

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3597233号  
(P3597233)

(45) 発行日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(24) 登録日 平成16年9月17日(2004.9.17)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

A 6 1 K 47/10  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 38/00  
A 6 1 K 38/04

A 6 1 K 47/10  
A 6 1 K 9/08  
A 6 1 K 37/02  
A 6 1 K 37/43

請求項の数 4 (全 12 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平6-279911 (22) 出願日 平成6年10月19日(1994.10.19) (65) 公開番号 特開平7-165614 (43) 公開日 平成7年6月27日(1995.6.27)     審査請求日 平成13年8月8日(2001.8.8) (31) 優先権主張番号 特願平5-287784 (32) 優先日 平成5年10月21日(1993.10.21) (33) 優先権主張国 日本国(JP)</p> <p>前置審査</p>	<p>(73) 特許権者 000160522     久光製薬株式会社     佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 (74) 代理人 100103159     弁理士 加茂 裕邦 (72) 発明者 迎 勝也     茨城県つくば市観音台1丁目25番11号     久光製薬株式会社 筑波研究所内 (72) 発明者 水町 充宏     茨城県つくば市観音台1丁目25番11号     久光製薬株式会社 筑波研究所内 (72) 発明者 伊藤 孝喜     茨城県つくば市観音台1丁目25番11号     久光製薬株式会社 筑波研究所内</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	--

(54) 【発明の名称】 経鼻組成物及びそれを含有する経鼻製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

経鼻組成物（グリシレチン酸を含む経鼻組成物を除く）であって、プロチレリン（TRH）、その塩、その異性体、その光学異性体又はそれらの混合物と水とプロピレングリコールを含有し、そのプロピレングリコールの含量が組成物全体量の20～70容量%であることを特徴とする経鼻組成物。

【請求項2】

請求項1に記載の経鼻組成物において、前記プロピレングリコールの含量が組成物全体量の20～30容量%であることを特徴とする経鼻組成物。

【請求項3】

経鼻製剤であって、プロチレリン（TRH）、その塩、その異性体、その光学異性体又はそれらの混合物と水とプロピレングリコールを含有し、そのプロピレングリコールの含量が組成物全体量の20～70容量%である経鼻組成物（グリシレチン酸を含む経鼻組成物を除く）を含有してなることを特徴とする経鼻製剤。

【請求項4】

請求項3に記載の経鼻製剤において、前記プロピレングリコールの含量が組成物全体量の20～30容量%であることを特徴とする経鼻製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

この発明は、経鼻組成物及び経鼻製剤に関し、さらに詳しくは、鼻粘膜への刺激性が非常に低く、しかも薬理活性物質の吸収性を高める新規な経鼻組成物及び経鼻製剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

従来、親水性が高く、油水分配率の小さい医薬化合物は、消化管から吸収されないか、きわめて吸収され難いことが知られている。生理活性を有するペプチド或いは蛋白は、一般に親水性が高く、油水分配率が小さいばかりでなく、消化管内或いは消化管壁の酵素により分解を受けるため、消化管からの吸収はきわめて困難である。

【0003】

また、消化管から吸収された薬物の多くは、肝臓での初回通過効果を受けるため、これら薬物に十分な薬効を期待するには、これら生理活性を有するペプチド或いは蛋白の投与は注射に限られていた。しかし、注射による投与は専門家に限られる上に、被投与者に苦痛を伴うものであるため、特に頻回投与を必要とする場合には、より簡便で適用し易い製剤が望まれている。

【0004】

そこで、近年、注射に代わる投与方法として経鼻投与製剤が注目を集めている。鼻粘膜は、毛細血管が豊富であり、腔粘膜等と比較して薬物の吸収性が良好である上、その毛細血管に直接吸収された薬物は、肝臓での初回通過効果も回避できる等の利点がある。しかし、その生物学的利用率は必ずしも十分とはいえず、生理活性を有するペプチド又は蛋白の必要投与量は、経鼻投与とはいえ、注射に比べると多く、また鼻粘膜の生理的状态の変動（風邪、アレルギーなど）が薬物の吸収性に影響を及ぼすという難点がある。

