



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類 5 A61K 31/54, 9/70</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO 93/09783 (43) 国際公開日 1993年5月27日 (27.05.1993)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01473 (22) 国際出願日 1992年11月11日(11. 11. 92) (30) 優先権データ 特願平3/300361 1991年11月15日(15. 11. 91) JP (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) エスエス製薬株式会社 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号 Tokyo, (JP) (72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 奥山泰久(OKUYAMA, Hirohisa)(JP/JP) 〒286-02 千葉県印旛郡富里町日吉台4-3-1 B-501 Chiba, (JP) 池田保夫(IKEDA, Yasuo)(JP/JP) 〒275 千葉県習志野市津田沼6-7-20-307 Chiba, (JP) 大塚茂則(OHTSUKA, Shigenori)(JP/JP) 〒260 千葉県千葉市寒川町3-60 Chiba, (JP) 笠井収一(KASAI, Shuichi)(JP/JP) 〒286 千葉県成田市吾妻2-2-11-102 Chiba, (JP) 岩佐 曜(IWASA, Akira)(JP/JP) 〒284 千葉県四街道市鹿渡886-16 Chiba, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), BE(欧州特許), CA, CH(欧州特許), DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FR(欧州特許), GB(欧州特許), GR(欧州特許), IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LU(欧州特許), MC(欧州特許), NL(欧州特許), SE(欧州特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54) Title : ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC PLASTER (54) 発明の名称 消炎鎮痛貼付剤 (57) Abstract An anti-inflammatory and analgesic plaster containing piroxicam and triacetin and/or triethyl citrate. It is excellent in the percutaneous absorption of piroxicam and anti-inflammatory and analgesic effects.</p>		

(57) 要約

ピロキシカム並びにトリアセチン及び／又はクエン酸トリエチルを含有する消炎鎮痛貼付剤。

本発明の消炎鎮痛貼付剤は、ピロキシカムの経皮吸収性に優れており、優れた消炎鎮痛効果が得られる。

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のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MW	マラウイ
AU	オーストラリア	GA	ガボン	NL	オランダ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BE	ベルギー	GN	ギニア	NZ	ニュージーランド
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	PT	ポルトガル
BJ	ベナン	IE	アイルランド	RO	ルーマニア
BR	ブラジル	IT	イタリア	RU	ロシア連邦
CA	カナダ	JP	日本	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KR	大韓民国	SK	スロヴァキア共和国
CH	スイス	KZ	カザフスタン	SN	セネガル
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソヴェイエト連邦
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TD	チャード
CS	チェッコスロヴァキア	LU	ルクセンブルグ	TG	トーゴ
CZ	チェッコ共和国	MC	モナコ	UA	ウクライナ
DE	ドイツ	MG	マダガスカル	US	米国
DK	デンマーク	ML	マリ	VN	ヴェトナム
FI	フィンランド	MN	モンゴル		
ES	スペイン	MR	モリタニア		

明 細 書

消炎鎮痛貼付剤

技術分野

本発明は、ピロキシカムを有効成分として含有する消炎鎮痛貼付剤、更に詳細には、ピロキシカムの経皮吸収を向上させた消炎鎮痛貼付剤に関する。

背景技術

ピロキシカムは化学名 4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(2-ピリジル)-2H-1, 2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1, 1-ジオキソドなる化合物で、優れた消炎鎮痛作用を有することから、現在臨床において広く使用されている。

ピロキシカムの投与形態としては、そのほとんどが経口剤であり、ごく一部において坐剤、軟膏剤の形態がとられている。

しかしながら、経口剤は消化管障害等の副作用の問題があり、また坐剤も経口剤に比較すれば若干副作用は低減されるものの、依然として消化管障害が見られると共に、これらは患部に薬剤を有効に到達させることが困難であった。そこで、経口投与及び坐剤の形態における上記欠点を排除すべく、ピロキシカムを局所に塗布する軟膏剤が提案されているが、これも投与量が不確定であると共に、基剤が衣服に付着して汚れるという欠点があった。

貼付剤は、経皮的に投与し、薬剤を局所に到達させるのに最も効率のよい方法である。そして、特開平1-316314号公報では、インドメタシン、ジクロフェナク、フルルピプロフェン、ケトプロフェンなどの非ステロイド系消炎鎮痛薬を配合した湿布剤に比較し、ロルノキシカム、テノキシカム、ピロキシカム又はスリングクを配合した貼付剤は、より消炎鎮痛効果が高くなることが開示されている。しかしながら、その効果は充分でなく、また貼付剤としての物性にも問題があるため使用に耐えられるものではなく、未だ臨床の場に提供されていないのが現状であった。

