(19)日本国特許庁(JP)　(12)公開特許公報(A)　(11)特許出願公開番号
特開2004-131495
(P2004-131495A)
(43)公開日　平成16年4月30日(2004.4.30)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
A61K 47/18	A61K 47/18		4C076
A61K 9/70	A61K 9/70	401	
A61K 47/10	A61K 9/70	405	
A61K 47/12	A61K 47/10		
A61K 47/14	A61K 47/12		

審査請求 未請求　請求項の数 31　ＯＬ　（全 23 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-323310(P2003-323310)
(22)出願日　平成15年9月16日(2003.9.16)
(31)優先権主張番号　特願2002-309012(P2002-309012)
(32)優先日　平成14年9月17日(2002.9.17)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

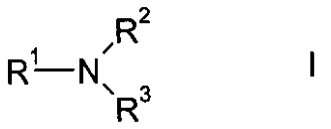
(71)出願人　592214911
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
兵庫県川西市矢問３丁目１０番１号
(71)出願人　000174622
埼玉第一製薬株式会社
埼玉県春日部市南栄町８番地１
(74)代理人　100059959
弁理士　中村　稔
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100065189
弁理士　宍戸　嘉一

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非ステロイド系抗炎症剤の局所送達用医薬組成物

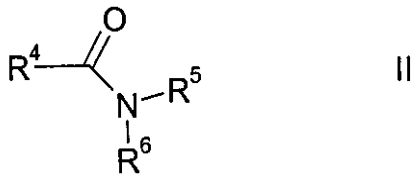
(57)【要約】
【課題】　非ステロイド系抗炎症剤としてＣＯＸ-2酵素阻害剤、特にメロキシカムを含む局所送達用医薬組成物の皮膚透過性を改善する。
【解決手段】　皮膚透過促進剤としてジイソプロパノールアミンやポリオキシエチレンオレイルアミンのようなアミン及び/又はココナッツ脂肪酸ジエタノールアミドやラウリン脂肪酸ジエタノールアミドのようなアミドを用いる。
【選択図】　なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
局所送達用医薬組成物であって、
（ａ）医薬的に有効な量の少なくとも１種の非ステロイド系炎症剤（ＮＳＡＩＤ）と、
（ｂ）下記式Ｉを有するアミン
【化１】



Ⅰ

（式中、R^1、R^2及びR^3は各々独立して炭素原子１～24個を有するアルカノリル基であり、ここで、１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の-CH_2-基が-Ｏ-、又はエチレンオキシド単位２～30個を有するポリオキシエチレン基で置換されていてもよい、また、
R^2及びR^3は各々独立してＨ又は炭素原子１～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであってもよく、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい。）
及び下記式IIを有するアミド
【化２】

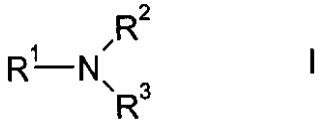


Ⅱ

（式中、R^4、R^5及びR^6は各々独立して炭素原子1～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい、また、
R^6はＨであってもよい。）
からなる群より選ばれた少なくとも１種の皮膚透過促進剤と、
（ｃ）少なくとも１種の不活性担体と、
を含む、前記医薬組成物。
【請求項２】
該ＮＳＡＩＤがＣＯＸ-２酵素阻害剤からなる群より選ばれる、請求項１記載の医薬組成物。
【請求項３】
該ＮＳＡＩＤが酸エノールカルボキシアミドの誘導体又はその薬学的に許容しうる塩である、請求項１又は２記載の医薬組成物。
【請求項４】
該ＮＳＡＩＤがピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム及びメロキシカム又はその薬学的に許容しうる塩からなる群より選ばれる、請求項３記載の医薬組成物。
【請求項５】
該ＮＳＡＩＤがメロキシカム又はその薬学的に許容しうる塩である、請求項４記載の医薬組成物。
【請求項６】
R^1、R^2及びR^3が各々独立して炭素原子２～８個を有するアルカノリル基であり、また、
R^3がＨでもよく、或いは
R^1がエチレンオキシド単位２～30個を有するポリオキシエチレン基であり、

R^2及びR^3が各々独立して炭素原子１～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキル基であり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい、また、
R^3がＨであってもよい
請求項１～５のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
R^4が炭素原子４～20個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子がＯＨで置換されていてもよい、
R^5及びR^6が各々独立して炭素原子２～８個を有するアルカノリルであり、また、
R^6がＨであってもよい
請求項１～６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項８】
アミンがエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ブタノールアミン、ジブタノールアミン及びトリブタノールアミンからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項６記載の医薬組成物。
【請求項９】
アミンがポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレンステアリルアミン、ポリオキシエチレンミリスチルアミン及びポリオキシエチレンラウリルアミンからなる群より選ばれ、ここで、ポリオキシエチレン基がエチレンオキシド単位５～30個を有することを特徴とする、請求項６記載の医薬組成物。
【請求項１０】
アミドがココナッツ脂肪酸ジエタノールアミド、ラウリン脂肪酸ジエタノールアミドからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項７記載の医薬組成物。
【請求項１１】
該ＮＳＡＩＤの含量が前記組成物の0.005～10重量％であり、該アミン及び/又はアミド透過促進剤が前記組成物の0.05～20重量％であることを特徴とする、請求項１～１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
追加の透過促進剤としてテルペン、テルペンアルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル及び脂肪アルコールからなる群より選ばれた少なくとも１種の化合物を更に含んでいる請求項１～１１記載のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
少なくとも１種のテルペン又はテルペンアルコールが1-メントール、ユーカリ油、ハッカ油、シネオール及びリモネンからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項１４】
少なくとも１種の脂肪酸がカプリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項１５】
少なくとも１種の脂肪酸エステルがジイソプロピルアジペート及びイソプロピルミリステートからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項１６】
少なくとも１種の脂肪アルコールがラウリルアルコール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、カプリルアルコール及びミリスチルアルコールからなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１２記載の医薬組成物。
【請求項１７】
追加の透過促進剤としての少なくとも１種の追加化合物の含量が前記組成物の0.05重量

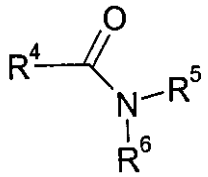
％～60重量％であることを特徴とする、請求項１２～１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
粘着剤、ゲル化剤及び/又は増粘剤を少なくとも１種含むことを特徴とする、請求項１～１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
粘着剤、ゲル化剤及び/又は増粘剤がアクリレート系ポリマー又はコポリマー、セルロースエーテル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、ポリオキシエチレン及び/又はポリオキシプロピレン及びゴム系粘着剤からなる群より選ばれることを特徴とする、請求項１８記載の医薬組成物。
【請求項２０】
該粘着剤、ゲル化剤及び/又は増粘剤の含量が前記組成物の１～99重量％であることを特徴とする、請求項１８及び/又は１９記載の医薬組成物。
【請求項２１】
揮発性又は非揮発性可溶化剤、pH調整剤、湿潤剤、保湿剤、保存剤、乳白剤、芳香剤、着色添加剤及び反対刺激剤からなる群より選ばれた少なくとも１種の薬剤を更に含んでいる、請求項１～２０のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
ゲル剤、スプレー剤、エアゾール剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤又はパスタ剤である、請求項１～２１のいずれか１項に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
局所送達用医薬組成物の製造方法であって、前記組成物の0.005～10重量％の少なくとも１種の非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）と前記組成物の0.05～20重量％の請求項１記載の式Ｉのアミン及び式IIのアミドからなる群より選ばれた少なくとも１種の透過促進剤を共に混合する工程を含む、前記方法。
【請求項２４】
少なくとも１種の該非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）がＣＯＸ-2酵素阻害剤、特にメロキシカム又はその薬学的に許容しうる塩である、請求項２３記載の方法。
【請求項２５】
請求項１～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物を少なくとも１種含む経皮送達システム。
【請求項２６】
マトリックスシステム、好ましくは粘着マトリックス貼付剤であることを特徴とする、請求項２５記載の経皮送達システム。
【請求項２７】
液体レザバーシステム、好ましくはパップ剤及び／又は液体レザバー貼付剤であることを特徴とする、請求項２５記載の経皮送達システム。
【請求項２８】
経皮送達システム、好ましくはプラスター剤及び/又はパップ剤を製造するための請求項１～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２９】
局所送達用医薬組成物において少なくとも１種の非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）の皮膚透過性を高める濃度での皮膚透過促進剤としての下記式Ｉを有するアミン
【化３】



Ｉ

（式中、R^1、R^2及びR^3は各々独立して炭素原子１～24個を有するアルカノリル基であ

り、ここで、１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の-CH_2-基が-Ｏ-、又はエチレンオキシド単位２～20個を有するポリオキシエチレン基で置換されていてもよい、また、
R^2及びR^3は各々独立してＨ又は炭素原子１～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであってもよく、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい。）
及び/又は
下記式IIを有するアミドの使用。
【化４】



