

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4000185号
(P4000185)

(45) 発行日 平成19年10月31日(2007.10.31)

(24) 登録日 平成19年8月17日(2007.8.17)

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K 9/70
A 6 1 K	31/405	(2006.01)	A 6 1 K 31/405
A 6 1 N	1/04	(2006.01)	A 6 1 N 1/04
A 6 1 N	1/30	(2006.01)	A 6 1 N 1/30
A 6 1 P	15/14	(2006.01)	A 6 1 P 15/14

請求項の数 7 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-518399 (P2007-518399)
 (86) (22) 出願日 平成18年10月11日(2006.10.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2006/320320
 (87) 国際公開番号 W02007/043580
 (87) 国際公開日 平成19年4月10日(2007.4.10)
 審査請求日 平成19年5月7日(2007.5.7)
 (31) 優先権主張番号 特願2005-297565 (P2005-297565)
 (32) 優先日 平成17年10月12日(2005.10.12)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 000163006
 興和株式会社
 愛知県名古屋市中区錦3丁目6番29号
 (73) 特許権者 803000115
 学校法人東京理科大学
 東京都新宿区神楽坂一丁目3番地
 (74) 代理人 110000084
 特許業務法人アルガ特許事務所
 (74) 代理人 100068700
 弁理士 有賀 三幸
 (74) 代理人 100077562
 弁理士 高野 登志雄
 (74) 代理人 100096736
 弁理士 中嶋 俊夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分とし、乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与するための乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤。

【請求項2】

非ステロイド系消炎鎮痛剤が、インドメタシンである請求項1記載の製剤。

【請求項3】

抗癌剤が、シクロフォスファミド又はフルオロウラシルである請求項1記載の製剤。

【請求項4】

イオントフォレシス製剤のドナーが、電極と有効成分含有パッドを含むものである請求項1～3のいずれか1項記載の製剤。

【請求項5】

乳房部にレセプターを貼付するものである請求項1～4のいずれか1項記載の製剤。

【請求項6】

イオントフォレシス製剤が、乳頭部にドナーを、乳房部にレセプターを貼付するものであり、ドナーが乳頭を覆う大きさであり、レセプターが少なくとも乳房の患部を覆う大きさである請求項4又は5記載の製剤。

【請求項7】

レセプターが乳頭部を除く乳房全体を覆う円盤状又は楕円盤状である請求項6記載の製

10

20

剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、乳癌及び/又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

乳癌とは乳腺組織に発生する癌で、腺房から発生する少葉癌と乳管から発生する乳管癌に区分される。また、癌が少葉や乳管内に限られていて、周囲に広がっていない状態を非浸潤癌と呼び、乳管の中で増えた癌細胞が基底膜を破壊して周囲の組織に転移していく状態を浸潤癌と呼ぶ。乳癌の治療法としては、手術なしに又は手術により患部を切除後、抗癌剤を点滴投与する補助化学療法が一般的である。しかし、多くの抗癌剤には、点滴投与した場合、吐き気、食欲低下及び脱毛等の副作用が起こるといった問題がある。

10

【0003】

一方、乳癌の発現に関してシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)及びシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)の活性が亢進することが報告されている(非特許文献1-5)。さらに、COX-1及びCOX-2を阻害するためには非ステロイド系消炎鎮痛剤が有効であることが知られている。

また、乳腺炎はうっ滞性乳腺炎と急性化膿性乳腺炎に区分される。うっ滞性乳腺炎は、乳管内に乳汁がうっ滞した状態で、産褥直後に発症する。一方急性化膿性乳腺炎は、ブドウ球菌、大腸菌、レンサ球菌等の細菌感染により発症する。このうち、急性化膿性乳腺炎に関しては、消炎鎮痛剤を用いた治療が行われている(非特許文献6)。

20

しかしながら、乳癌や乳腺炎は乳房内で発現又は発症するため、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び/又は抗癌剤を局所的に投与できないという問題があった。

【0004】

薬剤を局所投与により乳癌等の胸部疾患を治療しようとする試みとしては、アドリアマイシン、ダナゾール、プロゲステロンを胸部に経皮投与する方法が報告されている(非特許文献7、8、特許文献1)。

