

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5142420号  
(P5142420)

(45) 発行日 平成25年2月13日(2013.2.13)

(24) 登録日 平成24年11月30日(2012.11.30)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 9/00	(2006.01)	A 6 1 K 9/00
A 6 1 K 38/22	(2006.01)	A 6 1 K 37/24
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 P 5/22	(2006.01)	A 6 1 P 5/22

請求項の数 25 (全 17 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平11-552793  
 (86) (22) 出願日 平成11年4月21日(1999.4.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/JP1999/002126  
 (87) 国際公開番号 W01999/053899  
 (87) 国際公開日 平成11年10月28日(1999.10.28)  
 審査請求日 平成14年9月10日(2002.9.10)  
 審判番号 不服2008-23424(P2008-23424/J1)  
 審判請求日 平成20年9月11日(2008.9.11)  
 (31) 優先権主張番号 特願平10-110887  
 (32) 優先日 平成10年4月21日(1998.4.21)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)  
 (31) 優先権主張番号 特願平10-110888  
 (32) 優先日 平成10年4月21日(1998.4.21)  
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000003001  
 帝人株式会社  
 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次  
 (74) 代理人 100108903  
 弁理士 中村 和広  
 (74) 代理人 100117019  
 弁理士 渡辺 陽一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粘膜投与用医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

組成物全体量に対して1重量%~10重量%の結晶セルロース、並びに該組成物全体量に対して0.01重量%~1重量%の1種以上の薬物を含んでなり、浸透圧が60mOsm以下であることを特徴とする鼻粘膜投与用水性医薬品組成物。

【請求項2】

1種以上の止血剤用薬物、組成物全体量に対して1重量%~10重量%の結晶セルロース、並びに該組成物全体量に対して0.01重量%~1重量%の1種以上の薬物を含んでなり浸透圧が60mOsm以下であることを特徴とする鼻粘膜投与用水性医薬品組成物。

【請求項3】

前記浸透圧が30mOsm以下である請求項1又は2記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項4】

前記浸透圧が10mOsm以下である請求項1又は2記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項5】

さらに浸透圧調整剤を含有する請求項1から4のいずれか1項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項6】

前記浸透圧調整剤が塩類である請求項5記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

【請求項7】

前記浸透圧調整剤が塩化ナトリウムである請求項6記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 8】

前記浸透圧調整剤が水溶性の糖類である請求項 5 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 9】

前記浸透圧調整剤がグルコースである請求項 8 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 10】

前記結晶セルロースが、固体粒子として水性媒体に存在している請求項 1 から 9 のいずれか 1 項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 11】

さらに水溶性高分子物質を含む請求項 1 から 10 のいずれか 1 項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

10

## 【請求項 12】

前記水溶性の高分子が、アルギン酸、ポリエチレングリコール、グリセリン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、からなる群から選ばれる 1 種以上のものであり、結晶セルロースに対する水溶性の高分子の比率が 1 重量% ~ 30 重量% (但し 10 重量% を除く) である、請求項 11 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 13】

前記水溶性の高分子がカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項 12 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

20

## 【請求項 14】

前記水溶性の高分子がキサンタンガムである請求項 12 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 15】

前記水溶性の高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースである請求項 12 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 16】

前記結晶セルロースと水溶性高分子物質の組み合わせが、結晶セルロースカルメロースナトリウムである請求項 11 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 17】

さらに界面活性剤を含有する請求項 1 から 16 のいずれか 1 項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

30

## 【請求項 18】

前記界面活性剤がポリソルベート 80 である請求項 17 記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 19】

前記薬物が水溶性薬物である請求項 1 から 18 のいずれか 1 項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 20】

前記薬物が脂溶性薬物である請求項 1 から 18 のいずれか 1 項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

40

## 【請求項 21】

前記止血剤用薬物がトラネキサム酸、イプシロンアミノカプロン酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、フィトナジオン、エタンシラート、オレイン酸モノエタノールアミン、トロンピン、ヘモコアグラゼ、及びメシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジンからなる群から選ばれる 1 種以上のものである請求項 2 から 20 のいずれか記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項 22】

前記止血剤用薬物以外の薬物が抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、ステロイド類、ワクチン類、遺伝子治療用物質からなる群から選ばれる 1 種以上のものであり、粘膜が鼻粘膜である請求項 2 から 20 のいずれか 1 項記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

50

## 【請求項23】

前記止血剤用薬物以外の薬物が、ステロイド類である請求項22記載の鼻粘膜投与用医薬品組成物。

## 【請求項24】

前記1種以上の薬物の組成物全体に対する濃度が0.01重量%~0.5重量%である、請求項1~23のいずれか1項記載の鼻粘膜投与用医薬組成物。

## 【請求項25】

前記1種以上の薬物の組成物全体に対する濃度が0.05重量%~0.5重量%である、請求項1~23のいずれか1項記載の鼻粘膜投与用医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 技術分野

本発明は、水不溶性および/または水難溶性物質と薬物と水性媒体からなり浸透圧が290mOsm未満であることを特徴とする、薬物療法に用いるための粘膜投与用医薬品組成物に関する。さらに詳しくは水不溶性および/または水難溶性物質と薬物と水性媒体からなり浸透圧が290mOsm未満である粘膜投与用医薬品組成物により、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜での血中移行性に優れた粘膜投与用医薬品組成物に関する。

