

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4868679号
(P4868679)

(45) 発行日 平成24年2月1日(2012.2.1)

(24) 登録日 平成23年11月25日(2011.11.25)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 N 1/30	(2006.01)	A 6 1 N 1/30

請求項の数 2 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2001-529750 (P2001-529750)	(73) 特許権者	000113470
(86) (22) 出願日	平成12年4月6日(2000.4.6)		ポーラ化成工業株式会社
(86) 国際出願番号	PCT/JP2000/002242		静岡県静岡市駿河区弥生町6番48号
(87) 国際公開番号	W02001/026689	(74) 代理人	100089244
(87) 国際公開日	平成13年4月19日(2001.4.19)		弁理士 遠山 勉
審査請求日	平成19年3月19日(2007.3.19)	(74) 代理人	100090516
(31) 優先権主張番号	特願平11-291721		弁理士 松倉 秀実
(32) 優先日	平成11年10月14日(1999.10.14)	(74) 代理人	100100549
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		弁理士 川口 嘉之
		(72) 発明者	徳留 嘉寛
			日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
		(72) 発明者	大和久 光治
			日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エレクトロポーレーション用の組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

生理食塩水及びプロピレングリコールを含有し、プロピレングリコールの含有量が5～30重量%であることを特徴とする、エレクトロポーレーションによる経皮投与用の組成物(核酸分子を送達するための組成物を除く)。

【請求項2】

請求項1に記載のエレクトロポーレーションによる経皮投与用の組成物とエレクトロポーレーション用のデバイスを組み合わせてなる、皮膚外用医薬ユニット(核酸分子を送達するための医薬ユニットを除く)。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、薬物などの経皮吸収性を高めるのに有用なエレクトロポーレーション用の組成物に関する。本発明は医薬分野で有用である。

従来の技術

経皮吸収経路は、注射などに比して苦痛が少なく、しかも経口投与に比して投与忘れなどが少ないため、薬物の投与経路として有望視されているものの、皮膚が本来的に持っている防御機能に阻まれてなかなか経皮吸収させることに大きな困難が伴っており、ドラッグデリバリー手段としては未だ確立されていないのが現状であった。かかる現状の課題を打破するために考案された方法の一つとして、電圧をかけ皮膚構造にポアを作り、かかるポアを通して薬物を移送させる、いわゆるエレクトロポーレーションが例示できる。この様

なエレクトロポレーションにおいては、薬物の挙動は通常の投与と異なることが最近明らかになりつつあり、この様なエレクトロポレーションに好適な経皮投与用の組成物の開発が望まれていた。

一方、エレクトロポレーション用の組成物として、多価アルコールやモノテルペンを含有するものは全く知られておらず、この様な多価アルコールやモノテルペンを含有する組成物が、優れた経皮吸収促進作用を有することも全く知られていなかった。

発明の開示

本発明は、上記の様な状況下為されたものであり、エレクトロポレーションに好適な経皮投与用の組成物を提供することを課題とする。

かかる状況に鑑みて、本発明者らは、エレクトロポレーションに好適な経皮投与用の組成物を求めて、鋭意研究努力を重ねた結果、多価アルコールを含有し、好ましくは、更に、モノテルペン類を含有する組成物が、エレクトロポレーションに好適な経皮投与用の組成物として好適であることを見出し、発明を完成させるに至った。即ち、本発明は、多価アルコールを含むエレクトロポレーション用の組成物を提供するものである。更に本発明は、好ましくモノテルペンを含む、多価アルコール含有エレクトロポレーション用の組成物を提供するものである。

本発明のエレクトロポレーション用の組成物は、多価アルコールを含有することを特徴とする。本発明のエレクトロポレーション用の組成物で使用できる多価アルコールとしては、通常皮膚外用剤などの近似分野で使用されている多価アルコールであれば特段の限定を受けずに使用することが可能であり、例えば、ポリエチレングリコール、1,3-ブタンジオール、プロピレングリコール、グリセリン、ジプロピレングリコール、ジグリセリン、ソルビトール、マルチトールなどが好ましく例示でき、これらの中では、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール及び1,3-ブタンジオールから選ばれる1種乃至は2種以上であることが好ましい。これらに於いては、25-1気圧下に於いて液状であることが好ましく、分子量としては80-200程度のサイズであることが好ましい。これは、この様な条件がエレクトロポレーションにおいて経皮吸収性を高めるからである。この中でも更に好ましいものは、プロピレングリコールであり、多価アルコールがこののもののみで構成されていることが特に好ましい。これは、このものがエレクトロポレーションにおいて、特に経皮吸収性を高めるのに優れた成分であると同時に、皮膚外用医薬製剤での使用実績が多く、その安全性上の性質について既に把握されているからである。本発明のエレクトロポレーション用の組成物において、これら多価アルコールの好ましい含有量は、1-90重量%であり、更に好ましくは5-30重量%である。これは、多価アルコールの安全性、組成物の剤形上の任意成分の選択自由度、薬効成分の有効量及び経皮吸収促進作用の至適量に鑑みての数値である。

