(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5241995号
(P5241995)

(45)発行日　平成25年7月17日(2013.7.17)　(24)登録日　平成25年4月12日(2013.4.12)

(51)Int.Cl.　　F I
*A61K 38/28 (2006.01)*　　A61K 37/26
*A61K 47/24 (2006.01)*　　A61K 47/24
*A61K 47/34 (2006.01)*　　A61K 47/34

請求項の数 8　(全 8 頁)

(21)出願番号　特願2004-565850 (P2004-565850)
(86)(22)出願日　平成15年12月31日 (2003.12.31)
(65)公表番号　特表2006-518710 (P2006-518710A)
(43)公表日　平成18年8月17日 (2006.8.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/041671
(87)国際公開番号　WO2004/060315
(87)国際公開日　平成16年7月22日 (2004.7.22)
審査請求日　平成17年6月27日 (2005.6.27)
審判番号　不服2010-4775 (P2010-4775/J1)
審判請求日　平成22年3月4日 (2010.3.4)
(31)優先権主張番号　60/437,279
(32)優先日　平成14年12月31日 (2002.12.31)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　508332081
トランスダーマル　バイオテクノロジ　インコーポレーテッド
アメリカ合衆国　コネチカット州　０６４５０　メリデン　リサーチ　パークウェイ　６３９
(74)代理人　100095407
弁理士　木村　満
(74)代理人　100109449
弁理士　毛受　隆典
(74)代理人　100132883
弁理士　森川　泰司
(74)代理人　100123618
弁理士　雨宮　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】安定な局所医薬伝達組成物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
インスリンを捕捉するポリエニルホスファチジルコリン－富化ホスファチジルコリン及びポリグリコール（Ｅ２００及びＥ４００）混合物を含む室温で安定な経皮伝達用のインスリン組成物。
【請求項２】
前記混合物は、４５％ｗ／ｗのポリエニルホスファチジルコリン－富化ホスファチジルコリン、５０％ｗ／ｗのポリグリコールＥ２００及び５％ｗ／ｗのポリグリコールＥ４００を含む請求項１に記載のインスリン組成物。
【請求項３】
シロキシレート化ポリエーテル界面活性剤、シリコーン流体潤滑剤、及びメチルパラベンをさらに含む請求項１又は２に記載のインスリン組成物。
【請求項４】
ポリエニルホスファチジルコリン－富化ホスファチジルコリン及びポリグリコール（Ｅ２００及びＥ４００）混合物を調製し、そしてインスリンを前記混合物中に捕捉させて前記インスリンを室温で安定化させることを特徴とする室温で安定な経皮伝達用のインスリン組成物を処方する方法。
【請求項５】
前記ポリエニルホスファチジルコリン－富化ホスファチジルコリン及びポリグリコール（Ｅ２００及びＥ４００）混合物を調整することは、

