

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-237669

(P2013-237669A)

(43) 公開日 平成25年11月28日(2013.11.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/24 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/24	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	
<b>A 6 1 K 47/14 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/14	

審査請求 未請求 請求項の数 32 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-98271 (P2013-98271)	(71) 出願人	502418789
(22) 出願日	平成25年5月8日(2013.5.8)		ミーカ ファルマ ゲゼルシャフト フェア ディー エントヴィックルング ウント フェアマルクトゥング ファルマツォイティッシャー プロダクテ ミット ベシュレンクテル ハフツング
(31) 優先権主張番号	10 2012 009 575.9		ドイツ連邦共和国 6 7 3 4 6 シュパイアー アウエシュトラーセ 3 9
(32) 優先日	平成24年5月15日(2012.5.15)	(74) 代理人	100091867
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 藤田 アキラ
(31) 優先権主張番号	10 2013 004 199.6	(74) 代理人	100154612
(32) 優先日	平成25年3月12日(2013.3.12)		弁理士 今井 秀樹
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)	(72) 発明者	ベルント ゲー ザイクフリート
			ドイツ連邦共和国 6 7 1 1 7 リンブルガーホフ ドームホルツ 2 0
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬品組成物

(57) 【要約】

【課題】

医薬品有効成分の特に高い浸透力を有する、医薬品組成物をもたらすことである。

【解決手段】

少なくとも一つの全身的、及び/又は、局所的に作用する、局所的に塗布可能な有効成分と、及び、細胞膜を通り抜ける前記有効成分の輸送を改良し、且つ、リン脂質に対し少なくとも60重量%の濃度のホスファチジルコリンを含有する、少なくとも一つのリン脂質とを含有する、人及び動物への用途の医薬品組成物によって解決され、当該組成物は、液滴として又は泡としてスプレー可能である液粘度を示し、他方で、前記組成物には、前記少なくとも60重量%のホスファチジルコリンの他、最大で7.5重量%の濃度で油をさらに含有するリン脂質を含有する。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

少なくとも一つの全身的、及び/又は、局所的に作用する、局所的に塗布可能な有効成分と、少なくとも一つのリン脂質とを含有する、人及び動物において用いる医薬品組成物であって、

細胞膜を通る前記有効成分の輸送を改善し、且つ、前記リン脂質を基準として少なくとも60重量%のホスファチジルコリン濃度を含有し、それによって液滴又は泡としてスプレー可能な液粘度を有する、医薬品組成物において、

前記少なくとも60重量%ホスファチジルコリンの他に、最大で7.5重量%の濃度で油をさらに含むリン脂質を当該医薬品組成物が含有することを特徴とする、医薬品組成物。

10

**【請求項 2】**

医薬品組成物が、最大で5.8重量%濃度の油を含むリン脂質を含有することを特徴とする、請求項1に記載の医薬品組成物。

**【請求項 3】**

医薬品組成物が、4.8重量%未満濃度の、特に2重量%から4.8重量%濃度までの油を含むリン脂質を含有することを特徴とする、請求項1又は2に記載の医薬品組成物。

**【請求項 4】**

リン脂質がリン脂質混合物であって、ホスファチジルコリンの他に、さらにリゾホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジエタノールアミン、及び/又は、ホスファチジイノシトールを含有することを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

20

**【請求項 5】**

リン脂質が、植物成分、特に、穀物の種、及び/又は、油分の豊富な種、好ましくは大豆又はヒマワリの種から分離されたリン脂質であることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

**【請求項 6】**

リン脂質が、少なくとも75重量%のホスファチジルコリン濃度を含有することを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

**【請求項 7】**

リン脂質が、78.1重量%±3重量%のホスファチジルコリン濃度を含有することを特徴とする、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

30

**【請求項 8】**

リン脂質が、5.6重量%未満のリゾホスファチジルコリン濃度と、5.2重量%未満のホスファチジエタノールアミン濃度と、及び、2.9重量%未満のホスファチジン酸濃度とを含有することを特徴とする、請求項7に記載の医薬品組成物。

**【請求項 9】**

リン脂質が、5.5重量%から1.5重量%の濃度のリゾホスファチジルコリンと、5.1重量%から2.3重量%の濃度のホスファチジエタノールアミンと、及び、2.5重量%から0.9重量%の濃度のホスファチジン酸とを含有することを特徴とする、請求項8に記載の医薬品組成物。

40

**【請求項 10】**

医薬品組成物が無機溶剤又は有機溶剤を含有することを特徴とする、請求項1～9のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

**【請求項 11】**

医薬品組成物が、水、及び/又は、アルコール、特に、エタノール、イソプロピルアルコール、一つ又は複数のグリコール、及び/又は、グリセロールを溶剤として含有することを特徴とする、請求項10に記載の医薬品組成物。

**【請求項 12】**

医薬品組成物が、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール

50

、及び/又は、ヘキシレングリコールをグリコールとして含有することを特徴とする、請求項 1 1 に記載の医薬品組成物。

【請求項 1 3】

医薬品組成物が、水と、及び、少なくとも一つのアルコール、好ましくはイソプロピルアルコールとから成る混合溶剤を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

【請求項 1 4】

液状をした医薬品組成物中の水の濃度が、50重量%から95重量%の間で、好ましくは、55重量%から75重量%の間であり、且つ、少なくとも一つのアルコールの濃度が、5重量%から50重量%の間で、好ましくは、8重量%から25重量%の間であることを特徴とする、請求項 1 3 に記載の医薬品組成物。

10

【請求項 1 5】

少なくとも一つの有効成分が、局所麻酔薬、抗アレルギー剤、皮膚炎用剤、抗インフルエンザ及び抗感冒有効成分、神経疾患治療用有効成分、血行障害治療用有効成分、化学療法薬、キニーネ、抗真菌薬、抗生剤、サリドマイド、セロトニン、エイコサノイド、鎮痛剤、抗痙攣薬、非ステロイド系抗リュウマチ剤、ロイコトリエン、ロイコトリエン阻害剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン、コルチコイド、オピエート受容体拮抗剤、血液凝固阻害物質、血小板凝集抑制因子、ヒスタミン拮抗剤、調整及び酵素作用ペプチド及びタンパク質、核酸（一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖RNA、snRNA、DNAオリゴヌクレオチド、RNAオリゴヌクレオチド）、及び、オリゴペプチド、鎮痒薬、抗糖尿病剤、プロスタグランジン、プロスタグランジン合成阻害剤、抗ウイルス作用物質、又は、ウイルス抑止物質、抗菌作用物質、抗プリオン有効成分、免疫抑制剤、ホルモン剤、疣贅又は創傷、特に慢性創傷治療有効成分、ビタミン剤、植物抽出剤又は植物抽出物の精油、向精神薬、睡眠に影響を与える有効成分、滋養強壯剤、全身麻酔剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗パーキンソン薬、制吐剤、駆虫薬、神経節作用有効成分、交感神経作用有効成分、副交感神経作用有効成分、抗菌作用薬、カルシウム拮抗剤、心血管薬、抗喘息薬、鎮咳薬、去痰薬、肝臓薬、利尿薬、胆汁分泌促進薬、殺菌剤、微量元素、感染症治療薬、細胞増殖抑制剤、代謝拮抗物質、ホルモン拮抗剤、免疫調節薬、ならびに、前記有効成分の誘導体、及び、塩から成る群から選択されることを特徴とする、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

20

30

【請求項 1 6】

鎮痛剤が、ジクロフェナク、ケトプロフェン、及び、イブプロフェンを含む群から選択されることを特徴とする、請求項 1 5 に記載の医薬品組成物。

【請求項 1 7】

医薬品組成物中の鎮痛剤がジクロフェナクであって、当該ジクロフェナクがアルカリ塩として、特にナトリウム塩として前記医薬品組成物中に存在することを特徴とする、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の医薬品組成物。

