



<p>(51) 国際特許分類6 A61K 9/14, 47/38</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO97/31626</p> <p>(43) 国際公開日 1997年9月4日(04.09.97)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00541</p> <p>(22) 国際出願日 1997年2月26日(26.02.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/39553 1996年2月27日(27.02.96) JP 特願平8/41079 1996年2月28日(28.02.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 帝人株式会社(TEIJIN LIMITED)[JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 土肥雅彦(DOHI, Masahiko)[JP/JP] 西部義久(NISHIBE, Yoshihisa)[JP/JP] 藤井隆雄(FUJII, Takao)[JP/JP] 〒191 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 Tokyo, (JP) 牧野悠治(MAKINO, Yuji)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 弁理士 前田純博(MAEDA, Sumihiro) 〒100 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産部内 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: POWDERY COMPOSITION FOR NASAL ADMINISTRATION</p> <p>(54)発明の名称 粉末状経鼻投与組成物</p> <p>(57) Abstract A powdery composition for nasal administration wherein: (1) the composition comprises (i) a medicament, (ii) a water-absorbent, gel-forming base such as hydroxypropylcellulose or hydroxypropylmethylcellulose, and (iii) a water-absorbent, sparingly water-soluble base such as crystalline cellulose or α-cellulose; (2) the amount of the water-absorbent, gel-forming base is about 5 to 40 % by weight of the sum of the amounts of the water-absorbent, gel-forming base and the water-absorbent, sparingly water-soluble base; and (3) the medicament is unevenly dispersed in the water-absorbent, sparingly water-soluble base rather than in the water-absorbent, gel-forming base. The composition is advantageous in that an excellent absorption via the nasal cavity can be offered even in the case of a highly water-soluble medicament, a highly liposoluble medicament, and a high-molecular weight peptide or protein medicament and the maximum blood level is much larger than that for the conventional compositions for nasal administration.</p>		

(57) 要約

(1) ① 薬物と、

② 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の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、

③ 結晶セルロース、 α -セルロース等の水吸収性でかつ水難溶性の基剤を含み、

(2) 水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、水吸収性でかつゲル形成性の基剤と水吸収性でかつ水難溶性の基剤の量の和の約5~40重量%で、

(3) 薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散していることを特徴とする粉末状経鼻投与組成物に関し、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についても、鼻腔からの吸収性に優れ、最高血中濃度が従来の経鼻投与組成物よりも著しく増加された、粉末状経鼻投与組成物が提供される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア共和国
BB	バルバドス	GA	ガボン	MC	モナコ	SK	スロバキア共和国
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BJ	ベナン	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TD	チャド
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	VI	ベトナム	TG	トーゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MN	モンゴル	TR	トルコ
CG	コンゴ	JP	日本	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	KE	ケニア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KR	朝鮮民主主義人民共和国	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CO	コロンビア	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	VN	ベトナム
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル		
				RO	ルーマニア		

明細書

粉末状経鼻投与組成物

5 技術分野

本発明は、経鼻粘膜からの薬物の吸収性が改善された粉末状経鼻投与用組成物に関する。更に詳しくは、特定の種類及び組成の基剤を用い、その基剤中の主薬の存在状態を特定することにより、高い最高血中濃度を示すことのできる粉末状経鼻投与組成物に関する。

10

背景技術

例えば消炎ステロイド薬等の非ペプチド・蛋白質性薬物においては、1. 作用部位として鼻粘膜局所も対象になり得ること、2. 速効性が望まれること、3. 経口投与による吸収率が低いものがあること等の理由で、経鼻投与剤の開発が望まれている。

また、ペプチド・蛋白質性薬物の多くは、経口投与されても胃腸管内の蛋白質分解酵素により分解される等の理由で容易に体内吸収されない。そこで、これらの薬物を治療に使用するためには、注射により投与せざるを得ないことが多い。しかし注射は、苦痛、通院の必要性等により患者に負担をかけている。従って、経鼻投与剤のような注射に代る非侵襲的な投与方法の開発が望まれている。

経鼻投与は、薬物を鼻粘膜を通して循環血流に移行させる投与方法である。この経鼻投与は、例えば経皮投与、経眼投与、経直腸投与、経肺投与等とともに、非注射型の投与方法として精力的に研究されている。非注射型の投与方法のなかでも経鼻投与は投与もし易い。しかも鼻粘膜は皮膚、眼粘膜、直腸粘膜等と比較して血管系が発達しているので、非注射型の投与方法のなかでも経鼻投与は薬物

の吸収性に優れていると考えられる。そこで、一部の薬物については経鼻投与製剤として実用化されているものもある。また、経口投与に比べ血中への薬物の移行が速いので、経鼻投与によって注射投与並の即効性を期待することもできる。しかしながら、薬物の鼻粘
5 膜からの吸収性は、脂溶性等の薬物の物理的性質及び分子量等に依存する。一般的に、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、及び分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物等においては、それらの吸収性の低いことが指摘されている。そこで、これらの薬物の鼻粘膜からの吸収性を向上するための工夫が提案されている。

10 例えば、鈴木ら（特公昭60-34925号公報）は、セルロースエーテルと薬物とからなる持続性鼻腔用製剤について報告している。

同公報の持続性鼻腔用製剤は、鼻粘膜に粘着し、徐々に長時間薬物を放出することを目的とした製剤であり、薬物を鼻粘膜から吸収
15 させてその有効量を持続的に放出させたりすることが一応可能である。しかしながら、同公報の持続性鼻腔用製剤では、薬物の徐放に主眼が置かれているため、薬物の吸収を促進させるという機能が、必ずしも十分に備わっていないと考えられる。そして、具体的に好ましい薬物として例示されているものは、消炎ステロイド薬、鎮痛
20 消炎薬、抗ヒスタミン薬および抗アレルギー作用を有する薬物等、全身血への吸収性よりもむしろ、局所での薬物濃度の維持が重要な薬物である。

従って同公報の持続性鼻腔用製剤では、水溶性の高い薬物や脂溶性の高い薬物、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物について、
25 高い経鼻吸収率は認められにくいと思われる。そこで、これらの薬物を治療効果、治療効率の点から有効利用できる鼻粘膜投与用組成物の開発が強く望まれている。

また Nolte ら (Hormone Metabolic Research Vol. 22, 170-174, 1991)、Bruice ら (Diabetic Medicine Vol. 8, 366-370, 1991) は、グリコール酸ナトリウムもしくはタウロフシジン酸ナトリウムの吸収促進剤を含有させたインシュリン経鼻投与製剤について報告
5 している。しかし、これらの吸収促進剤は鼻粘膜への刺激性が問題になっており、実用化には至っていない。

一方、鈴木ら (特公昭 62-42888 号公報) は、ポリペプチド類と水吸収性でかつ水難溶性の基剤とからなる鼻粘膜からの吸収性に優れた粉末状経鼻投与組成物について報告している。そして、
10 かかる組成物が吸収促進剤を使用しなくとも、ポリペプチド類を経鼻吸収させることができることを報告している。

しかしながら同公報の組成物の場合でも、ポリペプチド類の経鼻吸収率 (経鼻投与後の血中濃度・時間曲線下面積 (AUC)) は未だ注射投与後のその 10~20% を越えることはない。例えば、
15 同公報の実施例 4 によると、家兎へのインスリン 10 単位投与時の最高血中濃度は $200 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以下と同単位の注射投与の 20% 程度であり、またその AUC から求めた吸収率は 10% 以下と推定される。

さらに同公報には、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に水吸収性でかつ水易溶性の基剤を、水吸収性でかつ水難溶性の基剤に対して 0
20 1~60 重量%、特に好ましくは 1~50 重量% の割合で併用することが記載されている。

しかしながら、そのような併用の目的ないし効果としては、水吸収性でかつ水難溶性の基剤単独に比べての徐放効果 (徐放性ないし
25 持続性) のみしか記載されていない。

さらに、同公報には、ポリペプチド類に替えて非ペプチド・蛋白質性薬物を用いることについては全く記載されていない。

またさらに、同公報は、結晶セルロースを初めとする多数の水吸
収性でかつ水難溶性の基剤やヒドロキシプロピルセルロースを初め
とする多数の水吸収性でかつ水易溶性の基剤を例示している。しか
しながら、これらの基剤のうち特定の種類、組成および粒度の基
5 剤の組み合わせが、ペプチド・蛋白質性薬物および非ペプチド・蛋
白質性薬物について、優れた最高血中濃度を示す粉末状経鼻投与組
成物を提供できることについては全く記載していない。

一般的に、ペプチド・蛋白質性薬物は高価である。また、吸収率
が低いと血中濃度のバラツキが大きいことになり期待された治療効
10 果が安定して得られないことが多い。従って、より吸収率の高いペ
プチド・蛋白質性薬物の経鼻投与用組成物の提供が求められている。
また、安全でかつ、より吸収率の高い経鼻投与用組成物の提供が強
く求められている。またさらに、より高い最高血中濃度を提供でき
る経鼻投与用組成物の提供が求められている。このことは非ペプチ
15 ド・蛋白質性薬物でも同様である。

すなわち本発明の目的は、薬物の吸収性に優れた経鼻投与組成物
を提供することにある。

また本発明の目的は、薬物の吸収性、なかでもより高い最高血中
濃度を示す経鼻投与組成物を提供することにある。

20 さらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物や、
分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についてもその吸収性に優
れた、なかでもより高い最高血中濃度を示す経鼻投与組成物を提供
することにある。

またさらに本発明の目的は、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬
25 物以外の薬物や、非ペプチド・蛋白質性薬物などのもともと良好な
経鼻吸収性を示す薬物についてもその吸収性のより優れた、なかで
もより高い最高血中濃度を示す経鼻投与組成物を提供することにあ

