

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4740524号
(P4740524)

(45) 発行日 平成23年8月3日(2011.8.3)

(24) 登録日 平成23年5月13日 (2011.5.13)

(51) Int. Cl.

F 1

A61K	47/32	(2006.01)	A61K	47/32
A61K	9/08	(2006.01)	A61K	9/08
A61K	31/197	(2006.01)	A61K	31/19
A61K	31/22	(2006.01)	A61K	31/22
A61K	47/04	(2006.01)	A61K	47/04

請求項の数 4 外国語出願 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-59191 (P2003-59191)
(22) 出願日	平成15年1月29日 (2003. 1. 29)
(65) 公開番号	特開2003-292459 (P2003-292459A)
(43) 公開日	平成15年10月15日 (2003. 10. 15)
審査請求日	平成17年9月8日 (2005. 9. 8)
(31) 優先権主張番号	091101510
(32) 優先日	平成14年1月30日 (2002. 1. 30)
(33) 優先権主張国	台湾 (TW)

前置審查

(73) 特許権者 503087773
 ファーマ パワー バイオテク カンパニー リミテッド
 台湾、台北市、八二三路、七
 極4号、ナンバー 678、5工
 フ

(74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓

(74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇

(74) 代理人 100163485
 弁理士 渡邊 義敬

(74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】熱応答粘膜接着性医薬－担体組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

光力学的診断または治療に有用な組成物であって、

5 - アミノレブリン酸 (A L A) またはそのエステル化誘導体から選択される皮膚または粘膜診断または治療用薬剤 10重量% ~ 30重量% ;

カルボキシビニルポリエステル（カルボポールまたはカルボマー）及びヒドロキシプロピルメチルセルロース（H P M C）からなる群から選択される粘膜接着性ポリマー 0.5 重量 % ~ 2 重量 %；

低温において溶液状態であり、第一臨界温度後にゲル状態になり、また第二臨界温度よりも高い温度で再度、溶液状態になる2種の臨界温度を有する。式

$$\text{H}_2\text{O} (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a (\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_c \text{H}_2\text{O}$$

(式中、 $a = 8 \sim 200$ であり、 $b = 14 \sim 80$ である) を有するブロックコポリマーである熱応答性ポリマー 15 重量% ~ 40 重量% ; および

残量の水および／または医薬上で許容される賦形剤；

を含有し、上記第一臨界温度が 25 ~ 37 であり、および上記第二臨界温度が 45 ~ 55 であって、当該組成物の pH 値が 2 ~ 4 である、上記組成物。

【請求項 2】

5 - アミノレブリン酸 (A L A) またはそのエステル化誘導体から選択される皮膚または粘膜診断または治療用薬剤 1.0 重量 % ~ 3.0 重量 % :

カルボン酸ナトリウム 9.4.1、カルボン酸ナトリウム 9.7.1 P およびヒドロキシプロピルメチルセルローズ

スからなる群から選択される粘膜接着性ポリマー 1 重量 % ~ 1 . 5 重量 % ;
ポロキサマー P F 1 2 7 である熱応答性ポリマー 2 0 重量 % ~ 3 0 重量 % ; および
残量の水および / または医薬上で許容される賦形剤 ;
を含有し、当該組成物の pH 値が 2 ~ 4 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

診断または治療を進行させるために、連続性広域照射線、 L E D またはレーザーからの光源と組合せて使用される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

診断または治療を進行させるために、連続性広域照射線、 L E D またはレーザーからの光源と組合せて使用される、請求項 2 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、使用が簡便であり、良好な医薬放出効果および少ない副作用を有し、また主として、粘膜接着性ポリマーおよび熱応答性ポリマーを含有する医薬 - 担体組成物に関する。

本発明はまた、生物学的活性化合物、特に光力学的 (photodynamic) 診断または治療に有用な化合物、例えば 5 - アミノレブリン酸 (「 A L A 」の略語で表わす) の局所放出に使用するのに非常に適する医薬 - 担体組成物に関する。

【0002】

20

【従来の技術】

化学的医薬による病気の処置または診断の最終目標は、望ましくない副作用の発現を回避しながら、診断または治療上の利益を得るために、対象の作用されるべき部位に適当な濃度の医薬分子またはその誘導体を付与することにある。このことは、皮膚癌、口腔癌、咽頭の腫瘍、白斑症およびその他の粘膜疾病などの局所疾病を患う患者に特に望まれる。

【0003】

医薬の医療効果 (毒性効果および治療効果を包含する) は一般に、作用部位における濃度に依存する。最も重要なことは、全身的投与または局所投与に関係なく、医薬活性成分の性質にある。処置される或る病気または治療剤に対して、全身的投与は治療効果を容易に得ることができ、また患者の同意も良好である。他方で、特定の部位に対してより強力な効果が望まれる医薬治療の場合、局所投与は好適投与経路である。

30

【0004】

局所効果を獲得するための投与経路は一般に、経口経路および局所経路を包含する。数種の剤型は、皮膚または粘膜 (眼、鼻、胃、直腸、腔または気道の皮膚または粘膜を包含する) に対して主要局所効果が得られるようにデザインされる。一例として、例えば活性炭吸着剤、抗細菌剤および制酸剤は、経口投与後に胃腸器官で局所効果を達成する。

特定の粘膜部位に成功裏に作用させるためには、下記 2 種の因子を考慮しなければならない：剤型は充分の粘膜接着性を有していなければならず、また作用部位における医薬保有時間は医薬放出にとって充分に長くなければならない。

【0005】

40

光力学的治療 (以下の記載において、 P D T の略語で表わす) は、腫瘍組織による光感受性化学物質の好ましい吸収および / または保持に基づいている。光感受性薬物は一般に、不活性であり、またこれらの物質は有毒物質の生成を刺激し、細胞の損傷および死滅を生じさせ、最終的に腫瘍細胞が或る波長の照射線にさらされると、当該腫瘍細胞を死滅させる。

【0006】

1990 年に、 Kennedy 等は、刊行物において、 P D T と組合されている光感受性先駆化合物 5 - アミノレブリン酸 (簡略して、「 A L A 」の略語で表わす) の使用を示唆している (非特許文献 1 参照)。 A L A はプロトポルフィリン (protoporphyrin) であり (プロトポルフィリン IX 、 P p I X の略語で表わす、光感受性薬剤) 、生体合成経路のヘモグ

50

ロビンの代謝先駆体である（非特許文献2参照）。ALAの生体内合成は、フィードバック制御によるヘモグロビンの合成を経て調整される。ALAが外から施用された場合、このフィードバックメカニズムは抑制され、次いでほとんどがPpIXであるポルフィリン先駆体の過剰産生および蓄積をもたらす（非特許文献3、同4、同5および同6参照）。

【0007】

光力学的反応は、PpIXが或る波長およびエネルギーにさらされた場合に開始され、これにより1重項酸素および、おそらくはペルオキシドおよびヒドロキシルフリーラジカルの生成をもたらす（製品情報：レブラン（登録商標）、ケラスティック（登録商標）、アミノレブリン酸、DUSA Pharmaceuticals、ウィルミントン、マサチューセッツ（MA）、米国、1999）（非特許文献3参照）。ALAの外部からの施用後、PpIXが腫瘍組織に10或る程度まで選択的に蓄積することが見出される。

【0008】

過去10年間、多くの研究者は、ALAの全身的または局所的施用により、腫瘍細胞中の光感受性薬剤PpIXの蓄積を誘発させることができることを示唆している（非特許文献7参照）。口腔および胃腸器官の前癌腫/発癌損傷におけるALA-媒介光力学的治療（ALA-PDIの略語で表わす）、尿管上部の癌腫への過渡期細胞、及びその他の状態に対する治療的效果は開示されている。迅速回復性細胞におけるALAから誘導されるPpIXの蓄積は、臨床的診断のための生物学的治療基盤であることができることは公知であり、この理由はPpIXが630nm波長を有する青色光下に帯褐色赤色蛍光を発射し、これにより腫瘍細胞の存在を診断することができるることにある（非特許文献8、同3および同9参照）。このPpIXの蛍光発色効果は膀胱癌および悪性グリオームの診断に有用であることが証明されている。20

【0009】

ALAは不安定であることから、良好な臨床効果および取り扱いの容易性を得るために、二容器型剤型（two-chamber dosage form）を採用する皮膚病処置用市販製剤が提供されている[レブラン（Levulan）（登録商品名）、ケラスティック（Kerastick）（登録商品名）、1999]。これらの容器の一方は、乾燥したALA粉末を含有しており、他方の容器は混合賦形剤を含有する。使用前に、これら二個の容器内の成分を混合し、このようにして生成された局所使用用溶液は直ちに使用しなければならず、また組成物生成後の2時間の時点での廃棄しなければならない[製品の取扱い説明書（Prod. Info. Levulan）（登録商品名）、ケラスティック（Kerastick）（登録商品名）、1999]。安全のために、混合した生成溶液は眼または粘膜表面と接触させてはならない[Prod. Info. Levulan]（登録商品名）、ケラスティック（Kerastick）（登録商品名）、1999]。安全のために、混合した生成溶液は眼または粘膜表面と接触させてはならない[Prod. Info. Levulan]（登録商品名）、ケラスティック（Kerastick）（登録商品名）、1999]。施用後の14～18時間の時点で、施用部位に青色光を照射し、ALAの代謝生成物であるPpIXの光活性化を完了させる。30

