

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7621653号
(P7621653)

(45)発行日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(24)登録日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	9/06 (2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
請求項の数 8 (全18頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-530325(P2021-530325)	(73)特許権者	521231330
(86)(22)出願日	令和1年11月28日(2019.11.28)		ヴィラマル リミテッド
(65)公表番号	特表2022-513660(P2022-513660 A)		イギリス国 ダブリュ1エス 1ディーエヌ ロンドン, ニュー ボンド ストリート 106, サード フロア
(43)公表日	令和4年2月9日(2022.2.9)	(74)代理人	110002077
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/082893		園田・小林弁理士法人
(87)国際公開番号	WO2020/109459	(72)発明者	ラーセン, フィン
(87)国際公開日	令和2年6月4日(2020.6.4)		イギリス国 ティーディー9 8ジェーエス ホーイック, ブロンチェスター ブリッジ, フォレスト ロード 18
審査請求日	令和4年10月26日(2022.10.26)	(72)発明者	ベーツ, オリバー
(31)優先権主張番号	18209409.4		イギリス国 ダブリュ8 6キューエイチ ロンドン, アールズ コート ロード 9 7エー, フラット 2
(32)優先日	平成30年11月30日(2018.11.30)		最終頁に続く
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		

(54)【発明の名称】 ゲル化剤を調製する方法、それにより得られるゲル化剤および前記ゲル化剤の使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

ゲル化剤を調製するための方法であって、以下の連続工程：

- a) ラウリン酸プロピレングリコールとイソステアリン酸プロピレングリコールを混合して、第1の混合物を得る工程、
- b) エチルセルロースを第1の混合物に攪拌しながら添加することにより、第2の混合物を得る工程、
- c) 実質的に均一なゲル化剤が形成されるまで第2の混合物を継続的に攪拌する工程を含み、
- 工程a)、b)およびc)が約90 ～ 約110 の温度で実施され、
- 工程b)で添加されるエチルセルロースの量が、ゲル化剤の全重量に対して4wt%～5.5wt%である、方法。

【請求項2】

工程a)および/またはb)および/またはc)における温度が約100 である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

工程b)のエチルセルロースが、工程a)で得られる混合物に段階的に添加される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

エチルセルロースの1/10～1/3が各段階的工程で添加される、請求項3に記載の

方法。

【請求項 5】

工程 a)、b) および c) が、1000 rpm の回転速度で一定に攪拌しながら実施される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

エチルセルロースが、約 160,000 g/mol の分子量および / または 48.0 ~ 49.5 % のエトキシル置換度を有する、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

工程 b) で添加されるエチルセルロースの量が、約 4.5 wt %、約 4.75 wt % または約 5 wt % である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

工程 a) で添加されるラウリン酸プロピレングリコールの量が、ゲル化剤の全重量に対して少なくとも 70 wt % かつ 90 wt % 以下であり、工程 a) で添加されるイソステアリン酸プロピレングリコールの量が、ゲル化剤の全重量に対して少なくとも 5 wt % かつ 25 wt % 以下である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ゲル化剤を調製するための方法、それにより得られるゲル化剤ならびにオレオゲルおよび / または安定なバイゲルを調製するための前記ゲル化剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

個体への医薬品有効成分 (API) の投与は、API の送達を最適化することと、潜在的な有害な副作用を最小化することとの両方の慎重な検討および計画を必要とする。例えば、API を皮膚に塗布する場合、API の皮膚層への良好な透過を達成することが望ましい。API を「輸送する」ために使用される製剤は、多くの場合ビヒクルと称され、API の皮膚への透過は、主に角質層を通る受動拡散により生じるため、ビヒクルは良好な透過性をもたらすように構成されなければならない。

【0003】

ビヒクルの選択は、API の性質、処置の部位および患者の選好に依存することになる。例えば、一部の API は親水性であり、すなわちそれらは好ましくは親水性ビヒクル、例えばヒドロゲルで送達される。しかし、ヒドロゲルは良好な患者コンプライアンスを有するが、ヒドロゲルの主な問題は、それらが親水性の有効成分しか輸送できないことである。さらに、それらは親水性であるため、皮膚を横切る透過への経路が限られている。対照的に、親油性 API の最良の担体であるオレオゲルは、油性の性質であるため、皮膚に脂性残留物を残すことによって脂っぽい感触をもたらすことになり、特に皮膚科学および化粧品用途に対する低い患者コンプライアンスに帰結する。

【0004】

したがって、API および / または化粧品成分は、従来方式ではエマルジョン (水中油または油中水) で、例えばクリーム、軟膏、ゲル、ペーストおよびローションの形態で皮膚に送達され、それにより油相と水相の両方の利益、例えば皮膚バリアを超える API の良好な透過を得る。しかし、エマルジョンは経時的に不安定化する、例えば相分離を示すことが公知である。この効果を防止するために、エマルジョンは、その調製の際に乳化剤、界面活性剤などを組み込むことにより安定化される。しかし、そのような安定化化合物は皮膚刺激を生じることが公知であり、そのような化合物の組込みは明らかに望ましくない。

【0005】

前記問題を克服するために、バイゲルがより一層注目を集めており、食品、医薬および化粧品産業においてますますより一層重要になっている。バイゲルは、視覚的には単一のゲルのように見えるが、その中でオレオゲルと水性ゲルが、例えば高せん断速度を適用す

10

20

30

40

50

ることによって一緒に混合される、均質な半固体分散系である。バイゲルはエマルジョンではなく、バイゲルの主な利点の1つは、エマルジョン（油中水および水中油）、エマルゲル、ヒドロゲルおよびオレオゲルと比較して安定性が高いことであり、そのためバイゲルはA P Iおよび/または化粧品成分の有望なビヒクルである。バイゲルの向上した物理化学安定性は、1つのゲル（例えば、オレオゲル）が他のゲル（例えば、水性ゲル）の三次元ゲルネットワークに固定化されることによる超微細コロイド状分散体の形成に起因する可能性がある。室温での保管の際、バイゲルの2つの成分は分離せず、そのためバイゲルは安定であり続ける。

【0006】

さらに、水性ゲルとオレオゲルの分離は、バイゲルが皮膚に適用された場合に検出されない。したがって、オレオゲルとヒドロゲルをバイゲルに変換することにより、そのようなバイゲルは親水性と疎水性の両方のA P Iおよび/または化粧品成分を含むことができるため、個々の水相および油相の有益な効果を妥協することなく良好な患者コンプライアンスがもたらされる。2つのゲルの融合は相乗効果を有する可能性があり、親水性特性と親油性特性が両方存在することによって薬物の皮膚を越える浸透の向上に帰結する、すなわちバイゲル中の成分は、皮膚を（though）より容易に透過できることがさらに示されており、このためバイゲルは局所および/または経皮薬物送達の選択肢になり始めている。バイゲルの別の利益は、それらが電気伝導性を有するため、イオントフォoresis薬物送達のための好適な担体になることである。