【0005】

例えば、特開昭61-33126号公報ではフシジン酸誘導体を、特開平1-501550号公報ではリン脂質を、特開昭63-243033号公報ではアルキルグルコシド類を、特開昭63-39822号公報ではショ糖脂肪酸エステルを、また特開昭52-25013号公報では界面活性剤等を用いることにより、経鼻投与後の薬物の吸収率を高めたり、吸収のばらつきを減らすための努力が払われているが、これらの組成物又は吸収促進剤は、鼻粘膜刺激という重大な副作用を併わせもつため、未だ実用化に至ったものはないのが現状である。しかも、従来の経鼻投与製剤に多く使用されている防腐剤や保存剤の一部は界面活性能があるためそれによる局所刺激も問題視されている（J. pharm. pharmacol., 1990, 42, 145~151）。

【0006】

また特公平3-38255号公報には、所定粘度のヒドロキシプロピルセルロースを用いることにより、粘膜への滞留性を上昇させ、吸収を増加させることが紹介されているが、その効果は必ずしも十分とはいえず、このため、より低刺激性で高い薬物吸収性をもつ経鼻組成物及び経鼻製剤が強く望まれている。

【0007】

一方、アルコール類は、例えば特開昭61-267528号公報、特開平1-160916号公報、特開昭63-258821号公報等に記載されているように、経鼻投与用組成物の成分として利用されており、とりわけプロピレングリコールは、刺激性も弱く、経口剤或いは注射剤の基剤としての使用前例もあり、安全性も確認されていることから、添加剤として多く用いられている。しかし上掲特開昭61-267528号公報及び特開平1-160916号公報、また特開平1-501708号公報、特開平1-501709号公報等の記載によると、その添加は主に防腐剤、浸透圧調整剤、可溶化剤、保湿剤として行われており、これらの場合に用いられる濃度は通常5重量%前後である。

【0008】

このほか、特開昭62-283927号公報では、プロピレングリコールを基剤として10%程度、特公平4-38728号公報では溶媒として20%添加しているが、その薬物としてはステロイドに限定されており、その主薬の溶解性上の問題からプロピレングリコ

10

20

30

40

50

ール添加量が多くなっているものである。しかし、アルコール類は、以上における何れの処方においても、局所投与製剤用であり、それらにプロピレングリコールの添加による薬物の吸収性に関しては何らの記述もなく、これらに、以降で述べる生理活性ペプチド類、生理活性蛋白質等の粘膜吸収性が粘膜上の分解酵素阻害等の作用により増加することを予想できるものではないし、また鼻粘膜に対する一次刺激性についても一切考察されていない。

#### 【0009】

ただ、わずかに特開平1-160916号公報では、特定の薬理活性物質であるドーパミン用としてプロピレングリコールを吸収促進剤として例示してはいるが、その添加量はただ主たる薬理活性物質であるドーパミンに対して0.1~10重量%配合されると記載されているだけで、組成物又は製剤中での添加量について示されているのではなく、またこの点に関する具体例が示されているのでもないから、これによって薬理活性物質に対する本発明に係る効果を容易に類推することは不可能である。

10

#### 【0010】

他方、経鼻投与組成物以外では、例えば特開昭62-51617号公報や特開昭62-51619号公報に記載されているように、皮膚角質に保湿性を与え、薬物の皮膚透過性を増加する効果は認められているが、それが薬物吸収のバリアーである角質を有さない鼻粘膜に対しても吸収促進効果を有することを類推することは容易ではなく、またプロピレングリコールを皮膚へ適用した場合には、皮膚一次刺激性の問題等もあり(「皮膚」、第26巻、1119~1127、昭和59年10月)、粘膜投与時の低刺激性を類推できるものではない。

20

#### 【0011】

また、プロピレングリコール以外のアルコール類の経鼻組成物への応用例としては、例えば特開昭63-13965号公報に記載されているとおり、エタノールがあるが、ここでの薬物は麦角アルカロイドに限定されており、しかもこれは超音波エアロゾル装置を用いる場合の使用に限定されている。またそこでは最も好ましい溶剤としてエタノールの含量を10%としているが、このエタノール含量では鼻粘膜への刺激性の問題が残る。さらに、特開昭61-267528号公報では、ベンジルアルコールとエタノールを吸収促進剤として例示されている。しかし、ここでの薬物は、カルシトニンに限定されている上、エタノールについては、特に好ましい使用割合を1~10%(w/v)であるとしている。

