

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7344641号  
(P7344641)

(45)発行日 令和5年9月14日(2023.9.14)

(24)登録日 令和5年9月6日(2023.9.6)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 31/714 (2006.01)	A 6 1 K	31/714
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70 4 0 1
請求項の数 9 (全8頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2018-555119(P2018-555119)	(73)特許権者	521009186 ヒラルトレード アーゲー スイス国 6 3 3 1 ヒューネンベルク ロートゥスシュトラッセ 2 1
(86)(22)出願日	平成29年4月21日(2017.4.21)	(74)代理人	100139723 弁理士 樋口 洋
(65)公表番号	特表2019-515910(P2019-515910 A)	(72)発明者	ライヒヴァーゲン, スヴェン ドイツ連邦共和国 5 9 2 2 7 アーレン オステンマウアー 3
(43)公表日	令和1年6月13日(2019.6.13)	合議体	
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/059496	審判長	藤原 浩子
(87)国際公開番号	WO2017/182619	審判官	磯部 洋一郎
(87)国際公開日	平成29年10月26日(2017.10.26)	審判官	前田 佳与子
審査請求日	令和2年4月13日(2020.4.13)		
審判番号	不服2022-3891(P2022-3891/J1)		
審判請求日	令和4年3月15日(2022.3.15)		
(31)優先権主張番号	102016107563.9		
(32)優先日	平成28年4月22日(2016.4.22)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	ドイツ(DE)		
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 ビタミン製剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

経皮吸収ビタミン製剤であって、  
製剤 1 0 0 g 当たり 4 0 ~ 1 0 0 m g のビタミン B 1 2、  
製剤 1 0 0 g 当たり 5 0 ~ 5 0 0 m g の連行剤としてのポロキサマー、  
製剤 1 0 0 g 当たり 2 0 ~ 1 0 0 m g の連行剤としてのポリソルベート、及び  
担体マトリクスの形成のための担体物質  
を含み、前記ビタミン B 1 2 は、シアノコバラミン、又は補酵素型 B 1 2 の他の前駆体で  
ある、ビタミン製剤。

【請求項 2】

前記ポロキサマーがポロキサマー 1 8 8 又は 4 0 7 である、請求項 1 に記載のビタミン製剤。

【請求項 3】

ポリヘキサニドを含む、請求項 1 又は 2 に記載のビタミン製剤。

【請求項 4】

製剤 1 0 0 g 当たり 5 0 ~ 5 0 0 m g の 2 0 % ポリヘキサニド溶液を含む、請求項 3 に  
記載のビタミン製剤。

【請求項 5】

尿素を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のビタミン製剤。

【請求項 6】

前記ポリソルベートがポリソルベート 20 ( Tween (登録商標) 20 ) を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載のビタミン製剤。

【請求項 7】

40 ~ 100 mg のビタミン B 12 ;  
 50 ~ 500 mg の 20 % ポリヘキサニド水溶液 ;  
 50 ~ 500 mg のポロキサマー ;  
 20 ~ 100 mg のポリソルベート ;  
 1000 ~ 5000 mg のグリセリン ;  
 500 ~ 5000 mg のヒドロキシエチルセルロース 400 ;  
 2500 ~ 7000 mg の尿素 ;  
 pH 5 . 4 に緩衝するためのクエン酸 ;  
 pH 5 . 4 に緩衝するための NaOH ; 並びに  
 100 g に調整するための脱塩水

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載のビタミン製剤。

【請求項 8】

1000 mg ~ 4000 mg の PEG 400 をさらに含む、請求項 7 に記載のビタミン製剤。

【請求項 9】

皮膚に適用するためのパッド上 / 中に含まれるか、或いは粘膜への適用のための経鼻スプレー又はチンキとして提供される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のビタミン製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はビタミン製剤、特に皮膚への適用のためのゲル形態のビタミン製剤に関し、該製剤は生理学的及び / 又は治療的有効量のビタミン B 12 を含む。