【0007】

バイゲルは通常、ヒドロゲルとオレオゲルを個別に調製し、その後例えば高せん断速度を適用することによって2種のゲルと一緒に混合することにより得られる。そのようなバイゲルを製剤化するための方法の例は、例えばE P 1 0 8 3 8 8 0およびE P 2 1 2 0 8 6 5に開示されている。

【0008】

前記刊行物から明らかなように、バイゲルは、以下の工程：

- 少なくとも1種のセルロースポリマーでゲル化された少なくとも1種の油組成物を含むオレオゲルを準備する工程；

- 水性ゲルを準備する工程；および

- オレオゲルと水性ゲルと一緒に混合して、バイゲルを形成する工程

により調製される。

【0009】

ゲル化剤として使用されるセルロースポリマーは、例えばエチルセルロース、非ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびこれらの混合物から選択されてもよい。しかし、E P 2 1 2 0 8 6 5における1つの好ましいゲル化剤は、G a t t e f o s s eから入手可能な製剤E m u l f r e e（登録商標）Pである。前記化合物は、エチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールをそれぞれ8：2：90重量%（w t %）の相対的割合で含有し、3つの成分を単一の工程で混合することにより得られる。

【0010】

しかし、油組成物をゲル化するためにエチルセルロースが使用される、E m u l f r e e（登録商標）P、および他の組成物の製造に伴う主な問題の1つは、エチルセルロースを油組成物に、例えばイソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールに溶解するために、前記組成物がエチルセルロースのガラス転移温度、およそ130～150より高温に加熱されなければならないことである。したがって、前記方法は高いエネルギー消費を必要とするだけでなく、それに応じて極度に高価でもある。

【0011】

さらなる問題は、E m u l f r e e（登録商標）Pは黄色であり、かつ得られるオレオゲルおよび結果としてバイゲルに移る可能性がある特有の匂い、物理化学的パラメータを有し、それにより最終生成物に望ましくない効果を付与する場合があります、この効果は一部

10

20

30

40

50

の状況において、患者コンプライアンスを改善するために、例えば香料および／または顔料で隠す必要があるということである。

【発明の概要】

【0012】

したがって、本発明の発明者らは、オレオゲルおよび／またはバイゲルを製造するための改善されたゲル化剤が必要であることを見出した。

【0013】

したがって、本発明の第1の態様は、オレオゲルを準備するため、および結果として前記オレオゲルを含む安定なバイゲルを準備するためのゲル化剤を製造する新規の方法を提供することであり、

本発明の第2の態様は、これまでに公知のものより簡素かつエネルギー効率的な手段でゲル化剤を製造する新規の方法を提供することであり、

本発明の第3の態様は、オレオゲルおよび／または安定なバイゲルの生産のための改善されたゲル化剤を提供することであり、

本発明の第4の態様は、Emulfree（登録商標）Pに匹敵するゲル化特性を有するが、顕著な色および／または匂いが少ないゲル化剤を提供することである。

【0014】

これらおよびさらなる態様は、本発明に従い、ゲル化剤を製造するための方法であって、以下の連続工程：

a) ラウリン酸プロピレングリコールとイソステアリン酸プロピレングリコールを混合して、第1の混合物を得る工程、

b) エチルセルロースを第1の混合物に攪拌しながら添加することにより、第2の混合物を得る工程、および

c) 実質的に均一なゲル化剤が形成されるまで第2の混合物を継続的に攪拌する工程を含み、

工程a)、b)およびc)が90 ~ 110 の温度で実施される方法を提供することによって達成される。

【発明を実施するための形態】

【0015】

エチルセルロースは、油（油組成物）を固体ゲルネットワークへと構造化する、すなわちオレオゲルをもたらすことができる周知のポリマーである。エチルセルロースは、現在のところ唯一の直接的な食品用ポリマーゲル化剤であり、したがって前記ポリマーは、局所および／または経皮送達用のビヒクルの調製に対しても明白な候補である。

【0016】

エチルセルロースは、ヒドロキシル基にエトキシル置換基を有するセルロース骨格からなる半結晶性のセルロースポリマー誘導体であり、液状油の存在下で熱可逆的なゾル-ゲル転移を経る。この独特の挙動は、物理的結合により会合するポリマーの能力に基づく。

【0017】

しかし、エチルセルロースがゲル化剤として機能するために、エチルセルロース-油混合物は、エチルセルロースが油に完全に溶解することになる点であるエチルセルロースのガラス転移温度、およそ130 ~ 150（エチルセルロースの分子量に依存する）より高温に加熱されなければならない。このガラス転移温度より高温でのエチルセルロースの油への溶解は、ポリマー-溶融物のガラス状領域が溶融し、エトキシ基の溶媒への曝露に帰結することによって生じる。

【0018】

しかし、本発明の発明者らは、本発明による方法を使用することにより、エチルセルロースを含む安定かつ実質的に均一なゲル化剤をエチルセルロースのガラス転移温度より十分低い温度で得ることができることを見出した。本発明者らは、驚くべきことに、エチルセルロースがラウリン酸プロピレングリコールとイソステアリン酸プロピレングリコールの混合物に90 ~ 110、好ましくは約100の温度で添加される場合、エチルセ

10

20

30

40

50

ルロースが予想に反して前記混合物に組み込まれることになることを見出した。したがって、本発明による方法は、実質的に均一なゲル化剤を得るためのより簡素な、エネルギー消費がより低い、より安価でより容易な手段を提供する。前記ゲル化剤は、好ましくは前記ゲル化剤がオレオゲルを調製するために使用される、例えばバイゲルを調製するために使用される前に、例えば室温、すなわち約 20 に冷却される。

【0019】

本発明 (the inventing) による方法は、周囲空气中で実行することができ、したがって前記方法は、例えば N₂ からなる保護雰囲気中で実施される必要はない。

【0020】

さらに、本発明の発明者らは、本発明による方法が、公知の Emulfree (登録商標) P と比較してより透明な透き通った外観を有し、特有の匂いが少ない液体 / 粘性ゲル化剤を提供することを見出した。これにより、前記方法により得られるゲル化剤は、前記ゲル化剤がオレオゲルならびに / または例えば医薬および / または化粧品用途のためのバイゲルを製造するために使用される場合、消費者の容認性を向上させることになる。

10

【0021】

化合物ラウリン酸プロピレングリコールおよびイソステアリン酸プロピレングリコールは周知のエモリエント剤である、すなわち前記化合物は、皮膚を軟化するおよび / または平滑化する特質を有する。しかし、本発明の発明者らはまた、本発明によるゲル化剤を使用して製造されるオレオゲル中に前記エモリエント剤を有することによって得られる軟化 / 平滑化特性に加え、エチルセルロースと前記エモリエント剤の組合せは、オレオゲルおよび / またはバイゲル中の成分 (例えば、API または化粧品成分) の皮膚を通過する浸透 / 透過の増強に役立つ相乗効果をもたらし、それにより本発明によるゲル化剤の利益を改善することを見出した。

