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

特許第3924017号
(P3924017)

(45)発行日　平成19年6月6日(2007.6.6)　(24)登録日　平成19年3月2日(2007.3.2)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00
A61K 9/00	(2006.01)	A61K	9/00
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10
A61K 47/24	(2006.01)	A61K	47/24
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34

請求項の数 3　(全 14 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願平7-351076
(22)出願日　平成7年12月25日(1995.12.25)
(65)公開番号　特開平9-176046
(43)公開日　平成9年7月8日(1997.7.8)
審査請求日　平成14年11月26日(2002.11.26)

(73)特許権者　000174622
埼玉第一製薬株式会社
埼玉県春日部市南栄町８番地１
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100080355
弁理士　西村　公佑
(74)代理人　100110593
弁理士　杉本　博司
(74)代理人　100065488
弁理士　山田　靖彦
(72)発明者　楠　彰彦
埼玉県北葛飾郡庄和町西金野井３３８－２３

最終頁に続く

(54)【発明の名称】外用医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

生理活性物質とモノテルペン類とアルコール類と水を含んだ組成物にポリオキシエチレン（２）ステアリルエーテルを配合したことを特徴とする皮膚に対する低刺激性の外用医薬組成物。

【請求項２】

モノテルペン類が１－メントールである請求項１記載の外用医薬組成物。

【請求項３】

アルコール類がエタノールである請求項１記載の外用医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規な外用医薬組成物に関するものである。更に詳しく述べれば、本発明は経皮吸収促進助剤の吸収速度をコントロールすることにより、皮膚刺激性を抑え、所望の生理活性物質を効率的かつ持続的に生体に供給することができる、有効かつ安全な経皮吸収型外用医薬組成物に関するものである。

【０００２】

【従来の技術】

経皮治療システム（Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｓｙｓｔｅｍ、以下ＴＴＳと称す）は、皮膚から薬物を吸収させることにより全身循環系への薬物送達

を制御する新しい投与剤形として注目されており、我国でも今日までにフランドルテープＳ（トーアエイヨー社・山之内製薬社製商品名）やニトロダームＴＴＳ（日本チバガイギー社製商品名）等の製品が上市され、臨床の場で重用されている。

【０００３】

ＴＴＳ製品の開発には、製剤面からは、薬物の皮膚透過性と製剤の皮膚刺激性の両面よりの考慮が肝要であり、これによって初めて安全で、かつ的確な薬効を示す製品を提供することができる。

ところで、皮膚は本来異物に対する防御膜としての働きを有するため、一般に薬物の透過性は低く、薬物のＴＴＳ化には限界がある。そこで、経皮吸収を促進する方法として、薬物のプロドラッグ化、複合体形成、イオントフォレーシス等が試みられているが、最も多く行われている方法としては経皮吸収促進剤の利用があり、エタノール、ジメチルスルホキシド、Ａｚｏｎｅ、ピロリドン類、テルペン類等が検討されている。

【０００４】

経皮吸収促進剤としてのテルペン類の利用については、例えば、天然テルペン類、特にリモネンをインドメタシン、ケトプロフェンのような難溶性抗炎症薬と共に用いると経皮吸収促進効果のあることが報告されており（Ｔ．　Ｎａｇａｉｅｔ　ａｌ，　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ　ａｎｄ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ，４，３１３（１９８９））、これに更にエタノールを加えた系についての報告もなされている（日本薬剤学会第６年会講演要旨集　４０頁（１９９０）。また、薬物をリモネン、非イオン性界面活性剤と共にエマルジョンとして分散させると経皮吸収が向上するという出願（特開平３－１２７７４４公報）もある。更に、ｌ－メントール－エタノール－水の三溶媒系によるモルフィン等の皮膚透過性促進と、そのメカニズムについての報告、出願（薬剤学，５４，１（１９９４）；特開平６－４８９６２公報）もなされている。しかし、これらの報告又は出願技術では経皮吸収効果は認められるが、皮膚刺激が強く実用的でないという問題があった。