る。

さらに本発明の目的は、これらの経鼻投与組成物において、安全な経鼻投与組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、特定の
5 種類及び組成の基剤を用い、その基剤中の主薬の存在状態を特定することにより、鼻粘膜からの吸収性の低かった薬物及び非ペプチド・蛋白質性薬物についても、その吸収性に優れた新規な粉末状経鼻投与組成物を提供できること、特に著しく高い最高血中濃度が得られる新規な粉末状経鼻投与組成物を提供できることを見出して、
10 本発明に到達したものである。

図面の簡単な説明

図1は、本発明の吸収性が改善された粉末状経鼻投与組成物（実施例66：-○-と、比較例の粉末状経鼻投与組成物（比較例58
15 ~60：各々、-□-、-△-、-×-を家兎に投与した場合のFITC-dextran濃度（ng/ml）を示している。

発明の開示

本発明は

- 20 (1) ① 薬物と、
- ② 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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種または2種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、
- 25 ③ 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルポリピロリドン、キチン、およびキトサンから

なる群から選ばれる1種または2種以上の水吸収性でかつ水難溶性の基剤を含み、

(2) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の約5～40重量%で、

(3) 該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散していることを特徴とする粉末状経鼻投与組成物である。

10 発明を実施するための最良の形態

本発明の薬物としては、例えば非ペプチド・蛋白質性薬物およびペプチド・蛋白質性薬物を好ましいものとして挙げることができる。

本発明の非ペプチド・蛋白質性薬物としては、幅広く非ペプチド・蛋白質性薬物について利用可能である。その具体例としては、
15 消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬、鎮痛消炎薬、鎮静剤、鬱病治療薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈薬、高血圧薬、抗不安薬、向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、
20 筋弛緩薬、および抗リウマチ薬等を挙げることができる。非ペプチド・蛋白質性薬物としては、これらからなる群より選ばれる1種または2種以上のものを用いることができる。なかでも、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、および鎮痛薬からなる群より選ばれる1種または2種以上のものを好ましいものとして
25 挙げることができる。

そのような非ペプチド・蛋白質性薬物として詳しくは、例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタ

ゾン、ベタメタゾン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、モメタゾン、フルオコルチン、ブデソニド、サルブタモール、サルメテロールなどの消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬；アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノピリン、スルピリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、アルクロフェナック、ジクロフェナック、インドメタシンなどの鎮痛消炎薬；スコポラミンなどの鎮静剤；イミプラミンなどの鬱病治療薬；クロモグリク酸ナトリウム、リン酸コデイン、塩酸イソプロテレノール等の鎮咳去痰薬；ジフェンヒドラミン、トリプロリジン、イソチペンジル、クロルフェニラミン等の抗ヒスタミン薬；アンレキサノクス、アゼラスチン、オザクレル、トラニラスト、ケトチフェン等の抗アレルギー薬；オンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミド、シサプリド、ドンペリドン等の制吐薬；プロチゾラム、メラトニン等の催眠導入薬；シアノコバラミン、メコバラミン等のビタミン剤；エストラジオール、エストリオール、プロゲステロン、テストステロン等の性ステロイドホルモン薬；タモキシフェン、テガフル等の抗腫瘍薬；プロプラノロール、アテノロール等の抗不整脈薬；ニカルジピン等の高血圧薬；ジアゼパム等の抗不安薬；ニトラゼパム等の向精神薬；シメチジン、ラニチジン等の抗潰瘍薬；ドパミン等の強心薬；モルヒネ、ブプレノルフィン等の鎮痛薬；オキシトロピウム、オザクレル等の気管支拡張薬；マジンドール等の肥満治療薬；ベラプロスト、カルバシクリン等の血小板凝集抑制薬；アカルボース、ソルビニール等の糖尿病薬；ピナベリウム、イナベリゾン等の筋弛緩薬；アクタリット、プラトニン等の抗リウマチ薬等からなる群より選ばれる1種または2種以上の非ペプチド・蛋白質性薬物を挙げる事ができる。

また本発明のペプチド・蛋白質性薬物としては、その分子量が3

0, 000以内であるものが好ましい。分子量30, 000以内のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えば黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バゾプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、インターロイキン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、及びアンギオテンシン類等を挙げることができる。本発明のペプチド・蛋白質性薬物としては、これら具体例からなる群から選ばれる1種または2種以上のものを用いることができる。

本発明の水吸収性でかつゲル形成性の基剤は、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種または2種以上の基剤である。

これらのなかでも本発明の水吸収性でかつゲル形成性の基剤としては、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、メチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種または2種以上のものが好ましく、なかでも特にヒドロキシプロピルセルロースを好ましいものとしてあげることができる。

またヒドロキシプロピルセルロースは、その2%水溶液の粘度が

150～4,000 cpsであるのが好ましい。ここでいう粘度とは、動粘度のことであり、キャノンーフエンスケ、キャノンーフエンスケ不透明液用、ウベローデ、オストワルドなどの粘度計により測定される。なかでもウベローデ粘度計による測定が精度が高く好ましい。本明細書に記載の粘度値は、37℃の環境下において、柴田科学機械工学社製のウベローデ粘度計により求めたものである。ヒドロキシプロピルセルロースにはこれより低粘度のものもあるが、150 cpsよりも低粘度のものを使用した場合には、本発明の最高血中濃度の上昇効果が必ずしも十分でないことがある。

10 本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤は、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルポリピロリドン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれる1種または2種以上の基剤である。

15 これらのなかでも本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤としては、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルポリピロリドン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれる1種または2種以上のものが好ましく、なかでも特に結晶セルロースを好ましいものとしてあげることができる。

20 水吸収性でかつゲル形成性の基剤と水吸収性でかつ水難溶性の基剤の好ましい組み合わせとしては、上記のようなそれぞれの好適例同志の組み合わせが挙げられ、特に好ましい組み合わせとしては水吸収性でかつゲル形成性の基剤としてのヒドロキシプロピルセルロースと水吸収性でかつ水難溶性の基剤としての結晶セルロースを挙げることができる。

本発明で使用される水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量は、水

吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和の約5～40重量%である。

水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量は本発明の薬物の種類にも依存する。薬物が非ペプチド・蛋白質性薬物の場合には約20～40重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であり好ましい。

また本発明の薬物がペプチド・蛋白質性薬物の場合に、さらに分子量に依存して水吸収性でかつゲル形成性の基剤の好適な量は細分される。ペプチド・蛋白質性薬物の分子量が500以上～1,500未満の場合には水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が約5～30重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であるので好ましく、特に好ましくは20～30重量%である。また、ペプチド・蛋白質性薬物の分子量が1,500以上～30,000以内の場合には水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が約5～20重量%である場合に最高血中濃度の上昇効果が顕著であるので好ましく、特に好ましくは10～20重量%である。

分子量が500以上～1,500未満のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えばバソプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、およびブラジキニン誘導体類等を挙げる事ができる。また分子量1,500以上～30,000以内のペプチド・蛋白質性薬物としては、例えばカルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激

因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類等を挙げることができる。

本発明の粉末状経鼻投与組成物においては、薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態であるという特徴を有する。

薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態とは、例えば、基剤の配合比率に応じて薬物が基剤に付着している状態をいう。なかでも、薬物の70重量%以上が両基剤にそれらの配合比率に応じて付着している状態を好ましいものとして挙げることができる。特に好ましくは、薬物の80重量%以上が両基剤にそれらの配合比率に応じて付着している状態を好ましいものとして挙げることができる。例えば、薬物の70重量%以上が両基剤にそれらの配合比率に応じて付着している状態においては、その際に水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が両基剤の量の和の40重量%である場合には、薬物の42重量%は水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着し、また薬物の28重量%は水吸収性でかつゲル形成性の基剤に付着し、残りの30重量%の薬物は組成物中に均一に分散している状態をいう。

またさらに本発明でいう、薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態とは、両基剤の配合比率に応じて薬物が両基剤に付着するよりも、薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤の方に多く付着している状態をもいう。なかでも、薬物の60重量%以上が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着している状態を好ましいものとして挙げることができる。特に好ましくは、薬物の70重量%以上、なかでも特に80重量%以上、が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着している

状態を好ましいものとして挙げるができる。これらの場合、残りの薬物である30重量%未満または20重量%未満の薬物は、薬物単独および/または薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤に付着した状態で組成物中に均一に分散している。

- 5 本発明において、薬物が基剤に付着するとは、薬物が基剤の表面に付着して存在する状態、薬物の一部が基剤中に存在しその他の部分が基剤表面に存在する状態、または薬物全体が基剤中に存在する状態をいう。

上記のような主薬が基剤中に特定に偏在して分散している状態を有する本発明の組成物は、例えば、以下1～3の製造方法によって製造される。

1. その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10～350 μ mの範囲にある水吸収性でかつ水難溶性の基剤に薬物を機械的に混合する。次いで、この混合物に、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10～350 μ mの範囲にある水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合する。

2. 水吸収性でかつ水難溶性の基剤に薬物を凍結乾燥により付着させて、薬物を付着した基剤を得る。

凍結乾燥には、薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤とを水溶液中に溶解もしくは分散させたものを用いることができる。次いで、得られた基剤を、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10～350 μ mとなるように粉碎、篩過して粉状物を得る。その後、この粉状物に、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10～350 μ mの範囲にある水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合する。もしくは

3. その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10～350 μ mの範囲にある水吸収性でかつ水難溶性の基剤、その90重量%以上