【0010】

皮膚への施用とは別に、ALAの別の局所施用も開示されている。ミカエル・メルマン（Michael Mehlmann）等は、0.9%NaCl溶液中に0.6%ALAを含有する噴霧液による咽頭の腫瘍の蛍光染色を試みている（非特許文献10参照）。しかしながら、30mgALA含有溶液を総量で5mlの量で患者に施用する必要がある。この投与量は大量であり、この剤型の流動性は大きい。施用されたALA溶液の大部分は、胃腸器官に流動し、吸収され、身体全体に分布され、従って望ましくない副作用がもたらされる。使用前に調剤し、調剤後に直ちに使用しなければならないことから、実用的ではない。40

【0011】

ブイ・ボノクサ（V.Vonoxa）等は、均一組成を有する生体接着性ゲルにALAを配合することを試みた。このゲルをマウスに投与すると、ALAのPpIXへの変換が増加する。しかしながら、彼等は、「周辺組織における濃度を減少させながら、標的部位の濃度を増加させることが望まれる場合、敏感な薬剤の局所施用は、全身的注入よりもはるかに適している。」ものと認識している。この研究において、ブイ・ボノクサ等は、粘膜接着性効果を得るために、経口投与用液状ゲルのデザインを試みた。彼等は、1%ノベオン（Nove50

on) AA-1(ポリカルポフィル)ゲル系が、別の3種の系(すなわち、2%キサンタンガム、10%カルメロースナトリウム塩、および15.5%ポロキサマー407)に比較して、最良の結果を示すものと結論している。

【0012】

ALA 60 mg / kg の経口投与は、上皮細胞の壊死を誘発させ、また口腔発現異常を効果的に処置することができるが、小規模実験で見出されている。数年にわたり白斑症を患う12人の患者を、 PDTと組合されているALAの局所施用により処置し、9人の患者が応答したが、充分の応答を示した患者は5人のみであった。処置前の1時間の時点で、ALAを20重量%オイセリンアンハイドリック(eucerin anhydric)溶液中に溶解し、次いで5%アラビアゴムおよびパラフィンを添加し、接着性を増加させた。生成した混合物3~5 gを被患部分に施用し、ガーゼパッドで覆った。次いで、この混合物3~5 gを各30分に一回の割合で、当該部分に付け、上記部分を覆った。

10

【0013】

2時間後、ラテックス材料を取り除き、次いで処置部分にアルゴン-染料レーザーを1時間かけて照射した(非特許文献2参照)。この実験において、各患者には、総量でALA 1.2~2.0 gが投与された。飲み込んだ後、実質的量の薬剤が血液循環系に入り、胃腸器官に到達するものと考えられる。しかしながら、ALAの投与量に依存して、これらの処置期間中に生じる吐気および嘔吐などの胃腸器官が伴う若干の副作用が生じることが見出される(非特許文献9参照)。従って、副作用の発生を減少させるために、効果的な局所施用を行うことが、当技術で望まれている。

20

【0014】

ポロキサマー(poloxamers)は、式HO(C₂H₄O)_a(C₃H₆O)_b(C₂H₄O)_aH(式中、a=8~200であり、b=14~80である)を有するブロックコポリマーであり、医薬製剤の乳化剤、可溶化剤および潤滑剤として知られている。ポロキサマーは、商品名プルロニック(Pluronic)(登録商品名)(BASF Corp)またはシンペロニクス(Synperonics)(登録商品名)(ICI)として市販されている。

この技術において開示されている局所使用用医薬放出系の観点から、簡便性および医薬放出効果は依然として、不充分である。

【0015】

【非特許文献1】

30

フィンク・パーチェス・アール(Fink-Puches R)、ウォルフ・ピー(Wolf P.)、カール・エイチ(Kerl H)等著、「アミノレブリン酸の点滴注入および可視光線照射による表面基底細胞癌の光力学的治療」(Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinoma by installation of aminolevulinic acid and irradiation with visible light)、アーチ・デルマトール(Arch Dermatol)、1997;133:1494-1495頁。

【非特許文献2】

エイ・ケーブラー(A.Kubler)等著、「5-アミノレブリン酸の局所施用による口腔白斑症の処置」(Treatment of oral leukoplakia by topical application of 5-aminolevulinic acid)、イント・ジェイ・オーラル・マキシロファック・サージ.(Int.J.Oral Maxillofac.Surg.)、1998;27:466-469頁。

40

【非特許文献3】

彭(Eng)等著、「5-アミノレブリン酸に基づく光力学的治療:臨床試験および将来の挑戦」(5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: clinical research and future challenges)、がん(Cancer)、1997,79:2282-2308頁。

【非特許文献4】

ファン(Fan)等著、「口腔の前悪性および悪性病巣の5-アミノレブリン酸を用いる光力学的治療」(Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesions of oral cavity)、がん(Cancer)、1996,78:1374-1383頁。

【非特許文献5】

フェー(Fehr)等著、「5-アミノレブリン酸の子宮内投与後のヒト子宮内膜における選

50

択性光感受性局限化」(Selective photosensitive localization in the human endmetrium after intrauterine application of 5-aminolevulinic acid)、アム・ジェイ・オブスティット・ジネコール。(Am.J.Obstet.Gynecol.) ,1996,175:1253-1259頁。

【非特許文献 6】

スバンベルグ (Svanberg) 等著、「ラットの実験的肝臓腫瘍における静脈内デルタ - アミノレブリン酸 - 誘発ホトポルフィリン IX 感作を用いる光力学的治療」(Photodynamic therapy using intravenous delta-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX sensitization)、ブル・ジェイ・カンサー (Br.J.Cancer) ,1996,74:1526-1533頁。

【非特許文献 7】

ロー・シーエス・(Loh CS.)、ベルノン・ディ・(Vernon D.)、マックロバート・エイ・ジェイ・(MacRobert AJ.)、ベドウェル・ジェイ・(Bedwell J.)、ボーン・エスジー・(Bown SG)、ブラウン・エスピー・(Brown SG)著、「胃腸器官の組織層における 5 - アミノレブリン酸により誘発される内因ポルフィリン分布」(Endogeneous porphyrin distribution induced by 5-aminolevulinic acid in the tissue layers of the gastrointestinal tract)、ジャーナル・オブ・ホトケミストリイ & ホトバイオロジイ (Journal of Photochemistry&Photobiology)、ビー・バイオロジイ (B.-Biology) 20(1):47-54頁、1993年。

【非特許文献 8】

クライメイア (Kriegmair) 等著、「5 - アミノレブリン酸誘発プロフィリン蛍光による初期膀胱癌の検出」(Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence)、ジェイ・ウロル・(J.Urol.) ,1996,155:105-110頁。

【非特許文献 9】

スツマー (Stummer) 等著、「5 - アミノレブリン酸誘発ポルフィリン蛍光による悪性グリオームの手術中検出」(Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-amino levulinic acid induced porphyrin fluorescence)、ニューロサージェリイ (Neurosurgery) ,1998,42:518-525頁。

【非特許文献 10】

ミカエル・メールマン (Michael Mehlmann) 等著、レーザース・イン・サージェリイ・アンド・メディシン (Lasers in Surgery and Medicine) ,25:414-420頁、1999年。

【非特許文献 11】

ブイ・ボノキサ (V.Vonoxa) 等著、「マウスの GI 器官の病巣の PDT 用のデルタ 5 - ALA 生体接着性ゲル製剤の強力な効果」(Potential efficacy of a delta 5-ALA bioadhesive gel formulation for the PDT of the GI tract in mice)、ジェイ・ファーム・ファーマコル・(J.Pharm.Pharmacol.) ,1997,49:652-656頁。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、使用が簡便であり、良好な医薬放出効果を有し、また副作用が僅かである局所使用用医薬放出系を提供することにある。

【0017】

【課題を解決するための手段】

本発明は、使用が簡便であり、良好な医薬放出効果を有し、また副作用が僅かである粘膜接着性ポリマーおよび熱応答性ポリマーから主として構成されている医薬 - 担体組成物に関する。本発明による医薬 - 担体組成物は、生物学的活性化合物、特に光力学的診断または治療に有用な化合物、例えば 5 - アミノレブリン酸 (ALA の略語で表わす) の局所放出に、もしくは生物学的活性化合物の作用部位固定に使用するのに特に適している。

