

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012年8月2日(02.08.2012)



(10) 国際公開番号  
WO 2012/102210 A1

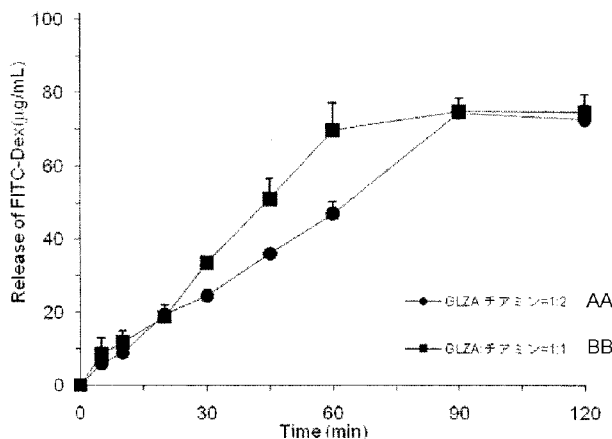
- (51) 国際特許分類:  
A61K 47/22 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01)  
A61K 9/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/051250
- (22) 国際出願日: 2012年1月20日(20.01.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2011-012917 2011年1月25日(25.01.2011) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): テルモ株式会社 (TERUMO KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒1510072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目4番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 望月 まゆ (MOCHIZUKI Mayu) [JP/JP]; 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 島村 京子 (SHIMAMURA Kyoko) [JP/JP]; 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP). 中村 宏司 (NAKAMURA Koji) [JP/JP]; 〒2590151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 渡辺 望稔, 外 (WATANABE Mochitoshi et al.); 〒1010032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早川トナカイビル3階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),

[続葉有]

(54) Title: GEL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: ゲル組成物およびその用途

[図1]



AA GLZA:thiamine = 1:2  
BB GLZA:thiamine = 1:1

(57) Abstract: Provided are: a gel composition, which is capable of easily forming a matrix (gel) in a non-organic solvent and easily encapsulating a medicament therein, and which is capable of forming an extended release preparation at the time of use; and use of the gel composition. A gel composition which contains a complex of glycyrrhizic acid and a cationic substance. A carrier for preparations, which is formed of the gel composition, and a gel preparation which contains the carrier and an active ingredient.

(57) 要約: マトリックス(ゲル)を非有機溶媒中で簡便に形成することができ、かつ薬物封入も容易であって徐放性製剤を用時調製しうるゲル組成物およびその用途の提供。グリチルリチン酸とカチオン性物質とのコンプレックスを含むゲル組成物。ゲル組成物からなる製剤用担体、該担体および活性成分を含むゲル製剤。

WO 2012/102210 A1

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

発明の名称： ゲル組成物およびその用途

### 技術分野

[0001] 本発明は、特に徐放性製剤の担体として有用な新規なゲル組成物およびその用途に関する。

### 背景技術

[0002] 薬物の皮下的投与は、投与後速やかに最高血中濃度に達することから、生物学的利用能がほぼ100%である一方、最高血中濃度での薬物吸収による副作用を起こしやすく、作用時間が静脈投与とほぼ同程度に短いという問題がある。このため、投与後の所定の血中濃度を所定時間維持する薬物の放出制御が特に必要とされている。

このような問題を解決するものとして、マトリックス（ゲル）、特に生分解性ポリマーマトリックスを利用する徐放性製剤の開発がなされてきた。ポリマーマトリックス（高分子ゲル）は、ポリマー鎖が架橋することによって物理的および／または化学的に形成する三次元的な網目構造中に溶媒を吸収し膨潤したものである。生分解性ポリマーの系では、マトリックスの膨潤、分解などにしたがって薬物が放出されることから、持続的な薬物濃度と薬物吸収を維持する血中濃度プロファイルを設計可能である。特に、皮下的投与における吸収性の高さを利用して少量の薬物量で持続的な薬物吸収を達成し得るため、少ない投与回数で効果的な治療効果を見込める製剤として注目を浴びている。

[0003] このような生分解性ポリマーとして、従来、例えば、生分解性ポリエステルと、親水性ポリエチレングリコールとのブロック共重合体が提案されている（特許文献1）。

また、すでに製品化されている例としては、乳酸とグリコール酸との共重合体poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA) の架橋マトリックス中に抗癌剤リユープロレリンを封入しマイクロカプセル化した製剤Leuprin（登録

商標)がある。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0004] 特許文献1：特表2002-525404号公報

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0005] 上記のようなポリマーをマトリックス材料とする製剤の場合には、原料モノマーおよび架橋剤の残存性および毒性の問題が内在する。また、ポリマーマトリックスの製剤調製では、薬物は架橋前のポリマー溶液に加えられ、ポリマー溶液の溶媒は、通常、有機溶媒であることから、マトリックス形成後にはその有機溶媒の除去が必須となる。このような工程を医療現場で行うことは困難であり、このため、マトリックス材料としてポリマーを利用する製剤は本質的に用時調製に不適である。