20

【0022】

好ましい実施形態では、エチルセルロースは、第 1 の混合物に段階的に添加される、すなわちエチルセルロースの全含有量は、第 1 の混合物に同時に連続的にも添加されず、少量のエチルセルロース、例えばエチルセルロースの全量の 1 / 10 ~ 約 1 / 3 が一連の別個の段階で第 1 の混合物に添加され、これは本発明の発明者らが、そのような添加は実質的に均一なゲル化剤を得るのに役立つ (aids is) および / または工程 c) においてより少ない混合が必要とされることを見出したためである。

30

【0023】

本発明による方法は、例えば少なくとも 800 rpm、好ましくは少なくとも 1000 rpm の回転速度で一定に攪拌しながら実施されることが好ましい。しかし、唯一の必要条件是均一なゲル化剤が形成されることであるため、回転速度は、例えば混合 / 攪拌期間を調整することによっても変更することができる。

【0024】

多数のエチルセルロース製品が市販されており、それらが 80 % トルエンおよび 20 % エタノールに分散された場合に生じることになる溶液のセンチポアズ (cP) での粘度によって区別される。一般的に使用されるエチルセルロースは 10、20 または 45 cP の範囲に及び、これは存在するポリマーの平均分子量に基づくものであり、より高い分子量はより高い粘度に対応する。しかし、本発明では、約 160,000 g/mol の平均分子量および / または 48.0 ~ 49.5 % のエトキシル置換度を有するエチルセルロースを使用することが好ましく、これはそのようなエチルセルロースの使用が、所望の特性を有するゲル化剤を得るために有益であることが示されたためである。

40

【0025】

本発明の発明者らはさらに、本発明による方法により得られるゲル化剤が、オレオゲルならびに / または例えば医薬および / または化粧品用途のためのバイゲル、すなわち皮膚に容易に適用することができ、皮膚に強固に密着し (洗浄後であっても)、かつ皮膚に脂っぽいや汚れた感触を残さないバイゲルを調製するために使用できることを保証するために、ゲル化剤が、MS DIN 1 - 2 モジュールを備えた VRM - 08 LAMY 粘度

50

計を使用し、 17.73 s^{-1} のせん断速度および46 で測定して、400 ~ 500 mPa・sの粘度を有することが好ましいことを見出した。

【0026】

そのような粘度は、本発明によるゲル化剤は、オレオゲルを調製するために少なくとも1種の油組成物（1種または複数の油化合物を含む組成物）に容易に混合する／添加する／注ぐことができるが、油組成物に組み込まれるが、油組成物に組み込まれるゲル化剤の能力に悪影響は及ばず、したがって所望のオレオゲルを調製できることをさらに保証することになる。

【0027】

本発明の発明者らはまた、工程b)で添加されるエチルセルロースの量が、ゲル化剤の全重量に対して少なくとも4wt%（重量%）かつ5wt%以下である場合にそのような粘度が得られることを見出した。好ましくは、工程b)で添加されるエチルセルロースの量は、ゲル化剤の全重量に対して約4.5wt%、約4.75wt%または約5wt%である。

10

【0028】

工程a)で添加されるラウリン酸プロピレングリコールの量は、ゲル化剤の全重量に対して少なくとも70wt%かつ90wt%以下であり、工程a)で添加されるイソステアリン酸プロピレングリコールの量は、ゲル化剤の全重量に対して少なくとも5wt%かつ25wt%以下であることがさらに好ましい。

【0029】

20

ゲル化剤が5wt%のエチルセルロースを含有する場合、ラウリン酸プロピレングリコールおよびイソステアリン酸プロピレングリコールの量は、最終的なゲル化剤が約25wt%のイソステアリン酸プロピレングリコールおよび約70wt%のラウリン酸プロピレングリコールを含有する、すなわちゲル化剤中のエチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールの重量%比（wt%比）がそれぞれ5：25：70であるように適宜調整されることが好ましい。

【0030】

代替的な実施形態では、エチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールのwt%比は、4.5：5.5：90である。しかし、本発明によるゲル化剤は、それぞれ4.75：5.25：90のエチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールのwt%比を有することが好ましい。

30

【0031】

そのような比を使用して得られるゲル化剤はすべて、Gat t e f o r s e（フランス）から入手可能な公知のE m u l f r e e（登録商標）Pに対応する特性を有する、すなわちそれらは、対応する粘度、対応するpH値および対応する密度を有し、かつ前記ゲル化剤は、すべてE m u l f r e e（登録商標）Pと同様の粘度を有するオレオゲルおよび／またはバイゲルをもたらすことが可能である。しかし、本発明によるゲル化剤を使用して調製されるオレオゲルは改善された匂いおよび透明度を有し、E m u l f r e e（登録商標）Pを使用して調製されるオレオゲルと同じ粘度を有するが、前記オレオゲルを得るためにより少ないエチルセルロースが必要とされ、したがって前記オレオゲルは、より安価に製造される。

40

【0032】

本発明による方法を使用して得られるゲル化剤は、好ましくはオレオゲルを調製するために使用される。

【0033】

前記オレオゲルは、例えばAPIまたは化粧品成分を送達するためのビヒクルとして直接使用されてもよいが、例えば以下の工程：

- 本発明によるゲル化剤でゲル化された少なくとも1種の油組成物を含むオレオゲルを準備する工程；

50

- 水性ゲルを準備する工程；および
- オレオゲルと水性ゲルと一緒に混合して、安定なバイゲルを形成する工程

によるバイゲルの調製に使用されてもよい。

【 0 0 3 4 】

バイゲルは、好ましくは E P 1 0 8 3 8 8 0 または E P 2 1 2 0 8 6 5 のいずれかに開示されるように調製され、主な違いは、オレオゲルを調製するために使用されるゲル化剤が、好ましくは上記に開示される好ましい w t % 比の 1 つを有する、本発明による方法により得られるゲル化剤であるということである。

【 0 0 3 5 】

オレオゲルを調製するために、1 種または複数の油組成物が本発明によるゲル化剤を使用して、例えばゲル化剤を油組成物に攪拌しながら添加する (added) ことによってゲル化される。

10

【 0 0 3 6 】

オレオゲルを調製するために使用される油組成物は、E P 1 0 8 3 8 8 0 および / または E P 2 1 2 0 8 6 5 に開示されるものと同じであってもよく、好ましくは合成、半合成および天然由来のモノ、ジおよびトリグリセリドならびにそれらの混合物、例えばカプリン / カプリル酸トリグリセリドの混合物から選択される。

