

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4064574号
(P4064574)

(45) 発行日 平成20年3月19日 (2008. 3. 19)

(24) 登録日 平成20年1月11日 (2008. 1. 11)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 31/64 (2006. 01)	A 6 1 K 31/64
A 6 1 K 47/10 (2006. 01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 P 3/10 (2006. 01)	A 6 1 P 3/10

請求項の数 5 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願平11-184828	(73) 特許権者	000001959
(22) 出願日	平成11年6月30日 (1999. 6. 30)		株式会社資生堂
(65) 公開番号	特開2000-103734 (P2000-103734A)		東京都中央区銀座7丁目5番5号
(43) 公開日	平成12年4月11日 (2000. 4. 11)	(74) 代理人	100090527
審査請求日	平成15年9月12日 (2003. 9. 12)		弁理士 館野 千恵子
(31) 優先権主張番号	特願平10-228725	(72) 発明者	松井 良幹
(32) 優先日	平成10年7月29日 (1998. 7. 29)		神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		株式会社資生堂 第二リサーチセンター内
		(72) 発明者	清田 優子
			神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1
			株式会社資生堂 第二リサーチセンター内
		(72) 発明者	中島 優哉
			神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1
			株式会社資生堂 第二リサーチセンター内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗糖尿病用皮膚外用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グリベンクラミドとベンジルアルコールとを配合し、
ベンジルアルコールの配合量がグリベンクラミドに対して1. 0重量%以上であり、pH範囲が8～10であることを特徴とする抗糖尿病用皮膚外用剤。

【請求項 2】

グリベンクラミドとベンジルアルコールと非イオン性界面活性剤とを配合する請求項1記載の抗糖尿病用皮膚外用剤。

【請求項 3】

非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである請求項2記載の抗糖尿病用皮膚外用剤。

【請求項 4】

塗布型の外用剤である請求項1～3のいずれかに記載の抗糖尿病用皮膚外用剤。

【請求項 5】

貼付型の外用剤である請求項1～3のいずれかに記載の抗糖尿病用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は抗糖尿病用皮膚外用剤に関するものであり、特にグリベンクラミドを配合した抗糖尿病用皮膚外用剤に関するものである。

10

20

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

グリベンクラミドは、1966年にベーリンガー・マンハイム (Boehringer Mannheim) 社とヘキスト (Hoechst) 社の共同研究により開発されたスルホニルウレア系の経口血糖降下剤であり、錠剤の形態〔商品名；オイグルコン錠 (山之内製薬製)、商品名；ダオニール (日本ヘキスト製)〕で医薬品市場に供給されている。このようなグリベンクラミドを有効成分とする錠剤は、例えば、〔アルツナイミッテル・ホルシュング (Arzneim.Forsch)、第19巻(8a)、第1363～1368頁、1969年；セラピエボッヘ (Therapiewoche)、第18巻、第11～20頁、1968年〕に記載のごとく、少量の服用で強力な血糖降下作用を発揮するため、繁用されている。

10

ところが、グリベンクラミドを有効成分とする錠剤は、たとえば、オイグルコン錠添付文書 (山之内製薬) に、副作用として、重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがあるので、その用法、用量には、特に留意すること、と記載されているように劇薬である。さらに、近年では、高齢者に糖尿病が多くなりつつあり、たとえば、〔月刊薬事、第31巻、第4号、第663～667頁、1989年〕に指摘されているごとく、高齢者への経口血糖降下剤の投与には、その投与量が特に重要である。

【0003】

上記したような副作用の危険を低減化するためには、剤型を経皮吸収の可能な外用剤の形にできれば、その適用量の調整が容易であり、また万一急激な血糖降下作用が認められてもすぐに洗い流す等の措置をとることにより、危険を回避することができ、好都合である。経口投与型以外の剤型としては、貼付型の外用製剤が知られているが (特開平4-18023号公報、特開平3-86828号公報)、以下に述べるようなグリベンクラミドの特性から、安定性および経皮吸収性の点で満足できるものではなかった。