【０００５】

最近、含水エタノールに溶解又は一部溶解する生理活性物質と、含水エタノール難溶性のモノテルペン又はそれと含水エタノール溶解性のモノテルペンと、非イオン性界面活性剤と、含水エタノールとを配合することを特徴としたＯ／Ｗエマルジョン型の外用医薬組成物に関する出願が国際公開されている（国際公開番号：ＷＯ　９４／１６６８２）。この出願の明細書によれば、ミニブタを用いたｉｎ　ｖｉｔｒｏ皮膚透過性試験では皮膚透過性が良好であったこと、健常男子３名によるパッチテストではエタノールに起因する皮膚刺激性の少なさが記載されており、またモノテルペンとしてはリモネンのような植物精油類が、非イオン系界面活性剤としては特にポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類（ＨＣＯ－６０等）を使用することが有効であると記載されているが、ＨＣＯ－６０（日光ケミカルズ社製商品名、一般名：ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油）を含有した対照例では皮膚刺激が認められており、更に皮膚刺激性を低下させるについての理論的裏付けが検討されておらず、ＨＣＯ－６０を配合して外用医薬品の工業的生産をしても、皮膚刺激が緩和されないことから、安全性の面で満足のゆくものではない。

【０００６】

【発明が解決しようとする課題】

前述のようにＴＴＳ製剤の研究は着実に進歩しつつあるものの、皮膚刺激性の改善を第一の念頭においた研究は未熟であり、経皮吸収性に富みながら皮膚刺激性がなく、安心して持続的に使用することができる有効なＴＴＳ製剤は未だ開発されていないのが実情である。

【０００７】

外用製剤では皮膚刺激性の改善は極めて重要な問題である。どのように経皮吸収性に優れていても、副作用の皮膚刺激性のため持続的適用ができなければ、充分な薬効は期待できない。そこで、モノテルペン類－アルコール類－水系の優れた経皮吸収促進効果をそのまま維持しながら、更に副作用である強い皮膚刺激性を抑えた製剤の開発が強く望まれていた。

【０００８】
【課題を解決するための手段】
かかる現況に鑑み、本発明者らは、モノテルペン類とアルコール類と水とを含んだ組成物の皮膚刺激がアルコールの速い皮膚透過とモノテルペン類の相分離に起因していることに着目し、アルコール及びモノテルペン類に可溶で水に溶けにくく、かつモノテルペン類の相分離を抑制する化合物をアルコールに溶解し、更に増粘させることによって基剤からのアルコールの放出速度を抑え、尚かつモノテルペン類の相分離を抑えることにより、強い皮膚刺激性を抑制できると考えて鋭意検討を進めた結果、アルコールに可溶で水に難溶であり、且つ常温にて固体又は半固体の界面活性作用を持つ化合物、特に天然の界面活性剤であるリン脂質や、ポリオキシエチレンアルキルエーテルのような非イオン性界面活性剤を配合することにより、優れた経皮吸収促進効果はそのまま持続しながら、副作用である強い皮膚刺激性を抑えられることを見出し、本発明を完成した。
【０００９】
即ち、本発明は、生理活性物質とモノテルペン類とアルコール類と水を含んだ組成物に、アルコールに可溶で水に難溶であり、且つ常温で固体又は半固体の界面活性作用を持つ化合物を配合し、皮膚刺激性を低下せしめた外用医薬組成物に係るものである。
【００１０】
本発明においては、経皮吸収促進剤として、モノテルペン類を用いる。モノテルペン類としては、１－メントール、テルピネオール、ボルネオール等のモノテルペンアルコール、シトラール等のモノテルペンアルデヒド、又はこれらを含有するハッカ油、ペパーミント油、ユーカリ油のような精油又はこれらの組み合わせなどを用いることができるが、特に１－メントールの使用が好適である。
【００１１】
また、アルコール類は一般に経皮吸収促進助剤として用いられるが、本発明では、例えばエタノール、メタノール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カプリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール等の炭素数２０以下の一価アルコール類を用いるのが好ましく、特にエチルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、ラウリルアルコール、オレイルアルコールは好適であり、更にエタノールが最も好ましい。
【００１２】
本発明では、アルコールのほかに他の経皮吸収促進助剤、例えばエチレングリコール、プロピレングリコール、１，３－ブタンジオール、グリセリン等の多価アルコール、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピロリドン、Ｎ－オクチルピロリドン等のアルキルピロリドン類を添加してもよい。
【００１３】
配合量としては、経皮吸収促進剤のモノテルペン類は好ましくは０．２～５重量％を配合する。０．２重量％以下では経皮吸収促進効果が弱く、５重量％以上では皮膚刺激が強くなり好ましくない。また、経皮吸収促進助剤としてのアルコールは好ましくは５～３０重量％を配合する。５重量％以下ではその効果が弱く、３０重量％以上では皮膚刺激が強くなる。
【００１４】
界面活性作用を持つ化合物としては、アルコールに可溶で水に難溶であり、且つ常温にて固体又は半固体のものを用いる。特にモノテルペン類に溶解するものが好ましい。化合物自身の皮膚刺激性等を考慮した場合、天然界面活性物質であるリン脂質や非イオン性の界面活性剤は好ましい化合物である。これらは、生理活性物質の特性に合わせて単独又は組み合わせて用いることができる。

