

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4855935号  
(P4855935)

(45) 発行日 平成24年1月18日 (2012. 1. 18)

(24) 登録日 平成23年11月4日 (2011. 11. 4)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 47/38 (2006. 01)	A 6 1 K 47/38
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 K 31/085 (2006. 01)	A 6 1 K 31/085
A 6 1 K 31/136 (2006. 01)	A 6 1 K 31/136

請求項の数 3 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-522300 (P2006-522300)
(86) (22) 出願日	平成16年7月30日 (2004. 7. 30)
(65) 公表番号	特表2007-533604 (P2007-533604A)
(43) 公表日	平成19年11月22日 (2007. 11. 22)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/008577
(87) 国際公開番号	W02005/014047
(87) 国際公開日	平成17年2月17日 (2005. 2. 17)
審査請求日	平成19年7月25日 (2007. 7. 25)
(31) 優先権主張番号	M12003A001640
(32) 優先日	平成15年8月8日 (2003. 8. 8)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)

(73) 特許権者	508262146 ミテック-アイデア ソシエタ ア レスポ ンサビリタ リミタータ M I T E C H - I D E A s . r . l . イタリア国 ミラノ ヴィア シー ピサ カネ 14
(74) 代理人	100123788 弁理士 宮崎 昭夫
(74) 代理人	100106138 弁理士 石橋 政幸
(74) 代理人	100127454 弁理士 緒方 雅昭
(72) 発明者	プリーニ、 マッシモ イタリア国 イー20141 ミラノ ヴ ィア ビ. クアランタ 12 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドロキシエチルセルロースに基づく生体接着性ゲル

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

唯一のゲル化剤および生体接着剤として 1 から 5 重量%のヒドロキシエチルセルロースと、 25 から 90 重量%の水と、 5 から 25 重量%のグリセロールと、 5 から 50 重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテルと、 0.01 から 10 重量%の界面活性剤と、 0.05 から 1 重量%の保存料と、 0.01 から 1 重量%の酸性化剤とを含む、有効成分および/または活性成分の送達のための水性生体接着性ゲルの形態の組成物。

【請求項 2】

有効構成成分として、抗真菌剤、殺菌剤、抗菌剤、抗生剤、鎮痛剤、局部麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、避妊剤、ホルモン剤、またはこれらの組合せを含有している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

有効成分が、エコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、シクロピロクスオラミン、ニフラテル、ナイスタチン、クロルヘキシジン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ベンジダミン、ベンザルコニウムクロライドまたはその他の四級アンモニウム殺菌剤、およびノキシノール - 9 から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分 ( a c t i v e i n g r e d i e n t s ) および/または活性成

分 (active principles) を適用するための粘膜、特に膣粘膜に接着する生体接着性ゲルの形態の組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

生体接着性とは、ある種のヒドロゲルが生体組織、特に、胃、口腔、膣および直腸の粘膜などの粘膜で覆われた上皮に接着する性質をいう。

【0003】

この性質は、薬物送達系を開発するため、とりわけ、治療の対象となっている特定の部位または領域への薬物の接触持続時間を延長し、全身的效果を上昇させ(すなわち経粘膜吸収を増大させ)、または局所効果を上昇させるために開発されてきた。

10

【0004】

ヒドロゲルを形成し、生体および/または粘膜接着性を与えるものとして最も一般的に用いられるポリマーは、アクリル酸またはメタアクリル酸ポリマーで、場合によっては架橋されているもの、ならびにキトサン、或いはこれらの誘導体である。

【0005】

特に婦人科用に設計された薬物では、生体接着性ゲルは、確実に有効成分と膣粘膜とを長時間接触させ、その成分を長時間にわたって徐放することを可能にし、有効性と患者のコンプライアンスとの観点から理想的な解決を与える。

【0006】

そこで、生体接着性の膣ゲルは、例えばUS 6 1 5 9 4 9 1、US 2 0 0 2 0 1 2 6 7 4、US 2 0 0 3 0 9 1 6 4 2、WO 2 0 0 0 4 7 1 4 4、WO 2 0 0 2 0 3 8 9 6 号、WO 2 0 0 1 4 3 7 2 0、WO 9 6 1 0 9 8 9 に開示されている。これらの全ての場合において、粘度調整剤または生体接着剤としては、アクリル酸ポリマー(カルボマーまたはポリカルボフィル)が用いられている。

