

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 11 月 3 日 (03.11.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/102306 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/196, 9/70, 47/12, 47/18, 47/32
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/007590
- (22) 国際出願日: 2005 年 4 月 21 日 (21.04.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-128838 2004 年 4 月 23 日 (23.04.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 Saga (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 田中 幸司 (TANAKA, Koji) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP). 高田 恭憲 (TAKADA, Yasunori) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP). 新村 幸 (SHINMURA, Miyuki) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP). 橋本 英治 (HASHIMOTO, Eiji) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町 4 0 8 番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP).
- (74) 代理人: 佐伯 憲生 (SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目 1 5 番 8 号 アミノ酸会館ビル 4 階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY ANALGESIC ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 消炎鎮痛貼付剤

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide an anti-inflammatory analgesic adhesive patch which is excellent in percutaneous absorbability and stability and is reduced in irritation to the skin. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The anti-inflammatory analgesic adhesive patch comprises a rubber-based pressure-sensitive adhesive and is characterized by having a drug layer which contains diclofenac sodium, an organic acid which is solid at room temperature, and crotamiton. It may be characterized by being obtained by mixing an organic acid which is solid at room temperature and diclofenac sodium with crotamiton to dissolve the former ingredients and kneading the solution together with a rubber-based pressure-sensitive adhesive.

(57) 要約: 【課題】 本発明は、経皮吸収性及び安定性に優れ、且つ皮膚に対して低刺激性の消炎鎮痛貼付剤を提供する。【解決手段】 本発明は、ゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤において、薬物層にジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミトンを含むことを特徴とする消炎鎮痛貼付剤、より詳細には、クロタミトンに、室温で固形状の有機酸とジクロフェナクナトリウムを混合溶解し、該溶液をゴム系粘着剤と混練することにより得られることを特徴とする、薬物層にジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミトンを含むことを特徴とするゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤に関する。

WO 2005/102306 A1

## 明 細 書

## 消炎鎮痛貼付剤

## 技術分野

- [0001] 本発明は、消炎鎮痛剤を含有する、安定性及び経皮吸収性に優れた、皮膚に対して刺激の少ない経皮吸収貼付剤に関する。より詳細には、本発明は、ジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミンを含有することを特徴とするゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤に関する。

## 背景技術

- [0002] ジクロフェナクナトリウム(化学名:2-[(2, 6-ジクロロフェニル)アミノ]ベンゼン酢酸 モノナトリウム塩)は、1965年、スイスのCiba-Geigy社のサリマン(Salimann)らにより開発された非ステロイド抗炎症薬であり、内用では慢性関節リウマチ、変形性関節症などの疾患や、鎮痛、解熱などに効果があり、また、0.1%点眼薬は術後炎症防止等に適用されている。一方、近年開発された外用1%ゲル剤は変形性関節症や筋肉痛等に用いられている。用量は、内用の場合ジクロフェナクナトリウムとして1日量75～100mgである。
- [0003] ジクロフェナクナトリウムは、優れた非ステロイド系消炎・鎮痛剤であるが、これを経口投与した場合は、胃腸障害などの副作用を示すという問題点があるために、ジクロフェナクナトリウムを有効成分とした局所外用剤が種々開発されてきている。最近、我が国ではジクロフェナクナトリウム含有のテープ剤が医薬品として承認され、海外では、ジクロフェナクナトリウムのパップ剤、ジクロフェナクジエチルアミン塩のパップ剤及びパッチが上市されている。

しかし、ジクロフェナクナトリウムは、エーテルにはほとんど溶けないが、水には比較的溶けやすく経皮吸収性が充分ではなく、各種の工夫がなされてきている。

例えば、ジクロフェナクナトリウムと有機酸を含有する感圧性接着材層を、柔軟な支持体上に積層してなる、ジクロフェナクナトリウムの溶解性と経皮吸収性を高めた消炎鎮痛貼付剤(特許文献1参照)、非ステロイド抗炎症薬の塩化合物、有機酸、グリコール類を含有する、薬物の基剤成分への溶解性が高く、かつ角質透過性も高い外

