

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5654006号
(P5654006)

(45) 発行日 平成27年1月14日(2015.1.14)

(24) 登録日 平成26年11月28日(2014.11.28)

(51) Int. Cl.	F 1
A 6 1 K 47/28 (2006.01)	A 6 1 K 47/28
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70
A 6 1 K 31/465 (2006.01)	A 6 1 K 31/465
A 6 1 K 31/343 (2006.01)	A 6 1 K 31/343
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407

請求項の数 5 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-512890 (P2012-512890)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月27日 (2011.4.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2011/060290
 (87) 国際公開番号 W02011/136283
 (87) 国際公開日 平成23年11月3日 (2011.11.3)
 審査請求日 平成25年5月1日 (2013.5.1)
 (31) 優先権主張番号 特願2010-104125 (P2010-104125)
 (32) 優先日 平成22年4月28日 (2010.4.28)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000160522
 久光製薬株式会社
 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
 (74) 代理人 100088155
 弁理士 長谷川 芳樹
 (74) 代理人 100128381
 弁理士 清水 義憲
 (74) 代理人 100140888
 弁理士 渡辺 欣乃
 (72) 発明者 隈 秀和
 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号
 久光製薬株式会社内
 (72) 発明者 新 健治
 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号
 久光製薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚刺激抑制剤及び経皮吸収製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物及び / 又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤による皮膚刺激を低減するための皮膚刺激抑制剤であって、前記皮膚刺激抑制剤が、コレステロールからなり、前記薬物がトルテロジン、アセナピン、ピソプロロール、リスペリドン、ニコチン、及びシタロプラムからなる群より選択される1以上の塩基性薬物並びにその薬学的に許容される塩であり、前記薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤がラウリン酸ジエタノールアミンである、皮膚刺激抑制剤。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の皮膚刺激抑制剤の有効量と、前記薬物及び / 又は前記薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤とを含有する、テープ剤。

【請求項 3】

さらに、プロピレングリコールモノラウレート、及びソルビタンモノラウレートから選択される経皮吸収促進剤を含有する、請求項 2 に記載のテープ剤。

【請求項 4】

前記皮膚刺激抑制剤の有効量が、テープ剤の全量基準で 0 . 1 ~ 3 0 質量%である、請求項 2 又は 3 に記載のテープ剤。

【請求項 5】

前記薬物が含有される場合、前記薬物と前記皮膚刺激抑制剤との質量比が 3 0 : 1 ~ 1 : 1 0 である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載のテープ剤。

10

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚刺激抑制剤、及び該皮膚刺激抑制剤を含有してなる経皮吸収製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

皮膚から薬物を投与する経皮吸収製剤は、注射剤や経口剤と比較して、薬物の血中濃度の急激な上昇を回避できる、薬物吸収の持続をさせやすい、肝臓の初回通過を回避できる、及び、副作用が発現した際に投薬を中止できるなどのメリットがある。一方で、薬物を経皮吸収製剤の適用により投与した場合には、その適用皮膚に、そう痒、紅潮、発疹、疼痛、湿疹、皮膚炎などの皮膚刺激が生じる場合があった。

10

【0003】

特許文献1には、ハイドロキノン配糖体、パンテチン、トラネキサム酸又はレシチンを添加することで、選択的セロトニン再吸収阻害薬の皮膚刺激を低減することが記載されている。また、特許文献2には、酸化チタン及び水酸化アルミニウムが、非ステロイド系消炎鎮痛薬の皮膚刺激を低減することが記載されている。

【0004】

ステロイド骨格を持つステロイド類が一般に抗炎症効果を有することは周知であったが、例えば特許文献3には、コレステロールは抗炎症活性を持たないことが記載されている。なお、特許文献4には、コレステロールはビスフォスフォネートを含むテープ型経皮吸収製剤において皮膚刺激性を抑制することに効果があることが記載されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】特開2007-284378号公報

【特許文献2】特開2007-045738号公報

【特許文献3】特開平4-501415号公報

【特許文献4】国際公開2009/075258号公報

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、特許文献1や2に記載の方法では、皮膚刺激の低減効果が得られるのは、選択的セロトニン再吸収阻害薬及び非ステロイド系消炎鎮痛薬などの特定の薬物に限られており、また皮膚刺激の低減効果が十分でない場合があった。また、特許文献3に記載の経皮吸収製剤におけるコレステロールによる効果は、ビスフォスフォネートを含む経皮吸収製剤に限定されたものであり、他の薬物を含む経皮吸収製剤における皮膚刺激低減効果が確認されていない。

【0007】

そこで本発明は、広範な薬物に対して十分な皮膚刺激の低減効果が認められる、経皮吸収製剤用皮膚刺激抑制剤、及び、該皮膚刺激抑制剤を配合した経皮吸収製剤を提供することを目的の一つとする。

40

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねる中で、意外にも抗炎症活性を持たないといわれていたコレステロールに、薬物による皮膚刺激を低減させる作用（抑制作用）があることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

すなわち、本発明の一実施形態は、薬物及び/又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられ

50

る配合剤による皮膚刺激を低減するための皮膚刺激抑制剤であって、該皮膚刺激抑制剤が、コレステロール、コレステロール誘導体及びコレステロール類似体からなる群より選択される1以上のステロール化合物からなり、上記薬物がトルテロジン、アセナピン、ピソプロロール、リスペリドン、ニコチン、及びシタロプラムからなる群より選択される1以上の塩基性薬物並びにその薬学的に許容される塩である、皮膚刺激抑制剤を提供する。該皮膚刺激抑制剤によれば、広範な薬物及び/又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤に対して十分な皮膚刺激の低減効果を得ることができる。

【0010】

上記薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤は、経皮吸収促進剤であってもよく、また、該経皮吸収促進剤は、ラウリン酸ジエタノールアミン(LADA)、プロピレングリコールモノラウレート、及びソルビタンモノラウレートから選択される場合、特に顕著な皮膚刺激低減効果を得ることができる。

10

【0011】

本発明の他の実施形態は、上記の皮膚刺激抑制剤の有効量と、上記薬物及び/又は上記配合剤とを含有してなる経皮吸収製剤を提供する。該経皮吸収製剤によれば、薬物の放出量に影響することなく、十分な皮膚刺激の低減効果を得ることができる。

【0012】

上記皮膚刺激抑制剤の有効量が、経皮吸収製剤の全量基準で0.1~30質量%である。また、上記の経皮吸収製剤中の薬物と皮膚刺激抑制剤との質量比は30:1~1:10であってもよい。このような経皮吸収製剤によれば、より高い皮膚刺激の低減効果を得ることができる。

