

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4825305号
(P4825305)

(45) 発行日 平成23年11月30日 (2011.11.30)

(24) 登録日 平成23年9月16日 (2011.9.16)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/565 (2006.01)

A 6 1 K 31/565

A 6 1 K 31/57 (2006.01)

A 6 1 K 31/57

A 6 1 K 31/568 (2006.01)

A 6 1 K 31/568

A 6 1 K 31/5685 (2006.01)

A 6 1 K 31/5685

A 6 1 K 31/566 (2006.01)

A 6 1 K 31/566

請求項の数 7 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-533035 (P2009-533035)
 (86) (22) 出願日 平成20年9月10日 (2008.9.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2008/002493
 (87) 国際公開番号 W02009/037813
 (87) 国際公開日 平成21年3月26日 (2009.3.26)
 審査請求日 平成23年6月10日 (2011.6.10)
 (31) 優先権主張番号 特願2007-243555 (P2007-243555)
 (32) 優先日 平成19年9月20日 (2007.9.20)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000001959
 株式会社 資生堂
 東京都中央区銀座7丁目5番5号
 (74) 代理人 100073184
 弁理士 柳田 征史
 (74) 代理人 100090468
 弁理士 佐久間 剛
 (74) 復代理人 100116540
 弁理士 河野 香
 (72) 発明者 松井 良幹
 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1
 株式会社資生堂 リサーチセンター (金沢
 八景) 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮吸収製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効成分としての天然型性ホルモンと、エチレンオキシド付加モル数が20のポリオキシエチレンオレイルエーテルと、アジピン酸ジイソプロピル、セチルアルコール、ベンジルアルコールおよびジカプリン酸プロピレングリコールから選択される2種以上の油分と、多価アルコールと、エタノールとを含む経皮吸収製剤。

【請求項 2】

エチレンオキシド付加モル数が2から10の1種以上のポリオキシエチレンオレイルエーテルをさらに含むことを特徴とする請求項1記載の経皮吸収製剤。

【請求項 3】

前記天然型性ホルモンが、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、テストステロンおよびデヒドロエピアンドロステロンから選択される1種又は2種以上を含むことを特徴とする請求項1または2記載の経皮吸収製剤。

【請求項 4】

前記天然型性ホルモンがプロゲステロンを含むことを特徴とする請求項3記載の経皮吸収製剤。

【請求項 5】

前記天然型性ホルモンがエストラジオールを更に含むことを特徴とする請求項4記載の経皮吸収製剤。

【請求項 6】

10

20

前記多価アルコールが、1, 3-ブチレングリコールまたはプロピレングリコールであることを特徴とする請求項1から5いずれか1項記載の経皮吸収製剤。

【請求項7】

エタノールの配合量が製剤の全質量に対して20～60質量%であることを特徴とする請求項1から6いずれか1項記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、天然型性ホルモンの経皮吸収製剤に関する。より詳細には、安定でかつ天然型性ホルモンの皮膚透過性に優れた天然型性ホルモン含有経皮吸収製剤に関する。

10

【背景技術】

【0002】

男性における性腺機能低下症の改善を目的としたテストステロン等の男性ホルモンの投与や、女性における更年期障害や骨粗鬆症の改善や避妊を目的とした卵胞ホルモン（エストラジオール等）や黄体ホルモン（プロゲステロン等）のような女性ホルモンの投与等、ホルモン補充療法として様々な性ホルモンが経口剤、注射剤および経皮剤等により投与されている。また、男性ホルモンや卵胞ホルモンの前駆体であるデヒドロエピアンドロステロンは副腎不全や全身性エリテマトーデスに対する治療薬として臨床的に使用されている。

【0003】

性ホルモン補充療法では、生体内において生合成される天然型性ホルモンと人工的に合成した合成性ホルモンが用いられている。天然型性ホルモンは経口投与された場合に消化管からの吸収が乏しくさらに肝臓における代謝が非常に速いため、高い投与量でかつ多数回投与することが必要となる。特に天然型黄体ホルモンであるプロゲステロンの経口投与では生物学的利用能が非常に低いため、患者に対する負荷の大きい筋肉内注射等が主要な投与経路となっている。一方で、天然型性ホルモンに比べて薬理活性や安定性等が高められた合成型性ホルモンが多く開発され、これらを含む経口製剤も上市されている。しかしながら、ホルモン補充療法における合成性ホルモン剤の長期使用による乳癌等のリスクの増大といった合成性ホルモン投与による副作用に対する不安が高まり、リスク・ベネフィットの観点から、性ホルモン補充療法本来の形態である不足する生体内に存在する天然型性ホルモンを補うべく天然型性ホルモンを用いた方法が再注目されている。

20

30

【0004】

前述したように、天然型性ホルモンの経口投与による生物学的利用率は非常に低いことから、肝臓での初回通過効果を回避するために、プロゲステロンやエストラジオール等を含む経皮吸収製剤が開発されている（例えば、非特許文献1を参照）が、ホルモン補充療法を目的とした全身作用が得られるほど十分高かつ持続的な経皮吸収をもたらすような満足できる製剤は得られていない。例えばプロゲステロンは皮膚中に存在する5 α -レダクターゼによって皮膚中でも代謝されるため、全身作用を目的として治療上有効となる量のプロゲステロンを皮膚から送達するためには非常に高い皮膚透過速度ならびにその維持が必要である。