本発明はまた、主として粘膜接着性ポリマー、熱応答性ポリマーおよび光感受性薬物またはその先駆体、例えば 5 - アミノレブリン酸 (ALA の略語で表わす) を主として含有する光力学的診断または治療用組成物に関する。

【0018】

10

20

30

40

50

【発明の実施の形態】

本発明は、医薬放出に使用するための、または生物学的活性化合物の作用部位固定に使用するための医薬 - 担体組成物に関し、この組成物は主として、粘膜接着性ポリマーおよび熱応答性ポリマーから構成されている。本発明による医薬 - 担体組成物は、生物学的活性化合物の局所放出における使用に特に適している。組成物中の粘膜接着性ポリマーの含有量は、好ましくは0.5%~2%であり、組成物中の熱応答性ポリマーの含有量は、好ましくは15%~40%であり、残りは主として、水から構成されている。

本明細書で使用されているものとして、「局所施用」の用語は、身体表面の上皮に適用され、この適用部位で局所作用を示す剤型を意味する。一例として、この製剤は皮膚、眼角膜、鼻粘膜、直腸、膣または気道に施用される。

10

【0019】

本発明による医薬 - 担体組成物に適する粘膜接着性ポリマーは、生物学的粘膜表面に接着することができ、また或る期間にわたり保持することができる種々の公知の合成または天然ポリマー材料を包含する。列挙することができる粘膜接着性ポリマーの例は、例えばポリアクリル酸、ポリアクリレート、カルボキシビニルポリエステル類〔すなわち、カルボポール(carbopol)またはカルボマー(carbomer)〕またはアクリル酸とアリルスクリースとの交差コポリマー、アクリル酸とビニレンエチレングリコールとの交差コポリマーまたはポリカルボフィルなどのポリアクリル類；カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース、キチンなどのセルロース類；ゲーガム、アラビアゴム、トラガカントなどの天然ガム類；アガロースおよびアルギネート等を包含する。

20

【0020】

カルボポール(またはカルボマー)、HPMC、HPC、CMCおよびゲーガムは好適であり、またカルボポール971P(Carbopol971P)およびカルボポール941(Carbopol941)は特に好適である。粘膜接着性ポリマーは粘膜部位における医薬の保持を促進することができる。従って、医薬と粘膜接着性ポリマーとの組合せは一緒になって、治療効果を増強させることができる。この投与経路は眼、鼻、直腸、膣または気道を用いることができる。

この医薬 - 担体組成物中の粘膜接着性ポリマーの含有量は、総組成物の重量に基づき0.5%~2%、好ましくは1~1.5%である。

30

【0021】

本発明による医薬 - 担体組成物に適する熱応答性ポリマーは、低温(例えば、25以下、好ましくは33以下)において溶液状態であり、高められた温度(例えば、約25~60、好ましくは約33~55)においてゲル状態であり、またさらに高い温度(例えば、約51よりも高い温度、好ましくは約53よりも高い温度)において、再び溶液状態であるポリマーの全部である。換言すれば、本発明の医薬 - 担体組成物に適する熱応答性ポリマーは、2種の臨界温度を有する。低温で溶液状態であり、第一臨界温度でゲル状態になり、また第二臨界温度で再び溶液状態になる。第一臨界温度は25~37であり、また第二臨界温度は45~55である。列挙することができる熱応答性ポリマーの例は、式HO(C₂H₄O)_a(C₃H₆O)_b(C₂H₄O)_aH(式中、a=8~200であり、b=14~80である)を有するブロックコポリマー、ポリエンアミド類などを包含する。フルロニックF-127(PF-127の略語で表わす)およびポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)(PNIPAAmの略語で表わす)などは好適である。

40

【0022】

本発明の医薬 - 担体組成物中の熱応答性ポリマーの含有量は、総組成物の重量に基づき、好ましくは15%~40%、特に好ましくは20%~30%である。必要に応じて、本発明による医薬 - 担体組成物はまた、調剤上で慣用のその他の賦形剤または担体、例えば乳糖、デンプン、グルコース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、マンニトール、水などの不活性物質を含有することができる。全部の賦形剤は、活性化合物の吸収および安定性に有害に作用せず、また医薬調剤の当業者に周知の技術により混合すること

50

ができる全部の公知添加剤、例えば稀釀剤、乳化剤、および湿润剤と組合せて使用することができる。

【0023】

必要に応じて、活性化合物の皮膚浸透効果を増強させるために、本発明の医薬放出組成物は、膜浸透性を干渉することができる慣用の浸透強化剤、例えばポリエチレングリコール(PEG)、プロピレングリコール(PG)をさらに含有することができる。さらにまた、所望により、本発明による医薬-担体組成物は、脂質溶解性を増大させ(またはHLB値を減少させ)、局所投与における脂質溶解性を改良することができる慣用の物質、例えば脂肪酸をさらに含有することができる。

【0024】

本発明による医薬-担体組成物によって放出することができる生物学的活性化合物は、ヒトまたは動物の皮膚または粘膜を経て投与されることが知られている全部の活性化合物、特に光力学的診断または治療に有用である化合物、特に好ましくは5-アミノレブリン酸(ALAの略語で表わす)を包含する。これらの活性化合物は使用前に本発明による医薬放出組成物中に配合し、これらの化合物を製剤として保存することができ、または必要な場合、本発明による医薬放出組成物と混合することができる。

【0025】

本発明による医薬放出組成物のpHは、使用される活性化合物に依存して混合前、混合中または混合後に、調剤上で慣用の緩衝剤、例えばリン酸塩、炭酸塩、アセテートなどによって最適pHに調整することができる。一例として、ALAを使用する場合、混合物のpHは、好ましくは約2~4に調整する。種々の活性化合物の最適pHは、当業者が任意に調節することができる。

この投与において、驚くべきことに、本発明による医薬放出組成物は活性化合物、特に光力学的診断または治療に有用な化合物(特に、ALA)の局所投与において下記利点を有することが見出される:

【0026】

1. 使用が簡便である。この医薬は室温で液体状態であり、また体温でゲル状態であることから、適度の施用または噴霧が投与に必要であるのみである;
2. 粘膜表面上の医薬の保持時間は、副作用を伴うことなく比較的長い;
3. 保存安定性が高い;
4. 活性化合物の用量は少なく、良好な効果を得ることができ、また活性化合物の過剰投与により生じる副作用はほとんど生じない;
5. この医薬-担体組成物によりALA-PDTを摂取した後、患者はほとんど光に対する恐怖を示さず、また強力な光および太陽光から離れていることが要求される時間を短縮することができる。

【0027】

本発明の医薬-担体組成物の効果は、ALAを用いる臨床試験によって例示することができる。公知技術では、白斑症患者を処置するためのALAの局所施用は、ALA30mgを必要とし、ALAは各処置毎に数回、施用しなければならない。臨床的に、平均して少なくとも5回の処置を反復しなければならず、それからの治療効果は充分ではない。蛍光使用の場合、60mg/kgより多量のALAが必要であり、また副作用が生じる。しかしながら、ALAを本発明による医薬-担体組成物を用いて局所施用した場合、各処置間に約10mgのALAを使用すればよく、処置回数も、良好な治療効果を達成しながら、少なくとも1/2に減少され、また副作用も生じない。この格別の医療効果はいずれの公知技術でも示唆されておらず、従って本発明は、この観点で実質的成功を得ることができる。

【0028】

従って、本発明はまた、光力学的診断または治療に有用な組成物に関し、この組成物は主として、粘膜接着性ポリマー、熱応答性ポリマーおよび光感受性薬剤またはその先駆化合物、例えば5-アミノレブリン酸(ALAの略語で表わす)を含有する。本発明の医薬-

10

20

30

40

50

担体組成物を A L A と組合せて使用する場合、A L A が高いアルカリ感受性を有することから、組成物の pH は 4 よりも低く調整すると好ましい。

【 0 0 2 9 】

光感受性薬剤が添加されているにもかかわらず、本発明の医薬 - 担体組成物はヒトまたは動物の皮膚または粘膜を経て施用することができる活性化合物の施用に全く適している。施用時点で液体状態であることから、施用または噴霧により容易に投与することができる。

さらにまた、ゲルは自発的にゲル状態になり、剥離することなく身体表面に接着し、動物の体温と接触した後も剥離しない。これにより、動物およびヒトの活性化合物吸収は促進され、または活性化合物を被患部位に直接に作用させ、処置または治癒効果は完全に発現される。他方で、活性化合物を格別の時間にわたり作用させた後、このゲルの身体表面からの除去は非常に簡単である。従って、医療的治療および身体保護処置（例えば、マスク）の両方において、非常に実用的な担体組成物である。