このように、ピロキシカムを通常の貼付剤基剤中に配合しても、経皮吸収性が悪く、十分な効果を得ることができなかった。

従って、本発明の目的は、皮膚からの吸収性が優れたピロキシカム含有貼付剤

を提供することにある。

斯かる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、トリアセチン及びクエン酸トリエチルが、ピロキシカムの経皮吸収を促進する作用を有することを見出し、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、ピロキシカム並びにトリアセチン及び/又はクエン酸トリエチルを含有する消炎鎮痛貼付剤である。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1～5及び比較例1の貼付剤をモルモット背部に貼付したときの血漿中ピロキシカム濃度の経時変化を示す図であり、図2は実施例6及び比較例2の貼付剤をモルモット背部に貼付したときの血漿中ピロキシカム濃度の経時変化を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の貼付剤において、ピロキシカムの配合量は0.05～5重量%が好ましい。またトリアセチン及びクエン酸トリエチルの配合量は、それぞれ0.05～40重量%、特に0.5～10重量%が好ましい。

本発明の貼付剤基剤には通常使用される基剤が使用できる。かかる基剤としては特に限定されないが、例えば、通常使用されるポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ゼラチン等の水溶性高分子；グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類；水酸化アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、アルミニウムグリシネート等の架橋剤；精製水；カオリン、酸化チタン等の無機粉末；クエン酸、酒石酸等のpH調節剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤等が挙げられる。更に必要に応じて吸収促進剤、防腐剤、抗酸化剤、着香剤、着色剤等を添加することができる。

これらのうち、水溶性高分子は1～20重量%、グリコール類は1～50重量%、架橋剤は0.01～5重量%、精製水は10～90重量%、無機粉末は0～

20重量%、界面活性剤は0～20重量%、それぞれ基剤中に配合するのが好ましい。

本発明の貼付剤の製法は特に限定されないが、上記成分から常法に従って膏体を調製し、これを支持体上に展延し、その表面を保護フィルムで覆う方法、あるいは該膏体を保護フィルム上に展延し、その表面を支持体で覆い、膏体を支持体に転写する方法等によって製造される。

支持体としては柔軟性を有する織布、不織布、フィルム、シートであれば特に制限はなく、例えばレーヨン、ポリエステル、ポリオレフィン、ウレタン等の繊維を織布又は不織布としたもの、あるいはポリマーフィルム、発泡体シート等が使用される。好ましくは全方向に伸縮性を有する支持体が使用される。これらは必要に応じてアンカーコートを施してもよい。

斯して得られた本発明の貼付剤は、必要に応じて、気密容器等に入れて保存される。

実施例

次に実施例を挙げて説明する。

実施例1～5

表1に示す組成の貼付剤を製造した。

表1 (重量%)

実施例	1	2	3	4	5
ピロキシカム	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
濃グリセリン	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
トリアセチン	0.50	2.00	4.00	—	—
クエン酸トリエチル	—	—	—	2.00	4.00
カルボキシメチルセルロースナトリウム	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
ポリアクリル酸ナトリウム	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ゼラチン	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
カオリン	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
アルミニウムグリシネート	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
酒石酸	2.30	2.30	2.30	2.30	2.30
EDTA・2Na	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
精製水	66.70	65.20	63.20	65.20	63.20
合計	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

(製法)

あらかじめ加温溶解したポリオキシエチレン硬化ヒマシ油中にトリアセチン又はクエン酸トリエチルを混合し、ピロキシカムを加え攪拌する(A)。ゼラチンを加温した精製水40gに溶解する(B)。カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸ナトリウム及びアルミニウムグリシネートを濃グリセリン中に分散する(C)。(A)、(B)、(C)、カオリン、酒石酸、EDTA・2Na及び残りの精製水を均一に混合して、消炎鎮痛貼付剤の膏体を得る。この膏体を目付100g/cm²の不織布に0.1g/cm²となるように展延し、表面をポリエステルフィルムで覆い、1cm²当たり0.25mgのピロキシカムを含有する本発明の消炎鎮痛貼付剤を得た。

比較例1

実施例1においてトリアセチンを加えない以外は同様にして貼付剤を調製した。

試験例1

実施例1～5及び比較例1の貼付剤を刈毛した雄性モルモット（ハートレー系、4週齢、体重250～300g）の背部（30cm²）に貼付し、投与前及び投与後2、4、6、8時間目に頸静脈に挿入したカニューレより採血し、高速液体クロマトグラムにて血漿中ピロキシカム濃度を定量し、ピロキシカム血漿中濃度推移を観察した。その結果を図1に示す。