ポリグリコールＥ２００及びポリグリコールＥ４００を混ぜ合わせてポリグリコール混合物を形成し、
ポリエニルホスファチジルコリン－富化ホスファチジルコリンを前記ポリグリコール混合物に混ぜ合わせてホスファチジルコリン混合物を形成し、
前記ホスファチジルコリン混合物にメチルパラベンを添加し、そして
透明になるまで前記ホスファチジルコリン混合物を混合することを含む請求項４に記載のインスリン組成物を処方する方法。
【請求項６】
前記ポリエニルホスファチジルコリン－富化ホスファチジルコリン及びポリグリコール（Ｅ２００及びＥ４００）混合物を調整することは、
前記ホスファチジルコリン混合物を４０℃に加温しそして加温した前記ホスファチジルコリン混合物を摩砕し、
界面活性剤及び潤滑剤を混ぜ合わせて流体を形成し、
前記流体を前記加温したホスファチジルコリン混合物に添加しそして前記ホスファチジルコリン混合物が透明になるまで摩砕し、
メチルパラベンを前記ホスファチジルコリン混合物に添加しそして該メチルパラベンが前記ホスファチジルコリン混合物に溶解するまで摩砕し、
水を４０℃に加温しそして加温した前記水を前記ホスファチジルコリン混合物に徐々に添加し、そして
前記ホスファチジルコリン混合物の摩砕を止めそして室温に冷えるまで前記ホスファチジルコリン混合物を撹拌することをさらに含む請求項５に記載のインスリン組成物を処方する方法。
【請求項７】
前記インスリンは、５０ｍｇ／ｍＬで０．０１ＮのＨＣｌ中に調製されたヒト組み換えインスリンであり、且つ
前記インスリンは、前記混合物中少なくとも１時間室温で混合される請求項４から６のいずれか１項に記載のインスリン組成物を処方する方法。
【請求項８】
前記インスリン組成物は、２０ｍｇ／ｍＬの濃度のインスリンを含有する請求項４から７のいずれか１項に記載のインスリン組成物を処方する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、局所医薬伝達組成物及び経皮医薬伝達法に関する。さらに特に、本発明は、局所投与用の安定な医薬伝達組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
局所医薬伝達系は周知である。これらの系は、医薬、治療剤及び他の望ましい経皮物質を伝達し、そして適用された点で局所的に作用するかまたは一度身体の血液の循環に入ると全身的に作用するようにデザインできる。これらの系では、伝達は、軟膏などの形の物質または医薬の直接的な局所適用のような手段により、または医薬を保持しそれを時間でコントロールされるやり方で皮膚に放出される貯層などを有するパッチの付着により達成できる。
【０００３】
医薬、痛み緩和化合物、ビタミン及び皮膚改善化合物などのような薬剤のための経皮伝達系は、長い間使用されてきた。クリームを使用するこれらの経皮伝達系は、鎮痛薬及び皮膚を清潔にする化合物による使用について開発されてきた。パッチを使用する経皮系は、例えば特許文献１に記載されたエストラジオール技術のようなエストロゲン治療及びニコチンについて開発されてきた。
【０００４】

【特許文献１】米国特許６５２１２５０
【発明の開示】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
これらの系は、一般的に、上記の目的に有効であるが、比較的小さい分子の経皮伝達にのみ有用である。皮膚の多孔性の構造は、これらの小さい分子が拡散により表皮から真皮に通過するのを可能にする。しかし大きな分子例えばインスリンは、皮膚を通って拡散できず、そのためこれらの周知の手段では伝達できない。
【０００６】
大きな分子例えばインスリンの伝達は研究されてきているが、これらの系は、伝達されるべき医薬の有効性の保存かつ保持を行うことができない。多くの医薬及び生物学的に活性な化合物例えばインスリンは、周囲温度で有効性を保ち変性を防ぐために、冷却をして保存しそして熱を避けねばならない。これらの物質は、使用者が貯蔵または運搬（冷凍なしに）できない。しばしば、インスリンのような医薬は、１日を通して投与されねばならず、そして使用者が容易に入手または所持されねばならず、それは化合物を高温に曝すことになる。そのため、インスリンを含む組成物が、より高い温度に抵抗しそして冷凍の必要なしにこれらの温度で長い有効期間を有するように、それらを安定化することがなお求められている。
【課題を解決するための手段】
【０００７】
高分子の経皮伝達のための組成物は、高分子を捕捉するホスファチジルコリン担体成分を含み、担体成分は室温で高分子を安定化する。
医薬を投与する方法は、有効な量の医薬、医薬を捕捉するホスファチジルコリン成分を有する担体を含む組成物を皮膚に適用することからなる。
【０００８】
ホスファチジルコリンは、本発明の実施においてポリペプチド及び高分子の局所医薬伝達のための担体として使用される。ホスファチジルコリンは、細胞膜の二分子層の基本的な成分であり、血漿中を循環する主なホスホリピドである。ホスファチジルコリンは、非常に吸収性であり、そして動物の細胞膜を通る油脂の運動を助けそしてそれを維持するのに必要なコリンを供給する。
【０００９】
本発明の局所医薬伝達組成物は、非極性であり、そして処方されてホスファチジルコリンに可溶なポリペプチド及び高分子を含み、それは次に高分子の経皮伝達のために皮膚に適用される。本発明の局所医薬伝達組成物は、インスリン及びソマトトロピン、プロスタグランディン、グルココルチコイド、エストロゲン、アンドロゲンなどのようなポリペプチドを含むがこれらに限定されない高分子の医薬（従来、筋肉内、静脈内または経口で投与されている）の伝達に有効である。
【００１０】
組成物の局所投与及びその中の医薬の経皮伝達が、とりわけ長い間にわたってまたは生存中患者に投与されねばならないインスリンのような医薬にとって、投与経路として注射より容易かつ楽なことは、本発明の利点である。その上、実質的な量の医薬が消化過程で破壊される経口投与とは異なり、局所投与での医薬は浪費されない。局所投与は、経口または非経口で投与された医薬にとり一般的な周期的な投与なしに、所望の目的域への医薬の一定した拡散を可能にする。
【００１１】
用語「ホスファチジルコリン」は、本明細書で使用されるとき、レシチンと通常呼ばれている、燐酸のコリンエステルに結合したステアリン酸、パルミチン酸及びオレイン酸のジグリセリドの混合物を意味する。レシチンは食品工業で広く使用されているので、多くの市販のレシチン製品が利用可能であり、例えばＬｅｃｉｔｈｏｌ（商標）、Ｖｉｔｅｌｌｉｎ（商標）、Ｋｅｌｅｃｉｎ（商標）及びＧｒａｎｕｌｅｓｔｉｎ（商標）がある。