20

すなわち、グリベンクラミドは難溶性で、ほとんどの溶剤に溶けないため、外用剤の剤型とすることが非常に困難であった。また、グリベンクラミドはジメチルスルホキシドに対しては溶解することが知られているが、安全性の点からジメチルスルホキシド溶液として用いることはできないという問題点があった。このため、外用剤とすることが望まれてはいたものの、実用的な開発にまでは至っていないのが現状であった。

【0004】

本発明は上記したような従来の課題に鑑みてなされたもので、有効成分であるグリベンクラミドを系中に溶解して配合することが可能で、経皮吸収性に優れ、かつ安定性も良好な抗糖尿病用の皮膚外用剤を提供することを目的とする。

30

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは鋭意研究の結果、ベンジルアルコールがグリベンクラミドに対する溶解性に優れており、両者を配合することで、抗糖尿病用皮膚外用剤が得られることを見出した。安定性と溶解性は一般に矛盾するものであり、溶解性が良い場合には、安定性が悪くなることが多いが、ベンジルアルコールは、種々の溶媒の中でも特にグリベンクラミドに対する溶解性に優れ、かつ安定性も他の溶媒を用いた場合よりも良好であった。本発明者らはかかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

40

【0006】

即ち本発明は、グリベンクラミドとベンジルアルコールとを配合し、ベンジルアルコールの配合量がグリベンクラミドに対して1.0重量%以上であり、pH範囲が8～10であることを特徴とする抗糖尿病用皮膚外用剤である。本発明においては、製剤のpHが8～10の範囲で最も安定性が良く、また安定性向上のために非イオン性界面活性剤をさらに配合することが好適である。

【0007】

本発明の抗糖尿病用皮膚外用剤の剤型としては、塗布型あるいは貼付型が挙げられる。このうち、塗布型の外用剤としては、ローション、ゲル、クリーム、乳液、軟膏等の剤型が可能であり、貼付型の外用剤としては、プラスター剤、パップ剤、パッチ製剤等と称せら

50

れているものが挙げられる。

【0008】

本発明において用いられるグリベンクラミドは、前記したように抗糖尿病剤として広く知られている成分であり、本発明の外用剤中、通常は0.5～3.0重量%、好ましくは1.0～2.0重量%用いられる。グリベンクラミドの配合量が多過ぎる場合は製剤の安定性が悪くなる。

【0009】

また、本発明において用いられるベンジルアルコールは、グリベンクラミドに対して1.0重量%以上が用いられる。1.0重量%未満ではグリベンクラミドを溶解させるのに不十分である。

10

【0010】

本発明の抗糖尿病用皮膚外用剤は、水を含み、pH範囲を8～10、好ましくは9～9.5の範囲とすることが、熱安定性向上のために好ましい。またpH調整のためにトリエタノールアミンもしくはトリイソプロパノールアミン等の塩基性物質を配合することで、グリベンクラミドの溶解性はさらに向上する。

【0011】

本発明においては、非イオン性界面活性剤を併用することで、安定性を向上させることができる。ここで使用される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ソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル等が挙げられ、これらの非イオン性界面活性剤の一種または二種以上が用いられる。このうち特に、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを用いると、低温でも白濁することがなく、より安定となるので、好ましいものである。