20

【0007】

WO 2 0 0 0 1 5 1 9 2 には、アクリル酸ポリマーの代わりにキトサンを用いた粘膜接着性製剤が記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかしながら、以下の利点や性質を有する生体接着性製剤を得るという課題は、実質的に未解決のままとなっている：

30

- 最大約 2 4 時間に及ぶ薬物の放出；
- 酸性基の存在により特徴づけられ、そのために媒体のイオン強度の影響を受け易く、塩基による中和を時として必要とするゲル化剤/生体接着剤を含まないこと；
- 異なる物理化学的性質を有する薬物、特に、水可溶性薬物と実質的に水に不溶の脂溶性薬物とを担持する可能性；
- 治療の時間とコストの削減。

【0009】

前記目的は、唯一の生体接着性ポリマーとしてヒドロキシエチルセルロースを含む、粘膜、特に膣粘膜に接着する生体接着性ゲル製剤により達成されることが見出された。このゲル化賦形剤は酸性基を有さず、従って媒体のイオン強度に左右されることがない。有効成分の最大 2 4 時間に及ぶ、特に緩徐な徐放を可能にするようなマトリクス効果も有する。

40

【0010】

従って、本発明は、唯一のゲル化剤および生体接着剤としてヒドロキシエチルセルロースを含む、有効成分の膣内送達のための水性ゲルの形態の組成物に関する。

【0011】

本発明の組成物はまた、グリセロール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、界面活性剤、保存料、酸性化剤、および、ここで想定する送達の形態に通常用いられるよう

50

なその他の賦形剤を含有していてもよい。

【0012】

本発明の組成物は、1から5重量%のヒドロキシエチルセルロースと、25から90重量%の水と、5から25重量%のグリセロールと、5から50重量%のジエチレングリコールモノエチルエーテルと、0.01から10重量%の界面活性剤と、0.05から1重量%の保存料と、0.01から1重量%の酸性化剤とを含有することが好ましい。

【0013】

ヒドロキシエチルセルロース含有量は、2%よりも高く、4%未満であることが好ましい。

【0014】

ヒドロキシエチルセルロースは、多くの供給業者から市販されている。ヒドロキシエチルセルロースは、約1.5の置換度(糖単位2個毎に3個のヒドロキシエチル基に相当する)を有し、固有粘度測定値から算出される分子量が $1.0 \times 10^6$ から $1.3 \times 10^6$ であることが好ましい。前記の特徴を有するヒドロキシエチルセルロースは、Hercules Inc. UKからNatrosol 250HXの商標のもとに販売されている。

【0015】

有効成分の割合は、選択される薬物の特徴に明らかに依存し、例えば約0.01から10重量%のように広い範囲にわたって変えてもよい。

【0016】

本発明によって有利に製剤化できる有効成分には、抗真菌剤、殺菌剤、抗菌剤、抗生剤、鎮痛剤、局部麻酔剤、抗ヒスタミン剤、抗炎症剤、避妊剤、ホルモン剤、またはこれらの組合せが含まれる。

【0017】

これらの有効成分の例には、特に、エコナゾール、ミコナゾール、フルコナゾール、シクロピロクスオラミン、ニフラテル(nifuratel)、ナイスタチン、クロルヘキシジン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ベンジダミン(benzidamine)、ベンザルコニウムクロライド、またはその他の四級アンモニウム殺菌剤、およびノキシノール-9、ならびにその他の、婦人科用途に関係する全ての有効成分が含まれる。

【0018】

以下の実施例は、本発明をさらにより詳細に示す。

【0019】

実施例1

組成	割合
精製水	81.9%
グリセロール	12.9%
クロルヘキシジン ジグルコネート、20%溶液w/v	2.7%
ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol 250HX)	2.5%

実施例2 - イブプロフェン膺ゲル

組成	割合
イブプロフェン	0.100%
ベンザルコニウム クロライド	0.150%
ポリオキシエチエン - 20 - モノエチル エーテル(Brij 58)	0.500%
ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol 250HX)	2.500%
ジエチレン グリコール モノエチル エーテル(Transcutol P)	10.000%
精製水	86.750%

実施例3 - エコナゾールナイトレート膺ゲル

組成	割合
----	----

10

20

30

40

50

エコナゾール ナイトレート	1.000%
ベンザルコニウム クロライド	0.150%
ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol 250HX)	2.500%
ポリソルベート80 (Tween 80)	4.000%
グリセロール	10.000%
ジエチレン グリコール モノエチル <u>エーテル</u> (Transcutol P)	40.000%
精製水	42.350%