【 0 0 3 7 】

水性ゲルを調製するために、前記ゲルが、例えば水性ゲルの p H、イオン含有量、温度などを変更することによってその粘度を調整することができる少なくとも 1 種の成分を含むことが好ましい。一実施形態では、粘度は、塩またはイオン濃度を変更することなどの要因によってその粘度を調整することができる増粘剤の使用により調整される (is adjusting)。しかし、水性ゲルを調製するための組成物は、粘度が p H 依存性である少なくとも 1 種の成分を含むことにより、前記成分は p H が好適に調整されるとゲル化剤として作用することが好ましい。好適な成分はカルボキシメチルセルロースナトリウムであるが、好ましい実施形態では、水性ゲルを調製するための組成物は、1 種または複数のカルボマーを含む。

20

【 0 0 3 8 】

カルボマーは、ペンタエリスリトールのアリルエーテル、スクロースのアリルエーテルまたはプロピレンのアリルエーテルで架橋されたアクリル酸のホモポリマーであるカーボポールとして公知のポリマーのファミリーの一般名である。群として、これらは高い嵩密度を有する乾燥粉末であり、比較的高い p H (およそ 5 または 6) で増粘する酸性水溶液 (p H およそ 3 . 0) を形成する。これらは、その p H の水溶液中で元の体積の 1 0 0 0 倍の大きさに膨潤し、したがって水性ゲルの粘度は、水性ゲル中のカルボマーの濃度および前記ゲルの p H 値を調整することによって調整することができる。そのようなカルボマーの好ましい例は、C a r b o p o l 9 7 4 および C a r b o p o l 9 8 0 N F である。

30

【 0 0 3 9 】

典型的に、その粘度が p H 依存性である成分は、生産されるバイゲルの所望の粘度および他の特性に応じて、水性ゲルの全重量に対して水性ゲルの約 3 ~ 約 3 0 % w t %、好ましくは 5 ~ 2 5 w t %、またはおよそ 8 w t % ~ 1 2 w t %、例えば約 9 w t % の割合で水性ゲル中に存在する。

40

【 0 0 4 0 】

本発明の発明者らは、水性ゲルが極度に粘性であるまたは十分に粘性でない場合、2 種のゲルと一緒に混合したとき、オレオゲルを水性ゲルに適切に組み込むことが困難になりうることを示した。言い換えると、水性ゲルをオレオゲルと一緒に混合する段階において、水性ゲルに対して最適な粘度範囲が存在する。オレオゲルと混合される前の水性ゲルの好ましい粘度は、M S D i n 1 . 9 モジュールを備えた L a m y R M - 0 8 を使用して、2 3 で $0 . 8 \text{ s}^{-1}$ のせん断応力下で測定して約 1 0 0 ~ 約 1 , 0 0 0 m P a . s (c P) にある。

【 0 0 4 1 】

50

水性ゲルの粘度が前記範囲外にある場合、水性ゲルの粘度は、好ましくはオレオゲルと混合される前に調整されてもよい。これは一実施形態では、水性ゲルを、例えば50 未満の温度に加熱することによって得られるが、粘度を調整するための他の好適な手段も本発明の範囲内で企図される。

【0042】

本発明者らは、オレオゲルに対する好ましい粘度範囲を特定することができていない。オレオゲルの粘度に対する唯一の必要条件は、オレオゲルを容易に、すなわち好ましくは濃くも薄くもない程度まで水性ゲルと混合できることである。一実施形態では、オレオゲルの粘度は水性ゲルの粘度に対応する。所望される場合、オレオゲルの粘度は、オレオゲルを、例えば50 未満の温度に加熱することによって低下させることができる。

10

【0043】

オレオゲルと水性ゲルと一緒に混合する工程は、典型的に、実質的に均質の外観の混合物が得られるまでオレオゲルを水性ゲルに組み込むことを含む。代替的に、水性ゲルは、実質的に均質の外観の均一な混合物が得られるまでオレオゲルに組み込まれてもよい。

【0044】

上記で言及されたように、本発明者らは、特にそれらが大規模に一緒に混合される場合、2種のゲルの最適な混合を得るために、水性ゲルの粘度が特定の範囲内にあることが好ましいことを認識している。しかし、これにより、意図される(indented)目的に望ましくない粘度を有するバイゲルがもたらされる可能性がある。そのような状況では、水性ゲルが、pH値を変更することによって粘度を調整することができる成分を含む(compromises)ことが好ましく、これはその後バイゲルが形成された後にpH値を調整することにより、バイゲル全体の粘度を変更することが可能になるであろうためである。したがって、本発明による方法は、pHを調整する工程であって、すなわち水性ゲルとオレオゲルと一緒に混合した後に、1種または複数のpH調整剤をバイゲルに添加する工程を含むことが好ましい。さらに、オレオゲルと比較的低粘度の水性ゲルを混合することにより、前記2種のゲルをより容易に混合することが保証され、その後pHを調整する工程により、得られるバイゲルに最適な/所望の粘度が付与されることになる。

20

【0045】

好ましくは、前記pHを調整する工程は、少なくとも1種のpH調整剤を、バイゲルの全重量に対して0.01wt%~1wt%の量でバイゲルに添加することを含む。pH調整剤は、バイゲル中のpH値を調整することができる任意の化合物/組成物、例えば水酸化ナトリウム(より高いpH値が所望される場合)またはソルビン酸(より低いpH値が所望される場合)であってもよい。

30

【0046】

好ましい実施形態では、pHを調整する工程は、生成物への空気の混入を防止するために減圧下で実施される、および/または好ましくは1、2、3以上の別個の段階として実施されてもよい。例えば、第1のpHを調整する工程では、メチルパラベンナトリウム溶液がバイゲルに添加されてもよく、第2のpHを調整する工程では、水酸化ナトリウム溶液がバイゲルに添加されてもよい。

【0047】

したがって、当業者であれば、例えば好適な濃度の以下;ゲル化剤、pH値を変更することにより粘度を調整することができる成分およびpH調整剤のうちの1種または複数を使用することにより、所望の粘度を有するバイゲルを容易に得ることができる。

40

【0048】

最適な粘度は、バイゲルの意図される用途に依存する。例えば、「シャワーゲル」は、典型的に1,000~20,000cP(1~20Pa.s)の範囲内の粘度を有し、ローションは典型的に1,000~30,000cP(1~30Pa.s)の範囲内の粘度を有する一方、クリームおよび軟膏は30,000cP(30Pa.s)を超える、好ましくは80,000cP(80Pa.s)を超えるより高い粘度を有する。好適なクリームまたは軟膏は、典型的に30,000~150,000cP(30~150Pa.s)

50

、より好ましくは $80,000 \sim 140,000 \text{ cP}$ ($80 \sim 140 \text{ Pa} \cdot \text{s}$) または $90,000 \sim 120,000 \text{ cP}$ ($90 \sim 120 \text{ Pa} \cdot \text{s}$) の範囲内の粘度を有する。すべての粘度は、適切な MS DIN モジュールを使用する Lamy VRM-08 粘度計を使用して、 23 の温度で 0.8 s^{-1} のせん断応力で測定される。