用剤(特許文献2参照)、ジクロフェナクナトリウム、クロタミトン、及び2-エチルヘプタン酸、ペラルゴン酸、カプリル酸、オレイン酸、リノール酸等の炭素数6~18の常温で液状の脂肪酸を溶解補助剤として含有することを特徴とするジクロフェナクナトリウム含有貼付剤(特許文献3参照)、(i)ジクロフェナクナトリウム、(ii)ポリカルボン酸ポリアルキルエステル、中鎖脂肪酸トリグリセリドまたはクロタミトンの中から選ばれた少なくとも一種の油分、(iii)常温で液状の脂肪酸、(iv)親水性界面活性剤、(v)水を含むしてなるジクロフェナクナトリウム含有O/W型エマルジョンを貼付剤の膏体中に分散してなることを特徴とするジクロフェナクナトリウム含有貼付剤(特許文献4参照)、薬物、クロタミトン、ゴム系粘着剤、流動パラフィン、支持体からなる、使用感が良好な貼付剤(特許文献5参照)、消炎鎮痛薬、クロタミトン、及びスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体を含有する、薬物放出性及び持続性に優れる消炎鎮痛貼付剤(特許文献6参照)、ジクロフェナクナトリウム、有機酸、ピロリドン(誘導体)、多価アルコール脂肪酸エステルを含有する粘着膏体からなる、ジクロフェナクナトリウム経皮吸収性の高い油性の鎮痛抗炎症局所作用型貼付剤(特許文献7参照)などが報告されている。また、クロフェナクナトリウム及び有機酸を重量比1:0.1~1:5.0で含有する薬物貯蔵層、ジクロフェナクナトリウムの拡散制御膜、並びに皮膚貼付可能な親油性粘着層を有することを特徴とする全身投与用の貼付剤も報告されており、当該有機酸としては、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、イソステアリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、クエン酸、シュウ酸、酢酸等が使用される旨報告されている(特許文献8参照)。

[0004] このように多数の外用剤が提案されてきているが、経皮吸収性が優れ、かつ皮膚に対する刺激性が少なく、経時保存性に優れた、有効性、安全性、及び安定性に優れた実用的な外用剤の開発が十分になされてきていないのが現状である。

[0005] 特許文献1:特開昭61-280426号

特許文献2:特開昭62-181226号

特許文献3:特開平7-89853号

特許文献4:特開平6-219940号

特許文献5:特開平9-291028号

特許文献6:特開平4-321624号

特許文献7:特開2002-338462号

特許文献8:特開平11-322595号

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明は、経皮吸収性及び安定性に優れ、且つ皮膚に対して低刺激性の消炎鎮痛貼付剤を提供する。さらに、長時間の保存に対しても、有効成分の結晶が析出することなく、保存安定性にも優れたジクロフェナクナトリウムの外用剤を提供することを課題としている。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明者らは、有効性、安全性に優れた外用剤を開発するために種々検討してきており、ジクロフェナクナトリウムの吸収を上げるために、固形状の有機酸を使用することが好ましいことを見出してきた。しかし、固形状の有機酸を用いた場合には、製剤の経時安定性が悪く、有機酸が析出することがわかり、かかる析出を防止するための改良が求められていた。そこで、各種の溶媒について、かかる析出を防止できる方法を検討してきたところ、クロタミトンが優れた析出防止作用を有していることを見出した。さらに、驚くべきことに、かかる製剤は、(クロタミトン+多価アルコール)吸収促進組成の先行技術と比較して皮膚刺激性が著しく低減され、ジクロフェナクナトリウム及び有機酸が製剤中で再結晶化しない、ジクロフェナクナトリウム経皮吸収性の高い、基剤組成及び製造方法を見出した。

- [0008] 即ち、本発明は、ゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤において、薬物層にジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミトンを含有することを特徴とする消炎鎮痛貼付剤、より詳細には、クロタミトンに、室温で固形状の有機酸とジクロフェナクナトリウムを混合溶解し、該溶液をゴム系粘着剤と混練することにより得られることを特徴とする、薬物層にジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミトンを含有することを特徴とするゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤に関する。

また、本発明は、クロタミトンに、室温で固形状の有機酸とジクロフェナクナトリウムを

混合溶解し、該溶液をゴム系粘着剤と混練することからなる、薬物層にジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミンを含有することを特徴とするゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤の製造方法に関する。

[0009] 本発明の消炎鎮痛貼付剤は、支持体と、薬物層を含有する粘着層と、剥離フィルムとから構成され、使用時に剥離フィルムを剥がして、薬物層を含有する粘着層を皮膚に接着させて使用する。