【0005】

40

活性薬剤の経皮吸収を高めるために、投与剤形を工夫したり皮膚透過促進剤を用いる等様々な試みがなされている。例えば、引用文献1および2には、プロゲステロンやエストロゲンの経皮吸収貼付剤が記載されている。また、引用文献3および4には、特定の皮膚透過促進剤を配合したエストロゲンやプロゲステロンの経皮吸収用組成物が記載されている。また、引用文献5には、特定の親水性共重合体、多価アルコール、ならびにプロゲステロンやエストラジオール等の活性薬剤を配合したゲル製剤組成物が記載されている。

【0006】

しかしながら、貼付剤では、通常全身作用を得るために比較的高濃度で薬剤を製剤中に配合しなければならず、またホルモン補充療法は通常長期にわたる治療を必要とするため、皮膚かぶれ等が生じたり、また患者によっては体毛の除毛を必要とすることからコンプラ

50

イアンスが低下するという問題があった。

【0007】

また、皮膚透過促進剤を配合した製剤では、皮膚刺激等の副作用や安全性の問題が懸念され、さらに、これら透過促進剤の多くは有効成分である天然型性ホルモンの溶解性を高める一方で、塗布後の皮膚上におけるそれら有効成分の熱力学的活動度を低下させてしまうため、期待するほどの透過促進効果は得られていない。

【0008】

一般的に外用製剤からの薬剤の皮膚透過過程において薬剤の透過速度を高めるためには、塗布後の皮膚上における薬剤の熱力学的活動度を高めると共に、角層を主とする皮膚バリアー中の薬剤溶解性を高める必要がある。また一方で、製剤安定性や外観の観点から、製剤中における十分な薬剤溶解性を確保することも必要である。従来技術では、特にプロゲステロンのような疎水性薬剤について、製剤中での十分な溶解性を得るために多くの溶媒を必要とするが、そのような多量の溶媒の配合による製剤中での薬剤溶解性の確保は、一方で塗布後の皮膚上での薬剤の熱力学的活動度を低下させ、結果的に、十分かつ持続的な薬剤の皮膚透過性をもたらすことはできなかった。

【特許文献1】特許第3086288号明細書

【特許文献2】国際公開第96/15776号

【特許文献3】特開平10-72351号明細書

【特許文献4】特表2001-505930号明細書

【特許文献5】特開平9-176049号明細書

【非特許文献1】Menopause, Vol. 12, No. 2, 232-237, 2005

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は上記事情に鑑みなされたものであり、経皮吸収製剤において天然型性ホルモンを安定に保持しつつ皮膚透過性を高めて、全身作用の効果および持続性に優れた天然型性ホルモンの経皮吸収製剤を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討した結果、天然型性ホルモンと共に、エチレンオキシド付加モル数が20のポリオキシエチレンオレイルエーテルと、アジピン酸ジイソプロピル、セチルアルコール、ベンジルアルコールおよびジカプリン酸プロピレングリコールから選択される2種以上の油分と、多価アルコールと、エタノールとを組み合わせることで、天然型性ホルモンの製剤中での十分な溶解性を確保しながら、塗布後の皮膚上における天然型性ホルモンの高い熱力学的活動度を維持でき、天然型性ホルモンの持続的かつ高い経皮吸収をもたらすことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0011】

本発明の経皮吸収製剤は、有効成分としての天然型性ホルモンと、エチレンオキシド付加モル数が20のポリオキシエチレンオレイルエーテルと、アジピン酸ジイソプロピル、セチルアルコール、ベンジルアルコールおよびジカプリン酸プロピレングリコールから選択される2種以上の油分と、多価アルコールと、エタノールとを含むことを特徴とする。係る組成によって、天然型性ホルモンを製剤中に安定に保持できると共にその高い皮膚透過性をもたらすことができる。

【0012】

本発明の経皮吸収製剤は、好ましくは、エチレンオキシド付加モル数が2から10の1種以上のポリオキシエチレンオレイルエーテルをさらに含む。エチレンオキシド付加モル数が20のポリオキシエチレンオレイルエーテルとエチレンオキシド付加モル数が2から10のポリオキシエチレンオレイルエーテルを組み合わせることで上記組成に配合することによ

10

20

30

40

50

て、天然型性ホルモンの皮膚透過性をさらに高めると共に、製剤をより安定化させることができる。

【0013】

天然型性ホルモンは、好ましくは、プロゲステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、テストステロンおよびデヒドロエピアンドロステロンから選択される1種又は2種以上を含む。より好ましくは、天然型性ホルモンはプロゲステロンを含み、さらに好ましくはプロゲステロンとエストラジオールとを組み合わせる。