【請求項 1 8】

ジクロフェナクが、医薬品組成物中に0.1重量%から10重量%の濃度で、好ましくは、1重量%から6重量%の濃度で含有されることを特徴とする、請求項 1 5 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

40

【請求項 1 9】

医薬品組成物が少なくとも一つの有効成分としてケトプロフェンを含有し、且つ、当該組成物中のケトプロフェンの濃度が、5重量%から15重量%の間で、好ましくは、8重量%から12重量%の間であることを特徴とする、請求項 1 5 又は 1 6 に記載の医薬品組成物。

【請求項 2 0】

医薬品組成物が、少なくとも一つのリン脂質を0.5重量%から20重量%の濃度で、好ましくは、5重量%から13重量%の濃度で含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

50

**【請求項 2 1】**

医薬品組成物が、錯化剤、特に、エチレン四酢酸と、少なくとも一つの緩衝剤、特に、リン酸塩緩衝液と、少なくとも一つの酸化防止剤、特に、パルミトイルアスコルビン酸と、少なくとも一つの香料、及び/又は、香気とを更に含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

**【請求項 2 2】**

少なくとも一つのリン脂質中に含有された油が、遊離脂肪酸、ステロール、モノ及びジグリセリド、トリグリセリド、トコフェロール、及び/又は、脂肪酸エステルを含むことを特徴とする、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか一項に記載の医薬品組成物。

**【請求項 2 3】**

請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載された医薬品組成物における少なくとも一つのリン脂質の、浸透性及び/又は滲入性促進剤としての使用において、

前記リン脂質が、当該リン脂質を基準として少なくとも 6 0 重量 % の濃度のホスファチジルコリンを含有すること、及び、

前記リン脂質が、前記少なくとも 6 0 重量 % のホスファチジルコリンの他に、7 . 5 重量 % から 2 重量 % の濃度の油をさらに含むことを特徴とする、使用。

**【請求項 2 4】**

リン脂質が、5 . 8 重量 % から 2 重量 % の濃度の油をさらに含有することを特徴とする、使用。

**【請求項 2 5】**

リン脂質が、4 重量 % から 2 重量 % の濃度の油をさらに含有することを特徴とする、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の使用。

**【請求項 2 6】**

リン脂質が、複数のリン脂質の混合物であって、ホスファチジルコリンの他に、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジエタノールアミン、及び/又は、ホスファチジイノシトールをさらに含有することを特徴とする、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 2 7】**

リン脂質が、植物成分、特に、穀物の種、及び/又は、油分の豊富な種、好ましくは大豆又はヒマワリの種から分離されたリン脂質であることを特徴とする、請求項 2 3 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 2 8】**

リン脂質が、少なくとも 7 5 重量 % のホスファチジルコリン濃度を含有することを特徴とする、請求項 2 3 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 2 9】**

リン脂質が、7 8 . 1 重量 % ± 3 重量 % のホスファチジルコリン濃度を含有することを特徴とする、請求項 2 8 に記載の使用。

**【請求項 3 0】**

リン脂質が、5 . 6 重量 % 未満のリゾホスファチジルコリン濃度と、5 . 2 重量 % 未満のホスファチジエタノールアミン濃度と、及び、2 . 9 重量 % 未満のホスファチジン酸濃度とを含有することを特徴とする、請求項 2 3 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 3 1】**

リン脂質が、5 . 5 重量 % から 1 . 5 重量 % の濃度でリゾホスファチジルコリンと、5 . 1 重量 % から 2 . 3 重量 % の濃度でホスファチジエタノールアミンと、及び、2 . 5 重量 % から 0 . 9 重量 % の濃度でホスファチジン酸とを含有することを特徴とする、請求項 2 3 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の使用。

**【請求項 3 2】**

少なくとも一つのリン脂質中に含有される油が、遊離脂肪酸、ステロール、モノ及びジグリセリド、トリグリセリド、トコフェロール、及び/又は、脂肪酸エステルを含むことを特徴とする、請求項 2 3 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の使用。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、特許請求項1の一般的部分（おいて部分）に係る、人及び動物への使用（塗布）用医薬品組成物に関連している。

## 【背景技術】

## 【0002】

少なくとも一つの全身的に、及び/又は、局所的に作用する、局所的に使用可能な有効成分を含有する、人及び動物への使用（塗布）用医薬品組成物は、既に長い間公知である。

10

## 【0003】

例えば特許文献1は、液体として存在し、且つ、液滴として局所的に噴霧可能な、そのような医薬品組成物を記載している。そのような医薬品組成物は、特許文献2からも公知であり、液体として存在し、且つ、泡として人及び動物に局所的に塗布可能であり、そのために両公知組成物は、全脂質含量を基準として少なくとも60重量%の濃度のホスファチジルコリンを含有する、リン脂質を一様に含んでいる。このリン脂質の油含量は、特許文献1においても特許文献2においても定量していない。特許文献1は、記載のリン脂質ゲル起泡剤のために付随する他の不明確な脂質が9重量%の濃度であると述べているが、これら付随する脂質がどのようにして決定されたのか述べていない一方で、特許文献2も、実際のところ油状組成物を記載しているが、これら油状組成物がどのようにして定量分析されるのか説明していない。

20

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0004】

【特許文献1】EP 0 704 206 A

【特許文献2】DE 10 2010 027 315 A

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

本発明の課題は、医薬品有効成分の特に高い浸透力を有する、先に述べた技術分野の医薬品組成物をもたらすことである。

30

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

この課題は、本発明にしたがい特許請求項1の特徴構成を有する組成物によって解決される。

## 【0007】

人及び動物への局所的塗布に用いられる、本発明の医薬品組成物は、継続的に有効成分と呼ばれる、少なくとも一つの全身的、及び/又は、局所的に作用する、局所的に塗布可能な医薬品有効成分を含有する。また、本発明組成物は、その局所的塗布の間に細胞膜を通り抜ける前記有効成分の輸送を改良する、少なくとも一つのリン脂質を含有し、そのために、前記リン脂質は、リン脂質の全重量（乾燥重量）を基準として、少なくとも60重量%のホスファチジルコリン濃度を含有する。本発明の医薬品組成物は、液滴として又は霧（ミスト）として噴霧可能であるか、又は、適切な従来のアプリケーション、例えば、特許文献2に記載のRexam/Airspray ([www.rexamairspray.com](http://www.rexamairspray.com))社によって「M3 Minischauer（M3ミニフォーマ）」というラベルの下で製造及び販売されているアプリケーション、又は、Calmer/MeadWestvaco (Keltec)社によって製造及び販売されている適切なアプリケーション（したがって特許文献2の内容は本出願の開示に加えられる）によって泡として局所的に塗布可能であるような、液粘度を備えている。本発明にしたがうと、そのようなリン脂質は、少なくとも60重量%のホスファチジルコリンの他に、リン脂質の乾燥重量を基準として、最大で7.5重量%の濃度の、特に、7.5重量%から2重量%の濃度

40

50

の油も含有している、請求項に記載の組成物中に含有されている。ここで、リン脂質において本発明組成物に含まれるこの油は、厳密には「リン脂質中に含有された油の定量」という見出しの実施例の最初に続いて記載されるように、分析手法にしたがい定量的に決定される。