本発明の組成物は、合成または天然のレシチンまたはこれらの混合物を含む。所望の物理的特性を示しそして経済的かつ非毒性であるため、天然の製品が好ましい。

【００１２】

本発明の好ましい局所医薬伝達組成物は、表皮の浸透を高めるために、ポリエニルホスファチジルコリン（本明細書では「ＰＰＣ」と略称される）をさらに含む。用語「ポリエニルホスファチジルコリン」は、本明細書で使用されるとき、２つの脂肪酸置換基（少なくとも１つは少なくとも２つの二重結合を有する不飽和脂肪酸例えばリノール酸である）を有する任意のホスファチジルコリンを意味する。或るタイプの大豆レシチン及び大豆フラクションは、例えば、従来の食品グレードのレシチンよりも、最も豊富なホスファチジルコリン種としてのジリノレオイルホスファチジルコリン（１８：２－１８：２ホスファチジルコリン）とともに、高いレベルのポリエニルホスファチジルコリンを含み、そして本発明の局所医薬伝達組成物を処方するのに有用である。別の方法として、従来の大豆レシチンが、高いレベルのポリエニルホスファチジルコリンを含む大豆抽出物を添加されることにより、ポリエニルホスファチジルコリンを強化される。本明細書で使用されるとき、このタイプのホスファチジルコリンは、たとえ用語が通常の大豆種より高いポリエニルホスファチジルコリンレベルを示す天然の源から得られるレシチンを包含する場合でも、「ポリエニルホスファチジルコリン強化」ホスファチジルコリン（本明細書ではＰＰＣ強化ホスファチジルコリンと呼ばれる）と呼ばれる。これらの製品は、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｌｅｃｉｔｈｉｎ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ及び他のレシチン業者から市販されている。Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｌｅｃｉｔｈｉｎ Ｃｏｍｐａｎｙは、高レベルの不飽和を示す「Ｕ」の名称を有するその製品を販売し、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃの製品は、主なホスファチジルコリン成分として約４２％のジリノレオイルホスファチジルコリン及び約２４％のパルミトイルリノレイルホスファチジルコリン（１６：０－１８：２ＰＣ）を含む大豆抽出物である。

