

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-535635

(P2005-535635A)

(43) 公表日 平成17年11月24日(2005. 11. 24)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/06	A 6 1 K	9/06	4 C O 7 6
A 6 1 K	9/02	A 6 1 K	9/02	
A 6 1 K	9/107	A 6 1 K	9/107	
A 6 1 K	9/70	A 6 1 K	9/70	4 O 1
A 6 1 K	47/20	A 6 1 K	47/20	
		審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号	特願2004-517161 (P2004-517161)	(71) 出願人	505000099	
(86) (22) 出願日	平成15年6月21日 (2003. 6. 21)		ホールデン ディベロプメント リミテッ	
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月25日 (2005. 2. 25)		ド	
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/003467		イギリス国領 ヴァージン諸島 トートラ	
(87) 国際公開番号	W02004/002444		、ロード タウン、ピー. オー. ボックス	
(87) 国際公開日	平成16年1月8日 (2004. 1. 8)		1 4 6、トライデント チャンバーズ (	
(31) 優先権主張番号	102 28 680.9		番地なし)	
(32) 優先日	平成14年6月27日 (2002. 6. 27)	(74) 代理人	100102842	
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 葛和 清司	
(81) 指定国	EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), AU, BR, CA, CN, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, US, ZA	(72) 発明者	ランドシャフト, ユバル, シムハ	
			イスラエル国 4 8 5 7 0 ロシュ ハー	
			イン、ジヴァット タル、エトログ スト	
			リート 5	
		F ターム (参考)	4C076 AA01 AA06 AA09 AA12 AA17	
			AA72 AA95 BB31 CC05 CC21	
			DD55 DD61 DD63 DD70 FF68	

(54) 【発明の名称】 経皮的組成物用プラットフォーム (P T F)

## (57) 【要約】

治療的に活性化化合物および/または栄養素の経皮投与のためのプラットフォームとして用いることができる組成物であって、(a) 少なくとも1つの治療的に活性化化合物および/または少なくとも1つの栄養素、ならびに(b) 非油性エマルジョンを含む、前記組成物。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

治療的に活性な化合物および / または栄養素の、経皮投与のための組成物であって、  
( a ) 少なくとも 1 つの治療的に活性な化合物、および / または少なくとも 1 つの栄養素、ならびに、

( b ) 非油性エマルジョン、

を含む、前記組成物。

**【請求項 2】**

治療的に活性な化合物または栄養素が、イオン化合物であることを特徴とする、請求項 1 に記載の経皮投与のための組成物。

10

**【請求項 3】**

イオン化合物が、金属イオンであることを特徴とする、請求項 2 に記載の経皮投与のための組成物。

**【請求項 4】**

治療的に活性な化合物が、ポリペプチドであることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

**【請求項 5】**

ポリペプチドが、7000 kDa までの分子量を有することを特徴とする、請求項 4 に記載の組成物。

**【請求項 6】**

治療的に活性な化合物が、ヒト、畜産動物または家畜の処置に用いる抗寄生虫剤、抗蠕虫薬または抗生物質であることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

20

**【請求項 7】**

非油性エマルジョンが、レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールの混合物であることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 8】**

非油性エマルジョンに対して、レシチンが 2 ~ 15 % ( w / v ) の量で、胆汁酸塩が 2 ~ 15 % ( w / v ) の量で、およびコレステロールが 2 ~ 15 % ( w / v ) の量で存在することを特徴とする、請求項 7 に記載の組成物。

**【請求項 9】**

レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールの重量比が、2 : 1 : 1 であることを特徴とする、請求項 7 または 8 に記載の組成物。

30

**【請求項 10】**

レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールの合計量が、非油性エマルジョンの 6 ~ 30 % ( w / v ) であることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 11】**

組成物が、有機硫黄化合物をさらに含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の組成物。

**【請求項 12】**

非油性エマルジョンに対して、有機硫黄化合物が 2 ~ 30 % ( w / v ) の量で、好ましくは 4 ~ 25 % ( w / v ) の量で存在することを特徴とする、請求項 11 に記載の組成物。

40

**【請求項 13】**

有機硫黄化合物が、ジメチルスルホキシド、メチルスルホニルメタン、2,3-ジメチルスルホラン、2,4-ジメチルスルホランおよびラウリル硫酸ナトリウムを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 11 または 12 に記載の組成物。

**【請求項 14】**

活性な物質、好ましくは栄養素および / または医薬の経皮投与のための、クリーム、ジェル、ローション、座薬、軟膏、パッチ ( TTS ) の製造のための、請求項 1 ~ 13 のいずれかに記載の組成物の使用。

50

## 【請求項 15】

活性な物質、好ましくは栄養素および／または医薬の経皮投与のための、請求項 1～13 のいずれかに記載の組成物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、小さな分子、イオン化合物およびポリペプチドの皮膚の透過を許容する組成物に関し、また、医薬、治療的に活性な剤および／または栄養剤の経皮的送達により、ヒトおよび動物における特定の状態および疾患の処置に用いることのできる医薬の製造のための、それら組成物の使用に関する。

10

## 【0002】

よく知られているように、皮膚を通して下の血管に吸収される薬学的に活性な成分の経皮的送達は、経口的または他の非経口的な従来の投与形態に対して、治療範囲の制御可能な血漿中レベルを提供し、同時に治療用量が不足または過剰となることを避けるという利点を有する。従って、経皮的薬物送達は、医薬の投与の便利で信頼できる形態である。

## 【0003】

経皮的送達は、慢性疾患の患者に特に有益である。多くのかかる患者は、不愉快な症状を繰り返し引き起こす医薬を 1 日数用量要求する処方計画に従うことに困難を見出している。彼らは、より回数の少ない投与、場合によっては週に 1、2 回の投与のみを必要とし、また副作用を減少させる、経皮システムによる投与の場合には、同じ薬物でもより許容しやすと感じる。