【特許文献1】WO 2004/060322号明細書

【非特許文献1】医学の歩み, 204(1), 10-19, 2003

30

【非特許文献2】Journal of the National Cancer Institute, 90(21), 1609-1620, 1998

【非特許文献3】Journal of Cellular Physiology, 190, 279-286, 2002

【非特許文献4】Annual Reviews Medicine, 53, 35-57, 2002

【非特許文献5】Carcinogenesis, 23(2), 245-256, 2002

【非特許文献6】周産期医学, 34(9), 1443-1445, 2004

【非特許文献7】横浜医学, 44, 487-494, 1993

40

【非特許文献8】Dermatology and Venerology, V(2), 65, 1951

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

従来の局所投与手段で非ステロイド系消炎鎮痛剤及び/又は抗癌剤を投与した場合、その乳癌の存在部位及び乳腺炎の患部である乳腺への到達率が極めて低いことから、実用化には到っていないのが現状である。

従って、本発明の目的は、非ステロイド系消炎鎮痛剤や抗癌剤を局所的に投与し、乳房内へ効率良く到達させて、乳癌及び/又は乳腺炎を治療する手段を提供することにある。

50

【課題を解決するための手段】

【0006】

そこで本発明者は、経皮吸収促進手段として知られているイオントフォレシスに着目して検討したところ、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を含有するイオントフォレシス製剤のドナーを、乳頭部に貼付して通電させれば、これらの有効成分の乳腺への移行率が、乳房部等の通常の皮膚に貼付して通電した場合に比べて飛躍的に向上し、乳癌及び／又は乳腺炎の局所投与による治療手段として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】

すなわち、本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分とし、乳頭部にドナーを貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与するための乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤を提供するものである。

また、本発明は、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を有効成分として含有するドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与することを特徴とする乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス治療法を提供するものである。

また、本発明は、ドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ当該有効成分を局所投与するための乳癌及び／又は乳腺炎のイオントフォレシス製剤製造のための、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤の使用を提供するものである。

【発明の効果】

【0008】

本発明によれば、有効成分である非ステロイド系消炎鎮痛剤及び／又は抗癌剤を乳腺内に特異的に吸収させることができるので、従来よりも少ない用量で乳癌及び／又は乳腺炎治療が可能となり、副作用が軽減できる。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤の断面概略説明図を示す。

【図2】本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤のドナー及びレセプターの形状の一例を示す。

【図3】本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤のドナー及びレセプターの形状の一例を示す。

【符号の説明】

【0010】

1：支持体

2：電極

3：パッド

4：ライナー

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤は、ドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ有効成分を局所投与するものである。ここで乳頭部から通電により投与すると、乳房等の通常の皮膚から投与した場合と比較して著しく透過性が向上することは全く予想外であった。

【0012】

本発明の乳癌及び／又は乳腺炎治療薬の有効成分である非ステロイド系消炎鎮痛剤としては、インドメタシン、アセメタシン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナックナトリウム、アンフェナックナトリウム、イブプロフェン、スリダック、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、イブフェナック、フェンブフェン、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メフェナム酸、ベン

10

20

30

40

50

ザダック、ピロキシカム、フルルビプロフェン、ペントゾシン、塩酸ブプレノフィン、酒石酸ブトルファノール、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブNa、エトドラク、NS-398、メロキシカム等が挙げられる。このうち、インドメタシン、セレコキシブが乳頭部から乳腺内への吸収効率の点で好ましく、特にインドメタシンが好ましい。