【００１５】
リン脂質としては、例えば卵黄ホスファチジルコリン（卵黄レシチン）、大豆ホスファチジルコリン（大豆レシチン）、リゾホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン、ジオレオイルホスファチジルコリンから選択されるホスファチジルコリン（レシチン）、スフィンゴミエリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ホスファチジルグリセロール、ジホスファチジルグリセロール等があげられ、本発明ではこれらを適宜選択して用いることができるが、特に卵黄レシチンが好ましい。
【００１６】
アルコールに可溶で水に難溶であり、且つ常温にて固体又は半固体の非イオン性界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンアルキルエーテル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラノリン誘導体等があげられるが、特にポリオキシエチレンステアリルエーテルを用いるのが好適である。
【００１７】
更に、本発明では、テルペン類、アルコール類を基剤中に安定に保持させるためにアルコール可溶性の水溶性高分子、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタアクリル酸コポリマー、メトキシエチレン無水マレイン酸共重体、ポリエチレングリコール等や、アルコールにより膨潤するか又はアルコールと相溶性の良いポリアクリル酸、ポリエチレンオキサイド、シリコン樹脂等、更に軽質無水ケイ酸、含水無晶形酸化ケイ素等の表面積の大きい粉体成分等の相分離抑制助剤を配合すると、アルコールの放出速度、モノテルペン類の相分離を一層抑えることができ、より皮膚刺激の少ない安定な製剤とすることができる。
【００１８】
本発明に用いられる生理活性物質は、基剤の含水アルコールに溶解又は一部溶解する従来公知の生理活性物質の中から任意のものを選択して用いることができる。このような生理活性物質としては、例えば、次のものがあげられるが、これらに限定されるものではない。
【００１９】
モルヒネ及びその塩（例えば塩酸モルヒネ）、フェンタニール、ブプレノルフィン、ジヒドロキシエトルフィン等の麻薬性鎮痛剤；
インドメタシン、イブプロフェン、イブフェナック、アクロフェナック、ジクロフェナック、メフェナム酸、ケトプロフェン、フェニルブタゾン、サリチル酸メチル、ピロキシカム等の非ステロイド系抗炎症剤；
コルチゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベタメサゾン、吉草酸ベタメタゾン、トリアムシノロン、フルオシロアセトニド等のステロイド系抗炎症剤；
ベンドロフルメチアジド、ポリチアジド、メチクロチアジド、トリクロルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ブメタニド等の利尿剤；
【００２０】
エモナブリド、ジアゼパム、ニトラゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパム、プラゼパム、フルジアゼパム、クロナゼパム、クロルプロマジン、レセルピン、トリフルペリドール、ハロペリドール、モペロン等の抗精神病剤；
バルビタール、チオペンタール、フェノバルビタール、シクロバルビタール等の催眠剤；
エトサクシミド、パルプロ酸ナトリウム、アセタゾラミド、メプロバメート等の抗てんかん剤；
【００２１】
クロルゾキサゾン、レボドパ等の抗パーキンソン剤；
トクロプラミド、塩酸メトクロプラミド等の制吐剤；