20

## 【0004】

経皮的送達は、多くのサークルにおいて、「未来の送達システム」と呼ばれている。最近の 2、3 年、医学研究者は、多くの栄養素が経口的手段より皮膚（身体最大の器官）を経由してより効果的に送達されることを認識してきた。多くの栄養素は経口摂取された場合は効果的に吸収されないが、これは、胃酸が栄養素を破壊し、および／または肝臓がそれらを廃棄するからである。経皮的送達では、経口摂取の場合の 5 % 未満と比較して、殆どのホルモンの 90 % 以上が吸収される。

## 【0005】

経皮的薬物送達のさらなる利点は、消化管および門脈系が回避されることにある。そのため、経口投与形態の医薬剤の高用量を必要とする、初回通過効果を考慮する必要がない。医薬剤のかかる高用量は、しばしば、望ましくない副作用を伴う血漿中ピーク値の原因となる。

30

## 【0006】

経皮的適用により、より広い範囲の薬物および天然物質を治療用途に用いることが可能となり、特に、ホルモンなどの、身体において短い半減期を有する薬物が使用可能となる。かかる物質は、他の通常の投与形態では、1 日に何度も摂取する必要がある。連続的な経皮的送達は、投与の実際的な方法を提供し、身体の特有の分泌パターンを模倣した投与方法を提供する。

## 【0007】

まとめると、経皮的薬物送達は、「伝統的な」経路と比べて、次のような利点を有する：

40

- ・ 消化器による吸収の必要性を回避する。
- ・ 初回通過効果を回避する。
- ・ 1 回の適用により複数の療法を許容する。
- ・ 短い半減期を有する薬物の活性を延長する。
- ・ 多くの場合、薬物の効果を迅速に終了させる能力を提供する。
- ・ 救急の場合に、処方を迅速に識別できる。

## 【0008】

経皮的に送達可能な、典型的な全身的活性剤（systemically active agent）は、十分

50

な効力を有する治療剤であり、従って皮膚を通して十分な量を血流に送達され、所望の治療効果をもたらすことができる。一般に、これらにはすべての主要な治療分野における治療剤が含まれる。医薬剤の経皮的送達による特定の状態および疾患の処置における、主要な制限事項は、医薬が皮膚を通して吸収される能力があるかどうかである。多くの既知の医薬は、皮膚から吸収不可能であるか、または治療目的には不十分な速度で吸収される。特に、イオン化合物または大きなポリペプチドの経皮的送達は、未だに成功裏に実現されていない。

#### 【 0 0 0 9 】

ポリペプチドおよびイオンを皮膚を通して送達するための試みには、かなりの研究努力が投じられている。示唆された解決方法の多くは複雑で高価な方法を含む。最近の概説では、これらの研究の多くについて「脂質ベース送達システム」と呼ばれる簡単な方法に重点を置いて要約している。Foldvari, M. et al., Biotechnol. Appl. Biochem., 30: 129-137 (1999)参照のこと。

10

#### 【 0 0 1 0 】

幾つかの経皮的治療用デバイスが存在しており、市場に出されているが、それらは全て、「小さな」分子量の薬物および非イオン化合物用の製品として存在する。イオン化合物または大きなポリペプチドの送達のための経皮的治療用デバイスは未だ存在していない。

従って、本発明の主要な目的は、分子および薬物、特にポリペプチドおよび/またはイオン化合物の、改善された経皮的送達を提供する医薬製造のための組成物を提供することである。

20

#### 【 0 0 1 1 】

驚くべきことには、非油性エマルジョンが、例えば小さな分子、イオン化合物およびポリペプチドホルモンを含む群から選択できる活性成分が皮膚を迅速に透過して血管へ到達するのを可能にすることが、見出された。

非油性エマルジョンの利点は、イオン化合物（例えば第一イオン）および、7000ダルトンまでの分子量を有するポリペプチド、例えばインスリンが、皮膚を透過するようにできることである。非油性エマルジョンのさらなる利点は、活性成分が非常に迅速に循環系へと吸収されることである。

#### 【 0 0 1 2 】

組成物の好ましい態様においては、非油性エマルジョンは、レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールの、水中における混合物を含む。

30

レシチンは、脂肪酸、グリセロール、リン酸およびコリンから形成されるグリセロリン脂質である。天然に存在するレシチンは、1, 2 - ジアシル - sn - グリセロール - 3 - リン酸の誘導体である。多数の異なるレシチンが、種々の脂肪酸残基から生成される。生物材料から抽出された場合は常に、レシチン混合物が得られる。

#### 【 0 0 1 3 】

胆汁酸塩は、1次的に胆汁中のグリシンまたはタウリンと結合した、置換コラン酸の塩である。コラン酸それ自体は、胆汁中には存在しない。

コレステロールは動物ステロールの代表的なものであり、実質的に全ての生物中に見出される。

40

#### 【 0 0 1 4 】

非油性エマルジョンの成分である、レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールの各々は、非油性エマルジョンに対して2 ~ 15% (w/v) の量で存在するのが好ましい。混合物の成分が重量比で2 : 1 : 1 (レシチン : 胆汁酸塩 : コレステロール) の割合で存在するのが、特に好ましい。

レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールの合計量が、非油性エマルジョンの6 ~ 30% (w/v) を占めるのが好ましい。

