求項6】上記疾患が酒さである請求の範囲第5項記載の組成物。

【請求項7】上記疾患が尋常性座瘡である請求の範囲第2項記載の組成物。

【請求項8】上記皮膚疾患がステロイド座瘡、集簇性座瘡、結節性嚢腫性座瘡、口周囲の皮膚炎、及び脂漏性皮膚炎からなる群から選ばれた皮膚疾患である請求の範囲第5項記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

本出願は、1986年1月15日に出願された米国出願第819,066号の一部継続出願である。

技術分野

本発明は、メトロニダゾール (metronidazole) を含む新規な局所組成物及びその組成物を使用して皮膚疾患を治療する方法に関する。

発明の背景

メトロニダゾール、即ち1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールは、種々の疾患を治療するのに有効であることが知られる薬剤である。例えば、その薬剤は、腔トリコモナス及び赤痢アメーバに対して直接の殺トリコモナス (trichomonacida) 1) 活性及び殺アメーバ活性を有し、しかもこれらの微生物寄生体により引き起される感染と戦うのに有効である。またメトロニダゾールは、酒さの如き皮膚疾患、褥瘡性潰瘍 (褥瘡または圧迫潰瘍)、静脈潰瘍、及び糖尿病性足潰瘍を含む、嫌気細菌により感染された潰瘍、及び術後セプシスの如き、その他の嫌気性感染を治療するのに有効である (経口適用及び局所適用の両方により) ことが報告されていた。また、メトロニダゾールは口周囲の皮膚炎に有効であることが報告されていた。

上記の薬剤の経口投与が或種の疾患の治療に使用されていたが、酒さの如き慢性疾患の場合にその薬剤の長期の経口投与は或種の望ましくない副作用を伴うことがあり、全ての器官系を必要のないのに高い薬剤濃度にさらす。全身性の抗生物質治療に関連する公知の問題は、胃腸不耐性及び膣炎を含む。かくし、局所組成物は一般に皮膚科学的な適用に好ましい。例えば、“酒さに関して提案された実際的なアドバイス (Practical Advice Offered On Rosacea)” ダーマトロジーニュース (Dermatology News) (1985年4月) を参照のこと。

皮膚疾患への適用のための局所組成物を製剤化する場合、主薬物質ビヒクルの薬剤の熱力学的活性、即ちビヒクルに対する薬剤の親和性、ビヒクルから薬剤の放出速度、皮膚の種類及び状態、及び成分の感作及び刺激潜在性の如き異なる特徴が、局所皮膚科学的製薬の治療有効性に影響し得る因子である。無傷の角質層を有する無疾患の皮膚の場合、細胞膜により調節された薬剤の浸透が起こる。それ故、ビヒクル中の薬剤の高い熱力学的活性が望ましく、即ち薬剤がビヒクルに対し低い親和性を有

し、それ故細胞膜浸透の速い速度を表し表皮細胞膜を横切る薬剤の移動を促進する。疾患のある皮膚の場合、ビヒクルからの薬剤の放出速度が一般に患者の細胞中への浸透に関して律速的である。それ故、薬剤を溶解し、かつ低い拡散抵抗性を有するビヒクルが好ましい。一般に、ビヒクル中の薬剤濃度、ひいては飽和度は、最大の生物学的利用能のために局所放出を最適化する時に重要な製剤因子であると考えられる。

以前に酒さ性座瘡と称された酒さは、主として鼻、頬、及び額の部位に於いて紅斑、丘疹、膿疱、鼻瘤、及び毛細血管拡張を含む徴候を再発して、主として成人を冒す慢性の皮膚疾患である。酒さ、その他の座瘡様の症状、及び或種の皮膚炎に於いて、局所治療組成物が非疾患領域及び疾患領域の両方に通常適用される。それ故、治療は疾患組織に軽減効果を有し、かつ非疾患組織への影響の拡大を防止する予防効果を有することが望ましい。従って、これらの望ましい効果を得るために好ましいビヒクル、ひいては組成物は、高い熱力学的活性で、しかもビヒクルからの速い放出速度でもってメトロニダゾールを含むべきである。メトロニダゾールの水性組成物は、上記の基準を満たすようである。しかしながら、水及び幾つかのその他の溶媒中のメトロニダゾールの低い溶解性は、水性組成物の調製を妨げる。これは水性のメトロニダゾール組成物よりむしろ油系のメトロニダゾール組成物の開発をもたらした。

これらの現行の局所組成物は、一般にメトロニダゾールが油相中に溶解される、クリーム (水中油エマルジョン) または軟膏 (石油ゼリー系組成物) である。組成物中に使用される油、或種の表面活性剤及び乳化剤、及び/またはその他の成分は、面皰斑形成性 (comedogenic)、座瘡形成性及び/または皮膚刺激性であることがわかった。フルトン (Fulton) 著、Amer. Acad. of Dermatology 10巻、1号、96~105頁 (1984年1月) を参照のこと。従って、このような組成物で処置された患者は、皮膚の刺激、不快な乾燥、及び“刺痛”感覚または“灼熱”感覚を含む皮膚問題をしばしば経験する。加えて、薬剤は一般にこのような製剤の油相中に溶解または分散され、これは細胞膜を横断する薬剤移動の妨害のため薬剤の特異的な活性を減少する。“1%のメトロニダゾールクリームによる酒さの治療、二重盲検試験”ニールセン (Nielsen)、P. 著、British J. of Dermatology 108巻、327~332頁 (1983年) を参照のこと。