【0049】

当業者であれば、所望の粘度を有するバイゲルを得るために、バイゲルの粘度を測定することは必ずしも必要ではないことを理解するであろう。バイゲルがローション、クリームまたは軟膏として使用するために好適な粘度を有するかどうかは、感触によって決定されてもよい。さらに、所望の粘度を有するバイゲルを作製するための成分および条件が決定されると、同じ手順に従うことにより、その特定の粘度を有するバイゲルを再び作成することが可能である。

10

【0050】

ヒトへの局所および/または経皮使用が意図されるバイゲル製剤では、 pH を調整する工程は、すなわちバイゲルの pH 値を $\text{pH} 7$ に近づけることを目的とした中和工程であってもよい。当業者であれば、バイゲル中で pH 値 7 を得る必要はなく、 pH が処置部位の表皮/皮膚を害さないおよび/または刺激しないであろう pH 値を得ることのみが必要とされることを理解する。

【0051】

本発明の方法によって得られるバイゲルが薬学的組成物として使用されることが意図される場合、バイゲルは、少なくとも1種の医薬品有効成分 (API) を含んでもよく、バイゲルが化粧品目的のために意図される場合、前記バイゲルは化粧品有効成分を含まなくてもよく、1種または複数の化粧品有効成分を含んでもよい。有効成分 (医薬品および/または化粧品) は、オレオゲルと水性ゲルのいずれかに添加されてもよく、両方に添加されてもよい。

20

【0052】

特定の意図される用途では、特に局所投与の目的では、バイゲルはオレオゲルと水性ゲルの両方に同じ有効成分を含んでもよい。このことは、本発明者らが、そのようなバイゲルからの皮膚への有効成分の放出プロファイルが、油性または水性の1種のゲルのみに基づく組成物を用いて得られるものに比べ相当良好であることを見出したため、有利である (比較は、所与の体積の適用された組成物、および組成物の全重量に対する所与の濃度の有効成分に対して行った)。これは、バイゲルを経皮放出系中の有効成分リザーバとして使用する場合に特に有利である。水性ゲルに溶解された有効成分は、皮膚上で表皮層によって急速に取り込まれ、これにより経皮通過を素早く開始することができる。オレオゲル中の有効成分は、その油/水分配係数の関数として、表皮層を通るためにまず水性ゲルを通らなくてはならない：したがって、オレオゲル中のこの画分は、水性ゲルに溶解された有効成分が放出された後で著しく遅れて放出される。

30

【0053】

一部の状況では、バイゲルに組み込まれる有効成分は、アルコールに最良の溶解度を有する。そのような成分が、ビヒクルとしてバイゲルを使用して送達されうることを実証するために、好ましくは工程 b) において、すなわちオレオゲルが水性ゲルと混合される前に、アルコール溶媒がオレオゲルに添加されるおよび/または組み込まれてもよい。アルコールは、好ましくは $\text{C} 1 \sim \text{C} 6$ アルコール、好ましくはエタノールであり、バイゲルの全重量に対して $0 \text{ wt} \%$ から $7 \text{ wt} \%$ 、好ましくは約 $3.5 \text{ wt} \%$ の量でオレオゲルに添加されるおよび/または組み込まれる。

40

【0054】

医薬および/または化粧品用途のためのバイゲルに含まれてもよい好適な成分は、任意の望ましい有効成分、例えばホルモン；コルチコイドおよびコルチコイド誘導体；皮膚科学的有効成分；抗菌剤；抗炎症薬および創傷治癒剤であってもよい。

【0055】

好ましい実施形態では、バイゲルは、エストラジオール (または他のエストロゲン)、

50

プロゲステロン（またはプロゲスチン）およびテストステロンから選択されるホルモンを含み、前記ホルモンは、好ましくはバイゲルの全重量に対して0.5～2.5wt%またはさらに高く、より好ましくは0.5～1.5wt%でバイゲル中に存在する。好ましい実施形態では、バイゲルは、1wt%のホルモンを含む。

【0056】

オレオゲルの重量と水性ゲルの重量との比は、約10：90～約90：10、好ましくは30：70～70：30、より好ましくは40：60～60：40であってもよい。選択される実際の比は、特に水性ゲルからのバイオアベイラビリティがより高いことが認識されているため、典型的に各ゲルに存在する有効成分に依存し、さらにバイゲルの達成されるべき所望の物理的特性に依存する。例えば、油のパーセンテージが高いほど、バイゲルに対する油性の感触は大きくなる。

10

【0057】

バイゲルは、テクスチャー剤、抗酸化剤、染料／着色剤、防腐剤または香料を含む、ゲル、クリームおよび軟膏のための1種または複数の標準的成分をさらに含んでもよい。前記成分をオレオゲルまたは水性ゲルに添加し、その後2種のゲルを組み合わせた後でバイゲルに混合または添加してもよい。

【実施例】

【0058】

実験

実験A：ゲル化剤の製造

20

最適なゲル化剤を見出すために、エチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールの異なる重量比（wt%比）を用いて多数の試料を製造し、Gattefosseから入手したEmulfree（登録商標）Pと比較した。

【0059】

本発明に従い、エチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールの異なるwt%比を有するゲル化剤試料を製造した。

【0060】

前記10種の組成物は、以下の通り製造した：

- ラウリン酸プロピレングリコール（Gattefosseから入手したLauroglycol FCC）およびイソステアリン酸プロピレングリコール（Gattefosseから入手したHydrophilol isosteorique）を、1000rpmおよび温度100に設定されたマグネティックスターラー（IKA（登録商標）RCT）上に置いた反応容器内で一緒に混合することにより、第1の混合物を得た、
- エチルセルロース（Aqualon/Hercules製エチルセルロースN50）を3つの部分に分け、1000rpmおよび温度100で継続的に攪拌しながら第1の混合物に段階的に添加することにより、第2の混合物を得た、
- 前記第2の混合物を、実質的に均一なゲル化剤が形成されるまで（これには約15分かかる）、1000rpmおよび温度100の一定の攪拌で攪拌した。

30

【0061】

ゲル化剤を室温に冷却し、その後さらなる試験のために使用した。

40

【0062】

10種のゲル化剤試料を製造した後、以下のパラメータを各試料および従来のEmulfree（登録商標）P組成物について試験した。

【0063】

外観

視覚的外観および匂いの評価は、実験設定においてヒト対象により実施した。

【0064】

密度：

密度は、所与の体積の6mlステンレス鋼シンプルに入った試料の質量を室温で決定す

50

ることによって評価した。

【 0 0 6 5 】

p H 値：

p H は、W T W 3 4 0 i セット p H 計を使用して測定した。

【 0 0 6 6 】

粘度：

粘度は、M S D I N 1 - 2 モジュールを備えた V R M - 0 8 L A M Y 粘度計を使用して測定した。速度は 5 0 r p m (1 7 . 7 3 s ⁻¹ のせん断速度) に固定し、温度は 4 6 に固定した。時間：安定するまで。