#### 実施例 4 - 膾ゲルの生体接着性の研究

生体接着性を、適当に改変したロイド動力計を用いて *in vitro* で測定した。測定基体 (ウサギの胃粘膜、またはポリプロピレン) を、接着剤で上部支持体に固定し、この支持体を可動性のクロスバーに接続して、下部支持体上に表面を均一にカバーするように 200mg の試験製剤をおいた。製剤と基体との間を緊密に接触させた (30s) 後、2つの表面が離れるまで規定の一定速度でクロスバーを上昇させた。

10

#### 【0020】

測定には、20Nのロードセルを用いた (J. Y. Chang, Y. K. Oh, H. S. Kong, E. J. Kimら, J. Control. Release 82 (2002) 39~50頁; S. Skulason, T. Kristmundsdottir, W. P. Holbrook, Bio-Gels Pharmaceuticals)。

#### 【0021】

各サンプルにつき5回の測定を行った。考慮したパラメータは、最大破壊荷重 (ML) と、接着仕事 (W) であった。

20

#### 【0022】

検討において用いた操作条件について、下に報告する。

#### 【0023】

#### 【表1】

装置	ロイドLRX張力計
	接着試験用のクランプを装着
試験条件	クロスバー速度 0.1mm/s
	ロードセル 20 N
	基体とゲルとの間の接触時間 30 s
	接触表面 ウサギ胃粘膜/ポリプロピレン

30

40

#### 【0024】

#### 結果

結果を表1に示す。

#### 【0025】

## 【表 2】

表 1

製剤	ウサギ胃粘膜		ポリプロピレン	
	ML (N)	W (Nmm)	ML (N)	W (Nmm)
実施例 1	0.088 ± 0.017	0.095 ± 0.030	0.101 ± 0.019	0.099 ± 0.014
実施例 2	0.076 ± 0.012	0.069 ± 0.010		
実施例 3	0.179 ± 0.032	0.155 ± 0.032		

10

## 【 0 0 2 6 】

実施例 5 - 実施例 1、2 および 3 のゲルの pH 4.0 での拡散試験

拡散媒体：乳酸バッファ、pH 4.0

拡散体積：50 mL

温度：37 ± 0.5

攪拌速度：50 rpm

サンプル量：1.5 g

放出面積：4.5 cm<sup>2</sup>

放出膜：セルロースアセテート 0.45 μm

ゲルからの薬物放出試験を、4.5 cm<sup>2</sup>の表面積を有するセルロースアセテート膜を備えた拡散セルを用いて実施した。塗布したゲルの量は 1.5 g であった。自動化システムにより、定められた時間に予め決定されたサンプルアリコートを採取し、ただちに UV 分光光度計 254 nm で判読した。

20

## 【 0 0 2 7 】

図 1 は、クロルヘキシジンの拡散プロファイルを、8 個のサンプルの平均 ± 標準偏差として示している。

30

## 【 0 0 2 8 】

図 2 は、8 個のサンプルから得られたクロルヘキシジンの拡散プロファイルを示している。

## 【 0 0 2 9 】

表 2 は、8 個のクロルヘキシジンサンプルの放出率を示している。

## 【 0 0 3 0 】

## 【表 3】

表2

時間	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3	サンプル 4	サンプル 5	サンプル 6	サンプル 7	サンプル 8	平均	SD (標準偏差)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	12.89	8.532	11.94	10.37	11.54	4.473	12.28	9.514	10.19	2.74
20	20.05	19.09	19.92	19.39	18.9	17.3	20.35	18.51	19.19	0.98
30	25.29	23.73	26.29	24.53	23.49	22.86	25.73	24.65	24.57	1.17
40	29.94	28.16	31.35	29.54	27.11	27.24	29.5	27.47	28.79	1.53
60	37.63	33.33	39.02	38.09	34.48	35.99	37.73	35.43	36.46	1.97
90	48.43	45.46	51.11	50.36	42.11	40.69	45.84	43.93	45.99	3.76
120	57.25	53.77	59.81	60.04	49.54	51.69	53.37	51.09	54.57	4.01
150	64.1	60.13	65.16	64.99	56.34	60.75	62.1	60.35	61.74	2.99
180	69.83	65.88	70.99	72.06	59.42	64.05	65.88	63.19	66.41	4.31
210	75.2	72.57	76.17	79.41	66.23	70.77	71.62	69.9	72.73	4.10
240	78.71	74.61	79.33	82.52	69.9	73.52	74.98	73.03	75.83	4.07
270	81.79	78.38	81.54	84.88	72.61	77.04	77.86	74.84	78.62	3.99
300	84.36	81.24	83.65	87.96	76.38	79.6	80.6	79.33	81.64	3.58