かくして、現行の組成物の問題点を解消する、局所に適用に適した、メトロニダゾールを含む皮膚科学的な製剤に対する要望がある。このような皮膚科学的な製剤は酒さ及び口周囲の皮膚炎を含む或種の皮膚炎の如き皮膚疾患を治療するのに有用である。本発明はこのような製剤を提供する。

発明の要約

50 本発明に従って、局所適用のための水性ゲル組成物

は、(a)治療に有効な量のメトロナゾール、(b)上記の組成物をゲル化するのに有効な量の水分散性ポリカルボキシル化ビニルポリマー、及び(c)メトロナゾールの水性溶媒を含む。このような組成物は、従来技術の油系組成物に較べてメトロナゾールの比較的高い特異的な活性を与え、しかもメトロナゾールの増大された生物学的利用能を与える、単一相の水性ゲルである。本発明の組成物は実質的に非面皰斑形成性(non-comedogenic)で非刺激性の成分から構成され、かくして皮膚疾患の治療に於いて従来技術の製剤の使用に

関連する問題を解消する。本発明のゲル形組成物は、含まれた薬剤の“プーリング(pooling)”及び“ランニング(running)”。例えば皮膚科学的なクリーム製剤に時々生じるような顔面クリーム中へのプーリングを最小にする。生じる局所過剰量のクリームは、問題のある紅斑または刺痛の原因となることがある。本発明のゲル形組成物は、薬剤がクリームとして、あるいは水性溶液中で適用された場合に一般に予想されるよりも、一層の適用の制御及び治療すべき領域上の薬剤の均一な分布の一層良好な維持を与える。

ゲルはメトロナゾールの“持続放出”系として有利に作用し、ここで薬剤は所定期間にわたって持続される最小の治療有効量で、あるいはその量よりもわずかに多い量で細胞に放出される。ピヒクルからの薬剤放出のこの方式は、皮膚への適用直後に必要な治療量よりも非常に多い量で薬剤を放出し、その後治療に有効でない量に著しく減少するようなピヒクルよりも好ましい。本発明の水性ゲル組成物は持続放出系として作用するが、一方従来技術の製剤は所定期間にわたって比較的に一定な治療有効量で持続された薬剤放出を一般に与えない。

従って、一つの特徴に於いて、本発明は、酒さ、その他の座瘡様の症状、例えば異常性座瘡、ステロイド座瘡、集簇性座瘡、もしくは結節性嚢腫性座瘡、または或種の皮膚炎、例えば口周囲の皮膚炎もしくは脂漏性皮膚炎の如き、皮膚疾患に冒された人間の予防処置または治療処置のための方法を提供する。

本発明の多くのその他の利点及び特徴は、以下の本発明の好ましい態様の説明、実施例、図面及び請求の範囲から容易に明らかになる。

図面の簡単な説明

開示の一部を形成する図面に於いて、第1図は60分の期間にわたってのゲル組成物(0.75重量%のメトロナゾール；プロピレングリコールを含む；pH約5.8)からのメトロナゾールの試験管内放出を示すグラフである。試験1のデータ点は(○)で示され、試験2については(●)で示され、試験3については(×)で示される。

第2図は、第1図に示された三つの試験に関するメトロナゾールの平均の放出を示すグラフである。

第3図は、60分の期間にわたっての組成物(0.75重量%のメトロナゾール；プロピレングリコールを含まな

い；pH約5.8)の別のゲル組成物からのメトロナゾールの試験管内放出を示すグラフである。試験1に関するデータ点は(○)により示され、試験2については(●)により示され、試験3については(×)により示される。

第4図は、第3図に示された三つの試験に関するメトロナゾールの平均の放出を示すグラフである。

第5図は、60分の期間にわたってのクリーム組成物(1.0重量%のメトロナゾール；pH約3.2)からのメトロナゾールの試験管内放出を示すグラフである。試験1に関するデータ点は(○)により示され、試験2については(●)により示され、試験3については(×)により示される。

第6図は、第5図に示された三つの試験に関するメトロナゾールの平均の放出を示すグラフである。

第7図は、60分の期間にわたってのメトロナゾールの平均の試験管内放出を示すグラフである。ゲル組成物(0.75重量%のメトロナゾールを含むプロピレングリコール；pH約5.8)に関するデータ点は(○)により示され、別のゲル組成物(0.75重量%のメトロナゾール；プロピレングリコールを含まない；pH約5.8)については(×)により示され、クリーム組成物(1.0重量%のメトロナゾール；pH約3.2)については(●)により示される。

好ましい態様の説明

本発明は多くの異なる形態の態様が可能であるが、本発明の好ましい態様が図面に示され、詳細に説明される。しかしながら、本明細書の開示は本発明の原理の例示として考えられるべきであり、本発明を示された態様に限定することを意図するものではない。

薬剤1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾール及びその種々の誘導体は、本明細書中に参考として含まれるジャコブ(Jacob)らの米国特許第2,944,061号に記載されている。