【 0 0 6 7 】

結果：

得られた結果を表 1 および 2 にまとめる。

バッチ番号	F02U219	F03U221	F04U222	F05U223	F06U225	Emulfree (登録商標)P
エチルセルロースの濃度	2%	4%	6%	8%	5%	/
イソステアリン酸 プロピレングリコール	8%	6%	4%	2%	5%	/
ラウリン酸プロピレングリコール	90%	90%	90%	90%	90%	/
官能特性	わずかな匂いを有する透明な液体	わずかな匂いを有する透明な液体	わずかな匂いを有する透明な液体	わずかな匂いを有する透明な液体	わずかな匂いを有する透明な液体	特有の匂いを有する透明な黄色の液体
粘度 mPa.s	51	146	652	2869	600	493
密度	0.93	0.92	0.92	0.92	0.92	0.93
pH	6.13	6.14	6.28	6.29	6.25	6.37

表 1

バッチ番号	F07U226	F08U227	F09U228	F13U243	F16U248	Emulfree (登録商標)P
エチルセルロースの濃度	4.5%	4.5%	4.50%	5%	4.75%	/
イソステアリン酸 プロピレングリコール	5.5%	23.9%	47.75%	25%	5.25%	/
ラウリン酸プロピレングリコール	90%	71.6%	47.75%	70%	90%	/
官能特性	わずかな匂いを有する透明な液体	わずかな匂いを有する透明な黄色がかった液体	わずかな匂いを有する透明な黄色がかった液体	わずかな匂いを有する透明な黄色がかった液体	わずかな匂いを有する透明な黄色がかった液体	特有の匂いを有する透明な黄色の液体
粘度 mPa.s	420	352	369	463	446	493
密度	0.93	0.92	0.91	0.91	0.92	0.93
pH	6.20	6.45	6.58	7.05	6.67	6.37

表 2

【 0 0 6 8 】

表 1 および 2 から明らかなように、3 種の組成物 F 0 7 U 2 2 6、F 1 3 U 2 4 3 および F 1 6 U 2 4 8 は、従来の E m u l f r e e (登録商標) P 製剤と類似した特性、すなわち粘度、p H 値および密度を有した。

【 0 0 6 9 】

従来の E m u l f r e e (登録商標) 組成物は、エチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールをそれぞれ 8 : 2 : 9 0 w t % の相対的割合で含有する。

【 0 0 7 0 】

しかし、E m u l f r e e (登録商標) P と同一のエチルセルロース、イソステアリン酸プロピレングリコールおよびラウリン酸プロピレングリコールの w t % 比 (すなわち、8 : 2 : 9 0 w t %) を有する組成物 (表 1 におけるバッチ F 0 5 U 2 2 3) を本発明に従い製造した場合、得られた粘度は非常に高かった (2 8 6 9 m P a . s) ため、前記試料は本発明によるオレオゲルおよび / またはバイゲルを調製するためのゲル化剤として使用できなかった。

【 0 0 7 1 】

本発明の発明者らは、最初にラウリン酸プロピレングリコールとイソステアリン酸プロピレングリコールを混合し、その後それにより得られた溶液にエチルセルロースを添加することにより、従来のようにエチルセルロースが完全に溶解することを保証するために、混合物全体をエチルセルロースのガラス転移温度 (約 1 3 0 ~ 1 5 0 C) またはそれより高い温度に加熱する必要はなく、前記ガラス転移温度より十分低い温度を使用することが

【 0 0 7 2 】

様々な温度を試験したが、実質的に均一なゲル化剤を提供するための最良の結果は、9 0 ~ 1 1 0 、好ましくは約 1 0 0 の温度範囲内で得られた。8 0 未満の温度では、均一な組成物はもたらされなかった。

【 0 0 7 3 】

実験 B : バイゲルの製造

3 種のゲル化剤試料 F 0 7 U 2 2 6、F 1 3 U 2 4 3 および F 1 6 U 2 4 8 のうちのいずれが従来の E m u l f r e e (登録商標) P 製剤と類似した特性を有するかを評価するために、各ゲル化剤試料および E m u l f r e e (登録商標) P を使用し、2 0 0 g のバイゲルを製造した。前記バイゲルは以下の通り製造した (w t % はすべて最終バイゲルに対するものである) :

【 0 0 7 4 】

6 5 . 4 5 w t % の精製水を 5 0 に加熱し、次に 0 . 1 0 w t % のソルビン酸を、S Y L V E R S O N (登録商標) 型混合機を使用して 3 0 0 0 r p m で 1 0 分間攪拌しながら前記水に溶解することにより、水性ゲルを調製した。それにより得られた混合物を 2 5 に冷却し、1 . 4 0 w t % の C a r b o m e r C A R B O P O L (登録商標) 9 8 0 N F を、S Y L V E R S O N (登録商標) 型混合機を使用して 2 0 0 0 ~ 6 0 0 0 r p m で攪拌しながら前記混合物に分散することにより、水性ゲルを準備した。

【 0 0 7 5 】

3 . 5 0 w t % のエタノール (9 6 . 5 %) を、マグネットスターラーを使用し 5 分間攪拌しながら 2 1 w t % のカプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド L A B R A F A C C (登録商標) に溶解し、オレオゲルを調製した。その後、4 w t % の E m u l f r e e (登録商標) または 4 w t % のそれぞれの 3 種のゲル化剤試料を、マグネットスターラーを使用して 1 0 分間攪拌しながら混合物に添加することにより、オレオゲルを作成した。

【 0 0 7 6 】

その後、オレオゲルを、U L T R A T U R R A X (登録商標) 型混合機を使用して 1 3 5 0 0 r p m で 1 0 分間素早く攪拌しながら水性ゲルに添加し、それにより得られた第 1 の組成物を乳鉢に移した。

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

50

バイゲルのpH値を調整するために、2種のpH調整溶液であるS o l AおよびS o l Bを調製した。

【0078】

S o l A：0.25wt%のメチルパラベンナトリウムを、磁気攪拌しながら3.30wt%の精製水に溶解した。

【0079】

S o l B：0.20wt%の水酸化ナトリウムを、磁気攪拌しながら1.80wt%の精製水に溶解した。

【0080】

バイゲルのpHを調整する（中和する）ために、最初にS o l Aを混合しながらバイゲルに添加し、次にS o l Bを混合しながら添加した。

【0081】

それにより得られたバイゲルの特性は、下の表3から明らかである。

ゲル化剤		バイゲル		
バッチ番号	組成物	バッチ番号	視覚的態様	粘度* mPas
Emulfree P	/	F06T165	白色バイゲル(クリーム)	およそ125000
F07U226	EC 4.5% PGI 5.5% PGL 90.0%	F10U236	白色バイゲル(クリーム)	およそ115000
F13U243	EC 5% PGI 25% PGL 70%	F14U245	白色バイゲル(クリーム)	およそ120000
F16U248	EC 4.75% PGI 5.25% PGL 90.00%	F17U249	白色バイゲル(クリーム)	およそ120000