【 0 0 3 0 】

本発明の医薬 - 担体組成物を個人医療処置に使用する場合（例えば、マスク）、個人医療処置に慣用の成分、例えば慣用の賦形剤、栄養成分（例えば、ビタミン類、ガノデルマルシダム（Ganoderma lucidum）、コラーゲンなど）、保湿剤などとさらに混合することができる。この用途はまた、本発明の技術分野内にある。

本発明の代表的医薬 - 担体組成物の最良の態様は、下記組成を用いる：

カルボポール 971P (Carbopol 971P) 約 1 % ;

ポロキサマー PF 127 (Poloxamer PF127) 約 20 % ;

残量の水（パーセンテージは重量 / 容量に基づく）。

【 0 0 3 1 】

本発明の代表的医薬 - 担体組成物の最良の施用例は、下記組成を用いる：

A L A · H C l 約 20 % ;

カルボポール 971P 約 1 % ;

ポロキサマー PF 127 約 20 % ;

残量の水（パーセンテージは重量 / 容量に基づく）。

【 0 0 3 2 】

【 実施例 】

下記例は、本発明を例示するものであり、制限するものではない。これらの例は本発明を実施するための方法を示唆するものとしての役目を果たす。明白なように、当業者は本明細書から別のある方法を見出すことができ、またこれらの自明の別法も本発明の範囲内にあるものと解釈されるべきである。

（例）

賦形剤または担体（特に医薬用賦形剤または担体）について、当該組成物の物理的性質が、生物学的成分の添加後に容易に予測できるように、成分間の相互反応は回避されるべきである。一つの成分が消化または移植にかかる臨界条件に適合する場合、我々は別の成分との予測外の結果として身体に対して有害であることを望まない。この実験の目的は、各成分の機能的および基本的性質が別種の成分との混合後にも変化しないことを証明することにある。

【 0 0 3 3 】

例 1 . 1

ブルロニック F - 127 (PF - 127) は、可逆性熱ゲル化物性を有するポリマーである。Achmolka の初期報告 [シュモルカ アイアール . (Schmolka IR.) 著、人工皮膚 (Artificial skin) . I . 「火傷処置用ブルロニック F - 127 ゲルの調製および性質」、ジャーナル オブ バイオメディカル マテリアルス リサーチ (Journal of Biomedical Materials Research) , 6(6):571-82 頁、1972 年] およびその他の研究者による現在の成果、

【 0 0 3 4 】

10

20

30

40

50

[1 . モリシタ エム . 、バリチェロ ジェイエム . (Barichello JM.) 、タカヤマ ケイ . (Takayama K.) 、チバ ワイ . (Chiba Y.) 、トキワ エス . (Tokiwa S.) 、ナガイ ティ . (Nagai T.) 著、「インスリンの舌下放出用の高度に精製された不飽和脂肪酸と配合されているプルロニック F - 127 ゲル」 (Pluronic F-127 gels incorporating highly purified unsaturated fatty acids for buccal delivery of insulin) 、インターナショナル ジャーナル オブ ファーマスティックス (International Journal of Pharmaceutics) 、212(2):289-93頁、2001年 ; 2 . エル - カタン エイエフ . (El-Kattan AF.) 、アスピル シーエス . (Asbill CS.) 、キム エヌ . (Kim N.) 、ミチニアク ビーピー . (Michniak BB.) 著、「ゲル形成からのケトプロフェンの経皮浸透に対する製剤変更因子の効果」 (Effect of formulation variables on the percutaneous permeation of ketoprofen from gel formations) 、ドラッグ デリバリイ (Drug Delivery) : ジャーナル オブ デリバリイ アンド ターゲティングオブ セラピューティック エイジェンツ (Journal of Delivery & Targeting of Therapeutic Agents) 、7(3):147-53頁、2000年 ;

【 0035 】

3 . オーヌキ ワイ . (Onuki Y.) 、モリシタ エム . (Morishita M.) 、タカヤマ エス . (Takayama S.) 、トキワ エス . (Tokiwa S.) 、チバ ワイ . (Chiba Y.) 、イソワ ケイ . (Isowa K.) 、ナガイ ティ . (Nagai T.) 著、「直腸インスリン吸収に対する高度に精製されたドコサヘキサエン酸のインビボ効果」 (In vivo effects of highly purified docosahexaenoic acid on rectal insulin absorption) 、インターナショナル ジャーナル オブ ファーマスティックス (International Journal of Pharmaceutics) 、198(2):147-56頁、2000年] 、それらの全てが、適当な水性濃度において (20 - 30 % が示唆されている) 、PF - 127 は低温 (例えは、4 ~ 5 ℃) で液体であることができ、体温近くで半固体ゲル状ワックスであって、ほとんど非流動性になり、次いで温度が第二臨界温度に高められると、再び流動性液体になることを示している。

【 0036 】

実験方法

固定容積および制御温度および 400 rpm の速度において、2 / 分の速度で、特定量の試料を 4 ℃ から加熱した。回転機を止めた時点の温度 (T1) および回転を再開した時点の温度 (T2) を記録し、温度が 90 ℃ に達した時点で操作を中止した。PF - 127 は 10 重量 / 重量 % 、 17.5 重量 / 重量 % 、 20 重量 / 重量 % 、 22.5 重量 / 重量 % および 25 重量 / 重量 % の 5 種の濃度に調製した。この操作に従い、操作を 3 回反復し、平均値を算出した。結果を表 1 および図 1 に示す。

【 0037 】

表 1

PF-127 濃度 . (% , w/w)	第一臨界温度 (℃)	第二臨界温度 (℃)
10	24.53	43.6
17.5	35.2	60.5
20	28.27	62.93
22.5	24.87	73.93
25	21.43	69.13

【 0038 】

例 1 . 2

固定容積および制御温度および 400 rpm の速度において、2 / 分の速度で、特定量の試料を 90 ℃ から冷却させることを除いて、試料および操作条件は例 1 . 1 に記載のとおりである。回転機を止めた時点の温度 (T2) および回転を再開した時点の温度 (T1) を記録し、温度が 4 ℃ に減少された時点で、操作を中止した。PF - 127 は 10 重量

10

20

30

40

50

/重量%、17.5重量/重量%、20重量/重量%、22.5重量/重量%および25重量/重量%の5種の濃度に調製した。この操作に従い、操作を3回反復し、平均値を算出した。結果を表2および図2に示す。

【0039】

表2

PF-127 濃度 . (%w/w)	第一臨界温度(°C)	第二臨界温度(°C)
10	28	13
17.5	60.47	34.3
20	62.93	26.33
22.5	73.23	24
25	70.7	23.67

【0040】

例1.3

試料および操作条件は例1.1および例1.2に記載のとおりである。四角形は温度上昇試験の結果を示し、また三角形は温度減少試験の結果を示す。PF-127の濃度は25重量/重量%に固定した。種々の濃度のカルボポール971Pを添加した。操作は3回反復し、平均値を算出した。結果を表3および図3に示す。

【0041】

表3

25% w/w PF-127 + カルボポール 971Pの濃度 (% w/w)	温度上昇試験に おける第二臨界 温度	温度減少試験に おける第二臨界 温度	温度上昇試験に おける第一臨界 温度	温度減少試験に おける第一臨界 温度
0	70.7	69.13	23.67	21.43
0.5	60.7	58.67	31.13	25.17
0.8	54.83	54.33	33.2	32.37
1	54.2	53.23	34.7	34.87
1.2	51.37	40.4	32.73	38.87

【0042】

これらの試験結果は、粘膜接着性ポリマーであるカルボポール971Pの添加が熱応答性ポリマーPF-127の第一臨界温度および第二臨界温度に重大な影響を与えないことを示している。従って、これは優れた担体組成物である。

例1.4

試料および操作条件は例1.1および例1.2に記載のとおりである。四角形は温度上昇試験の結果を示し、また三角形は温度減少試験の結果を示す。PF-127の濃度は25重量/重量%に固定した。種々の濃度のカルボポール941を添加した。操作は3回反復し、平均値を算出した。この試験結果を表4および図4に示す。

【0043】

表4

10

20

30

40

25% w/w PF-127 + カルボポール 941の濃度. (% w/w)	温度上昇試験に おける第二臨界 温度	温度減少試験に おける第二臨界 温度	温度上昇試験に おける第一臨界 温度	温度減少試験に おける第一臨界 温度
0	70.7	69.13	21.43	23.67
0.5	54.87	52.8	32.43	38.63
0.8	50.17	52.8	36.83	38.63
1	55.97	54.53	34.07	33.37
1.2	48.27	48.43	36.03	38.93

10

【0044】

これらの試験結果は、粘膜接着性ポリマーであるカルボポール941の添加が熱応答性ポリマーPF-127の第一臨界温度および第二臨界温度に影響を与えないことを示しており、従ってこれは優れた担体組成物である。

例1.5

図5は、PF-127、カルボポール971P、およびPF-127とカルボポール971Pとの1:1比(乾燥物質に基づく)混合物のIR分析吸収スペクトルをそれぞれ示している。固形状態で混合した後、PF-127とカルボポール971Pとの間に、新しい結合が生じないことは明白である。