【0008】

本発明組成物は多くの利点を示している。よって、本発明組成物が、改善された医薬品有効性を有していることを先ず記載する。これは、全身的、及び/又は、局所的に作用する医薬品有効成分の、加速された滲入、特に、加速された浸透が、先に記載した、一方では最小濃度60重量%のホスファチジルコリン、他方では、最大7.5重量%に限定された、特に、7.5重量%から2重量%に制限された油濃度によって特徴づけられた、特定のリン脂質の選択によって生じるという事実にとどり着き、その結果、これら有効成分は、医薬品組成物の局所的塗布中に、より高い濃度で、及び/又は、迅速に特定の標的部分に到達することが可能である。さらに、本発明組成物の保存安定性の改善が、当該本発明組成物中に存在するリン脂質中の油濃度の制限により生じるという、驚くべき観察ができた。このことは、リン脂質中に通常存在するような油が、空気雰囲気下での保存中に酸化作用に比較的高い反応性を有する、不飽和二重結合が高い濃度で存在しているという事実によるものである。そのような酸化作用過程が大いに進行するであろう場合には、本願の発明者の示唆にしたがうと、望ましくない酸化生成物が生じ、それらの部分的触媒作用のために、及び/又は、有効成分及び/又はリン脂質の劣化加速をもたらすために、保存安定性の低下、及び/又は、医薬品有効性の低下を生じうるという事実を導きうる。先に記載した、リン脂質中に存在する油の酸化作用過程が生じて、これら油劣化物が生じ、又は、リン脂質の劣化に触媒作用を及ぼす場合には、リン脂質劣化物の僅かな痕跡がただでさえ不快で望ましくない悪臭を発生させるが、最初の使用の後に組成物がより長期間保存されればされるほどに、悪臭はますます強くなる。この悪臭の発生により患者は、医者に指示された及び/又は必要な程度に組成物を使用しなくなる。

10

20

【0009】

発明者によると、先に述べた本発明組成物の加速された滲入性と浸透性は、好ましい遊離脂肪酸、ステロール、モノ及びジグリセリド、トリグリセリド、トコフェロール、及び/又は、脂肪酸エステル、ならびに、同等の物質が、有効成分の浸透性及び/又は滲入性に負の影響を与えうる油中に含有されるという事実化する。

30

【0010】

特に本発明組成物が、最大で5.8重量%の濃度、特に5.8重量%から2重量%までの油濃度を含むそのようなリン脂質を含有する場合には、本発明組成物と関連する上記利点がさらに増す。

【0011】

本発明組成物が、4.8重量%未満の、特に2重量%から4.8重量%までの油を有するリン脂質を含有する場合には、本発明組成物において、より一層歴然とした有利な改善が生じる。

【0012】

本発明組成物と関連して先に記載したように、本発明組成物は、少なくとも一つのリン脂質を含有しており、好ましくは、主成分としてのホスファチジルコリンの他に、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、及び/又は、ホスファチジルイノシトールを含有する、リン脂質類の混合物が用いられる。

40

【0013】

また、この記載において用いられる「及び/又は」という語は、列挙の単独要素をさらに、ならびに、代替として関連付けたものを包含するので、これら要素は、任意に「及び」によって、夫々「又は」によって関連付けられることが分かる。また、単数で用いられた用語は、明らかに複数も含んでいる。

【0014】

その上、本願において用いられたリン脂質という用語は、もちろん単数のリン脂質を包

50

含しているだけでなく、複数リン脂質の混合物も包含し、よって、リン脂質は、それぞれ天然又は合成由来のリン脂質混合物でありうることを記載しておく。

【0015】

よって、リン脂質が少なくとも60重量%の上記最小濃度を有し、且つ、本発明組成物に関連して記載した油の最大濃度を有する限り、原則的にあらゆるリン脂質が本発明組成物に含有可能である。したがって、本発明組成物中に存在する各リン脂質、リン脂質混合物が、夫々合成リン脂質及び合成リン脂質混合物である、本発明組成物のそのような実施形態も、本記載によって包含される。本発明医薬品組成物が、植物成分、特に、穀物の種、及び/又は、油分の豊富な種、好ましくは大豆又はヒマワリの種から分離されたような夫々リン脂質、リン脂質混合物を含有することが好ましい。

10

【0016】

本発明医薬品組成物の別の実施形態では、これは、少なくとも75重量%に達するホスファチジルコリン濃度であるようなリン脂質を含有しており、よって、本発明組成物の特に非常に好ましい配合は、78.1重量%±3重量%に達するホスファチジルコリン濃度であるような、リン脂質を含んでいる。先に記載したホスファチジルコリンの濃度値は、リン脂質の総乾燥重量を基準としている。

【0017】

上記本発明組成物の記載において、リン脂質はリン脂質混合物でもよいという事実を繰り返して述べている。特に、本発明組成物中に存在するリン脂質は、5.6重量%未満の、好ましくは、5.5重量%から1.5重量%濃度の、リゾホスファチジルコリン濃度と、5.2重量%未満の、好ましくは、5.1重量%から2.3重量%濃度のホスファチジルエタノールアミン濃度と、及び、2.9重量%未満の、好ましくは、2.5重量%から0.9重量%濃度の、ホスファチジン酸濃度を有しており、夫々はリン脂質の全濃度を基準とする。そのうえ、糖リン脂質、好ましくは低濃度の、つまり、約1重量%から2重量%までの範囲の濃度の、特にリゾリン脂質が、本発明組成物中に存在してもよい。

20

【0018】

霧、液滴、又は、泡として塗布される本発明組成物は、その塗布前に液体組成物として使用可能である。ここで本発明組成物は、次に特定の用途に対して所望の、及び/又は、必要な粘度に応じて、無機又は有機溶剤を含有する。よって、無機溶剤として水、及び、有機溶剤として生理学的に無害な溶剤を本発明組成物中に含有する。

30

【0019】

本記載に関連して、水は、生理学的に無害であり、且つ、合法的に承認された全ての水系を含み、且つ、そのような水系は、蒸留水その他、脱イオン水、及び、超純水も包含し、pH値の補正のために夫々バッファ(緩衝液)系を含むか、特に塩化ナトリウムのような塩も含有する水系も包含する。

【0020】

本発明組成物は、好ましい生理学的に無害な有機溶剤として、少なくとも一つのアルコール、特にエタノール、イソプロピルアルコール、一つ又は複数のグリコール、及び/又は、グリセロールを水の他に又は水に加えて含有する。エタノールを用いることによって、本発明組成物中のエタノール濃度は一般的に、8重量%の濃度まで、特に、2重量%から6重量%までの濃度に好ましくは制限される、ここで、夫々は本発明組成物の全重量を基準とする。

40

【0021】

特定の実施形態において本発明組成物中の有機溶剤として考えられる適切なグリコールは、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、及び、ヘキシレングリコールから成る群から選択される。

【0022】

本発明組成物の別の実施形態は、これが、水と、少なくとも一つのアルコール、好ましくはイソプロピルアルコールとで作られた混合溶剤を含むことを供する。

【0023】

50

特定の用途に対して必要に応じて、及び/又は、必要な粘度に応じて、本発明組成物の無機溶剤、及び/又は、有機溶剤の濃度は変動する。液状組成物では、水の濃度は50重量%から95重量%まで、特に55重量%から75重量%までであり、少なくとも一つの有機溶剤の、好ましくは、アルコールの濃度は、5重量%から50重量%まで、特に8重量%から25重量%までである。