【0013】

抗癌剤としては、イホスファミド、シクロフォスファミド等のアルキル化剤；カルボプラチン、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン等の白金化合物；塩酸イリノテカン、エトポシド、ドセキタクセル水和物、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、パクリタキセル、酒石酸ビノレルピン等の植物性抗癌剤；クエン酸タモキシフェン、塩酸ファドロゾール水和物、フルタミド、酢酸メドロキシプロゲステロン等のホルモン類；塩酸ドキシソルピシン、塩酸イダルピシン、ジノスタチンステマラマー、塩酸ダウノルピシン、塩酸プレオマイシン、塩酸エシルピシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸ピラルピシン、マイトマイシンC等の抗腫瘍性抗生物質；カルモフル、シタラピン、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、メトトレキサート、メルカプトプリン、塩酸ゲムシタピン、フルオロウラシル、カペシタピン等の代謝拮抗剤；ラクトン型シクロヘプタペプチド構造の直鎖状サーファクチン、トラスツズマム等のモノクローナル抗体等が挙げられる。このうち、シクロフォスファミド等のアルキル化剤、フルオロウラシル等の代謝拮抗剤が、乳頭部から乳腺内への吸収効率の点で好ましく、特にシクロフォスファミド、フルオロウラシル（特に5-フルオロウラシル）が好ましい。

【0014】

本発明のイオントフォレシス製剤により、ドナーを乳頭部に貼付し、通電により乳頭部から乳腺内へ有効成分を局所投与した場合、後記実施例に示すように、薬剤の種類により、移行性の程度は異なるものの、抗癌剤及び非ステロイド系消炎鎮痛剤は、通常皮膚に対して通電した場合に比べて、乳頭部から乳腺内へ移行性が飛躍的に向上する。当該移行性は、インドメタシン、シクロフォスファミド及びフルオロウラシルにおいて特に顕著である。

【0015】

イオントフォレシス製剤は、通常ドナーとレセプターとから構成されるが、本発明の乳癌及び/又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤としては、少なくともドナーが乳頭部に貼付されるものである。当該ドナーは電極及び前記有効成分含有パッドを有し、当該有効成分含有パッド内に電解質を含有する形態であってもよい。イオントフォレシス製剤は一般的に、電源、アノード（電極、パッド）及びカソード（電極、パッド）から構成される。電極形状としては、アノードとカソードが対型構造をなすもの、アノード及び/又はカソードが内側で、カソード及び/又はアノードが外側の囲繞型構造をなすものが挙げられる（Biological Pharmaceutical Bulletin, 26(4), 518-522, 2003）。ここで、アニオン性薬物はカソード、カチオン性薬物はアノードがドナーとして用いられ、非イオン性薬物は電気浸透の原理を利用して、アノードがドナーとして用いられる（Biological Pharmaceutical Bulletin, 24, 278-283, 2001; Biological Pharmaceutical Bulletin, 24, 671-677, 2001; Pharmaceutical Research, 18, 1701-1708, 2001）。

【0016】

まずドナーについて説明する。ドナーは、基本的に図1のように、支持体1、電極2、有効成分を含有するパッド3及びライナー4で構成される。支持体としては、コットン、ポリエステル、レーヨン、ナイロン、ポリオレフィン、ポリエチレン、ビニロン、アセテート、ポリプロピレン、ポリウレタン等が挙げられる。電極としては、アルミニウム（酸化アルミニウムを含む）、ステンレス、金、銀、塩化銀、白金、白金黒等が挙げられる。また、有効成分を含有するパッドは、有効成分、溶媒、粘着性基剤及びさらに必要によつ

ては電解質を含有する。さらに、ライナーとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン等のプラスチック系のライナー、セルロース系のライナー及びシリコン系剥離剤を表面にコーティングした上記ライナー、紙シート等が挙げられる。

【0017】

本発明においてパッドを構成する溶媒としては、水；エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジプロピレングリコールポリエチレングリコール、2-エチル-1,3-ヘキサジオール、ポリプロピレングリコール2000、ポリプロピレングリコール、(濃)グリセリン、パチルアルコール、ペンタエリトール、D-ソルビトール液等の多価アルコール；エタノール、イソプロピルアルコール、ベンジルアルコール、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ラノリンアルコール等のアルコール；アジピン酸ジイソプロピル、トリアセチン、セバシン酸ジイソプロピル、トリスオクタノール、炭素数が6-12の中鎖脂肪酸トリグリセリド等のエステル類；クロタミトン等のケトン類等が挙げられ、これらは1種又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