【0014】

多価アルコールは、好ましくは1, 3-ブチレングリコールまたはプロピレングリコールである。それら多価アルコールを用いることによって、天然型性ホルモンをより安定に保持できる。

10

【0015】

エタノールの配合量は、好ましくは製剤の全質量に対して20～60質量%である。

【発明の効果】

【0016】

本発明の経皮吸収製剤は、天然型性ホルモンを製剤中に安定に保持できると共に、皮膚に適用した際に天然型性ホルモンの持続的かつ高い経皮吸収をもたらすことができ、従って、比較的低用量でかつ開放塗布した場合でも天然型性ホルモンの効果的かつ持続的な全身作用をもたらすことができる。また、使用性および安定性にも優れている。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

以下、本発明を実施するための最良の形態について詳述する。

【0018】

本発明の経皮吸収製剤は、有効成分として天然型性ホルモンを含有する。

【0019】

天然型性ホルモンはステロイドホルモンの一種であり、天然型の男性ホルモンならびに女性ホルモン（卵胞ホルモンおよび黄体ホルモン）を含む。本発明で用いる天然型性ホルモンとして、限定はされないが、例えばプロゲステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン等が挙げられる。それら性ホルモンは、天然型のものであればよく、天然由来のものであっても合成のものであってもよい。本発明において、それら天然型性ホルモンを1種単独で、または2種以上を組合せて用いることができる。

30

【0020】

本発明の経皮吸収製剤における天然型性ホルモンの配合量は、その種類や適用等によって異なるものであり、特に限定はされないが、例えば、製剤全量中、プロゲステロンでは1～5質量%、エストラジオールでは0.005～2質量%、エストロン、エストリオール、テストステロンおよびデヒドロエピアンドロステロンでは0.1～5質量%であることが好ましい。上記範囲未満の配合量では、外用塗布で十分な全身的薬理効果の持続性が得られない場合があり、また上記範囲を超えて配合しても配合量の増加による効果の上昇は得られず、また製剤の安定性の面でも好ましくない。

40

【0021】

本発明の経皮吸収製剤は、エチレンオキシド付加モル数が20のポリオキシエチレンオレイルエーテル（以下、POE（20）オレイルエーテル）を含有する。POE（20）オレイルエーテルの配合量は、特に限定はされないが、経皮吸収製剤全量中0.1～10質量%であることが好ましく、より好ましくは0.5～5質量%である。0.1質量%未満では有効成分の皮膚透過性を十分高めることができない場合があり、また10質量%を超えて配合することは皮膚に対する安全性の面で好ましくない。

【0022】

本発明の経皮吸収製剤は、エチレンオキシド付加モル数が2から10のポリオキシエチレンオレイルエーテルの1種または2種以上をさらに含むことが好ましい。POE（20）

50

オレイルエーテルと組合せてそれら P O E オレイルエーテルを配合することによって、天然型性ホルモンの皮膚透過性をさらに高めると共に、製剤をより安定化させることができる。それら P O E オレイルエーテルの配合量は、配合する場合、例えば経皮吸収製剤全量中 0. 1 ~ 1 0 質量%であることが好ましく、より好ましくは 0. 5 ~ 5 質量%である。

【0023】

本発明の経皮吸収製剤は、本発明の効果を損なわない限り、上記の特定の P O E オレイルエーテル以外の P O E アルキルエーテルをさらに含んでいてもよいが、天然型性ホルモンの皮膚透過性促進効果および安定性の観点から、上記以外の P O E アルキルエーテルを含まないことがより好ましい。

【0024】

本発明の経皮吸収製剤は、アジピン酸ジイソプロピル、セチルアルコール、ベンジルアルコールおよびジカプリン酸プロピレングリコールから選択される2種以上の油分を含む。それら油分を組み合わせることで配合することによって、他の油分またはそれらいずれか1種の油分のみを配合した場合よりも有意に天然型性ホルモンの皮膚透過性を高めることができると共に、安定な製剤を調製することができる。それら各油分の配合量は、用いる油分やその組合せによって異なり特に限定されないが、配合する場合、例えば経皮吸収製剤全量中、アジピン酸ジイソプロピルは1 ~ 10 質量%、セチルアルコールは1 ~ 8 質量%、ベンジルアルコールは1 ~ 4 質量%、ジカプリル酸プロピレングリコールは1 ~ 10 質量%であることが好ましい。

【0025】

本発明の経皮吸収製剤は多価アルコールを含む。本発明で用いられる多価アルコールは、化粧品、医薬品、医薬部外品等に配合可能なものであれば特に限定されず、例えば、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ポリグリセリン、ソルビトール等が挙げられる。特に、1, 3-ブチレングリコールまたはプロピレングリコールが製剤安定性の面において好ましい。それら多価アルコールを単独でまたは2種以上を組み合わせることで用いてもよい。多価アルコールの配合量は、用いる化合物および所望の使用感等により異なるものであり特に限定されないが、通常、製剤全量中1 ~ 20 質量%であることが好ましく、より好ましくは5 ~ 15 質量%である。