インシュリン、テストステロン、メチルテストステロン、プロゲステロン、エストラジオール等のホルモン剤；
アスピリン、コデイン、アセトアニリド、アミノピリン等の鎮痛剤；
スルファミン、スルファモノメトキシン、スルファメチゾール等のサルファ剤； ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、四硝酸ペンタエリスリトール；
【００２２】
プロバニルニトレート、ジピリダモール、塩酸パパベリン等の冠血管拡張剤；
アジマリン、ピンドロール、プロプラノロール、キニジン等の抗不整脈治療剤； カフェイン、ジゴキシン、ジギトキシン、アムリノン、ミルリノン等の強心剤； 塩酸ニカルジピン、塩酸ジルチアゼム、ニバジピン、ニフェジピン、ニトレジピン、ニルジピン、ニモジピン、ニルジピン等のカルシウム拮抗剤；
塩酸ジフェンヒドラミン、カルビノキサミン、ジフェニルピラリン、フェンベンズアミン、マレイン酸クロルフェニラミン、マレイン酸ブロムフェニラミン、ジフェニルイミダゾール、クレミゾール等の抗ヒスタミン剤；
抗アレルギー剤であるフマル酸ケトチフェン；降圧剤であるクロニジン；等
【００２３】
本発明の外用医薬組成物の製剤としての形態は特に限定されず、軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、リニメント剤、パッチ剤、ゲル剤、パップ剤等の種々の形態にすることができる。
【００２４】
【実施例】
以下に本発明を具体的な実施例に基づき説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
〔実施例１〕
ｌ－メントール５重量部、ＢＳ－２（日光ケミカルズ社商品名、一般名：ポリオキシエチレンアルキルエーテル）３重量部を１，３－ブチレングリコール１９重量部、エタノール２５重量部に溶解する。次に精製水４．５重量部を加え混合した後、塩酸モルヒネ１重量部、アエロジル（日本アエロジル社製、軽質無水ケイ酸）８．５重量部を加えて撹拌し均一に分散する。ついで撹拌しながら６０℃の温水１５重量部にヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）３重量部を分散した液を加え、更に冷水１６重量部を加えて充分撹拌し、ゲル軟膏を調製した。調製途中揮発したエタノールはその都度補充した。
【００２５】
〔実施例２〕
界面活性剤としてＢＳ－２のかわりに卵黄レシチン（キューピー社製、卵黄レシチンＰＬ－３０）を３重量部配合し、その他は実施例１と同様にして外用製剤のゲル軟膏を調製した。
【００２６】
〔実施例３〕
ｌ－メントール５重量部、エタノール４０重量部、ＰＶＰ（ポリビニルピロリドン）１重量部、精製水５０重量部を混合し透明な液を得、この液に界面活性剤ＢＳ－２を３重量部加え溶解させた後、塩酸モルヒネ１重量部を加えて混合し、均一な外用液剤を調製した。
【００２７】
〔実施例４〕
界面活性剤としてＢＳ－２のかわりに卵黄レシチンを３重量部配合し、その他は実施例３と同様にして外用液剤を調製した。
【００２８】
〔実施例５〕
ｌ－メントール５重量部、エタノール４０重量部、ＢＳ－２ ３重量部、インドメタシン１重量部を加え溶解する。ついで撹拌しつつＰＶＰ１重量部を加え溶解した後、精製水５０重量部を加えて混合し、均一な懸濁液を調製した。