#### 【 0 0 1 5 】

好ましい態様において、治療的に活性な化合物および/または栄養素の経皮投与のための組成物は、有機硫黄化合物をさらに含む。

50

有機硫黄化合物は、好ましくは、非油性エマルジョンに対して2～30% (w/v) の量で、より好ましくは% (w/v) の量で存在する。

【0016】

有機硫黄化合物は、ジメチルスルホキシド、メチルスルホニルメタン (MSM)、2, 3 - ジメチルスルホランおよび2, 4 - ジメチルスルホランおよびラウリル硫酸ナトリウムを含む群から選択されるのが好ましく、ここでMSMが特に好ましい。

米国特許第6,183,758号には、2つの別々の溶液の組合せを含む皮膚吸収性クリームが開示されている。第1の溶液は水、MSMおよび尿素からなる。他の溶液は、プロピレングリコールおよび医薬または分子有機化合物、例えばステロイド、アルカロイドもしくは栄養素を含む。

10

【0017】

本発明による、活性な化合物の経皮投与のための組成物は、普遍的な用途を有し、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID)、例えばイブプロフェンなどの分子および薬物の経皮的送達のための医薬の製造用のプラットフォームとして作用することができる。本組成物は、特に、7000ダルトンまでの分子量のポリペプチドおよび/またはイオン化合物の透過を支援するのに、特に適している。

【0018】

本発明の組成物を利用し、皮膚を通して投与可能なポリペプチドの例は、インスリン、グルカゴン、カルシトニンおよび種々の他のペプチドホルモンである。

ペプチドおよびタンパク質薬物の、腸、舌下、鼻および肺の吸収性の膜を通した、また経皮的透過を通した輸送については、Verhoef, J. C., J. Drug Metab. Pharmacokinet., 15 (2): 83-93 (1990)を参照のこと。

20

本発明の組成物を利用し、皮膚を通して投与可能なイオン化合物の例は、フマル酸第一鉄、硫酸第一鉄、グルタミン酸第一鉄、カルシウム、亜鉛および種々の他のイオンである。

【0019】

特にインスリンは、米国における死亡原因の第4位となる重篤な病態である糖尿病の処置に非常に重要である。適切でないインスリン分泌またはインスリンの欠如による糖尿病は、広く蔓延している。インスリンの注射または注入によるこの疾患の処置 (特に重篤な状態のもの) は、主として皮下経路を介しており、少ない頻度において静脈内または筋肉内経路を介する。これらの投与方法の欠点は、一旦投与されると取り除けないことであり、例えば低血糖または他の副作用の場合においても取り除けない。インスリン依存型糖尿病における死亡の7%までが低血糖のためであることに注意するのは重要である。皮下へのインスリン置換療法は数え切れない命を救っているにもかかわらず、最近数年間に、この非生理的インスリン投与は、糖尿病に関連する心血管系および神経系の合併症を防ぐには最適とは言えないことが明らかになっている。

30

【0020】

従って、インスリンを (さらに言えば他のプロテインおよびポリペプチドを) 経皮的に投与することは、経皮パッチであれば、患者に副作用が起きた場合には迅速に取り除くことができる点において、大きな利点を有する。さらに、経皮投与は、例えばインスリンの場合に広く臨床的に用いられている、毎日の注射の処方などに比べて、薬物投与のより便利でユーザーに優しい方法である。経皮的または他の経路によるインスリンの投与についての広範囲にわたる研究は、今日までのところ、実用的で簡単な臨床上的使用をもたらすには至っていない。

40

【0021】

皮膚を通したインスリンの送達については、文献において、種々の技法が試験され、記載されている。例えば、中性の水溶性インスリンバス内に浸されたヘアレスマウスで試験された、超音波振動技術については、Tachibana, K. et al., J. Pharm. Pharmacol., 43 (4): 270-1 (1991)を参照のこと。ウサギまたは糖尿病のラットの処置における、インスリンの種々のエマルジョンの使用については、Shichiri, M. et al., in Diabetologia,

50

10: 317-21 (1974)およびDiabetes, 24: 971 (1975)に記載されている。レシチン小胞 (lecithin vesicle) をキャリアとしたマウスにおけるインスリンの経皮的送達については、近年、Guo, J. et al., Drug Deliv., 7 (2): 113-116 (2000)に記載された。他にも多くの例があり、いずれも現在までのところ実用的な解決法には至っていないが、開示されている文献に記載されている。

【0022】

添付の図面を参照し、本発明のPTFが、医薬を患者の皮膚を通して投与する安全で効率的な方法であることを示す。特に本発明のPTFは、イオン化合物およびペプチドホルモンを、患者の皮膚を通して迅速に投与することを可能にする。

【0023】

本発明のPTFの有効性、安全性および普遍的な応用性について、例を用いて説明する。これらの例は、どのような意味においても本発明を限定するものではないことが理解されるべきである。

【0024】

例1

新規なPTFのパッチを、非油性エマルジョン、MSMおよびインスリン（配合I）を含む本発明のエマルジョンに浸した。パッチを、健康なボランティアに対し、そのブドウ糖ベースライン値を確立した後適用した。ブドウ糖ベースライン値は約102mg/dl (mg%)と決定された。続いて、約30分毎に血糖値を測定した。図1は、血中ブドウ糖濃度が5~8%低下したことを示す。

【0025】

血中ブドウ糖濃度のかかるゆっくりした低下は、内因性インスリンの合成および分泌を低下させるフィードバック機構のためであると考えられる。この結果は、本発明の、非油性エマルジョンを用いたインスリンの経皮的適用の、安全性の質を示すものであり、なぜならば、本発明の経皮的組成物プラットフォームに基づくインスリンパッチの不注意な使用からは、低血糖が起こりそうではないからである。