本明細書及び請求の範囲中に使用される“メトロナゾール”という用語は、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-メチル-5-ニトロイミダゾールだけでなく、本明細書に記載されたゲル組成物中に可溶化され、しかも局所適用時に治療活性を有する、メトロナゾールの類似体及び誘導体を含むことを意味する。

薬剤が単一相の水性ゲル中に可溶化される、メトロナゾールの実質的に油を含まない水性組成物が開示される。皮膚疾患の治療に於けるこのような水性組成物の総合的な利点が上記され、以下に更に詳細に示される。

メトロナゾールは、治療に有効な量で組成物中に使用される。メトロナゾールの実際の濃度は、治療される疾患の性質及び程度並びに薬剤が治療目的または予防目的のいずれで投与されるかに応じて変化し得る。組成物は、組成物の合計重量を基準として少なくとも約0.1重量%のメトロナゾールを含むことが有利である。メ

トロニダゾールは、組成物の合計重量を基準として約0.25重量%～約1.0重量%、更に好ましくは約0.75重量%の量で存在することが好ましい。

本発明の組成物に於いて、メトロニダゾールは高分子量のポリカルボキシル化ビニルポリマーの水性溶液中に溶解される。このポリマーは、メトロニダゾール及び水と混合される時に組成物に望ましい粘稠なゲル化コンシステンシーを与える。ゲル組成物は、組成物の合計重量を基準として少なくとも約95重量%の水を有し、しかもメトロニダゾールの有効な局所放出及び生物学的利用能

10 に関して必要な程度のメトロニダゾール濃度、ひいては熱力学的活性を有する。また、本発明のゲル組成物は前記のような必要な治療活性を有する。

本発明の組成物を配合するのに有用なゲル形成性ポリマーは、親水性及び水分散性であり、遊離カルボキシル基及び比較的高い塩基結合能力を有し、かつ塩基で中和された時に実質的に一様のコンシステンシーのゲルを形成する、如何なる好適なポリマーであってもよい。本発明の組成物に使用するのに好ましいポリマーは、水分散性のポリカルボキシル化ビニルポリマーである。ポリ

20 クリル酸ポリマーが本発明の目的に特に好ましい。ポリマーの分子量は約1,250,000～約4,000,000の範囲であることが望ましい。好適なポリクリル酸ポリマーは、商品名カーボポール (Carbopol) 934、940及び941として、B.F.グッドリッチ (Goodrich) (オハイオ州シンシナティ市) より市販されるポリクリル酸ポリマーの如き、ポリアルケニルポリエーテルで軽く架橋されたポリクリル酸ポリマーを含むが、これらに限定されない。カーボポール940 (商標) が、本発明の実施に使用する

30 のに特に好ましいポリマーである。

上記のポリマーは、組成物のゲル化を生じ、かつ局所製剤に所望の粘稠なコンシステンシーを与えるのに十分な量で存在する。メトロニダゾール組成物は、組成物の合計重量を基準として約0.2重量%～約7.0重量%のポリマー、好ましくは約0.5重量%～約1.5重量%、最も好ましくは約0.6重量%のポリマーを含むことが有利である。

これらのポリマーの水性溶液は、塩基で中和される時にゲルを生成する。カーボポール (商標) の如きポリマーのゲル化を促進するのに使用された水溶性塩基は、アンモニア、NaOHの水性溶液の如き無機塩基及び有機アミン、例えばメチルアミン及びエチルアミンの如きアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、アルカノールアミン、ジアルカノールアミン、等を含む。本発明の組成物の有効成分、即ちメトロニダゾールは、水性溶液中の酸性ポリマーを所望の程度に部分中和し、かつゲル化を促進するのに充分塩基性である。

必要により、組成物は“浸透増強剤”即ち患者の皮膚または組織中への活性薬剤の浸透を促進する薬剤を更に含んでもよい。このような浸透増強剤はジメチルスルホ

キシド (DMSOと称される) 及びプロピレングリコール (後者が好ましい) を含むが、これらに限定されない。組成物は、組成物の合計重量を基準として約1.0重量%～約50重量%、好ましくは約2重量%～約5重量%、更に好ましくは約3重量%の上記の浸透増強剤を含むことが有利である。

防腐剤が、貯蔵中の組成物中の酵母及びカビの如き微生物の成長を抑制するのに有効な量で組成物中に必要により混入されてもよい。如何なる通常の防腐剤が使用されてもよく、パラベン類が好ましい。メチルパラベンとプロピルパラベンとの混合物が防腐剤として特に有効であることがわかった。組成物は、組成物の合計重量を基準として約0.08重量%のメチルパラベン及び約0.02重量%のプロピルパラベンを含むことが最も好ましい。

エチレンジアミンテトラ酢酸 (EDTAと称される) またはその塩の一つが、皮膚科学的製剤に普通添加され、必要により本発明の組成物中に混入されてもよい。EDTAは製剤中に存在し得る或種の金属をキレート化し、これは或る患者が金属不純物を含む製剤に薬害反応をするので有用である。また、EDTAは低いpH値、例えば約3.5～約5.4のpH値を有する組成物中で経時的に起こり得る、組成物の望ましくない“褐変”を抑制する。本発明の製剤は、必要により組成物の合計重量を基準として約0.01重量%～約0.1重量%、好ましくは約0.05重量%のEDTAを更に含むことが有利である。