20

【0012】

非イオン性界面活性剤は外用剤全量中、1.0～5.0重量%用いられ、好ましくは2.0～3.0重量%用いられる。

【0013】

本発明の抗糖尿病用皮膚外用剤は、通常用いられる他の医薬用成分を必要により本発明の目的を達成する範囲内で適宜配合することができる。例えば、流動パラフィン、スクワラン、ワセリン等の炭化水素、マカデミアナッツ油、ラノリン等の油脂類、ホホバ油、カルナバロウ、キャンデリラロウ等のロウ類、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルシロキサン等のシリコーン類、カプリルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、コレステロール等の高級アルコール類、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、リノール酸等の高級脂肪酸、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、1,3-ブチレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラーゲン、コレステリル-1,2-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、D-ピロリドンカルボン酸塩、短鎖可溶性コラーゲン、ジグリセリン(EO)PO付加物、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物、メリロート抽出物等の保湿剤、エタノール等の低級アルコール、ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロール、フィチン等の酸化防止剤、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、パラオキシ安息香酸アルキルエステル、ヘキサクロロフェンの抗菌剤、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、タウリン、アルギニン、ヒスチジン等のアミノ酸およびこれらのアルカリ金属塩と塩酸塩、グルタチオン、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸等の有機酸、ビタミンAおよびその誘導体、ビタミンB6塩酸塩、ビタミンB6トリパルミテート、ビタミンB12等のビタミンB類、アスコルビン酸、アスコルビン酸硫酸エステル(塩)、アスコルビン酸ジパルミテート等のビタミンC類、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、ビタミンEアセテート等のビタミンE類、ビタミン

30

40

50

D類、ビタミンH、パントテン酸、パンテチン等のビタミン類、ニコチン酸アミド、アラントイン、グリチルリチン酸（塩）、グリチルレチン酸及びその誘導体、ヒノキチオール、ビスボロール、ユーカルプトーン、チモール、イノシトール、サイコサポニン、ニンジンサポニン、ヘチマサポニン等のサポニン類、パントテニルエチルエーテル、トラネキサム酸、アルブチン、セファランチン、プラセンタエキス等の各種薬剤、ギシギシ、クララ、コウホネ、オレンジ、セージ、ノコギリソウ、ゼニアオイ、センブリ、トウヒ、スギナ、ヘチマ、マロニエ、アルニカ、ユリ、ヨモギ、シャクヤク、アロエ、クチナシ、サワラ等の有機溶剤、アルコール、多価アルコール、水、水性アルコールで抽出した天然エキス、ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、塩化ベンザルコニウム、ラウリルアミンオキサイド等のカチオン界面活性剤、パルミチン酸ナトリウム、ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、アルキル硫酸トリエタノールアミン、アシルメチルタウリン塩等のアニオン界面活性剤、両性界面活性剤、中和剤、金属封鎖剤、粉体成分、色素、香料、紫外線吸収剤等を配合することができる。

10

【0014】

【実施例】

以下、本発明の実施例を示すが、これは本発明の技術的範囲を限定するものではない。また配合量は断わりがない限り重量%である。

【0015】

(1) 溶解度測定試験

次の表1に示す各種溶媒を用いてグリベンクラミドに対する溶解度（25℃）を測定した。その結果を表1に示す。

20

【0016】

【表1】

溶媒	溶解度 (mg/ml)
アセトン	6.77
イソプロパノール	1.24
エタノール	2.54
炭酸プロピレン	5.64
トリアセチン	0.55
ベンジルアルコール	10.0 以上
ミリスチン酸イソプロピル	0.06
アジピン酸ジイソプロピル	0.57
クロタミトン	8.57

30

40

【0017】

表1より、グリベンクラミドはベンジルアルコールに対する溶解性が良好であることが分かる。

【0018】

実施例 1

(1) ポリビニルピロリドン	1. 0 重量%
(2) 亜硫酸ナトリウム	0. 1
(3) グリベンクラミド	0. 05~2. 0
(4) ベンジルアルコール	3. 0
(5) トリエタノールアミン	3. 0
(6) ポリオキシエチレン (20)	
ソルビタンモノオレエート	1. 0
(7) エタノール	36. 0
(8) 精製水	残部
pH	8. 39~9. 82

(製法)

(8)に(1),(2)を加え、混合溶解する(水相)。一方、(3),(4),(5)を混合後、(6)を60℃で加熱溶解し、さらに(7)を添加する(エタノール相)。水相とエタノール相を混合して可溶化する。