【0026】

さらに、本発明の経皮吸収製剤はエタノールを含む。エタノールの配合量は特に制限されないが、20 ~ 60 重量%であることが好ましく、より好ましくは30 ~ 50 質量%である。20 質量%未満では、天然型性ホルモンや油分の製剤中での安定性が悪い場合があり、また60 質量%を超えて配合することは皮膚に対する安全性の面から好ましくない。

【0027】

本発明の経皮吸収製剤は、皮膚外用製剤であればその剤形は特に限定されず、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、スプレー剤、液剤等任意の剤形を含むが、その使用性の観点等から半固形製剤であることが好ましく、より好ましくはゲル剤である。また、本発明の経皮吸収製剤を任意の支持体に担持または積層させてもよい。

【0028】

本発明の経皮吸収製剤は、上記の必須成分の他に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用製剤に用いられる他の任意の成分を必要に応じて適宜配合し、目的とする剤形に応じて常法により製造することが出来る。例えば、天然型性ホルモンを、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、油分、多価アルコールおよびエタノールと共に混合し溶解させ、さらにその溶液を、水溶性高分子等の水性成分を精製水に溶解させた水相成分に均一に混合することにより調製することができる。用いる水溶性高分子の種類によっては、アルカリをさらに混合することにより中和させて調製する。

【0029】

上記の必須成分の他に適宜配合する成分として、例えば、炭化水素類（ワセリン、流動パラフィン、スクワランなど）、脂肪酸エステル類（ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなど）、高級アルコール類、界面活性剤類、シリコン油、無機粉体類（合成ケ

10

20

30

40

50

イ酸マグネシウムナトリウムなど)、水溶性高分子類(カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシプロピルセルロース、キサントガム、ヒアルロン酸ナトリウムなど)、精製水などを本発明の経皮吸収製剤に適宜配合することができる。また、pHの調節には、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミンなどのアミン類に加えて、無機酸(塩酸、りん酸など)、無機塩基(水酸化ナトリウムなど)などを用いることができる。また、必要に応じて抗酸化剤、キレート剤、防腐剤などを配合してもよい。さらに、本発明の目的を達成できる限り、任意の皮膚透過性促進剤をさらに配合してもよい。

【0030】

本発明の経皮吸収製剤は、ホルモン補充療法のための皮膚外用製剤として、例えば、男性におけるテストステロン等の男性ホルモンを用いた性腺機能低下症の改善、女性におけるエストラジオールやプロゲステロン等を用いた更年期障害や骨粗鬆症の改善や避妊、デヒドロエピアンドロステロンを用いた副腎不全や全身性エリテマトーデスの治療等、任意の用途において用いることができる。

10

【実施例】

【0031】

以下、実施例を挙げて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。尚、配合量は全て製剤全量に対する質量%で表す。

【0032】

表1-1および1-2に示す組成(実施例1~19)ならびに表1-3および1-4に示す組成(比較例2~16)で各製剤を調製した。天然型性ホルモンを、ポリオキシエチレンオレイルエーテル、油分、多価アルコールおよびエタノール等と共に混合して溶解させ、さらにその溶液を、水溶性高分子等の水性成分を精製水に溶解させた水相成分に均一に混合して、ゲル状製剤を得た。尚、比較例1は、市販のプロゲステロン製剤(Progestelle(登録商標)、Women's Therapeutic Institute LLC)(Menopause, Vol. 12, No. 2, 232-237, 2005を参照)を用いた:

20

【表 1 - 1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
プロゲステロン	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
エストラジオール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1			
POE(20)オレイルエーテル	3.0	5.0	8.0	1.0	3.0	5.0	0.5	5.0	5.0	5.0
POE(20)セチルエーテル										
POE(20)ステアシルエーテル										
POE(20)ヘニルエーテル								5.0	5.0	5.0
POE(5)オレイルエーテル										
POE(7)オレイルエーテル										
POE(10)オレイルエーテル							5.0			
アジピン酸ジイソプロピル								10.0	10.0	10.0
セサルアルコール	3.0	5.0	5.0	3.0	3.0		5.0	3.0	3.0	3.0
ベンジルアルコール	4.0	4.0	4.0	3.0		4.0	4.0			2.0
ジカプリン酸プロピレングリコール										
オレイルアルコール										
ラウリルアルコール										
ミリスチン酸イソプロピル										
クロタミトン										
ラウリン酸										
オレイン酸										
ジエチレングリコールモノエチルエーテル										
ブチル炭素										
1,3-ブチレンジグリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0		10.0
プロピレンジグリコール									10.0	
エタノール(99.5)	40.0	40.0	40.0	40.0	50.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
カルボキシビニルポリマー	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ヒドロキシプロピルセルロース										
ジイソプロパノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
結晶の有無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

POE:ポリオキシエチレン(カッコ内はエチレンオキシド付加モル数)