30

#### 【0012】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明者は、前述の諸問題点を解決すべく種々の組成物につき鋭意実験、検討を重ねた結果、驚くべきことに、水とアルコール類を薬理活性成分に応じて或る特定の割合で配合することにより、前述の諸欠点を克服しうることを見出し、本発明を完成するに至ったものである。

#### 【0013】

すなわち、本発明は、これまでの以上の事実ないしは事情に鑑みてなされたものであり、従来の経鼻投与組成物又は経鼻製剤のもつ欠点を解消し、特定の基剤処方をもって低刺激性で、しかも良好な薬物の吸収を実現できる新しい経鼻組成物及びこれを含有又は応用してなる経鼻製剤を提供することを目的とする。

40

#### 【0014】

##### 【課題を解決するための手段】

本発明は、薬理活性物質と水とアルコール類を含有し、そのアルコール類の含量が組成物全体量の10~70容量%以上であることを特徴とする経鼻組成物及びこの経鼻組成物を含有する経鼻製剤ないしはこの経鼻組成物を応用してなる経鼻製剤を提供するものである。

#### 【0015】

本発明における、アルコール類としては、アルコール類であれば何れも使用可能であるが、炭素数1~4の低級アルコール、炭素数2~5のアルカンジオール又は炭素数3~6の

50

低級アルカントリオールであるのが望ましい。これらアルコール類としては、具体的には、メタノール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、エチレングリコール（1、3-エタンジオール）、プロピレングリコール（1、2-プロパンジオール、1、3-プロパンジオール）、1、2-ブタンジオール、1、3-ブタンジオール、1、4-ブタンジオール、2、3-ブタンジオール、1、5-ペンタンジオールやグリセリン等を挙げることができる。

【0016】

これらのアルコール類は、単独あるいは2種以上を混合して使用できるが、組成物全体量100容量%に対して10~70容量%、好ましくは15~50容量%、さらに好ましくは15~30容量%配合される。また好ましい配合割合は、使用するアルコールの種類、組合せ等如何により上記配合割合の範囲内で適宜決定される。また、本発明で用いる薬理活性成分の性質（例えば溶解性）等如何により、2種以上のアルコール類を混合して用いる場合には、前述のように、単独では粘膜刺激性等上問題があるエチルアルコール等を必要に応じて適宜混合することも可能である。

10

【0017】

またその配合割合の上限については、使用するアルコールの種類、組合せ等如何により適宜決定されるが、この場合その効果、コスト、副作用（特に刺激性）等をも考慮して決定する必要があることは云うまでもない。これらの中でもプロピレングリコールは、医薬品添加物としての使用実績がある点等から特に好適である。なおプロピレングリコール（1、2-プロパンジオール）の場合には、その好ましい配合割合は組成物全体量の15~30容量%であるのが好適である。

20

【0018】

さらに、本発明で用いる水としては精製水、生理食塩水及びpHの調整等に用いられる緩衝液等の何れであってもよい。これらの水は組成物全体量100容量%に対して1~90容量%、好ましくは20~87容量%、さらに好ましくは70~85容量%の割合で配合される。好ましい配合割合は先に述べたアルコールの種類又はその組合せ等如何により上記配合割合の範囲内で適宜決定される。

【0019】

また、本発明で使用する薬理活性物質としては、鼻粘膜から吸収される薬理活性成分であれば如何なる種類のものも可能であるが、特に肝での初回通過効果の大きい薬物、水溶性が高く経口投与では十分な吸収が得られない薬物、消化管における分解が著しい薬物が好ましく、具体的には生理活性ペプチド、生理活性蛋白、これらの可能な塩及び誘導體、これらの異性体及び光学異性体が使用でき、またこれらの2種以上を混合物として使用することができる。