【0019】

(1) 安定性試験

実施例1において、グリベンクラミドを1.0重量%としたローション製剤を50℃で1ヵ月経過させた時のグリベンクラミド残存率は95.9%であった。

【0020】

(2) 熱安定性に対するpH依存性試験

グリベンクラミドの配合量を増すにしたがってpH値は低下し、安定性も低下する。そこで、実施例1の処方により試料を調製し、各試料を50℃で1ヵ月間放置した後のグリベンクラミドの分解速度定数を求めることにより、熱安定性に対するpH依存性を試験した。その結果を図1に示す。図1から、pH値9~9.5で最も熱安定性がよいことが分かる。

【0021】

(3) in vitro ラット皮膚透過性試験

実施例1のうち、グリベンクラミドを0.5重量%(0.5%GC-1), 1.0重量%(1%GC-1), 2.0重量%(2%GC-1)配合した製剤について、ラットの摘出皮膚を用いたin vitro透過実験を以下の方法により行った。なお、比較対照として、実施例1におけるベンジルアルコールに代えてジメチルホルムアミド(DMFA)を溶媒として用いた他は実施例1と同様の処方で調製したグリベンクラミド0.5重量%溶液(0.5%DMFA溶液)、2.0重量%溶液(2%DMFA溶液)についても同様にして実験を行った。

【0022】**▲1▼試験方法**

7週齢のウィスター系雄性ラットの腹部除毛皮膚を採取し、冷凍保存した。実験開始時に、生理食塩液中でピンセットを用いて摘出皮膚の結合組織等を取り除き、フランツ型拡散セル(透過面積3.14cm²)に装着した。アクセプター側は50mmol/l等張リン酸緩衝液(pH7.4)を約17ml加え、37℃でスターラーにより攪拌した。一方、ドナー側は上記試料をそれぞれ4ml加え、上部をパラフィンでラップした状態として実験を行った。サンプリングは経時的にアクセプター溶液を1ml正確に採取し、37℃に保存した50mmol/l等張リン酸緩衝液(pH7.4)を同量加え、24時間目まで行った。定量はHPLCにより行った。

10

20

30

40

50

【0023】

▲2▼結果

結果を図2に示す。製剤からの皮膚透過量はグリベンクラミドの濃度が増大するにつれて高まった。また、本発明試料である実施例1の製剤の方がジメチルホルムアミド溶媒系に比べて定常状態の透過速度は速いが、一方でラグタイムは長かった。このことから、本発明試料からのグリベンクラミドの透過において、皮膚への分配性は溶媒系に比べて明らかに高いことが示された。よって皮膚への分配性を本発明による製剤化によって高めることができたことから、本発明によれば、皮膚透過性が良好で経皮吸収性に優れた抗糖尿病用皮膚外用剤とすることができることが分かる。

【0024】

10

比較例1

実施例1のグリベンクラミド濃度1.0重量%のローション製剤において、グリベンクラミドを精製水に代えた他は実施例1と同様にしてローション製剤を調製した。

【0025】

実施例1（グリベンクラミド濃度1.0重量%）および比較例1のローション製剤を用いて、以下の方法により、血糖降下作用を試験した。

【0026】

(1) 血糖降下作用試験

▲1▼ 使用動物

Wistar系雄性ラット（7週齢、体重200g前後）を用いた。

20

▲2▼ 試験群及び個体数

実施例1群および比較例1群の計2群で1群7匹として行った。

▲3▼ 手順

試験前日に動物の体重を測定した後、エーテル麻酔下でバリカンにて背部を剪毛し、一晚絶食した。採血は、尾静脈を剃刀で傷をつけ、流出してくる血液をキャピラリーチューブにて採取した。被験物質の投与は体重100gあたり50 μ lとし、スパーテルを用いてあらかじめ剪毛した背部皮膚にまんべんなく塗布した。血清は、採取した血液を室温で20分放置し、遠心分離（3000rpm、20min、4 $^{\circ}$ C）して20 μ l採取し、血糖値を定量するまで-20 $^{\circ}$ Cにて保存した。血糖値の定量は、グルコースネオシノテストワコーを用いて、酵素法による比色定量にて行った。