20

【発明の効果】

【0013】

広範な薬物に対して十分な皮膚刺激の低減効果が認められる、経皮吸収製剤用皮膚刺激抑制剤、及び、該皮膚刺激抑制剤を含有してなる経皮吸収製剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】図1は実験例4の結果を表すグラフである。

【図2】図2は実験例5の結果を表すグラフである。

【図3】図3は実験例7の結果を表すグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0015】

(皮膚刺激抑制剤)

本発明の一実施形態の皮膚刺激抑制剤はコレステロール、コレステロール誘導体及びコレステロール類似体からなる群より選択される1以上のステロール化合物からなる。コレステロールとは、(3)-コレスタ-5-エン-3-オールコレスタ-5-エン-3-オールであり、高等動物の細胞膜の必須成分として知られている。コレステロール誘導体とは、天然又は合成コレステロール誘導体を意味し、ヒドロキシ基の部分に脂肪酸が結合したエステル体であるアシルコレステロールが例示される。また、コレステロール類似体とは、天然又は合成のコレステロール類似体を意味し、例えば、植物細胞由来のシトステロール、スチグマステロール、フコステロール、スピナスステロール、カンペステロール及びブラシカステロールなどのフィトステロール類、真菌由来のエルゴステロールなどが例示される。

40

【0016】

コレステロール、コレステロール誘導体及びコレステロール類似体は全てステロイドに分類され、その中でもステロール(ステロイドアルコール)とよばれるサブグループに属する。皮膚刺激抑制剤は、これらステロール化合物のいずれか1つ、又は2以上の組合せであってもよい。

【0017】

上記皮膚刺激抑制剤によれば、薬物、特に皮膚刺激が生じる傾向にある薬物による皮膚

50

刺激を低減することができる。

【0018】

薬物の皮膚刺激を発現するメカニズムの一つとして表皮細胞の免疫反応については様々な研究がなされている。表皮細胞はサイトカイン、ケモカイン、炎症メディエータ、細胞成長因子など多くの炎症誘導物質を細胞外に放出することやサイトカインレセプター、接着因子、MHCクラスIIを細胞上に発現することで皮膚免疫の中心的役割を演じている（皮膚免疫ハンドブック（中外医学社））。

【0019】

表皮細胞が放出する炎症誘導物質（皮膚刺激メディエータ）には、インターロイキン（IL）-1、IL-10、IL-12、IL-18、TNF-、GM-CSF、IL-6、IL-7、IL-15、TGF-、amphiregulin、HB-EGF、bFGF、VEGF、PDGF、SCF、IFN-、IFN-、TGF-、MIP-3、IP-9、IP-10、Mig、IL-8、GRO、RANTES、MCP-1、TRAC、プロスタグランジン、ロイコトリエン、サブスタンスP、活性酸素種、窒素酸化物などがあり、非常に多岐にわたり、各々が複雑に相互作用して免疫反応を調節している。

【0020】

そこで、本明細書において、皮膚刺激低減とは、表皮細胞を用いたin vitro試験においては、薬物によるプロスタグランジンE2（PGE2）、IL-1、IL-6、IL-8などの、いわゆる皮膚刺激メディエータの産生が減少すること、及び/又は、in vivoにおいては、薬物による皮膚の紅斑及び浮腫形成などの皮膚刺激が低減されることを意味する。皮膚刺激は、例えばDraizeらの判定基準（参考文献：Draize JH, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1944; 82: 377-390.）に従って適用部位の紅斑及び浮腫を評価し、各評点に基づき皮膚一次刺激指数（Primary Irritation Index、PII）を算出することにより評価され得る。

【0021】

なお、本明細書における皮膚刺激とは、経皮吸収製剤を局所皮膚に投与した場合に生じる、そう痒、紅潮、発疹、疼痛、湿疹、及び皮膚炎などの副作用を意味する。

【0022】

皮膚刺激抑制剤は、トルテロジン、アセナピン、ピソプロロール、リスペリドン、ニコチン、及びシタロプラムからなる群より選択される1以上の塩基性薬物並びにその薬学的に許容される塩である薬物、及び/又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤と共に経皮吸収製剤に配合する。薬物及び/又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤による皮膚刺激は、上記皮膚刺激低減剤によって有意に低減することができる。上記薬物は、いずれも塩基性薬物であり、受容体に作用するものである。これらの塩基性薬物による皮膚刺激に対する上記皮膚刺激低減剤の皮膚刺激低減作用は、恐らく上記特定のステロイド化合物がこれらの塩基性薬物による炎症メディエータの産生を抑制するからであると本発明者らが考える。

【0023】

本明細書において、薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤とは、経皮吸収製剤に含まれる成分のうち、薬効成分（いわゆる「薬物」）以外の成分を指し、経皮吸収製剤の種類によって異なるが、一般に安定化剤、界面活性剤、可塑剤、滑沢剤、可溶化剤、還元剤、緩衝剤、甘味剤、基剤、揮発補助剤、吸収促進剤、共力剤、結合剤、懸濁剤、硬化剤、抗酸化剤、光沢化剤、香料、効力増強剤、コーティング剤、持続化剤、湿潤剤、湿潤調整剤、充填剤、清涼化剤、接着剤、増強剤、着香剤、着色剤、糖衣剤、等張化剤、軟化剤、乳化剤、粘着剤、粘着増強剤、粘稠剤、発炎抑制剤、発熱剤、発泡剤、pH調節剤、皮膚保護剤、賦形剤、浮遊剤、分散剤、崩壊剤、崩壊補助剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、捕捉剤、保存剤、無痛化剤、誘引剤、溶解剤、溶解補助剤、溶剤、離型剤、流動化剤などが含まれ得る。これら配合剤のうち、皮膚刺激をもたらすものとして、安定化剤、界面活性

10

20

30

40

50

剤、可塑剤、可溶化剤、還元剤、緩衝剤、基剤、吸収促進剤、懸濁剤、抗酸化剤、香料、清涼化剤、接着剤、粘着剤、粘着増強剤、賦形剤、芳香剤、防湿剤、防腐剤、保存剤、溶解剤、溶解補助剤、溶剤などが挙げられる。そのうち、吸収促進剤、特にラウリン酸ジエタノールアミン(LADA)、プロピレングリコールモノラウレート、及びソルビタンモノラウレートから選択される経皮吸収促進剤による皮膚刺激が、上記皮膚刺激低減剤によって有意に低減することができる。その理由としては、恐らく上記特定のステロール化合物がこれらの配合剤による炎症メディエータの産生を抑制するからであると本発明者らが考える。