本発明の貼付剤の粘着層は、少なくともジクロフェナクナトリウム、クロタミオン、室温で固形状の有機酸、及びゴム系粘着剤を含有している。粘着層はこれらの成分を混合した単一の層を形成していてもよいし、ゴム系粘着剤を含有する層と薬物を含有する薬物層とからなってもよい。

[0010] 本発明の室温で固形状の有機酸における「固形状」とは、室温で固体状態であるということであり、より詳細には、本発明の室温で固形状の有機酸とは、融点が室温以上、通常は30℃以上の有機酸ということである。好ましい本発明における室温で固形状の有機酸としては、クエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸からなる群から選択される1種または2種以上のカルボン酸である。

より好ましい本発明の室温で固形状の有機酸としては、クエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸からなる群から選択される1種または2種以上の室温で固形状の有機カルボン酸、が挙げられる。さらに好ましい室温で固形状の有機酸としては、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸からなる群から選択される1種または2種以上の室温で固形状の有機ヒドロキシカルボン酸が挙げられる。好ましい室温で固形状の有機ヒドロキシカルボン酸の具体例としては、例えばクエン酸、酒石酸などが挙げられる。

本発明の室温で固形状の有機酸は、ジクロフェナクナトリウムの経皮吸収性を改善できる量であればよく、多量に配合することもできるが、多量に配合した場合には有機酸の結晶が析出する可能性が大きくなり、多量の溶媒を必要とすることになる。好ましい配合量としては、有効成分であるジクロフェナクナトリウムの1重量部に対して、0.01～10重量部、0.1～5重量部、又は0.1～1重量部程度、好ましくは0.3～1重量部程度が挙げられる。また、本発明の貼付剤における粘着層全体に対して0.0

5～10重量%、好ましくは0.1～5重量%、0.1～2重量%の割合で配合される。

- [0011] 本発明において使用される室温で固形状の有機酸の結晶の析出を防止するための成分としては、室温においてジクロフェナクナトリウム及び室温で固形状の有機酸をほぼ完全に溶解することができる溶媒が用いられる。このような溶媒としては、N-メチルピロリドン、クロタミトン、メタノールなどが挙げられるが、本発明の貼付剤におけるゴム系粘着剤との相溶性や、粘着層の安定性を考慮すれば、N-メチルピロリドンや、クロタミトンが好ましい。

このような溶媒を配合することにより有機酸の結晶の析出を防止することはできるが、皮膚刺激性の点からはクロタミトンの使用が好ましいことが本発明において見出された(後記する比較例2参照)。

本発明におけるクロタミトンの使用量は、有機酸の結晶の析出が防止できる量であれば特に制限は無いが、好ましくは粘着層全体に対して1～20質量%、2～10質量%、より好ましくは2～8質量%程度である。

- [0012] 本発明の貼付剤の粘着層のゴム系粘着剤は、天然または合成ゴムを主体とする粘着組成物からなる非水系又は無水系の粘着層である。当該粘着組成物は、天然及び/または合成ゴムと、粘着付与樹脂、軟化剤を含有してなり、目的に応じてその他の添加剤を加えることもできる。

本発明の貼付剤の粘着層のゴム系粘着剤に用いられる合成ゴムは、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエンゴム、スチレン-イソプレンゴムからなる群から選択される1種または2種以上であり、好ましいゴムとしては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレンなどが挙げられる。ゴム系粘着層全体に占める天然及び/または合成ゴムの割合は、10～40質量%、20～40質量%程度が好ましい。

本発明貼付剤の粘着層のゴム系粘着剤に用いられる粘着付与樹脂は、一般的に使用されるものであれば特に限定されないが、ポリテルペン樹脂、ロジンエステル樹脂、水素添加ロジンエステル樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油樹脂などが好ましく用いられる。ゴム系粘着組成物全体に占める粘着付

与樹脂の割合は、10～40質量％が好ましい。

本発明貼付剤の粘着層のゴム系粘着剤に用いられる軟化剤は、一般的に使用されるものであれば特に限定されないが、流動パラフィン、ポリブテン、液状ポリイソブチレン、動植物油などが好ましく用いられる。ゴム系粘着層全体に占める軟化剤の割合は、20～70質量％、30～70質量％が好ましい。