本発明はさらに、止血剤用薬物と薬物とを含んでなり粘膜に投与するための医薬品組成物に関する。さらに詳しくは薬物が止血剤用薬物と混合された粘膜投与用医薬品組成物により、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜組織での浸透性及びそこでの滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物に関する。

## 背景技術

薬物治療方法として粘膜投与は、(1)鼻粘膜、口腔粘膜、膣粘膜等の局所の疾患に対し疾患部位に直接投薬できること、(2)鼻粘膜への点鼻剤や直腸粘膜への座剤の場合のように全身性の疾患に対し即効性が期待できること、(3)腸管粘膜をターゲットにした経口剤に代表されるように注射に比し投与が簡便であること、等の理由で有用な投与方法の一つとして認識されている。例えばアレルギー性鼻炎治療薬点鼻剤の場合上記(1)の理由により、疼痛改善用治療薬座剤の場合上記(2)の理由により粘膜投与用製剤が既に製品として上市されている。

粘膜局所疾患に対する製剤としては、例えばSaundersら(WO92-14473号明細書)はアレルギー性鼻炎用の製剤として、Tipedaneを主薬とする懸濁液製剤を提供している。また、Helzner(WO97-01337号明細書)らはアレルギー性鼻炎用の製剤として、抗ヒスタミン薬とステロイドと水からなる製剤を提供している。粘膜局所疾患に対する製剤としてはさらに、例えばKimら(WO98-00178号明細書)は鼻粘膜投与用の製剤としてチキソトロピック性を有する懸濁液製剤を提供している。また鈴木ら(特公昭60-34925号公報)はセルロースエーテルからなる経鼻組成物により、薬物を治療効果を得るのに十分な濃度で効率的に供給する持続性鼻腔用製剤を提供している。

全身性疾患に対する製剤としては、粘膜からの薬物吸収性を向上させるいくつかの方法が提供されている。例えば長田ら(特開昭63-303931号公報)は、成長ホルモン放出活性物質を速やかに効率よく鼻粘膜から血流中に吸収させる方法として、成長ホルモン放出活性物質を浸透圧比が1(浸透圧で290mOsm)以下の溶液状態で鼻腔投与する方法を提供している。さらに大脇ら(特開昭60-123426号公報)はセクレチンを速やかに鼻粘膜から血流中に吸収させる方法として、セクレチンを浸透圧比が1~5(浸透圧で290~1450mOsm)でpHが2~5の溶液として鼻腔投与する方法を提供している。さらに粟津ら(Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993)は、顆粒球コロニー刺激因子を効率よく鼻粘膜から血中に吸収させる方法として、吸収促進剤としてポリオキシエチレン9-ラウリルエーテルを添加した液剤を鼻粘膜に投与する方法を提供している。

しかしながら、これらの製剤を粘膜に投与した場合、液だれが生じたり、粘膜の組織に充分に移行または浸透する前に繊毛輸送機能等により即座に粘膜組織外に製剤が排除されてしまう。このため、血中への移行を介して全身投与しようとする場合、薬物を充分量血中へ移行させることができていない。また吸収促進剤を用いる方法は鼻粘膜での吸収促進剤

10

20

30

40

50

の刺激性が問題となっており未だ実用化されてはいない。他方、薬物を粘膜組織に滞留させて局所投与しようとする場合、薬物を充分量組織に滞留させることができていない。また、滞留性の点で改善された製剤であっても、粘膜組織への浸透性が十分でない。そこで、粘膜に投与した場合に薬物を充分量粘膜から血中に移行させる粘膜投与用製剤の開発が強く望まれている。あるいはまた粘膜に投与した場合に薬物を充分量粘膜組織に浸透させかつ滞留させる粘膜投与用製剤の開発が強く望まれている。

#### 発明の開示

従って、本発明の第1の目的は、粘膜に投与した場合に血中への薬物の移行性に優れた粘膜投与用医薬品組成物を提供することにある。

また、本発明の第2の目的は、粘膜に投与した場合に粘膜組織への浸透性に優れかつそこの滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の第1の目的を達成すべく鋭意検討した結果、水不溶性および/または水難溶性の物質を含み浸透圧が290mOsm未満である製剤にすることにより、従来の液剤よりも粘膜からの薬物の血中移行性に優れた粘膜投与用製剤を提供できることを見出して、本発明に到達した。

製剤の浸透圧の調整による粘膜からの薬物吸収性の向上は、先の長田らあるいは大脇らの特許で開示され、また粟津ら (Pharm. Res. Vol. 10, No. 9, 1372-1377, 1993) の論文で報告されている。しかしながらこれらはいずれも水不溶性あるいは水難溶性物質が含まれていない水溶液製剤における現象であり、水不溶性あるいは水難溶性物質が含まれていることが必須である本発明の製剤とは根本的に異なる。さらに長田らの特許では成長ホルモン放出促進物質が浸透圧比1 (浸透圧で290mOsm) 以下で、大脇らの特許ではセクレチンが浸透圧比1 (浸透圧で290mOsm) 以上、粟津らの論文では顆粒球コロニー刺激因子のラット鼻粘膜からの吸収が、浸透圧が174mOsmの場合より285mOsmの方が高いとされており、薬物に依らず吸収性を向上させる本発明を類推することが容易でないことを示唆している。また、これらの水溶液製剤における浸透圧調整による吸収性向上の程度は、等張製剤に比べて最大3倍程度であり、10~20倍の本発明は驚くべきことである。