**【0024】**

本発明組成物中に存在する少なくとも一つの医薬品有効成分によると、当該医薬品有効成分は、局所的塗布中に局所的、及び/又は、全体的医薬品効果を有するようなものであることを記載しておく。本発明組成物中に存在する有効成分は、特に、局所麻酔薬、抗アレルギー剤、皮膚炎用剤 (dermatics)、抗インフルエンザ及び抗感冒有効成分、神経疾患治療用有効成分、血行障害治療用有効成分、化学療法薬、キニーネ、抗真菌薬、抗生剤、サリドマイド、セロトニン、エイコサノイド、鎮痛剤、抗痙攣薬、非ステロイド系抗リウマチ剤、ロイコトリエン、ロイコトリエン阻害剤、アンドロゲン、抗アンドロゲン、コルチコイド、オピエート受容体拮抗剤、血液凝固阻害物質、血小板凝集抑制因子、ヒスタミン拮抗剤、調整及び酵素作用ペプチド及びタンパク質、核酸 (一本鎖及び二本鎖DNA、一本鎖及び二本鎖RNA、snRNA、DNAオリゴヌクレオチド、RNAオリゴヌクレオチド)、及び、オリゴペプチド、鎮痒薬、抗糖尿病剤、プロスタグランジン、プロスタグランジン合成阻害剤、抗ウイルス作用物質、又は、ウイルス抑制物質 (virostatic-acting substances)、抗菌作用物質、抗プリオン有効成分、免疫抑制剤、ホルモン剤、疣贅又は創傷、特に慢性創傷治療有効成分、ビタミン剤、植物抽出剤又は植物抽出物の精油、向精神薬、睡眠に影響を与える有効成分、滋養強壯剤、全身麻酔剤、筋弛緩剤、抗てんかん剤、抗パーキンソン薬、制吐剤、駆虫薬、神経節作用有効成分、交感神経作用有効成分、副交感神経作用有効成分、抗菌作用薬、カルシウム拮抗剤、心血管薬、抗喘息薬、鎮咳薬、去痰薬、肝臓薬、利尿薬、胆汁分泌促進薬、殺菌剤、微量元素、感染症治療薬、細胞増殖抑制剤、代謝拮抗物質、ホルモン拮抗剤、免疫調節薬、ならびに、前記有効成分の誘導体、及び、塩を含む群から選択される。

10

20

**【0025】**

本発明組成物中の有効成分の濃度は、特定の有効成分に依存して、且つ、局所塗布の種類に依存して変動し、本発明組成物の全重量を基準として0.01重量%から15重量%の間である。

30

**【0026】**

局所的塗布での特に高い医薬品効果によって特徴づけられる、特に適切な実施形態は、少なくとも一つの医薬品有効成分として、ジクロフェナクと、ケトプロフェンと、イブプロフェンとから成る群から選択された鎮痛剤を含有する。

**【0027】**

前記実施形態中の有効成分としてジクロフェナクが選択される場合、本発明組成物は、ジクロフェナクの誘導体、好ましくは特に、ナトリウム塩として本発明組成物中に存在するジクロフェナクのアルカリ塩を含むと有利である。

**【0028】**

ジクロフェナクを有効成分として含有する、局所的に塗布可能な本発明の作用により、ジクロフェナク、特にジクロフェナクのアルカリ塩、好ましくはジクロフェナクのナトリウム塩が、組成物中に0.1重量%から10重量%までの濃度で、好ましくは1重量%から6重量%までの濃度で、特に、2重量%から4重量%までの濃度で存在するという事実により、良好な結果が得られうる。

40

**【0029】**

しかしながら、本発明組成物の別の実施形態が、少なくとも一つの有効成分としてケトプロフェンを含有する場合には、本発明組成物中のケトプロフェン濃度は、5重量%から15重量%の間で、好ましくは8重量%から12重量%の間である。

**【0030】**

本発明組成物中に含有されるリン脂質の濃度にしたがい、この濃度は、特に、本発明組

50

成物によって局所的に及び／又は全身的に治療すべき病気の種類、及び、どのような塗布を選択すべきか、霧状か、液滴か、又は、泡か、ということに依存するということを大まかに記載しておく。特に、本発明組成物中に存在する少なくとも一つのリン脂質の濃度変動によって、液状組成物の粘度も変化しうるので、これに応じて所望の霧粒又は液滴のサイズを構成することが可能である、又は、泡の種類もリン脂質の濃度によって変化することが可能である。本発明組成物は、少なくとも一つのリン脂質を、0.5重量%から20重量%の濃度で、特に、5重量%から13重量%の濃度で含有することが好ましい。

#### 【0031】

本発明組成物の上記実施形態の特別な変形では、特に、少なくとも一つの錯化剤、好ましくは、エチレン四酢酸と、少なくとも一つの緩衝剤、特に、リン酸塩緩衝液と、少なくとも一つの酸化防止剤、好ましくは、パルミトイルアスコルビン酸と、少なくとも一つの香料、及び／又は、香気を更に含有する。

10

#### 【0032】

本記載で用いる「局所的」という用語は、本発明組成物のあらゆる固有の外用を含み、特に、人及び動物の上皮表面への塗布を含んでいる。これにより、皮膚という用語は、人及び動物の皮膚の夫々侵された部分だけでなく、健康な皮膚の部分、ならびに、本発明組成物が局所的に、及び／又は、全身的に塗布可能な、前記皮膚又は頭の他に、特に、爪、毛髪、歯、蹄、又は、口、鼻、膺、又は、包皮の粘膜、耳の部分、特に、内耳の部分、肛門及び直腸の部分、目の部分、特に、瞼の下の部分、例えば、結膜、角膜、及び、涙嚢のようなあらゆる塗布可能な表面も包含する。

20

#### 【0033】

本発明は、先に本発明医薬品組成物として記載したように、人及び動物において用いられ、全身的に及び／又は局所的に作用する局所的に塗布可能な有効成分を含有する医薬品組成物中の浸透促進剤及び／又は滲入促進剤としての、少なくとも一つのリン脂質の使用にさらに向けられている。細胞膜を通してこの有効成分を輸送するために、本発明の使用は、リン脂質に対して少なくとも60重量%の濃度でホスファチジルコリンを含有するリン脂質が、最大7.5重量%から2重量%の濃度でさらに油を含有することを規定する。これにより、この医薬品組成物は、液滴又は泡としてスプレー可能であるような液粘度を有する。

#### 【0034】

本発明の使用は、本発明医薬品組成物に関連して先に記載したような全利点と同様の又は同一の利点を包含しているので、それとの表現上の繰り返しは避ける。特に、驚くべきことに、前記少なくとも一つの有効成分の滲入及び浸透挙動の重要な影響力を当該油濃度が有していることが示されたという点を指摘すべきである。局所的塗布において用いられる有効成分は、各バリア内に、又は、各バリアを通して、好ましくは、皮膚、頭皮、外皮、爪、毛髪、歯、蹄、口、鼻、膺、又は、包皮の粘膜内に、又は、を通して、耳の部分、肛門及び直腸の部分、目の部分、特に瞼の下の部分内に、又は、を通して、より迅速に輸送される。

30

#### 【0035】

実施例の図3及び図4に詳細を明示しているように、リン脂質中の油濃度が、最大で7.5重量%から2重量%、好ましくは5.8重量%から2重量%、特に、4重量%から2重量%である場合の、高められた滲入性及び／又は浸透性の改善を次に測定すべきである。

40

#### 【0036】

本発明の特別な実施形態は、リン脂質が、ホスファチジルコリンの他に、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、及び／又は、ホスファチジルイノシトールを更に含有する、複数のリン脂質の混合物であることをここで提案する。

#### 【0037】

本発明の使用中に塗布されたリン脂質は、植物成分、特に、穀物種子、及び／又は、油

50

分の豊富な種子、好ましくは、大豆又はヒマワリ種子から分離されたリン脂質であることが好ましい。

【0038】

特に本発明の使用用リン脂質が少なくとも75重量%のホスファチジルコリン濃度を含有する場合に、滲入及び浸透挙動の上記改善が更に大きくなる、ここで、この濃度、ならびに、以下の濃度は各リン脂質の乾燥重量を基準とする。