本発明の製剤の最終pH値は、生理学的に適合し得る範囲内で変化してもよい。最終pH値は、生理学的に適合し得る、即ち生理組織に有害でない酸性pH値であることが有利である。そのpH値は、好ましくは約3～約6.9、最も好ましくは約4～5である。水性溶液のpH値を調節する、あらゆる好適な方法が使用し得る。水酸化ナトリウム (NaOH) が組成物に添加されて最終pH値を所望の水準にすることが有利である。本発明のゲル組成物は、好ましい範囲内で一層酸性のpH値よりも中性に近い低いpH値で一層粘稠であり、即ち粘度はゲル中のポリマーが例えばNaOHで一層大きい程度に中和されるにつれて増大する。

上記の諸成分は、所望のコンシステンシー及びpH値の一相の水性ゲル中に溶解され均一に分散されたメトロニダゾールを含む組成物を生じるような、あらゆる順序及び方法で合わされてもよい。本発明の組成物を調製する一つの好適な方法はポリマーの水性溶液 (“パートA”と称される) の調製を伴う。この溶液は蒸留水中にポリマーを含むことが有利である。メトロニダゾールを含む “パートB”が調製される。パートAとパートBの混合は組成物のゲル化をもたらす。任意の浸透増強剤及び一種以上の防腐剤は、パートB中に含まれることが好ましい。EDTAを製剤に添加しようとする場合には、それはパートA中に含まれることが好ましい。ついで、pH値が、例えばNaOHの添加により所望の水準に調節し得る。

50 得られる均質ゲルは、非面皰斑形成性、非座瘡形成

性で非刺激性の成分を利用して、膜を横切る増大された拡散及びビヒクルからの放出によるメトロナゾールの一層高い特異的な活性（これは一層少ない量のメトロナゾールを使用して一層大きな治療効果をもたらす）；及びメトロナゾールの望ましくないブリーディング及び伸展（spreading）を防止する望ましいコンシステンシーを含む、上記の有利な性質を有する。また、薬剤の溶解性を促進するために或種の皮膚科学的製剤に見られる、高濃度の皮膚乾燥性成分（例えば、アルコール及びアセトン）が避けられる。高濃度のこのような成分は患者の皮膚を過度に乾燥することがあり、望ましくない皮むけ（flaking）及び不快感を生じる。

本発明のメトロナゾール組成物の治療効果が、以下の実施例に示される。これらの実施例は、本発明の範囲を限定するよりむしろ本発明を説明することが意図される。メトロナゾールの有効性に悪影響を与えない組成物の変化が当業者に明らかであり、本発明の範囲内にある。例えば、得られる組成物が望ましい性質、例えば上記の非面皰斑形成性、高い特異的な活性、等を保持する限り、着色剤、日焼け止め、等の如き付加的な成分が組成物中に含まれてもよい。

実施例1

本発明の組成物の30kgのバッチを、以下のようにして調製した。カーボボール940（商標）180g（組成物の最終重量の0.6重量%）を、エチレンジアミンテトラ酢酸（EDTA）二ナトリウム二水和物15gを含む蒸留水16.5ℓに溶解した。十分な量の10重量%の水酸化ナトリウム（NaOH）溶液を添加してpH値を約5にした。この水性ポリマー溶液を“パートA”と称した。プロピレングリコール900g（組成物の最終重量の3重量%）、メチルパラベン24g（組成物の最終重量の0.08重量%）及びプロピルパラベン6.0g（組成物の最終重量の0.02重量%）を混合することにより、“パートB”を調製した。この混合物を、50°Cに保たれた蒸留水11.4ℓ中に分散されたメトロナゾール225gに添加した。ついでパートA及びパートBを充分混合し、組成物のゲル化が生じた。ついで、冷たいNaOHの水性溶液を使用して最終pH値を5.25に調節した。ついで蒸留水を添加して所望の30kgの最終重量を得た。NaOH及び水を充分混合して粘稠なゲルにした。

無秩序の、二重盲検の、偽薬対照の（placebo contro 40 lled）臨床試験を行なって、酒さの治療に於ける実施例1で調製された水性のメトロナゾールを含むゲル組成物の陽性の臨床的な効力を示した。この試験は酒さの前処置を受けなかった患者並びに通常の方法により治療された患者を含んだ。患者は、処置を受けているとすれば、この試験の開始の少なくとも21日前に処理をやめた。夫々の患者は顔の一面でゲル組成物中のメトロナゾールを受け、顔の他の面でメトロナゾールを含まないゲル組成物（偽薬対照）を受けた。従って、この試験では、夫々の患者はそれ自体の対照として役目を果し

た。

処置の有効性を、下記の表に示された時点で、六つの異なるカテゴリ、即ち炎症性病変（丘疹及び膿疱）、紅斑、刺痛、灼熱痛、かゆみ、及び乾燥の減少で評価した。

データを下記の表に示す。

表I-Aは、活性剤処置（即ちメトロナゾール処置）面及び偽薬処置面に関し基線値から炎症性病変（丘疹及び膿疱）の減少率（%）を示す。炎症性病変は活性剤処置面に関して46.7%から59.9%に次第に減少されたが、一方偽薬処置面は悪化を示した。メトロナゾール処置面対偽薬処置面に関し、薬剤処置の終了時に炎症性病変に82.6%の差があった。