表3

EC:エチルセルロース;PGI:イソステアリン酸プロピレングリコール;PGL:ラウリン酸プロピレングリコール

【0082】

粘度は、MS D I N 1.3モジュールを備えたV R M - 0 8 L A M Y粘度計を使用して測定した。速度は5rpm(0.8s⁻¹のせん断速度)に固定し、温度は23に固定した。時間：10秒&30秒。

【0083】

得られた結果に基づき、バッチ番号F 1 6 U 2 4 8のゲル化剤をさらなる試験のために選択したが、他の2つのゲル化剤試料、バッチ番号F 0 7 U 2 2 6およびF 1 3 U 2 4 3も好適なゲル化剤とみなされた。

【0084】

実験C：1wt%のテストステロンを含有するバイゲルの製造

本発明によるゲル化剤試料を使用して作成されたバイゲルがA P Iを送達するための好適なビヒクルとして使用できるかを評価するために、1wt%のテストステロンを含有するバイゲルを本発明によるゲル化剤（バッチF 1 6 U 2 4 8）を使用して製造し、従来のE m u l f r e e（登録商標）P組成物を使用して製造された同様のバイゲルと比較した。

【0085】

それぞれのバイゲルを以下の通り製造した（wt%はすべて最終バイゲルに対するものである）：

【0086】

最初に65.45wt%の精製水を50に加熱し、次に0.10wt%のソルビン酸

を、SYLVERSON（登録商標）型混合機を使用して3000rpmで10分間搅拌しながら前記水に溶解することにより、水性ゲルを調製した。それにより得られた混合物を25℃に冷却し、その後（hereafter）1.40wt%のCarbomer CARBOPOL（登録商標）980NFを、SYLVERSON（登録商標）型混合機を使用して2000～6000rpmで搅拌しながら前記混合物に分散することにより、水性ゲルを準備した。

【0087】

1wt%のテストステロンを、ULTRA TURRAX（登録商標）型混合機を使用して8000rpmで5分間搅拌しながら20wt%のカプリル酸ノカプリン酸トリグリセリドLABRAFLAC CC（登録商標）に分散させることによりオレオゲルを調製し、その後3.5wt%のエタノール96.5%を、マグネティックスターラーを使用して5分間搅拌しながら前記混合物に溶解した。その後、4wt%のEmulfree（登録商標）または4wt%のゲル化剤（バッチF16U248）のいずれかを、マグネティックスターラーを使用して10分間搅拌しながら混合物に添加することにより、オレオゲルを準備した。

【0088】

その後、オレオゲルを、ULTRA TURRAX（登録商標）型混合機を使用して13500rpmで10分間素早く搅拌しながら水性ゲルに添加し、それにより得られたバイゲルを次に乳鉢に移す。

【0089】

バイゲルのpH値を調整するために、2種のpH調整溶液であるSol AおよびSol Bを調製した。

【0090】

Sol A：0.25wt%のメチルパラベンナトリウムを、磁気搅拌しながら3.30wt%の精製水に溶解した。

【0091】

Sol B：0.20wt%の水酸化ナトリウムを、磁気搅拌しながら1.80wt%の精製水に溶解した。

【0092】

バイゲルのpHを調整する（中和する）ために、最初にSol Aを混合しながらバイゲルに添加し、次にSol Bを混合しながら添加した。

【0093】

1つはEmulfree（登録商標）Pを使用して調製され、1つは本発明によるゲル化剤（バッチF16U248）を使用して調製された2種の得られたバイゲルの物理的パラメータを下の表4において比較する。

試験	Emulfree(登録商標)Pを含む 1%テストステロンバイゲル	ゲル化剤を含む1%テストステロンバイゲル
視覚的態様	白色バイゲル、クリーム	白色バイゲル、クリーム
最終pH	4.90	4.95
密度	0.97	0.96
粘度	120600 mPa.s	131600 mPa.s

表4

【0094】

粘度は、MS DIN 1.3モジュールを備えたVRM-08 LAMY粘度計を使用して測定した。速度は5rpm（ 0.8 s^{-1} のせん断速度）に固定し、温度は23℃に固定した。時間：30秒。

【0095】

前記表から明らかなように、両方のゲルは実質的に同一の物理的特性を有し、したがっ

て本発明による方法を使用して得られたゲル化剤は、従来のEmulfree（登録商標）P組成物の好適な代替物である。

【0096】

実験D：実験Cで得られた1wt%テストステロンバイゲルのin vitro溶解試験
従来の溶解試験を使用し、8時間にわたってin vitro溶解を評価した。

【0097】

表5は、Emulfree（登録商標）Pを含む1%テストステロンバイゲルのin vitro溶解の結果を表し、表6は、本発明によるゲル化剤を含む1%テストステロンバイゲルのin vitro溶解の結果を表す。

溶解時点(時間)	0	0.5	1	2	4	6	8
溶解%	0	6.3	12.1	21.7	34.5	43.7	49.5
SD	0	1.8	1.8	2.8	2.7	2.1	1.3
RSD	0	28.4	14.7	12.7	7.9	4.8	2.7

表5-Emulfree(登録商標)Pを含む1%テストステロンバイゲル

10

溶解時点(時間)	0	0.5	1	2	4	6	8
溶解%	0	7.9	14.1	24.6	36.8	45.4	50.2
SD	0	0.9	0.9	0.9	1.5	1.7	2.2
RSD	0	11.3	6.7	3.5	4.2	3.8	4.3

表6-本発明によるゲル化剤を含む1%テストステロンバイゲル

20

【0098】

表5および6から明らかなように、テストステロンの形態の両方のバイゲルの溶解は実質的に同一であり、したがって本発明による方法を使用して得られたゲル化剤は、APIであるテストステロンの溶解に悪影響を及ぼさなかった。

【0099】

実験E：本発明によるゲル化剤（ゲル化剤A）の大規模製造

以下の分量を使用して、ゲル化剤Aを実験Aに記載のように製造した：

ラウリン酸プロピレングリコール：450g = 90wt%

イソステアリン酸プロピレングリコール：26.25g = 5.25wt%

エチルセルロース：23.75g = 4.75wt%

【0100】

ラウリン酸プロピレングリコール/イソステアリン酸プロピレングリコール混合物へのエチルセルロースの完全な溶解は、約1時間後に生じた。

【0101】

ゲル化剤Aは、以下のパラメータを有した：

pH値：6.6、

密度：0.90

粘度：429mPa.s

【0102】

粘度は、MSDIN 1-2モジュールを備えたVRM-08LAMY粘度計を使用して測定した。速度は50rpm（17.73s⁻¹のせん断速度）に固定し、温度は46に固定した。時間は安定するまでとした。