- [0013] 本発明の貼付剤の粘着層には、必要に応じて各種の添加剤をさらに配合することもできる。このような添加剤としては、薬物、吸収促進剤、充填剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、香料、色素などが挙げられる。

薬物としては、ジクロフェナクナトリウムに加えて相乗的な治療効果等を期待して加えられるもので、トウガラシ成分(カプサイシンなど)、ノニル酸ワニルアミドなどの温感剤、メントールなどの冷感剤、精油成分、その他(植物エキス、酢酸トコフェロールなど)などを例示することができる。

吸収促進剤としては、オレイルアルコールなどの脂肪族アルコール、オレイン酸などの脂肪酸、ステアリン酸ナトリウムなどの脂肪酸金属塩、脂肪酸エステルなどを例示することができる。また、充填剤としては、無水珪酸、珪酸アルミニウムなどを例示することができる。

- [0014] 本発明の貼付剤の支持体は、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリアミド、ポリエステル、ナイロン、セルロース誘導体、ポリウレタンなどの合成樹脂のフィルム、シート、シート状多孔質体、シート状発泡体、織布、編布、不織布、紙、またはこれらの積層体を用いることができる。編布などの伸縮性を有するものが、貼付剤の皮膚への付着性を確保する点で好ましい。また、自己支持性を有するものが、貼付剤のハンドリング性の点で好ましい。

このような支持体の上に、粘着層の厚みが、10～500  $\mu$ m、好ましくは30～300  $\mu$ mとなるように塗布又は展開することができる。

本発明の貼付剤の剥離フィルムは、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリエチレン、紙、あるいはこれらの積層体からなるシート状材料に離型処理(シリコンコーティングなど)を施したものが好ましく使用される。

[0015] 本発明の貼付剤の製造方法としては、通常の水系又は無水系の貼付剤の製造方法に準じて製造することができるが、好ましい製造方法としては、クロタミトンに、室温で固形状の有機酸とジクロフェナクナトリウムをそれぞれ混合して溶解し、当該溶液を既に混練して調製されたゴム系粘着剤と混練して、粘着層となる組成物を製造し、これを支持体に塗布などにより展開して、次いで剥離フィルムを接合させて製造することができる。さらに必要に応じて、適当な大きさに切断して製品とすることができる。

また、クロタミトンに有機酸とジクロフェナクナトリウムと一緒に混合して、溶解させて製造することもできる。

### 発明の効果

[0016] 本発明は、ジクロフェナクナトリウムと室温で固形状の有機酸をゴム系粘着剤に配合することにより、有効成分であるジクロフェナクの経皮吸収性に優れた貼付剤を提供するものであり、さらに、クロタミトンを配合することにより、ジクロフェナクの経皮吸収性のみならず、経時安定性に優れ、かつ皮膚に対して刺激の少ない貼付剤とすることができることを見出したものである。したがって、本発明の貼付剤は、有効成分であるジクロフェナクの経皮吸収性に優れているだけでなく、経時安定性に優れ、かつ皮膚に対して刺激の少ない、優れた抗炎症・鎮痛作用を有する、有効性、安全性、及び安定性に優れた実用的な貼付剤を提供するものである。

また、本発明の貼付剤は、有効成分および吸収促進剤を含有するクロタミトン溶液とゴム系粘着剤を混練するという簡便かつ安定した方法で製造することができる。

### 図面の簡単な説明

[0017] [図1]図1は、本発明の貼付剤及び比較貼付剤における経皮吸収性試験の結果を示すグラフである。

### 発明を実施するための最良の形態

[0018] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

#### 実施例 1

## [0019] 実験例1

## 溶解性試験

本発明者らは、まず室温で固形状の有機酸として酒石酸を例として、ジクロフェナクナトリウムと室温で固形状の有機酸に対する各種の溶媒の溶解性を検討した。

その結果を次の表1に示す。

[0020] [表1]