カルボキシビニルポリマー: Carbopol (登録商標) 974P NF

10

20

30

【表 1 - 2】

成分	実施例 11	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18	実施例 19
プロゲステロン	5.0	5.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
エストラジオール			0.1	0.1	0.1	0.1	0.1		0.008
POE(20)オレイルエーテル	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
POE(20)セチルエーテル									
POE(20)ステアリルエーテル									
POE(20)ベヘニルエーテル									
POE(2)オレイルエーテル	5.0	5.0	1.0				3.0	5.0	5.0
POE(5)オレイルエーテル					5.0				
POE(7)オレイルエーテル						5.0			
POE(10)オレイルエーテル									
アジピン酸ジイソプロピル	10.0		5.0	5.0	5.0	5.0	5.0		
セチルアルコール			3.0	3.0	3.0	3.0	3.0		
ベンジルアルコール	4.0	4.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
ジカプリン酸プロピレングリコール		5.0						5.0	5.0
オレイルアルコール									
ラウリルアルコール									
ミリスチン酸イソプロピル									
クロタミトン									
ラウリン酸									
オレイン酸									
ジエチレングリコールモノエチルエーテル									
ブチル尿素									
1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
プロピレングリコール									
エタノール(99.5)	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
カルボキシビニルポリマー	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ヒドロキシプロピルセルロース									
ジイソプロパノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
結晶の有無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

POE: ポリオキシエチレン(カッコ内はエチレンオキシド付加モル数)
カルボキシビニルポリマー: Carboxpol(登録商標)974P NF

10

20

30

【表 1 - 3】

成分	比較例 2	比較例 3	比較例 4	比較例 5	比較例 6	比較例 7	比較例 8	比較例 9	比較例 10
プロゲスチロン	3.0	3.0	3.0	5.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
エストラジオール			0.1			0.1	0.1	0.1	0.1
POE(20)オレイルエーテル		5.0				3.0			
POE(20)セチルエーテル							5.0		
POE(20)ステアarylエーテル								5.0	
POE(20)ベニルエーテル									
POE(2)オレイルエーテル	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0				5.0
POE(5)オレイルエーテル									
POE(7)オレイルエーテル									
POE(10)オレイルエーテル									
アジピン酸ジイソプロピル	8.0				8.0		5.0	5.0	5.0
セチルアルコール									
ベンジルアルコール			4.0	4.0		4.0	4.0	4.0	4.0
ジカプリン酸プロピレングリコール				5.0					
オレイルアルコール					5.0				
ラウリルアルコール									
ミリスチン酸イソプロピル									
クロタミトン									
ラウリン酸									
オレイン酸									
ジエチレングリコールモノエチルエーテル									
ブチル炭素									
1,3-ブチレングリコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
プロピレングリコール									
エタノール(99.5)	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
カルボキシビニルポリマー	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ヒドロキシプロピルセルロース									
ジソプロパノールアミン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余	残余
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
結晶の有無	無	有	無	無	無	無	無	無	無

POE: ポリオキシエチレン(カッコ内はエチレンオキシド付加モル数)

カルボキシビニルポリマー: Carbopol(登録商標) 974P NF

10

20

30

【表 1 - 4】

成分	比較例 11		比較例 12		比較例 13		比較例 14		比較例 15		比較例 16	
	残	余	残	余	残	余	残	余	残	余	残	余
プロゲステロン	30	3.0	30	3.0	30	3.0	30	3.0	30	3.0	30	3.0
エストラジオール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.006
POE(20)オレイルエーテル	1.0											
POE(20)セチルエーテル												
POE(20)ステアリルエーテル												
POE(20)ヘニルエーテル												
POE(2)オレイルエーテル												
POE(5)オレイルエーテル												
POE(7)オレイルエーテル												
POE(10)オレイルエーテル												
アジピン酸ジイソプロピル												
セチルアルコール												
ベンジルアルコール	30											
ジカブリン酸プロピレングリコール												
オレイルアルコール												
ラウリルアルコール	30											
ミリスチン酸イソプロピル	5.0		5.0									
クロタミトン												
テウリン酸					1.0							
オレイン酸									5.0		5.0	
ジエチレングリコールモノエチルエーテル					5.0							
ブチル尿素							6.0					
1,3-ブチレングリコール												
プロピレングリコール	100						200		100		5.0	
エタノール (99.5)	400		400		400		400		400		62.0	
カルボキシビニルポリマ	1.0		1.0		1.0		1.0		1.0		1.0	
ヒドロキシプロピルセルロース												1.0
ジソプロパノールアミン	0.2		0.2		0.2		0.2		0.2			
精製水	残	余	残	余	残	余	残	余	残	余	残	余
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
結晶の有無	無		無		無		無		無		無	

POE:ポリオキシエチレン(カッコ内はエチレンオキシド付加モル数)
カルボキシビニルポリマ: Carbolpol(登録商標) 974P NF

各製剤について、結晶析出の有無を肉眼で確認した。比較例 3 の製剤では結晶析出が認められたが、その他の製剤はいずれも結晶の析出は認められなかった。

【0033】

In vitro 皮膚透過性試験におけるプロゲステロン皮膚透過性の評価

実施例 1～17、ならびに比較例 1 (Progesterone (登録商標)) および比較例 2～15 の各製剤について、以下に説明する in vitro ラット腹部除毛摘出皮膚を用いた皮膚透過性試験によって各製剤におけるプロゲステロンの皮膚透過性を評価した。