本発明のエレクトロポレーション用の組成物は、更に好ましい形態として、モノテルペンを含有する。モノテルペンとしては、例えば、メントールとその光学異性体類、メントン、チモールなどが好ましく例示でき、これらの中でもメントールが好ましく、1-メントールが更に好ましい。これは、メントール類、取り分け1-メントールがモノテルペン類の中でも特にエレクトロポレーションに於ける経皮吸収促進作用に優れるからである。本発明のエレクトロポレーション用の組成物に於けるモノテルペン類の好ましい含有量は、0.1-10重量%であり、更に好ましくは0.5-5重量%である。これは、モノテルペン類が多すぎると、刺激を発現する場合があります、少なすぎると経皮吸収促進効果が得られない場合があるからである。

本発明のエレクトロポレーション用の組成物は、上記必須成分である多価アルコールと上記好ましい成分であるモノテルペン類以外に、通常エレクトロポレーション用の組成物で使用される製剤化のための任意成分を含有することができる。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級

10

20

30

40

50

アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、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脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を好ましく例示できる。又、この様なエレクトロポレーションで経皮投与させる薬剤としては、通常医薬品として使用されているものであれば特段の限定を受けずに適用できるが、例えば、コデイン、モルヒネ、ハイドロモルフォン、オキシコドン、ペチジン、塩酸プフレノルフィン、ペンタゾシン、塩酸トラマドール等の鎮痛解熱消炎剤、インスリン、カルシトニン、エルカトニン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、副甲状腺ホルモン(PTH)、セレクチン、オキシトシン、アンジオテンシン、 α -エンドルフィン、バソプレシン、グルカゴン、ソマトスタチン、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)、エンケファリン、ニューロテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、成長ホルモン、ブラジキニン、サブスタンスP、ダイノルフィン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、プロラクチン、G-CSF、グルタチオンパーオキシダーゼ、スーパーオキシサイドディスムターゼ(SOD)、デスマプレシン、ソマトメジン、メラノサイト刺激ホルモン(MSH)、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)、エンドセリン、チロトロピン放出ホルモン(TRH)等の蛋白系薬物、インターロイキン、インターフェロン類、抗血小板薬、血管拡張薬、抗動脈硬化薬であるアルガトロパン、塩酸サルボグレラート、ベラプロストナロリウム、リマプロストアアルファデクス、シロシタゾールなどが好ましく例示できる。これらは、必要量を経時的に投与する必要があり、それが経皮投与の特性と合致するからである。本発明のエレクトロポレーション用の組成物は、上記の必須成分、好ましい成分、任意成分及び有効成分を常法に従って処理して、有効成分の物性等に適合させた、溶液剤形、乳化剤形、半固形剤形、固形剤形などの剤形に加工し、エレクトロポレーションに用いる。すなわち、本発明の組成物を用いて、エレクトロポレーションにより、有効成分の薬剤を経皮投与させることができる。エレクトロポレーションに際しては、エレクトロポレーション用のデバイスと共に用いる。前記剤形のうち、好ましい剤形としては、水性剤形が例示でき、水性溶液剤形や水性ゲル剤形や乳化剤形などが特に好ましく例示できる。

本発明の皮膚外用医薬投薬ユニットは、上記本発明のエレクトロポレーション用の組成物とエレクトロポレーション用のデバイスとを組み合わせる。エレクトロポレーション用のデバイスとしては、通常この様な使用に用いられるものであれば特段の限定は受けず、例えば、特表平11-507341号、特表平11-505445号、特表平10-502827号、特表平11-503349号、特表平08-511680号、特表平03-502416号などに記載のデバイスを用いればよい。又、この様なエレクトロポレーション用のデバイスとして市販されているものとしては、BTX礼製のECM-600やBIO-RAD社製のGENE PULSER等の装置が存在し、これらを使用することも可能である。エレクトロポレーションの条件としては、電圧を300V程度に、コンデンサー容量を25 μ F程度に設定し、30秒程度の通電を行うのが好ましい。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例を挙げて、本発明について更に詳細に説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ限定を受けないことは言うまでもない。

<実施例1、2>

次の表1に示す処方に従って、本発明のエレクトロポレーション用の組成物を作製した。モデル標識薬物としては、カルセインナトリウムを1mMを用いた。これらを攪拌可溶化し本発明のエレクトロポレーション用の組成物(液剤)とした。

10

20

30

40

表1

成分	実施例1	実施例2
生理食塩水	50重量部	47重量部
カルセインナトリウム	(1mM;最終濃度)	(1mM;最終濃度)
プロピレングリコール	50重量部	50重量部
1-メントール		3重量部