30

【0020】

上記薬理活性物質の具体例としてはインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、パソプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン放出因子（LH-RH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、神経成長因子（NGF）及びその放出因子、アンジオテンシン（アンジオテンシン）、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH、サイトロピン）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロラクチン、血清性性腺刺激ホルモン、下垂体ホルモン（HCG）、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、オキシトシン、グルカゴン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレシストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン、スーパーオキシドデスムターゼ（SOD）、フィルグラスチム（G-CSF）、レニン、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド（VIP）、ムラミルジペプチド、コルチコトロピン、ウロガストリン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（h-ANP）、エストロジェン、プロゲステリン、副腎皮質ステロイドホルモン、等を挙げることができる。

40

【0021】

50

このうち、好ましくは、分子量の比較的小さな生理活性ペプチドであるカルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド(CGRP)、バソプレッシン、デソプレッシン、プロチレリン(TRH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、黄体形成ホルモン放出因子、成長ホルモン放出ホルモン(GRH)、成長ホルモン、オキシトシン、ムラミルジペプチド、これらの可能な塩及び誘導体、異性体及び光学異性体、並びに、これらの2種以上の混合物を使用することができる。さらに好ましくは、より分子量の小さな生理活性ペプチドであるプロチレリン(TRH)、その可能な塩及び誘導体、異性体及び光学異性体、並びに、これらの2種以上の混合物を使用することができる。

#### 【0022】

本発明に係る経鼻組成物及びこれを含有又は応用してなる経鼻製剤は、水性溶液として、  
 10  
 或いは鼻粘膜上での薬物滞留性を向上させるために、増粘剤として水溶性高分子又は両親媒性高分子を添加し、例えば滴下容器、スプレー容器、鼻用エアロゾルアプリケーション等に充填して使用される。その増粘剤或いはゲル化剤としては、例えば公知の高分子化合物である多糖類、ゼラチン、ポリビニルアルコール及びその誘導体、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルメチルエーテル-無水マレイン酸共重合体及びそのアルキルエステル化物、アルコール可溶性ナイロン、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテート共重合体等が用いられるが、上記組成物を溶解するものであれば制限はない。

#### 【0023】

このほか、本発明の経鼻投与組成物は、薬物の化学的性質や製剤化上の必要に応じて、  
 20  
 リポソーム、マイクロスフィア、マイクロカプセル、ナノパーティクル等を用いても差し支えない。これらの製剤は、公知の手段に従い、適当な任意の順序で混合、溶解、懸濁、乳化或いは反応させることによって処方し、製造することができる。また何れの経鼻製剤においても、必要に応じて一般に添加剤として経鼻用或いは外用液剤に通常用いられる殺菌剤、防腐剤、乳化剤、可溶化剤、安定化剤、紫外線吸収剤、抗酸化剤等を所定量、適宜配合することができる。

#### 【0024】

##### 【実施例】

以下、本発明の実施例を説明するが、本発明がこの実施例により限定されるものではない  
 30  
 ことは勿論である。

酒石酸プロチレリン(以下、TRH-Tと略称する)を薬物のモデルとして用い、ラットを  
 実験動物として、以下の薬物の吸収促進効果、薬物の徐放効果、鼻粘膜刺激性、また、  
 ウサギにより分解酵素阻害性についての評価を行った。

#### 【0025】

##### 《1、薬物の吸収促進効果》

まず、所要頭のラットをウレタン麻酔する一方、試薬を以下の実施例1~3及び比較例1  
 ~5のとおり調製し、実施例1~3及び比較例1~3の試薬ではラットの右鼻腔内(3  
 0 µl/頭)に投与し、また比較例4では静脈内に、比較例5では筋肉内に、それぞれ1  
 50 µlを投与した。次いで投与5、10、30及び60分後に採血を行い、TRH-T  
 の血漿中濃度をHPLCにて測定した。  
 40