10

【0018】

本発明においてパッドを構成する粘着性基剤としては、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸部分中和物、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸共重合体等の水溶性粘着性基剤、エステルガム、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、ポリブテン、ロジン等の疎水性粘着性基剤が挙げられる。これらは、1種又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

20

【0019】

また本発明においてパッドを構成する電解質として塩化ナトリウム、塩化カリウム、臭化ナトリウム、臭化カリウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム等を用いてもよい。

【0020】

さらに、パッド中には、基剤、粘稠剤、保存剤、pH調整剤、油成分、芳香剤、安定化剤、界面活性剤、硬化剤及び吸収促進剤を添加することも可能である。

【0021】

基剤としては、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カラギーナン、カルメロースナトリウム、カンテン、キサンタンガム、ゼラチン、カオリン、ペントナイト、モンモリナイト、酸化亜鉛、酸化チタン、無水ケイ酸、D-ソルビトール、タルク、テルペン樹脂、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等が挙げられる。

30

【0022】

粘稠剤としては、カルボキシビニルポリマー、尿素、ポリビニルアルコール、メタリン酸ナトリウム等が挙げられる。

【0023】

保存剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、フェノール、クレゾール等のフェノール性物質、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール等の中性物質、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の逆性石鹼、安息香酸、ソルビン酸、デヒドロ酸、サリチル酸等の酸性物質が挙げられる。

40

【0024】

pH調整剤としては、クエン酸、クエン酸ナトリウム、塩酸、グリシン、コハク酸、酢酸、ジイソプロパノールアミン、酒石酸、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、乳酸、ホウ酸、リンゴ酸、燐酸等が挙げられる。

【0025】

油成分としては、オリーブ油、ツバキ油、ヒマシ油、サフラワー油、ヒマワリ油、サザンカ油、大豆油、綿実油、ゴマ油、ヤシ油、パーム油、チョウジ油等が挙げられる。

50

芳香剤としては、ウイキョウ油、ケイヒ油、チョウジ油、ハッカ油等が挙げられる。

【0026】

安定化剤としては、ビタミンE、ブチルヒドロキシアニソール等の抗酸化剤、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム等の還元剤、クエン酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、レシチン、EDTA等の相乗化剤等が挙げられる。

【0027】

界面活性剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤等が挙げられる。

10

【0028】

硬化剤としては、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロサルタイト、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等が挙げられる。

【0029】

吸収促進剤としては、モノステアリン酸グリセリル、シヨ糖脂肪酸エステル等の非イオン性界面活性剤、カルボン酸等の水溶性高分子化合物、サリチル酸及びその誘導体等の芳香族カルボン酸化合物、カプリン酸、オレイン酸等の脂肪族カルボン酸化合物、L-メントール等のテルペン類、イソプロピルミリステート、ジエチルセバケート等のエステル類、胆汁酸塩、水素添加ラノリン、エイゾン等が挙げられる。

20

【0030】

パッド中の有効成分の含有量は、0.01~20質量%、さらに0.1~10質量%であるのが、有効成分の乳頭から乳腺への移行性の点から好ましい。

【0031】

また、本発明の乳癌及び/又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤のレセプターも、基本的に図1のように、支持体1、電極2、パッド3及びライナー4で構成される。支持体、電極及びライナーはドナーと同様なものを用い、パッド中には有効成分は含まれず、電解質が含有される。

【0032】

さらに、WO 98/35722のように、電源、ドナー及びレセプターが一体化した囲繞構造をなすものでもよいし、電源、ドナー及びレセプターが別に対型構造となった形態でもよい。

30

【0033】

本発明においては、ドナーを乳頭部に貼付し、レセプターを乳房部に設けるのが、非ステロイド系消炎鎮痛剤及び/又は抗癌剤を乳頭部から乳腺内に選択的かつ効率良く移行させる点で好ましい。この場合、ドナーは乳頭部全体を覆う大きさのドナーであるのが好ましい。一方、レセプターは、少なくとも乳房の患部を覆う大きさのレセプターであるのが好ましい。またドナーの形状は限定されないが、乳頭を覆う点から円形又は楕円形が好ましく、レセプターは少なくとも乳房の患部を覆う点から、円形、楕円形、円盤状又は楕円盤状が好ましい(図2及び図3)。特に好ましいレセプターは、乳頭部を除く乳房全体を覆う形態、例えば円盤状又は楕円盤状(図3)である。