20

【0045】

例1.6

図6aおよび6bは、22から120まで10/分の速度で加熱し、示差走査熱量計(DSC)によって分析されたPF-127およびカルボポール971Pのサーモグラフを示している。このサーモグラフは、PF-127にかかる吸熱ピークを示しており、その融点が56であることを示している。カルボポール971Pのサーモグラフにおいて、22~120に格別の吸熱または発熱ピークは存在しない。カルボポール971Pの添加後にPF-127の融点における僅かな低下が存在するが、この低下は格別のものではなく、混合後の結晶格子の再配置による正常な減少であると考えられる。新規ピークが見出されないことから、2種の成分の混合後、各物理化学的性質は影響を受けていないものと認識される。

30

【0046】

薬理学的試験

例2.1: ALA付加後の頸窩に対するP_pIX蛍光試験

ハムスター頸窩の蛍光スペクトルを、ALA10mgを施用した後に得た。コロイド状溶液系は25%PF127であり、また頸窩の組織はDMBA(9,10-ジメチル-1,2-ベンズアントラセン)で処置した。図7aはALAを施用した側を示しており、また図7bはALAを施用していない対照側(コントロール)を示している。蛍光強度の変化から、蛍光強度が3時間後に最高ピークに達したことを見出すことができる。しかしながら、対応する対照側は、5時間で施用側に等しい蛍光強度を示している。この主要理由は、ALAが施用側でPF-127により有効に制御されなかったことにある。

40

【0047】

例2.2: ALA付加後の頸窩に対するP_pIX蛍光試験

ALA10mgを施用した後、ハムスター頸窩の蛍光スペクトルを得た。コロイド状溶液系は1%カルボポール941であり、また頸窩の組織はDMBAで処置した。図8aはALAを施用した側を示しており、また図8bはALAを施用していない対照側(コントロール)を示している。蛍光強度の変化から、蛍光強度が3時間後に最高ピークに達するが、例2.1の施用側の蛍光強度よりも弱いことを見出すことができる。この現象は多分、

50

カルボポール941のポリマー構造(約百万の分子量)によってALAの組織中への浸透が妨害される結果である。しかしながら、対応する対照側の蛍光強度は格別の変化を示さない。この理由は、カルボポール941がより良好な粘膜接着物性を有し、これによりALAの局所放出が制御されることにある。

【0048】

例2.3:ALA付加後の頬窩に対するP_pIX蛍光試験

ALA 10mgを施用した後、ハムスター頬窩の蛍光スペクトルを得た。コロイド状溶液系は1%カルボポール941 + 25%PF-127であり、また頬窩の組織はDMBAで処置した。図9aはALAを施用した側を示しており、また図9bはALAを施用していない対照側(コントロール)を示している。蛍光強度の変化から、蛍光強度が2時間後に最高ピークに達することを見出すことができる。この最高蛍光強度は例2.1の結果に等しい。対応する対照側における蛍光強度の若干の変化が存在するが、この変化はPF-127のみを用いる例2.1におけるものに比較して狭い。この現象は体温においてゲル状態であることができる粘膜接着性カルボポール941およびPF-127の同時使用によって生じるものと見なされる。従って、この例は、粘膜接着性ポリマーおよび熱応答性ポリマーである各成分の生来の効果が、混合後にも影響されないことを示している。このことは、施用における有利な効果を示している。

10

【0049】

例2.4:ALA付加後の頬窩に対するP_pIX蛍光試験

ALA 5mgを種々の担体組成物を用いて施用した後、ハムスター頬窩の蛍光スペクトルを得た。図10は、種々の組成物を施用し、次いで410nmの刺激光で刺激した側に対する620~640nmにおける平均蛍光強度と経過時間との関係を示すグラフである。HPMCは別種の粘膜吸着剤であり、Vit.Cは1-アスコルビン酸であり、またFeは硫酸第一鉄である。

20

図10から、減少されたALA投与量の場合、蛍光強度はより多量のALAの場合に比較して弱いことを見ることができる。この用量のALAの場合、25%PF-127および2%HPMC[メトセル(Methocel)K100M]の組合せは最良の結果を示す。すなわち、この組合せの蛍光強度の変化(0時間と別の時間との差)は、最も顕著である。この試験結果を表5~9および図10に示す。

【0050】

30

表5

(PF-127 25%+CP 1%)中のALA 5mg、9回反復						
620-640nm 平均	0時間	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
1	0.0002699	0.000296	0.000399	0.000391	0.000499	0.000609
2	0.0002604	0.000277	0.000323	0.000348	0.000424	0.00047162
3	0.0002737	0.000281	0.000352	0.00041	0.000598	0.00042619
4	0.0004402	0.000342	0.000317	0.000339	0.000354	0.0003801
5	0.0003674	0.000298	0.000318	0.000308	0.000347	0.00037301
6	0.0003142	0.000311	0.000336	0.000346	0.000371	0.00033327
7	0.000283	0.000299	0.000269	0.000321	0.000305	0.00032559
8	0.0002653	0.000286	0.000265	0.000332	0.000329	0.00034685
9	0.0002598	0.000284	0.000268	0.000347	0.000336	0.00034764
平均	0.0003038	0.0003	0.00032	0.00035	0.0004	0.0004015
標準偏差	61.79E-05	2E-05	4.5E-05	3.2E-05	9.6E-05	9.094E-05

40

【0051】

50

表 6

(PF-127 25% + CP 1% + Vit C 1%) 中の ALA 5 mg						
620-640 nm 平均	0時間	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
1	0.00037265	0.000449	0.000514	0.000534	0.000481	0.0003969
2	0.00039621	0.000448	0.000663	0.000716	0.000557	0.00046648
3	0.00038075	0.000423	0.000623	0.000544	0.000514	0.00042696
4	0.0003987	0.000388	0.000309	0.000557	0.000602	0.00060228
5	0.00039902	0.000411	0.00051	0.000566	0.000533	0.00058531
6	0.00045477	0.00036	0.000471	0.000431	0.000336	0.00058604
7	0.00035705	0.000458	0.000381	0.000446	0.000468	0.00048977
8	0.00031595	0.000304	0.000339	0.000385	0.000356	0.00036271
9	0.00032885	0.000345	0.000431	0.000414	0.00035	0.00046659
平均	0.0003782	0.0004	0.00047	0.00051	0.00047	0.000487
標準偏差	4.159E-05	5.3E-05	0.00012	0.0001	9.8E-05	8.716E-05

10

20

【 0 0 5 2 】

表 7

(PF-127 15% + CP 1.5%) 中の ALA 5 mg						
620-640 nm 平均	0時間	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
1	0.00064041	0.000684	0.00052	0.000625	0.000483	
2	0.00046	0.000537	0.000468	0.00056	0.000428	
3	0.00047975	0.000552	0.000372	0.000639	0.000423	
4	0.00055916	0.00054	0.000474	0.00057	0.000419	0.00038254
5	0.0004557	0.000476	0.000428	0.000461	0.000465	0.0004127
6	0.00041084	0.000403	0.00062	0.000594	0.000372	0.00045964
7	0.00047424	0.000389	0.000462	0.000458	0.000336	0.00034683
8	0.00034183	0.000441	0.000401	0.000383	0.000347	0.00033913
9	0.00036792	0.000409	0.000435	0.000383	0.000352	0.00037953
平均	0.0004655	0.00049	0.00046	0.00052	0.0004	0.0003867
標準偏差	9.191E-05	9.6E-05	7.3E-05	0.0001	5.3E-05	4.454E-05

30

40

【 0 0 5 3 】

表 8

(PF-127 25% + HPMC 2%) 中の ALA 5 mg						
620-640nm	0時間	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
平均						
1	0.00027073	0.000371	0.000553	0.00053	0.000648	0.0008071
2	0.00024045	0.000525	0.000864	0.000618	0.000659	0.00057107
3	0.00026333	0.000646	0.000585	0.000558	0.000567	0.00058643
4	0.00029227	0.000297	0.000418	0.000366	0.000425	0.00043304
5	0.00029632	0.000357	0.00054	0.000527	0.000562	0.00058348
6	0.00029642	0.000331	0.000406	0.000583	0.000452	0.00049384
7	0.00028966	0.00031	0.000652	0.000648	0.000622	0.00074632
8	0.000284	0.000479	0.00059	0.000728	0.000542	0.00075167
9	0.00038285	0.000404	0.000385	0.000644	0.000513	0.00057985
平均	0.0002907	0.00041	0.00055	0.00058	0.00055	0.000617
標準偏差	3.917E-05	0.00012	0.00015	0.0001	8.2E-05	0.0001253