先のSaunders (W092-14473号明細書) あるいはHelzner (W097-01337号明細書) の特許出願では、水不溶性あるいは水難溶性物質を含む製剤が記載されている。しかしながらSaunders (W092-14473号明細書) の特許出願では請求項中には製剤全体としての浸透圧の記載はなく、本文中に等張が好ましいとの記述があるのみであり、またHelzner (W097-01337号明細書) の特許出願公開では製剤全体としての浸透圧の記載はなく、等張化剤の添加の記載があるのみであり、これらの特許から低浸透圧の場合に吸収性が劇的に向上することは全く予想し得ない。

低浸透圧性による、粘膜からの薬物吸収性向上効果が、水不溶性あるいは水難溶性物質が共存するときに劇的であることは驚くべきことである。つまり、低浸透圧とすることによる効果は、水溶液製剤で一部の薬物で認められるとの報告があるが、驚くべきことに水不溶性あるいは水難溶性の物質を添加することによりその効果が顕著に現れしかも薬物に依存しないことを見出した。

従って、本発明は、第1の態様において、1種以上の水不溶性物質および/または水難溶性物質、並びに1種以上の薬物を含んでなり、浸透圧が290mOsm未満であることを特徴とする粘膜投与用水性医薬品組成物を提供する。この組成物は、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜での血中移行性が著しく高い、粘膜投与用医薬品組成物である。

本発明者らは上記の第2の目的を達成すべく鋭意検討した結果、薬物を含む製剤に止血剤用薬物を添加した製剤にすることにより、従来の製剤よりも粘膜組織への薬物の浸透性および滞留性に優れた粘膜投与用製剤を提供できることを見出して、本発明に到達したものである。

従って、本発明は、第2の態様において、1種以上の止血剤用薬物と1種以上の薬物を含んでなる粘膜投与用医薬品組成物を提供し、具体的には、1種以上の止血剤用薬物、1種以上の水不溶性物質および/または水難溶性物質、並びに1種以上の薬物を含んでなり浸透圧が290mOsm未満であることを特徴とする粘膜投与用水性医薬品組成物を提供する。こ

10

20

30

40

50

の組成物は、従来の粘膜投与用医薬品組成物より粘膜組織浸透性および滞留性が著しく高い、粘膜投与用医薬品組成物である。

【図面の簡単な説明】

図1は、実施例1及び比較例1において、フルオレセインの吸収性を比較した結果について、浸透圧とBioavailabilityとの関係を示すグラフである。

図2は、実施例2及び比較例2において、5-カルボキシフルオレセインの吸収性を比較した結果について、浸透圧とBioavailabilityとの関係を示すグラフである。

図3は、実施例3及び比較例3において、サケカルシトニンの吸収性を比較した結果について、浸透圧とBioavailabilityとの関係を示すグラフである。

図4は、粘膜上の粘液と同じ浸透圧を有する（すなわち粘液を模倣する）生理食塩水に、浸透圧10mOsmを有する本発明の組成物（A）と、290mOsm（等張圧）を有する組成物（B）を添加した場合の、組成物の拡がりを示す写真である。

10

発明の実施の形態

本発明の薬物としてはいずれの薬物でも適用可能であり、例えば催眠鎮静剤用薬物、抗不安剤用薬物、抗てんかん剤用薬物、解熱鎮痛消炎剤用薬物、局所麻酔剤用薬物、鎮けい剤用薬物、強心剤用薬物、利尿剤用薬物、血管収縮剤用薬物、血管拡張剤用薬物、気管支拡張剤用薬物、消化性潰瘍剤用薬物、鎮痛剤用薬物、ホルモン剤用薬物、解毒剤用薬物、ワクチン類、抗生物質、化学療法剤用薬物、抗パーキンソン剤用薬物、精神神経用薬物、筋弛緩剤用薬物、不整脈用薬物、血圧降下剤用薬物、高脂血症用薬物、呼吸促進剤用薬物、去痰剤用薬物、整腸剤用薬物、ビタミン類、アレルギー用薬物等が挙げられる。なかでも比較的脂溶性の高いものを好ましいものとして挙げることができ、その具体例としては、脂溶性ビタミン類、ステロイド類、プロスタグランジン類を挙げることができる。また水溶性の高いものでは分子量の高いものがより好ましく、具体例としては蛋白質類、ペプチド類を挙げることができる。

20

本発明の粘膜組織に存在することで薬効を発揮する薬物としては、例えば、トラニラスト、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、タザノラスト、ペミロラスト、オキサトミド、塩酸アゼラスチン、テルゲナジン、アステミゾール、クロモグリク酸ナトリウム、フマル酸ケトチフェン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、メキタジン、トシル酸スプラタスト、オザグレル、セラトロダスト、ブランルスカト、5-リボキシゲナーゼ阻害薬、血小板活性化因子拮抗薬等の抗アレルギー薬、ペクロメタゾンジプロピオネイト、フルチカゾンプロピオネイト、フルニソリド、モメタゾン等の鼻炎・喘息用ステロイド類、インフルエンザHAワクチン等のワクチン類、アンチセンス・リボザイム・ベクター等遺伝子治療用物質等が挙げられる。