【００１３】

いかなる理論にも束縛されることを望まないが、ＰＰＣ強化ホスファチジルコリンは、ポリペプチドまたは高分子を包む二重層を形成して局所医薬伝達組成物をなし、活性分子の安定化を助け、浸透を高めるものと考えられる。さらに、この局所医薬伝達組成物は、ＰＰＣ強化ホスファチジルコリンがマルチラメラの形態に緩く配置され、その中に形成された複数の脂質二重層内に米国特許出願第１０／４４８，６３２号明細書に記載されているようにポリペプチドまたは高分子が結合し捕捉されている液晶相であり得る。このとき、緩く配置されているが安定なＰＰＣ強化ホスファチジルコリン－医薬錯体が形成され、これにより、表皮の脈管構造へのポリペプチドまたは高分子の浸透及び伝達はさらに増大する。

【００１４】

本発明の局所医薬伝達組成物は、かなり容易かつ楽に、従来のインスリン注射より顕著な改善である投与経路をもたらす。本発明の組成物はまた室温で安定であり、それは過去において市販の冷凍されたインスリン製品を取り扱わねばならなかったインスリンの使用者にとりかなりな好都合をもたらすというさらなる利点である。また、本発明によるインスリン組成物は、長い貯蔵寿命（室温で貯蔵されてもまたは冷凍されても）を有し、そして従来のインスリン治療におけるような室温で変性しないだろう。

【００１５】

本発明の局所医薬伝達組成物で有用なインスリンは、種々の源から市販されており、特に商標名Ｈｕｍｕｌｉｎ、Ｎｏｖｏｌｉｎ、Ｈｕｍａｌｏｇ、Ｉｎｕｔｒａｌで市販されている。これらの製品のいくつかは、ブタの配列を含む。本発明の組成物は、好ましく、Ｓｉｇｍａ Ｃｏ．，Ｓｐｅｃｔｒｕｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ ａｎｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ及び同様な販売者から得られるもののような組み換えヒトポリペプチドにより処方され、そして以下の実施例で使用される。インスリンを有する局所医薬伝達組成物が市販されている成分により処方されることが本発明の利点である。

【００１６】

局所医薬伝達組成物は、一般に、商品名ＮＡＴ８７２９（販売者例えばＡｍｅｒｉｃａｎ Ｌｅｃｉｔｈｉｎ Ｃｏｍｐａｎｙ及びＲｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃから市販されている）を有するＰＰＣ強化ホスファチジルコリン材料及び少なくとも１つのポリグリコール（モノマー性グリコールの多価アルコール例えばポリエチレングリコール（ＰＥＧ）２００、３００、４００、６００、１０００、１４５０、３３５０、４０００、６０００、８０００及び２００００）を含む担体と処方される。その上、この担体は、例えばＤｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇのような販売者から市販されているジメチル、メチル（プロピルポリエチレンオキシドプロピレンオキシド、アセテート）シロキサンを含むシロキシレート化ポリエーテルのような界面活性剤（Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ１９０界面活性剤）並びに例えばＤｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇのような販売者から市販されている低粘度ポリジメチルシロキサンポリマー、メチルパラベン（ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルエステル）を含むシリコーン流体のような潤滑剤（Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ２００シリコーン流体）を含むことができる。さらに、精製水が担体に添加できる。担体は、次に最終の組成物中で所望の濃度を得る量で、特定の１つ以上のポリペプチドまたは１つ以上の高分子の調製物と混合される。以下の実施例は、本発明をさらに説明かつ証明するために提供され、本発明を限定するものと決して考えてはならない。