実施例6

クエン酸トリエチル2gにピロキシカム0.25g及びパラオキシ安息香酸メチル0.1gを加え、均一に攪拌する（A）。濃グリセリン15gにポリアクリル酸ナトリウム5g、アルミニウムグリシネート0.2gを加え均一に攪拌する（B）。カルボキシビニルポリマー5gを加温した精製水60gに分散する（C）。加温した精製水10.35gにゼラチン2g及びEDTA・2Na0.1gを加え溶解する（D）。（A）、（B）、（C）及び（D）を均一に混合し、消炎鎮痛貼付剤の膏体を得る。この膏体を目付70g/cm²の不織布に0.1g/cm²となるように展延し、表面をポリプロピレンフィルムで覆い、1cm²当たり0.25mgのピロキシカムを含有する本発明の消炎鎮痛貼付剤を得た。

比較例2

実施例6においてクエン酸トリエチルを加えない以外は同様にして貼付剤を調製した。但し、ピロキシカム及びパラオキシ安息香酸メチルは濃グリセリンに添加した。

試験例2

実施例6及び比較例2の貼付剤に関して、試験例1と同様に試験を行なった。その結果を図2に示す。

産業上の利用可能性

本発明の消炎鎮痛貼付剤は、ピロキシカムの経皮吸収性に優れており、優れた消炎鎮痛効果が得られる。

請求の範囲

1. ピロキシカム並びにトリアセチン及び／又はクエン酸トリエチルを含有することを特徴とする消炎鎮痛貼付剤。
2. ピロキシカム0.05～5重量%、並びにトリアセチン及び／又はクエン酸トリエチル0.05～40重量%を含有する請求項1記載の消炎鎮痛貼付剤。
3. 水溶性高分子、グリコール類、架橋剤及び精製水を含有する基剤中に、ピロキシカム並びにトリアセチン及び／又はクエン酸トリエチルが配合されている請求項1又は2記載の消炎鎮痛貼付剤。

