

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 12 月 8 日 (08.12.2005)

PCT

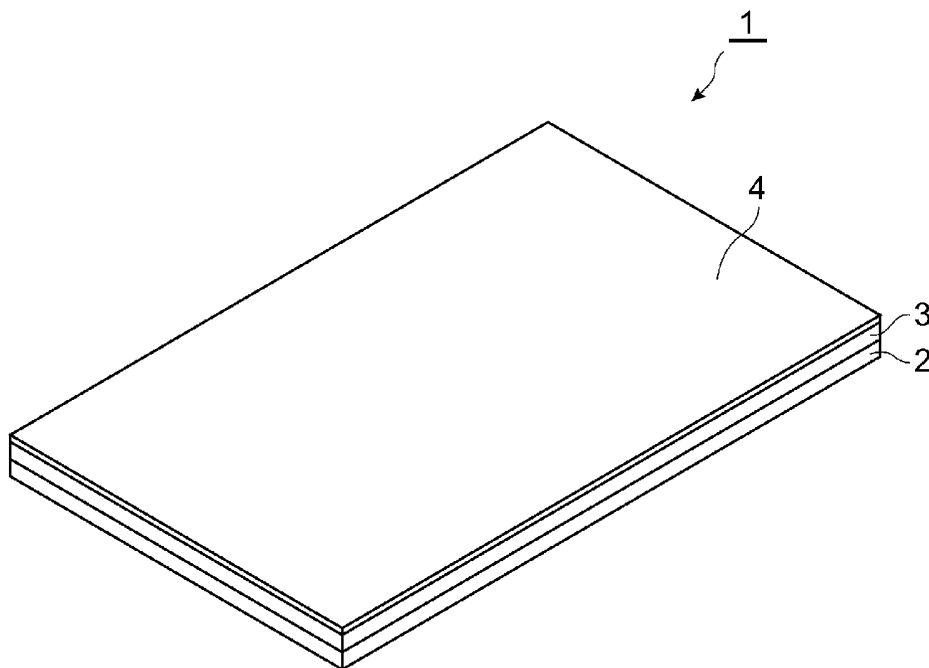
(10) 国際公開番号
WO 2005/115355 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 9/70, 31/216, 31/445, 31/4468, 31/4745, 47/12, 47/32 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 肥後 成人 (HIGO, Naruhito) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 立石 哲郎 (TATEISHI, Tetsuro) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 寺原 孝明 (TERAHARA, Takaaki) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目 2 5 番 1 1 号久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/009877
- (22) 国際出願日: 2005 年 5 月 30 日 (30.05.2005)
- (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2004-159846 2004 年 5 月 28 日 (28.05.2004) JP (74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目 1 0 番 6 号銀座ファーストビル創英国際特許法律事務所 Tokyo (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 Saga (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,

[続葉有]

(54) Title: PASTING PREPARATION

(54) 発明の名称: 貼付製剤



(57) Abstract: A pasting preparation having a support and an adhesive layer provided on said support, wherein the adhesive layer comprises (A) a volatile organic acid and (B) a basic drug, a molar ratio $[(M_A)/(M_B)]$ of a molar concentration $[M_A]$ of (A) component to a molar concentration $[M_B]$ of (B) component in the adhesive layer is 0.5 or more, and the (B) component comprises a basic drug forming an ion pair with an anion component.

[続葉有]



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, NG, 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.

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).

- (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,

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。

(57) 要約: 本発明の貼付製剤は、支持体と当該支持体上に設けられた粘着剤層とを備える貼付製剤であって、粘着剤層が、(A)揮発性有機酸と(B)塩基性薬物とを含み、粘着剤層における、(A)成分のモル濃度 $[M_A]$ と(B)成分のモル濃度 $[M_B]$ とのモル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が0.5以上であり、(B)成分が、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物を含んでいる。

明 細 書

貼付製剤

技術分野

[0001] 本発明は、貼付製剤に関する。

背景技術

[0002] 薬物の投与方法としては、従来から経口投与、直腸投与、皮内投与、静脈内投与の種々の方法が知られており、中でも経口投与が広く採用されている。しかしながら経口投与の場合、薬物の吸収後、肝臓での初回通過効果を受け易いことや、投与後一時的に必要な以上の血中濃度が認められる等の欠点があった。また経口投与においては胃腸管障害、嘔吐感、食欲不振等の副作用も多く報告されている。また近年の老人化社会においては、嚥下力の低下した患者が増え、より服用しやすい製剤が臨床上望まれている。従って、このような経口投与の欠点を解消し、安全且つ持続的に患者がより服用し易いことを目的に、経皮投与製剤の開発が積極的に進められ、その製品も上市されている。