このような情況に鑑みて、本発明は、マトリックスを非有機溶媒中で簡便に形成することができ、かつ薬物封入も容易であって徐放性製剤を用時調製しうるゲル組成物を提供することを目的としている。

### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、徐放性製剤の用時調製を実現しうる方法として、生体に適用可能でかつ水媒体中でマトリックスを形成し得る物質に着目して鋭意検討するうちに、低濃度のグリチルリチン酸とカチオン性物質を含む水溶液がマトリックス（水ゲル）を形成し得ることを見出した。グリチルリチン酸は、静注実績のある物質で、注射剤の添付文書には、高濃度でのゲル化が記載されているが、低濃度でのゲル形成は、これまで報告がない。特に、上記の水ゲルは、力を加えると流動性を示すという特異的な挙動（チキソトロピー）を示す。グリチルリチン酸の高濃度ゲルが知られていても、該ゲルがこのような挙動を示すとの報告はない。チキソトロピーを示すゲルは、注射剤用として極めて有用である。

上記知見に基づいて、さらに、グリチルリチン酸とカチオン性物質とのハイドロゲル中に薬物を含ませ、その放出挙動を調べたところ、薬物の徐放性を確かめることができた。またその際、カチオン性物質の割合でゲルの硬さを変更することができること、それにより薬物の放出速度を変更できることを確認し、放出制御が設計可能であることも確かめることができた。したがって以下のような本発明が提供される。

[0007] (1) グリチルリチン酸とカチオン性物質とのコンプレックスを含むゲル組成物。

(2) 前記カチオン性物質が、含窒素化合物である(1)のゲル組成物。

(3) 前記含窒素化合物が、チアミン、アルギニン、グルコサミン、ヒスチジンおよびリシンエチルエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種である(2)のゲル組成物。

(4) 前記グリチルリチン酸と前記カチオン性物質とのモル比が0.1~10である(1)~(3)のいずれかのゲル組成物。

(5) 前記コンプレックスが1~6  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ のグリチルリチン酸の均質水溶液から調製される(1)~(4)のいずれかのゲル組成物。

[0008] (6) (a) グリチルリチン酸の均質水溶液と、(b) カチオン性物質の水溶液とを、個別要素として含む請求項1~5のいずれかに記載のゲル組成物調製用キット。

(7) 前記(a)が、グリチルリチン酸を1~6  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ の量で含む(6)のキット。

[0009] (8) 上記(1)~(5)のいずれかのゲル組成物からなる製剤用担体。

[0010] (9) 上記(8)の担体および活性成分を含むゲル製剤。

(10) 注射剤である(9)のゲル製剤。

[0011] (11) 上記(6)または(7)のキットの用時に、前記要素(a)および(b)の少なくとも一方に少なくとも1種の活性成分を含ませ、これらを混合するゲル製剤の調製方法。

[0012] なお、グリチルリチン酸は、分子内に複数のカルボシキル基および水酸基

を有するため、そのゲルは、水素結合、静電相互作用、配位結合などの分子間相互作用を架橋形成のドライビングフォースとする物理ゲルと推測される。具体的には、少なくともカチオン性物質とイオンコンプレックスを形成し、さらにグリチルリチン酸同士あるいは水酸基を有する他の分子との水素結合を形成することによるものと推測される。

ここで、現在、ポリマー（高分子化合物）のような絡み合い鎖構造をもたない低分子化合物における物理ゲルの形成は、分子間相互作用により低分子化合物が繊維状に自己組織化し、それらが三次元的に絡み合うことによってゲルを形成すると言われている（Terech, P.; Weiss, R. G. Chem. Rev. 1997, 97, 3133-3159）。そのため、低分子化合物がゲル化能を有するには、分子間相互作用を示す官能基を有することが必要であるが、該官能基を持った低分子化合物は数多く存在するにもかかわらず、実際にゲル化能を有する化合物は稀であり、ゲル化能を有するための条件は明らかになっていない。さらに、現在知られているゲル化能を有する低分子化合物の多くは、有機液体に添加したときにゲル化するものが多く、水中でゲル化させることができない。さらに、製剤への応用を考えた場合、生体への適用性が確かめられている物質であることが理想であるが、低分子でそのような化合物はほとんど知られていないのが現状である。

## 発明の効果

[0013] 本発明に係るゲル組成物は、グリチルリチン酸水溶液とカチオン性物質の水溶液とを混合することで容易かつ簡便にゲルを調製することができる。このため、医療現場において用時にゲルの調製も可能である。また生体への適用性が確かめられているグリチルリチン酸によるコンプレックスを含み、薬物を封入するゲルマトリックス、すなわち製剤用担体として利用できる。しかも、薬物を用時にゲルマトリックス内に封入することができることから、その種類、数などに制限が少なく、薬物の自由度が極めて高い。さらに、本発明のゲルは加圧時に流動性を示す特異性から、特に注射剤用担体として有用である。