II

（式中、R^4、R^5及びR^6は各々独立して炭素原子1～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい。）
【請求項３０】
少なくとも１種の該非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）がＣＯＸ-2酵素阻害剤、特にメロキシカム又はその薬学的に許容しうる塩である、請求項２９記載の使用。
【請求項３１】
慢性関節リウマチ、頚肩腕症候群、腰痛症、骨関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、テニス肘を含む上腕骨上顆炎、筋痛症、外傷後腫瘍又は疼痛の徴候及び/又は症状を治療、予防及び/又は改善する方法であって、請求項１～２２のいずれか１項に記載の医薬組成物及び/又は請求項２５～２７のいずれか１項に記載の経皮送達システムの有効量をそれを必要としているホストに投与する段階を含む、前記治療方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、一般的には、非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）の局所送達用医薬組成物に関する。更に、本発明は、医薬組成物の製造方法及び前記医薬組成物を含む経皮送達システムに関する。更に、本発明は、前記経皮送達システムを製造するための前記医薬組成物の使用及び医薬組成物における皮膚透過促進剤としてのアミン及び/又はアミドの使用に関する。本発明は、また、慢性関節リウマチ、頚肩腕症候群、腰痛症、骨関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、テニス肘を含む上腕骨上顆炎、筋痛症、外傷後腫瘍又は疼痛の徴候及び/又は症状を治療、予防及び/又は改善する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
局所送達用の非ステロイド抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）又は対応する医薬組成物、例えば、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、又はプラスター剤又はパップ剤のような経皮送達システムが特許文献に提案されている。
米国特許第6,207,184Ｂ1号には、アミノアルキル(メタ)アクリレートとアルキル(メタ)アクリレートのコポリマーを含有する親水性物質が記載されている。該親水性物質に皮膚透過促進剤、架橋剤又は他の成分が添加されてもよい。皮膚透過促進剤として、脂肪酸、そのエステル、アルコール、界面活性剤、有機塩基、有機酸、ビタミン又はレシチンが挙げられている。該親水性物質に含有することができる数種の有効成分の名前が挙げられている。１つは、鎮痛消炎剤からなり、特にメロキシカムの名前が挙げられている。
国際出願第02/17923号は、シクロオキシゲナーゼ-2酵素（ＣＯＸ-2）阻害剤、ゲル化剤、可溶化剤、及び任意によるpH調整剤及び/又は他の薬学的に許容しうる補助剤を含む局

所送達用医薬組成物に関するものである。セレコキシブやロフェコキシブが好ましい多くのシクロオキシゲナーゼ-2酵素阻害剤の中にメロキシカムの名前が挙げられている。ゲル化剤は、セルロースエーテル、ビニルアルコール、ビニルピロリドン、天然ゴム又はアクリルポリマーを含む群より選ばれてもよい。溶解性と薬剤が皮膚に良く透過すること援助する可溶化剤は、揮発性又は非揮発性可溶化剤、例えば、アルカノール及び/又はグリコールであってもよい。更に、該組成物は、pHを調整する無機塩基又は有機塩基を含有してもよく、適切な塩基、特に、アルカノールアミンが挙げられている。該組成物の追加の成分は、湿潤剤、保湿剤及び/又は透過促進剤、例えば、テルペン、テルペンアルコール、精油又は界面活性剤であってもよい。好ましくは、該組成物は、ゲル、スプレー、エアゾール、ローション、クリーム又は軟膏である。

【０００３】

日本特許第10324621号には、局所組成物、例えば、軟膏が記載されている。該組成物は、オキシカム抗炎症剤と、ヒドロキシアルキルアミンと、高級アルコールと、カルボキシビニルポリマーと、低級アルコールとを含んでいる。

日本特許第04321624号には、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーと、クロタミトンと、薬学的に活性な化合物とを含有する抗炎症性鎮痛貼付剤が記載されている。

更に、国際出願第01/52897Ａ２号には、選択的ＣＯＸ-2阻害剤と経皮吸収促進賦形剤基剤とを含む局所用又は経皮用の抗炎症性鎮痛組成物が記載されている。

前記基剤は、経皮促進剤と、界面活性剤と、ゲル化剤又は増粘剤とを含んでいる。経皮促進剤として、多くの種類の化合物、例えば、脂肪酸、アルコール、スルホキシド、アミド、ピロリドン等が挙げられている。

米国特許第4,999,379号には、ジクロフェナックとＮ,Ｎ-ジアルキルアルカノイルアミドとを含む局所適用の医薬組成物が記載されている。そのような化合物は、経皮治療システム、クリーム剤、軟膏剤等の調製に適している。ＮＳＡＩＤ、特にＣＯＸ-2阻害剤、特にメロキシカムを含む医薬組成物は、満足する経皮吸収挙動を示していない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【０００４】

本発明の主な目的は、ＮＳＡＩＤの局所送達用医薬組成物を提供することである。

本発明の目的は、前記ＮＳＡＩＤの経皮吸収性が高くかつ標的内部組織において前記ＮＳＡＩＤの治療レベルに達成するのに特に適している医薬組成物を提供することである。

本発明の目的は、更に、皮膚透過が高められた前記ＮＳＡＩＤの局所送達用医薬組成物の製造方法である。

更に、本発明の目的は、前記ＮＳＡＩＤの局所送達が改善された経皮送達システムを提供することである。

従って、本発明の目的は、更に、前記経皮送達システムを製造するためのその医薬組成物の使用である。

更に、本発明の目的は、ＮＳＡＩＤの皮膚透過促進剤としての化合物を提供することである。

本発明の目的は、更に、慢性関節リウマチ、頚肩腕症候群、腰痛症、骨関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、テニス肘を含む上腕骨上顆炎、筋痛症、外傷後腫瘍又は疼痛の徴候及び/又は症状を治療、予防及び/又は改善する方法を提供することである。

本発明の追加の目的は、更に、上記序言と次の説明と実施例から当業者に発せられるものである。

【０００５】

用語の定義

本発明を説明し特許請求の範囲を記載するに当たり、次の用語が用いられる。

単数形には、特にことわらない限り複数の対象も含まれている。

本明細書に用いられる“メロキシカム”という用語は、メロキシカム及びその薬学的に

許容し得る塩を含む。
“オキシカム誘導体”という用語は、酸エノールカルボキシアミド又はその薬学的に許容しうる塩の誘導体である非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）を示している。オキシカム誘導体の例としては、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム又はメロキシカムがあげられる。
本明細書に用いられる“経皮送達システム”又は“経皮製剤”は、ＮＳＡＩＤの皮膚送達を達成させるために皮膚に対して、或いは皮膚に向って適用することができる器具、システム、製品、化合、又は機序を含むＮＳＡＩＤを意味する。
本明細書に用いられる“皮膚”という用語は、身体の外皮、鼻腔、口腔、膣腔、又は直腸腔の粘膜を含む、化学製剤又は組成物を適用することができるヒト身体の膜を意味する。
本明細書に用いられる“経皮”という用語は、皮膚の中を通過して、また、皮膚を通って物質又は薬剤を送達することを意味する。従って、“経皮”や“経粘膜”という用語は、特にことわらない限り同じ意味に用いられる。同様に、“皮膚”、“真皮”、“表皮”、“粘膜”等も、特にことわらない限り同じ意味に用いられる。
【０００６】
本明細書に用いられる“促進”、又は“透過促進”は、送達物質が皮膚を透過する割合を上げるように送達物質又は薬剤に対して皮膚の透過性を高めることを意味する。“透過促進剤”、又は似た用語は、透過促進を達成又は促進させる物質、又は物質群を意味し、促進剤の“有効な量”は、ＮＳＡＩＤの皮膚を通る透過を選択された程度まで高めるのに有効な量を意味する。そのような促進剤の使用によって影響された透過の促進は、例えば、拡散細胞装置を用いて送達物質が動物又はヒト皮膚を通る拡散速度を測定することにより実測し得る。
本明細書に用いられる“有効な量”は、所望の治療効果を十分得るだけの物質又は薬剤の最少量を意味する。従って、ＮＳＡＩＤと共に用いられる場合、有効量は、所望のＮＳＡＩＤ血漿レベルを十分得るだけのその薬剤の量を意味する。
その血漿レベルは、具体的な各製剤のパラメーターによって求められるようにいろいろな時間間隔以内に達成され、その間維持される。ＮＳＡＩＤの種類と量、不活性担体の種類と量、経皮製剤の大きさ、及び個々の透過促進剤の存在と量は、個々の時間間隔以内に所望の血液レベルを達成する製剤で到達するようにすべて調節することができる。経皮技術における当業者は、指定した時間枠内で標的血液レベルを達成するのに要する各成分の量と種類を組合わせて容易に決定することができる。
【０００７】
“マトリックス貼付剤”又は“マトリックスシステム”という用語は、ＮＳＡＩＤと皮膚透過促進剤が溶解又は懸濁する高分子担体又は相を含む本発明の医薬組成物の所定量を意味する。態様においては、高分子担体又は相は、感圧粘着剤であり、そのマトリックスシステムは一般に“プラスター”という名前が付けられている。マトリックスシステムの定義は、その高分子相が感圧粘着剤にラミネートされ、上張り粘着剤の中にも用いられ、レザバーをもつ粘着マトリックス貼付剤を形成する実施態様が含まれることを意味する。マトリックスシステムは、通常、好ましくは、遠位表面にラミネートされた不透過性のフィルム状裏打ちと、経皮適用の前に、粘着剤の隣接面上の剥離ライナーをもつ粘着剤層を含んでいる。フィルム状裏打ちは、マトリックス貼付剤の高分子相を保護し、送達物質及び/又は促進剤の周囲への放出を防止する。剥離ライナーは、不透過性裏打ちと同様に機能するものであるが、上記で定義したように貼付剤を皮膚に適用する前に取り除かれる。マトリックス貼付剤が、経皮送達システムの技術においてその裏打ち成分と剥離ライナー成分を通常含むことは既知であり、本発明のマトリックス貼付剤は、その裏打ちと剥離ライナー又はそれらの機能上の等価物を含むとみなされるべきである。従って、マトリックスシステムは、高分子担体を含む本発明の医薬組成物の所定量が含まれている、単一剤形、又は製剤の形である。粘着マトリックス経皮貼付剤の限定されない例は、国際出願第95/02404号及び同第89/07951号（アクリロイルシステムに関する）、並びに国際出願第93/0