【 0 0 5 4 】

表 9

10

20

(PF-127 25% + CP 1% + Vit C 1% + Fe) 中の ALA 5 mg						
620-640nm	0時間	1時間	2時間	3時間	4時間	5時間
平均						
1	0.00040509	0.000378	0.000348	0.000367	0.000456	0.00039485
2	0.00035162	0.000349	0.000402	0.000368	0.000367	0.00049108
3	0.00034912	0.000368	0.000436	0.000355	0.000354	0.00036006
4	0.00042917	0.000397	0.00037	0.000322	0.000373	0.00034619
5	0.00035238	0.000355	0.000375	0.000338	0.000355	0.00039839
6	0.00037471	0.000373	0.000323	0.000404	0.000393	0.00037743
7	0.0004043	0.000335	0.000317	0.000333	0.000339	0.00051095
8	0.00036154	0.000306	0.000347	0.000319	0.000325	0.00032704
9	0.00034233	0.000355	0.000346	0.000339	0.000343	0.00032848
平均	0.0003745	0.00036	0.00036	0.00035	0.00037	0.0003927
標準偏差	3.097E-05	2.6E-05	3.8E-05	2.7E-05	3.9E-05	6.671E-05

30

40

【 0 0 5 5 】

臨床試験例 A

口腔白斑症の成人男性を歯科試験に付した。口内の被患領域に、

組成物 (1 % カルボポール 971P + 20 % P F - 127 + 20 % A L A · H C 1) を 0.1 m l / c m² の量で施用した。この組成物を口内粘膜と接触させると、薄膜が形成され、凝固され、次いで拡散することなく、または直ちに剥離することなく、施用領域に接着された。次いで、1時間にわたり放置し、ALAを施用領域の細胞により吸収させた。この施用領域に、410 nm 波長の刺激光線を照射し、発射スペクトルを、種々の時点 (0 ~ 2 時間) で 420 から 700 nm まで記録した。診断後、口を冷水で直ちにすすぐこ

50

とによって、組成物を除去した。

【0056】

630 nmの蛍光は、ALAの代謝生成物であるPpIXから主として発生する。従って、このことは組成物中のALAが組織により間接的に吸収されることを示している。吸収および代謝がさらに進行するほど、630 nmにおける蛍光はさらに強くなる。他方で、病巣細胞と正常細胞との間のALAの吸収およびそのPpIXへの代謝速度には、種々の格別の差違が存在しており、従って、630 nmにおける蛍光は、病巣部位および病巣の程度の確認に使用することができる。

【0057】

図11Aでは、試験中、630 nmにおける蛍光強度が経過時間とともに増大することが見出される。630 nmにおける蛍光の増加は、病巣の程度に依存する。630 nmにおける白斑症組織の蛍光の増加は、0~2時間の時点では正常組織よりも大きい。従って、この疾病的診断について適当な時点を選択すると、患者口内の病巣の展開を効果的に示すことができ、これにより病巣部位を確認することができる。また、医療的処置期間中、正確な部位に対して処置を行うことを可能にする。

診断処置中、ALAを含有する本発明による医薬-担体組成物の口に対する接着は非常に安定である。この蛍光応答から、施用部位の粘膜細胞によるALAの吸収が非常に良好であることを知ることができる。従って、この剤型は、経皮または経粘膜投与による診断および処置に非常に適している。

【0058】

例B

例Aと同様の方法で、鼻咽頭癌に被患している成人男性に対して組成物(1%カルボボール971P+20%PF-127+20%ALA・HCl)を0.1ml/cm²の量で用いることによって咽頭病理学的試験を行った。組成物が鼻咽頭粘膜と接触すると、薄膜が形成され、凝固され、次いで拡散することなく、または直ちに剥離することなく、施用領域に接着された。

図11Bは、種々の経過時点における630 nm(赤色)の蛍光強度と460 nmにおける蛍光強度(青色)との比(赤-青比(Red-Blue ratio, RB比))を示している。この図面において、青色線、ピンク色線および黄色線はそれぞれ、正常、中程度の異常および癌部位を示す。RB比は下表に示す:

【0059】

	0時間	1時間	2時間
正常	0.016337	0.105675	0.016416
中度の形成異常	0.061702	0.116953	0.205029
癌	0.059869	0.340413	1.936634

【0060】

図11Bから、試験中の630 nmにおける蛍光強度は、経過時間とともに増加し、また癌部位の630 nmにおける蛍光強度の増加は最も顕著であることを見出すことができる。従って、癌細胞の分布および異常の程度を診断することができ、また処置期間中、正確な部位での処置を容易にすることができる。

診断期間中のALAを含有する当該医薬-担体組成物の接着は、非常に安定している。この蛍光応答から、施用部位の粘膜細胞によるALAの吸収が良好であることを知ることができる。従って、この剤型は経皮または経粘膜投与による診断および処置に非常に適している。

【0061】

例C

例Aと同様の方法で、頬左側に重篤の形成異常症に被患している成人男性に対して、組成

10

20

30

40

50

物 (1 % カルボポール 971 P + 20 % P F - 127 + 20 % A L A · H C 1) を 0 . 1 m l / c m² の量で用いることによって診断した。組成物が頬内粘膜と接触した後、薄膜が形成され、凝固され、次いで拡散することなく、または直ちに剥離することなく、施用領域に接着された。

図 11 C は、種々の経過時点における 630 nm の蛍光強度と 460 nm における蛍光強度との比を示している。図 11 C において、青色線およびピンク色線はそれぞれ、正常および重篤な形成異常の測定結果を示す。R B 比は下表に示す :

【 0062 】

	0時間	1時間	2時間
正常	0.008015	0.03426907	0.052822372
重篤な形成異常	0.032451	0.25447475	0.336624826

10

図 11 C から、試験中の 630 nm における蛍光強度は、経過時間とともに増加し、また重篤な形成異常部位の 630 nm における蛍光強度の増加は、正常部位におけるよりもさらに突出していることを知ることができる。従って、形成異常部位を診断することができ、これにより処置期間中の正確な部位での処置を容易にすることができます。

【 0063 】

診断期間中の A L A を含有する当該医薬 - 担体組成物の頬内部分に対する接着は、全く安定である。この蛍光応答から、施用領域の粘膜細胞による A L A の吸収が非常に良好であることを見出すことができる。従って、この剤型は経皮または経粘膜投与による診断および処置に非常に適している。

20

【 0064 】

例 D

例 A と同様の方法で、舌白斑症に被患している成人女性に対して歯科試験を行い、組成物 (1 % カルボポール 971 P + 20 % P F - 127 + 20 % A L A · H C 1) を 0 . 1 m l / c m² の量で用いることによって診断した。組成物が舌粘膜と接触した後、薄膜が形成され、凝固され、次いで拡散することなく、または直ちに剥離することなく、施用領域に接着された。

図 11 D は、種々の経過時点における 630 nm の蛍光強度と 460 nm における蛍光強度との比を示している。図 11 D において、青色線およびピンク色線はそれぞれ、正常および白斑症部位の測定結果を示す。R B 比は下表に示す :

30

【 0065 】

	0時間	1時間	2時間
正常	0.023081	0.055067	0.058495
白斑症部位	0.10061	0.179357	0.435236

40

図 11 D から、試験中の 630 nm における蛍光強度は、経過時間とともに増加し、また白斑症部位の 630 nm における蛍光強度の増加は、正常部位におけるよりもさらに突出しているを見出すことができる。従って、白斑症部位を診断することができ、これにより処置期間中の正確な部位での処置を容易にすることができます。

【 0066 】

診断期間中の A L A を含有する当該医薬 - 担体組成物の舌部分に対する接着は、全く安定である。この蛍光応答から、施用領域の粘膜細胞による A L A の吸収が非常に良好であることを知ることができる。従って、この剤型は経皮または経粘膜投与による診断および処置に非常に適している。

投与後の 2 時間の時点で、患者に 630 nm 波長を有する赤色光の照射に付し、500 秒 / 照射の割合で 1 週間、光力学的治療を進行させた。舌白斑症は、21 日間で 4 回の処置

50

後、ほとんど消失した。この処置期間中、患者に重大な望ましくない反応または副作用は生じていない。

【図面の簡単な説明】

【図 1】図 1 は、P F - 1 2 7 水溶液の各種濃度と高められた温度との関係を示す曲線である。

【図 2】図 2 は、P F - 1 2 7 水溶液の各種濃度と降下された温度との関係を示す曲線である。

【図 3】図 3 は、2 5 % P F - 1 2 7 水溶液のゲル範囲に対するカルボポール 9 7 1 P の各種濃度の効果を示す曲線である。

【図 4】図 4 は、2 5 % P F - 1 2 7 水溶液のゲル範囲に対するカルボポール 9 4 1 の各種濃度の効果を示す曲線である。 10

【図 5 a】図 5 a は、P F - 1 2 7 の赤外線分析吸収スペクトルを示す。

【図 5 b】図 5 b は、カルボポール 9 7 1 P の赤外線分析吸収スペクトルを示す。

【図 5 c】図 5 c は、P F - 1 2 7 とカルボポール 9 7 1 P との 1 : 1 比の乾燥粉末状混合物の赤外線分析吸収スペクトルを示す。 20