本発明で提供される製剤は、薬物の徐放性を実現でき、さらにその放出制御を設計することも可能である。

### 図面の簡単な説明

[0014] [図1]本発明に係るゲル製剤からのモデル薬物（分子量25万）の放出挙動（生体模擬試験）を示す図である。

[図2]本発明に係るゲル製剤からのモデル薬物（分子量4千）の放出挙動（生体模擬試験）を示す図である。

[図3]本発明に係るゲル製剤からのFITC-アルブミンの放出挙動（生体模擬試験）を示す図である。

[図4]本発明に係るゲル製剤からのドキソルビシンの放出挙動（生体模擬試験）を示す図である。

### 発明を実施するための形態

[0015] 本発明に係るゲル組成物は、グリチルリチン酸とカチオン性物質とのコンプレックスを含む。このゲルは、カチオン性物質が有する官能基の数に応じて複数のメカニズムが考えられる。カチオン性物質が複数のカチオン性の官能基をもつ場合、グリチルリチン酸のカルボキシル基とカチオン性の官能基の間に働く静電相互作用により2種類の分子が繊維状に連なったイオンコンプレックスを形成すると考えられる。このイオンコンプレックスが三次元的に絡み合うことによってゲルを形成すると考えられる。また、カチオン性の官能基を一つしか持たない場合、グリチルリチン酸とカチオン性物質によるイオンコンプレックスが、水素結合や疎水性相互作用によって繊維状の分子集合体を形成し、これが三次元的に絡み合うことによってゲルを形成すると考えられる。

[0016] 本発明で形成されるゲルはハイドロゲルであり、(a)グリチルリチン酸の均質水溶液と、(b)カチオン性物質の水溶液とを、混合することにより調製することができる。

グリチルリチン酸は、薬物としての静注実績があり生体適用性の認められている物質である。(a)グリチルリチン酸の均質水溶液の調製には、グリ

チルリチン酸またはグリチルリチン酸塩のいずれも用いることができる。グリチルリチン酸塩としては、カリウム塩、アンモニウム塩、ナトリウム塩などがあるが、その中でもアンモニウム塩が好ましい。

[0017] 上記 (a) 水溶液は、グリチルリチン酸の均質な水溶液であって、それ自体ゲルを生成していない濃度が好ましく、粘性が低い溶液が好ましい。たとえば、200 mg/mL 以上の高濃度グリチルリチン酸水溶液は、単独でゲル化するとされている。また、アレルギー・肝臓疾患用注射剤として使用されるグリチルリチン酸の水溶液は、濃度が 2 mg/mL でありゲルを含まないが、高濃度では酸性水溶液中でも弱い自己架橋を示すことが知られており、グリチルリチン酸製剤のインタビューフォーム等には熱水溶液を酸性にした場合ゲル化する場合があることが注意書きされている。これらの点およびグリチルリチン酸の水に溶けにくい性質から溶解作業の容易さ等を考慮すれば、通常、グリチルリチン酸水溶液は 6 μmol/mL 以下の濃度に調製されることが好ましい。また、あまり低濃度では、担体として使用しうる程度に強固なゲル生成が困難になるため、1 μmol/mL 以上の濃度が好ましい。

[0018] 本発明において、(b) カチオン性物質は、生体に適合し得るものであって、グリチルリチン酸とコンプレックスを形成し、ゲルを生じるものであればよく、特に限定されない。

たとえば、塩基性水溶性ビタミン、塩基性アミノ酸およびアミノ酸誘導體、アミノ糖、アミノグリコシド配糖体、ビンカアルカロイド、ピリドンカルボン酸系合成抗菌薬、さらには、正電荷を付与したリポソームやポリマーミセルなどの微粒子担体などの各種形態も挙げられる。

(b) カチオン性物質としては、これらのうちでも、通常、含窒素化合物が挙げられ、窒素は環員窒素または鎖員窒素など、どのような結合形態で含まれていてもよい。少なくとも 1 つのアミノ基を有する物質は好ましく挙げられる。

たとえば (b) カチオン性物質として、チアミン、アルギニン、グルコサ

ミン、ヒスチジンおよびリシンエチルエステルが好ましく挙げられるが、この中でもチアミン、アルギニン、グルコサミン、ヒスチジンのような生体の適用実績が知られているカチオン性物質がより好ましい。カチオン性物質は、1種でも2種以上組み合わせても含むことができる。

また、製剤に含ませる薬物（活性成分）がカチオン性物質である場合には、これを（b）とすることもできる。

（b）カチオン性物質の水溶液の濃度は、物質種によっても異なり、均質な水溶液であれば特に限定されず、粘性が高すぎる等の作業上不都合がない程度に適宜に調製されればよい。

[0019] （a）グリチルリチン酸と（b）カチオン性物質との割合は、（b）カチオン性物質の割合が高いほどゲル強度が強くなる傾向があるとの知見を得ている。したがって、本発明では、最終的な製剤で所望する放出制御に応じて適宜設定することも可能であるが、通常、（a）グリチルリチン酸に対する（b）カチオン性物質のモル比（ $(b) / (a)$ ）が0.5～1.0である。担体としての強度を確保する点では、必ずしも限定されないが、カチオン性物質のグリチルリチン酸と分子相互作用しうる基のうち、少なくとも1つはグリチルリチン酸とイオンコンプレックスを形成しうる基であることが望ましい。たとえば、カチオン性物質がチアミンである場合には、グリチルリチン酸の3個のCOOHに対し、チアミン中のN含有基のうち2個はイオン結合性であり、末端水酸基は水素結合性である。このチアミンは、後述の実施例で示すように、上記モル比すなわちグリチルリチン酸1モルに対しチアミン0.5モルすなわちイオン結合性N含有基が1モル当量以上の割合で存在すれば、担体として必要なゲルを形成する。