| 溶媒                     |     | ジクロフェナクナトリウム<br>1 部 | クエン酸<br>0.4 部 |
|------------------------|-----|---------------------|---------------|
| N-メチル-2-ピロリドン          | 4 部 | ○溶解                 | ○完全溶解         |
| ベンジルアルコール              | 4 部 |                     | ○完全溶解         |
| クロタミトン                 | 4 部 | ○白色溶液               | ○溶解           |
| アジピン酸ジイソプロピル           | 4 部 | ○白色溶液               | ×             |
| セバシン酸ジエチル              | 4 部 | △白色懸濁               | ×             |
| オレイン酸                  | 5 部 | ○白色溶液               | ×             |
| ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油        | 4 部 | ○白色溶液               | △             |
| アジピン酸ジエチル              | 4 部 |                     | ×             |
| セバシン酸ジイソプロピル           | 4 部 |                     | ×             |
| ミリスチン酸イソプロピル           | 4 部 |                     | ×             |
| ポリオキシエチレンオレイル<br>エーテル  | 4 部 |                     | ×             |
| モノラウリン酸ポリエチレン<br>グリコール | 4 部 |                     | △             |
|                        |     |                     |               |
|                        |     |                     |               |
| 蒸留水                    | 4 部 | ○白色溶液               | ○完全溶解         |
| メタノール                  | 4 部 | ○白色溶液               | ○完全溶解         |

[0021] この中で、水酸基を有する溶媒は、保存中にジクロフェナクナトリウムとエステルを形成する可能性があることから、本発明の製剤における溶媒としては好ましくなく、選定対象外とした。その結果、好ましい溶媒としては、N-メチル-2-ピロリドンとクロタミトンを選定することができた。

## 実施例 2

[0022] 本発明の貼付剤(1)の製造

次に示す方法により、以下に示す組成からなる本発明の貼付剤(1)を製造した。

まず、ジクロフェナクナトリウム1部をクロタミトン3部に加温溶解させ、一方、クエン酸0.4部をクロタミトン1部に加湿溶解させ、両溶液を併せてひとつの溶液とした。さらに、この溶液にセフソール(グリセリン脂肪酸エステル、日光ケミカルズ)を加えて混合し、均一な溶液とした。

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS)、ポリイソブチレン(PIB)、流動パラフィン、及び脂環族系石油樹脂を混合して、加熱しながらこれらを混練する。これに前記で調製したクロタミトン溶液を添加して、均一に混合して粘着層となる組成物を製造した。

前記で得られた粘着剤組成物を支持体に塗布展延して、ライナーを被覆し、適当な大きさに裁断して貼付剤(1)を得た。

#### 組成

|                              |      |    |
|------------------------------|------|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1    | 溶解 |
| クロタミトン                       | 3    | 溶解 |
| クエン酸                         | 0.4  | 溶解 |
| クロタミトン                       | 1    | 溶解 |
| セフソール                        | 2    |    |
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS) | 14   |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14   |    |
| 流動パラフィン                      | 32.3 |    |
| 脂環族系石油樹脂                     | 32.3 |    |

#### [0023] 比較例1 比較貼付剤(1)

以下に示す組成からなる比較貼付剤(1)を実施例2に記載の方法に準じて製造した。

|                              |    |    |
|------------------------------|----|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1  | 溶解 |
| クロタミトン                       | 4  | 溶解 |
| セフソール                        | 2  | 溶解 |
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS) | 14 |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14 |    |

|          |       |
|----------|-------|
| 流動パラフィン  | 32. 5 |
| 脂環族系石油樹脂 | 32. 5 |

### 実施例 3

[0024] 本発明の貼付剤(2)の製造

実施例2に記載の方法に準じて、以下の組成を有する本発明の貼付剤(2)を製造した。

#### 組成

|                              |       |    |
|------------------------------|-------|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1     | 溶解 |
| クロタミトン                       | 3     | 溶解 |
| クエン酸                         | 0. 4  | 溶解 |
| クロタミトン                       | 1     | 溶解 |
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS) | 14    |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14    |    |
| 流動パラフィン                      | 33. 3 |    |
| 脂環族系石油樹脂                     | 33. 3 |    |

### 実施例 4

[0025] 本発明の貼付剤(3)の製造

実施例2に記載の方法に準じて、以下の組成を有する本発明の貼付剤(3)を製造した。

#### 組成

|                              |       |    |
|------------------------------|-------|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1     | 溶解 |
| クロタミトン                       | 3     | 溶解 |
| 酒石酸                          | 0. 4  | 溶解 |
| クロタミトン                       | 1     | 溶解 |
| セフソール                        | 2     |    |
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS) | 14    |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14    |    |
| 流動パラフィン                      | 32. 3 |    |