表I-Bは、活性剤処置面及び偽薬処置面に関する平均の紅斑値を示す。統計上の有意差は、基線値として比較した時に、活性剤面に関して往診2、3、4及び5で見られ、偽薬面に感心て往診3及び4で見られた。活性剤面の値及び偽薬面の値は、往診3、4及び5で互いに有意に差があった。紅斑の減少に於ける相伴う改良が、処置面及び偽薬面に同じ時点で見られた。

表II-A、II-B、II-C及びII-Dは、局所寛容性データに於いて予期しない著しい改良を示す。このデータは、薬剤処置または偽薬処置の前及びその間の患者の顔の夫々の面に於ける刺痛、灼熱痛、かゆみ及び乾燥の患者の主観的評価を表わす。そのデータは、疾患のこれらの関連した併発症の患者の認知に於ける著しい（統計上非常に有意な）改良があったことを示す。両方の面は同じ程度に改善され、即ち統計上の有意差が見られないので、改良は明らかにゲル組成物そのものに由来する。

表II-Aは活性剤処置面及び偽薬処置面に関する平均の刺痛スコアを示す。統計上の有意差は、基線値と比較した時に、活性剤面及び偽薬面の両方に関し往診3、4及び5で見られた。活性剤面の値及び偽薬面の値は互いに有意な差がなかった。

表II-Bは、活性剤処置面及び偽薬処置面に関する平均の灼熱痛スコアを示す。統計上の有意差は、基線値と比較した時に活性剤面及び偽薬面の両方に関して全ての往診（2、3、4、5）で見られた。活性剤面の値及び偽薬面の値は、互いに有意な差がなかった。

表II-Cは、活性剤処置面及び偽薬処置面に関する平均のかゆみスコアを示す。統計上の有意差は、基線値と比較した時に、活性剤面及び偽薬面の両方に関し全ての往診（2、3、4、5）で見られた。活性剤面の値及び偽薬面の値は、互いに有意な差がなかった。

表II-Dは、活性剤処置面及び偽薬処置面に関する平均の乾燥スコアを示す。統計上の有意差は、基線値と比較した時に、活性剤面に関して往診3、4及び5で見られ、偽薬面に関して往診4及び5で見られた。活性剤面の値及び偽薬面の値は、互いに有意な差がなかった。

このデータは、酒さの処置に関してゲル組成物中のメ

11
トロナゾールの有効性を確かめ、またゲル組成物の特
異な治療効果を示す。 *

表 I - A

炎症性病変

(20人の被験者からの効力データ)

	投薬中			投薬中止
	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
活性剤 (基線からの 減少率(%))	46.7	55.1	59.9	41.6

10

*

表 I - B

紅斑

(20人の被験者からの効力データ)

	投薬中				投薬中止
	往診1 基線	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
活性剤 (平均値)	2.10	1.55****	1.05***	1.05***	1.15***
偽薬 (平均値)	2.10	1.90	1.55***	1.55***	1.70
3=重度 2=中間 1=軽度 0=不在					
*** 基線値と較べてp<0.01					
活性剤対偽薬の有意差 (p値)	なし	なし	p<0.02	p<0.02	p<0.02

表 II - A

刺痛

(20人の被験者からの局所寛容性データ)

	投薬中				投薬中止
	往診1 基線	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
活性剤 (平均値)	0.70	0.25	0.15**	0.00***	0.00***
偽薬 (平均値)	0.65	0.30	0.15*	0.20*	0.05***
3=重度 2=中間 1=軽度 0=不在					
* 基線値と較べてp<0.05 ** 基線値と較べてp<0.02 *** 基線値と較べてp<0.01					
活性剤対偽薬の有意差 (p値)	なし	なし	なし	なし	なし

	投薬中			投薬中止
	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
偽薬 (基線からの 減少率(%))	-22.5	-4.2	-22.7	-46.8
差 (活性剤-偽 薬の差(%))	69.2	59.3	82.6	88.4

表 II - B

灼熱痛

(20人の被験者からの局所寛容性データ)

	投薬中				投薬中止
	往診1 基線	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
活性剤 (平均値)	1.25	0.30**	0.10***	0.05***	0.05***
偽薬 (平均値)	1.05	0.30***	0.05***	0.10***	0.05***
3=重度 2=中間 1=軽度 0=不在					
** 基線値と較べて $p < 0.02$ *** 基線値と較べて $p < 0.01$					
活性剤対偽薬の有意差 (p値)	なし	なし	なし	なし	なし

表 II - C

かゆみ

(20人の被験者からの局所寛容性データ)

	投薬中				投薬中止
	往診1 基線	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
活性剤 (平均値)	1.45	0.55**	0.15***	0.20***	0.10***
偽薬 (平均値)	1.40	0.70***	0.25***	0.20***	0.15***
3=重度 2=中間 1=軽度 0=不在					
*** 基線値と較べて $p < 0.01$					
活性剤対偽薬の有意差 (p値)	なし	なし	なし	なし	なし

表 II - D
 乾 燥
 (20人の被験者からの局所寛容性データ)