【００２９】
〔実施例６〕
界面活性剤としてＢＳ－２のかわりに卵黄レシチンを３重量部使用し、その他は実施例５と同様にして懸濁液を調製した。
〔実施例７〕
界面活性剤としてＢＳ－２を３重量部加えるかわりに卵黄レシチン２重量部とＢＳ－２１重量部を加え、その他は実施例５と同様にして懸濁液を調製した。
【００３０】
〔実施例８〕
ｌ－メントール１重量部、ＢＳ－２　３重量部、１，３－ブチレングリコール１９重量部、エタノール２５重量部を混合し、この溶液にインドメタシン０．５重量部を加え溶解する。次に精製水５重量部、アロエジル８．５重量部を加えて撹拌し、均一に分散した。ついで、撹拌しながら６０℃の温水１７重量部にヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）３重量部を分散した液を加え、更に冷水１８重量部を加えて充分撹拌し、ゲル軟膏を調製した。調整途中揮発したエタノールはその都度補充した。
【００３１】
〔実施例９〕
界面活性剤としてＢＳ－２のかわりに卵黄レシチン３重量部を配合した以外は実施例８と同様にしてゲル軟膏を調製した。
【００３２】
実施例１～７で得られた各製剤について薬物の皮膚透過性を、また実施例８及び９で得られた各製剤の皮膚刺激性を試験した。
比較のため、以下の対照例に示す製剤を調製し、同じように、対照例１～６の各製剤についても薬物の皮膚透過性を、対照例７及び８の製剤についても皮膚刺激性を試験した。
【００３３】
〔対照例１〕
ＢＳ－２を配合せず、冷水を１６重量部でなく１９重量部加えた以外は実施例１と同様の操作を行いゲル軟膏を調製した。
〔対照例２〕
ＢＳ－２を配合せず、精製水を５０重量部でなく５３重量部加えた以外は実施例３と同様の操作を行い外用液剤を調製した。
〔対照例３〕
塩酸モルヒネ１重量部と精製水９９重量部を混合し、透明な外用液剤を調製した。
【００３４】
〔対照例４〕
ＢＳ－２及びＰＶＰを配合せず、精製水を５０重量部でなく５４重量部配合した以外は実施例５と同様の操作を行い懸濁液を調製した。
〔対照例５〕
ｌ－メントールを配合せず、精製水を５４重量部でなく５９重量部加えた以外は対照例４と同様の操作を行い懸濁液を調製した。
〔対照例６〕
インドメタシン１重量部と精製水９９重量部を混合し、懸濁液を調製した。
【００３５】
〔対照例７〕
ＢＳ－２を配合せず、そのかわりに精製水を３重量部添加した以外は実施例８と同様の操作を行いゲル軟膏を調製した。
〔対照例８〕
界面活性剤としてＢＳ－２のかわりにＨＣＯ－６０を３重量部加えた以外は実施例８と同様に操作してゲル軟膏を調製した。
【００３６】

実施例１～４及び対照例１～３の各成分処方を表１に、実施例５～６及び対照例４～５の各成分処方を表２に、実施例８と９及び対照例７と８の各成分処方を表３に、それぞれまとめて示す（単位は重量部）。

【００３７】

【表１】

成　　分	実施例				対照例		
	1	2	3	4	1	2	3
塩酸モルヒネ	1	1	1	1	1	1	1
１－メントール	5	5	5	5	5	5	
エタノール	25	25	40	40	25	40	
精製水	35.5	35.5	50	50	38.5	53	99
１，３－ブチレングリコール	19	19			19		
ＰＶＰ（ポリビニルピロリドン）			1	1		1	
ヒドロキシプロピルセルロース	3	3			3		
アエロジル	8.5	8.5			8.5		
ＢＳ－２	3		3				
卵黄レシチン		3		3			

【００３８】

【表２】

成　　分	実施例			対照例		
	5	6	7	4	5	6
インドメタシン	1	1	1	1	1	1
１－メントール	5	5	5	5		
エタノール	40	40	40	40	40	
精製水	50	50	50	54	59	99
ＰＶＰ	1	1	1			
ＢＳ－２	3		1			
卵黄レシチン		3	2			

【００３９】

【表３】

成　　分	実施例		対照例	
	8	9	7	8
インドメタシン	0.5	0.5	0.5	0.5
ｌ－メントール	1	1	1	1
エタノール	25	25	25	25
精製水	40	40	43	40
１，３－ブチレングリコール	19	19	19	19
ヒドロキシプロピルセルロース	3	3	3	3
アエロジル	8.5	8.5	8.5	8.5
ＢＳ－２	3			
卵黄レシチン		3		
ＨＣＯ－６０				3