10

20

## 【 0 0 3 1 】

図 3 は、イブプロフェンの拡散プロファイルを、8 個のサンプルの平均 ± 標準偏差として示している。

## 【 0 0 3 2 】

表 3 は、8 個のイブプロフェンサンプルの放出率を示している。

## 【 0 0 3 3 】

30

## 【表 4】

表3

時間 (min)	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3	サンプル 4	サンプル 5	サンプル 6	サンプル 7	サンプル 8	平均	SD (標準偏差)
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	15.56	17.83	18.96	18.96	4.18	3.22	17.06	11.26	13.38	6.05
60	24.34	26.60	26.88	19.53	33.15	24.14	26.71	19.95	25.16	4.06
90	30.56	28.02	32.26	28.02	34.44	36.37	30.57	37.01	32.16	3.28
120	40.19	33.39	45.28	30.56	36.05	44.74	42.16	39.59	38.99	4.94
150	47.26	47.54	45.56	56.60	47.63	44.74	43.77	43.77	47.11	3.89
180	57.45	41.60	53.49	46.69	47.31	44.74	44.09	44.41	47.47	4.99
240	57.73	54.62	54.62	59.71	52.11	51.81	53.03	52.11	54.47	2.70
300	68.20	61.69	59.99	63.67	68.88	61.87	69.49	62.17	64.49	3.52
360	70.18	66.79	64.24	59.71	76.80	74.67	69.79	71.31	69.19	5.17
420	61.98	74.99	65.65	73.30	77.41	84.72	77.71	76.50	74.03	6.73
480	78.39	72.16	71.60	71.31	81.98	84.72	81.07	80.15	77.67	4.93

10

20

## 【 0 0 3 4 】

図 4 は、エコナゾールの拡散プロファイルを、8 個のサンプルの平均 ± 標準偏差として示している。

## 【 0 0 3 5 】

表 4 は、8 個のエコナゾールサンプルの放出率を示している。

30

## 【 0 0 3 6 】

【表 5】

表4

時間	サンプル 1	サンプル 2	サンプル 3	サンプル 4	サンプル 5	サンプル 6	サンプル 7	サンプル 8	平均	SD (標準偏差)	
1	8.9	8.9	10.7	11.7	9.1	8.8	10.3	12	10.1	1.3	
2	12.3	15.5	18.4	19.1	14.4	15	17.3	19.5	16.4	2.5	10
3	24.1	21.6	24	25	22.1	25.3	21.1	23.6	23.4	1.6	
4	29	26.2	28.8	30.1	30.4	28.2	25.8	32.1	28.8	2.1	
5	34.1	30.4	32.8	34.5	36	33.4	30.2	33.7	33.1	2.0	
6	40	34.2	35.4	37.6	38.4	36.5	34	36.3	36.6	2.1	
7	40.5	36.8	37.4	39.9	41	39.2	37	38.4	38.8	1.6	
8	44.4	39.3	38.6	41.3	43.2	40.2	39.6	41.2	41.0	2.0	
9	45.2	40.6	40	43	45.8	42.1	42.3	44.2	42.9	2.1	20
10	46.1	41.8	40.9	44	47.3	44	45	45.4	44.3	2.1	
11	47.2	42.8	41.4	44.8	48	45.3	46.3	46.7	45.3	2.3	
12	48.6	43.6	42.6	45.8	49.2	47.1	48.2	48.1	46.7	2.4	
13	49.2	44.3	43.1	46.4	50.3	49.6	50.2	49.2	47.8	2.8	
14	50.2	45.2	43.6	46.9	51	49.8	50.8	50.1	48.5	2.8	
15	50.7	45.4	43.7	47.6	51.1	50	51.1	50.6	48.8	2.9	
16	51.3	46	44.3	47.4	51.3	50.3	51.4	50.8	49.1	2.8	30
17	51.9	46.3	44.7	47.7	51.5	50.4	51.7	50.9	49.4	2.8	
18	52.6	46.3	45	47.7	51.7	50.7	51.9	51.1	49.6	2.9	
19	53.1	46.8	46.7	48.2	52	51.1	52	51.3	50.2	2.5	
20	53.3	46.9	49.3	50.1	52.2	51.2	52.3	51.5	50.9	2.0	
21	53.1	47	52.2	50.3	52.3	51.4	52.6	51.7	51.3	1.9	
22	53.9	47.8	54.2	51.2	52.5	51.6	52.7	51.9	52.0	2.0	
23	54.1	48.3	55.3	51.9	52.7	51.8	52.9	52.2	52.4	2.0	40
24	55.2	50.1	56.1	52	53.2	52.4	53.1	52.4	53.1	1.9	