【0024】

(経皮吸収剤)

本発明の他の実施形態の経皮吸収剤は、有効量の上記皮膚刺激抑制剤と、上記薬物及び/又は上記薬物以外の経皮吸収剤に用いられる配合剤とを含有してなる。経皮吸収剤中の皮膚刺激抑制剤の含有量は、皮膚刺激低減効果が得られる量(有効量)であればよく、経皮吸収剤の種類によって異なるが、経皮吸収剤の全量基準で0.1~30質量%、0.3~10質量%、さらに0.5~5質量%であってもよい。皮膚刺激抑制剤の配合により、上記薬物及び/又は薬物以外の経皮吸収剤に用いられる配合剤による皮膚刺激が低減される。なお、本明細書において、経皮吸収剤の全量とは、薬物含有部分の全質量を意味する。すなわち、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル状クリーム剤、リニメント剤、ローション剤などの剤型の場合にはその全質量を意味し、パップ剤、テープ剤、リザーバー型パッチなどの剤型の場合には、支持体部分を除いた部分の質量を意味し、スプレー剤、エアゾール剤などの剤型の場合には容器部分を除いた部分の質量を意味する。

【0025】

経皮吸収剤に配合される薬物としては、皮膚刺激低減の観点から、トルテロジン、アセナピン、ピソプロロール、リスペリドン、ニコチン、及びシタロプラムからなる群より選択される1以上の塩基性薬物並びにその薬学的に許容される塩が好適に用いられる。

【0026】

経皮吸収剤は、上記薬物以外の経皮吸収剤に用いられる配合剤を含有する場合、上記塩基性薬物を含有せず他の薬物又は薬効成分を含有してもよく、または薬物相互作用などの観点から許容されるとき、上記塩基性薬物と共に他の薬物又は薬効成分を含有してもよい。他の薬物又は薬効成分としては、アテノロール、アムロジピン、カプトプリルなどの降圧剤、硝酸イソソルビド、ニトログリセリンなどの血管拡張剤、カブサイシン、トウガラシエキス、トウガラシ末、トウガラシチンキ、ノニル酸ワニリルアミドなどの温感剤、インドメタシン、カンフル、ケトプロフェン、サリチル酸メチル、サリチル酸グリコール、ジクロフェナクナトリウム、フルルピプロフェン、フェルピナク、メロキシカム、ロキソプロフェンなどの非ステロイド性消炎鎮痛剤、エストラジオール、ノルエチステロン、エストリオールなどのホルモン剤、ケトチフェンなどの抗ヒスタミン剤、メマンチン、ドネペジルなどの抗アルツハイマー薬、セルトラリン、フルオキセチン、パロキセチン、シタロプラム、フルボキサミンなどの抗うつ薬、テブレノンなどの胃潰瘍治療薬、オキシブチニン、ソリフェナシンなどの過活動膀胱治療薬、ツロブテロールなどの気管支拡張剤、メントール、ハッカ油などの冷感剤、ベルゴリド、ロチゴチンなどのパーキンソン病治療薬、レチノイドなどのビタミン剤などが挙げられる。皮膚刺激低減剤の配合により、これらの他の薬物又は薬効成分による皮膚刺激も低減される可能性がある」と推測される。

【0027】

経皮吸収剤中の薬物の含有量は、個々の薬物の有効量であればよく、また、経皮吸収剤の種類によって異なるが、通常経皮吸収剤の全量基準で0.1~30質量%であり、0.3~10質量%、さらに0.5~5質量%であってもよい。また、経皮吸収剤中の薬物と皮膚刺激抑制剤との質量比は、30:1~1:10であればよく、25:1~1:5、20:1~1:3、さらに20:1~1:1であってもよい。この質量比であれば、皮膚刺激がより低減され、薬物の放出を妨げることもない。

【0028】

10

20

30

40

50

経皮吸収製剤の剤型は特に制限されないが、従来外用剤として使用されている、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル状クリーム剤、リニメント剤、ローション剤、スプレー剤、エアゾール剤、パップ剤、テープ剤、リザーバー型パッチなどが挙げられる。そのうち特にパップ剤、テープ剤及びリザーバー型パッチ剤が好ましい。

【 0 0 2 9 】

1 実施形態において、経皮吸収製剤はパップ剤である。パップ剤は、支持体と、支持体の少なくとも一方の面上に積層された薬物層とを備える。薬物層は薬物、皮膚刺激抑制剤及び基剤を含む。基剤は、経時安定性、放出性、経皮吸収性、皮膚安全性を考慮して、水溶性高分子、多価アルコール及び水を配合してなる親水性基剤であることが好ましい。

【 0 0 3 0 】

水溶性高分子としては、ゼラチン、カゼイン、プルラン、デキストラン、アルギン酸ナトリウム、可溶性デンプン、カルボキシデンプン、デキストリン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルエーテル、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、N - ビニルアセトアミド、N - ビニルアセトアミドとアクリル酸及びアクリル酸塩共重合体などから1種又は2種以上のものが適宜選ばれる。水溶性高分子の配合量は、経皮吸収製剤の全量基準で、1 ~ 30 質量%であればよく、1 ~ 20 質量%、さらに1 ~ 15 質量%であってもよい。1 質量%未満では粘度が低くなり保型性が保てず、30 質量%を超えると粘度が高くなり、練合時や塗工時の作業性が低下する場合がある。

【 0 0 3 1 】

多価アルコールとしては、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、ポリプロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、1, 4 - ブチレングリコール、イソブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ソルビトールなどから1種又は2種以上のものが適宜選ばれる。多価アルコールの配合量は、経皮吸収製剤の全量基準で、5 ~ 90 質量%であればよく、10 ~ 70 質量%、さらに20 ~ 60 質量%であってもよい。5 質量%未満では保湿効果が不足し、90 質量%を超えると水溶性高分子の溶解性に影響を及ぼす場合がある。水の配合量は、経皮吸収製剤の全量基準で、10 ~ 90 質量%であればよく、20 ~ 80 質量%であってもよい。水を配合することにより、水溶性高分子を溶解させ、増粘性、凝集性、保型性を引き出すことができる。