【００４０】
〔実験例１〕（皮膚透過試験）
Ｗｉｓｔａｒ系雄性ラット（７週齢）の腹部摘出皮膚（摘出前日に除毛）を３７℃の水を循環させた縦型拡散セルに挟みレシーバー（真皮）側に水を２０ｍｌ入れ、マグネティックスターラーにより撹拌し、ドナー（角質）側に試料を１ｇ適用（適用面積３．１４ｃｍ^2）し、密封状態で薬物の皮膚透過量実験を開始した。経時的に採取したレシーバー溶液中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、皮膚を透過した薬物量を測定した。試料として実施例１～実施例７及び対照例１～対照例６で得た各製剤を用い、各試料につきｎ＝３のデータを取り、平均値を求めた。測定の結果を図１、図２及び図３に示す。
【００４１】
図１において、実施例１及び２並びに対照例１の各製剤と対照例３の製剤とを比較するとｌ－メントール・エタノールによる塩酸モルヒネの吸収促進効果を確認できる。卵黄レシチンを含む実施例２は、それを含まない対照例１とほぼ同じ皮膚透過性を示している。ＢＳ－２を含む実施例１では、皮膚透過性はやや低くなるものの対照例３に比べると明らかに経皮吸収促進効果が認められる。
【００４２】
図２において、ＢＳ－２を含む実施例３及び卵黄レシチンを含む実施例４は、それを含まない対照例２とほぼ同じ皮膚透過性を示している。２時間目までは全く同じ透過性を示し、その後はやや実施例３及び４が良い皮膚透過性を示している。
また、図３において、ＢＳ－２、卵黄レシチン及びＰＶＰを含む実施例５、６及び７は、それを含まない対照例４の約３倍良い皮膚透過性を示し、更に対照例５及び６と比較すると格段に良い皮膚透過性を示している。
【００４３】
表４に実施例１～４及び対照例１～３の各製剤に配合された塩酸モルヒネの累積透過量、透過率及び透過速度を、また表５に実施例５～７及び対照例４～６の各製剤に配合された

インドメタシンの累積透過量及び透過速度を示す。

【００４４】

【表４】

「モルヒネ」

試　料	累積透過量(Q) (μｇ／ｃｍ^2)	透過量(R) (%)	透過速度(Ｆｌｕｘ) (μｇ／ｃｍ^2／ｈｒ)
実施例１	823.6 ± 25.9	25.9 ± 1.4	75.3 ± 9.4
実施例２	1483.9 ± 36.9	46.6 ± 1.2	110.2 ± 7.9
実施例３	2511.9 ± 40.9	78.9 ± 1.3	142.5 ± 14.4
実施例４	2354.4 ± 110.8	73.9 ± 3.5	168.0 ± 29.2
対照例１	1666.4 ± 85.9	52.3 ± 2.7	128.5 ± 3.3
対照例２	2045.8 ± 17.7	64.3 ± 0.6	122.0 ± 3.9
対照例３	34.0 ± 2.8	1.1 ± 0.1	4.1 ± 0.4

【００４５】

【表５】

「インドメタシン」

試　料	累積透過量(Q) (μｇ／ｃｍ^2)	透過速度(Ｆｌｕｘ) (μｇ／ｃｍ^2／ｈｒ)
実施例５	513.1 ± 67.1	64.1 ± 8.5
実施例６	527.1 ± 3.0	65.9 ± 2.3
実施例７	525.3 ± 8.2	65.2 ± 4.8
対照例４	166.1 ± 13.7	20.8 ± 2.1
対照例５	66.4 ± 7.1	8.3 ± 0.9
対照例６	7.3 ± 0.8	0.9 ± 0.1