30

▲4▼ 結果

結果を図3に示す。実施例1のローション製剤は投与2時間後から顕著な血糖降下作用を示し、その作用は、投与3時間後から7時間後の間でピークに達し、投与24時間後に消失した。基剤は血糖降下作用を示さなかった。

【0027】

実施例 2

(1) グリベンクラミド	1. 0 重量%
(2) ベンジルアルコール	3. 0
(3) トリエタノールアミン	4. 0
(4) ポリエチレングリコール 400	9. 0
(5) ポリオキシエチレン (20)	
ソルピタンモノオレエート	2. 0
(6) エタノール	28. 0
(7) カルボキシビニルポリマー	1. 0
(8) 亜硫酸ナトリウム	0. 1
(9) 精製水	残余

(製法) 成分(2)に成分(1)、(3)、(5)を加え、60℃に加熱溶解し、これに成分(4)、(6)を加え混合し、エタノール相を調製する。成分(7)～(9)を混合溶解し、水相を調製した後、水相を攪拌しながらエタノール相を添加する。添加後十分に混合を行い、ゲル製剤を得た。

【0028】

(1) 安定性試験

50℃で1ヵ月経過した実施例2(1重量%ゲル製剤)中のグリベンクラミド残存率は94.1%であった。

【0029】

実施例 3

(1) グリベンクラミド	2. 0 重量%
(2) セチルアルコール	2. 0
(3) ステアリルアルコール	1. 0
(4) ベヘニン酸	1. 5
(5) 白色ワセリン	3. 0
(6) 流動パラフィン	7. 0
(7) ベンジルアルコール	5. 0
(8) トリエタノールアミン	3. 0
(9) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	2. 0
(10) モノステアリン酸グリセリン	3. 0
(11) 濃グリセリン	3. 0
(12) 1, 3-ブチレングリコール	5. 0
(13) 精製水	残部

(製法)

成分(1)～(10)を混合し、80℃で溶解させ油相とする。成分(11)～(13)を混合溶解した後、70℃に加熱し、油相を添加して乳化する。乳化物を攪拌しながら冷却し、クリーム剤を得た。

【0030】

実施例 4

(1) グリベンクラミド	2. 0 重量%
(2) セチルアルコール	1. 0
(3) ステアリン酸	1. 0
(4) 硬化油	2. 0
(5) 流動パラフィン	7. 0

(6) ベンジルアルコール	5. 0
(7) トリエタノールアミン	3. 0
(8) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0	2. 0
(9) モノステアリン酸グリセリン	3. 0
(10) 濃グリセリン	3. 0
(11) 1, 3-ブチレングリコール	5. 0
(12) カルボキシビニルポリマー	0. 2
(13) 精製水	残部
(製法)	

成分(1)～(9)を混合し、80℃で溶解させ油相とする。成分(11)～(13)を混合溶解した後、70℃に加熱し、油相を添加して乳化する。乳化物を攪拌しながら冷却し、乳液を得た。

10

【0031】

実施例 5

(1) グリベンクラミド	1. 0 重量%
(2) 白色ワセリン	40. 0
(3) セチルアルコール	20. 0
(4) セスキオレイン酸ソルビタン	5. 0
(5) ベンジルアルコール	3. 0
(6) トリエタノールアミン	2. 0
(7) 精製水	残部
(製法)	

20

成分(1)～(6)を混合し、80℃で溶解させ、成分(7)を添加して混合する。混合物を攪拌しながら冷却し、軟膏剤を得た。

【0032】

実施例 6

(1) グリベンクラミド	2. 0 g
(2) ベンジルアルコール	5. 0
(3) トリエタノールアミン	3. 0
(4) ポリオキシエチレン(20)	
ソルビタンモノオレエート	1. 0
(5) アクリル酸重合体	15. 0
(6) 酢酸トリエチル	11. 0
(7) アセトン	160. 0
(8) クエン酸	0. 3
(9) 精製水	適量
(製法)	