図 1

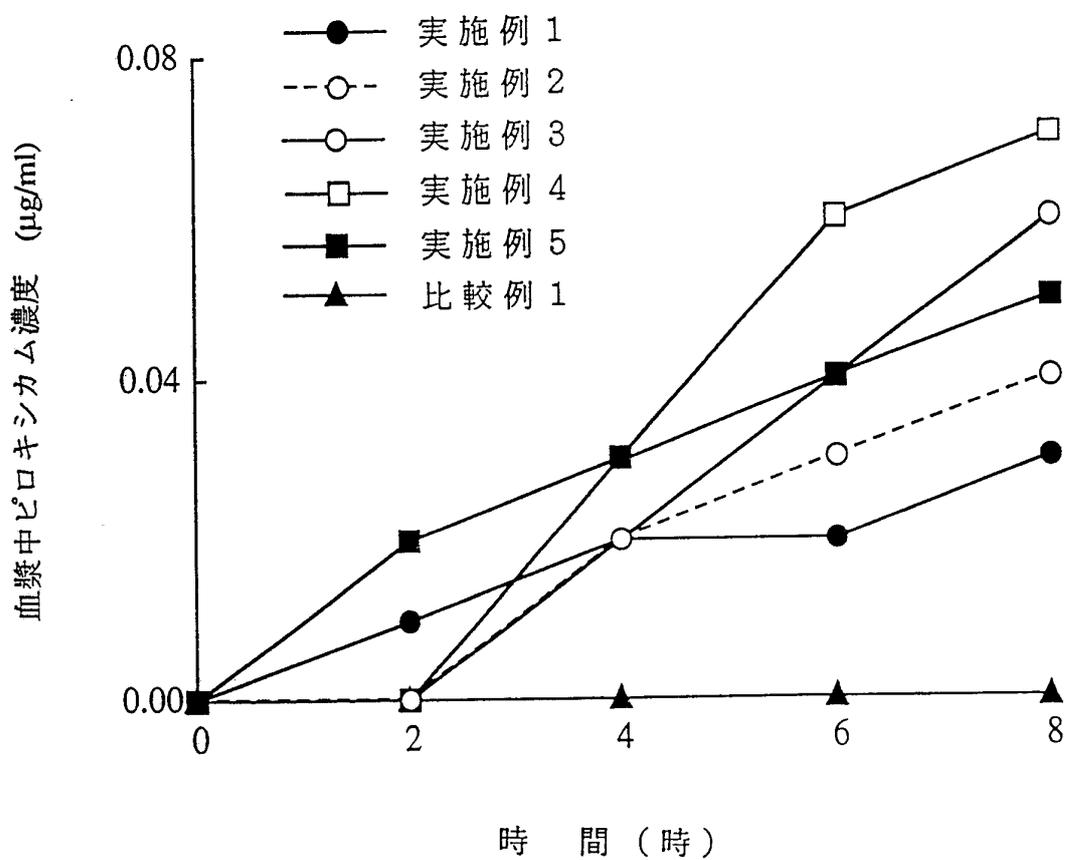
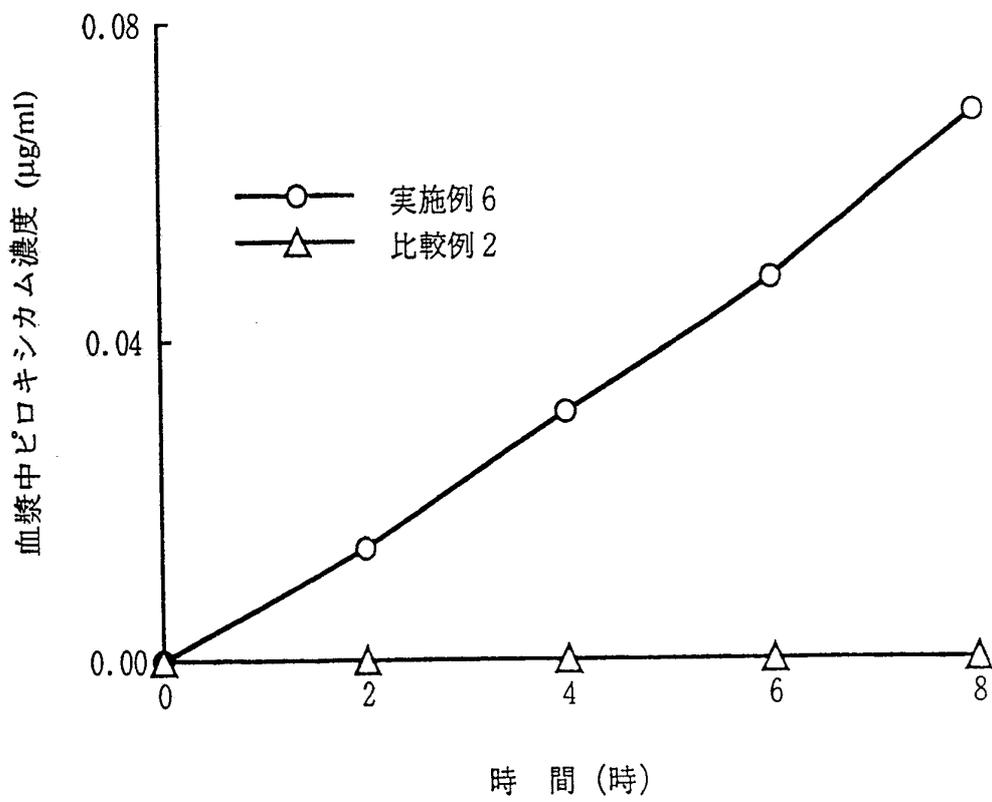


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP92/01473

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/54, A61K9/70

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. Cl⁵ A61K31/54, A61K9/70

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)

WPI/L

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-159318 (Maeda Yakuhin Kogyo K.K. and another), July 2, 1988 (02. 07. 88) & EP, A, 276561	1-3
A	JP, A, 2-3613 (Pfizer Inc.), January 9, 1990 (09. 01. 90) & EP, A, 331382	1-3
A	JP, A, 2-124821 (Toyama Chemical Co., Ltd.), May 14, 1990 (14. 05. 90), (Family: none)	1-3

 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 January 28, 1993 (28. 01. 93)	Date of mailing of the international search report February 16, 1993 (16. 02. 93)
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. Cl ⁵ A 61K31/54, A 61K9/70		
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 ⁵ A 61K31/54, A 61K9/70		
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)		
WPI/L		
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
A	JP, A, 63-159318 (前田薬品工業株式会社 他), 2. 7月. 1988 (02. 07. 88) & EP, A, 276561	1-3
A	JP, A, 2-3613 (ファイザー・インコーポレーテッド), 9. 1月. 1990 (09. 01. 90) & EP, A, 331382	1-3
A	JP, A, 2-124821 (富山化学工業株式会社),	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	国際調査報告の発送日	
28. 01. 93	92. 02. 03	
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 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 ㊟	4 C 7 3 2 9
	電話番号 03-3581-1101 内線	3454

C (続き). 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
	14. 5月. 1990 (14. 05. 90) (ファミリーなし)	