【 0 0 3 2 】

パップ剤の薬物層には、必要に応じ、架橋剤を加えてもよい。架橋剤としては、水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテートなどの多価金属化合物、エチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリテトラメチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ソルビタンポリグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンポリグリシジルエーテル、ペンタエリスリトールポリグリシジルエーテル、レゾルシンジグリシジルエーテル、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、1, 6 - ヘキサンジオールジグリシジルエーテルなどの、分子中に少なくとも2個以上のエポキシ基を有する化合物から選択される1種又は2種以上のものを適宜配合できる。

【 0 0 3 3 】

パップ剤の薬物層には、架橋剤の他にも、カオリン、酸化亜鉛、二酸化チタン、タルク、ベントナイト、合成ケイ酸アルミニウムなどの充填剤、チモール、メチルパラベン、エチルパラベンなどの防腐剤、アスコルビン酸、ステアリン酸エステル、ジブチルヒドロキ

10

20

30

40

50

シトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル、ビタミンE、ビタミンE酢酸エステル、エデト酸二ナトリウムなどの抗酸化剤、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、p-アミノ安息香酸エチル、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、サリチル酸フェニルなどの紫外線吸収剤、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、デカグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、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などの乳化剤から選択される1種又は2種以上のものを適宜配合できる。

【0034】

パップ剤の支持体としては、薬物の放出に影響がない素材が使用できる。すなわち、薬物と相互作用せず、薬物が吸着しない支持体であることが好ましく、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタンなどのフィルム、シート、多孔体、発泡体、布又は不織布、並びにこれらのラミネート品などが使用できる。より具体的には、サンドマットPET（帝人デュボンフィルム株式会社）やScotchpack（商標）9732（3M製）などが使用できる。パップ剤の薬物層の、支持体に接する面と反対側の面には、患部への適用前にはがして使用する剥離被覆物を備えてもよい。剥離被覆物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレート又はこれらをシリコンで離型処理したものや剥離紙などを用いることができる。

【0035】

次に、パップ剤の製造方法を説明する。水溶性高分子を、多価アルコール及び水に混合、分散、溶解し、均一な基剤の練合物を得る。基剤には、必要に応じて抗酸化剤、紫外線吸収剤、乳化剤、防腐剤などを加える。続いて、基剤に薬物及び皮膚刺激抑制剤を加え、均一に分散させて支持体に直接展延するか、一旦剥離処理の施されている紙あるいはフィルムに展延し、その後支持体に圧着転写する。続いて、薬物層の、支持体に接する面と反対側の面を剥離被覆物で覆い、適宜の大きさに裁断してパップ剤を得る。なお、上記の製造方法における各成分の配合順序は、その一例を述べたにすぎず、この配合順序に限定されるものではない。

【0036】

他の実施形態において、経皮吸収製剤はテープ剤である。テープ剤は、支持体と、支持体の少なくとも一方の面上に積層された薬物層とを備える。薬物層は薬物、皮膚刺激抑制剤、及び粘着基剤を含む。粘着基剤としては、アクリル系粘着基剤、ゴム系粘着基剤、シリコン系粘着基剤などが例示される。

【0037】

アクリル系粘着基剤としては、アルキル基の炭素数が4～18の（メタ）アクリル酸アルキルエステルの単独重合体又は共重合体、あるいは上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマ-との共重合体が好適に用いられる。なお、（メタ）アクリルとは、アクリル又はメタクリルを意味する。

【0038】

ゴム系粘着基剤としては、天然ゴム、合成イソブレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレン（SIS）ブロック共重合体などが例示される。

【0039】

シリコン系粘着基剤としては、ポリオルガノシロキサン、ポリジメチルシロキサンを主成分とするものが使用される。

【0040】

テープ剤の薬物層には粘着基剤とともに粘着付与剤を含有させてもよい。粘着付与剤としては、ロジン、及び、水添、不均化、重合、エステル化されたロジン誘導体などのロジン系粘着付与剤； -ピネン、 -ピネンなどのテルペン樹脂；テルペン-フェノール樹

10

20

30

40

50

脂；脂肪族系、芳香族系、脂環族系、共重合系の石油樹脂；アルキル・フェニル樹脂；キシレン樹脂などが例示される。

【0041】

テープ剤の薬物層にはさらに軟化剤を含有させてもよい。軟化剤は粘着基剤を可塑化、軟化させ、皮膚への適度な付着性を維持させるものである。軟化剤としては、ポリブテン、ポリイソブチレン、流動パラフィン、イソプロピルミリスチレートなどの高級脂肪酸エステル類、シリコンオイルやアーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ラッカセイ油などの植物油が例示される。

【0042】

テープ剤の支持体としては、薬物の放出に影響を与えないものが望ましく、伸縮性及び非伸縮性のものが用いられ、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタンなどのフィルム、シート、これらの積層体、多孔体、発泡体、布又は不織布、並びにこれらのラミネート品などが使用できる。テープ剤の薬物層の、支持体に接する面と反対側の面には、患部への適用前にはがして使用する剥離被覆物を備えてもよい。剥離被覆物としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレート又はこれらをシリコンで離型処理したものや剥離紙などを用いることができる。

10

【0043】

次に、テープ剤の製造方法を説明する。アクリル系粘着基剤を使用したテープ剤の場合、粘着基剤、薬物及び皮膚刺激抑制剤を溶媒に溶解ないし分散させ、得られた溶液ないし分散液を支持体表面に直接塗布・乾燥し、厚み30～200μmの薬物層を形成するか、上記の溶液ないし分散液を、一旦剥離処理の施されている紙あるいはフィルム上に塗布し、乾燥後に得られた貼付層を支持体に圧着転写する。続いて、薬物層の、支持体に接する面と反対側の面を剥離被覆物で覆い、適宜の大きさに裁断してテープ剤を得る。なお、上記の製造方法における各成分の配合順序は、その一例を述べたにすぎず、この配合順序に限定されるものではない。この製造方法に用いられる溶媒は、粘着基剤、薬物などの配合成分の全てに相溶性のある有機溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、及びキシレンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、四塩化炭素、クロロホルム及び塩化メチレンなどのハロゲン化炭化水素類が使用できる。

20

【0044】

ゴム系粘着基剤を使用したテープ剤の場合、ニーダー、ミキサーなどの混合機を用い、粘着基剤、及び、必要に応じて軟化剤及び粘着付与剤を加熱混合する。続いて、薬物及び皮膚刺激抑制剤を加え、均一に分散させて支持体に直接展延するか、一旦剥離処理の施されている紙あるいはフィルムに展延し、その後支持体に圧着転写する。続いて、薬物層の、支持体に接する面と反対側の面を剥離被覆物で覆い、適宜の大きさに裁断してテープ剤を得る。なお、上記の製造方法における各成分の配合順序は、その一例を述べたにすぎず、この配合順序に限定されるものではない。