[0003] しかしながら、かかる経皮吸収製剤における薬物の経皮吸収性は未だ不十分な場合が多く、多くの薬物はその低い経皮吸収性から経皮吸収製剤の開発が困難であり、その目的を十分に達成し得ているとは言い難い。すなわち、正常皮膚は本来異物の体内への侵入を防ぐバリアー機能をもっているため、通常の経皮吸収製剤に用いられている基剤では、配合された薬効成分の十分な経皮吸収は得難い場合が多い。

[0004] そのため、皮膚の角質層を介する薬物の経皮吸収性の向上を目的として、これまでに、薬物と、有機酸及び／又は有機酸塩とを配合した貼付製剤が報告されている（例えば、特許文献1～6参照）。これらは、薬物と、有機酸及び／又は有機酸塩とを組み合わせることにより、薬物の皮膚透過性の向上を図っている。

[0005] 特許文献1:特開平10-45570号公報

特許文献2:特開平11-302161号公報

特許文献3:国際公開WO 00/61120号パンフレット

特許文献4:国際公開WO 01/007018号パンフレット

特許文献5:国際公開WO 01/005381号パンフレット

特許文献6:国際公開WO 02/038139号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] ところで、貼付剤の製造方法としては、(1)薬効成分等を含有する膏体を支持体上又は離型性シート上に展膏して粘着剤層を形成し、さらに粘着剤層に離型性シート又は支持体を貼り合わせる方法(本明細書において、以下「展膏法」という場合もある)、(2)薬効成分等及び溶媒を含有する粘着基剤を支持体上又は離型性シート上に塗布し、形成した塗膜から溶媒が除去されるまで塗膜を乾燥することにより粘着剤層を形成し、さらに粘着剤層に離型性シート又は支持体を貼り合わせる方法(本明細書において、以下「溶媒法」という場合もある)、(3)高温で溶解させた樹脂組成物に薬効成分等を添加し、これを支持体上又は離型性シート上に伸展することにより粘着剤層を形成し、さらに粘着剤層に離型性シート又は支持体を貼り合わせる方法(本明細書において、以下「ホットメルト法」という場合もある)などが一般的である。

[0007] しかしながら、上記特許文献1～6に記載の貼付製剤を上記の方法により製造した場合、得られた貼付製剤の薬物経皮吸収性が製造方法によって異なることがあった。特に、溶媒法、ホットメルト法を用いた場合に所望の薬物経皮吸収性が得られない場合があった。そのため、上記従来貼付製剤には、種々の製造方法に対応する点において更なる改善の余地があった。

[0008] したがって、本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、一般の貼付剤の製造方法で製造した場合であっても、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、薬物、有機酸及び／又は有機酸塩を配合した粘着基剤から形成された粘着剤層を備える貼付製剤について検討した結果、塩基性薬物及び揮発性有機酸を含有してなる粘着剤層が薬物の経皮吸収性に優れていることを見出した。

[0010] さらに、本発明者らは、上記の知見に基づいてさらに検討を行った結果、粘着剤層に含まれる塩基性薬物及び揮発性有機酸の濃度比を特定の値とすることにより、ア

ニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物を粘着剤層に十分存在させることが可能となり、その結果、薬物の皮膚透過速度が増大し、さらに揮発性有機酸の濃度を上げることによって薬物の皮膚透過速度が著しく増大することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] すなわち、本発明の貼付製剤は、支持体と、この支持体上に設けられた粘着剤層とを備える貼付製剤であって、粘着剤層が、(A)揮発性有機酸と(B)塩基性薬物とを含み、粘着剤層における、(A)成分のモル濃度 $[M_A]$ と(B)成分のモル濃度 $[M_B]$ とのモル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が0.5以上であり、(B)成分が、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物を含んでいることを特徴とする。