【0034】

(方法)

6～7週令の雄性ラット (IGS系、日本チャールスリバー株式会社) の腹部剪毛摘出皮膚の真皮側結合組織等をピンセットで注意深く取り除いた後、2-チャンバー型の Franz 型拡散セル (有効透過面積 3.14 cm²、レシーバー側容積 17 mL) に角質層が上面になるように装着した。ドナー側 (角質層側) には試験製剤を単位面積あたり 5 mg となるように均一に塗布し、レシーバー側 (真皮側) 溶液には pH 7.4 のリン酸緩衝液とポリエチレングリコール 400 の混合溶液 (70/30、重量比) を使い、拡散セルのチャンバーに 37℃ の水を灌流することにより皮膚表面温度を 30℃ に保った。ドナー側は非閉塞状態とし、レシーバー溶液をマグネティックスターラーにて攪拌しながら、2、4、6、8、10、24 時間目に 1 mL ずつサンプリングした。高速液体クロマトグラフィーを用いて、サンプリングしたレシーバー溶液中のプロゲステロン濃度を測定した。その測定値からレセプター側へのプロゲステロンの累積透過量を計算し、その累積値を時間に対してプロットし、直線部分の傾きから、プロゲステロンの単位面積あたりの定常状態透過速度 (μg/cm²/h) を算出した。

【0035】

図1に、各製剤について得られたプロゲステロンの皮膚透過速度を示す（ $n = 3$ 、平均± S. D.）。プロゲステロンと共に、POE（20）オレイルエーテルと、アジピン酸ジイソプロピル、セチルアルコール、ベンジルアルコールおよびジカプリン酸プロピレングリコールから選択される2種以上の油分と、多価アルコールと、エタノールとを含む実施例1～17の製剤はいずれも、市販のプロゲステロン製剤である比較例1、あるいは上記特定の油分の組合せまたはPOE（20）オレイルエーテルを含まない比較例2～15の製剤と比較して、顕著に高いプロゲステロンの皮膚透過速度をもたらすことができた。

【0036】

In vivo 単回投与経皮吸収試験におけるプロゲステロン経皮吸収性の評価

上記の実施例18、ならびに比較例1（Progestelle（登録商標））および比較例16の製剤について、以下の方法によりin vivo 単回投与経皮吸収試験を行ってプロゲステロンの血漿中濃度を測定し、各製剤についてプロゲステロンの経皮吸収性を評価した。

10

【0037】

（方法）

6週令の雄性ラット（IGS系、日本チャールスリバー株式会社）の背部を試験前日にクリッパーにて剪毛，シェーバーで剃毛した。試験当日、試験製剤を背部の 4×5 cmの範囲に200 mgを均一に塗布したあと非閉塞状態にして、試験開始後、0.5、1、2、4、8、24時間目に鎖骨下静脈より200 μ L採血した。それぞれ血漿100 μ Lを用いてLC/MSによりプロゲステロンの血漿中濃度を測定した。

20

【0038】

図2に、各製剤についてプロゲステロンの血漿中濃度推移を示す（ $n = 2 \sim 4$ 、平均± S. D.）。本発明の実施例18の製剤は、市販のプロゲステロン製剤である比較例1（Progestelle（登録商標））、および比較例16の製剤と比較して、顕著に高くかつ持続的なプロゲステロンの経皮吸収をもたらすことができた。

【0039】

In vivo 反復投与経皮吸収試験におけるプロゲステロン経皮吸収性の評価

実施例18、ならびに比較例1（Progestelle（登録商標））および比較例16の製剤について、以下の方法によりin vivo 反復投与経皮吸収試験を行って反復投与によるプロゲステロンの血漿中濃度推移を測定し、各製剤についてプロゲステロンの経皮吸収性を評価した。

30

【0040】

（方法）

6週令の雄性ラット（IGS系、日本チャールスリバー株式会社）の背部を試験前日にクリッパーにて剪毛，シェーバーで剃毛した。試験当日、試験製剤を背部の 4×5 cmの範囲に200 mgずつ均一に塗布したあと非閉塞状態にして、24時間後に鎖骨下静脈より200 μ L採血した。さらに、上記の塗布および採血を24時間ごとに繰り返して、48、72、96時間目に採血を行った。それぞれ血漿100 μ Lを用いてLC/MSによりプロゲステロンの血漿中濃度を測定した。採血した24、48、72および96時間後の血漿中濃度の平均値、すなわちトラフ値（反復投与の投与直前の最低血漿中濃度）の平均値（平均トラフ血漿中濃度）（ng/mL）を求めた。トラフ値は、薬剤を反復投与する際のモニタリングに適しており、効果および副作用の評価に用いられている。

40

【0041】

以下の表2に、各製剤について平均トラフ血漿中濃度を示す（ $n = 4$ 、平均± S. D.）：

【表 2】

In vivo反復投与経皮吸収試験におけるプロゲステロン経皮吸収性の評価

試験製剤	プロゲステロンの平均トラフ血漿中濃度(ng/mL)
実施例18	8.1±1.8
比較例1 (Progestelle(登録商標))	1.2±0.1
比較例16	1.4±0.1