【0026】

例2

特定の非油性エマルジョン（配合I）中のインスリンを含むPTFは、正常で健康な被験者に適用された場合、血糖値に主要な効果を示さなかった（例1）。本発明の経皮的組成物プラットフォームの有効性を示すために、75gの糖を負荷した健康な別の被験者でさらに試験した。健康なボランティアのブドウ糖ベースライン値を確立した後、この被験者に対し、水に溶解した75gの糖を負荷した。血糖値を続く2時間監視した。同じ被験者による他の実験において、少なくとも1週間の間において、配合Iによるエマルジョンに浸したPTFパッチを半時間適用し（図2）、次にこの被験者に、水に溶かした同じ量の糖75gを与えた。

【0027】

図2に示すように、経時的なブドウ糖濃度についての曲線下面積（ここでベースライン値を100%としている）は、インスリンパッチを適用した後の糖負荷に対しては、対照における糖負荷後の面積より約50%小さくなった。

【0028】

例3

例2と同様の実験を、同じ健康な被験者において繰り返したが、ただし、MSMを非油性エマルジョンから取り除いた（図2、配合II）。パッチは、レシチン、胆汁酸塩およびコレステロールからなりインスリンを含む非油性エマルジョンに浸し、被験者に適用した。ほぼ1時間後に、被験者には水に溶解した75gの糖を負荷した。血糖値を1時間半監視した。PTFパッチを取り外し、この時点において、被験者は自身のベースライン値と比べて約20%低血糖であった。図2が示すように、経時的なブドウ糖濃度についての曲線下面積は配合Iのそれと同様であり、対照における糖負荷に対する曲線下面積より大幅に小さかった。この特定のケースにおいては、MSMを含まない非油性エマルジョンは

10

20

30

40

50

、M S Mを含むものと殆ど同じ程度良好に作用した。

【0029】

例 4

P T F パッチを、非油性エマルジョン、M S Mおよびインスリン（配合 I）を含む本発明のエマルジョンに浸した。該パッチを、2 型糖尿病の被験者であって、ビッグアニド薬剤（塩酸メトホルミン、850 mg t.i.d.）およびスルホニル尿素薬（レパグリミド (repaglinide)、2 mg t.i.d.）による定期的な処置を受けているが、インスリン治療は受けていない該被験者に適用した。試験日の朝、被験者は薬物を摂取せず、約 184 mg / d l のベースラインブドウ糖濃度から開始した。パッチ適用後の 3 時間の間、ブドウ糖濃度は次第に 23 % 低下した（図 3 参照）。この時点で P T F パッチを取り除いた。次の 1 時間、さらに 3 % の血中ブドウ糖の低下が観察されたが、これは、皮膚におけるインスリンの蓄積のためである可能性がある。しかし、1 時間後およびいくらかの食物を摂取した後、ブドウ糖レベルは再び上昇して開始時の高いレベルとなった。この段階で、被験者は通常の薬物による処置を再開した。

10

これらの実験データは、インスリンの経皮投与における P T F の明白な有効性を示している。

【0030】

例 5

2 つの実験において、2 つの異なる場合において、他の 2 型糖尿病被験者を、非油性エマルジョン、M S Mおよびインスリンを含む本発明のエマルジョンに浸した P T F のパッチの長期適用により丸 1 日処置した。該被験者は、スルホニル尿素薬（グリベンクラミド、5 mg b.i.d.）による定期的な処置を受けているが、インスリン治療は受けていなかった。試験日に、被験者は薬を摂取せず、240 ~ 260 mg / d l の範囲のベースラインブドウ糖レベルからスタートした。パッチ適用の 4 ~ 8 時間後に、被験者のブドウ糖レベルは正常範囲となった（図 4 参照）。各実験の後、パッチによる処置の 1 日後、被験者は通常の薬物療法で約 150 mg / d l のブドウ糖レベルを報告した。

20

【0031】

例 6

ペプチドの皮膚の透過を引き起こすことにおける、本発明の非油性エマルジョンの普遍性を他の例によって示す。グルカゴンは、高レベルにおいて解糖を抑制し糖新生を刺激することが知られている、3.5 kDa のペプチドである。グルカゴンは、肝臓、腎臓および血漿において盛んに分解されるので、その半減期は 3 ~ 6 分である。グルカゴンの皮膚透過を示すため、以下の実験を健康なボランティアにおいて実施した。2 つの異なる場合において、時刻ゼロ（糖負荷の時刻）を基準とした血漿中ブドウ糖のパーセント変化を、75 g の糖負荷の後に同じボランティアにおいて、グルカゴン P T F の適用が有る場合（糖負荷の 45 分前に適用）と無い場合で監視した。パッチの適用により、ブドウ糖濃度の低下する時間が大幅に延長され、ブドウ糖濃度はパッチを取り除くと急速に低下した（図 5 参照）。

30

【0032】

例 7

本発明の P T F 中の非油性エマルジョンは、以下の例に見られるように、イオンの皮膚の透過を強化するのに特に有効である。

40

鉄のバイオアベイラビリティおよびその経口投与の副作用は、継続的な関心の的であり、例えば、Thorand B., et al., Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health, 24 (4): 624-30 (1993) を参照されたい。鉄の投与については、特に子ウシにおいて試験されており、例えば、Geisser, P. et al., Arzneimittelforschung, 41 (1): 32-37 (1991) を参照されたい。

【0033】

新規な P T F のパッチを、非油性エマルジョン、M S Mおよび硫酸第一鉄を含む本発明のエマルジョン（塩濃度は 10 ~ 20 % の範囲に調節すべき）に浸した。パッチは、血漿

50

中第一鉄濃度が  $245 \mu\text{g}/\text{dl}$  である3頭の子ウシの耳に適用した。3.5時間後、血漿中第一鉄濃度は  $410 \mu\text{g}/\text{dl}$  に達した(図6参照)。血漿中第一鉄濃度は、パッチの除去の後急速に低下した(適用の4.6時間後)。