[0012] ここで、上記(A)成分には、アニオン成分とイオン対を形成してなる上記塩基性薬物のアニオン成分として存在する揮発性有機酸も含まれる。

[0013] 本発明によれば、粘着剤層中において、上記(A)成分のモル濃度 $[M_A]$ と上記(B)成分のモル濃度 $[M_B]$ とのモル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ を0.5以上とすることにより、アニオン成分とイオン対を形成してなる上記塩基性薬物の含有量を十分な水準とすることができ、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤が実現可能となる。

[0014] また、本発明によれば、上記の効果を得るための条件が、粘着剤層中における上記(A)成分と上記(B)成分とのモル比によって特定されているため、貼付製剤の製造方法によらず、十分な経皮吸収性を確実に得ることができる。すなわち、溶媒法においては、粘着基剤を調製してから粘着剤層が形成されるまでに揮発する揮発性有機酸の量を実測し、この損失分を予め粘着基剤に添加しておくことによって、確実に粘着剤層中の上記(A)成分と上記(B)成分とのモル比を0.5以上にすることができる。また、その他の製造方法であっても、製造時に損失する揮発性有機酸の量を実測し、これに基づいて膏体の配合を調節すればよい。

[0015] また、揮発性有機酸が上記条件で粘着剤層中に含まれていることにより、薬物の経皮吸収が促進されると共に粘着剤層中の薬物安定性が向上する効果、及び塩基性薬物が中和されることで皮膚に対する刺激性が緩和される効果がより確実に得られる。

[0016] また本発明では、上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が、1以上であることが好ましい

。

- [0017] このような条件を満たすことにより、アニオン成分とイオン対を形成した塩基性薬物、特に上記揮発性有機酸とイオン対を形成した塩基性薬物の粘着剤層における含有量をより一層高めることができ、貼付製剤の薬物経皮吸収性がより優れたものとなる。
- [0018] また、本発明の貼付製剤は、上記(B)成分が、実質的に塩基性薬物のフリー体を含まないことを特徴としてもよい。
- [0019] 本発明の貼付製剤において、上記粘着剤層が、揮発性有機酸と、塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩と、溶媒と、を含有する粘着基剤からなる塗膜から溶媒を除去することにより形成されることが好ましい。
- [0020] 溶媒を含有する粘着基剤を用いて粘着剤層を形成することにより、アニオン成分とイオン対を形成した塩基性薬物をより確実に形成できるとともに粘着剤層がより均一なものとなり、優れた薬物経皮吸収性がより安定して得られる。また、溶媒法では、一般に医療用粘着剤として使用されるアクリル系粘着剤等の熱可塑性に乏しい粘着基剤であっても用いることができ、ホットメルト法に比べて使用できる粘着基剤の種類に制限が少ない、すなわち粘着剤層の設計において自由度がより高いという利点がある。さらには、熱安定性が低い(特に、100℃、数時間程度の条件下において問題が生じる)薬物を含有させる場合であっても、所望の薬理効果を有する貼付製剤がより容易に得られる。
- [0021] なお、通常、揮発性の成分を配合する貼付製剤を溶媒法によって製造すると、揮発性成分の損失が問題となるが、上述のように本発明の貼付製剤は揮発成分の損失分の影響がない構成であるので、溶媒法によって製造される場合であっても所望の優れた薬物経皮吸収性が得られる。
- [0022] また、上記溶媒が、トルエン、ヘプタン、酢酸エチル、ヘキサン、及び、シクロヘキサンから選択される1種の溶媒又は2種以上の混合溶媒であることが好ましい。
- [0023] 本発明の貼付製剤において、上記粘着基剤に含まれる揮発性有機酸の、粘着基剤の溶媒を除いた全成分の合計質量を基準とした質量%SBに対する、粘着剤層に含まれる揮発性有機酸の質量%SAの比 $[SA/SB]$ が、0.3～0.9であることが好

ましい。上記の比を0.3～0.9の範囲内とすることにより、生産性に十分優れるとともに薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤を実現できる。

[0024] 本発明の貼付製剤において、上記粘着基剤が、有機酸塩を更に含有することが好ましい。

[0025] 有機酸塩を併用することにより、薬物の経皮吸収がより促進されると共に、粘着剤層を形成する際の揮発性有機酸の揮発を抑制する効果が得られる。

[0026] 本発明の貼付製剤において、上記(B)成分が、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物として、有機酸塩と塩基性薬物塩とから形成されるものを含むことが好ましい。このような塩基性薬物を含むことにより、薬物の貼付製剤中における溶解度が向上し、濃度差に基づく皮膚への薬物輸送を促進する効果が得られる。