30

【0045】

さらなる実施形態において、経皮吸収製剤はパップ剤やテープ剤以外の、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、ゲル状クリーム剤、リニメント剤、ローション剤、スプレー剤、エアゾール剤、又はリザーバー型パッチである。

40

【0046】

軟膏剤は、薬物及び皮膚刺激抑制剤に加えて、例えばミリスチン酸などの高級脂肪酸又はそのエステル、鯨ロウなどのロウ類、ポリオキシエチレンなどの界面活性剤、親水ワセリンなどの炭化水素類を含む。具体的には、全量基準で、高級脂肪酸又はそのエステル5～15質量%、界面活性剤1～10質量%、薬物0.1～30質量%、皮膚刺激抑制剤0.1～30質量%、ロウ類4～10質量%及び炭化水素類50～90質量%を加えて混和し、製造することが一例として挙げられる。

【0047】

クリーム剤は、薬物及び皮膚刺激抑制剤に加えて、例えばミリスチン酸エステルなどの

50

高級脂肪酸エステル、水、流動パラフィンなどの炭化水素類、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類などの乳化剤を含む。具体的には、全量基準で、薬物 0.1 ~ 30 質量%、皮膚刺激抑制剤 0.1 ~ 30 質量%、高級脂肪酸エステル、水、炭化水素類、乳化剤を適量加え混合、攪拌することにより製造することが一例として挙げられる。

【0048】

ゲル剤は、薬物及び皮膚刺激抑制剤に加えて、例えばエタノールなどの低級アルコール、水、カルボキシビニル重合体などのゲル化剤、トリエタノールアミンなどの中和剤を含む。具体的には、ゲル剤の全量基準で、55 質量%以下の水にゲル化剤 0.5 ~ 5 質量%を加えて膨張させることにより、膨潤物 A を得、ゲル剤の全量基準で、薬物 0.1 ~ 30 質量%、皮膚刺激抑制剤 0.1 ~ 30 質量%を 40 質量%以下のグリコール類と 60 質量%以下の低級アルコールの混合物に溶解して溶解物 B を得、溶解物 B を膨潤物 A に加え、pH を 4 ~ 7 に調整し製造することが一例として挙げられる。

10

【0049】

ゲル状クリーム剤は、ゲル剤とクリーム剤の中間の性質を有するものであり、上記したクリーム剤の各成分に加えて、カルボキシビニル重合体などのゲル化剤とジイソプロノールアミンなどの中和剤を配合し、pH 4 ~ 8、又は 5 ~ 6.5 に調整することにより得られる。

【0050】

リニメント剤としては、例えば、10 ~ 70 質量部のアルコール類（エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコールなどの一価アルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコールなどの多価アルコールなど）、55 質量部以下の水、60 質量部以下の脂肪酸エステル（アジピン酸、セバチン酸、ミリスチン酸などのエステル）及び 10 質量部以下の界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルなどに、全量基準で、薬物 0.1 ~ 30 質量%、皮膚刺激抑制剤 0.1 ~ 30 質量%を配合することにより、リニメント剤を得ることができる。

20

【0051】

ローション剤は、薬物及び皮膚刺激抑制剤に加えて、エタノールなどの低級アルコール、水及び/又はグリコール類を含む。ローション剤は、全量基準で、薬物 0.1 ~ 30 質量%、皮膚刺激抑制剤 0.1 ~ 30 質量%、低級アルコール、水及び/又はグリコール類を適量加えて混合、攪拌することにより製造できる。

30

【0052】

スプレー剤やエアゾール剤は、公知の剤型に、全量基準で、薬物 0.1 ~ 30 質量%及び皮膚刺激抑制剤 0.1 ~ 30 質量%を配合することにより製造することができる。

【0053】

リザーバー型パッチは、(1)裏打ち材層、(2)薬剤貯蔵層、(3)薬剤放出層、(4)感圧接着剤層を備え、その(2)薬剤貯蔵層が、薬物及び皮膚刺激抑制剤に加えて、(a)グリコール類、低級アルコール、水及び水溶性高分子、(b)脂肪族アルコール及び多価アルコール(c)パラフィン類及びシリコン類、のいずれかを配合してなる基剤からなる。

【0054】

これらの経皮吸収剤には、本発明の目的を損なわない範囲で、薬理上許容される各種添加剤、例えば、安定剤、酸化防止剤、香料、充填剤、経皮吸収促進剤などを添加することができる。

40

【0055】

経皮吸収促進剤によってもしばしば皮膚刺激をもたらすことがある。この経皮吸収促進剤、特にラウリン酸ジエタノールアミン(LADA)、プロピレングリコールモノラウレート、及びソルピタンモノラウレートから選択される経皮吸収促進剤による皮膚刺激も低減され得る。

【0056】

本発明のさらなる実施形態は、有効量のコレステロール、コレステロール誘導体及びコ

50

ステロイド類似体からなる群より選択される1以上のステロイド化合物からなる皮膚刺激抑制剤のほかに、トルテロジン、アセナピン、ピソプロロール、リスペリドン、ニコチン、及びシタロプラムからなる群より選択される1以上の塩基性薬物及びにその薬学的に許容される塩である薬物、及び/又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤を経皮吸収製剤に配合する工程を含む、皮膚刺激が低減された経皮吸収製剤の製造方法、及び、薬物及び/又は薬物以外の経皮吸収製剤に用いられる配合剤による皮膚刺激を低減する方法を提供する。

【実施例】

【0057】

以下、実施例及び比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

【0058】

(実験例1)

ヒト3次元培養表皮モデルに皮膚刺激物質を作用させた場合における、被験物質による皮膚刺激メディエータの産生量の変化を検討した。

【0059】

ヒト正常表皮細胞を重層培養したヒト3次元培養表皮モデル(LabCytE EPI-MODEL、ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社製)を用いた。LabCytEはトランスウェル内で培養された培養皮膚である。実験にはLabCytEをトランスウェルとともに使用した。