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】 クロルヘキシジンの拡散プロファイルを、8個のサンプルの平均 ± 標準偏差として示している。

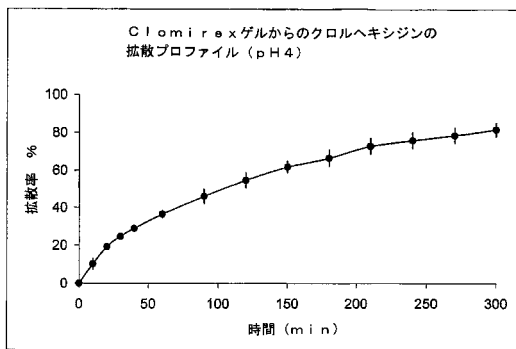
【図2】 8個のサンプルから得られたクロルヘキシジンの拡散プロファイルを示している。

【図3】 イブプロフェンの拡散プロファイルを、8個のサンプルの平均 ± 標準偏差として

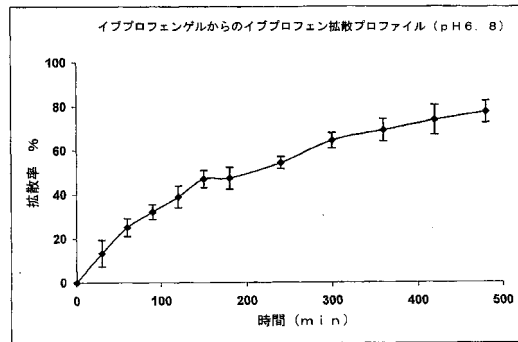
示している。

【図4】エコナゾールの拡散プロファイルを、8個のサンプルの平均±標準偏差として示している。

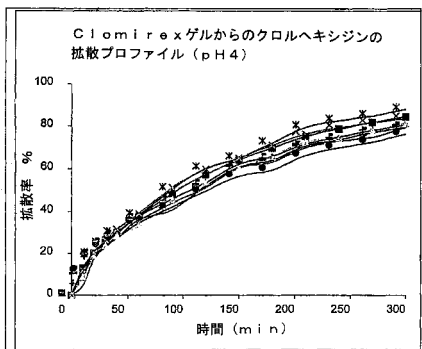
【図1】



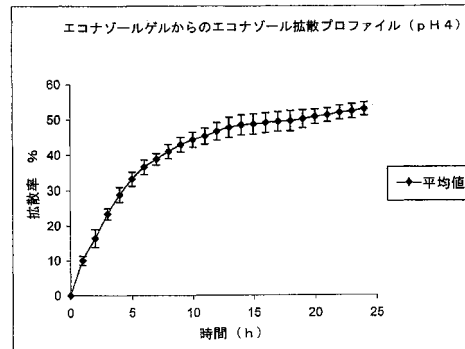
【図3】



【図2】



【図4】



## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/14
A 6 1 K	31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192
A 6 1 K	31/4152 (2006.01)	A 6 1 K 31/4152
A 6 1 K	31/4174 (2006.01)	A 6 1 K 31/4174
A 6 1 K	31/42 (2006.01)	A 6 1 K 31/42
A 6 1 K	31/4418 (2006.01)	A 6 1 K 31/4418
A 6 1 K	31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P	23/00 (2006.01)	A 6 1 P 23/00
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P 37/08

審査官 伊藤 清子

- (56)参考文献 特開平04-217925(JP,A)  
 特開平05-178763(JP,A)  
 特表2001-525820(JP,A)  
 特開平09-255556(JP,A)  
 特表平11-502809(JP,A)  
 特表平11-513035(JP,A)  
 特開平01-102029(JP,A)  
 特開平01-193230(JP,A)  
 国際公開第2003/020210(WO,A1)  
 特表2005-507874(JP,A)  
 国際公開第2002/011768(WO,A1)  
 特表2004-505931(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/00-9/72  
 A61K 47/00-47/48  
 A61K 31/00-31/7048  
 A61P 15/00  
 A61P 23/00  
 A61P 29/00  
 A61P 31/00  
 A61P 37/08