[0027] また、本発明の貼付製剤において、上記有機酸塩が、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム及び乳酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。

[0028] これらの有機酸塩は、生体に対する安全性が高く、特に皮膚に対して局所刺激性が低いので好ましい。また、粘着剤層を形成する際の揮発性有機酸の揮発を抑制する効果がより確実に得られる。その結果、粘着剤層においてアニオン成分(特に揮発性有機酸)とイオン対を形成してなる塩基性薬物を効率よく形成させることが可能となり、生産性及び保存安定性により一層優れた貼付製剤が実現可能となる。

[0029] 本発明の貼付製剤において、上記揮発性有機酸が、酢酸、プロピオン酸及び乳酸からなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましい。このような揮発性有機酸を用いることにより、アニオン成分とイオン対を形成した塩基性薬物、特に上記揮発性有機酸とイオン対を形成した塩基性薬物の粘着剤層における含有量をより一層高めることができ、薬物の経皮吸収が促進されると共に粘着剤層中の薬物安定性が向上する効果、及び塩基性薬物が中和されることで皮膚に対する刺激性が緩和される効果をより確実にかつ容易に得ることができる。

[0030] 本発明の貼付製剤において、上記塩基性薬物が、フェンタニル、オキシブチニン、ペルゴリド又はドネペジルであることが好ましい。これらの薬物は、上記モル濃度比 $\left[\frac{M_A}{M_B}\right]$ が0.5以上である粘着剤層において、アニオン成分(特に揮発性有

機酸)とイオン対を形成した形態をとることで薬物皮膚透過速度がより確実に増大する。その結果、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤がより確実に実現可能となる。

[0031] 本発明の貼付製剤において、上記粘着剤層が、水溶性高分子を含有することが好ましい。

[0032] 粘着剤層に水溶性高分子を含有させることにより、皮膚から発生した汗等の水性成分を吸収させることができるので、粘着力の低下や、ムレ等の使用感の低下を抑制することができ、貼付製剤の使用性が向上する。

[0033] また、上記水溶性高分子が、ポリビニルピロリドン又は塩基性窒素含有高分子であることが好ましい。

[0034] 水溶性高分子として、ポリビニルピロリドン又は塩基性窒素含有高分子を用いることにより、貼付製剤の使用性が向上すると共に、製剤物性をより向上させることができる。また、粘着剤層を形成する際の揮発性有機酸の揮発を抑制する効果が得られる。

[0035] また、上記塩基性窒素含有高分子は、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体であることが好ましい。

[0036] このような塩基性窒素含有高分子を含有させることにより、貼付製剤の使用性及び物性をより向上させることができる。

[0037] また、本発明は、支持体と、この支持体上に設けられ、揮発性有機酸と、塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩と、を配合してなる粘着剤層とを備える貼付製剤であって、粘着剤層に含まれる、テトラヒドロフランに可溶な揮発性有機酸及び揮発性有機酸誘導体の合計モル濃度が、粘着剤層に含まれる塩基性薬物のモル濃度に対して0.5倍以上であることを特徴とする貼付製剤を提供する。

[0038] なお、上記の粘着剤層に含まれる塩基性薬物の形態については特に限定されない。また、上記モル濃度としては、高速液体クロマトグラフ(HPLC)又はガスクロマトグラフによる分析で求められる値を採用することができる。

[0039] かかる貼付製剤は、上記構成を有する粘着剤層を備えることにより薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤となる。このような効果が得られる理由としては、上記の条

件を満足する粘着剤層では、アニオン成分(特には揮発性有機酸)とイオン対を形成してなる塩基性薬物が十分存在することが可能となり、その結果、薬物の皮膚透過速度が増大したためと考えられる。

