

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5248510号
(P5248510)

(45) 発行日 平成25年7月31日 (2013. 7. 31)

(24) 登録日 平成25年4月19日 (2013. 4. 19)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/107	(2006. 01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	47/44	(2006. 01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/24	(2006. 01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/10	(2006. 01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/34	(2006. 01)	A 6 1 K	47/34

請求項の数 11 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-530783 (P2009-530783)
 (86) (22) 出願日 平成19年9月27日 (2007. 9. 27)
 (65) 公表番号 特表2010-505778 (P2010-505778A)
 (43) 公表日 平成22年2月25日 (2010. 2. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/008409
 (87) 国際公開番号 W02008/040488
 (87) 国際公開日 平成20年4月10日 (2008. 4. 10)
 審査請求日 平成22年8月17日 (2010. 8. 17)
 (31) 優先権主張番号 60/828, 109
 (32) 優先日 平成18年10月4日 (2006. 10. 4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 307009492
 エム アンド ペー パテント アクツィ
 エンゲゼルシャフト
 リヒテンシュタイン国 9 4 9 0 ヴァド
 ウーツ ハイリッヒプロイツ 6
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100090468
 弁理士 佐久間 剛
 (72) 発明者 マッテルン, クラウディア
 スイス国 CH-6370 シュタンス
 オーベレ スピッヒェルマツト 47

審査官 浅野 美奈

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経伝達物質の鼻腔投与のための徐放性送達システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

鼻腔投与のための製剤であって、

a) ドーパミンと、

b) ヒマシ油、大豆油、ゴマ油、ピーナツ油、オレイン酸エチル、オレイン酸オレイル、ミリスチン酸イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸のグリセロール・エステル、ポリエチレングリコール、リン脂質、白色軟パラフィン、硬化ヒマシ油、およびそれらの混合物よりなる群から選択される少なくとも1つの親油性の担体と、

c) 該製剤が水と接触する際にエマルションをその場生成するのに有効な量の、レシチン、多価アルコールの脂肪酸エステル、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル、ショ糖の脂肪酸エステルおよびポリグリセロールの脂肪酸エステルからなる群より選択される少なくとも1種類の界面活性剤、および/または、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、マクロゴールグリセロール脂肪酸エステルおよびそれらの混合物からなる群より選択される少なくとも1種類の湿潤剤を含む、表面張力低下活性を有する化合物または化合物の混合物と、さらに

d) 粘性調節剤と、を含むことを特徴とする製剤。

【請求項 2】

前記親油性の担体が油を含むことを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】

前記油が植物油であることを特徴とする請求項 2 記載の製剤。

【請求項 4】

前記油がヒマシ油であることを特徴とする請求項 3 記載の製剤。

【請求項 5】

前記成分 b) が、製剤の 30 ~ 98 重量 % の量で含まれることを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 6】

前記成分 c) が、オレオイル・マクロゴールグリセリドまたはオレオイル・マクロゴールグリセリドの混合物を含むことを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 7】

前記成分 c) が、該製剤中に、1 ~ 20 重量 % の量で含まれることを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 8】

前記粘性調節剤が、セルロースおよびセルロース誘導体、多糖、カルボマー、ポリビニル・アルコール、ポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、セチルアルコール、ステアリン酸、蜜ろう、ペトロラタム、トリグリセリド、ラノリン、およびそれらの混合物からなる群より選択される、増粘剤またはゲル化剤を含むことを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 9】

前記粘性調節剤が、コロイド状二酸化ケイ素を含むことを特徴とする請求項 8 記載の製剤。

【請求項 10】

前記粘性調節剤が、該製剤中に、0.5 ~ 10 重量 % の量で含まれることを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 11】

ドーパミン が、該製剤中に、0.2 ~ 6 重量 % の量で含まれることを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、鼻腔投与後の全身循環および脳への神経伝達物質の徐放製剤に関する。さらに詳細には、本発明は、鼻腔内投与による脳へのドーパミンの送達に関する。

【背景技術】

【0002】

うつ病、パーキンソン病、アルツハイマー病、または性欲減退など、脳の受容体の影響を受ける障害の制御では、神経ステロイド（例えば、アンドロゲン、プロゲステロン）または神経伝達物質（例えば、ドーパミン、3, 4 - ジヒドロキシフェニルアラニン（L - DOPA））などの脳に作用する化合物がモジュレータの役割をすることが、増大しつつある証拠によって示唆されている。