の粒子の平均粒子径が10～350 μ mの範囲にある水吸収性でかつゲル形成性の基剤および薬物を同時に機械的に混合する。

上記の製造方法のうち、第1の製造方法と第2の製造方法の場合には、薬物が水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態とすることが容易であるので好ましい。例えば、第1の製造方法で薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤を混合する際には強く混合し、次いで水吸収性でかつゲル形成性の基剤と混合する際には弱く混合することができる。第2の製造方法の水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合する際には、強くもしくは弱く混合することができる。

第1の製造方法では薬物の60重量%以上は水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着した形で分散し、また第2の製造方法では薬物の80重量%以上は水吸収性でかつ水難溶性の基剤に付着した状態で分散し、水吸収性でかつゲル形成性の基剤は全体的に均一に分散した状態となる。

また第3の製造方法の場合には、薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とにそれらの配合比率に応じて均一に分散している状態とすることが容易であるので好ましい。この製造方法では、薬物と両基剤を同時に混合する際に強く混合することができる。例えば、薬物の80重量%以上が両基剤の配合比率に応じて均一に分散され、その際に水吸収性でかつ水難溶性の基剤の量が両基剤の量の和の60重量%である場合には、薬物の48重量%以上は水吸収性でかつ水難溶性基剤に付着した状態で分散し、両基剤に付着しなかった薬物は均一に分散した状態となる。

この場合、上記の薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態に比べると、水吸収性でかつゲル形成性の基剤に付着する薬物の量が多少多いため、本発明の効果が少し低下する場

合がある。

薬物が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態の本発明の組成物の他の製造方法として、薬物が脂溶性の場合、薬物と水吸収性でかつ水難溶性の基剤とをエタノールなどの有機溶媒中で溶解、分散させ、その有機溶媒を蒸発、乾固させることにより得られた粉体を10～350 μ mの平均粒子径に整粒した後、水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に強くもしくは弱く混合する方法も用いることができる。

なお、第3の製造方法を実施する場合には、薬物、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤とを水溶液中に溶解もしくは分散させ凍結乾燥後粉碎し、得られた粉状体を用いることにより目的とする組成物を得ることもできる。

なお、上記の第1の製造方法と第3の製造方法の場合には、あらかじめ薬物もその90重量%以上の粒子の粒子径を10～350 μ mとしておくことが望ましい。

ここでいう薬物が偏在した状態とは、以下のような方法により確認できる。

すなわち薬物、水吸収性でかつ水難溶性の基剤、水吸収性でかつゲル形成性の基剤を、それぞれ異なる色に食品添加用色素等の色素や、フルオレセインなどの蛍光を有する物質により着色する方法などにより確認できる。

例えば、薬物が白い粉末の場合、水吸収性でかつ水難溶性の基剤を青色1号のような色素により着色し、一方水吸収性でかつゲル形成性の基剤を、水吸収性でかつ水難溶性の基剤を着色した色とは異なる色素、例えば上記のように青色1号で着色した場合は赤色3号や黄色4号、で着色することにより、それぞれ目視による主薬、基剤の分別が可能になる。色

素の着色の方法としては、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の場合、各色素の水溶液中に該基剤を浸潤させ、攪拌放置後濾過もしくは溶媒を蒸発乾固させることにより着色する方法や、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の場合、エタノールなどの有機溶媒中に色素を溶解させ、その溶液中に該基剤を添加し、溶媒を蒸発乾固させることにより着色し、得られたフィルム状の該基剤を適当な粒度に粉碎する方法などがある。

例えば、水吸収性でかつ水難溶性の基剤を青色1号で着色し、水吸収性でかつゲル形成性の基剤を赤色3号で着色し、本文記載の製造法1に従い、白い粉末状の主薬と本発明の組成物を調製し、得られた組成物を微量スライドガラス上にとり、100～1,000倍、例えば500倍のレンズを備えた顕微鏡下で観察することにより、白い主薬が、ほとんど青く着色した水吸収性でかつ水難溶性の基剤に吸着し、赤色に着色した水吸収性でかつゲル形成性の基剤への吸着が少なく、主薬が水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して吸着していることが確認される。

また第2の製造方法及び第3の製造方法の凍結乾燥させる方法では、薬物が基剤中に包含された状態で組成物を得ることができる。

なお本発明の組成物を製造する際、薬物を基剤と凍結乾燥させる製法以外の場合には、薬物もあらかじめ、その90重量%以上の粒子の粒子径を10～350 μ mとしておくことが望ましい。

ここで、本発明の組成物を製造する際の機械的混合とは、例えば容器回転型の混合機であるV型混合機、クロスロータリーミキサー、二重円錐型混合機等、及び容器固定型の混合機である、万能混合機、リボンミキサー、自動乳鉢、ボールミル等やその他の混合機であるハイスピードミキサー、パワーフルオートミキサー等のほか、乳鉢

による手動の押しつけ混合をも含む。

また混合の際に強く混合するとは、乳鉢による手動混合や、容器固定型の万能混合機、リボンミキサー、自動乳鉢、ボールミル等による混合、及びハイスピードミキサー、パワフルオートミキサー等
5 による混合をいい、この混合により主に薬物は基剤に付着しながら均一に混合される。また弱く混合するとは、容器回転型のV型混合機、クロスロータリーミキサー、二重円錐型混合機、ボールを使用しないボールミル等による混合を示し、主に薬物は基剤と独立に、均一に分散混合される。

10 また、本発明の粉末状経鼻投与組成物は、上記1～3の製造法の他、基剤の粒子径を特定することによっても調製できる。例えば、
①水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径が10 μ m～350 μ mの範囲で、②水吸収性でかつゲル形成性の基剤90重量%以上の粒子の平均粒子径が10 μ m～105 μ
15 mの範囲で、かつ③水吸収性でかつ水難溶性の基剤の平均粒子径を、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の平均粒子径より大きくすることにより調製される。

なかでも、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径を10～250 μ m、かつ水吸収性でかつゲル形成
20 性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径を10～105 μ mとした場合には、最高血中濃度の増加を得ることができるので好ましい。さらに、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径を10～250 μ m、かつ水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径を10～65 μ m
25 とした場合には、さらなる最高血中濃度の増加を得ることができるので好ましい。なお、これらのいずれの場合においても、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の平均粒子径が、該水吸収性でかつゲル形成

性の基剤の平均粒子径より大きい。

ここで、例えば、基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径が100～250 μ mの範囲にあるということは、試験篩い器を用い、手動もしくは機械により振動を与え、粉を分級することにより特定され、目の開きが250 μ mの篩いを通過し、10 μ mの篩いを通過しなかったものをいう。この際、振動を与える間、各篩い上の粉体の重量を秤量し、その重量の変動が0.1%以下になった時点振動の終点とし、粉体の分級が完了した時点である。

また、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の平均粒子径が、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の平均粒子径より大きいとは、両基剤の平均粒子径がそれぞれ上記の数値範囲内にある場合でも、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の平均粒子径の数値の方が水吸収性でかつゲル形成性の基剤の平均粒子径の数値より大きいことをいう。

このように、水吸収性でかつ水難溶性の基剤の平均粒子径が、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の平均粒子径より大きくすることにより調製された場合の本発明の粉末状経鼻投与組成物は、主薬と水吸収性でかつ水難溶性の基剤及び水吸収性でかつゲル形成性の基剤を機械的に混合するなどの当業者の者にとっては一般的な粉末状製剤の製造法によって調製することができる。

さらには上述の1～3の製造法により調製することにより、より高い効果を得ることができるので好ましい。

なお、本発明の水吸収性でかつ水難溶性の基剤及び水吸収性でかつゲル形成性の基剤としては、本発明の目的に反しない限り、前記特定の性質を有し特定の種類の基剤からなる、例えばスターチ、結晶セルロース等の経鼻投与用粉状組成物に用いることのできる基剤として公知の、ミクロスフェアを使用することができ、その場合にはその粒子の粒径として上記数値範囲のものを使用するのが好まし

い。

なお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
5 同量から20倍量、より好ましくは同量から10倍量である。

また本発明の組成物の薬物と、基剤（水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和）の量は、鼻腔に適用できる粉の量に限界があるため、薬物の治療必要量に依存してくるので一概に限定できないが、薬物1重量に対し、同量以上が好
10 ましく、特に好ましくは薬物1重量に対し5重量以上、さらに好ましくは10重量以上である。

また、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滑沢剤、結合剤、希釈剤、着色剤、保存剤、防腐剤、矯臭剤等を添加してもよい。滑沢剤
15 としては、例えばタルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス等が；結合剤としては、例えばデンプン、デキストリン等が；希釈剤としては、例えばデンプン、乳糖等が；着色剤としては、例えば赤色2号等が；保存剤としては、アスコルビン酸等が；防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類等が；矯臭剤としては、
20 例えばメントール等が挙げられる。

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。そのような形態としては、本発明を投与単位ごとに充填したカプセル剤があり、これを適当な投与器により鼻腔内に噴霧する。また、投与単位量の本発明の組成物もしくは複数回分の投
25 与単位量の本発明の組成物を、適当な容器に収納し、投与操作時に投与単位量の本発明の組成物を、単回投与もしくは分割投与してもよい。

産業上の利用可能性

かくして本発明により、水溶性の高い薬物、脂溶性の高い薬物、分子量の大きいペプチド・蛋白質性薬物についても、鼻腔からの吸収性に優れ、最高血中濃度が従来の経鼻投与組成物よりも著しく増加された、粉末状経鼻投与組成物が提供される。

このような本発明の粉末状経鼻投与組成物により、高価なペプチド・蛋白質性薬物だけでなく非ペプチド・蛋白質性薬物についても、従来と同様の使用量でも、より著しく高い最高血中濃度を得ることが可能となる。従って、薬物の使用量を低減することができる。更に、血中濃度のバラツキを小さくして、所望の治療効果を安定して得ることができる。