10

【0042】

本発明の実施例18の製剤は、市販のプロゲステロン製剤である比較例1 (Progestelle(登録商標))、および比較例16の製剤と比較して、反復投与により顕著に高いプロゲステロン血漿中濃度を維持することができた。

【0043】

In vivo単回投与経皮吸収試験におけるエストラジオール経皮吸収性の評価

実施例19および比較例16の製剤について、以下の方法によりin vivo単回投与経皮吸収試験を行ってエストラジオールの血漿中濃度を測定し、各製剤についてエストラジオールの経皮吸収性を評価した。

【0044】

20

(方法)

エストラジオールとして、 $[6, 7-^3\text{H}(\text{N})]$ -エストラジオール(43.8mCi/mmol、PerkinElmer製)を用い、試験製剤中の比放射能が9MBq/gとなるように調製した(0.006質量%エストラジオール)。6週令の雄性ラット(IGS系、日本チャールスリバー株式会社)の背部を試験前日にクリッパーにて剪毛、シェーバーで剃毛した。試験当日、試験製剤を背部の4×5cmの範囲に200mgを均一に塗布したあと非閉塞状態にして、試験開始後、0.5、1、2、4、8、24時間目に鎖骨下静脈より100μLずつ採血し、サンプルオキシダイザー(Packard製)による処理後、液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。

【0045】

30

表3に、各製剤について投与後24時間目のエストラジオールの平均血漿中放射能濃度(pg eq./mL)を示す(n=2)：

【表 3】

In vivo単回投与経皮吸収試験におけるエストラジオール経皮吸収性の評価

試験製剤	投与24時間後の平均血漿中放射能濃度 (pg eq./mL)
実施例19	512
比較例16	340

40

【0046】

本発明の実施例19の製剤は、比較例16の製剤と比較して、有意に高いエストラジオールの経皮吸収をもたらすことができた。

【0047】

以下に、本発明の天然型性ホルモンを有効成分として含む経皮吸収製剤のさらなる処方例を実施例として示す。尚、配合量は全て組成物全量に対する質量%で表す。

【0048】

(実施例20)

成分	配合量(質量%)
----	----------

50

プロゲステロン	3.0	
デヒドロエピアンドロステロン	1.0	
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	5.0	
ポリオキシエチレン (7) オレイルエーテル	5.0	
ベンジルアルコール	2.0	
アジピン酸ジイソプロピル	5.0	
セチルアルコール	3.0	
1, 3-ブチレングリコール	10.0	
エタノール (99.5)	40.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	10
(Carbopol (登録商標)) 974P NF)		
ジイソプロパノールアミン	0.2	
精製水	残余	
合計	100.0	
外観が透明なゲル状製剤を得た。		

【0049】

(実施例21)

成分	配合量 (質量%)	
テストステロン	1.0	20
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	5.0	
ポリオキシエチレン (2) オレイルエーテル	3.0	
ベンジルアルコール	2.0	
アジピン酸ジイソプロピル	5.0	
セチルアルコール	1.0	
1, 3-ブチレングリコール	10.0	
エタノール (99.5)	40.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(Carbopol (登録商標)) 974P NF)		
ジイソプロパノールアミン	0.2	30
精製水	残余	
合計	100.0	
外観が透明なゲル状製剤を得た。		

【0050】

(実施例22)

成分	配合量 (質量%)	
プロゲステロン	3.0	
エストロン	0.5	
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	1.0	40
ポリオキシエチレン (5) オレイルエーテル	3.0	
ベンジルアルコール	2.0	
セチルアルコール	5.0	
1, 3-ブチレングリコール	10.0	
エタノール (99.5)	50.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(Carbopol (登録商標)) 974P NF)		
ジイソプロパノールアミン	0.2	
精製水	残余	
合計	100.0	50

外観が透明なゲル状製剤を得た。

【0051】

(実施例23)

成分	配合量 (質量%)
プロゲステロン	5.0
テストステロン	0.5
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	5.0
ポリオキシエチレン (2) オレイルエーテル	3.0
ベンジルアルコール	4.0
アジピン酸ジイソプロピル	8.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0
エタノール (99.5)	40.0
カルボキシビニルポリマー (Carbopol (登録商標)) 974P NF)	1.0
ジイソプロパノールアミン	0.2
精製水	残余
合計	100.0

外観が透明なゲル状製剤を得た。

10

20

【0052】

(実施例24)

成分	配合量 (質量%)
プロゲステロン	3.0
エストリオール	1.0
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	1.0
ポリオキシエチレン (5) オレイルエーテル	3.0
ベンジルアルコール	2.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
セチルアルコール	3.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0
エタノール (99.5)	40.0
カルボキシビニルポリマー (Carbopol (登録商標)) 974P NF)	1.0
ジイソプロパノールアミン	0.2
精製水	残余
合計	100.0