40

【0034】

本発明の乳癌及び/又は乳腺炎治療用イオントフォレシス製剤は、ドナーとして電極及び有効成分を含むパッドを有し、レセプターとして電極及び電解質含有パッドを有するものであるが、ドナーを乳頭部に、レセプターを乳房部にそれぞれ貼付した後、通電することにより、例えば有効成分がインドメタシンのようなアニオン性薬物の場合、ドナー(カソード)からレセプター(アノード)への電子の流れが発生し、この流れによりドナー中のインドメタシンは乳腺へ吸収される。カルモフル、フルオロウラシルのような非イオン性薬物の場合は、ドナー(アノード)からレセプター(カソード)への他の陽イオンの

50

移行に伴う水の流れにより乳腺へ吸収される。

【実施例】

【0035】

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

【0036】

実施例 1

インドメタシンを含有する溶液を用い、イオントフォレシスによるビーグル犬摘出皮膚を介した透過実験 (in vitro) を行った。

摘出皮膚はビーグル犬 (雄、3才) の腹部を脱毛処理した後、乳頭を含む皮膚及び乳頭を含まない皮膚を摘出して用いた。ドナー溶液は、イドメシンコーワゾル (興和株式会社製、ロット番号 QF45) をそのまま用いた。レセプター溶液は、マクロゴール 400 と生理食塩水の混合溶媒 (混合比; マクロゴール 400 / 生理食塩水 = 6 : 4) を用いた。フランチセルに 2 種類の摘出皮膚の表面をドナー側にして装着し、ドナー溶液 1 mL 及びレセプター溶液 1.9 mL を満たした。ドナー (カソード) 側に塩化銀電極、レセプター (アノード) 側に銀電極を液に十分接触するように挿入し、直流電圧電流発生器により 0 又は 3 V を 100 分間通電した。通電開始後、20、40、60、80 及び 100 分経過時にレセプター側のサンプリング口からレセプター液 1 mL を採取し、新しいレセプター液 1 mL を補充した。採取したレセプター液中のインドメタシン濃度を HPLC 法で測定した。なお、乳頭 (0.196 cm²) を含む皮膚には、乳頭以外の皮膚 (0.589 cm²) を含むため、全透過面積 (0.785 cm²) を基準にして、乳頭部位だけの透過量に補正した。

【0037】

インドメタシンの累積透過量の経時変化及び 100 分経過後の増加比率を表 1 に示した。通常皮膚におけるインドメタシンの透過性は、通電 (3 V) した場合でも約 2 倍の増加であるのに対し、乳頭からのインドメタシンの透過性は、無通電の場合約 10 倍通常皮膚より増加し、通電 (3 V) した場合、通常皮膚より約 1.7 倍増加した。

【0038】

【表 1】

インドメタシン透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) 及び増加比率一覧表

皮膚	状態	時間 (分)					通常皮膚無通電に対する 100分後の透過量の増加比率
		20	40	60	80	100	
通常皮膚	無通電	0.33	0.45	0.77	1.27	1.37	1.84
	通電	0.57	0.78	1.38	2.03	2.52	
乳頭皮膚	無通電	ND	ND	2.91	8.69	13.95	10.18
	通電	2.85	7.27	9.07	10.42	23.65	17.26

【0039】

実施例 2

シクロfosファミドを含有する溶液を用い、イオントフォレシスによるビーグル犬摘出皮膚を介した透過実験 (in vitro) を行った。

摘出皮膚はビーグル犬 (雌、3才) の腹部を脱毛処理した後、乳頭を含む皮膚及び乳頭を含まない皮膚を摘出して用いた。ドナー溶液は、シクロfosファミド 2.5 mM を含有する緩衝液 (133 mM NaCl を含む 25 mM HEPES 緩衝液、pH 3) を用いた。レセプター溶液は、133 mM NaCl を含む 25 mM HEPES 緩衝液 (pH 3) を用いた。