	投薬中				投薬中止
	往診1 基線	往診2 3~5週	往診3 6~8週	往診4 9~11週	往診5 12~17週
活性剤 (平均値)	1.45	0.85	0.50***	0.25***	0.25***
偽薬 (平均値)	1.40	0.85	0.75	0.20***	0.45***
3=重度 2=中間 1=軽度 0=不在					
*** 基線値に較べてp<0.01					
活性剤対偽薬の有意差 (p値)	なし	なし	なし	なし	なし

以下の実験操作を使用して種々の局所組成物からメトロニダゾールの試験管内放出特性の差を測定するため検討した。

メトロニダゾールゲルまたはクリームを、丸い5.2cmのプレキシガラス(Plexiglass)(商標)基材の上に置かれたプレキシガラステンプレートによりつくられた約1mmの深さの浅い容器の中に入れた。組成物が入れられたテンプレートの直径は3.0cmであった。12,000~14,000の分子量カットオフを有するスペクトラポール(Spectrapor)(商標)膜(スペクトラム・メディカル・インダストリーズ・インコーポレーション(Spectrum Medical Industries, Inc.)(カリフォルニア州 ロサンジェルス市90054)から入手できる)の片で覆った。その膜は5.5のpH値を有する緩衝液中で浸軟されていた。容器を形成するテンプレートと大きさが同じである第二テンプレートを使用して膜をその場所に保持した。テンプレ

ートを4個のナイロンねじで固定し、それによりホルダーを形成した。5.5のpH値を有する酢酸塩緩衝液400cm³を丸底溶解フラスコ(ハンソン・リサーチ・コーポレーション(Hanson Research Corporation)(カリフォルニア州ノースリッジ市、91324)から入手できる)に入れ、溶液の温度を32°Cに平衡した。固体のハロゲン化炭化水素ポリマーで被覆された攪拌機を、膜表面より2.54cm高い位置に下げた。溶液を50r.p.m.で攪拌した。5cm³の試料を5分、10分、15分、20分、30分、40分及び60分で取り出した。試料の容量を夫々の時間で新しい溶液で置換した。試料を分光光度計(型式8450A、ヒューレット・パッカード(Hewlett-Packard)(カリフォルニア州パロ・アルト市94303))で319nmで分析した。ベールの法則プロットを用いて吸光度を濃度に変換した後、夫々の時点で放出されたメトロニダゾールの合計mc数を、次式により計算した。

$$\text{放出されたメトロニダゾール (mg)} = \frac{[\text{濃度} (\mu\text{mg/cc})] \times [400]}{[1000 \mu\text{g/mg}]}$$

検討された追加の組成物を下記の表IIIに示す。これらの組成物は上記の実施例1に記載されたのと実質的に同じ方法で調製された。

表 III
組成物(重量%)

成分	C1	C2	C3
メトロニダゾール	0.75	0.75	1.00
プロピレングリコール	3.00	—	—
ポリアクリル酸ポリマー ¹	0.60	0.60	—
メチルパラベン	0.08	0.08	—
プロピルパラベン	0.02	0.02	—
EDTA二ナトリウム	0.05	0.05	—
セチラン	—	—	5.00

成分	C1	C2	C3
セチルアルコール	—	—	15.00
ラウリル硫酸ナトリウム	—	—	1.50
40 乳酸	—	—	1.50
水(全体で右に示した量にするのに充分な量)	100.00	100.00	100.00

1 B.F.グッドリッチ・カンパニーからのカーボボール940、市販のポリアクリル酸ポリマー

C1、ゲル組成物(0.75重量%のメトロニダゾール;pH値約5.8)からのメトロニダゾールの放出に関する三つの試験からのデータを表IVに示し、第1図にプロットする。第1図に於いて、試験1は(○)で示され、試験2は(●)で示され、試験3は(×)で示される。三つの

試験の平均データを表VIIに示し、第2図にプロットする。軟膏ベースからの薬剤の放出に関する伝統的な線形プロットは、時間の平方根に対して放出量をプロットすることにより得られる。

表 IV
C1からのメトロナダゾールの放出 (mg)

時間(分)	試験 1	試験 2	試験 3
0	0	0	0
5	1.37	1.26	1.33
10	2.09	2.14	2.14
15	2.96	2.86	2.86
20	3.54	3.47	3.44
30	4.50	4.54	4.38
40	5.19	5.34	5.10
60	6.16	6.53	6.09

C2、即ち別のゲル組成物 (0.75重量%のメトロナダゾール; プロピレングリコールを含まない; pH値約5.8) からのメトロナダゾールの放出に関する三つの試験からのデータを表Vに示し、第3図にプロットする。第3図に於いて、試験1は(○)で示され、試験2は(●)で示され、試験3は(×)で示される。三つの試験の平均データを表VII中に示し、第4図にプロットする。再度、軟膏ベースからの薬剤の放出に関する伝統的な線形プロットは、時間の平方根に対して放出量をプロットすることにより得られる。

表 V
C2からのメトロナダゾールの放出 (mg)

時間(分)	試験 1	試験 2	試験 3
0	0	0	0
5	1.21	1.27	1.39
10	2.02	2.18	2.29
15	2.70	2.95	3.04
20	3.29	3.89	3.67
30	4.30	4.62	4.75
40	5.02	5.32	5.57
60	6.15	6.41	6.69