30

本発明の第1の態様においては、水不溶性物質および/または水難溶性物質は必須成分であり、また本発明の第2の態様においては、組成物は水不溶性物質及び/又は水難溶性物質を含有するのが好ましい。このような水不溶性あるいは水難溶性物質はいずれの物質でもよいが、好ましいものとしてセルロース類を挙げることができ、中でも好ましいものとして結晶セルロースを挙げるができる。

本発明の第1の態様における、水不溶性および/または水難溶性物質の、水性媒体中に固体粒子として存在しているものの濃度は、製剤全体量に対して0.1% w/w以上であることが好ましく、さらに好ましくは1%~10% w/wである。また、本発明の第2の態様における、水不溶性および/または水難溶性物質の、水性媒体に固体粒子として存在している濃度は、製剤全体の0.1% w/w以上であることが好ましく、さらに好ましくは1%~10% w/wである。

40

また、本発明のいずれの態様においても、水性媒体に固体粒子として存在している水不溶性あるいは水難溶性物質は、水性媒体に均一に分散していることが好ましい。

本発明のいずれの態様においても、組成物には、さらに水溶性の高分子を添加することが好ましい。具体的には、アルギン酸、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシ

50

メチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを挙げることができ、なかでも好ましいものとしてカルボキシメチルセルロースナトリウム、キサンタンガム、ヒドロキシプロピルセルロースを挙げることができる。前記ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールは、酸化プロピレンを重合して得られるポリプロピレングリコールに酸化エチレンを付加重合した一連のポリマーであり、酸化プロピレン及び酸化エチレンの平均重合度の違いによりいくつかの種類に分けられ、本発明ではそのいずれでも用いることができる。また、これら水溶性高分子と水不溶性および/または水難溶性物質の好ましい組合せとして、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウムと結晶セルロースの混合物である結晶セルロースカルメロースナトリウムを挙げることができる。なお、これら水溶性高分子を添加する場合のそれらの濃度は、水不溶性および/または水難溶性物質に対して1% w/w ~ 30% w/w が好ましい。

10

本発明の第1の態様における製剤の浸透圧は290mOsm未満であることが必須の条件であり、好ましくは150mOsm以下、より好ましくは60mOsm以下、さらに好ましくは30mOsm以下、最も好ましくは10mOsm以下である。本発明の第2の態様においては、浸透圧の調整は必須要件ではないが、好ましくは、投与対象粘膜における粘液の浸透圧より低いことが好ましく、具体的には290mOsm未満、好ましくは150mOsm以下、より好ましくは60mOsm以下、さらに好ましくは30mOsm以下、最も好ましくは10mOsm以下である。

本発明においては特に浸透圧を調整するための物質(浸透圧調整剤)を添加する必要はないが、添加する場合はいずれの物質でも良く、具体例としては塩化ナトリウムのような塩類、グルコース等の水溶性の糖類を挙げることができ、中でも好ましいものとして塩化ナトリウムのような塩類を挙げることができる。

20

本発明の第2の態様における止血剤用薬物としてはいずれのものでも良く、具体例としてトラネキサム酸、イブシロンアミノカプロン酸、カルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、フィトナジオン、エタンシラート、オレイン酸モノエタノールアミン、トロンピン、ヘモコアグラゼ、メシル酸アドレノクロムモノアミノグアニジン等を挙げることができる。前記の水溶性高分子を添加する場合、止血剤用薬物あるいは薬物は脂溶性の高いものが好ましく、具体的には止血剤用薬物としてはカルバゾクロム、カルバゾクロムスルホン酸、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、薬物としては脂溶性ビタミン類、ステロイド類、プロスタグランジン類を挙げることができる。また水溶性の高い薬物としては、分子量の高いものが好ましく、具体例としては蛋白質類、ペプチド類を挙げることができる。

30

本発明において公知の界面活性剤を加えることができ具体例としてポリソルベート80、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸ポリオキシシル、ラウロマクロゴール、ソルビタンオレエート、シヨ糖脂肪酸エステル等を挙げることができる。なかでも、ポリソルベート80が特に好ましい。

本発明で使用される薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物、疾患の種類や程度、患者の年齢や体重等に応じて決めることができる。通常それぞれの薬物が注射投与に用いられている量の同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

また本発明の薬物の濃度としては、製剤全体に対して、0.01% w/w ~ 1% w/w が好ましく特に好ましくは0.05% w/w ~ 0.5% w/w である。

40

本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の防腐剤、pH調整剤、保存剤、緩衝剤、着色剤、矯臭剤等を添加してもよい。防腐剤としては例えば塩化ベンザルコニウムが、pH調整剤としては塩酸が、保存剤としては例えばアスコルビン酸等が、緩衝剤としてはクエン酸およびその塩類が、着色剤としては赤色2号が、矯臭剤としてはメントールが挙げられる。

本発明を適用する粘膜はいずれの粘膜でも良い。具体例としては、腸管粘膜、胃粘膜、鼻粘膜、気管・気管支・肺粘膜、口腔粘膜、直腸粘膜、膣粘膜等を挙げることができ、特に好ましい粘膜として鼻粘膜を挙げることができる。