【0034】

例8

PTFは明らかにまた、小さな分子および薬物の皮膚の透過を誘導する能力を有する。NSAIDイブプロフェンは、他の多数の薬物と同様、その経皮的バイオアベイラビリティについて試験されており、例えば、Kleinbloesem, C. H., et al., *Arzneimittelforschung*, 45 (10): 1117-21 (1995)を参照されたい。

【0035】

イブプロフェン塩化物を含む非油性エマルジョンを有する新規なPTFのパッドを、3匹のウサギの皮膚に適用した(図7参照)。

血漿中のレベルを好ましい治療濃度(約  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ )に調節することは、経皮パッチにおいてよく行われているように、混合物中のイブプロフェン濃度および/またはパッチのサイズを変えることにより簡単に実施できる。

【0036】

例9

ヒトのカルシトニン、32アミノ酸のペプチドホルモン(MW: 3,527)であり、甲状腺のC細胞において合成される。カルシトニン(特にサケのカルシトニン、MW: 3,432)は、高カルシウム血症、ページェット病および骨粗しょう症を含む幾つかの疾患に対する効果的な薬物であることが認識されている。カルシトニンは、口を通して与えられた場合急速に不活性化されるため、その投与は非経口的な注射または最近では鼻腔用スプレーに頼っている。サケのカルシトニンの経皮的(主にイオン導入的)な送達については集中的な努力が注がれており、例えば、Chang, SL et al., *Intern. J. Pharmac.* 200: 107-113 (2000)を参照されたい。

【0037】

最近の数年間、閉経後の女性における骨形成の増加のための、副甲状腺ホルモン(hPTH 1-34)による毎日の低用量間欠処置の重要性が明らかになっており、例えば、Rehman, Q. et al., *Osteoporos Int.*, 14: 77-81 (2003)を参照されたい。コンプライアンスに大きく影響するこの34アミノ酸のペプチドホルモンを毎日注射することの不都合を避けるため、これの経皮的な送達が、例えばパルス的イオン導入(pulsatile iontophoresis)を用いることにより試みられており、Suzuki Y. et al., *J. Pharm. Pharmacol.* 53: 1227-1234 (2001)を参照されたい。2つのホルモン、PTHおよびカルシトニンによる、逐次療法の可能性もまた示唆された。

【0038】

新規なPTFは、骨粗しょう症の処置および予防のため、これら緊密に関連するホルモンの簡単で便利な経皮的送達を実現するための新しいアプローチを提供する。提供された方法の実現可能性を証明するために、カルシトニンの経皮的送達についての試験を子ウシにおいて開始した。

【0039】

新規なPTFおよびサケのカルシトニン600IUとプロテアーゼ阻害剤とを含むパッチを、血漿中  $163 \text{pg}/\text{ml}$  の平均カルシトニン様免疫活性値を有する3頭の子ウシの耳に適用した。他の3頭の子ウシは、対照ブラシーボパッチを用いて処置した。パッチは4時間適用した。カルシトニンパッチ適用の1時間後からパッチ除去の1時間後まで、処置を受けた子ウシの血漿中のカルシトニン免疫活性値は、ブラシーボで処置した子ウシのそれより高かった(図8参照)。さらに、カルシトニンの生理学的効果、すなわち血漿のカルシウム濃度を下げる効果も記録され(図9参照)、特に、4時間のパッチ適用後の2時間の間に顕著であった。

【0040】

例10

10

20

30

40

50



病原性の原虫または蠕虫（寄生虫 線虫、吸虫または条虫）により引き起こされる寄生虫感染症は、世界中で30億人の人々に影響を及ぼし、蠕虫病自体も20億人以上の人々に、特に熱帯地方において影響を及ぼしている。現代において人々の旅行による移動や移住が多くなっているため、以前は寄生虫の影響はないと考えられていた地理上の場所においても、寄生虫の恐れが現実のものとなっている。寄生虫はまた、家畜にも広く感染し（例えば、吸虫）、健康および経済上の重大な負担となっている。

#### 【0041】

多くの抗寄生虫剤がもともとは獣医学的使用のために開発され、そして近年になってヒトに対して適合されてきた。1例は、イベルメクチン（MW：875）であり、畜産動物（livestock）および家畜（domestic animals）に感染する線虫および節足動物（昆虫、マダニ類（tick）およびその他のダニ類（mite））による広い範囲の感染症を制御し処置するために広く用いられている、不溶性の薬物である。イベルメクチンは、ヒトの疥癬の処置にも有効であることが最近見出された。トリクラベンダゾール（TCBZ）は、獣医学の薬剤として有効に用いられる別の不溶性の薬物であるが、ヒトの感染症の処置にかなりの有用性を示した（例えば、肺吸虫症、蟯虫症等）。イベルメクチンとトリクラベンダゾールの組成物は、肝臓の吸虫（*Fasciola hepatica*）、ウシおよびヒツジにおける消化器の線虫、ならびにウシにおけるシラミに対して非常に効果的であることが示された。他の一般的な殺寄生虫薬であるエメチンは、肝臓、内臓および腸における、赤痢アメーバを含むアメーバによって引き起こされる感染症の処置に用いられる薬物である。エメチンは、苦くまたいくらか毒性のある、注射によって投与される（これは苦痛を伴うこともある）アルカロイドであり、胃粘膜および他の粘膜を刺激する。

10

20

#### 【0042】

殺寄生虫薬の経皮投与は、薬物投与の多くの困難に対する優れた解決策であり、畜産動物および家畜への使用において非常に重要な価値を有する。

経皮適用の他の重要な使用法は、抗生物質による処置の特定の場合である。幾つかの消化器の病的状態（例えば胃不全麻痺の処置のためのエリスロマイシンの使用）において、経皮的経路は、そうでなければ不安定な薬物投与に対する最適な解決策を提供することができる。