【0003】

神経ステロイドは、刺激剤または抑制剤として、幾つかの神経伝達物質のモジュレータとしての働きをする。神経伝達物質は、ニューロンともう 1 つの細胞の間の電気信号を中継し、増幅し、調節する、化学物質である。一部の神経伝達物質は刺激性であり、その他のものは主に抑制性である。多くの場合、ドーパミンのように、それは、伝達物質が刺激性であるか抑制性であるかを決定する受容体である。

【0004】

脳は約 150 ml の脳脊髄液（CSF）に浮かんでおり、この脳脊髄液は 4 つの脳室間をゆっくりと循環し、クモ膜下腔を通過して上り、クモ膜絨毛を通過して大脳静脈に出る。脳にはリンパ系が存在しないため、CSF は、その一部を代替する働きをする。脳および CSF は、やや透過性の軟膜によって隔てられており、血液脳脊髄液関門および血液脳関門（BBB）が、望ましくない血中物質から脳を実質的に保護する役割をする。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 5 】

B B B は、保護された化学的環境を脳に作り、脳では、特定の分子が、それらの分子が身体に残りの部分で果たす機能とは独立した機能を果たしている。これは、例えば、神経伝達物質のドーパミンにとって、特に重要である。というのも、輸液として投与されるドーパミンは、心臓発作または腎不全において必要とされるが、この経路（または経口）での投与では、B B B を通過することができないことから、パーキンソン病の治療には適していない。

【 0 0 0 6 】

中枢神経系（C N S）の障害に有効な医薬の開発のため、経鼻送達が検討されている。鼻腔投与の後に、分子の摂取が、血液脳関門を通じて、または鼻腔とC S F間の直接輸送を通じて、もしくはその両方を通じて、なされるか否かについては、未だ論争中である。第1の事例では、分子は鼻の粘膜から吸収された後、全身循環からB B Bを通り抜けなければならない。分子は脳から流出もするので、分子は、異なる反応速度論で、それぞれ別の時間に、脳および血中に見られ、あるいは種々の様式で代謝されるであろう。

10

【 0 0 0 7 】

経鼻薬物送達は、脳への直接アクセスの可能性、鼻腔内に毛細血管が豊富に存在すること起因する迅速な吸着、肝臓の初回通過代謝の回避、慢性薬物使用にとっての実用性、および投薬の簡便性を含む、多くの利点をもたらす。巨大分子及び/またはイオン化分子とは対照的に、一般的に十分に低分子量である親油性の医薬化合物は、鼻腔の粘膜によって迅速に吸収されることも知られている。

20

【 0 0 0 8 】

脳内への薬物の拡散は、主にその生理化学的特性によって決まると考えられることから、今日までに研究されたほとんどの薬物では、脳組織で検出される総量は、通常、経鼻投与量のわずか2～3%でしかない。よって、脳内のアベイラビリティを増大可能な製剤を特定することを目的とする、この摂取への製剤の影響についての研究が、長年にわたり切実に必要とされている。

【 0 0 0 9 】

しかしながら、長時間、特に脳において、インビボにおける治療薬物の濃度を一定に維持することは、解決困難な課題となっている。沈着部位からの治療薬物の迅速な粘膜毛様体クリアランス、及び、鼻腔内の酵素の存在（治療薬物を分解させる可能性のある）が、結果的に、吸収に利用可能な時間を短くしてしまう。さらには、脳への分子の直接送達をつかさどる機構及び必要条件については、ほとんど説明されていない。

30

【 0 0 1 0 】

当技術分野では、これらの制限を克服するために多くの努力がなされてきた。特許文献1には、鼻腔内滞留時間を増大させるための生体粘着性のミクロスフィアの利用について記載されている。エンハンサーの利用が鼻粘膜の透過性を向上させ、安定剤が薬物の分解を防ぐことも判明している。特許文献2には、その場で（in situ）ゲル化するペクチン製剤の使用について記載されている。