脂環族系石油樹脂

32. 3

## [0026] 比較例2

以下に示す組成からなる比較貼付剤(2)を実施例2に記載方法に準じて製造した。

## 組成

|                              |       |    |
|------------------------------|-------|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1     | 溶解 |
| N-メチル-2-ピロリドン                | 2     | 溶解 |
| クエン酸                         | 0. 4  | 溶解 |
| N-メチル-2-ピロリドン                | 1     | 溶解 |
| セフソール                        | 2     |    |
| スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体(SIS) | 14    |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14    |    |
| 流動パラフィン                      | 32. 3 |    |
| 脂環族系石油樹脂                     | 32. 3 |    |

## 実施例 5

## [0027] 本発明の貼付剤(4)の製造

実施例2に記載の方法に準じて、以下の組成を有する本発明の貼付剤(4)を製造した。

## 組成

|                              |        |    |
|------------------------------|--------|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1      | 溶解 |
| クロタミトン                       | 3      | 溶解 |
| 酒石酸                          | 0. 28  | 溶解 |
| クロタミトン                       | 1      | 溶解 |
| セフソール                        | 2      |    |
| スチレン-イソプレネースチレンブロック共重合体(SIS) | 14     |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14     |    |
| 流動パラフィン                      | 32. 36 |    |
| 脂環族系石油樹脂                     | 32. 36 |    |

## 実施例 6

[0028] 本発明の貼付剤(5)の製造

実施例2に記載の方法に準じて、以下の組成を有する本発明の貼付剤(5)を製造した。

## 組成

|                              |      |    |
|------------------------------|------|----|
| ジクロフェナクナトリウム                 | 1    | 溶解 |
| クロタミトン                       | 3    | 溶解 |
| クエン酸                         | 0.4  | 溶解 |
| クロタミトン                       | 1    | 溶解 |
| セフソール                        | 2    |    |
| スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS) | 14   |    |
| ポリイソブチレン(PIB)                | 14   |    |
| 流動パラフィン                      | 32.3 |    |
| 水素添加ロジンエステル樹脂                | 32.3 |    |

## 実施例 7

[0029] 実験例2

インビトロ(in vitro)における皮膚透過試験

## 試験方法

ヘアレスマウスの体側部皮膚を摘出し、真皮側の脂肪を注意深く除き、真皮側がレセプター槽となるように、37℃の水を外周部に循環させたフロースルーセルに装着した。この角質層側に貼付剤を適用し、レセプター槽にリン酸緩衝液を1mL/hrで通水し、4時間ごとに緩衝液を採取した。これらのサンプルから、HPLC法により薬物濃度を定量し、次式によって各採取時間ごとの透過速度(Flux)を算出した。

$$\text{Flux} = [\text{サンプル濃度} (\mu\text{g/mL}) \times 4\text{hrの流量} (\text{mL})] / \text{製剤の適用面積} (\text{cm}^2) \times 4\text{hr}$$

試験条件:

使用動物及び皮膚: ヘアレスマウス(メス、8週齢)の剃毛した体側部皮膚(真皮まで)

例数 : 4  
 透過セル : 縦型フロースルーセル  
 製剤 : 直径10mm円形  
 レセプター液 : 50mMリン酸緩衝液、pH 7.4  
 試験温度 : 37℃

この試験に使用した本発明の貼付剤及び比較貼付剤の組成の概要を次の表2に示す。

[0030] [表2]

|              | 実施例1 | 比較例 | 実施例2 | 実施例3 |
|--------------|------|-----|------|------|
| ジクロフェナクナトリウム | ○    | ○   | ○    | ○    |
| クロタミトン       | ○    | ○   | ○    | ○    |
| クエン酸         | ○    | なし  | ○    | なし   |
| 酒石酸          | なし   | なし  | なし   | ○    |
| グリセリン脂肪酸エステル | ○    | ○   | なし   | ○    |

[0031] この結果を図1にグラフで示す。図1の横軸は時間(時間)を示し、縦軸は、透過量( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ )を示す。黒四角印(■)は本発明の貼付剤(1)(実施例2)を示し、黒菱形(◆)は本発明の貼付剤(2)(実施例3)を示し、黒丸印(●)は本発明の貼付剤(3)(実施例4)を示し、黒三角印(▲)は比較貼付剤(1)(比較例1)を示す。この結果、本発明の室温で固形状の有機酸を配合した貼付剤は極めて経皮吸収性に優れていることがわかる。