4677号、同第96/08245号及び同第95/03764号（ゴムシステムに関する）に記載又は参照されているものであり、これらの明細書の記載は本願明細書に含まれるものとする。

【０００８】

本明細書に用いられる“液体レザバーシステム”、その頭文字“ＬＲＳ”は、本発明の医薬組成物が少なくとも１種の担体賦形剤を更に含んでいる経皮送達貼付剤又はシステムを意味する。本発明のある態様においては、ＬＲＳは“液体レザバー貼付剤”であり、担体賦形剤、不透過性裏打ち及び皮膚接触透過膜、又は粘着剤を含んでいる。担体賦形剤は、所望の粘性流体、例えば、ゲル又は軟膏を含み、これは不透過性裏打ちと皮膚接触透過膜、又はレザバー内容物と皮膚の間で拡散接触させる膜粘着ラミネートを有するレザバーに閉じ込めるために処方されている。適用する場合、可剥性剥離ライナーを取り除き、貼付剤を皮膚表面に付着させる。本発明の別の態様においては、ＬＲＳはパップ剤であり、遠位表面にラミネートされた支持体と経皮適用前に取り除かれる粘着剤の隣接面上の剥離ライナーを有する粘着剤層を含んでいる。従来のパップ剤と同じように、本発明のパップ剤は、必須成分、好ましくは、水分調整可溶化剤である精製水と本発明の医薬組成物と、親水性基剤とを含む粘着剤で支持体をコーティングすることにより調製することができる。これらの必須成分に配合される追加の化合物は、必要に応じて、揮発性又は不揮発性可溶化剤、pH調整剤、湿潤剤、保湿剤、保存剤、乳白剤、芳香剤、着色添加剤、反対刺激剤、無機充填剤及び/又は架橋剤等であってもよい。ＬＲＳ貼付剤は、経皮薬剤送達の技術においては既知である。ＬＲＳ経皮貼付剤の限定されない例は、米国特許第4983395号及び同第4849224号（ＬＲＳに関する）、並びに国際出願第2001/13915号、同第2000/02563号及び米国特許第6039971号（貼付剤に関する）に記載又は参照されているものであり、これらの明細書の記載は本願明細書に含まれるものとする。

【０００９】

本明細書に用いられる“不活性担体”は、経皮送達製剤を形成するためにＮＳＡＩＤを混合することができる高分子担体、又は他の担体賦形剤を意味する。不活性担体は、一般的には、逆の結果の有意な場合を引き起こさずに皮膚に投与するのに適しているという点で、薬学的に許容しうるものでなければならない。更に、不活性担体は、活性物質と反応してそれを実質的に分解してはならず、さもなければ皮膚に送達することができる不純物を形成してはならない。

本明細書に用いられる“局所製剤”は、ＮＳＡＩＤを混合することができ、皮膚に直接適用することができ、裏打ちフィルム等の支持構造を含まない化学製剤を意味する。限定されない局所製剤の例としては、ゲル剤、エアゾール剤、クリーム剤、ローション剤、パスタ剤、軟膏剤等が挙げられる。

“ホスト”という用語は、哺乳動物、例えば、ヒト、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、ウマ又はブタを意味し、ヒトを意味することが好ましい。

濃度、量、溶解度、及び他の数値データは、範囲形式で本明細書に存在させることができる。そのような範囲形式は、単に便利で簡潔なために用いられ、範囲の限度として明らかに示された数値を含むだけでなく、各数値とサブ範囲が明らかに挙げられているかのようにその範囲内に包含される個々の数値又はサブ範囲もすべてを含んでいると柔軟に解釈されべきであることが理解されなければならない。例えば、0.1～200 ng/mlの濃度範囲は、0.1 ng/mlと200 ng/mlの明らかに挙げた濃度限度を含むだけでなく、0.5 ng/ml、1.0 ng/ml、5 ng/ml、8 ng/ml、20 ng/ml、75 ng/ml、120 ng/ml、150 ng/ml、180 ng/mlのようなその範囲内の個々の濃度と、0.1～10 ng/ml、0.5～75 ng/ml、1～50 ng/ml、1～125 ng/ml、5～200 ng/ml、又は60～200 ng/ml等のサブ範囲も含むと解釈されるべきである。この解釈は、記載されている範囲の幅又は特性と無関係に適用しなければならない。

【課題を解決するための手段】

【００１０】

本発明者らは、ＮＳＡＩＤの経皮適用において皮膚透過促進剤として次に明記される式のアミン及び/又はアミドを用いることにより吸収性と透過速度がかなり改善し得ることを見出した。即ち、ＮＳＡＩＤの局所送達用医薬組成物は、従来用いられた経皮吸収促進

剤を含む既知の組成物と比べて前記アミン及び/又はアミドを添加したときにＮＳＡＩＤの透過速度がかなり増大した。更に、ＮＳＡＩＤは、本発明の組成物において結晶を生じる傾向がない。それ故、これらの組成物は、経皮送達システムでの使用を含む局所投与に特に適している。

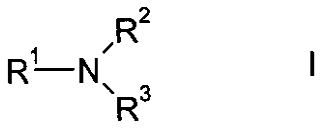
従って、本発明は、局所送達用医薬組成物であって、

（ａ）医薬的に有効な量の少なくとも１種の非ステロイド系炎症剤（ＮＳＡＩＤ）と、

（ｂ）下記式Ｉを有するアミン

【００１１】

【化１】



Ⅰ

【００１２】

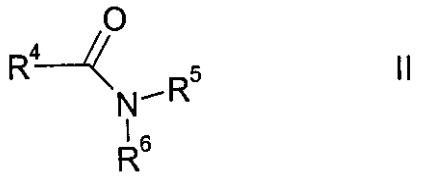
（式中、R^1、R^2及びR^3は各々独立して炭素原子１～24個を有するアルカノリル基であり、ここで、１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の-CH_2-基が-Ｏ-、又はエチレンオキシド単位２～30個を有するポリオキシエチレン基で置換されていてもよい、また、

R^2及びR^3は各々独立してＨ又は炭素原子１～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであってもよく、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい。）

及び下記式IIを有するアミド

【００１３】

【化２】



Ⅱ

【００１４】

（式中、R^4、R^5及びR^6は各々独立して炭素原子1～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい、また

R^6はＨであってもよい。）

からなる群より選ばれた少なくとも１種の皮膚透過促進剤と、

（ｃ）少なくとも１種の不活性担体と、

を含む、前記組成物に関する。

その結果、本発明は、また、局所送達用医薬組成物において少なくとも１種の非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）の皮膚透過性を高める濃度での皮膚透過促進剤としての上で定義した式Ｉのアミン、及び/又は上で定義した式IIのアミドの使用に関する。

更に、本発明は、局所用医薬組成物の製造方法であって、前記組成物の0.005～10重量％の少なくとも１種の非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）と前記組成物の0.05～20重量％の前述の定義による式Ｉのアミン及び式IIのアミドからなる群より選ばれた少なくとも１種の透過促進剤とを共に混合する工程を含む、前記製造方法に関する。

【００１５】

更に、本発明者らは、前記医薬組成物が経皮送達システムによってホストに有利に適用され得ることを見出した。

従って、本発明は、経皮送達システム、好ましくはマトリックスシステム及び/又は液体レザバーシステム、最も好ましくはプラスター剤及び/又はパップ剤を製造するための本発明の医薬組成物の使用に関する。その結果、本発明は、更に、本発明の医薬組成物を少なくとも１種含んでいる経皮送達システムに関する。

従って、本発明は、慢性関節リウマチ、頚肩腕症候群、腰痛症、骨関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、テニス肘を含む上腕骨上顆炎、筋痛症、外傷後腫瘍又は疼痛の徴候及び/又は症状を治療、予防及び/又は改善する方法であって、本発明の医薬組成物及び/又は本発明の経皮送達システムの有効な量をそれを必要としているホストに投与する段階を含む、前記治療方法に関する。