【0060】

被験物質として、皮膚刺激抑制剤候補である、コレステロール(和光純薬工業社製)、 β -シトステロール(タマ生化学社製)、 β -スピナステロール(ChromaDex社製)、エルゴステロール(和光純薬工業社製)、カンペステロール(タマ生化学社製)、グリチルリチン(和光純薬工業社製)、グリチルレチン酸(和光純薬工業社製)、ジンセノシド(和光純薬工業社製)、スクワレン(和光純薬工業社製)、スクワラン(東京化成社製)及びラノステロール(ChromaDex社製)を用いた。

【0061】

皮膚刺激物質として、Phorbol 12-Myristate 13-Acetate(PMA、和光純薬)を用いた。また、媒体として、オリーブ油(和光純薬)を用いた。

【0062】

以下の群構成で実験を行った。

- ・PMA単独添加群：試験溶液として0.00001モルのPMAのみを媒体に分散させたものを添加した群。
- ・被験物質群：試験溶液として0.00001モルのPMAと被験物質を媒体に分散させたものを添加した群。

【0063】

実験は次のようにして行った。まず、LabCytEを24ウェルアッセイプレートに入れた。続いて、この24ウェルアッセイプレートの各ウェルの培養皮膚の底面に接触するようにアッセイ培地(ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社製)を1ml加え、37℃、5%炭酸ガス濃度のインキュベーター内で1時間前培養を行った。

【0064】

次に、各群の試験溶液を作用させた後、MTT法による細胞生存率の測定を行った。具体的には、前培養後のLabCytEの表面に各群の試験溶液を50 μ L添加し、37℃、5%炭酸ガス濃度のインキュベーター内で48時間培養を行った後、0.5mg/mlのMTT試薬を含むアッセイ培地に交換して、更に37℃、5%炭酸ガス濃度のインキュベーター内で3時間培養した。その後、LabCytEを0.3mlのイソプロパノール液に浸し、生成した青紫色のホルマザンの抽出を2時間行った。抽出終了後、96穴マイクロプレートリーダーを用いて570nmの吸光度を測定した。細胞生存率を以下のよう

10

20

30

40

50

に算出した。

細胞生存率(%) = (被験物質群の吸光度) / (PMA単独添加群の吸光度) × 100
【0065】

続いて、細胞生存率が80%以上となる被験物質濃度における皮膚刺激メディエータの産生量を測定した。表1に被験物質の添加濃度を示す。皮膚刺激メディエータとして、PGE2、IL-1、IL-6、IL-8を測定した。

【0066】

細胞に各群の試験溶液を添加し48時間培養した培養液を回収し、各皮膚刺激メディエータの産生量を測定した。皮膚刺激メディエータの測定には、市販のELISAキット(R&Dシステムズ社製)を用いた。PMA単独添加群における皮膚刺激メディエータの産生量を100とした場合の各被験物質における皮膚刺激メディエータの相対産生量を以下のように算出した。

相対産生量 = (被験物質群のメディエータ産生量) / (PMA単独添加群のメディエータ産生量) × 100

【0067】

試験結果を表1に示す。表1によれば、コレステロール、β-シトステロール、α-スピナステロール、エルゴステロール、カンペステロール、グリチルリチン、グリチルレチン酸、ジンセノシド、スクワレン、スクワラン及びラノステロールのいずれも、PMAによって産生される皮膚刺激メディエータの産生を抑制する効果を示した。

【0068】

【表1】

被験物質	添加濃度 (質量%)	PMA単独添加群による皮膚刺激メディエータの産生量を100とした場合の皮膚刺激メディエータの相対産生量			
		PGE2	IL-1α	IL-6	IL-8
コレステロール	1	17	50	0	65
β-シトステロール	1	44	101	100	34
α-スピナステロール	0.1	43	38	109	72
エルゴステロール	1	20	71	81	111
カンペステロール	1	38	53	100	106
グリチルリチン	0.01	114	85	105	154
グリチルレチン酸	0.01	48	77	46	81
ジンセノシド	0.1	121	77	70	90
スクワレン	0.01	88	10	0	131
スクワラン	0.1	41	18	55	39
ラノステロール	1	47	76	90	73

【0069】

(実験例2)

<コレステロールによるヒト表皮細胞の皮膚刺激メディエータの産生抑制1>

被験物質としてコレステロールを用いた。皮膚刺激物質として、表2に示す薬物を用いた。

【0070】

以下の群構成で試験を行った。

・薬物単独添加群：試験溶液として薬物のみを媒体に分散させたものを添加した群。薬物濃度は表2に示す。

・薬物+コレステロール添加群：試験溶液として薬物と1質量%のコレステロールを媒体に分散させたものを添加した群。薬物濃度は表2に示す。

【0071】

その他の条件については実験例1と同様にして試験を行った。結果を表2に示す。表2によれば、コレステロールは、広範囲の薬物に対する皮膚刺激メディエータの産生抑制効果を示した。

【 0 0 7 2 】

【 表 2 】

薬物	薬物濃度 (M)	薬物添加群による皮膚刺激メディエータの産生量を100 とした場合の皮膚刺激メディエータの相対産生量			
		PGE2	IL-1 α	IL-6	IL-8
フマル酸ビソプロロール	1×10^{-3}	87	26	72	73
リスベリドン	1×10^{-3}	80	14	77	38
ニコチン	2×10^{-3}	58	29	93	67
酒石酸トルテロジン	8×10^{-5}	58	48	92	66
シュウ酸Sシタロプラム	1×10^{-3}	46	61	85	64
塩酸ドネペジル	4×10^{-4}	33	0	85	59

10

【 0 0 7 3 】

(実験例 3)

< 被験物質によるクロトン油誘発マウス耳介浮腫反応の抑制 >

浮腫誘導物質として、クロトン油（和光純薬）を用いて、マウス耳介浮腫抑制を検討した。7週齢のd d Y雌性（SPF）マウスを実験に供した。被験物質として、コレステロール、グリチルリチン、グリチルレチン酸、スクワレン、エルゴステロール、スクワラン及びラノステロールを用いた。媒体として、アセトン（和光純薬）を用いた。