[0020] （a）グリチルリチン酸の均質水溶液と、（b）カチオン性物質の水溶液との混合は、0～60℃で行うことができるが、通常、常温で行うことができる。

これら2液を常温で混合するだけで、ゲルを形成することができることから、本発明では、（a）および（b）を個別要素として含むゲル組成物調製

用キットを提供することができる。

この場合、(b) カチオン性物質が、薬物（活性成分）ではない上記チアミン、アルギニン、グルコサミン、ヒスチジンおよびリシンエチルエステルなどの場合には、通常、常温で溶解しうる濃度（溶解度付近の濃度まで）で提供される。

[0021] 本発明に係るゲル組成物は、生体に適用実績のある成分からなり、担体、特に製剤用ゲル担体すなわち薬物を封入して放出制御するためのマトリックスとして有用である。

製剤を調製するには、(a)、(b)を混合する前に、(a)または(b)水溶液に薬物を含ませ（溶解させ、または分散させ）ておけば、薬物が封入されたゲルを形成することができる。この場合、薬物自体は、(a)、(b)どちらの水溶液に含ませてもよく、いずれか一方または両方に含ませてもよい。また、薬物は単種に制限されず、複数種の薬物を含ませることもでき、その場合も(a)、(b)どちらの水溶液に含ませるかも特に制限されない。

薬物がカチオン性であれば、そのみを(b)カチオン性物質としてもよく、薬物（活性成分）ではないカチオン性物質を併用してもよい。

上記したとおり、本発明では、特別加熱を必要とせずにゲルを生成することができるため、封入する薬物に熱履歴を与えず製剤を調製することができ、製剤用担体として極めて有用である。

[0022] 薬物自体は、一般に医薬品として扱われるものであればよく、さらにリポソームなどの微粒子担体であってもよく、特に制限されない。

本発明に係る製剤は、用時調製できることから、水溶液での保存安定性が低い薬物でも封入することができ、広範な薬物に対し放出制御を可能にする。

本発明に係るゲル組成物の流動性から注射剤に好適であり、皮下投与での放出制御を可能にする。

## 実施例

[0023] 次に実施例、試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例、試験例に限定されるべきものではない。なお、以下において、「溶液」とあるのは特に断りのない限り「水溶液」である。

(実施例1) ゲル形成試験1

グリチルリチン酸と各種カチオン性物質とのゲル形成について検討した。

グリチルリチン酸モノアンモニウム (分子量 839.96) 75 mg を水 15 mL に加え、50°C 恒温槽中で完全に溶解させ、5 mg/mL (5.95  $\mu$ mol/mL) の溶液を調製し、これを2倍に希釈して2.5 mg/mL の溶液を調製した。ここで調製した各溶液を、以下、グリチルリチン酸溶液という。

[0024] (1) L- (+) アルギニン (分子量 174.20) を水に溶解して調製した約 65 mg/mL のアルギニン溶液 0.04 mL (約 15  $\mu$ mol) に、上記 5 mg/mL のグリチルリチン酸溶液 0.5 mL (約 3  $\mu$ mol) を加えて常温で静置した。

(2) D- (+) -グルコサミン塩酸塩 (分子量 215.63) を水に溶解して調製した約 160 mg/mL の中性グルコサミン溶液 0.04 mL (約 30  $\mu$ mol) に、5 mg/mL のグリチルリチン酸溶液 1 mL (約 6  $\mu$ mol) を加えて常温で静置した。

(3) L-ヒスチジン (分子量 155.15) を水に溶解して調製した約 60 mg/mL のヒスチジン溶液 0.04 mL (約 15  $\mu$ mol) に、5 mg/mL のグリチルリチン酸溶液 0.5 mL (約 3  $\mu$ mol) を加えて常温で静置した。

(4) L-リシンエチルエステル (分子量 247.17) を水に溶解して調製した約 2.9 mg/mL のリシンエチルエステル溶液 0.25 mL (約 3  $\mu$ mol) に、5 mg/mL のグリチルリチン酸溶液 0.5 mL (約 3  $\mu$ mol) を加えて常温で静置した。

(5) チアミン塩化物塩酸塩 (分子量 337.27) を水に溶解して 100 mg/mL 溶液 (296  $\mu$ mol/mL) を調製し、これを2倍希釈して50

mg/mL (148 μmol/mL) に調整した。

この50 mg/mLチアミン溶液0.02 mL (約3 μmol) に、2.5 mg/mLのグリチルリチン酸溶液0.5 mL (約1.5 μmol) を加えて常温で静置した。