本発明の重要な特徴を広範囲に概説してきた。それ故、次の詳細な説明はより良く理解されるものであり、当該技術への本発明の寄与がより良く理解されるものである。本発明の他の特徴は、次の実施例と前述の特許請求の範囲と共に本発明の次の詳細な説明から更に明らかになり、本発明に実施によって知ることもできる。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１６】

本発明は、本明細書に開示された具体的な化合物、組成物、材料、装置又は工程ステップに限定されず、当業者によって認識されるその均等物に拡大されることは理解されなければならない。また、本明細書に用いられる用語は、具体的な実施態様を記載するために用いられ、限定するものでないことは理解されるべきである。

本発明の医薬組成物は、少なくとも１種の非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）を含んでいる。

ＮＳＡＩＤの例として古典的活性物質のアセチルサリチル酸と次の分類の活性物質が挙げられる。

（１）プロピオン酸誘導体、
（２）酢酸誘導体、
（３）フェナム酸誘導体、
（４）ビフェニルカルボン酸誘導体、
（５）酸エノールカルボキシアミド、
（６）メチルスルホニル置換基又はアミノスルホニル置換基を有するジアリール複素環、又は
（７）酸スルホンアミド。

プロピオン酸誘導体の例として、次の活性物質：イブプロフェン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ミロプロフェン、チオキサプロフェン、スプロフェン、アルミノプロフェン、チアプロフェン酸又はフルプロフェン又はその薬学的に許容しうる塩が挙げられるが、このリストは、この分類の活性物質を限定するものとしてみなされるべきではない。

【００１７】

酢酸誘導体の例としては、次の活性物質：インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラック、ナブメトン、ジクロフェナック、フェンクロフェナック、アルクロフェナック、ブロムフェナック、イブフェナック、アセクロフェナック、アセメタシン、フェンチアザック、クリダナック、エトドラック又はオキシピナック又はその薬学的に許容しうる塩が挙げられるが、リストはこの分類の活性物質を限定するものではない。

フェナム酸誘導体の例として次の活性物質：メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルミン酸又はトルフェナム酸又はその薬学的に許容しうる塩が挙げられるが、リストはこの分類の活性物質に限定するものではない。

ビフェニルカルボン酸誘導体の例としては、次の活性物質：ジフルニサール又はフルフェニサール又はその薬学的に許容しうる塩が含まれるが、リストはこの分類の活性物質を

限定するものではない。
次は、酸エノールカルボキシアミド（オキシカム）の例：ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム又はメロキシカム又はその薬学的に許容しうる塩であるが、リストはこの分類の活性物質を限定するものではない。
酸スルホンアミドの例としてはニメスリドが挙げられるが、この分類の活性物質を限定するものではない。
【００１８】
上記ＮＳＡＩＤの化学構造、薬理活性、副作用及び通常の用量範囲に関する情報は、例えば、Physician's Desk Reference, 35th Edit. 1981; The Merck Index, 12th Edit., Merck & Co., Rahway, New Jersey(1996); Cutting's Handbook of Pharmacology, 6th Edit., Ed. T.Z. Czacky, M.D., Appleton-Century-Crofts, New York, 1979, Chap. 49:538-550に示されている。
好ましくは、本発明のＮＳＡＩＤは、ＣＯＸ-2酵素阻害剤からなる群より選ばれる。本発明に有利に用いられるＣＯＸ-2酵素阻害剤の具体例としては、メロキシカム、ニメスリド、エトドラック、セレコキシブ、バルデコキシブ、ロフェコキシブ、バレコキシブ、パレコキシブ等が挙げられる。
本発明の好適実施態様によれば、ＮＳＡＩＤは、酸エノールカルボキシアミド又はその薬学的に許容しうる塩の誘導体（オキシカム誘導体）である。好ましいオキシカム誘導体は、ピロキシカム、テノキシカム、ロルノキシカム又はメロキシカム又はその薬学的に許容しうる塩である。本発明のすべての実施態様に関連して、メロキシカムとその薬学的に許容しうる塩は最も好ましいＮＳＡＩＤである。
【００１９】
薬学的に許容しうる塩は、好ましくは、ＮＳＡＩＤの無機塩基又は有機塩基による塩である。無機塩基による適切な塩は、例えば、ＮＳＡＩＤのナトリウム、カリウム又はアンモニウム塩である。有機塩基による塩の例は、メグルミン塩、トリス塩又は塩基性アミノ酸、例えば、Ｌ-リシン又はＬ-アルギニンによるＮＳＡＩＤの塩である。
式Ｉを有するアミン及び式IIを有するアミドの定義によれば、アルカノイル又はアルキル残基における-CH_2-基が-Ｏ-により置換されていてもよい。この定義が、２又はそれより多くのＯ原子が互いに直接結合するアルカノイル又はアルキル残基を含まないことが当該技術分野における当業者には明らかである。
本発明の第１態様によれば、式Ｉを有するアミンが、皮膚透過促進剤として
R^1、R^2及びR^3が各々独立して炭素原子２～８個を有するアルカノリル基であり、また、
R^3がＨであってもよい
式Ｉのアミンが好ましい。
アルカノリル基は、直鎖、分枝鎖又は環状であってもよく、炭素原子を好ましくは２、３、４、５又は６個有する。好ましいアルカノリル基は、エタノリル（＝エタン-2-オール-1-イル）、イソプロパノリル（＝プロパン-2-オール-1-イル）、プロパノリル（＝エタン-3-オール-1-イル）、ブタノリル（＝ブタン-4-オール-1-イル）である。
【００２０】
特に好ましいアミンは、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、プロパノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン、ブタノールアミン、ジブタノールアミン及びトリブタノールアミンからなる群より選ばれる。
本発明の第２態様によれば、皮膚透過促進剤として
R^1がエチレンオキシド単位２～30個を有するポリオキシエチレン基であり、
R^2及びR^3が各々独立して炭素原子１～24個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキル基であり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子が-ＯＨで置換されていてもよい、また、
R^3がＨであってもよい

式Ｉのアミンが好ましい。
ポリオキシエチレン基は、好ましくは２～20個、最も好ましくは５～20個のエチレンオキシド単位からなる。
好ましくは、R^2及びR^3は各々独立して炭素原子６～22個を有するアルキル基であり、ここで、-CH_2-基１、２、３又は４個は-ＣＨ＝ＣＨ-で置換されていてもよい。アルキル基は、直鎖、分枝鎖又は環状であってもよい。好ましくは、アルキル基は直鎖である。R^2及び/又はR^3は、好ましくは、脂肪酸の飽和基又は不飽和基を意味する。従って、R^2及び/又はR^3の好ましい意味は、オレイル、ステアリル、ミリスチル又はラウリルである。

【００２１】
R^3は、上で定義した通りの意味であり、Ｈであってもよい。更に好ましくは、R^3はＨである。
本発明の第２態様の好ましいアミンの例は、ポリオキシエチレンオレイルアミン、ポリオキシエチレンステアリルアミン、ポリオキシエチレンミリスチルアミン及びポリオキシエチレンラウリルアミンからなる群より選ばれ、ここで、ポリオキシエチレン基はエチレンオキシド単位２～30個、好ましくは５～20個からなる。
本発明の第３態様によれば、皮膚透過促進剤として
R^4が炭素原子４～20個を有する直鎖、分枝鎖又は環状アルキルであり、ここで、１つ以上の-CH_2-基が-ＣＨ＝ＣＨ-及び/又は-Ｏ-で置換されていてもよく、及び/又は１つ以上の水素原子がＯＨで置換されていてもよい、
R^5及びR^6が各々独立して炭素原子２～８個を有するアルカノリルであり、また、
R^6がＨであってもよい
式IIのアミドが好ましい。

【００２２】
好ましくは、R^4は炭素原子６～22個を有するアルキルであり、ここで、-CH_2-基１、２、３又は４個は-ＣＨ＝ＣＨ-で置換されていてもよい。アルキル基は、直鎖、分枝鎖又は環状であってもよい。好ましくは、アルキル基は直鎖である。R^4は、好ましくは、脂肪酸の飽和基又は不飽和基を意味する。従って、R^4の好ましい意味は、ミリスチル又はラルリルである。
R^5及びR^6は、各々独立してアルカノリル基であり、直鎖、分枝鎖又は環状であってもよく、炭素原子を好ましくは２、３、４、５又は６個有する。好ましいアルカノリル基は、エタノリル（＝エタン-2-オール-1-イル）又はイソプロパノリル（＝プロパン-2-オール-1-イル）である。
本発明の好ましいアミドは、ココナッツ脂肪酸ジエタノールアミド及びラウリン脂肪酸ジエタノールアミドからなる群より選ばれる。
本発明の医薬組成物は、本発明の第１、第２又は第３態様の皮膚透過促進剤の１種を単独で又は本発明の皮膚透過促進剤の１種以上と組合わせて及び/又は当業者に既知の皮膚透過促進剤と組合わせて含むことができる。
ＮＳＡＩＤの含量は、好ましくは、前記組成物の0.005～10重量％であり、アミン及び/又はアミド透過促進剤は0.05～20重量％である。特に好ましい範囲は、全組成物に対して0.05～８重量％のＮＳＡＩＤ及び0.1～10重量％の透過促進剤としてのアミン及び/又はアミドである。
本発明の好ましい態様によれば、組成物は、メロキシカムを該組成物の0.1～５重量％、より好ましくは0.5～2.5重量％、及び、吸収促進剤としての式Ｉを有する少なくとも１種のアミンを全組成物に対して１～15重量％、より好ましくは３～10重量％含む。