【0103】

ゲル化剤Aは、実験Aで調製されたバッチF16U248と実質的に同様であると結論付けることができ、したがって前記ゲル化剤の生産をスケールアップすることが可能である。

【0104】

実験F：1wt%テストステロンを含有するバイゲル（バイゲルA）のより大規模での製造

30

40

50

実験 E で得られたゲル化剤 A を使用してバイゲル A を調製し、以下の通り製造した (manufactures) :

【 0 1 0 5 】

最初に 1 4 8 5 . 8 8 g (6 5 . 4 5 w t %) の精製水を 5 0 に加熱し、次に 2 . 3 g (0 . 1 0 w t %) のソルビン酸を、T R I M I X (登録商標) 型混合機を使用して 1 0 0 0 r p m で 1 5 分間攪拌しながら前記水に溶解することにより、水性ゲルを調製した。それにより得られた混合物を 2 5 に冷却し、その後 (hereafter) 3 2 . 2 8 g (1 . 4 0 w t %) の C a r b o m e r C A R B O P O L (登録商標) 9 8 0 N F を、T R I M I X (登録商標) 型混合機を使用して 1 6 0 0 ~ 3 0 0 0 r p m で攪拌しながら前記混合物に分散することにより、水性ゲルを準備した。

10

【 0 1 0 6 】

2 3 . 0 5 g (1 w t %) のテストステロンを、U L T R A T U R R A X (登録商標) 型混合機を使用して 8 0 0 0 r p m で 5 分間攪拌しながら、4 6 1 . 1 0 g (2 0 w t %) のカプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド L A B R A F A C C C (登録商標) に分散させ、その後 8 0 . 6 9 g (3 . 5 w t %) のエタノール 9 6 . 5 % を、ブレード型混合機を使用して 5 0 0 r p m で 5 分間攪拌しながら前記混合物に溶解した。

【 0 1 0 7 】

その後、9 2 . 2 2 g (4 w t %) のゲル化剤 A を、ブレード型混合機を使用して 1 3 0 0 r p m で 1 0 分間攪拌しながら混合物に添加することにより、オレオゲルを準備した。

【 0 1 0 8 】

20

その後、オレオゲルを、T R I M I X (登録商標) 型混合機 (1 0 リットルタンク)、回転子 / 固定子 (strator) 速度 : 3 0 0 0 r p m ; アンカーブレード速度 : 9 ~ 4 5 r p m を使用して素早く攪拌しながら水性ゲルに添加した。混合を 1 0 分後に停止し、それにより得られた第 1 の組成物を遊星型ブレンダーに移す。

【 0 1 0 9 】

バイゲルの pH 値を調整するために、2 種の pH 調整溶液である S o l A および S o l B を調製した。

【 0 1 1 0 】

S o l A : 5 . 7 6 g (0 . 2 5 w t %) % のメチルパラベンナトリウムを、磁気攪拌しながら 7 6 . 0 8 g (3 . 3 0 w t %) の精製水に溶解した。

30

【 0 1 1 1 】

S o l B : 4 . 6 1 g (0 . 2 0 w t %) の水酸化ナトリウムを、磁気攪拌しながら 4 1 . 5 0 g (1 . 8 0 w t %) の精製水に溶解した。

【 0 1 1 2 】

バイゲルの pH を調整する (中和する) ために、最初に S o l A を K E N W O O D (登録商標) の遊星型ブレンダーを速度 1 で使用して混合しながらバイゲルに添加し、次に S o l B を同様の条件下で添加することにより、バイゲル A を準備した。

【 0 1 1 3 】

バイゲル A は、以下のパラメータを有した :

- pH 値 : 4 . 8
- 密度 : 0 . 9 5
- 粘度 : 1 1 8 , 9 7 3 m P a . s

40

【 0 1 1 4 】

粘度は、M S D I N 1 . 3 モジュールを備えた V R M - 0 8 L A M Y 粘度計を使用して測定した。速度は 5 0 r p m (0 . 8 s ⁻¹ のせん断速度) に固定し、温度は 2 3 に固定した。時間は 3 0 秒であった。

【 0 1 1 5 】

実験 G : バイゲル A の i n v i t r o 溶解試験

実験 C の溶解試験を使用して i n v i t r o 溶解を評価した。

【 0 1 1 6 】

50

表 7 は、1 % テストステロンを含有するバイゲル A の *in vitro* 溶解の結果を表す。Emulfree (登録商標) P を用いて調製された同様のバイゲルの溶解試験も比較のために試験し、前記結果を表 8 に示す。

溶解時点(時間)	0	0.5	1	2	4	6	8
溶解%	0	1.9	3.6	5.8	9.6	13.4	17.1
SD	0	0.2	0.5	0.6	0.8	1.3	1.0
RSD	0	12.0	14.8	10.7	8.5	8.8	5.6

表 7-1% テストステロンを含むバイゲル A

10

溶解時点(時間)	0	0.5	1	2	4	6	8
溶解%	0	1.9	3.5	5.8	10.0	14.6	19.7
SD	0	0.3	0.3	0.6	0.6	0.9	1.4
RSD	0	17.4	8.5	9.9	5.6	5.9	7.3

表 8-1% テストステロンを含有する Emulfree (登録商標) P を用いて調製された従来のバイゲル

【 0 1 1 7 】

表 7 および 8 から明らかなように、テストステロンの形態の両方のバイゲルの溶解は実質的に同一であり、したがって本発明による方法を使用して得られたゲル化剤は、A P I であるテストステロンの溶解に悪影響を及ぼさなかった。

20

【 0 1 1 8 】

上記の原理および設計の修正および組合せが、本発明の範囲内で予測される。

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 8/04 (2006.01)	A 6 1 K	8/04
A 6 1 K 8/73 (2006.01)	A 6 1 K	8/73
A 6 1 K 8/86 (2006.01)	A 6 1 K	8/86

審査官 金子 亜希

- (56)参考文献
- 特開平 1 0 - 3 0 6 0 1 2 (J P , A)
 - 特開 2 0 0 4 - 3 0 0 1 2 4 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 0 - 5 1 4 7 4 8 (J P , A)
 - 特表 2 0 1 7 - 5 3 3 9 1 4 (J P , A)
 - 国際公開第 2 0 1 7 / 1 2 0 4 9 2 (W O , A 1)
 - 米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 2 3 1 3 5 5 (U S , A 1)
 - 米国特許第 0 6 1 8 7 3 2 3 (U S , B 1)

- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
 - A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
 - A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
 - A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
 - 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)
 - C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)