(6) L- (+) アルギニン (分子量174.20) を水に溶解して調製した約65 mg/mLのアルギニン溶液0.04 mL (約15 μmol) に、2.5 mg/mLのグリチルリチン酸溶液0.5 mL (約1.5 μmol) を加えて常温で静置した。

[0025] 上記試料(1)～(6)の試験管倒立法によるゲル判定を以下のとおり行った。結果を表1に示す。

上記において約15分間静置した後の試験管を倒立させ、15分以上経過しても溶液が落ちてこないものをゲル形成(表中○)と判定した。すべての試料でゲルの形成が確認された。

[0026] (比較例1)

(7) 5 mg/mLのグリチルリチン酸溶液0.5 mLに、1 M塩酸0.03 mLを加えて静置した以外は、実施例1と同様にして、ゲル判定を行った。結果を表1に示す(表中×)とおり、まったくゲルを形成しなかった。

[0027] [表1]

| 試料 | カチオン性物質    | ゲル形成 |
|----|------------|------|
| 1  | 中性アルギニン溶液  | ○    |
| 2  | 中性グルコサミン溶液 | ○    |
| 3  | 中性ヒスチジン溶液  | ○    |
| 4  | リシンエチルエステル | ○    |
| 5  | チアミン溶液     | ○    |
| 6  | 中性アルギニン溶液  | ○    |
| 7  | 塩酸         | ×    |

[0028] (実施例2) ゲル形成試験2

上記実施例1における試料5のカチオン性物質について、グリチルリチン

酸に対する $m o l$ 比を変えた、より詳細な実験を行った。

チアミン塩化物塩酸塩 3 g を水 4 mL の水に完全に溶解させた後、段階的に希釈し、6種類 (500, 400, 250, 100, 50, 25 mg/mL) のチアミン溶液を調製した。

上記チアミン溶液の各 40  $\mu$ L に、実施例 1 と同じ 5 mg/mL (5.95  $\mu$ mol/mL) のグリチルリチン酸溶液を 1 mL ずつ加え、グリチルリチン酸 1 mol に対し、チアミンを 0.5 ~ 10 mol の量で用いた以外は、実施例 1 と同様にした。

チアミンモル比の異なる各試料について、混合後 15 分以内に流動性がなくなったものをゲル化として判定を行った。上記範囲のモル比では、チアミン過剰の方がゲル強度は強い傾向が認められるが、いずれもゲル化が確認できた。この結果を表 2 に示す。

[0029] [表2]

| 表 2                   |       |       |       |       |        |
|-----------------------|-------|-------|-------|-------|--------|
| グリチルリチン酸 : チアミン (モル比) |       |       |       |       |        |
| 1 : 0.5               | 1 : 1 | 1 : 2 | 1 : 5 | 1 : 8 | 1 : 10 |
| ○                     | ○     | ○     | ○     | ○     | ○      |

[0030] 次に、本発明のゲルを担体とする製剤の生体における薬物放出量を調べるため、リン酸緩衝生理食塩液 (PBS) を用いる以下の模擬試験を行った。

(実施例 3) 放出試験 1

<材料>

(A) グリチルリチン酸モノアンモニウム (GLZA) 50 mg を水 10 mL に加え、実施例 1 と同様に 5 mg/mL (5.95  $\mu$ mol/mL) のグリチルリチン酸溶液を調製した。

(B) 実施例 1 の (5) で調製した 100 mg/mL (296  $\mu$ mol/mL)、50 mg/mL (148  $\mu$ mol/mL) のチアミン溶液を用いた。

(C) モデル薬物として蛍光試薬 : フルオレセイン・イソチオシアネート-デキストラン (FITC-De x) (分子量 = 25 万) を用いた。

## [0031] &lt;ゲル調製&gt;

上記100mg/mLのチアミン溶液(B)に、FITC-Dex(C)を10mg/mLの量で溶解し、FITC-Dex/チアミン溶液を調製した。その40 $\mu$ Lを試験管に取り、グリチルリチン酸溶液(A)1mLを加え、GLZA:チアミン(モル比)=1:2のゲル製剤(1)を調製した。

50mg/mLのチアミン溶液(B)を用いた以外は同様にしてGLZA:チアミン(モル比)=1:1のゲル製剤(2)を調製した。

## [0032] &lt;放出試験&gt;

試験管内の各ゲル製剤に、37 $^{\circ}$ CのPBS5mLを添加し、試験管を37 $^{\circ}$ Cの恒温槽中に浸し、放出試験を開始した。経時的(5, 10, 20, 30, 45, 60, 90, 120分)に20 $\mu$ Lずつ採取した。

## [0033] &lt;FITC-Dexの定量&gt;

上記で採取したサンプルをPBSで10倍希釈し、測定溶液とした。各測定溶液について、蛍光プレートリーダー(Spectra Max Gemini EM)を用い、励起波長490nm、蛍光波長520nmで発光強度を測定し、検量線により、PBS中に含まれるFITC-Dex濃度を算出した。

検量線は、FITC-DexをPBSに溶解した720 $\mu$ g/mLのFITC-Dex/PBS溶液(濃液)、および濃液のPBSによる段階希釈により6種類の濃度の標準溶液を調製することで作成した。