【００２３】
更に、本発明者らは、前記アミン及び/又はアミド透過促進剤とテルペン、テルペンアルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル及び脂肪アルコールからなる群より選ばれた少なくとも１種の化合物との組合わせにより皮膚を通るＮＳＡＩＤの透過を更に促進させる結果となることを見出した。便宜上、次の“追加の透過促進剤”はこのグループの化合物に用い

られている。
テルペンという用語は、テルペノイド化合物を意味する。好ましいテルペン又はテルペンアルコールは、１-メントール、ユーカリ油、ハッカ油、シネオール及びリモネンからなる群より選ばれる。
好ましい脂肪酸は、炭素原子８～20個を有する。好ましい脂肪酸の例は、オレイン酸、アルカン酸、カプリン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸ヘキサン酸、乳酸、ラウリン酸、リノール酸、ステアリン酸、イソステアリン酸又はその混合物である。特に好ましい脂肪酸は、カプリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸及びイソステアリン酸である。

【００２４】

好ましい脂肪酸エステルは、炭素原子８～20個を有する脂肪酸と炭素原子１～12個を有するアルコールとのエステル化生成物である。適切な脂肪酸エステルの例は、メチルラウレート、グリセロールモノオレエート（ＧＭＯ）、ソルビタンモノオレエート（ＳＭＯ）、グリセロールモノラウレート（ＧＭＬ）、グリセロールモノリノレート（ＧＭＬＯ）、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート、メチルプロピオネート、モノグリセリド、プロピレングリコールモノラウレート、ソルビタンモノラウレート、ジイソプロピルアジペート又はその混合物である。乳酸又はグリコール酸の許容しうる脂肪酸エステル又はその塩としては、ラウロイルグリコレート、ソジウムラウロイルグリコレート、カプロイルグリコレート、ソジウムカプロイルグリコレート、コシルグリコレート、ソジウムコシルグリコレート、イソステアロイルグリコレート、トロメタミンラウロイルグリコレート、ラウロイルラクチレート、ソジウムラウロイルラクチレート、カプロイルラクチレート、ソジウムカプロイルラクチレート、コシルラクチレート、ソジウムコシルラクチレート、イソステアロイルラクチレート、トロメタミンラウロイルラクチレート、又はその混合物である。特に好ましい脂肪酸エステルは、ジイソプロピルアジペート又はイソプロピルミリステートである。

【００２５】

追加の透過促進剤として好ましい脂肪アルコールは、炭素原子８～20個を有し、炭素-炭素二重結合を１、２又は３個有する。好ましい脂肪アルコールの例は、ラウリルアルコール、カプリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、脂肪族アルコール、リノレニルアルコール、ネロリドール、オレイルアルコール、又はその混合物である。特に好ましい脂肪アルコールは、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、カプリルアルコール又はミリスチルアルコールである。

【００２６】

前記追加の透過促進剤の含量は、好ましくは、全組成物に対して0.05～60重量％である。特に好ましい下限は、0.5重量％、最も好ましくは２重量％であり、特に好ましい上限は、50重量％、より好ましくは40重量％、最も好ましくは30重量％である。
好ましくは局所送達用医薬組成物は以下の（ａ）～（ｃ）を含む：
（ａ）医薬的に有効な量のＮＳＡＩＤ、好ましくはメロキシカム、又はその薬学的に許容し得る塩；
（ｂ）本発明による少なくとも１種の皮膚透過促進剤、好ましくは式Ｉを有する少なくとも１種のアミン；及び
（ｃ）テルペン、テルペンアルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル又は脂肪アルコールより選ばれる１種、２種、３種又は４種以上の追加の透過強化剤；
好ましくは、少なくとも１種の追加の透過強化剤がテルペン又はテルペンアルコールより選ばれ、また、１種、２種又は３種以上の追加の透過強化剤が脂肪酸、脂肪酸エステル又は脂肪アルコールより選ばれるのがよく；
より好ましくは、少なくとも１種の追加の透過強化剤がテルペン又はテルペンアルコールより選ばれ、また、少なくとも１種の追加の透過強化剤が脂肪酸より選ばれ、また、少なくとも１種の追加の透過強化剤が脂肪酸エステルより選ばれるのがよい。

前述した好ましい医薬組成物において、成分（ａ）：成分（ｂ）：成分（ｃ）の好ましい重量比は、0.1～5.0：１～15：10～50である。

【００２７】

特に好ましい局所送達用医薬組成物は、以下の（ａ）～（ｃ）を含む：

（ａ）医薬的に有効な量のＮＳＡＩＤ、好ましくはメロキシカム、又はその薬学的に許容し得る塩；

（ｂ）透過強化剤としての、少なくとも１種の式Ｉを有するアミン、好ましくはジイソプロパノールアミン及び／又はトリイソプロパノールアミン；及び

（ｃ）テルペン又はテルペンアルコールより選ばれる少なくとも１種の追加の透過強化剤、及び、脂肪酸、脂肪酸エステル又は脂肪アルコールより選ばれる１種、２種又は３種以上の追加の透過強化剤；

好ましくは、少なくとも１種の追加の透過強化剤がテルペン又はテルペンアルコールより選ばれ、また、少なくとも１種の追加の透過強化剤が脂肪酸より選ばれ、また、少なくとも１種の追加の透過強化剤が脂肪酸エステルより選ばれるのがよい。

前述した好ましい医薬組成物において、成分（ａ）：成分（ｂ）：成分（ｃ）の好ましい重量比は、0.1～5.0：１～15：10～50である。

【００２８】

特に好ましい局所送達用医薬組成物は、以下の（ａ）～（ｃ）を含む：

（ａ）医薬的に有効な量のメロキシカム、又はその薬学的に許容し得る塩；

（ｂ）ジイソプロパノールアミン又はトリイソプロパノールアミンより選ばれる１種又は２種の透過強化剤；及び

（ｃ）テルペン又はテルペンアルコール、好ましくは１－メントールより選ばれる少なくとも１種の追加の透過強化剤、脂肪酸、好ましくはステアリン酸又はイソステアリン酸より選ばれる少なくとも１種の追加の透過強化剤、及び脂肪酸エステル、好ましくはイソプロピルミリステートより選ばれる少なくとも１種の追加の透過強化剤。

前述した好ましい医薬組成物において、成分（ａ）：成分（ｂ）：成分（ｃ）の好ましい重量比は、0.1～5.0：１～15：10～50である。

【００２９】

より好ましい局所送達用医薬組成物は、以下の成分を含む：

（ａ）医薬的に有効な量のメロキシカム、又はその薬学的に許容し得る塩；

（ｂ）ジイソプロパノールアミン又はトリイソプロパノールアミンより選ばれる１種又は２種の透過強化剤；及び

（ｃ１）第１の追加の透過強化剤としての１－メントール、

（ｃ２）第２の追加の透過強化剤としてのイソプロピルミリステート、及び

（ｃ３）第３の追加の透過強化剤としてのイソステアリン酸及び／又はステアリン酸。

前述した好ましい医薬組成物において、成分（ａ）：成分（ｂ）：成分（ｃ１）、（ｃ２）及び（ｃ３）の合計の好ましい重量比は、0.1～5.0：１～15：10～50である。より具体的には、成分（ａ）：成分（ｂ）：成分（ｃ１）：成分（ｃ２）：成分（ｃ３）の好ましい重量比は、0.5～2.5：３～10：２～４：10～30：３～５である。

【００３０】

本発明の医薬組成物は、好ましくは、少なくとも１種の粘着剤、ゲル化剤及び/又は増粘剤を含んでいる。好ましい保存剤は、経皮製剤及び経皮送達システムについての次の項に記載されている。

粘着剤、ゲル化剤及び/又は増粘剤の好ましい含量は、前記組成物の１～99重量％の範囲にある。好ましい下限は５重量％であり、好ましい上限は97重量％である。

【００３１】

本発明の医薬組成物は、更に、揮発性又は不揮発性可溶化剤、pH調整剤、湿潤剤、保湿剤、保存剤、乳白剤、芳香剤、着色添加剤及び反対刺激剤からなる群より選ばれた少なくとも１種の薬剤を含むことができる。

医薬組成物と経皮送達システムのほかに、本発明は、慢性関節リウマチ、頚肩腕症候群

、腰痛症、骨関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、テニス肘を含む上腕骨上顆炎、筋痛症、外傷後腫瘍又は疼痛の徴候及び/又は症状を治療、予防及び/又は改善する方法に関する。