【００１７】

（実施例）

実施例　１：安定なインスリン組成物の製造

安定なインスリン局所調製物は、まず基本溶液を調製することにより処方された。８０．６％のＰＰＣ強化ホスファチジルコリン及び４．９％のリソホスファチジルコリンを含んだＮＡＴ８７２９と名付けられたポリエニルホスファチジルコリン材料をＲｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃから得た。ＮＡＴ８７２９（４５％ｗ／ｗ）を振盪しそしてＤｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇからともに得られたポリグリコールＥ２００（５０％ｗ／ｗ）及びポリグリコールＥ４００（５％ｗ／ｗ）の混合物に添加した。基本溶液を次に十分にカバーしそしてわずかに加熱して８００ｒｐｍで徐々に特殊な崩壊ヘッドインペラーによりライトニング（ｌｉｇｈｔｎｉｎｇ）混合した。温度は４０℃より高くしなかった。一般的な混合時間は５時間であった。最終の溶液は、沈殿または分離のない結晶のように透明かつ粘度のあるアンバー色の溶液である。

【００１８】

この基本溶液（９７．２５％ｗ／ｗ）に、次にＤｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｆｌｕｉｄ１９０（１．００％ｗ／ｗ）［ジメチル、メチル（プロピルポリエチレンオキシドプロピレンオキシド、アセテート）シロキサンを含むシロキシレート化ポリエーテル］、２００－５または１０ｓｃｔと命名されたＤｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇシリコーン流体（１．００％ｗ／ｗ）［低粘度ポリジメチルシロキサンポリマーを含むシリコーン流体］並びにＭａｌｉｎｃｋｒｏｄｔから得られるメチルパラベン［ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルエステル］（０．７５％ｗ／ｗ）を混合した。成分を、以下のように０．４５ミクロンスクリーンで３８５０ｒｐｍでホモゲナイズした。メチルパラベンをまず基本溶液に添加し、そして完全な溶液が形成されるまで少なくとも１時間混合した。次に、Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ２００－５または１０ｃｓｔを徐々に添加しそして透明な溶液が得られるまで混合した。次に、Ｄｏｗ Ｃｏｒｎｉｎｇ Ｆｌｕｉｄ１９０を徐々に添加しそして溶液中に混合して担体を形成した。

【００１９】

担体中にＳｉｇｍａから得られたＲＮＡ由来組み換えヒトインスリンを単に溶解することにより、本発明のインスリン調製物を次に２つの濃度すなわち５０単位及び１００単位で担体を使用して製造した。それは担体に容易に可溶であった。

【００２０】

安定なインスリン組成物の安定性をテストするには、インスリン標品は、Ｓｉｇｍａインスリンを使用して０．０１ＨＣ１中で１ｍｇ／ｍＬで製造された。（この物質の１ｍｇは２８インスリン単位の活性を示す。）安定なインスリン組成物のサンプルは、６０分間

室温で混合することにより１ｍｇ／ｍＬのベースで製造された。この混合物は、次に２つに分割され、その半分は、４℃で貯蔵し、他の半分は室温で貯蔵した。インスリン標品及び本発明のインスリン組成物（異なる時間で異なる温度で貯蔵された）の分離分析、高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）及び高速毛管電気泳動（ＨＰＣＥ）を行った。

【００２１】

ＲＰ－ＨＰＬＣ及びＨＰＣＥの分析は、４℃または－２０℃で貯蔵されたインスリン標品が６５日後で安定であったが、室温で貯蔵されたインスリン標品が７日以内に変性を開始したことを示した。一方、本発明のインスリン組成物のＲＰ－ＨＰＬＣ及びＨＰＣＥプロフィルは、室温及び４℃の両者で安定であり、６５日後でも変化しなかった。結果は、担体が室温で貯蔵されたインスリンの変性を防いだことを明らかに示した。