放出試験1の結果を図1に示す。

## [0034] (実施例4) 放出試験2

(C) 蛍光試薬: FITC-Dexを分子量4千のものに代えて実施例3と同様にGLZA:チアミン(モル比)=1:2(ゲル製剤(1))と1:1(ゲル製剤(2))を調製し、実施例3と同様の放出試験を行った。

検量線作成時の標準溶液は、FITC-Dex/PBS濃液を1.36mg/mLで調製した以外は、実施例3と同様にして定量した結果を図2に示す。

## [0035] 図1~2に示すとおり、本発明のゲルに含まれている薬物は時間が経過す

るにつれて徐々にPBS中に溶け出すことが確認された。この徐放効果は、薬物の分子量に関わらず、どちらについても、GLZA：チアミン＝1：2のときが最も放出が遅く、混合比を変えることによって放出のスピードを変化させることが可能であることが確認された。

[0036] (実施例5) 放出試験3

封入する薬物がタンパクのような高次構造を持つ場合でも、高次構造を持たない薬物と同様の徐放性が見られるかどうかを調べた。

<材料>

(A) グリチルリチン酸モノアンモニウム (GLZA) 60mgに水12mLを加え、実施例1と同様に5mg/mL (5.95  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ ) のグリチルリチン酸溶液を調製した。

(B) 実施例1の(5)で調製した100mg/mL (296  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ )、50mg/mL (148  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ ) のチアミン溶液を用いた。

(C) モデル薬物として、FITC-アルブミン (Fluorescein Isothiocyanate Cojugate bovine) を用いた。FITC-アルブミン (C) は、そのままではチアミン溶液 (B) への溶解性が低かったため、一旦、25mgを2.5mLの水に溶解して使用した (10mg/mL水溶液)。

[0037] <ゲル調製>

上記100mg/mLのチアミン溶液 (B) と、FITC-アルブミンの10mg/mL水溶液 (C) とを、0.5mL同量ずつ混合し、FITC-アルブミン/チアミン溶液を調製した。

その80  $\mu\text{L}$  を試験管に取り、グリチルリチン酸溶液 (A) 1mLを加え、GLZA：チアミン (モル比) = 1：2のゲル製剤 (1) を調製した。

50mg/mLのチアミン溶液 (B) を用いた以外は同様にしてGLZA：チアミン (モル比) = 1：1のゲル製剤 (2) を調製した。

[0038] <放出試験>

試験管内の各ゲル製剤に、37°CのPBS 5mLを添加し、試験管を37°Cの恒温槽中に浸し、放出試験を開始した。経時的 (5, 10, 20, 30

、45、60、90、120分)に20 $\mu$ Lずつ採取した。

[0039] <FITC-アルブミンの定量>

上記で採取したサンプルをPBSで10倍希釈し、測定溶液とした。各測定溶液について、蛍光プレートリーダー (Spectra Max Gemini EM) を用い、励起波長490nm、蛍光波長520nmで発光強度を測定し、検量線により、PBS中に含まれるFITC-アルブミン濃度を算出した。

検量線は、FITC-アルブミンの10mg/mL水溶液の段階希釈により6種類の濃度の標準溶液を調製し、さらにPBSで10倍希釈したものをを用いて作成した。結果を図3に示す。

[0040] 図3に示すとおり、FITC-アルブミンでも徐放効果を示し、本発明のゲル製剤は、タンパク質のような高次構造を持つ薬物を含む場合でも放出制御が可能であることを確認することができた。

[0041] (実施例6) 放出試験4

薬物そのものをカチオン性物質 (B) とする場合を以下に示す。

塩酸ドキシソルピシン (Dox) (分子量579.98) の約2.6mg/mL (モル濃度は約4.5 $\mu$ mol/mL) の水溶液を調製した。

この水溶液250 $\mu$ Lを、実施例3と同様に調製した5mg/mL (5.95 $\mu$ mol/mL) のグリチルリチン酸 (GLZA) 溶液 (A) 750 $\mu$ Lと合わせ、GLZA : Dox = 1 : 0.25 (モル比) のゲルを作成した。

[0042] <放出試験>

試験管内のゲルに、37 $^{\circ}$ CのPBS5mLを添加し、試験管を37 $^{\circ}$ Cの恒温槽中に浸し、放出試験を開始した。経時的 (10、20、30、60、90、120分) 20 $\mu$ Lずつ採取した。

[0043] <FITC-アルブミンの定量>

上記で採取したサンプルをPBSで10倍希釈し、測定溶液とした。各測定溶液について、以下の条件でHPLCを測定して、面積法による検量線法で求めた。放出試験の結果を図4に示す。

[0044] <HPLC測定条件>

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：254nm）

カラム：ステンレス管（内径4.6mm，25cm長）に、5 $\mu$ mの液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填（ジーエルサイエンス社製：Inertsil ODS-2）