【図 6 a】図 6 a は、1 0 / 分の速度で 2 2 から 1 2 0 まで加熱され、示差走査熱量計 (D S C) によって分析された、P F - 1 2 7 のサーモグラフである。

【図 6 b】図 6 b は、1 0 / 分の速度で 2 2 から 1 2 0 まで加熱され、示差走査熱量計 (D S C) によって分析された、等重量の P F - 1 2 7 とカルボポール 9 7 1 P との混合物のサーモグラフである。 20

【図 7 a】図 7 a は、2 5 % P F - 1 2 7 のコロイド状溶液系中の A L A 1 0 m g をコーティングした後のハムスター頬窩の蛍光スペクトルを示す。

【図 7 b】図 7 b は、ハムスターの頬窩の A L A を施用しない側 (対照側) の蛍光スペクトルを示す。

【図 8 a】図 8 a は、1 % カルボポール 9 4 1 のコロイド状溶液系中の A L A 1 0 m g を施用した後のハムスター頬窩の蛍光スペクトルを示す。

【図 8 b】図 8 b は、ハムスターの頬窩の A L A を施用しない側 (対照側) の蛍光スペクトルを示す。

【図 9 a】図 9 a は、1 % カルボポール 9 4 1 + 2 5 % P F 1 2 7 のコロイド状溶液系中の A L A 1 0 m g を施用した後のハムスター頬窩の蛍光スペクトルを示す。 30