#### 【0043】

新規なPTFの、抗寄生虫剤による処置における価値を示すため、PTF中400mg/mlのTCBZの溶液を用いた。試験は、それぞれ約200kgの5頭のウシを用いて、6mlを経皮的に処置して実施した。血液試料を5日間の試験中に採取し、パッチは、最後の試料採取の約18時間前に除去した。TCBZは、血漿試料を採取し、UV検出を用いた逆相HPLCで測定した。

30

#### 【0044】

TCBZは、投与後にそのスルホキシド（TCBZ-SO）およびスルホン（TCBZ-SO<sub>2</sub>）誘導体へと迅速に代謝され、これらはゆっくりと消えていく活性代謝物である。経口投与の後、もしあったとしても非常に少量の不変の薬物が、動物の血漿中に検出される。本試験においては、経皮適用の後（図10参照）、かなりの量のTCBZがパッチ適用の3時間後、最初の試料中に検出された。薬物の濃度は72時間の間非常に一定しており、最後の試料においてのみパッチ除去の18時間後に幾分低下した。

40

#### 【0045】

TCBZ + イベルメクチンの組合せによる処置の可能性を試験するため、5頭のよく似たウシを、TCBZおよび100mg/mlのイベルメクチンの両方を含むPTFパッチによって処置した。薬物動態学的プロファイルは非常によく似ており（図10参照）、今回ではTCBZ濃度のみが約70%高かった。さらなる5頭のウシにおいて、イベルメクチンのみを用い、イベルメクチン + TCBZの混合物と比較した（図11参照）。イベルメクチンは一定して不溶性であり、非常に高い分子量を有するにもかかわらず、血漿の解析により、4日間の試験期間中、持続して安定した薬物濃度が示された。イベルメクチン + TCBZの薬物組み合わせにおいて、イベルメクチンの濃度は処置の第2日目に幾分か

50

低下したが、それ以外は、処置期間中適度に安定していた。

【 0 0 4 6 】

本発明の非油性エマルジョンは、小さな分子、イオン化合物、抗寄生虫薬、抗蠕虫薬、抗生物質および／または7000ダルトンまでの分子量のポリペプチドの、ヒトの処置および／または動物の処置用の、経皮投与のための医薬の製造を許容する、普遍的に適用可能な経皮的組成物のためのプラットフォームを提供する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 4 7 】

【図1】新規なインスリンPTFの、健康な被験者における血漿中ブドウ糖レベルに対する効果を示す図である。

10

【図2】新規なインスリンPTFの、インスリンパッチ有りおよび無しの場合の健康な被験者における、75gの糖負荷後の血漿中ブドウ糖濃度に対する効果（ベースライン値からのパーセント変化）を示す図である。

【図3】新規なインスリンPTFの急性投与の、2型糖尿病被験者の血漿中ブドウ糖レベルに対する効果を示す図である。

【図4】新規なインスリンPTFの2回の長期投与の、2型糖尿病被験者の血漿中ブドウ糖レベルに対する効果を示す図である。

【図5】新規なPTF中のグルカゴンの、健康な被験者における、75gの糖負荷後の血漿中ブドウ糖レベルに対する効果（時刻0に対するパーセント変化）を示す図である。

【図6】子ウシの耳に適用した硫酸第一鉄を含むパッチの、血漿中の第一鉄濃度に対する効果を示す図である。

20

【図7】ウサギの耳に適用したイブプロフェンを含むパッチの、血漿中のイブプロフェン濃度に対する効果を示す図である。

【図8】カルシトニンを含むPTFを有するパッチの適用後の、子ウシにおける血漿中カルシトニン濃度を示す図である（平均値 $\pm$ SEM）。

【図9】カルシトニンを含むPTFパッチの、子ウシのカルシウム濃度に対する効果を示す図である。

【図10】イベルメクチンを含むおよび含有しないPTFパッチにより処置されたウシの、血漿中のトリクラベンダゾール（TCBZ）濃度を示す図である（平均値 $\pm$ SD；N=5）。

30

【図11】トリクラベンダゾール（TCBZ）を含むおよび含有しないPTFパッチにより処置されたウシの、血漿中のイベルメクチン濃度を示す図である（平均値 $\pm$ SD；N=5）。