【背景技術】

【0002】

ビタミン B 12 は、コバラミン群に属し、人体が合成できない必須ビタミンである。従って、これに関して人は食品により満たされなければならない。十分な量のコバラミンは、特に動物由来の食品に見られる。しかしながら、それらの由来は常に細菌性である。

【0003】

一般に、ビタミン B 12 はシアノコバラミンを意味すると理解される。更なる形態として、例えば、アココバラミン、ヒドロキシコバラミン、及び通常は体細胞に見られるメチルコバラミンがある。補酵素として機能しかつ有効である B 12 は、5' - デオキシアデノシルコバラミンである。活性形態であるメチルコバラミン及びアデノシルコバラミンは、他の形態から体内で形成される。

【0004】

本発明において、特に、慣習的にビタミン B 12 と称されるシアノコバラミンが「ビタミン B 12」であると理解されるべきであるが、上記で指摘したように、補酵素 B 12 の他の前駆体形態もそうであると理解されるべきである。

【0005】

多くの皮膚疾患の治療のために、ビタミン B 12 は非常に有効であることが分かっている。軟膏形態で多くの皮膚病、及びアトピー性湿疹の治療にも適用される。合成油脂または植物油脂、特にアボカド油は、軟膏基剤としての役割を果たす。

【0006】

油脂基剤に基づく慣習的軟膏を用いて、それぞれの活性物質を処置されるべき皮膚部分に十分に塗布することができるが、しかしながらそれらの分布は単に表面的なものである。明らかな経皮効果をもたらすことはできない。

【0007】

特許文献 1 から、連行物質(entrainer)としてポリソルベートの助けを借りてビタミン

10

20

30

40

50

B 1 2 を経皮的に投与し得るビタミン製剤が知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】国際公開2014/016277号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

従って、本発明の目的は、皮膚の上皮層にもビタミンB12を効率的に導入することができ、そこで持続的効果をもたらす得るビタミン製剤を提案することである。

10

【課題を解決するための手段】

【0010】

この目的は、生理学的及び/又は治療的有効量のビタミンB12、ポロキサマー、並びに担体マトリクスを構築するのに必要とされる通常の担体物質を含む、上記で最初に言及した種類のビタミン製剤を用いて達成される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

ポロキサマーは、エチレンオキシドブロックがプロピレンオキシドブロックの両側に配置されているエチレンオキシドとプロピレンオキシドとのブロック共重合体である。ポロキサマーは、ポリプロピレンオキシド部分がかかなり疎水性であるが、2つのポリエチレンオキシド部分が親水性であるため、界面活性である。従って、それらは化学技術業界で分散及び乳化用途に頻繁に用いられる非イオン性界面活性剤として分類することができる。それらの両親媒性の特性のため、化粧品及び医薬品において担体材料として広く用いられている。エトキシ化の程度に応じて、ポロキサマーは液体又は固体で存在する。

20

【0012】

様々な分子量及びアルキレンオキシド分布のポロキサマーが知られている。エチレンオキシド単位の割合は親水性を担う。医薬及び化粧業界で用いられる共通のタイプは、ポロキサマー188、237、338及び407である。数値コードの末尾の数字は10を掛けてエチレンオキシド含量のパーセンテージ(%)を表す。ポロキサマー407は70質量%のエチレンオキシド含量を有する。

30

【0013】

驚くことに、それらの両親媒性の特性により、ポロキサマーは、広範囲の物質のための担体としての使用に適しているのみならず、活性物質を経皮投与することも可能であることが分かった。それらは、それぞれの活性物質、特にビタミンB12又はその関連前駆体を、皮膚又は粘膜を通して輸送する連行物質として作用する。

【0014】

上記で参照した国際公開第2014/016277号に記載されているポリソルベート20と比較して、およそ20%の連行効果(entrapment effect)の向上がある。

【0015】

ビタミンB12だけでなく、他の活性物質もポロキサマーによって皮膚又は粘膜を通して輸送させることができる。これは、特に、ニコチン、カフェイン、単純フェノール及びポリフェノール(例えば没食子酸エピガロカテキン)並びにフラボノイドなどの植物二次代謝産物(secondary plant substances)に当てはまる。単純フェノール及びポリフェノールはその抗炎症効果がよく知られている。