【0039】

本発明の使用におけるリン脂質が、5.6重量%未満のリゾホスファチジルコリン濃度、5.2重量%未満のホスファチジエタノールアミン濃度、及び、2.9重量%未満のホスファチジン酸濃度を含有していれば、特に適切である。

10

【0040】

特に本発明の使用におけるリン脂質は、遊離脂肪酸、ステロール、モノ及びジグリセリド、トリグリセリド、トコフェロール、及び/又は、脂肪酸エステルのような油(オイル)を含有する。

【0041】

本発明組成物と本発明の使用の有利な実施形態は従属請求項中に記載する。

【0042】

以下に、図面と関連する実施形態を用いて、本発明組成物と本発明の使用を明瞭にする。

。

20

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】原位置(インサイチュ)モデルの図である。

【図2】リン脂質中に含有された油濃度に依存する、皮膚を通過するケトプロフェンの原位置(インサイチュ)浸透性の図である。

【図3】リン脂質中に含有された油濃度に依存する、皮膚を通過するジクロフェナクナトリウムの原位置(インサイチュ)浸透性の図である。

【発明を実施するための形態】

【0044】

(リン脂質中に含有された油の定量測定)

分析すべきリン脂質を計量し、約15mlから20mlのジエチルエーテル中で溶解して、以下に記載するように、約130mlから150mlのジエチルエーテルを溶離液として用いることにより、クロマトグラフィーカラムで定量的に分離した。全エーテル溶離液を予め計量した丸底フラスコ中に捕集した。続いて捕集したジエチルエーテル溶離液を、真空下回転式蒸発器内で蒸留除去し、その中に油が存在する丸底フラスコを標準大気圧に空気調節した後再度計量した、よって、油が入っていないリン脂質がカラム内で吸着剤に吸着されており、そこに残留している。ここから、リン脂質に含有された油の割合を以下のようにして計算した。

30

E = リン脂質基礎物質から取り出したサンプルの重量 [ g ]

LK = 丸底フラスコの風袋重量 [ g ]

R = ジエチルエーテルを蒸留除去ならびに標準大気圧下で保存した後の丸底フラスコの再測定重量 [ g ]

40

O = リン脂質基礎物質中の油の割合

$O = (R - LK \times 100) / E$  [ % ]

【0045】

先にグラムで記載した重量値は、0.0001gの精度を有する分析用天秤において決定した、よって、分析すべきリン脂質基礎物質は、約1gの単位で精密に計量される。

【0046】

カラムの作成については以下のとおり。

【0047】

吸着剤として用いられるシリカゲル(シリカゲル60、0.063 - 0.2mm、製造

50

者は例えば：Merck、製品番号 7754) は最初に、14.3 重量%の一定水含量に調製する。このために、用いられる特定のシリカゲルの水含量は、前もってカール・フィッシャー滴定によって決定され、14.3 重量%の水含量を得るために、足りない量の水を添加する。そのように処理したシリカゲルから、再度カール・フィッシャー滴定によって水含量を決定するので、当該シリカゲルが 14.3 重量%の水含量を有していることが確実になる。

【0048】

14.3 重量%の水含量に調製したシリカゲル 30 g をジエチルエーテル中で懸濁し、25 mm の直径を有するクロマトグラフィーカラム中に投入する。吸着剤の上方に約 1 cm 高さのエーテル層が留まるまで、過剰なエーテルをカラムから排出する。そのように調製したカラムに、初めに記載したように分析サンプルを加えて分離する。

10

【0049】

この分析で用いた全ての溶剤は、p.a. (分析用) 純度である。

【0050】

(様々な油含量を有するリン脂質の調製)

先に記載した、油含量定量測定のための分析及び重量法を、以下のように変更した。そこに記載したカラムクロマトグラフィーによる油の分離を、ここでは油含量が異なるリン脂質 1 から 5 で表示された、以下に記載のリン脂質を調製するための、カラムクロマトグラフィーによる分取分離として用いた。

【0051】

20

したがって以下のとおり。

14.3 重量%の水含量に調製したシリカゲル 4500 g をジエチルエーテル中で懸濁し、分取クロマトグラフィーカラムへ投入する、ここで、シリカゲルの水含量は、リン脂質の油含量の定量測定と関連して先に記載したように調製且つ制御した。吸着剤上方に約 1 cm 高さのエーテル層が留まるまで、過剰なエーテルをカラムから排出する。そのように調製したカラムに、分取分離すべきであり且つ約 2.5 l のジエチルエーテル中に溶解したリン脂質サンプル (用いられたサンプルの重量は約 150 g) を加えて、油の定量分析に関連して初めにも記載したように分離する。捕集したジエチルエーテル溶離液は、真空下で蒸留除去されて、こうして分離した油を抽出する。ここでは約 140 g の油が分離できた。

30

【0052】

油の入っていないリン脂質を担持する吸着剤を分取カラムから取り出して、ジエチルエーテルを注意深く除去した。

【0053】

こうして乾燥した吸着剤を、クロロホルムとメタノール (2 : 1 ; V : V) の混合物で数回抽出した、そして、油の入っていないリン脂質を含有する複数の抽出物を一緒にした。混合溶剤の注意深い分離後、このようにして分離した乾燥リン脂質を、当該リン脂質を基準にして同様に濃縮した 5 つのサンプルを作成後に計量し、エタノール中に溶解した。ジエチルエーテルでの分離中に前もって抽出した油を、この油も前もってエタノール中に溶解した後に、五つのリン脂質エタノール溶液の各々に所定の量 (2 重量%、4 重量%、5.8 重量%、7.5 重量%、9 重量%) 加えた。各油の入っていないリン脂質と油との徹底的な混合の後に、以下のように定量化したリン脂質 1 から 5 の作成下でエタノールを除去し、そしてこれらリン脂質 1 から 5 を実施例 1 から 10 の調製に用いた。

40

【0054】

よって、五つの異なるリン脂質サンプルは、以下の油含量を示した。

リン脂質 1、油含量 7.5 重量%

リン脂質 2、油含量 5.8 重量%

リン脂質 3、油含量 4 重量%

リン脂質 4、油含量 2 重量%、及び

リン脂質 5、油含量 9 重量%

50

## 【0055】

五つ全てのリン脂質（リン脂質1から5）は、以下の濃度、つまり、  
 ホスファチジルコリン 76 ± 3 重量%、  
 リゾホスファチジルコリン 6 重量%、  
 ホスファチジルアミン 6 重量%、及び、  
 ホスファチジン酸 6 重量%の濃度を含有し、  
 ここで、これらデータは、リン脂質の乾燥重量に基づく。

## 【0056】

また、全てのリン脂質は、10未満の酸価と、10未満の過酸化物価も示した。

## 【0057】

以下の実施例1から10は、先に記載したリン脂質1から5の使用下で調製した。

## 【0058】

実施例1から5は各々同じように10重量%のケトプロフェンを医薬品有効成分として含有し、且つ、実施例6から10は各々4重量%のジクロフェナクナトリウムを医薬品有効成分として含有する。

## 【0059】

また、実施例1から5は各々、59.48重量%の水、10重量%のプロピレングリコール、8重量%のイソプロピルアルコール、0.25重量%のリン酸二水素ナトリウム二水和物、0.57重量%のリン酸二ナトリウム12水和物、1.55重量%の水酸化ナトリウム溶液、及び、0.15重量%のペパーミント油を含有する。

## 【0060】

実施例1から5は、実際同一量の前記特定のリン脂質、つまり、10重量%を示しているが、先に挙げたリン脂質1から5について決めた、以下のとおり油含量が違うという事実においてのみ異なっている。