【図 9 b】図 9 b は、ハムスターの頬窩の A L A を施用しない側 (対照側) の蛍光スペクトルを示す。

【図 1 0】図 1 0 は、種々の担体組成物中の A L A 5 m g を施用した後のハムスター頬窩の蛍光スペクトルを示す。

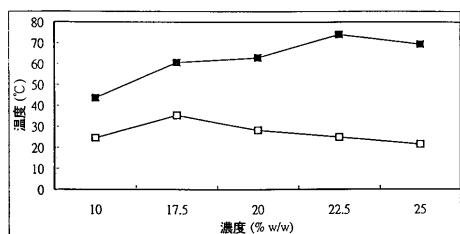
【図 1 1 A】図 1 1 A は、本発明の臨床試験結果を示す。

【図 1 1 B】図 1 1 B は、本発明の臨床試験結果を示す。

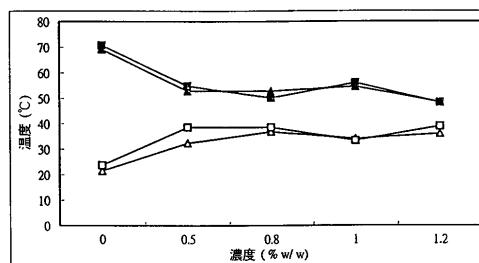
【図 1 1 C】図 1 1 C は、本発明の臨床試験結果を示す。

【図 1 1 D】図 1 1 D は、本発明の臨床試験結果を示す。

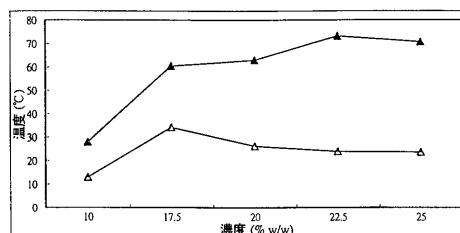
【図1】



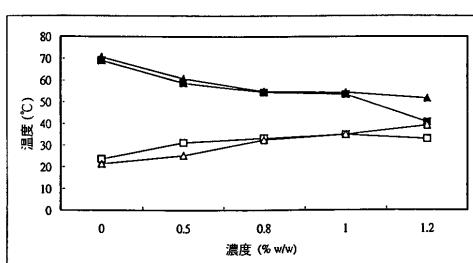
【図4】



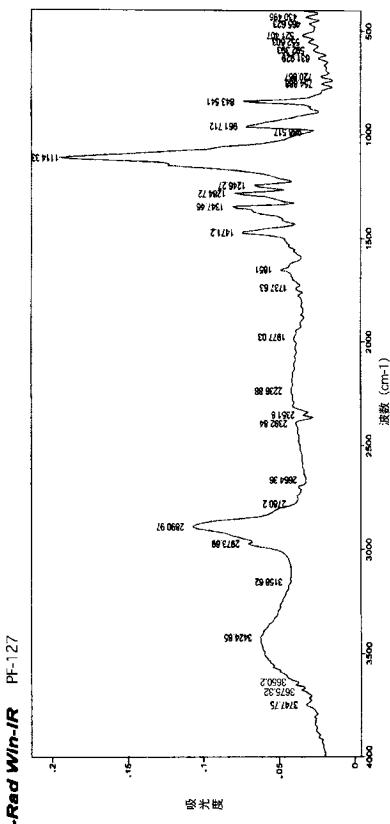
【図2】



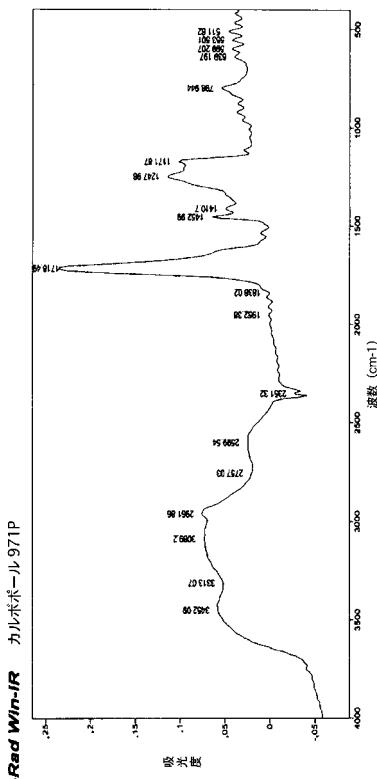
【図3】



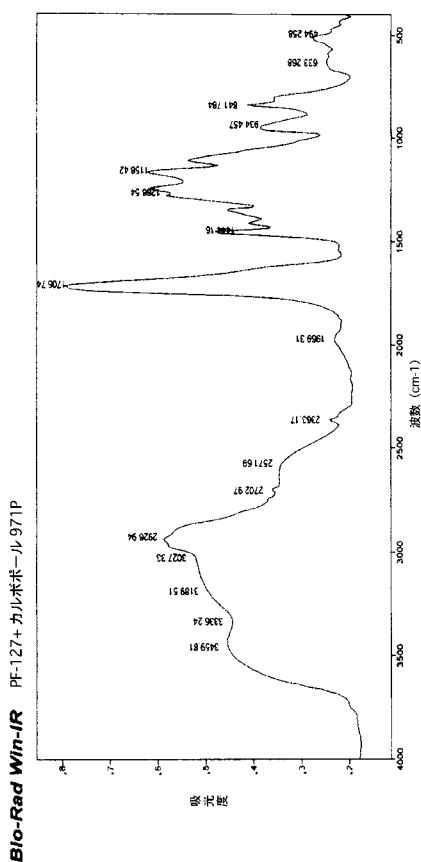
【図5 a】



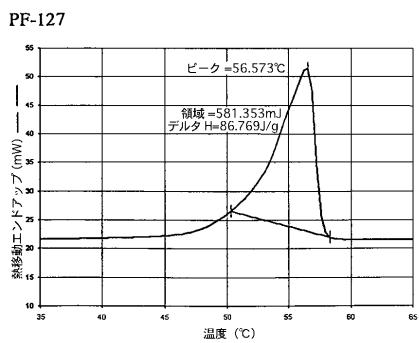
【図5 b】



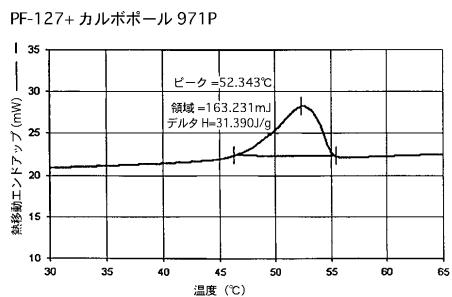
【図 5 c】



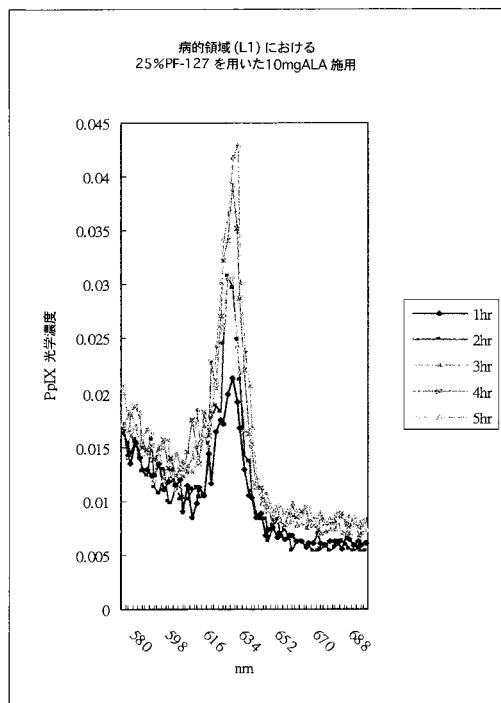
【図 6 a】



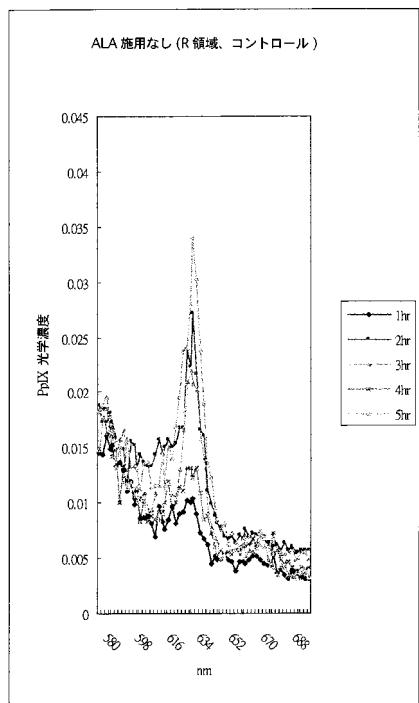
【図 6 b】



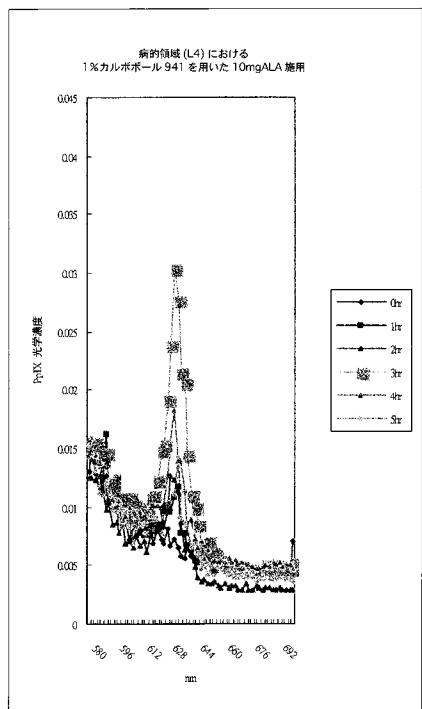
【図 7 a】



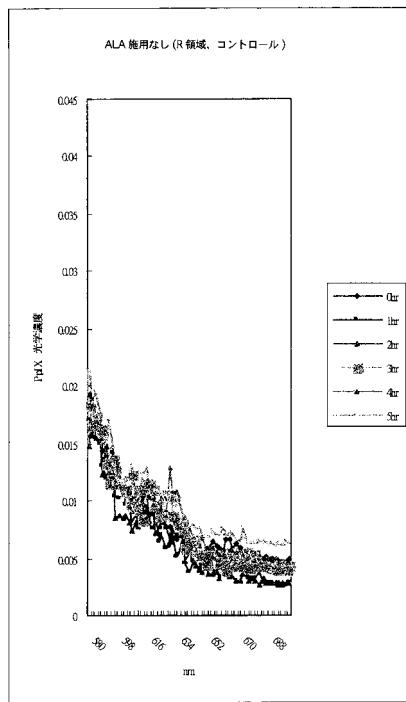
【図 7 b】



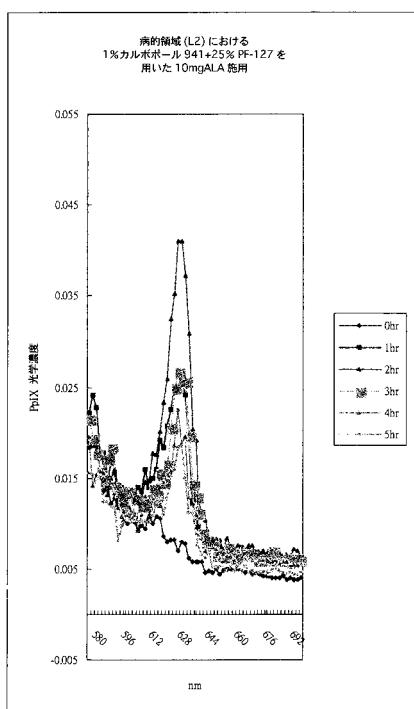
【図 8 a】



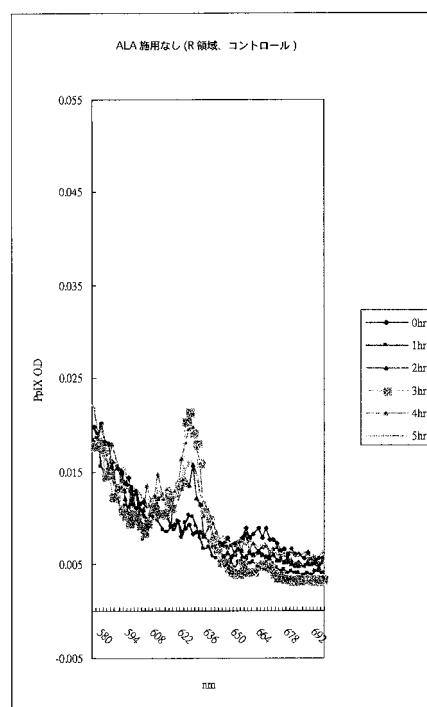
【図 8 b】



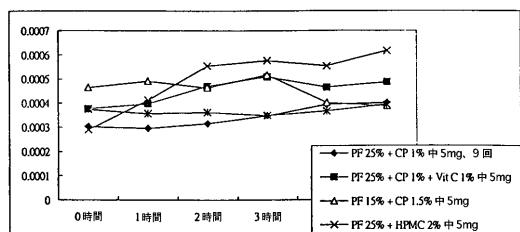
【図 9 a】



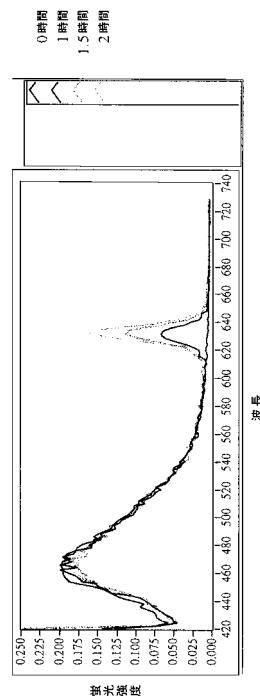
【図 9 b】



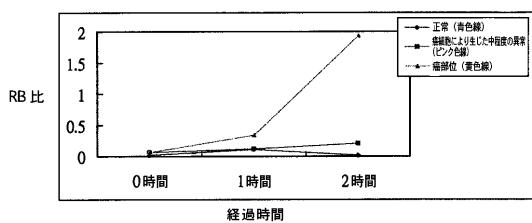
【図10】



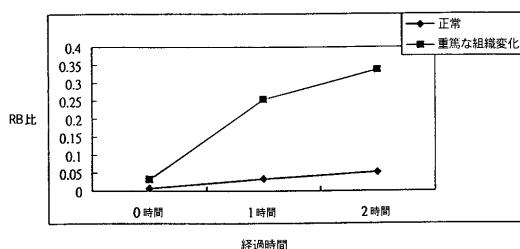
【図11A】



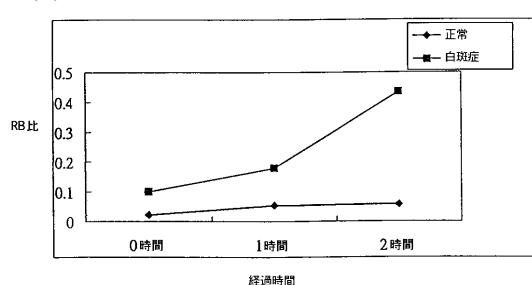
【図11B】



【図11C】



【図11D】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 47/34 (2006.01) A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/38 (2006.01) A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ツイ - ミン ツアイ
台湾 タイペイ、セクション 2、チーナン ロード 58、5エフ - 2

審査官 北畠 勝彦

(56)参考文献 特開平05-262670 (JP, A)
特開平08-175986 (JP, A)
特表2001-518498 (JP, A)
European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics, 2000, Vol.50, No.2, pages 217-220
Journal of controlled release, 2000, Vol.69, No.3, pages 379-388
J Pharm Sci, 1998, Vol.87, No.2, pages 226-230
J Pharm Pharmacol, 1997, Vol.49, No.7, pages 652-656

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00 - 9/72
A61K 47/00 - 47/48