【００４６】

〔実験例２〕（皮膚一次刺激性試験：ウサギ）

試験前日にウサギの背部被毛を電気バリカンにて刈毛し、ウサギの背部を６つの部分に分け、２．５ｃｍ×２．５ｃｍの試料を各部分の所定の適用部位に貼付し、不浸透性油紙（密封性）及び不織布粘着性包帯等を用い被覆した。適用２４時間後に試料を除去し、３０分放置後、適用部位の観察を行った。更に、適用４８時間後及び７２時間後の紅斑、痂皮形成及び浮腫形成について観察し、Ｄｒａｉｚｅ法により採点を行った（ｎ＝３）。

試料としては、実施例８及び９並びに対照例７及び８の各ゲル軟膏を用い、これをそれぞれリント布（２．５ｃｍ×２．５ｃｍ）に０．５ｇ薄くのばしたものを使用した。試験の結果である平均刺激スコア及び一次刺激指数を表６に示す。

【００４７】

【表６】

平均刺激スコア（ｎ＝３）及び一次刺激指数

試　料	平均刺激スコア			一次刺激指数
	24時間	48時間	72時間	（Ｐ．Ｉ．Ｉ）
実施例８	0.33	0.33	0	0.167
実施例９	0.67	0.33	0.33	0.5
対照例７	2	2.67	3	2.5
対照例８	1.67	1.33	1.67	1.67

【００４８】
対照例７及び対照例８では、ほとんどのスコアーで中程度の強い紅斑を示し、特に対照例７では軽度の浮腫を示すものも観察された。また、対照例７では経時的に刺激性が増す傾向を示し、７２時間目が最も大きいスコアを示した。これに対し、実施例８、９では２４時間目において、ごく軽度の紅斑が若干例観られる程度で（実施例７及び８の各３例中それぞれ１例ずつ）、７２時間目では全く認められなかった。また、実施例７及び８では浮腫を示すものは観察されず、ほぼ正常の皮膚状態を示した。
【００４９】
〔実験例３〕（皮膚一次刺激試験：ヒト）
実験例２と同様に実施例８及び９と対照例７及び８の各製剤を用い、これをバンドエイドに一定量（約１ｇ）づつ塗布した試料を各例とも３づつ作り、健常男子３名の上腕部内側に密封状態で貼付し皮膚刺激性を官能的に評価した。評価の結果を表７に示す。
【００５０】
【表７】

平均刺激スコア（ｎ＝３）及び一次刺激指数

試　　料	刺　　激　　性	
	官　能　性	紅　　斑
実施例８（ＢＳ－２）	刺　激　な　し	ほとんどなし
実施例９（レシチン）	刺　激　な　し	ほとんどなし
対照例７（コントロール）	強　い　刺　激	明らかな紅斑
対照例８（ＨＣＯ－60）	強　い　刺　激	明らかな紅斑

【００５１】
対照例７では強い刺激性を示し、明らかな紅斑が観察された。これに対し、実施例８及び９では刺激性や紅斑がほとんど示されず、実験例２と同様の傾向を示した。また、対照例８は対照例７とほぼ同じ刺激性を示し、刺激緩和作用は観察されなかった。
【００５２】
前記各実験の結果によれば、生理活性物質として塩酸モルヒネを用いた実施例３及び実施例４の液剤では、ＢＳ－２、卵黄レシチンの配合による薬物皮膚透過性の低下は認められず、むしろ経時的に透過性が良くなることが示された。
実施例１及び実施例２のゲル軟膏では卵黄レシチンを加えることによる薬物皮膚透過性への影響はほとんど認められなかったが、ＢＳ－２を加えることにより透過性は若干低下した。しかし後半の透過速度を比較してみるとそれほど差がなく、経皮吸収製剤として有用であることが確認された。
【００５３】
また、生理活性物質としてインドメタシンを用いた実施例５～７の懸濁液では、１－メントールとエタノール、精製水を含んだ組成物にＢＳ－２、卵黄レシチン又はそれらの混合物を加えることにより、対照例４～５に比して約３倍以上の経皮吸収促進効果が認められた。
【００５４】
一方、従来の１－メントールとエタノールによる吸収促進系で問題のあった皮膚刺激性は、ＢＳ－２，卵黄レシチンを加えることにより、これらを加えない対照例７及び８に比して著しく皮膚刺激が低下し、更に、例えば塩酸モルヒネ又はインドメタシンを用いた実施例３～７は、同様に水基剤である対照例３及び６の２５～７０倍の皮膚透過性を示したにもかかわらず、皮膚刺激は著しく抑制されていた。
【００５５】
【発明の効果】
以上述べたように、本発明によれば、従来の経皮吸収促進系であるテルペン類－アルコール－水系の組成物の問題点であった皮膚刺激性を極端に抑え、更にこの系の優れた薬物皮膚透過促進作用を維持することができる。また、生理活性物質としての薬物を選択することにより、従来のテルペン類－アルコール－水系よりさらに優れた皮膚透過促進性を付与することができる。