さらに本発明の粉末状経鼻投与組成物は、従来の粉末状経鼻投与組成物と同様に薬物の吸収性（血中濃度の持続性）にも優れ、刺激性のある吸収促進剤などを特に用いる必要がなく安全で、所望の治療効果を安定して得られることが予想される。

従って、本発明は、非注射型の薬物の投与による薬物療法にとっても極めて高い意義があるものと考えられる。

実施例

以下に、実施例、比較例を挙げて本発明を詳述するが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

以下の実施例等において結晶セルロースを微結晶セルロースと表現し、CCと略記することがある。またヒドロキシプロピルセルロースをHPCと略記することがある。

25

[実施例 1～4 および比較例 1～5]

消炎ステロイドの一つであるプロピオン酸ベクロメタゾン（S I

COR社製) 10mgに、表1に記載した組成の基剤をそれぞれ150mgづつ乳鉢中で混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.16mgを加え、粉末組成物を調製した(実施例1~4、比較例1~5)。

- 5 このとき、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH 101)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を100~250 μ mとしたもの、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC-H)は、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を10~100 μ mとしたものをそれぞれ使用した。
- 10 これらの組成物を白色在来種雄性家兎(体重2.5~3.0kg)の鼻腔内に粉末投与器(帝人社製: パブライザー)にて組成物の投与量が、2mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中プロピオン酸ベクロメタゾンをRIA法により測定した。結果を表1に示す。
- 15 基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセルロースの割合が5~40重量%の場合に、0%(比較例1)よりも高い最高血中濃度を示し、さらに30~40%の場合(実施例3、4)により高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 1 各組成物投与後のプロピオン酸ベクロメタゾン血中濃度の時間変化
(pg/ml)

	CC	HPC	15分	30分	45分	60分	90分
実施例 1	95	5	100	140	120	90	40
実施例 2	80	20	100	160	140	100	50
実施例 3	70	30	105	160	180	120	60
実施例 4	60	40	105	160	200	140	80
比較例 1	100	0	95	130	100	60	20
比較例 2	50	50	80	100	120	80	40
比較例 3	40	60	70	90	90	70	40
比較例 4	20	80	35	40	30	15	10
比較例 5	0	100	20	25	25	20	15

注) 表中、CC、HPCは重量比を示す。(以下の表においても、特に断らない限り同じ)

- 5 また、実施例 1～4 により得られた組成物は、薬物が CC に基剤の比に応じて偏在して分散した状態であった。

[実施例 5～8 および比較例 6～10]

制吐薬の一つであるメトクロプラミド (SIGMA 社製) 100
 10 mg に、表 2 に記載した各種の基剤をそれぞれ 200 mg ずつボールミルにより混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.30 mg を加え、粉末組成物を調製した (実施例 5～8 および比較例 6～10)。このとき、微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101) は、その 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径
 15 を 50～350 μm としたものの、ヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) は、その 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径を 10～100 μm としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兔 (体重 2.5～3.0 kg) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パブライザー) にて組成物

の投与量が、 $3 \text{ mg} / \text{kg}$ となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中メトクロプラミド濃度 (ng / ml) をHPLC法により測定した。結果を表2に示す。基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセルロースの割合が5～40重量%の場合に、

5 0% (比較例6) よりも高い最高血中濃度を示し、さらに30～40%の場合 (実施例7、8) により高い最高血中濃度を示し、本発明の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

10 表 2 各組成物投与後のメトクロプラミド血中濃度の時間変化

	(ng/ml)						
	CC	HPC	30分	60分	90分	120分	240分
実施例 5	95	5	15	35	40	30	20
実施例 6	80	20	20	40	50	35	25
実施例 7	70	30	30	60	80	70	50
実施例 8	60	40	30	60	75	60	45
比較例 6	100	0	15	30	35	20	10
比較例 7	50	50	10	20	20	15	5
比較例 8	40	60	10	15	15	15	5
比較例 9	20	80	5	10	15	10	10
比較例 10	0	100	5	5	10	5	0

また、実施例5～8により得られた組成物は、薬物がCCに基剤の比に応じて偏在して分散した状態であった。

15

[実施例9～11および比較例11～15]

黄体形成ホルモンの一つである酢酸リュープロライド (Bachem社製) 10mgに、表3に記載した各種の基剤をそれぞれ200mgずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.2

1 mg を加え、粉末組成物を調製した（実施例 9 ~ 11 および比較例 11 ~ 15）。このとき、酢酸リュープロライドは凍結乾燥品を乳鉢で粉砕し、その 90 重量%以上の粒子の粒径を 10 ~ 150 μ m としたものを、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その 90 重量%以上の粒子の平均粒子径を 50 ~ 350 μ m としたものを、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その 90 重量%以上の粒子の平均粒子径を 10 ~ 100 μ m としたものをそれぞれ使用した。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎（体重 2.5 ~ 3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて組成物の投与量が、2.5 mg/kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中の酢酸リュープロライド濃度（ng/ml）を RIA 法により測定した。また対照例 1 として、酢酸リュープロライドの水溶液を同時に投与した。結果を表 3 に示す。

15 基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセルロースの割合が 5 ~ 30 重量%の場合に、0%（比較例 11）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに 20 ~ 30% の場合（実施例 10、11）により高い最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 3 各組成物投与後の酢酸リュープロライド血中濃度の時間変化

	CC	HPC	15 分	30 分	45 分	60 分	90 分	120 分	180 分
実施例 9	95	5	70	100	110	95	70	60	45
実施例 10	80	20	80	130	140	120	85	70	60
実施例 11	70	30	85	135	145	130	105	95	80
比較例 11	100	0	35	40	50	40	40	20	10
比較例 12	60	40	40	50	50	45	40	30	25
比較例 13	50	50	40	45	50	50	45	40	30
比較例 14	25	75	35	45	45	50	45	40	30
比較例 15	0	100	15	20	20	20	20	15	10
対照例 1	—	—	0	5	10	5	0	0	0

なお、上記の実施例 9～11 の組成で、微結晶性セルロースをそれぞれ 100 ml の精製水に加え、分散、溶解させ、凍結乾燥し、得られたものを乳鉢により粉碎し、その 90 重量%以上の粒子の平均粒子径 50～350 μm となるように分級し、ついでヒドロキシプロピルセルロースを添加しハイスピードミキサーにより混合し、滑沢剤を加え、粉末組成物を調製した。

10 得られた粉末組成物は、薬物が水可溶性かつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態であった。

また、これらの実施例 9～11 の各粉末組成物の場合には、いずれも投与後 45 分で 100 ng/ml 以上の極めて高い最高血中濃度であった。

15

[実施例 12～14 および比較例 16～21]

カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン (Bachem 社製) 0.10 mg に、表 4 に記載した各種の基剤をそれぞれ 150 m

- g づつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0.16 mg を加え、粉末組成物を調製した（実施例 12～14 および比較例 16～21）。このとき、サケカルシトニン は凍結乾燥品を乳鉢で粉砕し、その 90 重量% 以上の粒子の粒径を 10～150 μm としたものを、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH 101）は、その 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径を 50～350 μm としたものを、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径を 10～100 μm としたものをそれぞれ使用した。
- 10 これらの組成物を白色在来種雄性家兎（体重 2.5～3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて組成物の投与量が、0.6 mg/kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のサケカルシトニン濃度（pg/ml）をRIA法により測定した。また対照例 2 として、サケカルシトニンの
- 15 水溶液を同時に投与した。結果を表 4 に示す。基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセルロースの割合が 5～20 重量% の場合に、0%（比較例 16）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに 10～20% の場合（実施例 13、14）により高い最高血中濃度を示し、
- 20 実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 4 各組成物投与後のサケカルシトニン血中濃度の時間変化

	(pg/ml)								
	CC	HPC	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例12	95	5	25	50	45	35	25	15	5
実施例13	90	10	30	80	70	50	40	20	10
実施例14	80	20	30	70	75	65	55	35	20
比較例16	100	0	5	25	40	20	10	0	0
比較例17	70	30	5	20	15	15	5	5	0
比較例18	60	40	5	15	15	15	10	5	5
比較例19	50	50	0	5	10	10	5	5	5
比較例20	25	75	0	5	5	5	0	0	0
比較例21	0	100	0	5	5	5	0	0	0
対照例2	-	-	0	5	5	0	0	0	0

5 なお、上記の実施例12～14の組成で、薬物と微結晶セルロースをそれぞれ100mlの精製水に加え、分散、溶解させ、凍結乾燥し、得られたものを乳鉢により粉碎し、その90重量%以上の粒子の平均粒子径50～350 μ mとなるように分級し、ついでヒドロキシプロピルセルロースを添加しV型混合機により混合し、滑沢剤を加え、粉末組成物を調製した。

10 得られた粉末組成物は、薬物の90重量%以上が水可溶性かつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態であった。また、これら実施例12～14の各粉末組成物の場合には、投与後30分～45分でいずれも50pg/ml以上の極めて高い最高血中濃度であった。

15

[実施例15～17および比較例22～27]

成長ホルモン類の一つであるヒト成長ホルモン（Bachem社製）10mgに、表5に記載し各種の基剤をそれぞれ240mgづ

- つ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.25mgを加え、粉末組成物を調製した（実施例15～17および比較例22～27）。このとき、ヒト成長ホルモンは凍結乾燥品を乳鉢で粉碎し、その90重量%以上の粒子の平均粒径を10～150 μ mとしたものを、微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH101）は、その90重量%以上の粒子の平均粒径を50～350 μ mとしたものを、ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）は、その90重量%以上の粒子の平均粒径を10～100 μ mとしたものをそれぞれ使用した。
- 10 これらの組成物を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて組成物の投与量が、2.5mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のヒト成長ホルモンをRIA法により測定した。また対照例3として、ヒト成長ホルモンの水溶液を同時に投与
- 15 した。結果を表5に示す。基剤全体中にしめるヒドロキシプロピルセルロースの割合が5～20重量%の場合に、0%（比較例24）よりも高い最高血中濃度を示し、さらに10～20%の場合（実施例16、17）により高い最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 5 各組成物投与後のヒト成長ホルモン血中濃度の時間変化