実施例1は、リン脂質1を10重量%含有する（油含量7.5重量%）。

実施例2は、リン脂質2を10重量%含有する（油含量5.8重量%）。

実施例3は、リン脂質3を10重量%含有する（油含量4重量%）。

実施例4は、リン脂質4を10重量%含有する（油含量2重量%）。

実施例5は、リン脂質5を10重量%含有する（油含量9重量%）。

## 【0061】

先に挙げた10重量%のリン脂質1から5は、各々7.5重量%のリン脂質1から5と、2.5重量%の無水エタノールとを含有する。

## 【0062】

そのうえ、実施例6から10は各々、56.38重量%の水、15重量%のプロピレングリコール、10.25重量%のイソプロピルアルコール、0.12重量%のリン酸二水素ナトリウム二水和物、0.20重量%のペパーミント油、0.66重量%のリン酸二ナトリウム12水和物、0.04重量%のエデト酸二ナトリウム、0.02重量%のパルミトイルアスコルビン酸を含有する。

## 【0063】

実施例6から10は、実際同一量の前記特定のリン脂質、つまり、13.33重量%を示しているが、先に挙げたリン脂質1から5について決めた、以下のとおり油含量が違うという事実においてのみ異なっている。

実施例6は、リン脂質1を13.33重量%含有する（油含量7.5重量%）。

実施例7は、リン脂質2を13.33重量%含有する（油含量5.8重量%）。

実施例8は、リン脂質3を13.33重量%含有する（油含量4重量%）。

実施例9は、リン脂質4を13.33重量%含有する（油含量2重量%）。

実施例10は、リン脂質5を13.33重量%含有する（油含量9重量%）。

## 【0064】

先に挙げた、13.33重量%のリン脂質1から5は各々、9.998重量%のリン脂質1から5と、3.332重量%の無水エタノールとを含有する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 5 】

有効成分としてケトプロフェンを含有する全ての実施例 1 から 5 に対し、同一の製造処理を用いた。したがって、ケトプロフェン、プロピレングリコール、及び、イソプロピルアルコールは混合容器中で混合され、そしてこの混合処理は、窒素又はアルゴン存在下で進められた。

## 【 0 0 6 6 】

約 9 0 重量 % の量の、リン酸二水素ナトリウム、ならびに、リン酸二ナトリウムと、水酸化ナトリウム溶液とを共に混合した。

## 【 0 0 6 7 】

先ず前もって調製した混合物を、2 0 から 2 5 の温度範囲で特定のリン脂質（リン脂質 1 から 5 ）と混合し、その後、黄色透明溶液を結果として生じるまでの間混合した。次に、前もって混合した第二として先に記載した緩衝液をこの黄色透明溶液に加えて、最大 3 0 の温度で均一な溶液が得られるまで（アルゴン又は窒素の存在下で）混合し、そこに残りの緩衝液とペパーミント油を加えて、その pH 値を 7 . 3 から 7 . 5 の値に調整した。

10

## 【 0 0 6 8 】

有効成分としてジクロフェナクナトリウムを含有する全ての実施例 6 から 1 0 について、同一の製造処理を用いた。したがって、約 9 0 重量 % の水（純水）を、2 5 から 3 0 の温度範囲下、且つ、一分辺り 6 0 0 の回転数下で、リン酸二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、及び、エドト酸ナトリウムと混合した。そのように調製した溶液を、2 0 から 2 5 に冷却した。

20

## 【 0 0 6 9 】

第二混合容器中で、プロピレングリコール、イソプロピルアルコール、及び、特定のリン脂質（リン脂質 1 から 5 ）を、徹底的な攪拌下で均一溶液となるまで混合した。アスコルビン酸パルミテートとジクロフェナクナトリウムを、攪拌維持下でこの混合物に加えた。そのようにして調製した均一溶液を一定の攪拌下でペパーミント油を添加し、透明溶液が生じるまで混合した。pH 値の測定後、水酸化ナトリウム又は希塩酸を加えることにより、これを pH 7 . 4 - 7 . 6 の間の値に調整した。この調製中、温度は 2 0 から 3 0 の間で一定に保った。

## 【 0 0 7 0 】

30

（先に記載した実施例 1 から 1 0 の浸透性の研究）

図 1 中に続けて記載した原位置（インサイチュ）モデルは、浸透率の比較測定には特に適している。若いブタ及び試験人体への多くの生体内（in vivo）実験実績がこのモデルの基礎を成している。これは、最も関連している生体内条件を考慮して開発され、既に何度も承認されたので、試験人体を用いた対応する生体内研究に有効である。

## 【 0 0 7 1 】

図 1 に示した浸透性測定用に設定された実験において、試験すべき皮膚サンプル真下に、金属格子 1 2 で覆われた、9 0 m l の受容媒体（受容体薬剤）1 3 が 3 5 まで調整され、且つ、ポンプ 1 により 1 0 0 0 m l / h で連続的に輸送された。受容媒体 1 3 で満たされた浸透室 5 は 5 0 m l の容積を有し、サンプリング用補償槽 3 と管 4 は 4 0 m l の総容積を有する。前記管腔は様々な皮膚生理学的溶液で満たすことができる。受容媒体の選択に対する根拠は、有効成分の溶解性とその検証である。

40

## 【 0 0 7 2 】

有効成分ケトプロフェンに対して pH 7 . 4 のリン酸塩緩衝液と、有効成分ジクロフェナクナトリウムに対して pH 8 . 0 のリン酸塩緩衝液を選択した。受容媒体の選択は、特定の有効成分に対する設定条件を考慮に入れている。

## 【 0 0 7 3 】

前記室 5 は泡が無い状態で満たされたので、組織の完全に定常状態のアンダーカット（皮下剥離）が生じえる。塗布範囲 7 は合計 2 8 . 3 c m <sup>2</sup> である。サンプリングは、循環する媒体から手動で間欠的に取り出すこと、及び、HPLC用の自動サンプル収集にしたがっ

50

て行った。実験の継続時間は8時間に制限し、特に適切な受容媒体サンプルを、初期、30分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、及び、8時間後に取り出して分析した。

#### 【0074】

前記皮膚範囲への、空気流、誘導された調整空気の流速及び乱流の位置調整により、図1に示した使用実験装置内で角質層は水分を補給されない。したがって、もたらされた空気循環は、23での回路8を通る300ml air/minuteでの給気のために、塗布範囲7上方に位置し且つ換気扇10が空気乱流を確保しているフード(覆い)9への送り込み、ならびに、空気を戻すためのリターンエア回路11とを備えている。

#### 【0075】

検査すべき特定の皮膚サンプルは、金属格子12上に取付けて、(咬み合わさることなく: without occlusion)フード9で覆い、換気扇10によってかき混ぜられた空気流を流した。金属格子12上に取り付けられた皮膚サンプルには、特定の組成物を作用させて、浸透性定量のための測定方法を続けて記載する。気温と受容媒体温度とを一定に維持するために、概略的に示したに過ぎない温度調整器2が用いられ、フード6は特に汚染防止用に測定装置を覆う。

#### 【0076】

原位置(インサイチュ)試験は、様々な提供者由来の、(excorporated)人の腹部皮膚で実施した。提供者は40歳から50歳であった。この研究は、外科的に除去した腹部人皮で実施した。使用可能であった皮膚フラップ(皮弁: skin flap)のサイズは様々であった。このことは、人皮フラップ辺り四つの試験の実施を意味する。