40

【0016】

ビタミンB12を含む経皮吸収製剤における連行効果は、総じて、ポロキサマーに加えて、ポリソルベート、特にポリソルベート20(Tween(登録商標))も存在する場合にさらに向上する。

【0017】

本発明において好ましいポロキサマーは、ポロキサマー188及び407であり、それ

50

ぞれ 80 及び 70 質量% のグリコールを有するポロキサマーである。

【0018】

ポリソルベートとして、通常の市販されている製品を用いてよい。これらは、例えばラウリン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸又はイソステアリン酸などの様々な脂肪酸の、多様にエトキシ化されたソルビタン脂肪酸エステルである。好ましいポリソルベートは、Tween (登録商標) の商品名で市販されているポリソルベート 20 である。本発明に従う製剤中のポリソルベートの量は、製剤 100 g 当たり 20 mg と 100 mg との間であってよく、特に好ましくは、製剤 100 g 当たり約 40 mg であろう。

【0019】

ビタミン B12 又は補酵素 B12 の別の前駆体に加えて、本発明により提案されるビタミン製剤は、通常の担体物質を含み、担体マトリクス、特にゲルマトリクスが形成されることを可能にする。そのような物質は、例えば、グリセリン、ヒドロキシエチルセルロース、尿素、及び脱塩水である。pH 調節、好ましくは pH 5.4 への pH 調節のために、クエン酸及び / 又は水酸化ナトリウム溶液を用いて差し支えなく、それらは非常に生物学的適合性を有することが示されている。しかしながら、他の酸及び塩基も使用してよい。製剤はまた、ローション、クリーム、軟膏、スプレー、チンキの形態、或いはシャンプーとして提供されうる。

10

【0020】

本発明のビタミン製剤は、ビタミン B12 又は別の形態のコバラミンを、製剤 100 g 当たり、40 mg と 100 mg の間の範囲の量、特に好ましくは 70 mg の量で含む。ポロキサマーは、製剤 100 g 当たり、20 mg と 500 mg の間の量、特に好ましくは 100 mg の量で存在する。

20

【0021】

特に、製剤 100 g 当たり 1000 mg と 5000 mg の間の量のヒドロキシエチルセルロース 400 がゲル形成のために用いられる。更なる成分として、100 g 当たり 1000 mg と 5000 mg の間の量のグリセリン、並びに 100 g 当たり 2000 mg と 7000 mg の間の範囲の量の尿素を含んでいてよい。

【0022】

上記の成分の他に、製剤は、消毒剤 (antiseptic agent)、例えばポリヘキサニドも含んでいてよい。これは、市販の溶液濃縮物 (20 質量 / 体積パーセント (% m / v)) の形態で添加すべきであり、好ましくは 100 g 当たり 100 mg と 500 mg の間の範囲の濃縮物の量で存在する。ポリヘキサニドの添加は、その間に微生物の攻撃を受ける炎症を起こした及び炎症性の皮膚疾患の事象で特に有益となりうる。ポリヘキサニドはポリヘキサメチレンピグアナイド (PHMB) に基づく消毒剤である。

30

【0023】

ビタミン製剤は、皮膚の治療に有益な更なる活性物質を含んでいてよい。これに関連する例は、それもビタミン前駆体であるデクスパンテノールである。体内において、この物質は、ビタミン B 群由来のビタミン (ビタミン B5) であるパントテン酸に変換される。

【0024】

デクスパンテノールは、例えば、100 g 当たり 1000 mg と 10000 mg の間の量で製剤中に含まれる。望ましい場合は、追加の成分として、ポリエチレングリコール 400、並びに抗酸化剤としてアスコルビン酸ナトリウムを含んでいてよい。

40

【0025】

製剤は、皮膚疾患の治療でその有用性が分かっている更なる物質を含んでいてよい。これに関連する例として、タウリン、カフェイン、リジン、クレアチンが挙げられるが、例えば硫酸亜鉛などの亜鉛塩も含まれうる。特に、硫酸亜鉛は、湿疹の治療に古くから使用されている物質であり、例えば、100 g 当たり 50 mg と 1000 mg の間の量で製剤中に存在しうる。