C3、即ちクリーム組成物 (1.0重量%メトロナダゾール; pH値約3.2) からのメトロナダゾールの放出に関する三つの試験からのデータを表VIに示し、第5図にプロットする。第5図に於いて、試験1は(○)で示され、試験2は(●)で示され、試験3は(×)で示される。三つの試験に関する平均データを表VII中に示し、第6図にプロットする。再度、軟膏ベースからの薬剤の放出に関する伝統的な線形プロットは、時間の平方根に対して放出量をプロットすることにより得られる。

表 VI

C3からのメトロナダゾールの放出 (mg)

時間(分)	試験 1	試験 2	試験 3
0	0	0	0
5	0.56	0.42	0.46
10	0.78	0.67	0.66
15	0.94	0.85	0.82
20	1.09	0.98	—
30	1.32	1.25	1.29
40	1.53	1.54	1.63
60	1.94	1.82	1.69

表 VII

メトロナダゾールの平均放出 (mg)

時間(分)	C1	C2	C3
0	0	0	0
5	1.32±0.06	1.29±0.09	0.48±0.07
10	2.12±0.03	2.16±0.14	0.70±0.07
15	2.89±0.06	2.90±0.18	0.87±0.06
20	3.48±0.05	3.62±0.30	1.04±0.08
30	4.47±0.08	4.56±0.23	1.29±0.04
40	5.21±0.12	5.30±0.28	1.57±0.06
60	6.26±0.24	6.42±0.27	1.82±0.13

表VIII及び第7図は、比較の目的で、C1(○)、C2(×)及びC3(●)から放出された平均のメトロナダゾールを示す。プロットの傾斜の大きな差は、ゲル組成物、即ちC1及びC2の放出速度がクリーム、即ちC3からの放出速度の約3.7倍であることを示す。

表 VIII

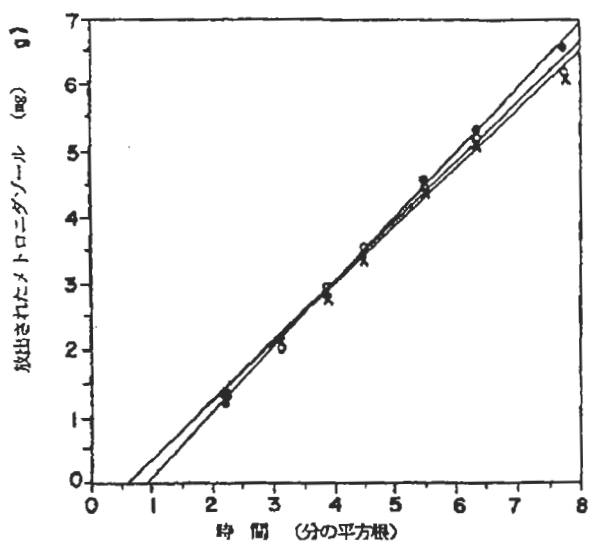
三つの組成物の放出速度(傾斜)の比較

組成物	放出速度 (mg/分 ^(1/2))
C1	0.9166±0.0492
C2	0.9465±0.0349
C3	0.2505±0.0071

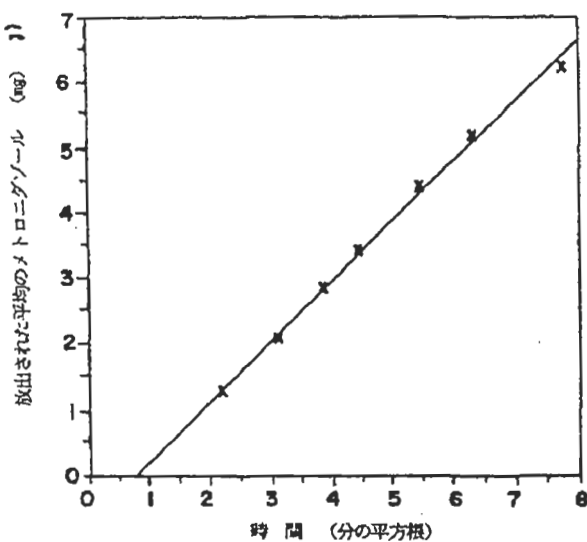
プロピレングリコールを含み、または含まないゲル製剤からのメトロナダゾールの試験管内放出は、クリーム製剤C3からのメトロナダゾールの試験管内放出よりも夫々3.66倍又は3.78倍速い。