また、本発明の組成物は製剤として投与されるために適当な投与形態とされる。胃、腸管

50

粘膜に対する経口剤のように間接的なものも含まれるが、直接本発明の組成物が粘膜に投与されるものが好ましく、特に製剤が霧状にスプレーされる投与形態が好ましい。この場合本発明の組成物は例えば胃溶あるいは腸溶カプセルに充填され、目的の粘膜部位で組成物が暴露されるような製剤となる。他の投与形態としては、直腸粘膜の場合には本発明を投与単位毎に充填したカプセルがありこれを座剤として投与する。口腔、鼻、膣粘膜の場合には本発明の組成物を充填したスプレー型の容器があり、これを口腔、鼻、膣内に一定量噴霧する。気管・気管支・肺粘膜の場合には本発明を充填した吸入型の容器があり、これを気管・気管支・肺に吸入させる。

#### 実施例

以下に本発明を実施例により説明する。

10

本発明において用いているフルオレセインおよびカルボキシフルオレセインはそれぞれ脂溶性低分子薬物および水溶性低分子薬物のモデル薬物として一般に使われている物質である。また、水溶性高分子薬物の例としてサケカルシトニンを用いた。フルオレセインは和光純薬社製、5 - カルボキシフルオレセインはMolecular Probes社製、サケカルシトニンはBachem社製、結晶セルロースカルメロースナトリウムは旭化成社製のAvicel™ RC-591NF、Polysorbate 80は和光純薬社製、塩化ベンザルコニウムはナカライテスク社製、グルコースは和光純薬社製、塩化ナトリウムは和光純薬社製、カルボキシメチルセルロースナトリウムは和光純薬社製、カルバゾクロムは和光純薬社製、トラネキサム酸は和光純薬社製、のものをそれぞれ用いた。

#### 実施例 1

20

下記表 1 に記載の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物 1 ~ 10 を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc. 社製のMicro-Osmometer Model 3M0を用いて浸透圧を測定した。その結果を表 1 に示す。

組成物 1 ~ 10 の鼻粘膜投与用組成物 100  $\mu$ l を兔 (Japanese White, オス、体重約 3 kg) に市販懸濁液剤用投与器で片側鼻腔に噴霧した。投与 5, 10, 15, 30, 60, 120 分後に耳静脈より約 0.5ml 採血し血漿中フルオレセイン濃度をHPLCで定量した。噴霧120分後までの時間 - 濃度曲線よりAUC<sub>0-120min</sub>を求め静注に対するBioavailability (B.A.) を算出した。兔 3 羽のBioavailabilityの平均値を表 1 に示す。

表 1

組成物 番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	B. A. (%)
1	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	5	63
2	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.08% (w/w)	30	47
3	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.2% (w/w)	72	16
4	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.4% (w/w)	128	13
5	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：0.5% (w/w)	30	29
6	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：1.2% (w/w)	72	10
7	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：2.1% (w/w)	128	9
8	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：0.1% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	0	22

10

20

30

40

表 1 (続 き)

9	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：0.5% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	0	37
10	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：3.0% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	7	53

10

## 比較例 1

下記表 2 に記載の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜炎投与用組成物 11～16 を調製した。また、それぞれの製剤について Advanced Instruments, Inc. 社製の Micro-Osmometer Mode I 3M0 を用いて浸透圧を測定した。その結果を表 2 に示す。また、実施例 1 に記載した方法により測定した組成物 11～16 の Bioavailability (B.A.) を表 2 に示す。

表 2

組成物 番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	B. A. (%)
11	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.9% (w/w)	290	7
12	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：5% (w/w)	340	7
13	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：67% (w/w)	4000	4

20

30

表 2 (続 き)

14	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	5	7
15	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.08% (w/w)	30	5
16	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：0.5% (w/w)	30	5

10

## 実施例 2

下記表 3 に記載の成分を含んでなる 5 - カルボキシフルオレセイン粘膜投与用組成物 17 ~ 18 を調製した。また、それぞれの製剤について Advanced Instruments, Inc. 社製の Micro-Osmometer Model 3M0 を用いて浸透圧を測定した。結果を表 3 に示す。また、実施例 1 の方法により測定した組成物 17 ~ 18 の Bioavailability (B.A.) を表 3 に示す。

20

表 3

組成物 番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	B. A. (%)
17	5 - カルボキシフルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	6	52
18	5 - カルボキシフルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：0.4% (w/w)	30	47

30

## 比較例 2

下記表 4 の成分を含んでなる 5 - カルボキシフルオレセイン粘膜投与用組成物 19 ~ 22 を調製した。また、それぞれの製剤について Advanced Instruments, Inc. 社の Micro Osmometer Model 3M0 を用いて浸透圧を測定した。結果を表 4 に示す。また、実施例 1 の方法により測定した組成物 19 ~ 22 の Bioavailability (B.A.) を表 4 に示す。

40

表 4

組成物 番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	B. A. (%)
19	5-カルボキシフルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：5% (w/w)	340	5
20	5-カルボキシフルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：67% (w/w)	4000	3
21	5-カルボキシフルオレセイン：0.1% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	6	7
22	5-カルボキシフルオレセイン：0.1% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：0.4% (w/w)	30	3