【0026】

本発明により提案されるビタミン製剤は、好ましくは、下記の組成を有する：

50

50 ~ 500 mg の 20% 水溶液中のポリヘキサニド ;  
 20 ~ 500 mg のポロキサマー ;  
 1000 ~ 5000 mg のグリセリン ;  
 500 ~ 5000 mg のヒドロキシエチルセルロース 400 ;  
 2500 ~ 7000 mg の尿素 ;  
 pH 5.4 に緩衝するためのクエン酸 ;  
 pH 5.4 に緩衝するための NaOH ; 並びに  
 脱塩水 100 g に調整

## 【0027】

本発明のビタミン製剤は、ゲルとして皮膚に適用されうるが、皮膚に適用する膏薬（湿布薬）/バンドエイド又はパッド中にゲルの形態で含めてもよい。前記の製剤は、例えば経鼻スプレー又は点眼薬の形態で、スプレーにより又はチンキとして投与又は適用してもよい。皮膚病及び湿疹を治療するのに有効であることに加えて、その製剤は、他の種類の皮膚及び粘膜の刺激（炎症）、特に花粉アレルギー、ハウスダストアレルギー、及び虫刺されによるアレルギー反応などの、アレルギー関連の刺激（炎症）に対して有利な効果をもたらすことが分かった。

10

## 【0028】

本発明を下記の実施例によりさらに詳細に説明する。

## 【実施例】

## 【0029】

20

## 実施例 1 :

ゲル形態のビタミン製剤を以下の構成成分から作製した :

- |                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| 1 . ビタミン B 1 2 ( シアノコバラミン )      | 7 0 m g        |
| 2 . ポリヘキサニド溶液濃縮物 2 0 % ( m / V ) | 2 0 0 m g      |
| 3 . ポロキサマー 4 0 7                 | 1 1 0 m g      |
| 4 . グリセリン                        | 2 5 0 0 m g    |
| 5 . ヒドロキシエチルセルロース 4 0 0          | 5 0 0 0 m g まで |
- ( 所望の粘度に応じて )

6 . 尿素 5 0 0 0 m g

7 . クエン酸 3 0 0 m g

30

( pH 5 . 4 に緩衝するため )

8 . 必要に応じて NaOH ( pH 5 . 4 に緩衝するため )

9 . 脱塩水 1 0 0 g に調整

成分を適切に加熱及び混合し、次いで攪拌してゲルを作製する。

## 【0030】

## 実施例 2 :

実施例 1 に記載した製剤に、5000 mg のデクспанテノール及び 2000 mg の PEG 400 を補足した。

## 【0031】

例えば、300 mg のタウリン、25 mg のカフェイン、1000 mg のリジン、500 mg の硫酸亜鉛、及び / 又は 500 mg のクレアチンなどの、更なる成分も混合してよい。酸化防止剤が必要な場合にはアスコルビン酸ナトリウムを添加する。

40

## 【0032】

## 試験

清浄なブタの皮膚を分割し、28 mg Co / l のビタミン B 1 2 溶液で被覆した。1 時間後、皮膚を洗浄し、乾燥し、破碎し、さらに超音波浴中にて塩酸水溶液で抽出した。

## 【0033】

用いた連行剤 ( entraining agent ) は、それぞれ試験溶液 100 ml に対して、40 mg の Tween ( 登録商標 )、100 mg のポロキサマー 1 8 8、及び 100 mg のポロキサマー + 40 mg の Tween ( 登録商標 ) の組合せであった。皮膚へのコバルト ( C

50

o) の吸収に関して、以下の値が得られた。

【表 1】

40mgのTween(登録商標)	100mgのポロキサマー	100mgのポロキサマー + 40mgのTween(登録商標)
4. 50mg Co/kg 100%	5. 40mg Co/kg 120%	6. 20mg Co/kg 138%