従って、本発明の組成物は、強い皮膚刺激を伴わないで安全、持続的に皮膚に適用することができ、それによって確実かつ効果的に薬物の経皮吸収を達成することができると共に、生理活性物質たる薬物を適宜選択することにより広い範囲の症状に利用できるという効果がある。

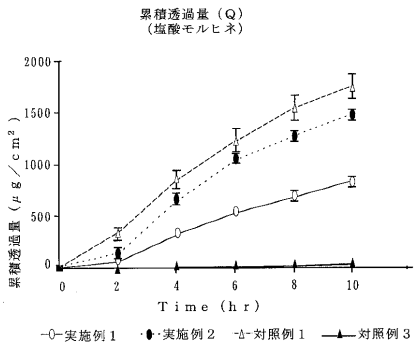
【図面の簡単な説明】

【図１】実施例１及び２並びに対照例１及び３の各製剤をラット腹部摘出皮膚に適用した場合の塩酸モルヒネの累積透過量を示すグラフ。

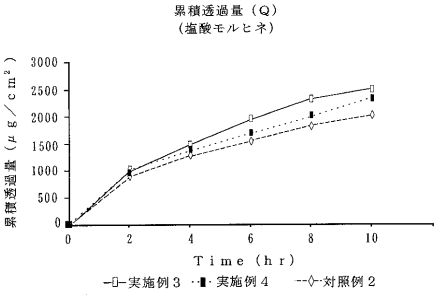
【図２】実施例３及び４並びに対照例２の各製剤をラット腹部摘出皮膚に適用した場合の塩酸モルヒネの累積透過量を示すグラフ。

【図３】実施例５、６及び７並びに対照例４、５及び６の各製剤をラット腹部摘出皮膚に適用した場合のインドメタシンの累積透過量を示すグラフ。

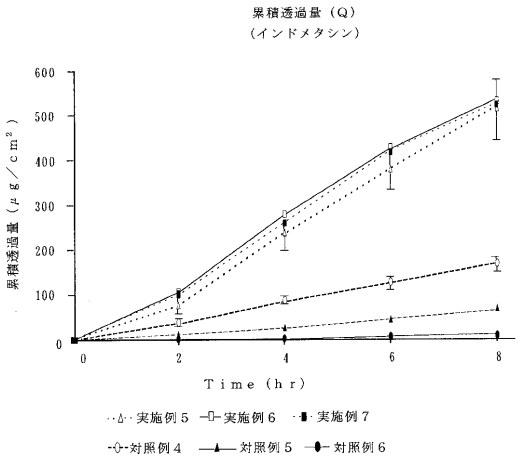
【図１】



【図２】



【図３】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI	
Ａ６１Ｋ	*31/405*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/405
Ａ６１Ｋ	*31/485*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/485
Ａ６１Ｐ	*25/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00

(72)発明者　下山　勝
埼玉県上福岡市中央２丁目４－１
(72)発明者　永井　猛
埼玉県春日部市梅田本町２－２５－１

審査官　齋藤　恵

(56)参考文献　国際公開第９４／０１６６８２（WO，Ａ１）
特開平０３－２７１２２１（ＪＰ，Ａ）
特開昭６２－００４２１５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 45/00
A61K 9/00
A61K 47/00-34
A61K 31/00-485
A61P 25/04
A61P 29/00
REGISTRY(STN)
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
WPI
JMEDPlus(JDream2)
JST7580(JDream2)
JSTPlus(JDream2)