【 0 0 1 1 】

Bayneの特許文献3には、ドーパミン及びヒドラジン化合物を含む組成物の投与により、脳組織におけるドーパミン濃度を上昇させる方法が開示されている。この方法は、局所、直腸、経口、または非経口での組成物の投与を可能にする。好ましい組成物には、L- α -ヒドラジノ- α -低級アルキル-3, 4-ジヒドロキシフェニル・プロピオン酸及びL-DOPA、ならびにそれらの許容される塩など、ヒドラジン化合物が含まれている。

40

【 0 0 1 2 】

Haffnerらの特許文献4には、エルゴリン化合物を投与して、哺乳動物の脳組織におけるドーパミン濃度を上昇させる方法について開示されている。Haffnerが特に関心があるのは、統合失調症などの精神病の治療である。

【 0 0 1 3 】

さらには、Wenzelらの特許文献5には、レボドパ及びカルビドパを含む組成物の経口投

50

与を通じた、パーキンソン病の治療について開示されている。Mandelらの特許文献6には、遺伝子治療により、哺乳動物の脳においてL-DOPAの生成がしっかりと調節されることが開示されている。ドーパミンの生成の調節には、テトラヒドロプテリン(PH₄)などのモジュレータが用いられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】英国特許出願第0012176号明細書(1987)

【特許文献2】国際出願第PCT/GB98/01147号(米国特許第6,432,440号)明細書

10

【特許文献3】米国再発行特許第29,892号明細書

【特許文献4】米国特許第4,826,852号明細書

【特許文献5】米国特許第5,624,960号明細書

【特許文献6】米国特許第6,319,905号明細書

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

神経伝達物質、特にドーパミンの脳内のアベイラビリティを増大させる製剤の特定が必要とされている。神経伝達物質は、情動性の制御及び、うつ病など、関連する精神疾患を調節または抑制する。ドーパミンのバイオアベイラビリティを増大させる製剤の特定は、とりわけ、うつ病、パーキンソン病、注意欠陥多動性障害(ADHD)、もしくは薬物またはアルコールに対する依存症など、脳内ドーパミンの欠乏に関連した疾患の治療の可能性を切り開くであろう。

20

【課題を解決するための手段】

【0016】

発明者は、驚くべきことに、親油性またはある程度親油性の系への種々の神経伝達物質の取り込みが、一般に、血漿及びCSFにおける血中濃度を持続させることから、結果的にバイオアベイラビリティを高めることを見出した。

【0017】

本発明には、鼻腔投与のための製剤であって、

30

(a)少なくとも1種類の活性な神経伝達作用薬と、

(b)少なくとも1種類の親油性またはある程度親油性の担体と、

(c)表面張力低下活性を有する化合物または化合物の混合物と、

を、前記製剤が水と接触する際にエマルジョンをその場生成するのに有効な量で含む、製剤が含まれる。

【0018】

本発明の1つの態様では、活性成分は神経伝達作用薬である。神経伝達物質はドーパミンであることが好ましい。ドーパミンは、製剤中に、0.5~6重量%の量で含まれ、2~4重量%が好ましく、0.5~2重量%がさらに好ましく、約2重量%が最も好ましい。

40

【0019】

親油性の担体は、油を含むことが好ましい。油は、植物油であることがさらに好ましい。油は、ヒマシ油であることが最も好ましい。

【0020】

本発明の好ましい実施の形態は、油を、製剤の30~98重量%の量で含み、60~98重量%が好ましく、75~95重量%がさらに好ましく、85~95重量%がさらになお好ましく、約90重量%が最も好ましい。

【0021】

さらなる実施の形態は、成分(c)が、レシチン；多価アルコール、ソルビタン、ポリオキシエチレンソルビタン、ポリオキシエチレン、ショ糖、ポリグリセロールの脂肪酸エ

50

ステルからなる群より選択される、少なくとも1種類の界面活性剤、及び/または、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびマクロゴールグリセロール脂肪酸エステル、およびそれらの混合物からなる群より選択される、少なくとも1種類の湿潤剤を含むことを特徴とする。成分(c)は、単体のオレオイル・マクロゴールグリセリド、またはオレオイル・マクロゴールグリセリドの混合物を含むことが好ましい。

【0022】

成分(c)は、製剤中に、1~20重量%の量で含まれ、1~10重量%であることが好ましく、1~5重量%であることがさらに好ましく、約4重量%であることが最も好ましい。