## 実施例 8

[0032] 実験例3

### 安定性試験

実施例4、及び5で得られた貼付剤の保存安定性を以下のようにして評価した。すなわち、貼付剤を25℃、40℃で保存し、1ヶ月後にサンプルを採取した。これらのサンプルから、HPLC法により薬物濃度を定量し、保存前の含量を100%として、各1ヶ月後の含量を対初期比率(%)として算出した。

結果を次の表3に示す。

表3 本発明の貼付剤の安定性試験の結果

[表3]

|         | 実施例4(対初期%) | 実施例5(対初期%) |
|---------|------------|------------|
| 25℃×初期  | 100.00     | 100.00     |
| 25℃×1ヶ月 | 96.36      | 93.94      |
| 40℃×初期  | 100.00     | 100.00     |
| 40℃×1ヶ月 | 95.37      | 93.46      |

[0033] この結果、酒石酸の量が多い実施例3の貼付剤の方がより保存安定性に優れることが判明した。

## 実施例 9

[0034] 実験例4

## 安全性試験

健常成人男子(3名)の左右上腕内側に、それぞれ実施例2、比較例2の貼付剤を貼付し、24時間後に剥離した。剥離1時間後に皮膚の状態を観察し、下記の基準でスコアリングした。なお、何らかの皮膚反応を認めた人数比率を陽性率(%)とした。

- ++ 紅斑+浮腫、丘疹
- ＋ 明らかな紅斑
- ± わずかな紅斑
- － 反応なし

結果を次の表4に示す。

表4 本発明の貼付剤の安全性試験の結果

[表4]

|      | ++ | ＋ | ± | － | 合計(人) | 陽性率(%) |
|------|----|---|---|---|-------|--------|
| 実施例2 | 0  | 0 | 1 | 2 | 3     | 0      |
| 比較例2 | 1  | 2 | 0 | 0 | 3     | 100    |

[0035] この結果、クロタミトンを用いた本発明の貼付剤は皮膚刺激性が極めてすくないことがわかった。

### 産業上の利用可能性

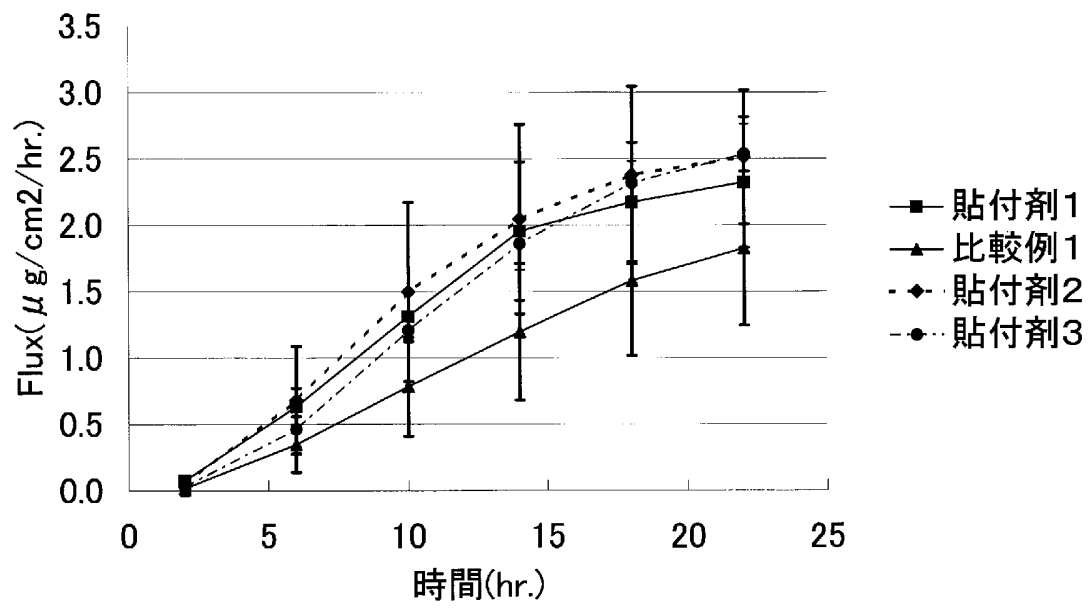
[0036] 本発明は、消炎鎮痛剤を含有する、安定性及び経皮吸収性に優れた、皮膚に対して刺激の少ない経皮吸収貼付剤に利用され、産業上極めて有用である。