【図 1】

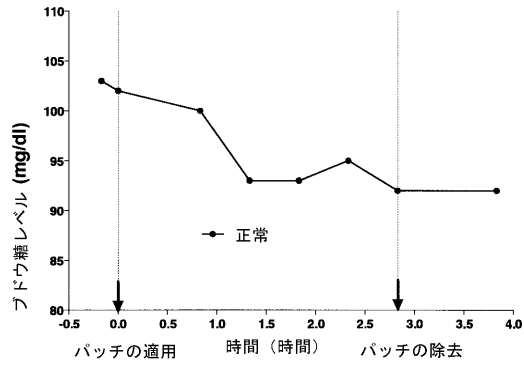


図 1

【図 3】

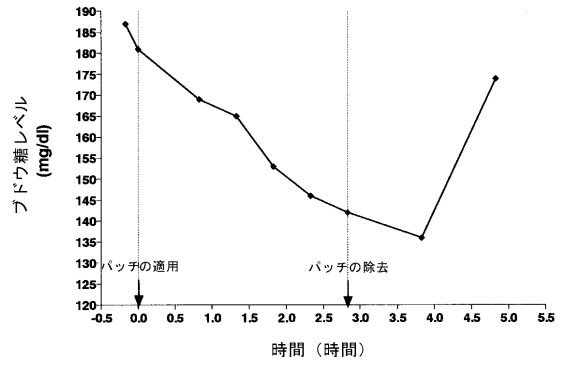


図 3

【図 2】

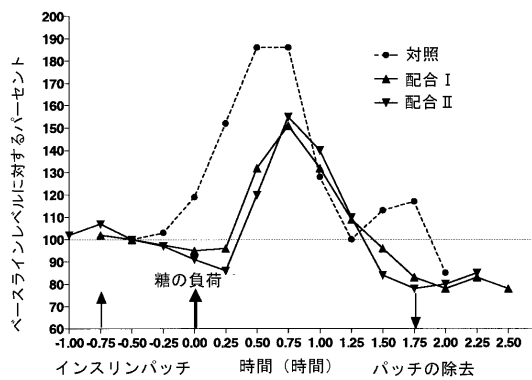


図 2

【図 4】

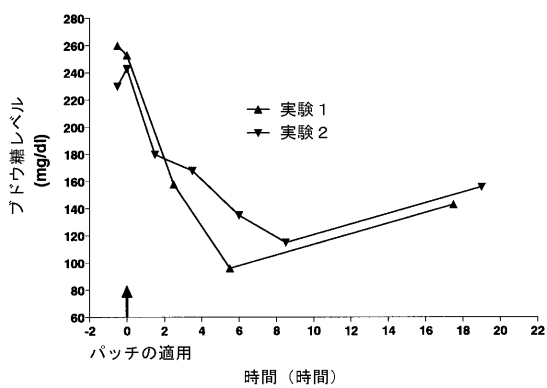


図 4

【図 5】

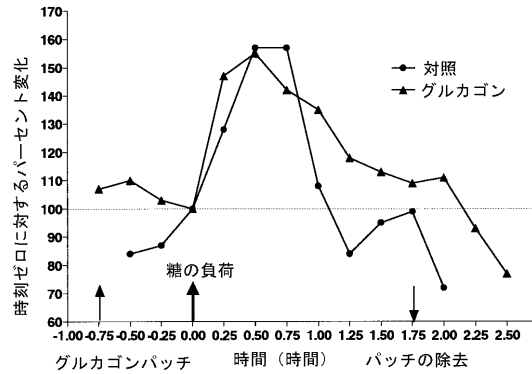


図 5

【図 6】

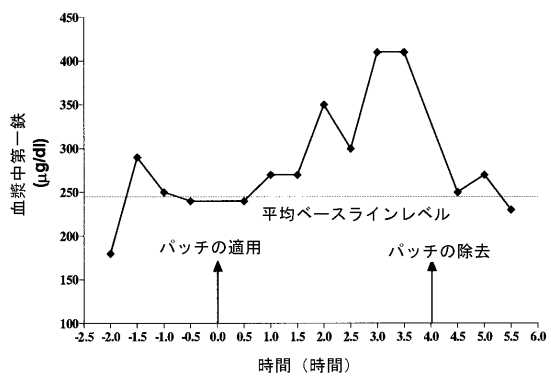
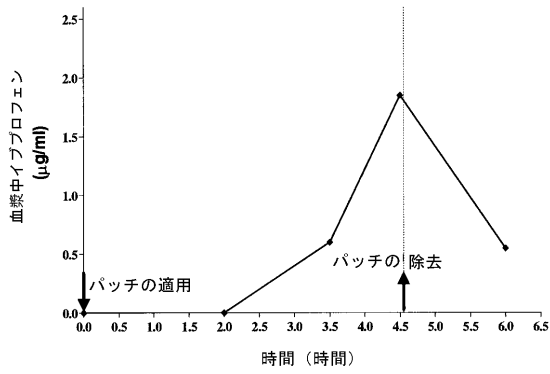
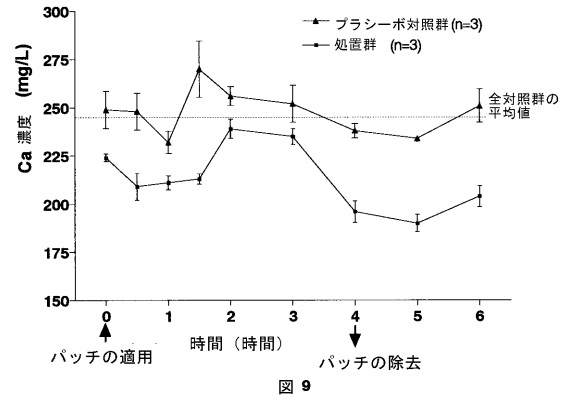