<実施例3>

上記実施例1、2のエレクトロポレーション用の組成物について、フランツセルを用いた経皮透過性試験により、その経皮吸収促進作用を測定した。即ち、フランツセル1にはヘアレスラットの腹部より採取し、皮下脂肪を敏除いた皮膚標本2を、角層をドナーサイドに向けて、隔壁として装着し、レシーバーサイドには生理食塩水3を満たし、ドナーサイドには上記本発明のエレクトロポレーション用の組成物4を3mL充填した。レシーバーサイドはスターヘッド型攪拌子5を用いて、スターラー6で1200rpmで攪拌した。経時的に0.3mLを採取し、同量の生理食塩水を加え、経皮透過性を調べた。カルセインナトリウム量は、蛍光光度計により測定した。対照としてはカルセインナトリウムの1mM生理食塩水溶液を用いた。又、エレクトロポレーションの条件は、パルス電圧発生装置7として、BIO-RAD社製のGENE PULSERを用い、300Vでコンデンサー容量25 μ Fにし、60分の内の最初の5分に、1パルス(0.5分間)をかけ、残りの55分は電圧をオフした。結果を6時間の累積透過量(nmol/cm²)として表2に示す。これより、本発明のエレクトロポレーション用の組成物は、優れた経皮吸収促進効果を有することがわかる。これをエレクトロポレーション無しの場合と比較すると、この様な効果はエレクトロポレーション(E P)との併用による相乗的効果であることも明白である。これは、更にモノテルペンを加えた場合の効果にも同様に考察できる。尚、この装置については、図1に示す。

表2

サンプル	E Pの有無	6時間累積透過量
対照	無	2.53
	有	15.02
実施例1	無	0.47
	有	245.04
実施例2	無	28.34
	有	800.85

<実施例4~6>

下記に示す処方に従って、プロピレングリコールの濃度を振って、本発明のエレクトロポレーション用の組成物(液剤)を作製した。即ち、処方成分を攪拌可溶化し、組成物を得た。このものの6時間累積透過量を実施例3と同様に測定した。結果を表3に示す。これより、多価アルコールには至適濃度が存在し、多価アルコールの含有量としては5~30重量%が好ましいことがわかる。

表3

実施例	組成 (重量部)	6時間累積透過量
実施例4	生理食塩水 90	679.81
	プロピレングリコール 10	
	カルセインナトリウム 1mM	
実施例5	生理食塩水 75	671.12
	プロピレングリコール 25	
	カルセインナトリウム 1mM	
実施例6	生理食塩水 0	48.13
	プロピレングリコール 100	
	カルセインナトリウム 1mM	

<実施例7~9>

下記に示す処方に従って、本発明の電極ポレーション用の組成物を作製した。即ち、処方成分を攪拌可溶化し、電極ポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水 69 重量部
 塩酸ブフェノルフィン 1 重量部
 多価アルコール* 30 重量部

* 表4に詳細を記す。

*

表4

実施例	多価アルコール
実施例7	1, 3-ブタンジオール
実施例8	ジグリセリン
実施例9	ポリエチレングリコール200

<実施例10>

下記に示す処方に従って、本発明の電極ポレーション用の組成物を作製した。即ち、処方成分を攪拌可溶化し、電極ポレーション用の組成物を得た。

生理食塩水 69 重量部
 ウナギ・カルシトニン 1 重量部
 プロピレングリコール 30 重量部

<実施例11>

下記に示す処方に従って、本発明の電極ポレーション用の組成物を作製した。即ち、処方成分を攪拌、分散・可溶化し、口を加え中和して電極ポレーション用の組成物(ゲル)を得た。

イ
 生理食塩水 49 重量部
 カルボキシビニルポリマー 0.6 重量部
 塩酸ブフェノルフィン 1 重量部
 プロピレングリコール 30 重量部

ロ

10

20

30

40

50

生理食塩水	19	重量部
水酸化カリウム	0.4	重量部

<実施例12>

下記に示す処方に従って本発明のエレクトロポレーション用の組成物を作製した。作製方法は上記の実施例1、2に準じて行った。これを実施例3の試験法に従って試験したところ、電界をかけない場合に6時間の累積透過量が $0.87 \mu\text{mol}/\text{cm}^2$ であったのに対し、電界をかけた場合には $480.41 \mu\text{mol}/\text{cm}^2$ であった。これより、グリセリンも優れた透過促進効果を有しており、このような効果は多価アルコール全般に期待できることがわかる。

生理食塩水	50	重量部
カルセインナトリウム	1	mM
グリセリン	50	重量部

10

産業上の利用可能性

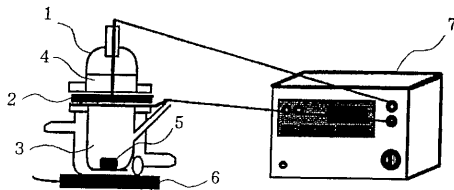
本発明によれば、エレクトロポレーションに好適な経皮投与用の組成物を提供することができ、医薬分野で有用である。

【図面の簡単な説明】

図1は、実施例3で用いたエレクトロポレーションの装置を示す図である。

【図1】

図1



フロントページの続き

(72)発明者 後藤 健一

日本国神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

(72)発明者 杉林 堅次

日本国埼玉県川越市新宿町1-14-46

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 国際公開第98/029134(WO, A1)

特表平10-511008(JP, A)

特開平02-000468(JP, A)

特表平03-502416(JP, A)

特表2002-517519(JP, A)

日本薬学会第118年会講演要旨集4, 1998年, 第9頁, 31【YB】16-2

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/02

A61K 9/08

A61K 47/10

A61N 1/30