## 実施例 3

下記表 5 の成分を含んでなるサケカルシトニン粘膜投与用組成物 23～24 を調製した。また、それぞれの製剤について Advanced Instruments, Inc. 社製の Micro-Osmometer Model 3M0 を用いて浸透圧を測定した。結果を表 5 に示す。また、実施例 1 の方法により測定した組成物 23～24 の Bioavailability (B.A.) を表 5 に示す。

表 5

組成物 番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	B. A. (%)
23	サケカルシトニン：0.008% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	10	52
24	サケカルシトニン：0.008% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：0.4% (w/w)	30	47

## 比較例 3

下記表 6 の成分を含んでなるサケカルシトニン粘膜投与用組成物 25～28 を調製した。また、それぞれの製剤について Advanced Instruments, Inc. 社の Micro-Osmometer Model 3M0 を用いて浸透圧を測定した。結果を表 6 に示す。また、実施例 1 の方法により測定した組成物 25～28 の Bioavailability (B.A.) を表 6 に示す。

表 6

組成物 番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	B. A. (%)
25	サケカルシトニン：0.008% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：5% (w/w)	340	3
26	サケカルシトニン：0.008% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：67% (w/w)	4000	2
27	サケカルシトニン：0.008% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	6	5
28	サケカルシトニン：0.008% (w/w) カルボキシメチルセルロースナトリウム：0.2% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) グルコース：0.4% (w/w)	30	5

モデル薬物が脂溶性低分子物質のフルオレセインの場合、製剤の浸透圧が5 mOsmと低張の浸透圧の製剤（組成物番号1）を鼻粘膜に噴霧された兔の血漿中フルオレセインの濃度は、製剤の浸透圧が290mOsm、340mOsmとほぼ等張の浸透圧の製剤（組成物番号11および12）、あるいは4000mOsmと高張の浸透圧の製剤（組成物番号13）を噴霧された兔の血漿中濃度に比し著しく高く、表1にみるとおり生物学的利用率は8～15倍に増大している。生物学的利用率は浸透圧の増加に伴い減少し、30mOsm（組成物番号2）で5 mOsm（組成物番号1）の3/4倍となり、さらに高い72mOsm（組成物番号3）で大きく減少するが、128mOsm（組成物番号4）でも290mOsm以上の製剤（組成物番号11～13）のほぼ倍の生物学的利用率を示している。また、低張で浸透圧が同じであっても、グルコース（組成物番号5～7）のような水溶性の糖類より塩化ナトリウム（組成物番号2～4）のような塩類の方が生物学的利用率は高いことが示されている。また、水不溶性あるいは水難溶性物質の濃度が少なくとも約1.5%程度までは濃度が高いほど生物学的利用率は高いことが示されている（組成物番号8および9と組成物番号1との比較）。さらに、低張の浸透圧の製剤であっても、微結晶セルロースのような水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含まない場合（組成物番号14～16）では、等張あるいは高張の浸透圧の製剤に比して血漿中濃度は殆ど変わらなかつた。この結果から、製剤の浸透圧が等張より低いことによる、水難溶性低分子薬物の粘膜での血中移行性に及ぼす効果は、水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含むことによつてはじめて顕著にあらわれることが示され、本発明の粘膜投与用水性医薬品組成物の効果が示された。

モデル薬物が水溶性低分子物質の5 - カルボキシフルオレセインの場合、製剤の浸透圧が6 mOsmと低張の浸透圧の製剤（組成物番号17）を鼻粘膜に噴霧された兔の血漿中5 - カルボキシフルオレセインの濃度は、製剤の浸透圧が340mOsmとほぼ等張の浸透圧の製剤（組成物番号19）、あるいは4000mOsmと高張の浸透圧の製剤（組成物番号20）を噴霧された兔の血漿中濃度に比し著しく高く、表3にみるとおり生物学的利用率は9～17倍にも増大している。また、低張の浸透圧の製剤であっても、微結晶セルロースのような水不溶性物質

10

20

30

40

50

あるいは水難溶性物質を含まない場合（組成物番号21および22）では、等張あるいは高張の浸透圧の製剤に比して血漿中濃度は殆ど変わらなかった。

この結果から、製剤の浸透圧が等張より低いことによる、水溶性低分子薬物の粘膜での血中移行性に及ぼす効果は、水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含むことによってはじめて顕著にあらわれることが示され、本発明の粘膜投与用水性医薬品組成物の効果が示された。

薬物が水溶性高分子物質であるサケカルシトニンの場合、製剤の浸透圧が10mOsmと低張の浸透圧の製剤（組成物番号23）を鼻粘膜に噴霧された兔の血漿中サケカルシトニンの濃度は、製剤の浸透圧が340mOsmとほぼ等張の浸透圧の製剤（組成物番号25）、あるいは4000mOsmと高張の浸透圧の製剤（組成物番号26）を噴霧された兔の血漿中濃度に比し著しく高く、表5にみるとおり生物学的利用率は13~19倍に増大している。

10

また、低張の浸透圧の製剤であっても、微結晶セルロースのような水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含まない場合（組成物番号27及び28）では、等張あるいは高張の浸透圧の製剤に比して血漿中濃度は殆ど変わらなかった。