【００２２】

実施例　２：安定なインスリン組成物の製造

安定なインスリン組成物は、まず基本溶液を製造することにより処方された。ポリグリコールＥ２００（ＰＥＧ－２００）（５０％ｗ／ｗ）を秤量し、そしてポリグリコールＥ４００（ＰＥＧ－４００）（５％ｗ／ｗ）を同じ容器に添加して所望の重量を得た（両者ともＤｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇから得た）。ＰＥＧ－２００及びＰＥＧ－４００を８００ｒｐｍ（速度１）で徐々に崩壊ヘッドインペラーを使用してＩＫＡモデルＲＷ２０により３８－４０℃でライトニング混合し、ＰＥＧ－２００／ＰＥＧ－４００溶液を得た。８０．６％のＰＰＣ強化ホスファチジルコリン及び４．９％のリソホスファチジルコリンを含んだＮＡＴ８７２９と名付けられたＰＰＣ強化ホスファチジルコリン材料をＲｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃから得た。ＮＡＴ８７２９（４５％ｗ／ｗ）を振盪しそしてＰＥＧ－２００／ＰＥＧ－４００溶液に添加し、カバーしそして沈殿または分離のない透明かつ粘度のあるアンバー色の溶液を得るまで、４０℃を越えない温度で混合した。混合時間は約５時間であった。別の混合物を、９５－９６％の収率で加熱なしに１晩溶液をカバーし混合することにより製造できる。溶液を冷まし、そして最小のメッシュスクリーンを使用してＲｏｓｓ　Ｈｏｍｏｇｅｎｉｚｅｒ（モデルＨＳＭ１００ＬＣ）に移した。

【００２３】

Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｆｌｕｉｄを次に製造した。１９０と命名されたＤｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｆｌｕｉｄ（１．００％ｗ／ｗ）［ジメチル、メチル（プロピルポリエチレンオキシドプロピレンオキシド、アセテート）シロキサンを含むシロキシレート化ポリエーテル］及び２００－５または１０ｃｓｔと命名されたＤｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇシリコーン流体（１．００％ｗ／ｗ）［低粘度ポリジメチルシロキサンポリマーを含むシリコーン流体］を、きれいなスパチュラにより容器中でともに混合した。

【００２４】

溶液（５３．２５％ｗ／ｗ）を４０℃に加温し、そして８００ｒｐｍで混合した。一般的な混合時間は約５時間であった。溶液を次に３８００ｒｐｍで摩砕し、Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｆｌｕｉｄ混合物を、透明な溶液が生ずるまで非常に徐々に添加した。Ｍａｌｉｎｃｋｒｏｄｔから得たメチルパラベン（ｐ－ヒドロキシ安息香酸メチルエステル）（０．７５％ｗ／ｗ）を一度に添加しそして完全な溶液が生ずるまで混合した。４０℃に加温した精製水を、約３分間７５００ｒｐｍで摩砕しつつ、溶液に非常に徐々に添加した。摩砕の終わりに、停止する数秒前に速度を１００００ｒｐｍに上げた。溶液を取り出し、室温に冷めるまでＩＫＡモデルＲＷ－２０を使用してパドルヘッドにより撹拌した。この段階は、非常に重要であり、もしそれが適切になされないならば、二相の最終生成物を生ずるだろう。代表的なやり方は、ホモゲナイザーのヘッドが溶液中に十分に潜るように、溶液の体積の２倍の体積を有する容器を使用することである。溶液を次に室温に冷却した。

【００２５】

Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　ａｎｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｐｒｏｄｕｃｔ＃１１２４７）から得られた米国薬局方組み換えインスリンを５０ｍｇ／ｍＬで

０．０１ＮのＨＣ１で調製し、そして穏やかであるが十分に混合した。このインスリン製品を次に上記の溶液に非常に徐々に添加して、５００単位／ｍＬすなわち２０ｍｇ／ｍＬの最終濃度を得た。混合を少なくとも１時間室温で続けた。最終の安定なインスリン組成物を、アンバー色の密封容器で４℃で貯蔵した。