カラム温度：40℃

移動相：1.5gラウリル硫酸ナトリウム／希釈（7→5000）リン酸500mL＋アセトニトリル500mL

流量：1.0mL／min

注入量：20 $\mu$ L

<検量線>

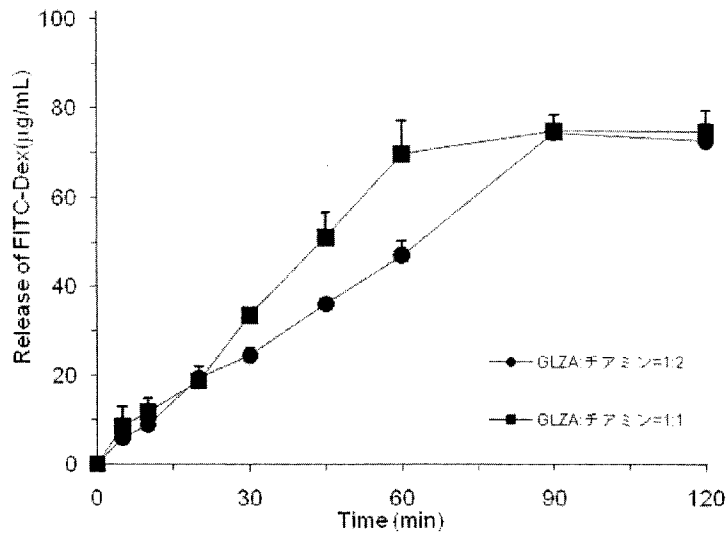
2mg塩酸ドキシソルビシン／mL-PBS溶液を、段階希釈し、濃度の異なる5種類の標準溶液を調製し、サンプルと同様にPBSで10倍希釈して測定し、作成した。

[0045] 放出試験1～3に比べれば、ゲルの崩壊および薬物放出は早かったが、薬物のみが皮下投与された場合で知られる典型的な放出挙動と比べ、薬物の放出は明らかに緩やかで、初期放出が抑制されることが確認された。

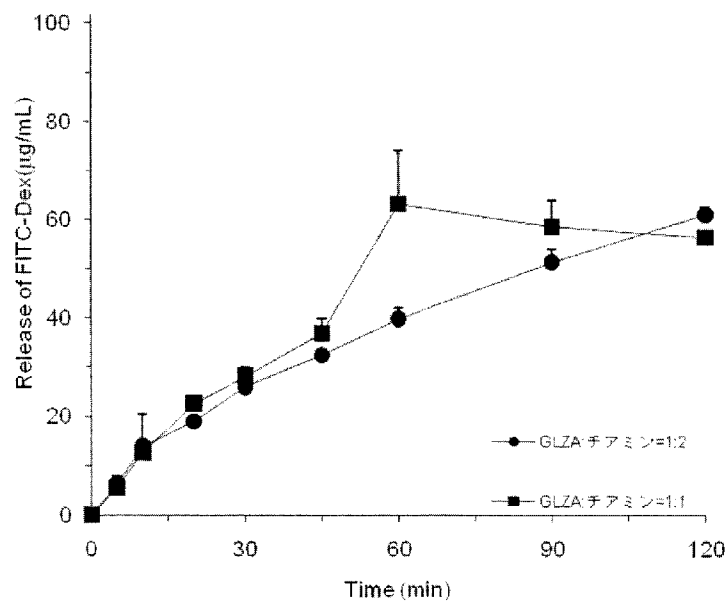
## 請求の範囲

- [請求項1] グリチルリチン酸とカチオン性物質とのコンプレックスを含むゲル組成物。
- [請求項2] 前記カチオン性物質が、含窒素化合物である請求項1に記載のゲル組成物。
- [請求項3] 前記含窒素化合物が、チアミン、アルギニン、グルコサミン、ヒスチジンおよびリシンエチルエステルからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項2に記載のゲル組成物。
- [請求項4] 前記グリチルリチン酸と前記カチオン性物質とのモル比が0.1～10である請求項1～3のいずれかに記載のゲル組成物。
- [請求項5] 前記コンプレックスが1～6  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ のグリチルリチン酸の均質水溶液から調製される請求項1～4のいずれかに記載のゲル組成物。
- [請求項6] (a) グリチルリチン酸の均質水溶液と、(b) カチオン性物質の水溶液とを、個別要素として含む請求項1～5のいずれかに記載のゲル組成物調製用キット。
- [請求項7] 前記(a)が、グリチルリチン酸を1～6  $\mu\text{mol}/\text{mL}$ の量で含む請求項6に記載のキット。
- [請求項8] 請求項1～5のいずれかに記載のゲル組成物からなる製剤用担体。
- [請求項9] 請求項8に記載の担体および活性成分を含むゲル製剤。
- [請求項10] 注射剤である請求項9に記載のゲル製剤。
- [請求項11] 請求項6または7に記載のキットの用時に、前記要素(a)および(b)の少なくとも一方に少なくとも1種の活性成分を含ませ、これらを混合するゲル製剤の調製方法。