30

40

成分(8)を(9)に溶解した水相を、成分(1)～(7)を混合溶解させた有機相に混合する。混合液を不織布上にグリベンクラミドが1mg/cm²となるように展開し、60℃で2時間乾燥し、パッチ製剤を得た。

【0033】

【発明の効果】

以上示したように、本発明のグリベンクラミドを配合した抗糖尿病用皮膚外用剤は、皮膚に塗布もしくは貼付することで体内の血糖値を有効に降下させることができ、かつ安定性にも優れたものである。本発明の抗糖尿病用皮膚外用剤は皮膚に塗布もしくは貼付する形

50

態なので、適用量の調整が容易であると共に、万一血糖値が低下し過ぎた場合には直ちに塗布部位を拭き取り、あるいは流すもしくは剥がすなどすることにより、容易に体内に摂り入れられないようにすることができる。

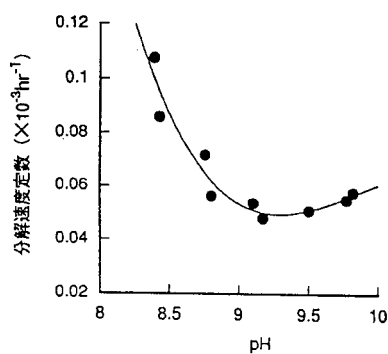
【図面の簡単な説明】

【図1】グリベンクラミドを配合した製剤におけるグリベンクラミドの分解速度定数のpH依存性を示す図である。

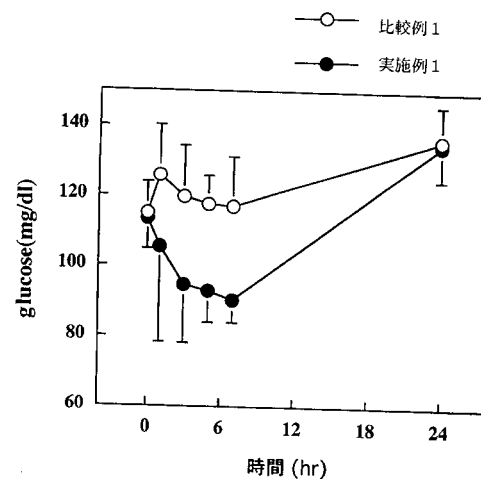
【図2】 in vitro ラット皮膚透過性試験におけるグリベンクラミドの累積透過量と時間との関係の一例を示す図である。

【図3】本発明による抗糖尿病用皮膚外用剤の一例の血糖降下作用を示す図である。

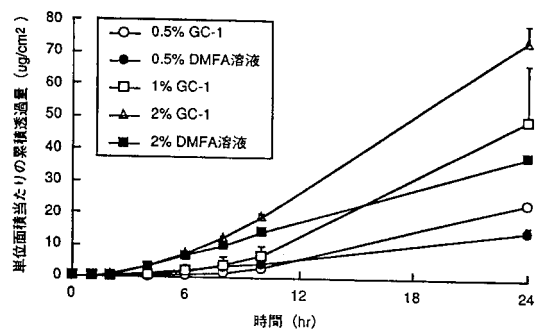
【図1】



【図3】



【図2】



フロントページの続き

(72)発明者 金山 敏司

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社資生堂 第二リサーチセンター内

審査官 早乙女 智美

(56)参考文献 特開平09-030972 (JP, A)

特開平08-325149 (JP, A)

高橋由里ら, スルフォニル尿素剤の経皮吸収型製剤化の試み, 薬学雑誌, 1997年, 117(12)
, pp. 1022-1027

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/64

A61K 47/10

A61K 47/32

A61P 3/00-3/10

CAplus(STN)

MEDLINE(STN)

EMBASE(STN)

BIOSIS(STN)

JMEDPlus(JDream2)

JSTPlus(JDream2)