【0023】

さらなる実施の態様は、粘性調節剤を含む。粘性調節剤は、セルロースおよびセルロース誘導体、多糖類、カルボマー、ポリビニル・アルコール、ポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、セチルアルコール、ステアリン酸、蜜ろう、ペトロラタム、トリグリセリドおよびラノリン、およびそれらの混合物からなる群より選択される、増粘剤またはゲル化剤を含むことが好ましい。増粘剤は、コロイド状二酸化ケイ素であることがさらに好ましい。

【0024】

粘性調節剤は、製剤中に、0.5~10重量%の量で含まれ、0.5~5重量%が好ましく、1~3重量%がさらに好ましく、約3重量%が最も好ましい。

【発明の効果】

【0025】

理論に束縛されるものではないが、本発明の生薬製剤(galenical formulation)の経鼻投与は、分子の選択作用を補強することができる、すなわち、新規な臨床用途を提供し得ると考えられる。この効果は、本発明の生薬ゲル製剤によって利用可能になった脳へのアクセスに起因するものであると考えられる。本発明の生薬ゲル製剤の鼻腔への投与は、従来の製剤と比較して、化合物の驚くべき、かつ、さまざまな作用を脳にもたらす。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】抑うつ状態のラットの静止及びよじ登りにおける経鼻ドーパミン・ゲルの効果。

【図2】ドーパミンの経鼻投与後の側坐核および新線条体におけるドーパミン及び代謝産物の濃度。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明の生薬ゲル製剤は、化学的および物理的に安定であり、薬理的に活性な物質の懸濁液または溶液の形態でありうる。本発明の生薬ゲル製剤は、粘度が高くても前記製剤の用量を正確に送達可能な、保存料を含まないデバイスに充填されることが好ましい。

【0028】

本発明の生薬ゲル製剤を鼻腔投与した後は、活性成分または活性成分粒子が沈着部位において効率的に捕捉され、患者の粘膜を通過し、予測可能な速度で吸収され、それによって、代謝酵素及び/またはタンパク質の結合によって失活する可能性を制限する。

【0029】

本明細書で用いられる用語および表現は、本明細書中に特定の意味を別記した場合を除き、それらに対応する調査および研究の各領域について、それらの用語および表現にふさわしい、普通の意味合いを有するものと理解されたい。

【0030】

「より高いアベイラビリティ」という用語は、神経伝達物質の投与後に、インビボ、特に脳において、有意かつ一定の治療薬物濃度が長時間維持されることを意味するものとする。

【0031】

A. 神経伝達物質

本発明の組成物は、神経伝達物質を含む。定義上、神経伝達物質は、迅速で、短時間の

10

20

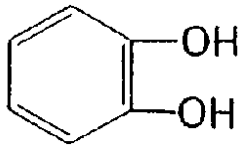
30

40

50

、劇的反應を生じさせる。神経伝達物質は急速に分解し易く、その結果、静止膜電位が回復する。多くの神経伝達物質に共通しているのは、カテコール部分である：

【化 1】



【 0 0 3 2 】

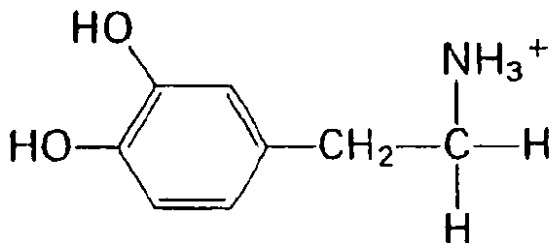
エピネフリンおよびドーパミンなどの神経伝達物質は、典型的には、アミノ酸であるチロシンから合成されるカテコール部分を含む。

10

【 0 0 3 3 】

一般に、非常に多くの反応に共通して関与している神経伝達物質の 1 つは、ドーパミンまたは 4 - (2 - アミノエチル) - 1 , 2 - ベンゼンジオールである。ドーパミンは、一般に、 α 及び β 型のアドレナリン作動を有する内因性カテコールアミンであると見なされている：