外観が透明なゲル状製剤を得た。

30

【0053】

(実施例25)

成分	配合量 (質量%)
プロゲステロン	3.0
エストラジオール	0.1
ポリオキシエチレン (20) オレイルエーテル	5.0
ポリオキシエチレン (5) オレイルエーテル	3.0
ベンジルアルコール	1.0
セチルアルコール	3.0
ジカプリン酸プロピレングリコール	5.0
1, 3-ブチレングリコール	10.0

40

50

エタノール（９９．５）	40.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
（Carbopol（登録商標）） 974P NF）	
ジイソプロパノールアミン	0.2
精製水	残余
合計	100.0
外観が透明なゲル状製剤を得た。	

【0054】

（実施例26）

10

成分	配合量（質量％）
デヒドロエピアンドロステロン	5.0
ポリオキシエチレン（20）オレイルエーテル	5.0
ポリオキシエチレン（5）オレイルエーテル	3.0
ベンジルアルコール	4.0
アジピン酸ジイソプロピル	3.0
セチルアルコール	1.0
1，3－ブチレングリコール	10.0
エタノール（９９．５）	40.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
（Carbopol（登録商標）） 974P NF）	
ジイソプロパノールアミン	0.2
精製水	残余
合計	100.0
外観が透明なゲル状製剤を得た。	

20

【0055】

（実施例27）

成分	配合量（質量％）
プロゲステロン	3.0
エストリオール	2.0
ポリオキシエチレン（20）オレイルエーテル	2.0
ポリオキシエチレン（2）オレイルエーテル	2.0
ベンジルアルコール	3.0
アジピン酸ジイソプロピル	5.0
セチルアルコール	3.0
1，3－ブチレングリコール	10.0
エタノール（９９．５）	40.0
カルボキシビニルポリマー	1.0
（Carbopol（登録商標）） 974P NF）	
ジイソプロパノールアミン	0.2
精製水	残余
合計	100.0
外観が透明なゲル状製剤を得た。	

30

40

【0056】

これら実施例の製剤はいずれも安定な製剤であり、かつ配合した天然型性ホルモンの高い皮膚透過性をもたらすことができた。

【図面の簡単な説明】

【0057】

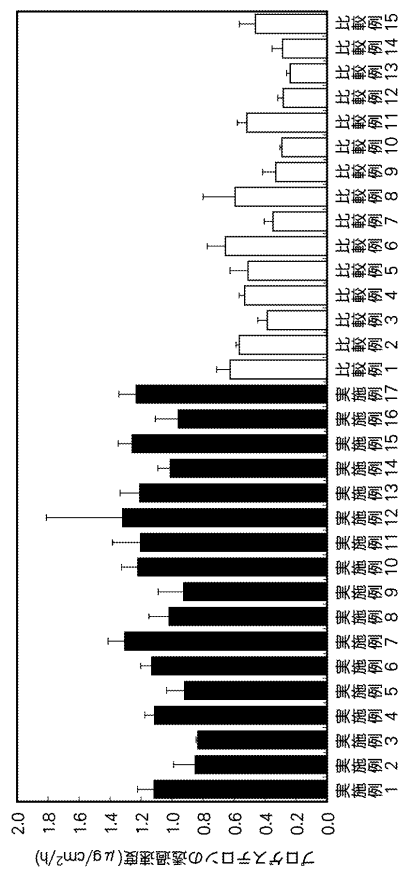
【図1】 In vitro 皮膚透過性試験における各製剤のプロゲステロンの皮膚透過速

50

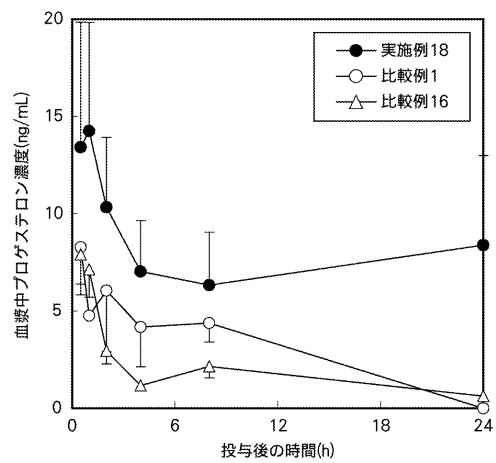
度を示すグラフ

【図2】 In vivo 単回投与経皮吸収試験における各製剤のプロゲステロンの血漿中濃度推移を示すグラフ

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	5/26	(2006.01)	A 6 1 P	5/26
A 6 1 P	5/30	(2006.01)	A 6 1 P	5/30
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	15/12	(2006.01)	A 6 1 P	15/12
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10

(72)発明者 上田 修

神奈川県横浜市金沢区福浦 2-1 2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター（金沢八景）内

審査官 福井 悟

(56)参考文献 特開 2 0 0 0-3 4 4 6 7 1 (J P, A)

特開平 1 1-2 7 9 0 6 4 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

A61K 31/33~33/44

A61K 9/00~9/72

A61K 47/00~47/48

A61P 1/00~43/00