【 0 0 7 4 】

以下の群構成で実験を行った。

- ・陽性対照群：1次試験溶液として媒体のみを投与し、1時間後、2次試験溶液として2%クロトン油溶液を投与した群。

- ・被験物質群：1次試験溶液として媒体のみを投与し、1時間後、2次試験溶液として1質量%の被験物質を含む2%クロトン油溶液を投与した群。

【 0 0 7 5 】

以下のようにして、耳介浮腫抑制率を算出した。この試験は亜急性炎症モデルであり、即時型の浮腫反応を検討するものである。エーテル麻酔したマウスの両耳背部に群構成に応じて1次試験溶液を25 μ L均一に塗布し、その1時間後に群構成に応じて2次試験溶液を25 μ L均一に塗布した。2次試験溶液塗布する前に耳介厚をD I A L T H I C K N E S S G A U G E（尾崎製作所）で測定した。また、2次試験溶液を投与して6時間後の耳介厚を上記と同様にして測定し、2次試験溶液の投与前に測定した耳介の厚さを差し引き、耳介厚の増加量とした。耳介浮腫の抑制率を以下のように算出した。

$$\text{耳介浮腫抑制率}(\%) = (\text{被験物質群の耳介厚増加量} - \text{陰性対照群の耳介厚増加量}) / (\text{陽性対照群の耳介厚増加量} - \text{陰性対照群の耳介厚増加}) \times 100$$

【 0 0 7 6 】

結果を表3に示す。表3によれば、コレステロール、グリチルリチン、グリチルレチン酸、スクワレン、エルゴステロール、スクワラン及びラノステロールは、クロトン油誘発マウス耳介浮腫反応を抑制することを示した。

【 0 0 7 7 】

40

【表 3】

被検物質	耳介浮腫抑制率(%)
コレステロール	70.6
グリチルリチン	34.1
グリチルレチン酸	53.4
スクワレン	44.4
エルゴステロール	38.1
スクワラン	61.6
ラノステロール	65.9

10

【0078】

(実験例4)

<コレステロールによるウサギの皮膚刺激の低減の検討1>

薬物として塩酸ドネペジルを用いて、コレステロールによるウサギの皮膚刺激の低減を検討した。19週齢のJW雌性ウサギを実験に供した。

【0079】

まず、表4に示す処方で経皮吸収製剤を調製した。比較例1として、塩酸ドネペジル及びコレステロールを含まない経皮吸収製剤を、比較例2として、塩酸ドネペジルのみを含む経皮吸収製剤を用いた。実施例1～4は塩酸ドネペジル及びコレステロールを含む経皮吸収製剤である。なお、表4における「%」は「質量%」である。

20

【0080】

【表4】

	比較例1	比較例2	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4
塩酸ドネペジル	—	9.0%	9.0%	9.0%	9.0%	9.0%
コレステロール	—	—	0.5%	1.0%	2.0%	3.0%
SIS共重合体	14.7%	14.2%	14.1%	14.0%	13.9%	13.8%
ポリイソブチレン	6.0%	6.0%	6.0%	6.0%	5.9%	5.8%
流動パラフィン	41.0%	36.5%	36.3%	36.1%	35.7%	35.3%
脂環族飽和炭化水素樹脂	38.3%	34.3%	34.1%	33.9%	33.5%	33.1%

30

【0081】

具体的には、塩酸ドネペジル、コレステロール、流動パラフィン及びトルエンを混合し、別に準備したスチレン-イソブレン-スチレン(SIS)ブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂、ポリイソブチレン及びトルエンの溶液と混合して混合物を得た。この混合物を離型処理したポリエチレンテレフタレートフィルム上に展延し、溶剤を乾燥除去して薬物層を形成し、これを支持体に積層した。その後、裁断して経皮吸収製剤を得た。

【0082】

続いて、ウサギ剃毛処置背部に各群の経皮吸収製剤を24時間単回貼付した。経皮吸収製剤の剥離から1、24、48時間後にDraizeらの判定基準に従って適用部位の紅斑及び浮腫を評価し、各評点に基づき皮膚一次刺激指数(PII)を算出した。結果を図1に示す。図1によれば、コレステロール未配合(比較例2)の経皮吸収製剤と比較して、0.5%(実施例1)、1%(実施例2)、2%(実施例3)及び3%コレステロール群(実施例4)の経皮吸収製剤は、コレステロールの用量依存的にPIIが減少した。

40

【0083】

(実験例5)

<薬物のヘアレスマウス皮膚透過試験>

ヘアレスマウスの体側部皮膚を剥離し、角質層側に、実験例4の実施例1～4及び比較

50

例の経皮吸収製剤（約 3 cm^2 ）を貼付した。これを真皮側をレセプター層側にして、温水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。レセプター層にPBSを用い、約 5 mL/hr の流速で3時間毎に24時間までサンプリングを行った。得られたレセプター溶液の流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物の薬物濃度を測定し、放出量を算出した。結果を図2に示す。図2によれば、コレステロール未配合（比較例2）、0.5%（実施例1）、1%（実施例2）、2%（実施例3）及び3%コレステロール群（実施例4）の経皮吸収製剤のドネベジルの放出量はすべて同等であった。

【0084】

実験例4及び5の結果より、コレステロールは薬物のドネベジルの放出を妨げることなく皮膚刺激を低減することが確認された。

【0085】

（実験例6）

<コレステロールによるヒト表皮細胞の皮膚刺激メディエータの産生抑制2>

被験物質としてコレステロールを用いた。皮膚刺激物質として、アセナピン及びラウリン酸ジエタノールアミン（LADA）を用いた。

【0086】

以下の群構成で試験を行った。

- ・溶媒群：媒体のみの群であった。媒体としては、オリーブオイルを使用した。
- ・皮膚刺激物質単独添加群：試験溶液として皮膚刺激物質のみを媒体に分散させたものを添加した群。添加濃度は、マレイン酸アセナピンが0.6%であり（アセナピン群）、LADAが0.03%であった（LADA群）。
- ・皮膚刺激物質+コレステロール添加群：試験溶液として薬物と1質量%のコレステロールを媒体に分散させたものを添加した群。

【0087】

その他の条件については実験例1と同様にして試験を行った。結果を表5及び表6に示す。コレステロールは、アセナピン及びLADAによる皮膚刺激に対しても皮膚刺激メディエータの産生抑制効果を示した。

【0088】

【表5】

皮膚刺激物質	皮膚刺激メディエータの産生量 (pg/ml)				
	PGE2	IL-1 α	IL-6	IL-8	TNF α
溶媒群	86.63	12.24	0.00	84.07	0.00
アセナピン群	125.85	17.24	0.00	174.90	0.00
アセナピン+ コレステロール群	89.06	11.87	0.00	100.59	0.00

【0089】

【表6】

皮膚刺激物質	皮膚刺激メディエータの産生量 (pg/ml)				
	PGE2	IL-1 α	IL-6	IL-8	TNF α
溶媒群	21.71	18.42	0.00	111.41	0.00
LADA群	30.64	29.85	0.00	160.29	0.00
LADA+ コレステロール群	20.39	26.35	0.00	93.01	0.00