#### 【0077】

塗布可能な塗布範囲は、 $28.3 \text{ cm}^2$ に達した。皮膚は、とりたてで、乾燥下輸送されて、4までの温度で冷蔵した。遅くとも2時間後に浸透性試験を開始した。皮下脂肪組織の剥離により、当該皮膚は、深度調整(deep adjusting)を備えた剥離ブロック(peeling block)上で前処理されて、試験の前後に圧力をかけることにより媒体を有する室内での漏れテストによって、且つ、顕微鏡的にそれらの隙間が無い状態を検査した。(脂肪組織の無い)皮膚の厚みは、 $1 \text{ mm} \pm 0.1 \text{ mm}$ に達する。気密性を確認した、巨視的に無傷の皮膚サンプルを、実験装置へ直接輸送し、格子上に固定した皮膚サンプルの使用可能範囲を咬み合わせることなくコンディショニング(前処理)した。前記コンディショニングは、予熱温度の調整とエアチューブの調温、ならびに、サンプル範囲の表面をかすめて通りすぎる空気流の速度によって行った。これらパラメータは一連の試験内で一定に保った。皮膚サンプルは、絶え間なく循環するリン酸塩緩衝液によって徐々に浸された。皮膚サンプルの温度はプローブ(検出器)によって確認し、且つ、水分はコルネオメーターによって確認した。皮膚サンプルの供給はリン酸塩緩衝液によって実施した。消毒薬、硼酸フェニル水銀の皮膚への混入可能性を解析において考慮した。

#### 【0078】

液状組成物を、マイクロディスペンサー(round pistill)によって $28.3 \text{ cm}^2$ の塗布範囲に均一に分散した。最初の塗布から5分後に、皮膚サンプル上へ塗布した組成物の分散が再度成された。

#### 【0079】

$28.3 \text{ cm}^2$ の塗布範囲辺り1gまでの組成物の塗布において、塗布範囲内の皮膚表面に過剰な特定組成物は認められなかった。

#### 【0080】

ケトプロフェンとジクロフェナクナトリウムの浸透性プロファイルは、0、0.5、1、2、4、6、及び、8時間後に二度ずつサンプルを取り出すことによって作られた。ケトプロフェンとジクロフェナクナトリウムの定量は、オートサンプラーによるサンプル抽出直後に続いて行われる。特定の有効成分の浸透性評価について、受容媒体内のその濃度を定量した。

#### 【0081】

10

20

30

40

50

したがって、ケトプロフェンの濃度は、UV-検出器（検出器Waters 2487 二波長 254 nmを備えたUV-detector Waters Alliance 2795）を用いることにより、高圧クロマトグラフィー（HPLC - カラム、Xterra RP 18 5 μm、4.6 × 150 mm - モード：アイソクラティック - 流速：1.0 mL.min<sup>-1</sup>、移動相：H<sub>2</sub>O/CAN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、緩衝液のpH3.5（55：43：2（v/v/v））、緩衝液：分析用化学物質 + 脱イオン水；移動相は脱気せず）によって定量した。

【0082】

ジクロフェナクナトリウムの濃度の定量も、UV-検出器を用いることにより高圧クロマトグラフィー（以下の構成要素を備えたHPLC - システム：HPLC-ポンプ Merck/Hitachi L-6200、（三成分 / 低圧グラジェント）、UV-検出器 Merck/Hitachi L-4000、二重ビーム機器、測定範囲195 - 380 nm、Integrator Merck/Hitachi D-2500、HPLC - カラム：LiChrospher 100(Merck)、RP 18（5 μm）、長さ250 mm、LichroCA RT - カートリッジシステム、移動相：メタノール / クエン酸緩衝液（3 / 1）；移動相は脱気せず）によって行われる。

10

【0083】

先に記載した、有効成分ケトプロフェンに対する浸透性研究の結果を以下の表1と関連する図2にまとめ、且つ、有効成分ジクロフェナクナトリウムに対する結果を以下の表2と関連する図3にまとめている。

【0084】

全ての実験において常に同一の、先に述べた量の組成物が皮膚サンプル上に塗布され、これは夫々約25 mg ケトプロフェン、約10 mg ジクロフェナクナトリウムの有効成分濃度に対応する。報告した値は、特に四つの試験の平均値に対応する。

20

【表 1】

受容媒体へのケトプロフェンの浸透  
 受容媒体の単位体積 (ml) あたりのケトプロフェン濃度 ( $\mu\text{g}$ )

実施例	1	2	3	4	5
オイル 濃度	7.5 重量%	5.8 重量%	4.0 重量%	2.0 重量%	9.0 重量%
取り出し時間 h	濃度 $\mu\text{g/ml}$				
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.5	0.008	0.011	0.013	0.013	0.002
1	0.239	0.274	0.310	0.303	0.195
2	2.987	3.524	4.241	3.912	2.389
4	8.726	10.558	11.518	11.021	7.329
6	15.309	18.112	21.738	19.442	12.706
8	17.901	21.018	24.345	22.182	14.499

10

20

30

【表 2】

受容媒体へのジクロフェナクナトリウムの浸透  
 受容媒体の単位体積 (ml) あたりのジクロフェナクナトリウム濃度 ( $\mu\text{g}$ )

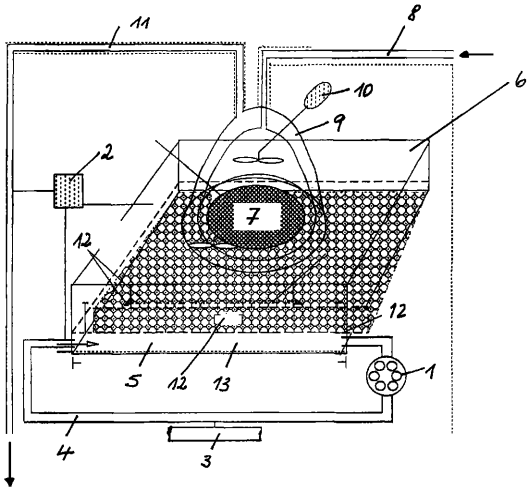
実施例	6	7	8	9	10
オイル 濃度	7.5 重量%	5.8 重量%	4.0 重量%	2.0 重量%	9.0 重量%
取り出し時間 h	濃度 $\mu\text{g}/\text{ml}$				
0	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.5	0.000	0.009	0.015	0.011	0.000
1	0.052	0.061	0.073	0.066	0.042
2	0.601	0.726	1.019	0.799	0.492
4	1.890	2.223	2.613	2.417	1.625
6	3.343	4.019	4.542	4.273	2.808
8	3.669	4.462	5.133	4.659	3.192