#### 【0026】

実施例1: TRH-T 50 mgを、水とプロピレングリコールとを8.9:1.1(容量  
 比)の割合で混合した溶液に溶解し全量を1 mlとした。

実施例2: TRH-T 50 mgを、水とプロピレングリコールとを8:2(容量比)の割  
 合で混合した溶液に溶解し、全量を1 mlとした。

実施例3: TRH-T 50 mgを、水とプロピレングリコールとを7:3(容量比)の割  
 合で混合した溶液に溶解し、全量を1 mlとした。

比較例1: TRH-T 50 mgを水とプロピレングリコールを9.5:0.5(容量比)  
 の割合で混合した溶液に溶解し、全量を1 mlとした。

比較例2: TRH-T 50 mgを、ヒドロキシプロピルセルロース(20度、2%水溶液  
 50

における粘度が1000~4000cP)2gを100mlの蒸留水に溶解した水溶液に溶解し、全量を1mlとした。

比較例3:TRH-T50mgを生理食塩水に溶解し、全量を1mlとした。

比較例4:TRH-T10mgを生理食塩水に溶解し、全量を1mlとした。

比較例5:TRH-T10mgを生理食塩水に溶解し、全量を1mlとした。

【0027】

結果1

以上の結果を表1及び図1に示す。これら図表中、TRH-Tの血漿中濃度は「 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 」の単位で、またAUCの単位は、「 $\mu\text{g}\cdot\text{分}/\text{ml}$ 」である。また $n=5$ 、血漿中濃度は「平均値 $\pm$ 標準誤差」として示し、静脈内投与の0分後は、各個体で外挿して平均を求めた。またAUCは、各測定時間での平均値を用い、台形法にて算出した。

10

【0028】

表1及び図1から明らかとなっており、TRH-Tの血漿中濃度は、実施例1は、単純組成すなわち生理食塩水である比較例3よりかなり高い。また実施例2及び3では、吸収速度が速くなり、比較例4(静脈内投与)を除く全ての比較例に比べて速い段階で明らかに高濃度となる。またこの結果によると、水にアルコールを添加することにより薬物の粘膜吸収性が上昇することは明かであり、その添加による薬物吸収促進効果はアルコールの添加量に依存していることが分かる。

【0029】

その薬物吸収促進効果は、実施例1すなわちプロピレングリコール11容量%添加でほぼ筋肉内投与と同等の生物学的利用率(AUC)を示し、実施例2すなわち20容量%前後の添加量で吸収促進効果は最大に近づき、実施例3すなわち30容量%まで高い利用率を維持している。またその生物学的利用率は、比較例4すなわち静脈内投与に対して約50%増であり、十分な薬効が得られることが分かる。

20

【0030】

【表 1】

	0分後	5分後	10分後	30分後	60分後	AUC
実施例 1	0.00 ±0.00	0.93 ±0.57	2.06 ±0.23	2.44 ±0.93	0.98 ±0.21	106.10
実施例 2	0.00 ±0.00	6.45 ±1.03	7.00 ±1.21	1.30 ±0.36	0.33 ±0.12	157.20
実施例 3	0.00 ±0.00	6.65 ±1.11	7.10 ±1.28	1.25 ±0.33	0.34 ±0.13	158.35
比較例 1	0.00 ±0.00	0.73 ±0.41	1.10 ±0.15	1.52 ±0.56	0.40 ±0.11	61.40
比較例 2	0.00 ±0.00	1.72 ±0.41	1.81 ±0.57	1.71 ±0.65	1.45 ±0.46	95.73
比較例 3	0.00 ±0.00	0.53 ±0.21	1.02 ±0.33	1.53 ±0.42	0.30 ±0.14	58.15
比較例 4	39.25 ±3.04	16.76 ±1.11	7.48 ±0.61	0.81 ±0.35	0.57 ±0.28	304.23
比較例 5	0.00 ±0.00	1.01 ±0.42	2.04 ±0.24	2.57 ±0.31	0.83 ±0.36	107.25

## 【0031】

しかも、TRH-Tとプロピレングリコールの組合せの場合にはプロピレングリコールを20%以上添加しても効果の増強はみられない。このことから組み合わせる薬物とアルコールの種類によって最大の薬物吸収促進効果を示す最小のアルコール添加量が存在するものと思われる。また、比較例2では薬物の滞留性を上げたことによる徐放効果が認められ、AUCの上昇が認められるが、本発明に認められるような薬物の速やかな吸収は認められず、また生物学的利用率も十分とはいえない。