この結果から、製剤の浸透圧が等張より低いことによる、水溶性高分子薬物の粘膜での血中移行性に及ぼす効果は、水不溶性物質あるいは水難溶性物質を含むことによってはじめて顕著にあらわれることが示され、本発明の粘膜投与用水性医薬品組成物の効果が示された。

なお、実施例1及び比較例1において、フルオレセインの吸収性を比較した結果について、浸透圧とBioavailabilityとの関係を図1に示す。また、実施例2及び比較例2において、5-カルボキシフルオレセインの吸収性を比較した結果について、浸透圧とBioavailabilityとの関係を図2に示す。さらに、実施例3及び比較例3において、サケカルシトニンの吸収性を比較した結果について、浸透圧とBioavailabilityとの関係を図3に示す。いずれの薬物においても、浸透圧が低下するに従ってBioavailabilityが増加すること、及び高いBioavailabilityのためには、結晶セルロースカルメロスナトリウムで代表されるごとき水不溶性および/または水難溶性物質が必須であることが明らかである。

20

図4は、粘膜上の粘液と同じ浸透圧を有する（すなわち粘液を模倣する）生理食塩水に、浸透圧10mOsmを有する本発明の組成物と、290mOsm（等張圧）を有する組成物を添加した場合の、組成物の拡がりを示す写真である。本発明の低張圧組成物は添加した部位に留まるのに対して、等張圧組成物は拡散し、流失しやすいことを示している。

30

#### 実施例4

下記表7に示す成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物29~33を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社のMicro-Osmometer Model 3M0を用いて浸透圧を測定した。結果を表7に示す。実施例1の方法により測定した組成物29~33のBioavailability (B.A.)を表7に示す。また、この方法の120分後の採血の後、鼻腔を4mMNaOH水溶液500mlで洗浄し、この洗浄液中のフルオレセイン濃度をHPLCで定量し、投与量に対する洗浄液中フルオレセイン量を鼻腔残存率として算出した兔3羽の鼻腔残存率平均値を表7に示す。

表 7

組成物 番号	組 成	浸透 圧 (mOsm)	鼻 腔 残存率 (%)	B. A. (%)
29	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルバゾクロム：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	5	49	30
30	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルバゾクロム：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.08% (w/w)	30	32	22
31	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルバゾクロム：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.2% (w/w)	72	10	10
32	フルオレセイン：0.1% (w/w) カルバゾクロム：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.4% (w/w)	128	9	7
33	フルオレセイン：0.1% (w/w) トラネキサム酸：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	7	51	28

10

20

30

## 比較例 4

下記表 8 の成分を含んでなるフルオレセイン粘膜投与用組成物34～38を調製した。また、それぞれの製剤についてAdvanced Instruments, Inc.社製のMicro-Osmometer Model 3MOを用いて浸透圧を測定した。さらに、実施例 4 に記載の方法により測定した組成物34～37のBioavailability (B.A.) および鼻腔残存率を表 8 に示す。

表 8

組成物番号	組 成	浸透圧 (mOsm)	鼻腔残存率 (%)	B. A (%)
34	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w)	5	23	63
35	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.08% (w/w)	30	15	47
36	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.2% (w/w)	72	5	16
37	フルオレセイン：0.1% (w/w) 結晶セルロースカルメロースナトリウム：1.7% (w/w) Polysorbate 80：0.1% (w/w) 塩化ベンザルコニウム：0.03% (w/w) 塩化ナトリウム：0.4% (w/w)	128	4	13

モデル薬物フルオレセインの鼻腔内残存率すなわち鼻粘膜滞留性は、止血剤（カルバゾクロムあるいはトラネキサム酸）を含まない比較例（組成物34～37）に対し止血剤を含む本発明の実施例（組成物29～33）の方がいずれも2～3倍も高くなっている。特に、浸透圧が5 mOsm（組成物29）あるいは7 mOsm（組成物33）と低い場合には鼻腔内残存率は50%程度と非常に高い。この結果は、ある薬物の単独投与で血中へ移行する薬物は、止血剤と同時に投与することにより血中までは移行せず粘膜組織にとどまることが示されており、ある薬物の薬効が粘膜局所での薬物量と滞留時間に依存すると予想されるもの、血中への移行が副作用につながる薬物について、本発明の有用性が示されている。さらに粘膜組織の残存量は単独投与での血中への移行量が多い低浸透圧製剤でより多く、本発明は製剤が低浸透圧の場合には有用性はより高くなることが示されている。

#### 産業上の利用可能性

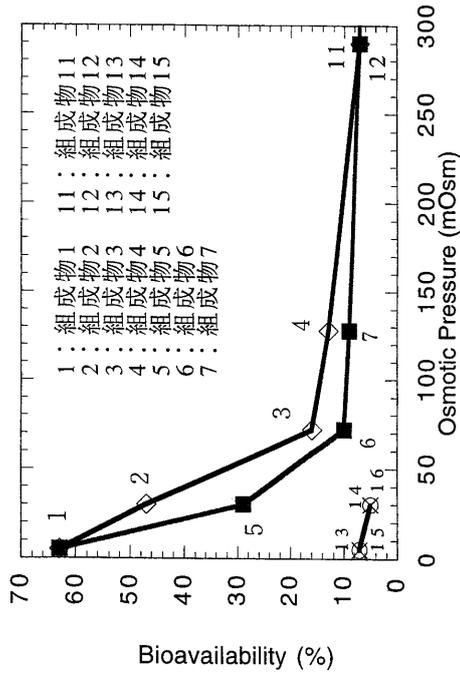
かくして本発明の第1の態様により、粘膜から血中への薬物の移行性に優れた粘膜投与用組成物が提供される。このような本発明の粘膜投与用組成物により、従来よりも低い使用量あるいは少ない使用回数でも、従来と同様あるいはそれ以上の効果を発揮させることができる。これは副作用の低減にもつながる。