【 0 0 3 4 】

純粋なビタミン B 1 2 溶液 ( 連行剤無し ) を用いると、 3 . 0 m g の C o / k g し か C o 吸収が得られなかった。

最後に、本発明の好ましい実施態様を項分け記載する。

〔実施態様 1 〕

経皮吸収ビタミン製剤、特に皮膚に適用するためのゲル形態のビタミン製剤であって、  
生理学的有効量のビタミン B 1 2、

連行剤としてのポロキサマー、並びに

担体マトリクスの形成のための通常の担体物質

を含む、ビタミン製剤。

〔実施態様 2 〕

前記ポロキサマーが、ポロキサマー 1 8 8 又は 4 0 7 である、実施態様 1 に記載のビタミン製剤。

〔実施態様 3 〕

製剤 1 0 0 g 当たり 4 0 ~ 1 0 0 m g のビタミン B 1 2 を含む、実施態様 1 又は 2 に記載のビタミン製剤。

〔実施態様 4 〕

製剤 1 0 0 g 当たり 5 0 ~ 5 0 0 m g のポロキサマーを含む、実施態様 1 ~ 3 のいずれかに記載のビタミン製剤。

〔実施態様 5 〕

ポリヘキサニドを含む、実施態様 1 ~ 4 のいずれかに記載のビタミン製剤。

〔実施態様 6 〕

製剤 1 0 0 g 当たり 5 0 ~ 5 0 0 m g の 2 0 % ポリヘキサニド溶液を含む、実施態様 5 に記載のビタミン製剤。

〔実施態様 7 〕

尿素を含む、実施態様 1 ~ 6 のいずれかに記載のビタミン製剤。

〔実施態様 8 〕

ポリソルベートを含む、実施態様 1 ~ 7 のいずれかに記載のビタミン製剤。

〔実施態様 9 〕

製剤 1 0 0 g 当たり 2 0 ~ 1 0 0 m g のポリソルベートを含む、実施態様 8 に記載のビタミン製剤。

〔実施態様 1 0 〕

ポリソルベート 2 0 ( T w e e n ( 登 録 商 標 ) ) を含む、実施態様 8 又は 9 に記載のビタミン製剤。

〔実施態様 1 1 〕

4 0 ~ 1 0 0 m g のビタミン B 1 2 又は補酵素 B 1 2 の別の前駆体；

5 0 ~ 5 0 0 m g の 2 0 % 水溶液中のポリヘキサニド；

2 0 ~ 5 0 0 m g のポロキサマー；

1 0 0 0 ~ 5 0 0 0 m g のグリセリン；

5 0 0 ~ 5 0 0 0 m g のヒドロキシエチルセルロース 4 0 0 ；

2 5 0 0 ~ 7 0 0 0 m g の尿素；

10

20

30

40

50

pH 5.4に緩衝するためのクエン酸；

pH 5.4に緩衝するためのNaOH；並びに

100gに調整する脱塩水

を含む、実施態様1～10のいずれかに記載のビタミン製剤。

[実施態様12]

1000mg～4000mgのPEG400をさらに含む、実施態様11に記載のビタミン製剤。

[実施態様13]

皮膚に適用するためのパッド上/中に含まれる、或いは粘膜への適用のための経鼻スプレ  
イ又はチンキとしてである、実施態様1～12のいずれかに記載のビタミン製剤。

10

[実施態様14]

皮膚を通して生理学的及び/又は治療的活性及び有効物質を投与するための連行剤として  
のポロキサマーの使用。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 K	31/164 (2006.01)	A 6 1 K	31/164	
A 6 1 K	31/785 (2006.01)	A 6 1 K	31/785	
A 6 1 K	47/02 (2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	47/18	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02	1 0 4
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	8/02 (2006.01)	A 6 1 K	8/02	
A 6 1 K	8/67 (2006.01)	A 6 1 K	8/67	
A 6 1 K	8/91 (2006.01)	A 6 1 K	8/91	
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00	

## (56)参考文献

国際公開第2005/091872 (WO, A2)

国際公開第2014/016277 (WO, A2)

Skin Pharmacol Physiol, 2010, Vol. 23, Suppl. 1, p. 7 - 16

## (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K31/00-31/80

A61K47/00-47/69

A61K9/00-9/72