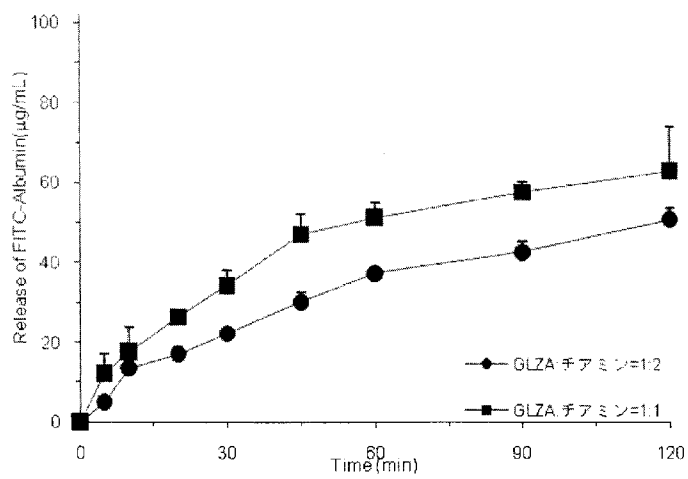
[図1]



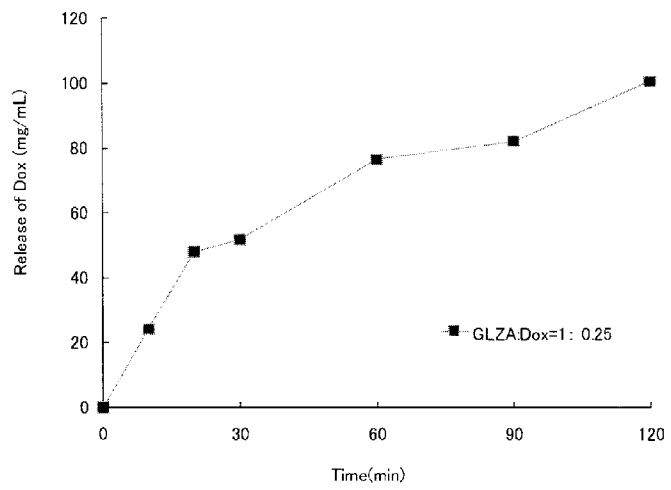
[図2]



[図3]



[図4]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/051250

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K47/22(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/22, A61K9/06, A61K47/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2012 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2012 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2012 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), BIOSIS (STN), CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | JP 2006-169212 A (Pola Chemical Industries Inc.),<br>29 June 2006 (29.06.2006),<br>claims; paragraphs [0009], [0011], [0012];<br>examples 1 to 7<br>(Family: none)  | 1-11                  |
| X         | JP 11-018696 A (Toyo Beauty Co., Ltd.),<br>26 January 1999 (26.01.1999),<br>paragraph [0001]; example 7<br>(Family: none)   | 1-11                  |
| X         | Kenjiro KOGA et. al., "Basic Study on<br>Development of Glycyrrhizin Formulations for<br>Self Administration", Iryo Yakugaku, 10 May<br>2006 (10.05.2006), vol.32, no.5, pages 414 to<br>419, particularly, table 1 | 1-4,6                 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
03 February, 2012 (03.02.12)Date of mailing of the international search report  
14 February, 2012 (14.02.12)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2012/051250

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X      | JP 2011-173862 A (Lion Corp.),<br>08 September 2011 (08.09.2011),<br>example 34<br>(Family: none) | 1-11                  |

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K47/22(2006.01)i, A61K9/06(2006.01)i, A61K47/18(2006.01)i

B. 調査を行った分野  
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K47/22, A61K9/06, A61K47/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの  
 日本国実用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示  | 関連する<br>請求項の番号 |
|-----------------|--|----------------|
| X               | JP 2006-169212 A (ポーラ化成工業株式会社) 2006.06.29, 【特許請求の範囲】、【0009】、【0011】、【0012】、実施例1-7 (ファミリーなし) | 1-11           |
| X               | JP 11-018696 A (東洋ビューティ株式会社) 1999.01.26, 【0001】、実施例7 (ファミリーなし)                             | 1-11           |

C欄の続きにも文献が列挙されている。  パテントファミリーに関する別紙を参照。

|   |  |
|---|--|
| * 引用文献のカテゴリー  | の日の後に公表された文献   |
| 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの                                 | 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの     |
| 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの                         | 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの                     |
| 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) | 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの |
| 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献                                      | 「&」同一パテントファミリー文献   |
| 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願                                   |  |

|   |  |
|---|--|
| 国際調査を完了した日<br>03.02.2012  | 国際調査報告の発送日<br>14.02.2012                               |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号100-8915<br>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員)<br>遠藤 広介<br>電話番号 03-3581-1101 内線 3452 |
|   | 4C 3953  |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |   |                |
|-----------------------|---|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示   | 関連する<br>請求項の番号 |
| X                     | 古閑健二郎他, グリチルリチン自己投与製剤開発に関する基礎的検討, 医療薬学, 2006.05.10, Vol.32, No.5, p.414-419, 特に、T a b l e 1 等 | 1-4,6          |
| P, X                  | JP 2011-173862 A (ライオン株式会社) 2011.09.08, 実施例34 (ファミリーなし)                                       | 1-11           |