	(ng/ml)								
	CC	HPC	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例15	95	5	15	35	25	20	15	10	5
実施例16	90	10	25	70	55	35	25	10	5
実施例17	80	20	25	60	75	55	35	25	15
比較例22	100	0	10	20	15	10	5	0	0
比較例23	70	30	5	15	15	10	5	5	0
比較例24	60	40	5	10	15	15	10	5	5
比較例25	50	50	0	5	10	10	5	5	0
比較例26	25	75	0	5	5	10	5	0	0
比較例27	0	100	0	5	5	0	0	0	0
対照例3	-	-	0	5	0	0	0	0	0

[実施例18～26および比較例28～36]

- 5 下記表6に記載した2種の基剤を用いて、主薬として酢酸リユープロライド（Bachem社製）を含有した、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の重量比が80：20の組成物を調製し（実施例18～26）、実施例9～11と同様の条件で、家兎に投与した。また、同表に示した基剤を用いて同様に組成物を調製し（比較例28～36）、家兎への投与を行った。
- 10 ここで、表6記載の水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径は50～350 μ mと、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径は10～100 μ mとしたものをそれぞれ用いた。
- 15 得られた最高血中濃度並びにその時間を表6に示す。実施例18～26が、著しく高い最高血中濃度を与えるのに対し、比較例28～36は吸収するものの実施例と比較し、最高血中濃度が低いことがわかる。

表 6 各組成物投与後の酢酸リュープロライドの最高血中濃度とその時期

	水吸収性水難溶性基剤	水吸収性ゲル形成性基剤	最高血中濃度 (pg/ml)	その時期 (min)
実施例 18	α -セルロース	HPC	120	4 5
実施例 19	架橋CMCNa	同上	125	4 5
実施例 20	架橋デンプン	同上	100	3 0
実施例 21	ゼラチン	同上	120	4 5
実施例 22	カゼイン	同上	110	4 0
実施例 23	トラガントガム	同上	105	3 0
実施例 24	ポリビニルポリピロリドン	同上	90	3 0
実施例 25	キチン	同上	115	4 5
実施例 26	キトサン	同上	125	4 5
比較例 28	ヒドロキシプロピルデンプン	同上	65	3 0
比較例 29	カルボキシメチルデンプン	同上	50	3 0
比較例 30	アミロース	同上	60	3 0
比較例 31	アミロペクチン	同上	55	3 0
比較例 32	ペクチン	同上	75	3 0
比較例 33	カゼインナトリウム	同上	70	3 0
比較例 34	アラビアガム	同上	60	3 0
比較例 35	グルコマンナン	同上	55	3 0
比較例 36	架橋ポリアクリル酸Na	同上	60	3 0

[実施例 27 ~ 30 及び比較例 37 ~ 42]

- 5 下記表 7 に記載した 2 種の基剤を用いて、主薬として酢酸リュープロライド (B a c h e m 社製) を含有した、水吸収性でかつ水難溶性の基剤と水吸収性でかつゲル形成性の基剤の重量比が 80 : 20 の組成物を調製し、実施例 9 ~ 11 と同様の条件で、家兎に投与した。また、比較例 37 ~ 42 として同表 7 に示した基剤を用いて実施例 27 ~ 30 同様に組成物を調製し、家兎への投与を行った。ここで、表 7 記載の水吸収性でかつ水難溶性の基剤の 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径は 50 ~ 350 μ m と、水吸収性でかつゲル形成性の基剤の 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径は 10 ~ 100 μ m としたものをそれぞれ用いた。

得られた最高血中濃度並びにその時間を表 7 に示す。実施例 27～30 が、著しく高い最高血中濃度を与えるのに対し、比較例 37～42 は吸収されるものの、実施例と比較して最高血中濃度が低いことがわかる。

5 表 7 各組成物投与後の酢酸リュープロライドの最高血中濃度とその時期

	水吸収性・水溶性基剤	水吸収性・ゲル形成性基剤	最高血中濃度(pg/ml)	その時期 (min)
実施例 27	微結晶セルロース	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	120	4 5
実施例 28	同上	メチルセルロース	115	4 5
実施例 29	同上	ヒドロキシエチルセルロース	95	3 0
実施例 30	同上	カルボキシメチルセルロースナトリウム	125	4 5
比較例 37	同上	ポリアクリル酸ナトリウム	70	3 0
比較例 38	同上	ポリアクリル酸カリウム	65	3 0
比較例 39	同上	ポリエチレングリコール	50	3 0
比較例 40	同上	ポリビニルピロリドン	55	3 0
比較例 41	同上	アミロース	55	3 0
比較例 42	同上	プルラン	60	3 0

[実施例 31～57]

下記の表 8 に記載の各種の薬物について、ヒドロキシプロピルセルロースと微結晶セルロースとの重量の和にしめるヒドロキシプロピルセルロースの割合を 5、10、20、30、40、50 重量% 10 とした基剤を用いた粉末状組成物を調製し、先の実施例と同様に家兎に投与してその血中濃度を放射能により測定した。

同様に各種の薬物の微結晶セルロースのみからなる粉末状組成物を 15 調製し、家兎へ投与した。ここで微結晶セルロースはその 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径が 50～350 μm のものを、ヒドロキシプロピルセルロースはその 90 重量% 以上の粒子の平均粒子径が 10～100 μm のものをそれぞれ使用した。微結晶セルロース

単独時の最高血中濃度を1.0としたときのそれぞれの最高血中濃度の相対値を表8に示した。これより、非ペプチド・蛋白質性薬物の場合は、ヒドロキシプロピルセルロースが5～40重量%のときに最高血中濃度の増加が著しく、特に30～40重量%のときに最高血中濃度の増加はさらに著しい、また分子量が500以上～1,500未満のペプチド・蛋白質性薬物の場合は、ヒドロキシプロピルセルロースが5～30重量%のときに最高血中濃度の増加が著しく、特に20～30重量%のときに最高血中濃度の増加はさらに著しい、また分子量が1,500以上～30,000以内のペプチド・蛋白質性薬物の場合は、ヒドロキシプロピルセルロースが5～20重量%のときに最高血中濃度の増加が著しく、特に10～20重量%のときに最高血中濃度の増加はさらに著しいことがわかる。

表 8 各薬物を含有する各組成物投与後の最高血中濃度の相対値

	薬物の種類	最高血中濃度の相対値 HPC比率 (%)					
		5	10	20	30	40	50
実施例 31	4- ¹⁴ C-Testosteron	2.3	2.5	2.7	3.5	3.1	1.8
実施例 32	N-methyl- ³ H-Tamoxifen	2.0	2.2	2.6	3.2	3.0	1.6
実施例 33	N-methyl- ³ H-Scopolamin	2.2	2.6	3.0	3.2	3.1	1.4
実施例 34	4- ³ H-Propranolol HCl	2.0	2.4	2.6	3.6	3.0	1.5
実施例 35	1, 2, 6, 7- ³ H-Progesteron	2.0	2.4	2.8	3.8	3.2	1.8
実施例 36	6, 7- ³ H-Estradiol	2.4	2.8	3.1	4.0	3.5	1.3
実施例 37	O-methyl- ³ H-Melatonin	2.0	2.2	2.2	2.8	3.0	1.2
実施例 38	³ H-Imipramine	2.6	2.6	2.9	3.2	2.8	0.9
実施例 39	7, 8- ³ H-Dopamine	2.1	2.5	2.7	3.0	3.0	1.8
実施例 40	2- ¹⁴ C-Diazepam	2.2	2.4	2.8	3.5	3.0	1.5
実施例 41	1, 2, 4- ³ H-Dexamethasone	2.5	3.0	3.2	5.0	4.2	0.6
実施例 42	N-methyl- ³ H-Cimetidine	2.2	2.4	2.8	3.0	3.0	1.8
実施例 43	3, 5, - ³ H-Enkephalin (MW=556)	2.0	2.1	2.2	2.5	1.4	0.4
実施例 44	3- ¹²⁵ I-ACTH 3 - 9 (MW=1068)	2.0	2.2	2.4	2.6	1.8	1.1
実施例 45	2, 8- ¹²⁶ I-Vasopressin (MW=1208)	2.2	2.6	3.0	2.5	1.6	0.8
実施例 46	¹²⁵ I-Hirudin 55 - 65 (MW=1412)	2.1	2.2	2.5	2.5	1.2	0.4
実施例 47	¹²⁵ I-Sandostatin (MW=900)	2.4	2.4	2.8	2.6	1.3	0.4
実施例 48	2- ¹²⁵ I-Oxytocin (MW=1131)	2.2	2.2	2.6	3.0	1.8	1.0
実施例 49	8- ¹²⁵ I-Bradykinin (MW=1200)	2.0	2.1	2.8	2.8	2.2	1.2
実施例 50	¹²⁵ I-Insulin (MW=6000)	1.8	2.0	1.4	1.2	1.1	0.6
実施例 51	¹²⁵ I-Glucagon (MW=3606)	2.6	2.8	2.1	1.4	1.2	0.2
実施例 52	¹²⁵ I-h Growth Hormone (MW=21500)	2.8	2.2	1.8	1.2	1.0	0.1
実施例 53	¹²⁵ I-h Growth Hormone Releasing Factor (MW=5040)	2.2	2.6	2.0	1.2	1.0	0.4
実施例 54	¹²⁵ I-h Atrial Natriuretic Peptide 4 - 28 (MW=2724)	3.6	4.0	2.4	1.8	1.2	0.8
実施例 55	1- ¹²⁵ I-h Parathyroid Hormone 1 - 34 (MW=4194)	4.0	2.8	2.0	1.4	1.2	0.6
実施例 56	¹²⁵ I-rh Interleukin-2 (MW=15000)	3.0	2.2	2.0	1.4	1.2	0.1
実施例 57	¹²⁵ I-rh Interferon gamma (MW=17200)	2.8	2.0	1.8	1.2	1.0	0.2