## 【0032】

## 《2、薬物の徐放効果》

1の実験と同様に所要頭のラットをウレタン麻酔する一方、試薬を実施例4及び比較例6~7のように調整し、実施例4はラットの右鼻腔内に投与し(20 $\mu$ l/頭)、比較例6では静脈内に、比較例7では皮下に、ともに100 $\mu$ l投与した。次いで投与後3、5、10、15、20、30、45、60、90、120、180分後に採血を行い、TRH

10

20

30

40

50

の血中濃度をラジオイムノアッセイ (RIA) で測定した。

実施例 4 : TRH-T 100 mg を、水とプロピレングリコールとを 8 : 2 (容量比) の割合で混合した溶液に溶解し、全量を 1 ml とした。

比較例 6 : TRH-T 20 mg を生理食塩水に溶解し、全量を 1 ml とした。

比較例 7 : TRH-T 20 mg を生理食塩水に溶解し、全量を 1 ml とした。

【 0 0 3 3 】

結果 2

以上の結果を図 2 に示す。図中の血中濃度は  $ng/ml$  (1 ミリリットル中のナノグラム) 単位であり、 $n = 5$  の「平均値  $\pm$  標準偏差」として示した。図 2 から明らかとなり、TRH の血中濃度は実施例 4 は比較例 6 及び 7 に対し、投与後 60 分以降高いレベルを維持している。この結果によると、水にアルコールを添加することによる薬物の経粘膜吸収は、結果 1 に見られるように一過性の薬物の吸収を促進するのみならず、薬物の徐放効果をも併せ持つことは明らかである。しかもその徐放効果は、比較的徐放効果があるとされている皮下投与に比べても吸収速度に大きな差はなく、しかも血中濃度を維持する時間は長い。

【 0 0 3 4 】

《 3、鼻粘膜刺激評価》

ウレタン麻酔下のラットに対し下記実施例 5、6 及び比較例 8 ~ 11 のとおりに調製した試薬を経鼻投与し ( $30 \mu l / \text{頭}$ )、2 時間後に鼻中隔を摘出した。この摘出は、走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察用試料作製上の常法により行ったものである。次に上記のとおり摘出した鼻中隔を組織固定し、臨界点乾燥後、金蒸着し、鼻粘膜表面の形態を SEM にて観察した。鼻粘膜表面の損傷の程度は、表 2 に示したように判定し、その平均値をもってその組成の鼻粘膜刺激指数とした。

【 0 0 3 5 】

【表 2】

判 定	鼻 粘 膜 の 状 態
0	異常なし
1	繊毛に異常を認める
2	鼻粘膜の細胞間隔が拡大している
3	鼻粘膜の細胞が遊離している
4	鼻粘膜の細胞が凝集している
5	鼻粘膜の細胞が剥離、逸脱しており、基底膜が露出している

【 0 0 3 6 】

実施例 5 : 水とプロピレングリコールを 8 . 9 : 1 . 1 (容量比) で混合した溶液。

実施例 6 : 水とプロピレングリコールを 8 : 2 (容量比) で混合した溶液。

比較例 8 : 生理食塩水。

比較例 9 : 生理食塩水にポリオキシエチレンラウリルエーテル (オキシエチレンは約 9 単位、以下「BL-9」と略称する) を 0 . 5 % (w/v) の割合で溶解し、全量を 1 ml とした。

比較例 10 : 経鼻投与用一般市販薬 A (全身性) [スプレキュア、登録商標 (ヘキスト社)]、全身作用性製剤。

比較例 11 : 経鼻投与用一般市販薬 B (局所) [プリピナ、登録商標 (チバガイギー社)]

〕、局所作用性製剤。

【 0 0 3 7 】

結果 3

以上の結果を表 3 に示す。この表 3 のとおり、例えば、実施例 5 及び実施例 6 は、比較例 1 0 及び比較例 1 1 の市販点鼻剤の刺激と同等かそれ以下の刺激しか示さなかった。この結果から分かるとおり、本発明に係る経鼻組成物では、鼻粘膜刺激性が低いことが明かである。