【化 2】



20

【 0 0 3 4 】

ドーパミンまたは L - D O P A は、通常、アミノチラミンから合成される。他の神経伝達物質は、一般に、シナプス前ニューロンの末端に存在する、シナプス小胞によって定義され、シナプス小胞は、その薬物を含み、シナプス後細胞の応答を誘発するのに十分な量の刺激に应答して、適当な時期にそれを放出し；シナプス間隙への前記薬物のイオントフォレーゼが同一の反応を誘発し；回復能力の結果、その物質は急速に分解される。

30

【 0 0 3 5 】

さまざまな実用性を有することが知られている他のカテコールアミンとしては、エピネフリン、ノルエピネフリン、セロトニンが挙げられる。

【 0 0 3 6 】

神経伝達薬物は、製剤中に、0 . 2 ~ 6 重量%の量で含まれ、0 . 2 ~ 4 重量%が好ましく、0 . 2 ~ 2 重量%がさらに好ましく、約 2 重量%が最も好ましい。

【 0 0 3 7 】

B . 親油性の担体

本発明の担体は、本発明のさまざまな構成成分を乳化するか、あるいは支持する働きをする。そのため、担体は、親油性の性質または特徴を有する。好適な油群としては、脂肪酸および鉱物油及び植物油などの油が挙げられる。特に、野菜ストックに由来する脂肪酸および油は、殊のほか有用である。直鎖および分岐鎖の酸および油はいずれも有用であり、これらの酸および油には、さまざまなレベルの飽和度および置換度を有するものが含まれる。中でも、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸のおよびステアリン酸を含む鎖長のものはすべて、有用な油および酸の部分を示すものである。

40

【 0 0 3 8 】

「親油性の担体」という用語には、限定はしないが、ヒマシ油、大豆油、ゴマ油、またはピーナツ油などの植物油、オレイン酸エチルおよびオレイン酸オレイル、ミリスチン酸

50

イソプロピル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸のグリセロール・エステル、またはポリエチレングリコールなどの脂肪酸エステル、リン脂質、白色軟パラフィン、または硬化ヒマシ油、またはそれらの混合物が含まれるものとする。1つの態様では、活性成分もまた、油混合物に取り込んで差し支えない。好ましい態様では、植物油はヒマシ油である。

【0039】

有効量を構成する親油性の担体の特定の量は、製剤中に用いられる特定の粘性調節剤に応じて決まる。したがって、本発明の具体的な製剤を用いた用途のための特定の量を列挙することは現実的ではない。しかしながら、一般に、親油性の担体は、製剤中に、製剤の30～98重量%の量で存在し、60～98重量%が好ましく、75～95重量%がさらに好ましく、85～95重量%がさらになお好ましく、約90重量%が最も好ましい。

10

【0040】

C．表面活性剤

本発明の表面活性剤または界面活性剤は、本発明の組成物の表面張力を低下させる働きをする。界面活性剤は、一般に、親水性および親油性の両方の特徴を有する組成物とみなされている。界面活性剤の親油性の特徴は、あったとしてもわずかであろう荷電を有する、ぶら下がり部分の形態をとることが多い。言い換えれば、界面活性剤の親水性の特徴は、荷電される傾向にあり、また、界面活性剤が分類される種類に影響を与える。例えば、本発明に有用な界面活性剤として、非イオン性界面活性剤、陰イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、および陽イオン性界面活性剤が挙げられる。

【0041】

20

成分(c)、すなわち、活性を低下させる表面張力を有する化合物または化合物の混合物は、限定はしないが、レシチン；多価アルコールの脂肪酸エステル、ソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル、ショ糖の脂肪酸エステル、ポリグリセロールの脂肪酸エステルなど、少なくとも1種類の界面活性剤と、及び/または、ソルビトール、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびマクロゴールグリセロール脂肪酸エステルなど、少なくとも1種類の湿潤剤と、を含む。しかしながら、特に有用なのは、オレオイル・マクロゴールグリセリドである(Gattefosse社(フランス国、サン・プリエスト所在)から市販されるLABRAFL(登録商標)1944CSなど)。

【0042】

30

別の態様では、活性成分を、界面活性剤の混合物中に取り込んでもよい。有効量を構成する界面活性剤の特定の量は、製剤に用いられる特定の油または油混合物に応じて決まる。したがって、本発明の具体的な製剤を用いた用途のための特定の量を列挙することは現実的ではない。しかしながら、一般的には、界面活性剤は、製剤中に、1～20重量%の量で存在し、1～10重量%が好ましく、1～5重量%がさらに好ましく、約4重量%が最も好ましい。