また、本発明の第2の態様により、粘膜組織への薬物の浸透性及び滞留性に優れた粘膜投与用医薬品組成物が提供される。このような本発明の粘膜投与用組成物により、従来よりも低い使用量あるいは少ない使用回数でも、従来と同様あるいはそれ以上の効果を発揮させることができる。これは副作用の低減にもつながる。

従って、本発明は、粘膜投与による薬物療法にとって、治療効果上および経済的効果上極めて高い意義がある。

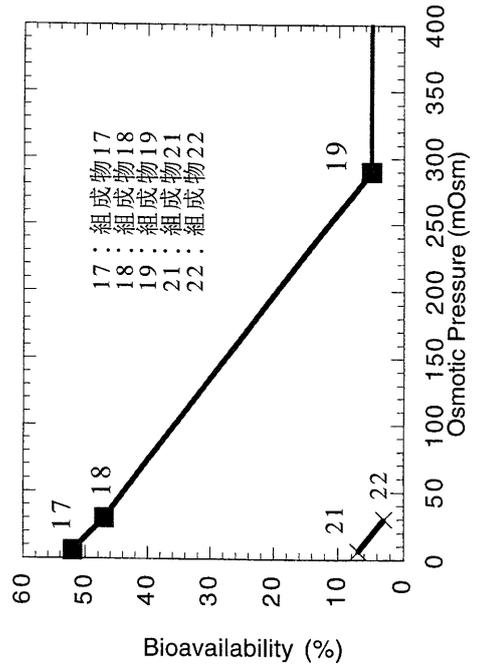
【 図 1 】

Fig.1



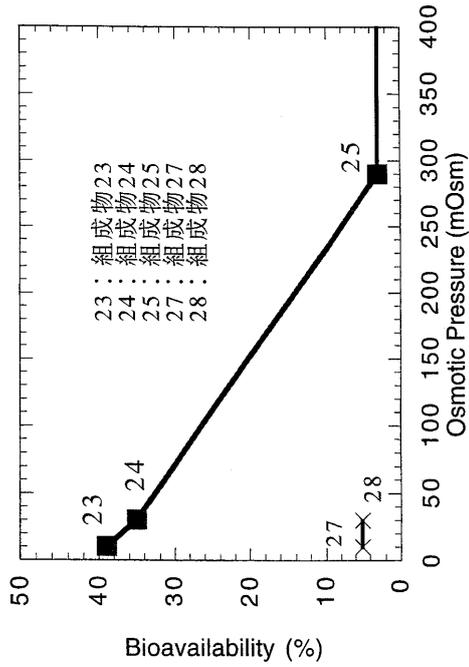
【 図 2 】

Fig.2



【 図 3 】

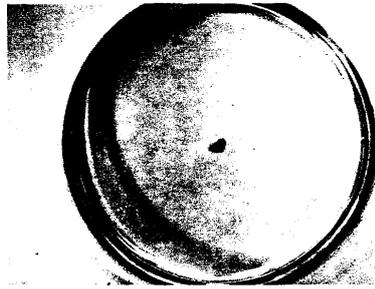
Fig.3



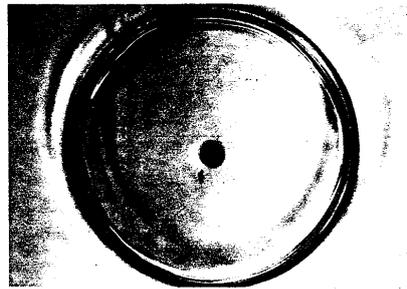
【 図 4 】

Fig.4

(A)



(B)



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 19/10 (2006.01) A 6 1 P 19/10

- (72)発明者 西部 義久  
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
- (72)発明者 木下 渉  
東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内
- (72)発明者 川辺 洋之  
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内

## 合議体

審判長 星野 紹英  
審判官 穴吹 智子  
審判官 平井 裕彰

- (56)参考文献 特開昭63-303931(JP,A)  
国際公開第98/00178(WO,A1)  
特開平6-172199(JP,A)  
特開昭60-224616(JP,A)  
特開平4-120017(JP,A)  
特開平8-151332(JP,A)  
特開昭63-166832(JP,A)  
特開平5-170663(JP,A)  
特開昭61-126014(JP,A)  
特開昭58-34802(JP,A)  
特開平7-184553(JP,A)  
特開平7-75496(JP,A)  
特開平6-48938(JP,A)  
特開平7-41428(JP,A)  
特開平3-83931(JP,A)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K9/00-9/72  
A61K47/00-47/48  
CAPLUS  
MEDLINE  
EMBASE  
BIOSIS  
JSTPLUS  
JMEDPLUS  
JST7580