【００２６】

異なる温度で異なる時間貯蔵されたインスリン標品（０．０１ＮのＨＣ１中５ｍｇ／ｍＬで製造）及び本発明の安定なインスリン組成物のＲＰ－ＨＰＬＣ及びＨＰＣＥの分析を行った。結果は、４℃で貯蔵された標準のインスリン標品は２２週まで安定であって３４週後に変性を始めたことを示したのに対し、室温で貯蔵されたときにはわずか１週以内に変性し始めた。しかし、室温で貯蔵された本発明の安定なインスリン組成物は、少なくとも２２週まで安定であり、それは標準よりも２１週長かった。結果は、４℃で貯蔵された標準から安定なインスリン組成物では貯蔵期限に変化がなかったことを示した（３４週後でも変化なし）。

【００２７】

本発明の安定な医薬伝達組成物は、経皮的にポリペプチドを伝達かつ安定化するのに使用でき、それらは、インスリン、オキシトシン、バソプレシン、ソマトトロピン、カルシトニン、絨毛性ゴナドトロピン、メノトロピン、フォリトロピン、ソマトスタチン、プロゲスチン、ペプチド、ポリマー及びこれらの任意の組み合わせを含むがこれらに限定されない。これらの医薬は、種々の工業上の源から容易に入手できる。ソマトトロピン（下垂体成長ホルモン）は、商品名Ｇｅｎｔｒｏｐｉｎ（商標）、Ｈｕｍａｔｒｏｐｅ（商標）、Ｎｕｔｒｏｐｉｎ（商標）及びＳｅｒｏｓｔｉｍ（商標）の下市販されている。

【００２８】

ソマトトロピンにより処方された医薬伝達組成物は、リポ酸及びアスコルビルパルミテートが添加された８５％ホスファチジルコリンにより１つの試験で処方された。ソマトトピンは、ホスファチジルコリンに容易に分散しそしてその中で安定のままであった。組成物が局所的に適用されたとき、成長ホルモンは、皮膚に十分に浸透したようにみえた。

【００２９】

本発明は、また医薬以外の活性剤例えばスキンケア剤の局所伝達をもたらすのに使用できる。本発明は、ペプチド及びポリマーを含むいくつかの化粧品処方に使用される大きな分子で特に有用である。

【００３０】

上述は、本発明をいかに実施するかについて当業者に教示することを目的とし、そして記述を読んで当業者に明らかになるその明白なすべての改変及び変化を詳述することを目的としていない。しかし、すべてのこれらの改変及び変化は本発明の範囲内に含まれることを目的とする。

フロントページの続き

(74)代理人 100148633
弁理士 桜田 圭
(74)代理人 100070530
弁理士 畑 泰之
(72)発明者 ペリコン, ニコラス ブイ
アメリカ合衆国 コネチカット州 ０６４５０ メリデン リサーチ パークウェイ ６３９
(72)発明者 ポチニ, チム
アメリカ合衆国 イリノイ州 ６１７０４ ブルーミントン ルラル ルート １３ ボックス １０８

合議体
審判長 内藤 伸一
審判官 渕野 留香
審判官 天野 貴子

(56)参考文献 特開平６－３１６５３０（ＪＰ, Ａ）
特開平１０－１９４９９４（ＪＰ, Ａ）
特表平５－５０２０４２（ＪＰ, Ａ）
特開２０００－８６５０１（ＪＰ, Ａ）
特表昭６３－５０２１１７（ＪＰ, Ａ）
国際公開第０１／０７６５３７（WO, Ａ１）
特表２０００－５０４０３３（ＪＰ, Ａ）
特表２００１－５０７６８９（ＪＰ, Ａ）
特開平１１－７９９７５（ＪＰ, Ａ）
Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ, ２０００年, Ｖｏｌ. ７, ｐ. １１３－１１６
Ｊ. Ｓｏｃ. Ｃｏｓｍｅｔ. Ｃｈｅｍ, １９９６年, Ｖｏｌ. ４７, ｐ３３７－３４９

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K9/00-9/72,38/28,47/00-47/48