態様においては、本発明の組成物の最初の投与後の約0.25～約18時間以内にＮＳＡＩＤの所望の血漿レベルが達成される。他の態様においては、本発明の組成物の最初の投与後の約0.5～約12時間以内にＮＳＡＩＤの血漿レベルが達成される。他の態様においては、１回の経皮投与から少なくとも約24～96時間ＮＳＡＩＤの血漿レベルが維持される。

所望の血漿レベルを達成する時間枠は、経皮送達システムの種類と大きさ、併用で存在するＮＳＡＩＤの量、又は組成物によって得られる皮膚フラックスのようなパラメーターによって求めることができる。更に、フラックスは、皮膚透過促進剤１種以上と任意による追加の透過促進剤１種以上の種類と量によって求められる。貼付剤の大きさ、ＮＳＡＩＤの含量と濃度、促進剤量、又は促進剤の種類のような要素は、当業者が容易に決定し得るように所望の時間内に所望の血漿レベルを達成するためにすべて調整することができる。個々の皮膚のタイプや透過性の変動のような他の生理的要因も、達成される最後のＮＳＡＩＤ血漿レベルと時間枠をもたらすことができる。

【００３２】

態様においては、生きているヒト皮膚を通るＮＳＡＩＤの透過速度は、約0.025μg/cm^2/hr～約50μg/cm^2/hrの範囲にあってもよい。透過速度の好ましい下限は、0.05μg/cm^2/hr、特に0.1μg/cm^2/hrである。

他の態様においては、経皮製剤の大きさは、約１～200cm^2、好ましくは約５～100cm^2であってもよい。

しかしながら、これらの一般パラメーターは、所望の血漿レベルを達成することができる方法について制限されない。種々のパラメーターを用いる製剤を用いることにより所望の血漿レベルを達成させるために種々の透過速度、時間及び量を用いることができる。

更に、本発明の医薬組成物は、健康づくりに有益な物質、又は治療剤を更に含むことができる。

態様においては、本発明の医薬組成物は、局所製剤であってもよい。上述したように、局所製剤は、各種の剤形、例えば、ゲル剤、軟膏剤、パスタ剤、ムース剤、エアゾール剤、クリーム剤、ローション剤、又は他の疎水性又は水混和性賦形剤の形をとることができる。そのような局所製剤は、通常は、疎水剤、水混和剤、乳化剤及び/又は増粘剤を少なくとも１種含んでいる。詳しく挙げられていない局所製剤の他の個々のタイプも当業者によって容易に認識され、本発明の範囲に包含される。

【００３３】

適切な疎水剤と水混和剤の個々の例としては、炭化水素（例えば、流動パラフィン、鉱油、パラフィン油、白色ワセリン、スクアレン）、シリコーン（例えば、液状ポリメチルシラキサン、ジメチコーン）、アルコール（例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、ラウリルアルコール）、ポリオールやポリグリコール（例えば、プロピルグリコール、グリセリン、トリアセチン、ポリエチレングリコール）、ステロール（例えば、ラノリン、コレステロール）、カルボン酸（例えば、ラウリン酸、オレイン酸）、エステルやポリエステル（例えば、エチレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノエステル、グリセリルトリステアレート、オリーブ油、大豆油、イソプロピルミリステート、イソプロピルパルミテート）が挙げられるがこれらに限定されない。

適切な乳化剤の個々の例としては、ステロールやステロールエステル（例えば、コレステロール）、カルボン酸塩（ラウリン酸、オレイン酸等のナトリウム、エタノールアミン等）、エステルやポリエステル（例えば、エチレングリコールモノエステル、プロピレングリコールモノエステル、グリセロールモノエステル、ソルビタンモノエステル、ソルビトールモノエステル、ポリオキシエチレンエステル、ソルビタンジエステル、ポリオキシエチレンソルビタンポリエステル-トウィーン）、エーテルやポリエーテル（例えば、ポリエチレングリコールモノセチルエーテル、ポリエチレン-ポリプロピレングリコール-プルロニック）又はその他（例えば、ソジウムラウリルスルフェート、ホウ砂、エタノール

アミン）が挙げられるがこれらに限定されない。

【００３４】

適切な増粘剤の個々の例としては、アクリレートコポリマー、アルギン、ベヘニルアルコール、18～36酸トリグリセリド、カルシウムカルボキシメチルセルース、ＰＶＰ/ＭＡコポリマー、カルボマー（910、934、934p、940、941、1342等）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セルロース、セチルアルコール、グアゴム、ヒドロキシエチルセルロース、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、メチルヒドロキシエチルセルロース、ＰＥＧ、ポロキサミン（304、504、701、904、1102、1304、1502等）、ポリカルボフィル、ポリエチレン、プロピレングリコールアルギネート、ＰＶＰ、ＰＶＰ/ＶＡコポリマー、シリカ、シリコーン、水酸化アルミニウムゲル又はみつろうが挙げられるがこれらに限定されない。

液体レザバーシステム、特にパップ剤に適用する製剤は、pH調整剤又は可溶化剤として作用することができるリン酸及び/又は酒石酸を更に含有することが好ましい。特に、酒石酸は、パップ剤中の徐々に乾燥した水酸化アルミニウムゲルを溶解する。グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、グルコン酸、サリチル酸のような他の酸も適切な薬剤である。

【００３５】

本発明の医薬組成物は、ＮＳＡＩＤ経皮送達システムを供給するために経皮送達システム内に組込むことができる。そのような経皮送達システムは、マトリックスシステム、例えば、粘着マトリックス貼付剤又はプラスター剤か又は液体レザバーシステム、例えば、液体レザバー貼付剤又はパップ剤等であってもよい。

粘着マトリックス貼付剤又はプラスター剤の場合には、ＮＳＡＩＤの所望の血漿治療レベルを十分生じるだけの種類と量の本発明の医薬組成物がポリマー相又は担体に溶解又は懸濁される。ポリマー相には1種以上の追加の透過促進剤や健康づくりに有益な物質も含めることができる。粘着マトリックス貼付剤又はプラスター剤の大きさは、用量を変えるために調節することができ、約１～200 cm^2に変動することができる。他の態様においては、粘着マトリックス貼付剤の大きさは約５～約100 cm^2であってもよい。

経皮貼付剤と共に用いられる広範囲の粘着剤は、経皮薬剤送達の当業者に既知である。本発明の態様においては、許容しうる粘着剤には、ポリアクリレートポリマー、ゴム系粘着剤、又はポリシロキサン粘着剤を含めることができる。

【００３６】

態様においては、ポリアクリレートポリマーは、種々のアクリル酸のホモポリマー、コポリマー、ブロックコポリマー、ターポリマー等のいずれでもあり得る。本発明の他の態様においては、アクリレートポリマーは、アクリル酸の1種以上のモノマーと他の共重合可能なモノマーとの組合わせであってもよい。

アクリレートポリマーには、アルキルアクリレート及び/又はメタクリレート、及び/又は共重合可能な第２のモノマー又は官能基を有するモノマーのコポリマーを含めることもできる。本発明と用いるのに適したアクリレートモノマーの個々の例としては、メタクリル酸、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、2-エチルブチルアクリレート、2-エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、トリデシルメタクリレート、又はその混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

【００３７】

上記アルキルアクリレート又はメタクリレートと共重合可能な使用し得る官能モノマーの個々の例としては、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、マレイン酸無水物、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、tert-ブチルアミノエチルアクリレート、tert-ブチルアミノエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレート、メトキシエチルメタクリレート、

又はその混合物が挙げられるがこれらに限定されない。

特に適したアクリルコポリマーは、アクリルエステル-酢酸ビニルコポリマー、メタクリル酸-n-ブチルアクリレートコポリマー又はメチルメタクリレート-2-エチルヘキシルアクリレートコポリマーである。これらのポリマーは、それぞれNissetsuＰＥ300、ＵltrazolW-51ＣＬ及びＮikazolＴＳ-620として市販されている。

態様においては、２つ以上のアクリルポリマーの混合物を用いると、ＮＳＡＩＤの放出制御を容易にすることができる。所望の放出期間を延長するためにアクリル樹脂の多くの種類と組合わせを用いることができる。

【００３８】

適切なゴム系感圧粘着剤の個々の例としては、天然又は合成ポリイソプレン、ポリブチレン又はポリイソブチレン（ＰＩＢ）、スチレン/ブタジエンポリマー、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーのような炭化水素ポリマー、ブチルゴムのような炭化水素ポリマー、ポリアクリルニトリル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリクロロジエンのようなハロゲン含有ポリマー、又はポリシロキサン、又はそのコポリマーが挙げられるがこれらに限定されない。

適切なポリシロキサンの個々の例としては、２つの主要成分：ポリマー、又はゴムに基づくシリコーン感圧粘着剤、又は粘着樹脂が挙げられるがこれらに限定されない。ロジン樹脂は、好ましい代表的な粘着樹脂である。ポリシロキサン粘着剤は、ゴム、典型的には高分子量ポリジオルガノシロキサンを樹脂で架橋して適切な有機溶媒中の縮合反応によって三次元のケイ酸塩構造を生成することにより調製することができる。