[実施例 58 ~ 60 及び比較例 43 ~ 48]

5 性ステロイドホルモンの一つであるジプロピオン酸エストラジオ

ール（和光純薬工業（株）社製）10 mgに、表9に記載した粒度
にあらかじめ調製した微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel
1 PH101）およびヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達
社製：HPC-H）をそれぞれ140 mg、および60 mgずつ混
5 合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム0.21 mgを加え、
粉末組成物を調整した（実施例58～60および比較例43～4
8）。

これらの組成物を白色在来種雄性家兎（体重2.5～3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物
10 の投与量が、2 mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳
静脈より採血し、血中のジプロピオン酸エストラジオールをRIA
法により測定した。結果を表9に示す。水吸収性でかつ水難溶性の
基剤である微結晶セルロースの粒度が、その90%重量が50～3
50 μmにあり、水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキ
15 シプロピルセルロースの粒度が、その90%重量%が10～100 μ
mの場合（実施例58）に、他の場合（比較例43～48）よりも
高い最高血中濃度を示し、さらに水吸収性でかつ水難溶性の基剤で
ある微結晶セルロースの粒度が、その90%重量が50～350 μ
20 mにあり、水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプロ
ピルセルロースの粒度が、その90%重量%が20～50 μmの場合
（実施例59）およびに水吸収性でかつ水難溶性の基剤である微結
晶セルロースの粒度が、その90%重量が100～250 μmにあ
り、水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプロピルセ
ルロースの粒度が、その90%重量%が20～50 μmの場合（実施
25 例60）さらに著しい最高血中濃度を示し、この組成物は、著しく
吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 9 各組成物投与後のジプロピオン酸エストラジオール血中濃度の時間変化

	CC	HPC	(ng/ml)						
			15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例 5 8	50~350	10~100	15	55	65	50	35	20	15
実施例 5 9	50~350	20~50	15	65	75	60	45	20	15
実施例 6 0	100~250	20~50	25	60	75	55	40	25	15
比較例 4 3	20~150	20~150	5	25	30	30	25	10	5
比較例 4 4	100~350	20~150	10	20	30	30	25	15	5
比較例 4 5	20~50	100~250	0	10	10	5	5	0	0
比較例 4 6	10~50	100~250	5	15	25	15	10	5	0
比較例 4 7	150~250	100~250	5	15	10	5	5	0	0
比較例 4 8	20~150	100~250	5	25	35	20	15	5	0

[実施例 6 1 ~ 6 3 及び比較例 4 9 ~ 5 4]

- 5 カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン (B a c h e m 社製) 0. 1 0 m g に、表 1 0 に記載した粒度にあらかじめ調製した微結晶セルロース (旭化成社製: A v i c e l P H 1 0 1) およびヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: H P C - H) をそれぞれ 1 2 0 m g、および 3 0 m g ずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0. 1 6 m g を加え、粉末組成物を調製した (実施例 6 1 ~ 6 3 および比較例 4 9 ~ 5 4) 。
- 10

これらの組成物を白色在来種雄性家兎 (体重 2. 5 ~ 3. 0 k g) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パブライザー) にて組成物の投与量が、0. 6 m g / k g となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のサケカルシトニンを R I A 法により測定した。結果を表 1 0 に示す。微結晶セルロースが、その 9 0 重量% 以上の粒子の平均粒子径が 5 0 ~ 3 5 0 μ m にあり、ヒドロキシプロピルセルロースが、その 9 0 重量% 以上の粒子の平均粒子径が 1 0 ~ 1 0 0 μ m の場合 (実施例 6 1) に、他の場合 (比較例 4 9 ~

15

5 4) よりも高い最高血中濃度を示し、さらに微結晶セルロースが、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が100~250 μ mにあり、ヒドロキシプロピルセルロースが、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が10~100 μ mの場合(実施例62)、およびに

5 微結晶セルロースが、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が100~250 μ mにあり、ヒドロキシプロピルセルロースが、その90重量%以上の粒子の平均粒子径が20~50 μ mの場合(実施例63)、さらに著しい最高血中濃度を示し、実施例の組成物は、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

10 また微結晶セルロース及びヒドロキシプロピルセルロースの90重量%以上の粒子の平均粒子径が20~150 μ mの場合(比較例49)には、微結晶セルロース単独の場合(比較例54)に比べ最高血中濃度での差は認められず、若干の持続性が認められた。また、微結晶セルロースの90重量%以上の粒子の平均粒子径を20~5

15 0 μ m、ヒドロキシプロピルセルロースの90重量%以上の粒子の平均粒子径を100~250 μ mとして組成物を調製した場合(比較例51)、微結晶セルロース単独に比べ最高血中濃度の著しい低下が確認された。

20 表 1 0 各組成物投与後のサケカルシトニン血中濃度の時間変化

	CC	HPC	(pg/ml)						
			15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例61	50~350	10~100	30	70	75	65	55	35	20
実施例62	100~250	10~100	30	75	85	75	65	35	20
実施例63	100~250	20~50	25	75	90	85	65	40	25
比較例49	20~150	20~150	5	25	40	30	25	10	5
比較例50	100~350	20~150	10	25	35	35	25	15	5
比較例51	20~50	100~250	0	5	10	5	0	0	0
比較例52	10~50	100~250	5	15	10	5	5	0	0
比較例53	150~250	100~250	5	25	30	25	10	5	0
比較例54	20~150	—	5	25	40	20	10	0	0

[実施例 6 4、6 5 及び比較例 5 5 ~ 5 7]

黄体形成ホルモン放出ホルモン類の一つであるリュープロライド (B a c h e m 社製) 1 0 m g に、その 9 0 重量%以上の粒子の平均粒子径を 5 0 ~ 3 5 0 μ m に調製した微結晶セルロース (旭化成社製: A v i c e l P H 1 0 1) およびその 9 0 重量%以上の粒子の平均粒子径を 1 0 ~ 1 0 0 μ m に調製したヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: H P C) をそれぞれ 1 6 0 m g、および 4 0 m g ずつ混合し、滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 0. 2 1 m g を加え、粉末組成物を調整した (実施例 6 4、6 5 および比較例 5 5 ~ 5 7)。ただし、使用したヒドロキシプロピルセルロースの粘度は 2 % 水溶液で 2. 0 ~ 2. 9 c p s のもの (比較例 5 5)、3. 0 ~ 5. 9 c p s のもの (比較例 5 6)、6. 0 ~ 1 0. 0 c p s のもの (比較例 5 7)、1 5 0 ~ 4 0 0 c p s のもの (実施例 6 4)、および 1 0 0 0 ~ 4 0 0 0 c p s (実施例 6 5) のものを使用した。これらの組成物 (実施例 6 4、6 5、比較例 5 5 ~ 5 7) を白色在来種雄性家兎 (体重 2. 5 ~ 3. 0 k g) の鼻腔内に粉末投与器 (帝人社製: パブライザー) にて組成物の投与量が、2. 5 m g / k g となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のリュープロライドを R I A 法により測定した。結果を表 1 1 に示す。ヒドロキシプロピルセルロースの粘度が 1 5 0 c p s 以上の時に、著しく吸収性を改善し最高血中濃度を上昇させていることがわかる。

表 1 1 各組成物投与後のリユープロライド血中濃度の時間変化

(ng/ml)	HPC粘度(cps)	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例64	150~400	70	100	130	95	70	50	20
実施例65	1000~4000	60	120	130	100	65	45	15
比較例55	2.0~2.9	35	60	50	40	40	20	10
比較例56	3.0~5.9	40	65	50	45	30	25	20
比較例57	6.0~10.0	35	35	50	40	40	35	25

注) 2%水溶液の粘度。

5 [実施例66及び比較例58~60]

ペプチド・蛋白質性薬物のモデル化合物となり得る親水性多糖の FITC-dextran (Sigma社製、平均分子量4400) 10mgに、表12に記載したような平均粒子径をその90重量%以上の粒子がもつ、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC)、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)をそれぞれ19mg、171mgずつ混合(実施例66、比較例58、59)、もしくは、微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)のみ190mgを混合(比較例60)し、粉末状組成物を調製した。

15 これらの組成物を白色在来種雄性家兎(体重3kg)の鼻腔内に粉末投与器(帝人社製: パブライザー)にて組成物の投与量が4mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のFITC-dextran(FD4)濃度(ng/ml)をHPLCにより測定した。結果を図1に示す。

20 水吸収性でかつ水難溶性の基剤である微結晶セルロースに、その11重量%の水吸収性でかつゲル形成性の基剤であるヒドロキシプ

ロピルセルロースを組み合わせるにより、微結晶セルロースのみよりも最高血中濃度を向上させることができ、さらにはヒドロキシプロピルセルロースの平均粒子径を38～50 μ mとした本発明の組成物により、さらに有意に最高血中濃度を向上させることができることがわかる。

表 1 2 各基剤の90重量%以上がしめる粒度の範囲

	C C	H P C
実施例 66	38～150	38～50
比較例 58	38～150	38～150
比較例 59	38～150	150～350
比較例 60	38～150	-

10 [実施例 67、68 及び比較例 61～63]