## 請求の範囲

- [1] ゴム系粘着剤からなる消炎鎮痛貼付剤において、薬物層にジクロフェナクナトリウム、室温で固形状の有機酸、及びクロタミンを含有することを特徴とする消炎鎮痛貼付剤。
- [2] クロタミんに、室温で固形状の有機酸とジクロフェナクナトリウムを混合溶解し、該溶液をゴム系粘着剤と混練することにより得られることを特徴とする請求項1に記載の消炎鎮痛貼付剤。
- [3] ゴム系粘着剤が、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、天然ゴムから選択される1種または2種以上からなる、請求項1又は2に記載の消炎鎮痛貼付剤。
- [4] 室温で固形状の有機酸が、室温で固形状の有機ヒドロキシ酸である請求項1～3のいずれかに記載の消炎鎮痛貼付剤。
- [5] 室温で固形状の有機酸が、クエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸から選択される1種または2種以上である請求項1～4のいずれかに記載の消炎鎮痛貼付剤。
- [6] 室温で固形状の有機酸が、酒石酸である請求項4又は5に記載の消炎鎮痛貼付剤。

[図1]

## 透過試験



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007590

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/196, 9/70, 47/12, 47/18, 47/32<br><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl. <sup>7</sup> A61K31/196, 9/70, 47/12, 47/18, 47/32<br><br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005<br>Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005<br><br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)        |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                  | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | JP 4-321624 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.),<br>11 November, 1992 (11.11.92),<br>Full text<br>(Family: none) | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | JP 7-89853 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>04 April, 1995 (04.04.95),<br>Full text<br>(Family: none)                     | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | JP 62-181226 A (Ikeda Mohando Ltd.),<br>08 August, 1987 (08.08.87),<br>Full text<br>(Family: none)                  | 1-6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |                                                                                                                     | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search<br>12 May, 2005 (12.05.05)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                     | Date of mailing of the international search report<br>31 May, 2005 (31.05.05)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                     | Authorized officer                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Facsimile No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                     | Telephone No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/007590

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | JP 61-280426 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.),<br>11 December, 1986 (11.12.86),<br>Full text<br>& EP 209975 A1 & US 4738848 A       | 1-6                   |
| Y         | WO 01/095889 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.),<br>20 December, 2001 (20.12.01),<br>Full text<br>& EP 1293199 A1 & US 2003/138479 A1 | 1-6                   |
| Y         | WO 00/064435 A1 (Lead Chemical Co., Ltd.),<br>02 November, 2000 (02.11.00),<br>Full text<br>& EP 1174132 A1                                | 1-6                   |
| A         | JP 6-219940 A (Shiseido Co., Ltd.),<br>09 August, 1994 (09.08.94),<br>Full text<br>(Family: none)                                          | 1-6                   |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/196, 9/70, 47/12, 47/18, 47/32

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K31/196, 9/70, 47/12, 47/18, 47/32

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2005年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2005年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2005年 |

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

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                      | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
|-----------------|--------------------------------------------------------|------------------|
| Y               | JP 4-321624 A (久光製薬株式会社) 1992. 11. 11, 全文 (ファミリーなし)    | 1-6              |
| Y               | JP 7-89853 A (株式会社資生堂) 1995. 04. 04, 全文 (ファミリーなし)      | 1-6              |
| Y               | JP 62-181226 A (株式会社 池田模範堂) 1987. 08. 08, 全文 (ファミリーなし) | 1-6              |

☒ 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「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

の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

12. 05. 2005

国際調査報告の発送日

31. 5. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

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)

伊藤 幸司

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

9450

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                  |                  |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                | 関連する<br>請求の範囲の番号 |
| Y                     | JP 61-280426 A (日東電気工業株式会社) 1986.12.11, 全文<br>& EP 209975 A1 & US 4738848 A      | 1-6              |
| Y                     | WO 01/095889 A1 (久光製薬株式会社) 2001.12.20, 全文<br>& EP 1293199 A1 & US 2003/138479 A1 | 1-6              |
| Y                     | WO 00/064435 A1 (リードケミカル株式会社) 2000.11.02, 全文<br>& EP 1174132 A1                  | 1-6              |
| A                     | JP 6-219940 A (株式会社資生堂) 1994.08.09, 全文 (ファミリーなし)                                 | 1-6              |