以上の明細書は、例示として意図され、限定とみなされるべきではない。本発明の精神及び範囲内にある、その他の変化が可能であり、それ自体当業者に容易に思いつかれる。

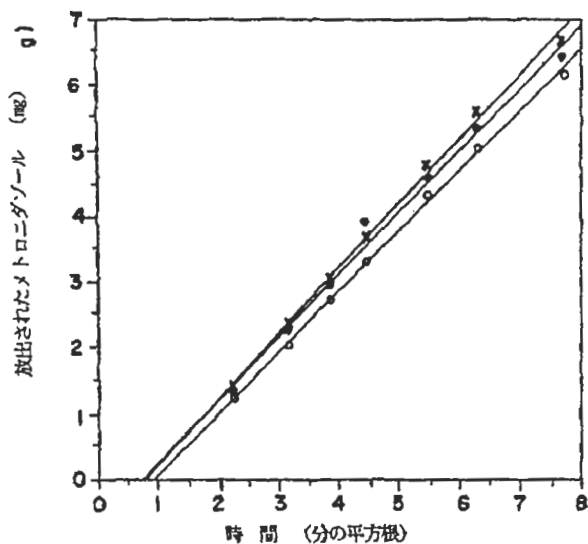
【第1図】



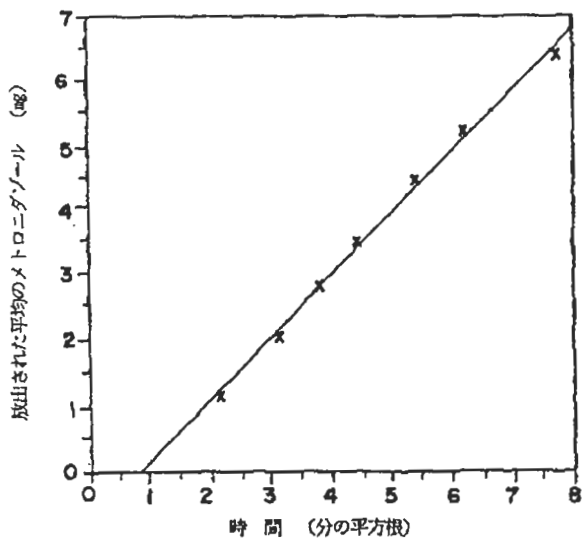
【第2図】



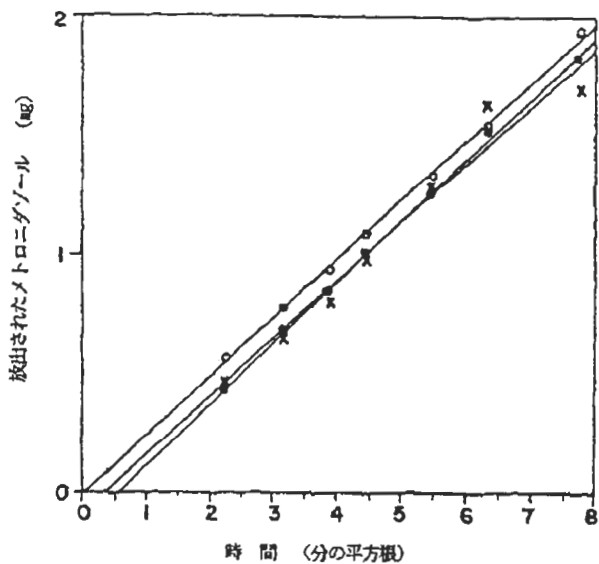
【第3図】



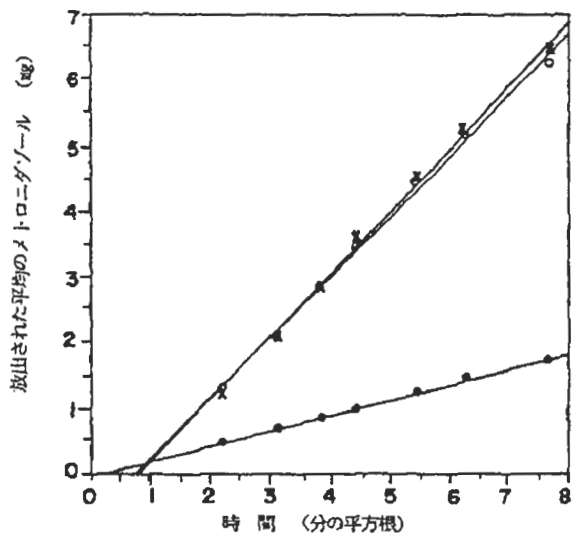
【第4図】



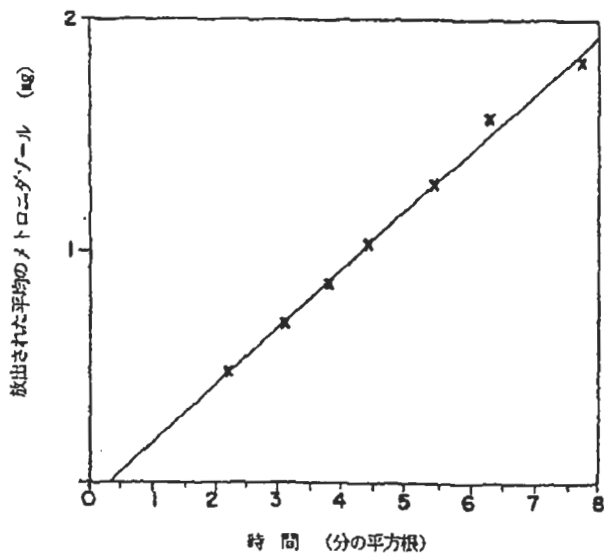
【第5図】



【第7図】



【第6図】



フロントページの続き

- (56)参考文献 特開 昭62-252725 (J P, A)
特開 昭59-108713 (J P, A)
特開 昭59-70613 (J P, A)
特開 昭56-161323 (J P, A)
特開 昭61-36219 (J P, A)
特表 平1-503061 (J P, A)
井口定男編「新製剤開発システム総合
技術-基剤・添加物篇」(昭60-7-
12) R & D プランニング P. 442-
452, 504-505