フランツセルに2種類の摘出皮膚の表面をドナー側にして装着し、ドナー溶液3 mL及びレセプター溶液3 mLを満たした。ドナー（アノード）側及びレセプター（カソード）側電極にアルミニウム箔を装着し、電極を液に十分接触するように挿入し、直流電圧電流発生器により0又は0.1 mA/cm²で180分間通電した。通電開始後、30、60、90、120、150及び180分経過時にレセプター側のサンプリング口からレセプター液1 mLを採取し、新しいレセプター液1 mLを補充した。採取したレセプター液中のシクロフォスファミド濃度をHPLC法で測定した。なお、乳頭（0.629 cm²）を含む皮膚には、乳頭以外の皮膚（2.511 cm²）を含むため、全透過面積（3.14 cm²）を基準にして、乳頭部位だけの透過量に補正した。

【0040】

シクロフォスファミドの累積透過量の経時変化及び180分後の増加比率を表2に示した。通常皮膚におけるシクロフォスファミドの透過性は、通電（0.1 mA/cm²）した場合でもほとんど変化しなかった。さらに、乳頭からの透過性も通常皮膚と比較して向上しなかった。それにもかかわらず、乳頭から通電（0.1 mA/cm²）した場合の透過性は、通常皮膚より7.1倍増加した。

【0041】

【表 2】

シクロフオスファミド透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)及び増加比率一覧表

皮膚	状態	時間(分)							通常皮膚無通電に対する 180分後の透過量の増加比 率
		0	30	60	90	120	150	180	
通常皮膚	無通電	0.0	13.3	14.4	15.0	15.5	17.2	17.4	
	通電	0.0	13.4	13.9	13.7	16.2	16.3	16.2	
乳頭皮膚	無通電	0.0	24.9	2.0	6.9	20.2	1.4	6.9	0.4
	通電	0.0	34.3	123.2	125.3	121.4	120.4	123.1	7.1

【 0 0 4 2 】

実施例 3

5 - フルオロウラシルを含有する溶液を用い、イオントフォレシスによるビーグル犬摘出皮膚を介した透過実験 (*in vitro*) を行った。

摘出皮膚はビーグル犬(雌、3才)の腹部を脱毛処理した後、乳頭を含む皮膚及び乳頭

10

20

30

40

50

を含まない皮膚を摘出して用いた。ドナー溶液は、5 - フルオロウラシル 1 % を含有する緩衝液 (133 mM NaCl を含む 25 mM HEPES 緩衝液、pH 8.5) を用いた。レセプター溶液は、生理食塩水を用いた。

フランツセルに2種類の摘出皮膚の表面をドナー側にして装着し、ドナー溶液 1 mL 及びレセプター溶液 19 mL を満たした。ドナー (カソード) 側及びレセプター (アノード) 側電極にアルミニウム箔を装着し、電極を液に十分接触するように挿入し、直流電圧電流発生器により 0 又は 3 V を 360 分間通電した。通電開始後、60、120、180、240、300 及び 360 分経過時にレセプター側のサンプリング口からレセプター液 1 mL を採取し、新しいレセプター液 1 mL を補充した。採取したレセプター液中の 5 - フルオロウラシル濃度を HPLC 法で測定した。なお、乳頭 (0.385 cm²) を含む皮膚には、乳頭以外の皮膚 (0.4 cm²) を含むため、全透過面積 (0.785 cm²) を基準にして、乳頭部位だけの透過量に補正した。

【 0 0 4 3 】

【表3】

5-フルオロウラシル透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)及び増加比率一覧表

皮膚	状態	時間(分)						通常皮膚無通電に対する 360分後の透過量の増加比 率
		60	120	180	240	300	360	
通常皮膚	無通電	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	
	通電	1.3	11.7	44.4	121.5	264.9	480.3	3430.7
乳頭皮膚	無通電	0.0	0.2	0.7	1.6	3.0	5.6	39.7
	通電	17.6	151.7	383.3	676.3	1032.3	1391.3	9937.8