【0090】

（実験例7）

<コレステロールによるウサギの皮膚刺激の低減の検討2>

薬物として塩酸ドネベジル、トルテロジン及びマレイン酸アセナピンを用いて、コレステロールによるウサギの皮膚刺激の低減を検討した。実験方法は実験例4と同様であった。

。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

まず、経皮吸収製剤を調製した。塩酸ドネペジルについては、表 4 に示す比較例 2（塩酸ドネペジルのみを含む経皮吸収製剤）及び実施例 4（塩酸ドネペジル及びコレステロールを含む経皮吸収製剤）を用いた。トルテロジン及びアセナピンについては、下記表 7 に示す処方で経皮吸収製剤を調製した。なお、表 7 における「%」は「質量%」である。

【 0 0 9 2 】

【表 7】

	比較例 3	実施例 5	比較例 4	実施例 6
トルテロジン	25.0%	25.0%	—	—
マレイン酸アセナピン	—	—	12.0%	12.0%
コレステロール	—	5.0%	—	3.0%
ポリビニルピロリドン	5.0%	5.0%	—	—
Duro tak 4287	70.0%	65.0%	—	—
SIS共重合体	—	—	11.9%	11.4%
流動パラフィン	—	—	36.5%	35.6%
脂環族飽和炭化水素樹脂	—	—	39.6%	38.0%

10

【 0 0 9 3 】

経皮吸収製剤の調製方法は一般的な方法であった。具体的には、比較例 3 及び実施例 5 は、表 7 に記載の材料を混合し塗布液とした。塗布液を離型処理したポリエチレンテレフタレートフィルム状に展延し、溶剤を乾燥除去して薬物層を形成し、これに支持体を積層した。その後、裁断して経皮吸収製剤を得た。比較例 4 及び実施例 6 は、マレイン酸アセナピン、コレステロール、流動パラフィン及びトルエンを混合し、別に準備したスチレン-イソプレンスチレン（SIS）ブロック共重合体、脂環族飽和炭化水素樹脂及びトルエンの溶液と混合して混合物を得た。この混合物を離型処理したポリエチレンテレフタレートフィルム上に展延し、溶剤を乾燥除去して薬物層を形成し、これを支持体に積層した。その後、裁断して経皮吸収製剤を得た。

20

【 0 0 9 4 】

続いて、ウサギ剃毛処置背部に各群の経皮吸収製剤を 24 時間単回貼付した。経皮吸収製剤の剥離から 1、24、48 時間後に Draize らの判定基準に従って適用部位の紅斑及び浮腫を評価し、各評点に基づき皮膚一次刺激指数（PII）の平均値を算出した。結果を図 3 に示す。図 3 によれば、コレステロール配合群（実施例 4、5 及び 6）は、コレステロール未配合（比較例 2、3 及び 4）に比べて、薬物による皮膚刺激が低減されたことが分かった。

30

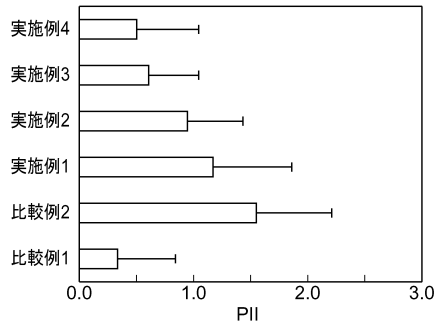
【産業上の利用可能性】

【 0 0 9 5 】

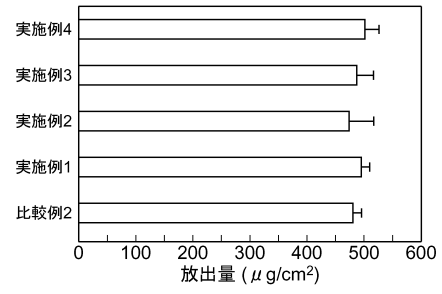
薬物に対して十分な皮膚刺激の低減効果が認められる、経皮吸収製剤用皮膚刺激抑制剤、及び、この皮膚刺激抑制剤を含有してなる経皮吸収製剤が提供される。

40

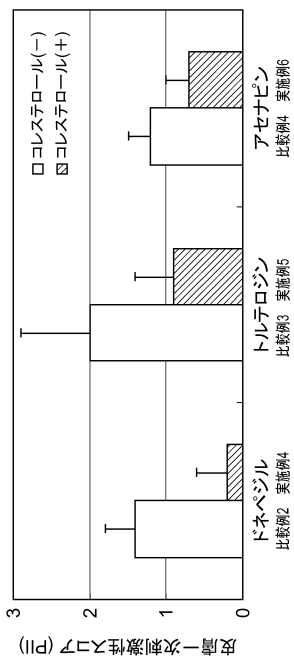
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137
A 6 1 K 31/138	(2006.01)	A 6 1 K 31/138
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14

(72)発明者 鈴木 一弘
茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内

(72)発明者 間 和之助
茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社内

審査官 石井 裕美子

(56)参考文献 国際公開第2008/044336(WO,A1)
国際公開第2006/082888(WO,A1)
特開2002-265346(JP,A)
YASUKAWA,K. et al, Inhibitory Effects of Sterols Isolated from *Chlorella vulgaris* on 12-0-Tetradecanoylphorbol-13-aceta, *Biol Pharm Bull*, 1996年, Vol.19, No.4, p.573-576
片山一朗 他, 重症アトピー性皮膚炎の難治化機序を踏えた治療法の確立に関する研究 Lipid Raftを標的とした新しいアレル, 重症アトピー性皮膚炎の難治化機序を踏えた治療法の確立に関する研究 平成15-17年度 総合研究報告書, 2006年, p.63-68
KASAHARA,Y. et al, Carthami Flos extract and its component, stigmasterol, inhibit tumor promotion in mouse skin two-sta, *Phytotherapy Research*, 1994年, Vol.8, No.6, p.327-31
KAMINAGA,T. et al, Inhibitory effect of *Poria cocos* on 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced ear edema and tumor, *Phytotherapy Research*, 1996年, Vol.10, No.7, p.581-584

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
A 6 1 K 3 1 / 1 3 7
A 6 1 K 3 1 / 1 3 8
A 6 1 K 3 1 / 3 4 3
A 6 1 K 3 1 / 4 0 7
A 6 1 K 3 1 / 4 6 5
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)