【0043】

D．粘性調節剤

「粘性調節剤」という用語は、増粘剤またはゲル化剤を意味するものとする。例としては、限定はしないが、セルロースおよびそれらの誘導体、多糖類、カルボマー、ポリビニル・アルコール、ポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、セチルアルコール、ステアリン酸、蜜ろう、ペトロラタム、トリグリセリド、ラノリンなどが挙げられる。好ましい粘性調節剤は、コロイド状二酸化ケイ素である(Degussa社から市販されるACROSIL 200(登録商標)など)。

40

【0044】

増粘剤またはゲル化剤の混合物中への活性成分の取り込みもまた、可能である。有効量を構成する増粘剤/ゲル化剤の特定の量は、製剤に用いられる特定の油または油混合物に応じて決まる。したがって、本発明の具体的な製剤を用いた用途のための特定の量を列挙することは、現実的ではない。しかしながら、粘性調節剤は、製剤中に、0.5～10重量%の量で含まれ、0.5～5重量%が好ましく、1～3重量%がさらに好ましく、約3

50

重量%が最も好ましい。

【 0 0 4 5 】

表 (重量%)

	有効	良好	さらに良好
神経伝達物質	0.5～6	2～4	0.5～2
親油性の担体	30～98	60～98	85～95
界面活性剤	1～20	1～10	1～5
粘性調整剤	0.5～10	0.5～5	1～3

10

【 0 0 4 6 】

製剤

一般に、本発明に係る生薬製剤は、以下の従来法によって非常に容易に調製することができる。

【 0 0 4 7 】

親油性の担体および乳化剤を攪拌容器に入れ、そこに粘性調節剤の約75%を混練する。活性成分を攪拌下に加え、活性成分の均一な分散物を得る。次いで、残りの粘性調節剤を用いて、製剤を必要な粘性に調整する。

20

【 0 0 4 8 】

製剤は、保存料を含まない容器に充填することが好ましい。

【 0 0 4 9 】

神経伝達物質が水に難溶性でありうることから、製剤からの単体の放出 (liberation) は、吸着の律速段階 (speed-limiting step) である。驚くべきことに、本発明に従った適切な界面活性剤を含む油状製剤に活性薬物を取り込ませることにより、長時間、生理的血中濃度および、ホルモンの安定した持続作用をもたらすことが判明した。

30

【 0 0 5 0 】

油性担体中での溶解性に起因して、また、製剤がその粘性に起因して、長期間、粘膜上に滞留するという理由から、神経伝達薬物の放出が持続される。

【 0 0 5 1 】

製剤が粘膜の湿気と接触する際には、活性成分を含む油滴を形成する界面活性剤の能力によって、活性成分の沈殿が妨げられる。したがって、適切な界面活性剤を製剤に加えることによって、溶解性に大きな違いがなくなり、生物学的等価性が確保されることから、活性成分の溶解パターンはさらに好ましく、効果的になる。

【 0 0 5 2 】

加工形態、とりわけ、ミクロスフィア、リポソームなどに、本発明の活性成分を取り込ませて差し支えない。

40

【 0 0 5 3 】

本発明に従った製剤を、凍結乾燥または噴霧乾燥などによって、粉末の形態に加工してもよい。

【表 1】

表1. 最も好ましい配合

化合物	量／容器	送達／噴霧
ドーパミン	2%	～2. 8mg
コロイド状二酸化ケイ素	3%	～4. 2mg
オレオイル・マクロゴール・グリセリド	4%	～5. 6mg
ヒマシ油	91%	～127. 4mg

10

【実施例】

【0054】

以下の実施例は、更なる例証を意図するものであって、本発明に従った実施の形態を制限することは意図されていない。

【0055】

実施例 1：ラットへのドーパミンの経鼻投与

本発明のドーパミン（DA）ゲル製剤をラットに経鼻投与し、有効な「強制水泳試験」に用いた。図 1 に示すように、ドーパミン投与の結果、抗うつに似た効果を示した。図 2 に示すように、本発明のドーパミン製剤の鼻腔投与後、新線条体および腹側線条体（側坐核）には、強いドーパミン作用が見られる。