【００３９】

本発明の特に好ましい経皮送達システムは、以下の成分を含む：

（ａ）医薬的に有効な量のＮＳＡＩＤ、好ましくはメロキシカム、又はその薬学的に許容し得る塩；

（ｂ）ジイソプロパノールアミン又はトリイソプロパノールアミンより選ばれる１種又は２種の透過強化剤；

（ｃ１）第１の追加の透過強化剤としての１－メントール；

（ｃ２）第２の追加の透過強化剤としてのイソプロピルミリステート；

（ｃ３）第３の追加の透過強化剤としてのイソステアリン酸及び／又はステアリン酸；及び

（ｄ）アクリル酸コポリマー、好ましくはアクリル酸ブロックコポリマー、好ましくは、例えばアジピン酸ジヒドラジド等の架橋剤により架橋されたもの。

前述した好ましい経皮送達システムにおいて、個々の成分の好ましい量は次のとおりである：

（ａ）0.5～2.5重量％、

（ｂ）３～10重量％、

（ｃ１）２～４重量％、

（ｃ２）10～30重量％、

（ｃ３）３～５重量％、

（ｄ）50～90重量％、

ここで、重量％は、全組成物の重量に対するものである。

【００４０】

使用の際、マトリックス貼付剤は、ポリマー層上にラミネートされた遠位裏打ちと隣接ライナーを含有している。遠位裏打ちは、周囲に面しているマトリックス貼付剤の側面を画し、剥離ライナーは、隣接面に付着し、貼付剤を適用する前に取り外さなければならない。裏打ち層は、送達物質と促進剤を有するマトリックスポリマー層を保護しかつ送達物質の周囲への損失を防止する不透過性層を与えるために機能する。従って、裏打ちに選ばれる材料は、ポリマー層、送達物質、及び促進剤と適合しなければならず、マトリックス貼付剤の各成分への透過性は最低でなければならない。

【００４１】

有利には、裏打ちは、紫外線の露光による分解からマトリックス貼付剤の成分を保護するために不透明であり得る。更に、裏打ちは、ポリマー層に結合して支持することができなければならないが、マトリックス貼付剤を用いた人の運動に適応しやすくなければならない。裏打ちに適した材料としては、金属ホイル、金属化ポリホイル、ポリエステル、例えば、ポリエステルテレフタレート、ポリエステル又はアルミニウム蒸着ポリエステル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリエーテルブロックアミドコポリマー、ポリエチレンメチルメタクリレートブロックコポリマー、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、ナイロン、シリコーンエラストマー、ゴム系ポリイソブチレン、スチレン、スチレン-ブタジエン、及びスチレン-イソプレンコポリマー、ポリエチレン、又はポリプロピレンを含有する複合ホイル又はフィルムが挙げられるがこれらに限定されない。約0.01～約0.3 mmの厚さが好ましい。剥離ライナーは、裏打ちと同じ材料、又は適当な剥離面でコーティングされた他の適切なフィルムから製造され得る。

マトリックス貼付剤は、粘着マトリックス貼付剤の好ましい基本的成分であるポリマー層、送達物質、及び透過促進剤のほかに種々の添加剤を更に含み得る。

これらの添加剤は、大抵、経皮物質送達技術において既知の薬学的に許容しうる成分である。しかしながら、そのような添加成分は、マトリックス貼付剤の基本的で新規な特徴を実質的に変えてはならない。例えば、適切な希釈剤には、鉱油、低分子量ポリマー、可塑剤等が含まれ得る。

【００４２】

多くの経皮送達物質製剤は、長時間曝露した後に皮膚を刺激する傾向があるので、皮膚刺激緩和物質助剤の添加が望ましい。

ＬＲＳ貼付剤は、大抵、ＮＳＡＩＤと少なくとも１種の皮膚透過促進剤が担体賦形剤に混合又は溶解している本発明の医薬組成物を含有するようにレザバー部分が形成された裏打ち層を含んでいる。そのような担体賦形剤は、上記局所適用のために用いられるものと同じであってもよい。更に、ＮＳＡＩＤが皮膚に透過する割合を制御するためにマイクロポーラス又はナノポーラスメンブランがレザバーの開口を横切って熱封されていてもよい。更に、大抵はＬＲＳ貼付剤を皮膚に付着するためにレザバーを包んでいる裏打ち層の一部に粘着剤層が施される。

更に、適用前に取り除かれる剥離ライナーは、適用前に貼付剤の付着を予防するために粘着剤上に置かれる。使用の際、剥離ライナーは取り除かれ、選ばれた適用位置の皮膚に貼付剤を付着させる。レザバーの内容物が使い果たされたときに貼付剤を取り除くことができる。

【実施例１】

【００４３】

実施例及び実験

種々のＮＳＡＩＤ誘導体含有製剤を有する組成物及び経皮送達システムの次の実施例は、本発明の可能な組合わせをより明らかに理解するために示されるものであり、限定することを意味していない。実施例は、ＮＳＡＩＤとしてメロキシカムを示しているが、他のＮＳＡＩＤ、特にオキシカム誘導体でも同様の結果が得られる。

【００４４】

１．水性組成物系におけるメロキシカムの皮膚透過性の経皮吸収に関する実験

次の薬剤皮膚透過の実験方法を用いた。２つのチャンバ拡散セル（水平拡散セル）の間でヘアレスマウスから分離した皮膚を打抜き、0.9 mlの緩衝液（pH 7.4）を受容（真皮）面に添加し、次に磁気スターラーで撹拌した。供与（角質層）面に各々0.9 mlの試料を加え、受け入れた溶液の試料を時間につれて取り、高性能液体クロマトグラフィーで薬剤濃度を求めて皮膚に透過した薬剤量を計算した。各表に示される経皮吸収促進剤を精製水と配合し、過剰量のメロキシカムを添加して懸濁液を得、これを透過試験の試料として用いた。

【００４５】

【表１】

表１　ﾒﾛｷｼｶﾑの皮膚透過性における経皮吸収促進剤に関する実験（溶媒として精製水を用いた）

試料 No.	経皮吸収促進剤	ﾌﾗｯｸｽ μg/cm²/hr
1	ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ(5重量%)	110.5±38.8
2	ﾄﾘｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ(1重量%)	39.9±19.7
3	ｼﾞｴﾀﾉｰﾙｱﾐﾝ(1重量%)	24.6±8.0
4	ﾄﾘｴﾀﾉｰﾙｱﾐﾝ(4重量%)	30.2±0.5
5	ﾗｳﾘﾝ酸ｼﾞｴﾀﾉｰﾙｱﾐﾄﾞ(3重量%)	79.1±10.2
6	ｺｺﾅｯﾂ脂肪酸ｼﾞｴﾀﾉｰﾙｱﾐﾄﾞ(4重量%)	41.8±16.4
7	ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝｵﾚｲﾙｱﾐﾝ(5EO)(1重量%)	15.3±5.5
8	ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝｵﾚｲﾙｱﾐﾝ(15EO)(1重量%)	14.7±5.1
9	ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ(5重量%)＋1-ﾒﾝﾄｰﾙ(4重量%)	1875.8±209
10	ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ(5重量%)＋ﾕｰｶﾘ油(1重量%)	224.4±49.9
11	ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ(5重量%)＋ﾗｳﾘﾙｱﾙｺｰﾙ(3重量%)	330.7±50.4
12	ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙｱﾐﾝ(5重量%)＋ｶﾌﾟﾘﾝ酸(0.9重量%)	167.9±18.1
A	対照	3.7±0.0
B	ｸﾛﾀﾐﾄﾝ(1重量%)	2.5±0.6
C	ｲｿﾌﾟﾛﾊﾟﾉｰﾙ(70重量%)	4.5±2.0
D	N-ﾒﾁﾙ-2-ﾋﾟﾛﾘﾄﾞﾝ(8重量%)	6.0±1.2
E	ﾕｰｶﾘ油(5重量%)	4.8±1.9
F	ﾗｳﾘﾙｱﾙｺｰﾙ(3重量%)	3.2±1.0

【００４６】

Ａ～Ｆは、比較のアミン又はアミド皮膚透過促進剤を含んでいる比較例である。フラックス（薬剤の皮膚透過速度）は、定常状態で算出した。

試料Ａ～Ｆと比べて、本発明のアミン又はアミド化合物を用いた場合にはＮＳＡＩＤ（この場合メロキシカム）の皮膚透過性の具体的な促進が認められる。特に有利な皮膚透過促進剤はジイソプロパノールアミンである。アミンを追加の透過促進剤としてl-メントール、ユーカリ油、ラウリルアルコール又はカプリン酸と組合わせた場合に皮膚透過の向上が更に認められた。l-メントールとジイソプロパノールアミンとの組合わせが特に好ましい。

【００４７】

２．プラスターからのメロキシカムの皮膚透過性の実験

次の調製法によりプラスター試料を製造し、各試料を皮膚の供与（角質層）面に適用して水平拡散セルの使用以外は上記実験法１と同じ方法で薬剤の皮膚透過性を試験した（1.2 ml容量）。