図 6

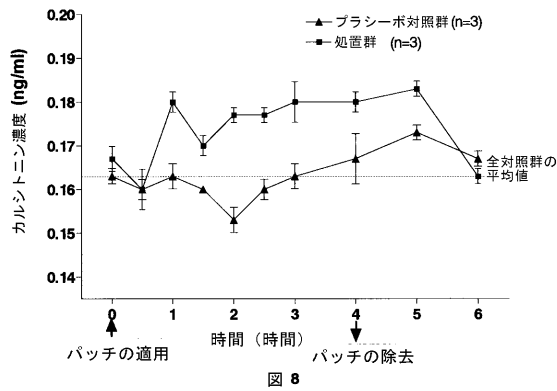
【 図 7 】



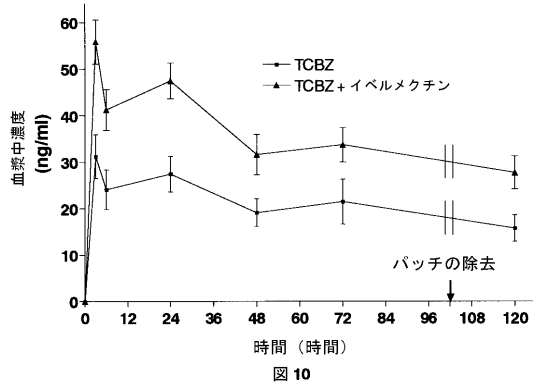
【 図 9 】



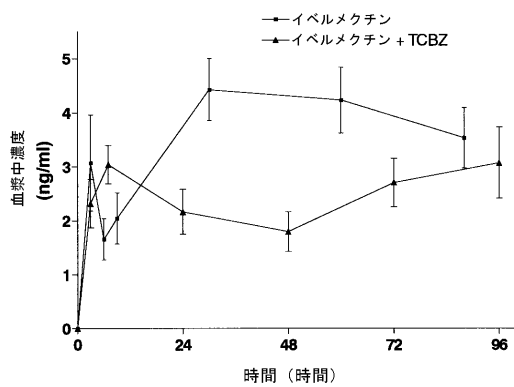
【 図 8 】



【 図 10 】



【 図 11 】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/IB 03/03467

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K9/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61N		
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) WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 744 621 A (MATSUSHITA) 27 November 1996 (1996-11-27) claims examples ---	1-15
A	EP 0 439 430 A (CIBA-GEIGY) 31 July 1991 (1991-07-31) claims examples ---	1-15
A	WO 89 04179 A (ALSO LABORATORI S.A.S., IT) 18 May 1989 (1989-05-18) claims ---	1-15
A	GB 2 206 493 A (C.I.R.D.) 11 January 1989 (1989-01-11) claims page 5, line 25 -page 6, line 16 --- -/--	1-15
<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 doubts 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		Date of mailing of the international search report
19 December 2003		30/12/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati	Application No
PCT/IB 03/03467	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 739 644 A (ADVANCE KK, JP) 30 October 1996 (1996-10-30) claims ---	1-15
A	EP 0 556 112 A (ELF) 18 August 1993 (1993-08-18) claims page 5, line 12 - line 15 examples ---	1-15
A	EP 0 429 842 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 5 June 1991 (1991-06-05) claims ---	1-15
A	EP 0 278 474 A (DRUG DELIVERY SYSTEMS) 17 August 1988 (1988-08-17) claims ---	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 158 (C-586), 17 April 1989 (1989-04-17) & JP 63 316737 A (TOYO JOZO CO LTD), 26 December 1988 (1988-12-26) abstract ---	1-15
A	US 6 183 758 B1 (K.D. SCOTT) 6 February 2001 (2001-02-06) cited in the application claims -----	1-15

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB 03/03467

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 744621 A	27-11-1996	CN 1146018 A ,B	26-03-1997
		EP 0744621 A2	27-11-1996
		JP 3173994 B2	04-06-2001
		JP 9043235 A	14-02-1997
		US RE37002 E	26-12-2000
		US 5759445 A	02-06-1998
EP 439430 A	31-07-1991	US 5073539 A	17-12-1991
		AU 6934691 A	25-07-1991
		CA 2034516 A1	23-07-1991
		EP 0439430 A2	31-07-1991
		IE 910192 A1	31-07-1991
		JP 4297417 A	21-10-1992
		PT 96532 A	15-10-1991
		ZA 9100409 A	25-09-1991
WO 8904179 A	18-05-1989	IT 1223343 B	19-09-1990
		AU 2617288 A	01-06-1989
		WO 8904179 A1	18-05-1989
GB 2206493 A	11-01-1989	FR 2616333 A1	16-12-1988
		CA 1315853 C	06-04-1993
		CH 676427 A5	31-01-1991
		IT 1219374 B	11-05-1990
EP 739644 A	30-10-1996	JP 2818771 B2	30-10-1998
		JP 8098894 A	16-04-1996
		JP 2909483 B2	23-06-1999
		JP 8164212 A	25-06-1996
		EP 0739644 A1	30-10-1996
		US 5894021 A	13-04-1999
		WO 9610439 A1	11-04-1996
EP 556112 A	18-08-1993	FR 2687321 A1	20-08-1993
		DE 69312521 D1	04-09-1997
		DE 69312521 T2	26-02-1998
		EP 0556112 A1	18-08-1993
		ES 2108837 T3	01-01-1998
		JP 3462522 B2	05-11-2003
		JP 6007457 A	18-01-1994
		US 5320731 A	14-06-1994
EP 429842 A	05-06-1991	KR 9202264 B1	20-03-1992
		KR 9300062 B1	08-01-1993
		EP 0429842 A2	05-06-1991
		EP 0509122 A1	21-10-1992
		JP 1892430 C	26-12-1994
		JP 3151982 A	28-06-1991
		JP 6014980 B	02-03-1994
		US 5250023 A	05-10-1993
		CA 2041250 A1	23-11-1991
EP 278474 A	17-08-1988	US 4878892 A	07-11-1989
		AT 135928 T	15-04-1996
		AU 608278 B2	28-03-1991
		AU 1098488 A	11-08-1988
		CA 1317879 C	18-05-1993
		DE 3855143 D1	02-05-1996

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat	pplication No
PCT/IB 03/03467	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 278474	A	DE 3855143 T2	31-10-1996
		EP 0278474 A1	17-08-1988
		JP 1922056 C	07-04-1995
		JP 6047016 B	22-06-1994
		JP 63200775 A	19-08-1988
		KR 9704037 B1	24-03-1997
		MX 165338 B	05-11-1992
		US 5032109 A	16-07-1991
<hr/>			
JP 63316737	A	26-12-1988	NONE
<hr/>			
US 6183758	B1	06-02-2001	NONE
<hr/>			



---

フロントページの続き(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

F I

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/28

テーマコード(参考)