20

【0056】

一般に、抗うつ剤は、抗うつ効果が見られるまでに長期間を要する。驚くべきことに、ラットにドーパミン・ゲルを鼻腔投与した後、デシプラミン（無気力症）またはフルオキセチン（体重減少）で生じることが知られているような副作用を有することなく、数時間以内に抑うつ効果を生じた。

【0057】

ラットへの本発明のゲル製剤中のドーパミンの鼻腔投与の後、驚くべきことに、側坐核および新線条体におけるドーパミン濃度が、1000%以上もの差で、非常に急速に上昇することが判明した。これらの結果は、上述のものとは異なっている。Bjorn JanssonのComprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 305 (2004)では、水溶性のドーパミンをマウスに鼻腔投与の後、嗅球にドーパミンが見られたが、該化合物は4時間後に最大に達した。Maria DahlinのComprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 240 (2000)では、水溶性のドーパミンをラットに鼻腔投与の後、短時間のうちに脳脊髄液（CSF）中にドーパミンが確認されたが、ベースラインからの該化合物の上昇は、本発明の鼻腔用のゲルを用いた場合よりもかなり低い。IkedaらのChem. Pharm. Bull. 40(8): 2155-2158 (1992)では、経鼻投与されたドーパミンのバイオアベイラビリティは、賦形剤であるヒドロキシプロピル・セルローズ（HPC）およびアゾン（Azon）（1 - ドデシルアザシクロヘプタン - 2 - オン）を用いて、それぞれある程度上昇した。De Souza SilvaらのSynapse 27:294-302 (1997)では、水溶性 L - DOPA メチルエステル溶液をラットに鼻腔投与（50 mg / kg）することによって、新線条体におけるドーパミン濃度が約130%上昇しうること示した。代謝産物である3, 4 - ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）およびホモバニリン酸（HVA）は、De Souza SilvaらのJ. Neurochem. 68(1): 233-239 (1997)における L - DOPA メチルエステルの i p 適用の後に見られたものとは対照的に、わずかに上昇した。

30

40

【0058】

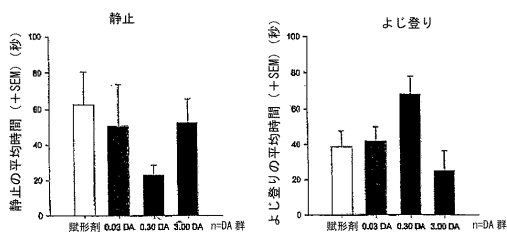
さらには、ドーパミンの代謝は、前述のものとはまったく異なるように思われる。非常

50

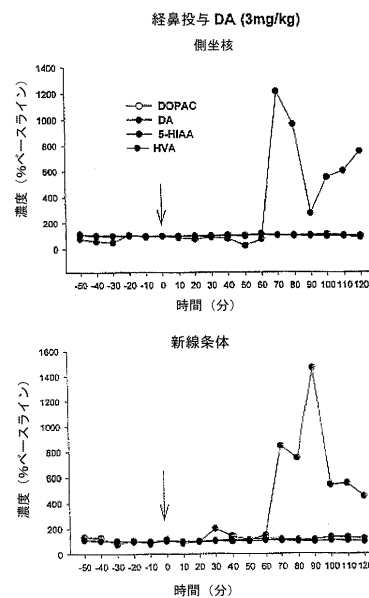
【 0 0 5 9 】

10

【圖 1】



【圖 2】



 フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14	
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	31/137	(2006.01)	A 6 1 K	31/137	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1

(56)参考文献 特開昭 6 0 - 2 5 2 4 1 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 5 / 0 4 4 2 7 3 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K	9 / 1 0 7
A 6 1 K	3 1 / 1 3 7
A 6 1 K	4 7 / 0 2
A 6 1 K	4 7 / 1 0
A 6 1 K	4 7 / 1 4
A 6 1 K	4 7 / 2 4
A 6 1 K	4 7 / 3 4
A 6 1 K	4 7 / 4 4
A 6 1 P	2 5 / 0 2
A 6 1 P	4 3 / 0 0