次の方法でプラスターを製造した。表２に示される処方に従って、メロキシカム、アクリルコポリマー、皮膚透過促進剤（本発明のジイソプロパノールアミン又は比較例のＮ-メチル-2-ピロリドン及び任意によるl-メントールを混合し、このようにして得られた粘着混合物をポリエチレンフィルムにコーティング（１g/70 cm²）し、70℃で15分間乾燥し、次に揮発分（揮発性溶媒又は水）を蒸発させた。それに剥離ライナーとしてポリエチレンテレフタレートホイルをかぶせて所望の大きさに裁断したプラスターを得た。

【００４８】

【表２】

表２　プラスターにおける皮膚透過促進剤に関する実験（配合比は重量に基づく）

	試料13	試料14	試料15	試料16	試料G	試料H	試料I
メロキシカム	1	1	1	1	1	1	1
Nissetsu PE300	94			90	97.4		
Ultrazol W-51CL		94				97.2	
Nikazol TS-620			94				97.3
ジイソプロパノールアミン	5	5	5	5			
N-メチル-2-ピロリドン					1.6	1.8	1.7
1-メントール				4			
フラックス（$\mu g/cm^2/hr$）	0.187	0.577	0.446	0.380	0.020	0.018	0.007
薬剤結晶の有無	無	無	無	無	有	有	有

【００４９】

アクリルコポリマーは、次の市販されているものを用いた。

Ｎissetsu ＰＥ300：アクリルエステル-酢酸ビニルコポリマー（溶媒型）（日本カーバイド工業株式会社/日本）

Ｕltrazol Ｗ-51ＣＬ：メタクリル酸-n-ブチルアクリレートコポリマー（エマルジョン型）（ガンツ化成株式会社）

Ｎikazol ＴＳ-620：メチルメタクリレート-2-エチルヘキシルアクリレートコポリマー（エマルジョン型）（日本カーバイド工業株式会社/日本）

実験２のプラスターのためのジイソプロパノールアミンの使用によりＮ-メチル-2-ピロリドン（試料Ｇ～Ｉ）と比べてメロキシカムの皮膚透過性が非常に向上した。追加の透過促進剤としてl-メントールを用いることにより透過速度はほぼ倍増する。更に、ジイソプロパノールアミンの使用によりメロキシカム結晶の形成が予防されるので、本発明によれば優れた医薬製剤が供給され得ることがわかる。

【００５０】

３．パップ剤型貼付剤からの薬剤の皮膚透過性に関する実験

試料のパップ剤を次の調製法により製造し、各試料を供与（角質層）面に適用して垂直拡散セルの使用以外は上記実験法１と同じ方法で薬剤の皮膚透過性を試験した（1.2 ml容量）。

パップ剤を次の手順に従って調製した。リン酸と、エデト酸二ナトリウムと、軽質無水ケイ酸とを精製水に溶解又は分散することにより調製した溶液に、カルボキシメチルセルロースナトリウムを濃縮グリセリンに分散させることにより調製した溶液を添加する。次に、部分的に中和されたポリアクリレートと乾燥水酸化アルミニウムを濃縮グリセリンに分散することにより調製した溶液を添加し、得られた混合液を十分にこね混ぜた。次に、ポリオキシエチレンオレイルアミンと、l-メントールと、メロキシカムとを混合することにより調製した溶液を添加し、最後に酒石酸を精製水に溶解することにより調製した溶液を添加し、得られた混合液を十分にこね混ぜて基剤を調製した。このようにして得られた基剤をポリプロピレンフィルム上に広げ、長さ10 cm×幅14 cmの大きさに裁断した裏打ち（不織布）で被覆し、ラミネートバッグに入れてパップ剤を得た。

【００５１】

【表３】

表３　パップ剤においてテルペンと組合わせた経皮吸収促進剤としてのポリオキシエチレンオレイルアミンに関する実験（配合比は重量に基づく）

	試料17	試料18	試料19	試料20	試料J
ﾒﾛｷｼｶﾑ	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
1-ﾒﾝﾄｰﾙ		4.0		4.0	
ﾕｰｶﾘ油			1.5	1.5	
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝｵﾚｲﾙｱﾐﾝ(5E.O.)	1.0	1.0	1.0	1.0	
ﾘﾝ酸	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ｴﾃﾞﾄ酸二ﾅﾄﾘｳﾑ	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
軽質無水ｹｲ酸	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
乾燥水酸化ｱﾙﾐﾆｳﾑｹﾞﾙ	0.05	0.05	0.07	0.07	0.05
ｶﾙﾎﾞｷｼﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽﾅﾄﾘｳﾑ	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
部分的に中和されたﾎﾟﾘｱｸﾘﾚｰﾄ	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0
酒石酸	1.3	1.3	1.3	1.3	
濃縮ｸﾞﾘｾﾘﾝ	35.0	35.0	35.0	35.0	35.0
精製水	52.25	48.25	50.73	46.73	54.55
全量	100	100	100	100	100
ﾌﾗｯｸｽ（$\mu g/cm^2/hr$）	0.056	0.34	0.28	0.52	0.002
薬剤結晶の有無	無	無	無	無	有

試料Ｊは比較例である。

【００５２】

【表４】

表４　パップ剤において脂肪酸エステルと組合わせた経皮吸収促進剤としてのポリオキシエチレンオレイルアミンに関する実験（配合比は重量による）

	試料21	試料22	試料23
ﾒﾛｷｼｶﾑ	0.1	0.1	0.1
1-ﾒﾝﾄｰﾙ			4
ｼﾞｲｿﾌﾟﾛﾋﾟﾙｱｼﾞﾍﾟｰﾄ		10	10
10%ﾘﾝ酸	0.2	0.2	0.2
ｴﾃﾞﾄ酸ﾅﾄﾘｳﾑ	0.1	0.1	0.1
軽質無水ｹｲ酸	1	1	1
乾燥水酸化ｱﾙﾐﾆｳﾑｹﾞﾙ	0.05	0.07	0.07
ｶﾙﾎﾞｷｼﾒﾁﾙｾﾙﾛｰｽﾅﾄﾘｳﾑ	2	2	2
部分的に中和されたﾎﾟﾘｱｸﾘﾚｰﾄ	7	7	7
酒石酸	1.3	1.3	1.3
ﾎﾟﾘｵｷｼｴﾁﾚﾝｵﾚｲﾙｱﾐﾝ(5E.O)	1	1	1
ｿﾙﾋﾞﾀﾝ脂肪酸ｴｽﾃﾙ		0.3	0.3
濃縮ｸﾞﾘｾﾘﾝ	35	35	35
精製水	52.25	41.93	37.93
ﾌﾗｯｸｽ（$\mu g/cm^2/hr$）	0.056±0.04	0.012±0.01	0.29±0.1
薬剤結晶の有無	無	無	無

【００５３】

表３において試料Jと比較すると、皮膚透過促進剤としてアミンのポリオキシエチレン誘導体（この場合にはポリオキシエチレンオレイルアミン（５Ｅ.Ｏ.）即ち、エチレンオキシド単位を５個有する）を用いることにより皮膚透過性が非常に向上する。テルペン、この場合にはl-メントール及び/又はユーカリ油を共配合することにより更に５～10倍の増加が達成される。更に、本発明の組成物によりメロキシカム結晶の生成が避けられる。

表４の試料21は、表３の試料17に対応している。試料22と試料23のフラックスからわかるように、ポリオキシエチレンアミンと脂肪酸エステル、この場合ジイソプロピルアジペートと、任意による追加の透過促進剤としてのl-メントールとを組合わせることにより著しい改善が達成される。これらの試料による組成物も薬剤結晶を生じない。

【００５４】

４．プラスターの実施例

本発明の医薬組成物の例は、次の処方を特徴とする。

スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー	25重量部
水素添加ロジン樹脂	25重量部
流動パラフィン	44重量部
ジイソプロパノールアミン	５重量部
メロキシカム	１重量部

上記処方に従って加熱混合することにより得られた混合物をポリエステルフィルム上に広げ、乾燥し、剥離ライナーで被覆して本発明の粘着マトリックス貼付剤を得た。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	ＦＩ	テーマコード（参考）
	Ａ６１Ｋ 47/14	

(74)代理人 100074228
弁理士 今城 俊夫
(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(72)発明者 川村 尚久
埼玉県春日部市南栄町８番地１ 埼玉第一製薬株式会社内
(72)発明者 野口 憲一
埼玉県春日部市南栄町８番地１ 埼玉第一製薬株式会社内
(72)発明者 川上 淳二
埼玉県春日部市南栄町８番地１ 埼玉第一製薬株式会社内
(72)発明者 大木 俊光
大阪府池田市神田４－２５－４０
(72)発明者 瀬古 則貴
大阪府池田市渋谷３－２－１０

Ｆターム(参考) 4C076 AA72 AA81 BB31 CC05 DD09N DD10N DD37N DD41N DD50N EE06
EE10 EE11 EE12 EE23N EE48 EE53N FF34