【 0 0 3 8 】

【表 3】

被検物質	n	鼻粘膜刺激指数
実施例 5	1 0	0. 6
実施例 6	1 0	0. 8
比較例 8	1 0	0. 0 5
比較例 9	1 0	3. 2
比較例 1 0	1 0	1. 2
比較例 1 1	1 0	2. 1

10

20

【 0 0 3 9 】

《 4、分解酵素阻害性評価》

ウサギの鼻粘膜を生理食塩水中でホモジネートし、遠心分離することによって得た上清を酵素液とした。この酵素液を用いて実施例 7 ~ 9 及び比較例 1 2、1 3 のとおりの試薬を作成し、温度 3 7 °C の温水浴中でインキュベートし、薬物残存量を H P L C 法によって経時的に測定した。

30

【 0 0 4 0 】

実施例 7 : T R H - T の 2 0 μ g を、酵素液 1 . 3 0 m l とプロピレングリコール 0 . 2 1 m l と生理食塩水 0 . 4 9 m l とを混合した溶液 (プロピレングリコール含量 1 0 %、容量比) に溶解した。

実施例 8 : T R H - T の 2 0 μ g を、酵素液 1 . 3 0 m l とプロピレングリコール 0 . 4 0 m l と生理食塩水 0 . 3 0 m l とを混合した溶液 (プロピレングリコール含量 2 0 %、容量比) に溶解した。

実施例 9 : T R H - T の 2 0 μ g を、酵素液 1 . 3 0 m l とプロピレングリコール 0 . 6 0 m l と生理食塩水 0 . 1 0 m l とを混合した溶液 (プロピレングリコール含量 3 0 %、容量比) に溶解した。

40

比較例 1 2 : T R H - T 2 0 μ g を、酵素液 1 . 3 0 m l とプロピレングリコール 0 . 1 0 m l と生理食塩水 0 . 6 0 m l で混合した溶液 (プロピレングリコール含量 5 %、容量比) に溶解した。

比較例 1 3 : T R H - T 2 0 μ g を、酵素液 1 . 3 0 m l と生理食塩水 0 . 7 0 m l とを混合した溶液に溶解した。

【 0 0 4 1 】

結果 4

以上の結果を図 3 に示す。図示のとおり、プロピレングリコール含量 1 0 % 以上で酵素阻害作用が認められ、2 0 % 以上ではほぼ完全な酵素阻害作用が認められた。このように、本発明の経鼻組成物には、鼻粘膜におけるペプチドの分解酵素の阻害効果があることは明

50

かであり、このことは本発明の吸収促進効果に寄与する一つのメカニズムが分解酵素阻害であることを示すもので、本発明に係る組成物がペプチドの投与に適したものであることを示すものである。

【0042】

また、結果1と同様にTRH-Tとプロピレングリコールを組合せた場合にはプロピレングリコールを20%添加すればその分解酵素阻害効果は最大となる。このことは組み合わせる薬物とアルコールの種類によって分解酵素阻害効果を示す最小のアルコール添加量が存在することを示している。

【0043】

【発明の効果】

以上のとおり、本発明に係る、水とアルコール類をある特定の割合で配合する組成物、またこれらの組成物に薬理活性物質を配合した経鼻製剤は、良好な薬物の吸収性を有することが明かである。またその吸収促進効果に寄与する作用機序がペプチドの分解酵素阻害作用という点で、従来の経鼻吸収促進組成物（特に界面活性作用のあるもの、比較例9）のように粘膜上皮の構造を部分的に変化あるいは破壊して透過を促進するものとは異なり、組織に対する刺激、毒性が著しく低いことが明かである。

【0044】

そのため、非常に安全性が高く、かつ速やかな薬物吸収とともに長時間薬物血中濃度を維持できることから薬効を十分期待できる経鼻製剤を提供することができる。さらに経鼻製剤は、医者に頼ることなく、患者自身又は介護者でも簡単に投与することが可能であり、単回投与はもとより、頻回投与時にも患者の苦痛及び医師の労力を大幅に減ずることができる。これらの点より本発明は医薬産業上特に有用なものとなる。