10

20

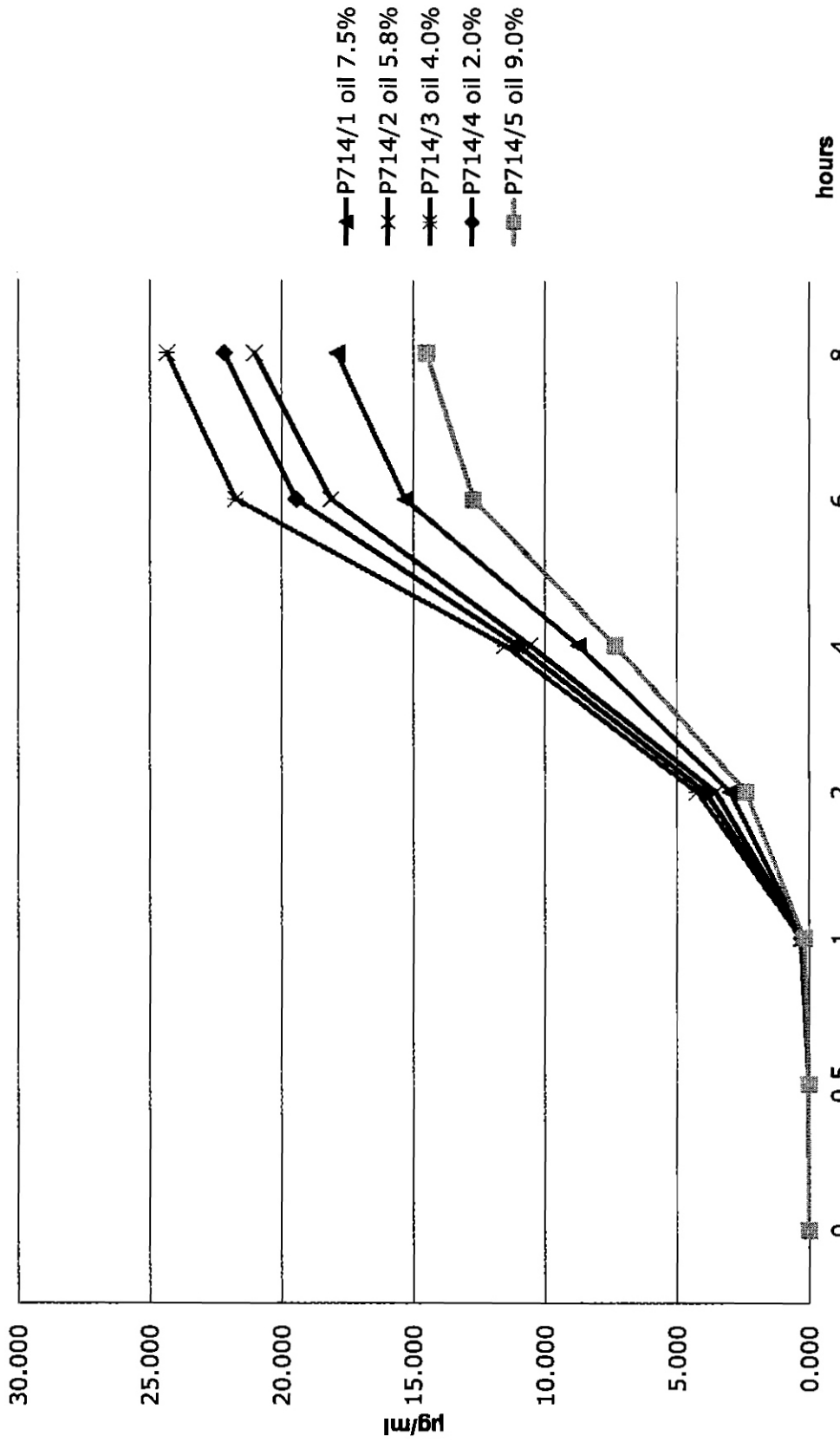
30

【 図 1 】

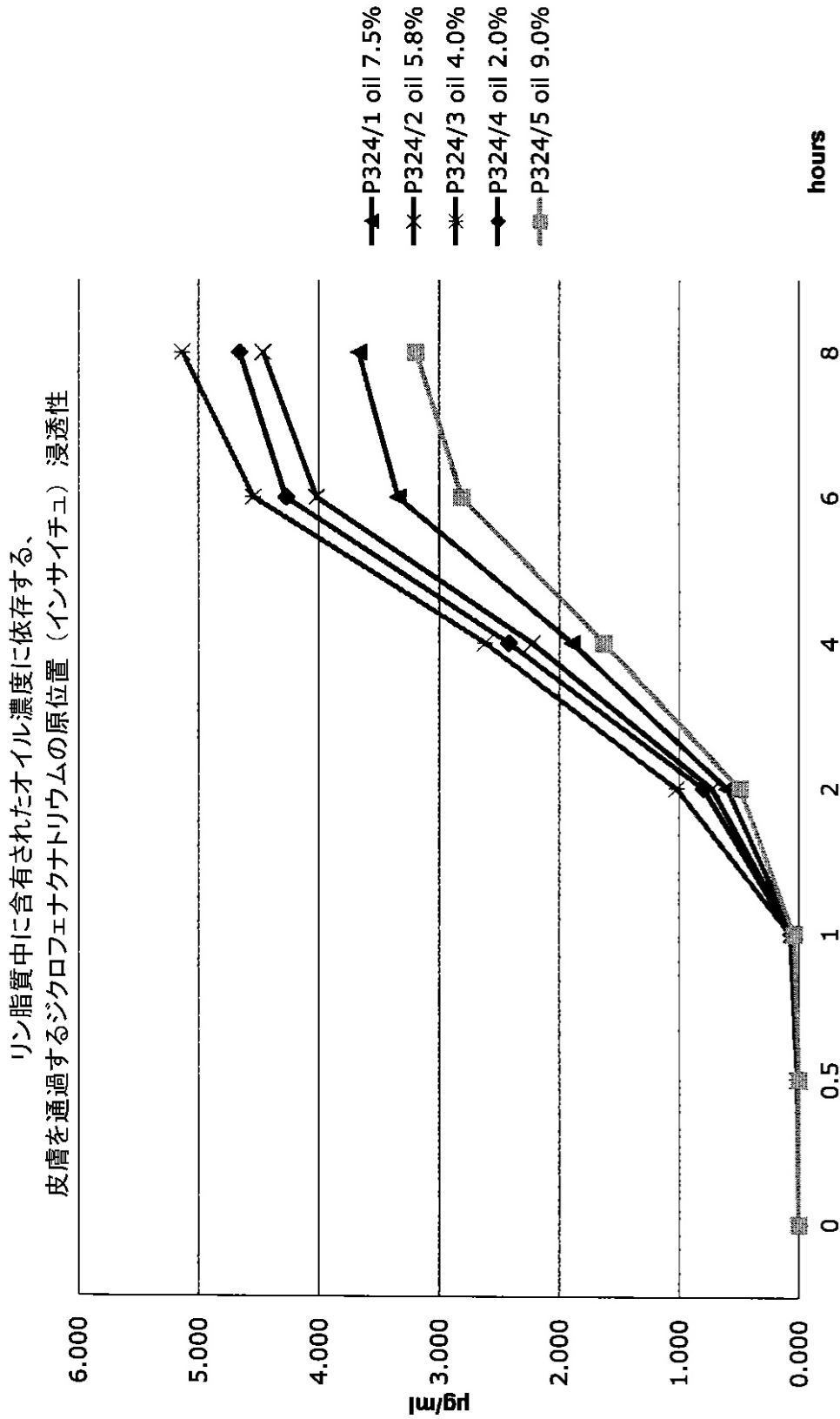


【 図 2 】

リン脂質中に含有されたオイル濃度に依存する、皮膚を通過するケトプロフェンの原位置（インサイチュ）浸透性



【 図 3 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成25年5月9日 (2013.5.9)

【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

実施例の図2及び図3に詳細を明示しているように、リン脂質中の油濃度が、最大で7.5重量%から2重量%、好ましくは5.8重量%から2重量%、特に、4重量%から2重量%である場合の、高められた滲入性及び/又は浸透性の改善を次に測定すべきである。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/28	(2006.01)	A 6 1 K 47/28	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/196	(2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/192	(2006.01)	A 6 1 K 31/192	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	

Fターム(参考) 4C076 AA11 BB21 BB31 CC01 CC05 DD26 DD30 DD37 DD38 DD41  
DD46 DD51 DD59 DD63 DD70 EE53 FF15 FF34  
4C084 AA17 MA16 MA17 MA56 MA63 NA11 ZA08 ZB11  
4C206 AA10 DA25 FA31 MA02 MA03 MA05 MA36 MA37 MA76 MA83  
NA11 ZA08 ZB11