低分子薬物のモデル化合物として5-カルボキシフルオレセイン (Sigma社製、分子量376.3) を用い、これを5mgに、その90重量%以上の粒子が表13に記載したような平均粒子径を持つ、ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達社製: HPC)、
15 微結晶セルロース(旭化成社製: Avicel PH101)をそれぞれ100mg、400mgずつ混合し、粉末状組成物を調製した(実施例67、68、比較例61～63)。

これらの組成物を日本白色在来種雄性家兔(体重2.5kg)の鼻腔内に粉末投与器(帝人社製: パブライザー)にて組成物の投与
20 量が2.5mg/kgとなるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中の5-カルボキシフルオレセイン濃度をHPLCにより測定した。結果を表13に示す。

表13から本発明の組成物が有意に血中濃度を向上させることが

わかる。

表 1 3 各組成物投与後の5-カルボキシフルオレセイン血中濃度の時間変化
(ng/ml)

	CC	HPC	5分	15分	30分	45分	60分	90分
実施例67	38-150	38-63	8.6	13.8	12.1	9.4	6.6	4.3
実施例68	38-150	63-105	10.7	14.7	15.7	10.0	8.3	6.3
比較例61	38-150	38-150	11.3	9.7	8.1	6.0	4.4	4.0
比較例62	38-150	105-150	6.6	6.5	6.5	5.5	4.4	2.7
比較例63	38-150	150-250		3.1	5.7	6.0	3.7	2.6

5

[実施例 6 9 ~ 7 1 および比較例 6 4 、 6 5]

カルシトニン類の一つであるサケカルシトニン（B a c h e m 社製）と、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を10~350 μ mに調製した微結晶セルロース（旭化成社製：A v i c e l P H 10 1 0 1）、及びその90重量%以上の粒子の平均粒子径が10~350 μ mに調製したヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：H P C）を用い以下の方法により組成物を作製した（実施例 6 9 ~ 7 1 および比較例 6 4 、 6 5）。

サケカルシトニン0.10mgと微結晶セルロース120mgを
15 あらかじめ乳鉢により混合し、この粉体にヒドロキシプロピルセル
ロース30mgを添加しボールミルにより混合した（実施例69）。
サケカルシトニン0.10mgと微結晶セルロース120mgを1
00mlの水に加えて分散させ凍結乾燥後、乳鉢上で粉碎しその9
0重量%以上の粒子の平均粒子径が10~350 μ mとなるように
20 篩過し、この後ヒドロキシプロピルセルロース30mgを乳鉢上で
混合した（実施例70）。サケカルシトニン0.10mgと微結晶
セルロース120mg、ヒドロキシプロピルセルロース30mgを

同時にボールミルで混合した（実施例 7 1）。サケカルシトニン 0.10 mg とヒドロキシプロピルセルロース 30 mg を乳鉢上で混合し、この後結晶セルロース 120 mg を添加しボールミルにより混合した（比較例 6 4）。サケカルシトニン 0.10 mg とヒドロキシプロピルセルロース 30 mg を 100 ml の水に溶解させ凍結乾燥後、乳鉢上で粉碎しその 90 重量%以上の粒子の平均粒子径が 10 ~ 350 μ m となるように篩過し、この後微結晶セルロース 120 mg をボールミルにより混合した（比較例 6 5）。

これらの製法により得られた組成物を（実施例 6 9 ~ 7 1、比較例 6 4、6 5）を白色在来種雄性家兎（体重 2.5 ~ 3.0 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、0.6 mg / kg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のサケカルシトニンを R I A 法により測定した。結果を表 1 4 に示す。これより、本発明の組成物（実施例 6 9 ~ 7 1）を投与した場合には著しい最高血中濃度の上昇が認められたのに対して、比較例 6 4 および 6 5 の組成物を投与した場合、著しい最高血中濃度の上昇は認められないことが明らかとなった。

表 1 4 各組成物投与後のサケカルシトニン血中濃度の時間変化

	(pg/ml)						
	15分	30分	45分	60分	90分	120分	180分
実施例 6 9	30	70	75	65	55	35	20
実施例 7 0	30	75	85	75	65	55	40
実施例 7 1	25	55	60	45	35	25	15
比較例 6 4	5	25	40	30	25	10	5
比較例 6 5	5	15	20	10	5	0	0

[実施例 7 2 ~ 7 4 及び比較例 6 6、6 7]

低分子薬物のモデル化合物である5-カルボキシフルオレセイン (Sigma社製) と、その90重量%以上の粒子の平均粒子径を10~150 μm に調製した微結晶セルロース (旭化成社製: Avicel PH101)、及びその90重量%以上の粒子の平均粒子径を10~350 μm に調製したヒドロキシプロピルセルロース (日本曹達社製: HPC-H) を用い以下の方法により、粉末状組成物を調製した (実施例72~74、および比較例66、67)。

5-カルボキシフルオレセイン5mgと、微結晶セルロース350mg、ヒドロキシプロピルセルロース150mgを秤量し、同時にハイスピードミキサーで混合した (実施例72)。5-カルボキシフルオレセイン5mgと、微結晶セルロース350mgを乳鉢により混合し、次いでヒドロキシプロピルセルロース150mgを添加しクロスロータリーミキサーにより混合した (実施例73)。5-カルボキシフルオレセイン5mgと、微結晶セルロース350mgを10mlの精製水中に溶解分散させ、凍結乾燥後得られたケーキを粉碎し、その平均粒子径が10~350 μm となるように篩過した後、280mg秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース120mgを添加しボールを使用しないボールミルにより混合した (実施例74)。

5-カルボキシフルオレセイン5mgと、微結晶セルロース350mg、ヒドロキシプロピルセルロース150mgを秤量し、同時にボールを使用しないボールミルで混合した (比較例66)。5-カルボキシフルオレセイン5mgと、ヒドロキシプロピルセルロース150mgを10mlの精製水中に溶解分散させ、凍結乾燥後得られたケーキを粉碎し、その平均粒子径が10~350 μm となるように篩過した後、90mg秤量し、次いで微結晶セルロース210mgを添加しボールを使用しないボールミルにより混合した (比

較例 6 7)。

これらの製法により得られた組成物を日本白色在来種家兔（雄性、体重 2.5 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パプライザー）にて組成物の投与量が、7.5 mg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中の 5-カルボキシフルオレセイン濃度を HPLC により測定した。結果を表 1 5 に示す。これより、本発明の組成物である実施例 7 2 ~ 7 4 を投与した場合、比較例に比べ著しく高い血中濃度が得られることが明らかとなった。

10 表 1 5 各組成物投与後の 5-カルボキシフルオレセイン血中濃度の時間変化

	(ng/ml)				
	15分	30分	45分	60分	90分
実施例 7 2	12.9	8.5	6.1	4.1	2.2
実施例 7 3	10.3	9.8	9.0	8.2	5.6
実施例 7 4	10.7	8.3	6.2	4.6	2.7
比較例 6 6	5.1	4.8	3.8	3.0	2.1
比較例 6 7	3.5	4.0	4.2	3.5	2.2

[実施例 7 5 ~ 7 7 及び比較例 6 8、6 9]

脂溶性低分子薬物のモデル化合物であるフルオレセイン（和光純薬社製）と、その 90 重量%以上の粒子の平均粒子径を 10 - 350 μ m に調製した微結晶セルロース（旭化成社製：Avicel PH 101）、及びその 90 重量%以上の粒子の平均粒子径を 10 - 350 μ m に調製したヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達社製：HPC-H）を用い以下の方法により、粉末状組成物を調製した（実施例 7 5 ~ 7 7、および比較例 6 8、6 9）。

フルオレセイン 5 mg と、微結晶セルロース 400 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100 mg を秤量し、同時にパワフルオー

トミキサーで混合した（実施例 75）。フルオレセイン 5 mg と、微結晶セルロース 400 mg を乳鉢により混合し、次いでヒドロキシプロピルセルロース 100 mg を添加しボールを使用しないボールミルにより混合した（実施例 76）。フルオレセイン 5 mg と、

5 微結晶セルロース 400 mg を 10 ml のエタノール中に溶解分散させ、蒸発乾固後得られた粉体を再粉碎し、その平均粒子径が 10 - 350 μ m となるように篩過した後、320 mg 秤量し、次いでヒドロキシプロピルセルロース 80 mg を添加しボールを使用しないボールミルにより混合した（実施例 77）。

- 10 フルオレセイン 5 mg と、微結晶セルロース 400 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 100 mg を秤量し、同時にボールを使用しないボールミルで混合した（比較例 68）。フルオレセイン 5 mg と、ヒドロキシプロピルセルロース 100 mg を 10 ml のエタノール中に溶解分散させ、蒸発乾固後得られたフィルムを粉碎し、
- 15 その平均粒子径が 10 - 350 μ m となるように篩過した後、80 mg 秤量し、次いで微結晶セルロース 320 mg を添加しボールを使用しないボールミルにより混合した（比較例 69）。

これらの製法により得られた組成物を日本白色在来種家兔（雄性、体重 2.5 kg）の鼻腔内に粉末投与器（帝人社製：パブライザー）にて組成物の投与量が、7.5 mg となるように投与した。一定時間後に耳静脈より採血し、血中のフルオレセイン濃度を HPLC により測定した。結果を表 16 に示す。これより、本発明の組成物である実施例 75 ~ 77 を投与した場合、比較例に比べ著しく高い血中濃度が得られることが明らかとなった。

表 1 6 各組成物投与後のフルオレセイン血中濃度の時間変化

(ng/ml)