【0045】

また、本発明で用いる水とアルコール類は、混合がきわめて容易であり、安定性も優れている。すなわち、従来の経鼻投与吸収促進組成物のような吸収促進剤の混合に伴う可溶化剤の添加、乳化等の必要がない。このことは本発明が生産、管理面においても優れていることを示すものであり、その点で工業面でも有用なものとなる。

【図面の簡単な説明】

【図1】薬物としてTRH-Tを用い、ラットを実験動物として実施した場合における、TRH-Tの血漿中濃度の経過を示す図。

【図2】薬物としてTRH-Tを用い、ラットを実験動物として実施した場合における、TRHの血中濃度の経過を示す図。

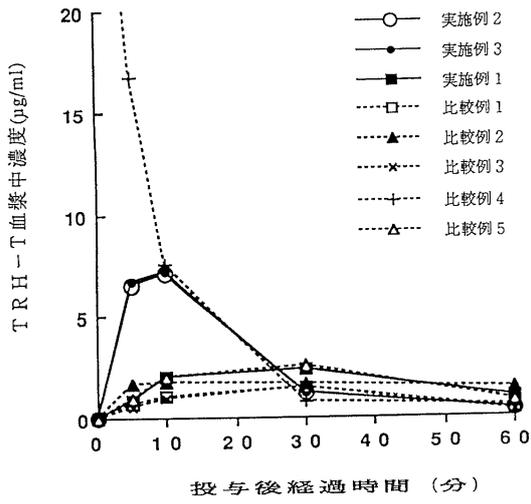
【図3】ウサギの鼻粘膜からの酵素液を用いて実施した分解酵素阻害性評価を示す図。

10

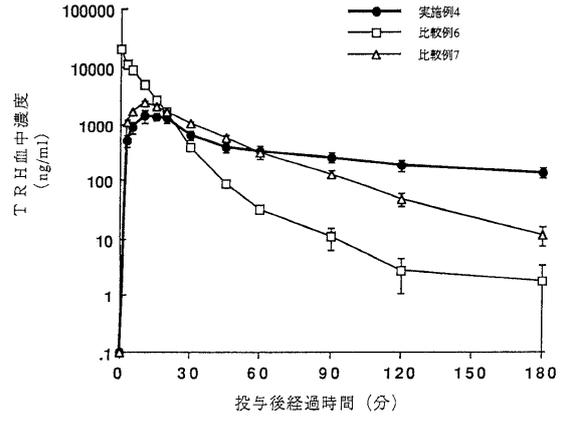
20

30

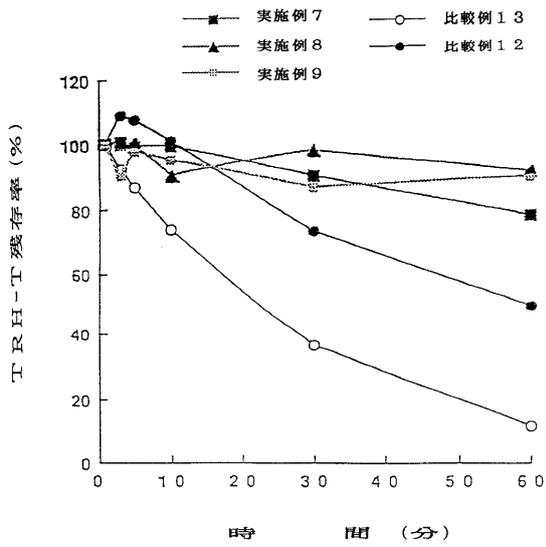
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



---

フロントページの続き

審査官 渡辺 仁

- (56)参考文献 特開昭63-258821(JP,A)  
特開昭62-072617(JP,A)  
特開昭51-144719(JP,A)  
特開昭61-126014(JP,A)  
特開平05-246894(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, DB名)

A61K 47/10  
A61K 9/08  
A61K 38/00  
A61K 38/04