【0044】

5-フルオロウラシルの累積透過量の経時変化及び360分後の増加比率を表3に示した。通常皮膚における5-フルオロウラシルの透過性は、通電(3V)した場合約3000倍に増加した。一方、乳頭からの5-フルオロウラシルの透過性は、無通電の約40倍通常皮膚より増加し、通電(3V)した場合、通常皮膚より約10000倍増加した。

【0045】

10

20

30

40

50

実施例 4

ポリビニルアルコール（部分けん化物）1 gを生理食塩水40 g中に添加し、50 に過熱して溶解させた。室温まで冷却後、エデト酸ナトリウム0.1 g及び酒石酸1.3 gを添加して溶解させた後、濃グリセリン20 gを加えて水相とした。別に、カルメロースナトリウム3.5 g、ポリアクリル酸部分中和物（NP-700）5 g、ポリアクリル酸部分中和物（NP-800）5 g及びジヒドロキシアルミニウムアセテート0.2 gを、マクロゴール400 20 gに添加し、均一に懸濁させ油相とした。水相中に油相を添加し、さらに生理食塩水を添加し、全量100 gとした。この混合物を練合機で均一に練合し、展延機で厚さ1 mmに展延し、表4の組成のパッドを調製した。

【0046】

【表4】

成分	含有量 (g)
ポリビニルアルコール（部分けん化物）	1
エデト酸ナトリウム	0.1
濃グリセリン	20
カルメロースナトリウム	3.5
ポリアクリル酸部分中和物 (NP-700)	5
ポリアクリル酸部分中和物 (NP-800)	5
酒石酸	1.3
ジヒドロキシアルミニウムアセテート	0.2
マクロゴール400	20
生理食塩水	適量
全量	100

【0047】

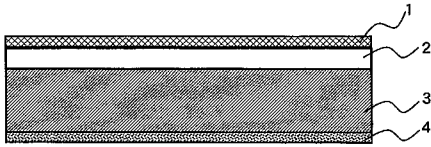
表4の油相中にインドメタシン1 gを溶解させ、インドメタシンを含有するパッドを製作し、これにアルミニウム電極を貼り合わせて図3の円形状のドナーを得た。一方、表4のパッド（インドメタシンを含まない）にアルミニウム電極を張り合わせて図3の形状のレセプターを得た。

10

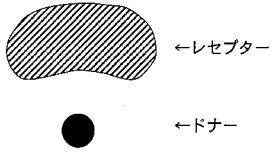
20

30

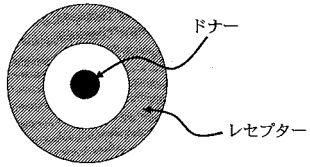
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

(74)代理人 100117156

弁理士 村田 正樹

(74)代理人 100111028

弁理士 山本 博人

(74)代理人 100101317

弁理士 的場 ひろみ

(72)発明者 稲木 敏男

静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内

(72)発明者 金箱 眞

静岡県富士市大野新田 3 3 2 - 1 興和株式会社富士研究所内

(72)発明者 寺田 弘

徳島県徳島市名東町 1 丁目 1 1 6 - 4

(72)発明者 牧野 公子

東京都文京区根津 1 丁目 1 8 番 1 3 - 9 0 2 号

(72)発明者 戸井 雅和

東京都文京区千石 1 - 1 6 - 7 - 4 0 1

審査官 井上 典之

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 4 / 0 6 0 3 2 2 (W O , A 2)

国際公開第 9 8 / 3 5 7 2 2 (W O , A 1)

特開 2 0 0 4 - 3 0 0 1 4 7 (J P , A)

国際公開第 2 0 0 4 / 1 0 5 7 8 2 (W O , A 2)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 9/00 ~ 9/72

A61K 47/00 ~ 47/48

A61K 31/00 ~ 33/44

A61N 1/04 ~ 1/40

CAplus(STN)

MEDLINE(STN)