	15分	30分	45分	60分	90分
実施例 7 5	11. 2	8. 5	7. 1	4. 8	3. 2
実施例 7 6	12. 3	9. 8	9. 0	8. 2	5. 6
実施例 7 7	15. 7	18. 3	13. 2	8. 6	5. 7
比較例 6 8	7. 1	5. 8	4. 3	3. 5	2. 8
比較例 6 9	2. 8	3. 6	3. 6	3. 0	1. 8

請求の範囲

1. (1) ①. 薬物と、
 - ②. 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
5 ルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、およ
びカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる
1種または2種以上の水吸収性でかつゲル形成性の基剤と、
 - ③. 結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセル
10 ロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガン
トガム、ポリビニルポリピロリドン、キチン、およびキトサンから
なる群から選ばれる1種または2種以上の水吸収性でかつ水難溶性
の基剤とを含み、
 - (2) 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でか
15 つ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量の和の
約5~40重量%で、
 - (3) 該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収
性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散していることを特徴とする
粉末状経鼻投与組成物。
2. 該組成物において、
 - 20 ①該水吸収性でかつゲル形成性の基剤および該水吸収性でかつ水難
溶性の基剤の90重量%以上の粒子の平均粒子径が $10\mu\text{m}$ ~ $350\mu\text{m}$
の範囲で、
 - ②該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収性で
かつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態が、それらの配合
25 比率に応じて付着している状態である請求の範囲第1項記載の粉末
状経鼻投与組成物。
3. 該薬物の60重量%以上が該水吸収性でかつ水難溶性の基剤

に付着している状態である請求の範囲第1項または第2項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

4. 該薬物が該水吸収性でかつゲル形成性の基剤よりも該水吸収性でかつ水難溶性の基剤に偏在して分散している状態が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤の平均粒子径が、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の平均粒子径より大きくすることにより得られる請求の範囲第1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

5. 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の平均粒子径が $10\ \mu\text{m}$ ～ $350\ \mu\text{m}$ の範囲であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の平均粒子径が $10\ \mu\text{m}$ ～ $105\ \mu\text{m}$ の範囲である請求の範囲第4項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

6. 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤の90重量%以上の平均粒子径が $10\ \mu\text{m}$ ～ $250\ \mu\text{m}$ の範囲であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の90重量%以上の平均粒子径が $10\ \mu\text{m}$ ～ $65\ \mu\text{m}$ の範囲である請求の範囲第4項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

7. 該薬物が、非ペプチド・蛋白質性薬物および分子量が30,000以内であるペプチド・蛋白質性薬物からなる群より選ばれた薬物である請求の範囲第1～第6項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

8. 該非ペプチド・蛋白質性薬物が、消炎ステロイドまたは非ステロイド系消炎薬、鎮痛消炎薬、鎮咳去痰薬、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、制吐薬、睡眠導入薬、ビタミン剤、性ステロイドホルモン薬、抗腫瘍薬、抗不整脈薬、高血圧薬、抗不安薬、向精神薬、抗潰瘍薬、強心薬、鎮痛薬、気管支拡張薬、肥満治療薬、血小板凝集抑制薬、糖尿病薬、筋弛緩薬、および抗リウマチ薬からなる群より選ばれた1種または2種以上の薬物である請求の範囲第7項記載の粉末状経鼻投与組成物。

9. 該ペプチド・蛋白質性薬物が、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、バゾプレッシン類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、ブラジキニン誘導体類、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類からなる群から選ばれる1種または2種以上の薬物である請求の範囲第7項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

10 10. 該薬物が、その分子量500～1,500のペプチド・蛋白質性薬物であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の和の約5～30重量%である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

20 11. 該ペプチド・蛋白質性薬物が、バゾプレッシン類、黄体形成ホルモン放出ホルモン類、成長ホルモン放出因子類、ソマトスタチン誘導体類、オキシトシン類、ヒルジン誘導体類、エンケファリン類、副腎皮質刺激ホルモン誘導体類、およびブラジキニン誘導体類からなる群から選ばれる1種または2種以上の薬物である請求の範囲第10項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

25 12. 該薬物が、その分子量1,500～30,000のペプチド・蛋白質性薬物であり、該水吸収性でかつゲル形成性の基剤の量が、該水吸収性でかつ水難溶性の基剤と該水吸収性でかつゲル形成

性の基剤の和の約5～20重量%である請求の範囲第1～6項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

13. 該ペプチド・蛋白質性薬物が、カルシトニン類、インシュリン類、グルカゴン誘導体類、成長ホルモン類、成長ホルモン放出ホルモン類、黄体形成ホルモン類、インシュリン様成長因子類、カルシトニン遺伝子関連ペプチド類、心房性ナトリウム利尿ペプチド誘導体類、インターフェロン類、エリスロポエチン、顆粒球コロニー形成刺激因子、マクロファージ形成刺激因子、副甲状腺ホルモン類、副甲状腺ホルモン放出ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、およびアンギオテンシン類、からなる群から選ばれる1種または2種以上の薬物である請求の範囲第12項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

14. 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロース、 α -セルロース、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋デンプン、ゼラチン、カゼイン、トラガントガム、ポリビニルピロリドン、キチン、およびキトサンからなる群から選ばれる1種または2種以上の基剤である請求の範囲第1～13項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

15. 該水吸収性でかつ水難溶性の基剤が、結晶セルロースである請求の範囲第1～13項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

16. 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、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、メチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロースナトリウムからなる群から選ばれる1種または2種以上の基剤である請求の範囲第1～13項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

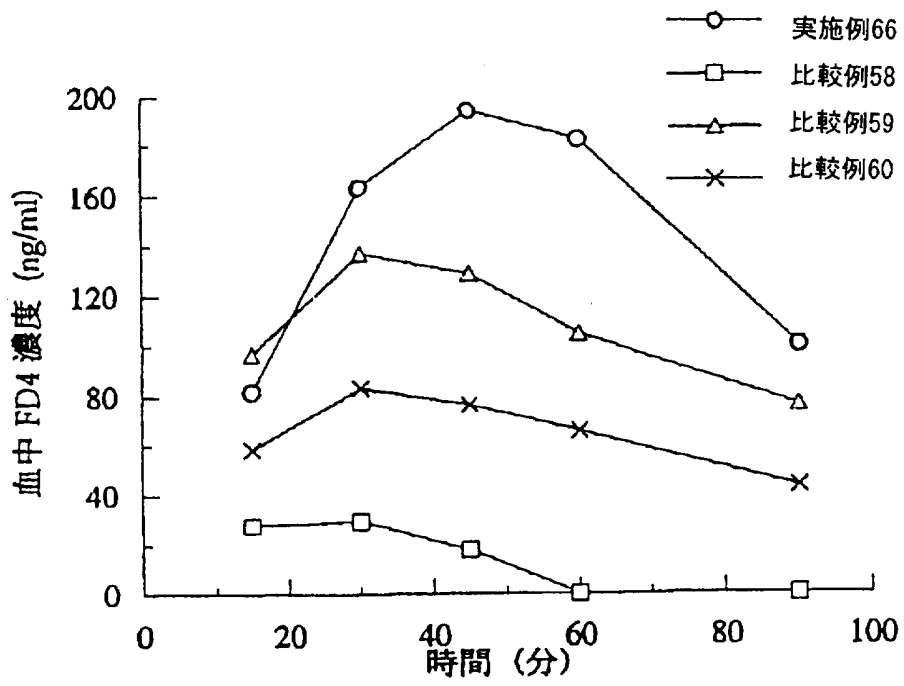
17. 該水吸収性でかつゲル形成性の基剤が、ヒドロキシプロピ

ルセルローズである請求の範囲第1～13項のいずれか1項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

18. 該ヒドロキシプロピルセルローズが、その2%水溶液での粘度が150～4,000 cpsのヒドロキシプロピルセルローズ
- 5 である請求の範囲第17項に記載の粉末状経鼻投与組成物。

図面

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K9/14, A61K47/38

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)

Int. Cl⁶ A61K9/00, 9/14, A61K47/32-47/38

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 60-224616, A (Teijin Ltd.), November 9, 1985 (09. 11. 85), Claim; page 3, lower left column, line 7 to lower right column, line 16; page 4, lower left column, line 2 to lower right column, line 4; page 4, lower right column, line 10 to page 5, upper right column, line 14; page 10, example 13; page 11, example 17 (Family: none)	1 - 17
A	JP, 59-163313, A (Teijin Ltd.), September 14, 1984 (14. 09. 84) & EP, 122036, A1 & US, 4613500, A	1 - 17
A	JP, 57-32215, A (Teijin Ltd.), February 20, 1985 (20. 02. 85) (Family: none)	1 - 17

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search

May 26, 1997 (26. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

June 3, 1997 (03. 06. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int. Cl⁹ A 61K 9/14, A 61K 47/38

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. Cl⁹ A 61K 9/00, 9/14, A 61K 47/32-47/38

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

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の 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 請求の範囲の番号
X	J P, 60-224616, A (帝人株式会社) 9. 11月. 1985 (09. 11. 85)、特許請求の範囲、第3頁左下欄7行-同頁右下欄16行、第4頁左下欄2行-同頁右下欄4行、第4頁右下欄10行-第5頁右上欄14行、第10頁実施例13、第11頁実施例17 (ファミリーなし)	1-17
A	J P, 59-163313, A (帝人株式会社) 14. 9月. 1984 (14. 09. 84)	1-17
A	&EP, 122036, A1 &US, 4613500, A J P, 57-32215, A (帝人株式会社) 20. 2月. 1985 (20. 02. 85) (ファミリーなし)	1-17

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
 「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
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「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)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献
 「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
 「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
 「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
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 26. 05. 97
 国際調査報告の発送日 03.06.1997

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100 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) 後藤 圭次 印	4 C	7 3 2 9
電話番号 03-3581-1101 内線 3454			