[0040] また、上記貼付製剤は、粘着剤層中における、テトラヒドロフランに可溶な揮発性有機酸及び揮発性有機酸誘導体の合計モル濃度、及び、粘着剤層に含まれる塩基性薬物のモル濃度によって規定されているため、貼付製剤の製造方法によらず、十分な経皮吸収性を確実に得ることができる。すなわち、溶媒法においては、粘着基剤を調製してから粘着剤層が形成されるまでに揮発する揮発性有機酸の量を実測し、この損失分を予め粘着基剤に添加しておくことによって、確実に粘着剤層中の、テトラヒドロフランに可溶な揮発性有機酸及び揮発性有機酸誘導体の合計モル濃度を、粘着剤層に含まれる塩基性薬物のモル濃度に対して0.5倍以上にすることができる。また、その他の製造方法であっても、製造時に損失する揮発性有機酸の量を実測し、これに基づいて膏体の配合を調節すればよい。また、粘着剤層から上記の揮発性有機酸及び揮発性有機酸誘導体(特には、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物のアニオン成分として存在する揮発性有機酸)をテトラヒドロフランによって抽出できるため、粘着剤層が高分子(例えば、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体、ポリブチレン、及び、アクリル系ポリマー)を含んで構成されていても高精度で上記合計モル濃度を求めることができ、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤がより確実に実現可能となる。

[0041] また、本発明は、支持体と、この支持体上に設けられ、塩基性薬物を含む粘着剤層とを備える貼付製剤の薬理効果を増大させる方法であって、揮発性有機酸と、塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩とを含む粘着剤組成物から粘着剤層を形成せしめ、粘着剤層において、(A)揮発性有機酸のモル濃度を(B)塩基性薬物のモル濃度の0.5倍以上とし、アニオン成分とイオン対を形成した塩基性薬物を粘着剤層に含有せしめることを特徴とする、貼付製剤の薬理効果増大方法を提供する。

[0042] ここで、上記(A)成分には、アニオン成分とイオン対を形成してなる上記塩基性薬物のアニオン成分として存在する揮発性有機酸も含まれる。

[0043] 本発明の貼付製剤の薬理効果増大方法によれば、粘着剤層における塩基性薬物及び揮発性有機酸のモル濃度比を0.5倍以上とすることにより、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物を粘着剤層に十分な濃度で含有せしめることが可能となり、アニオン成分(特には揮発性有機酸)とイオン対を形成してなる塩基性薬物の作用により薬物の皮膚透過速度が増大し、その結果、貼付製剤の薬理効果を十分増大させることができる。

[0044] また、本発明の方法では、上記(A)成分のモル濃度、及び(B)成分のモル濃度を粘着剤層において規定するので、粘着剤層の形成方法によらず貼付製剤の薬理効果の増大が可能となっている。すなわち、粘着剤層が、溶媒法、ホットメルト法等の方法により形成される場合であっても、上述したように形成方法に応じて揮発性有機酸の配合量を適宜設定することにより、塩基性薬物の皮膚吸収速度の増大効果を安定して得ることができる。

発明の効果

[0045] 本発明によれば、一般の貼付剤の製造方法で製造した場合であっても、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0046] [図1]本発明の貼付製剤の好適な一実施形態を示す斜視図である。

発明を実施するための最良の形態

[0047] 以下、図面を参照して本発明の好適な実施形態について詳細に説明する。

[0048] 図1は、本発明の貼付製剤の好適な一実施形態を示す斜視図である。図1において、貼付製剤1は、支持体2と、支持体2上に積層された粘着剤層3と、粘着剤層3上に貼着された剥離シート4とを備えるものである。

[0049] 本実施形態の貼付製剤1が備える粘着剤層3は、揮発性有機酸と、塩基性薬物及び／又は塩基性薬物の薬学的に許容できる塩とを含む粘着基剤から形成されている。

[0050] 本実施形態においては、粘着剤層3中に存在する(A)揮発性有機酸成分と(B)塩基性薬物成分との割合が、(A)成分と(B)成分とのモル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ で0.5以上となっており、さらに粘着剤層3中には(B)成分としてアニオン成分とイオン対

を形成してなる塩基性薬物が含まれる。このような粘着剤層を備えることにより、本実施形態の貼付製剤1の塩基性薬物の経皮吸収性が十分に優れるものとなっている。なお、本実施形態において、上記アニオン成分とは、有機酸及び／又は有機酸塩から誘導される有機アニオンであり、例えば、有機カルボン酸アニオン、有機スルホン酸アニオン等が挙げられる。有機カルボン酸アニオンとしては、炭素数2～10の有機カルボン酸アニオンが好ましく、なかでも、酢酸アニオンが特に好ましい。

- [0051] 本実施形態では、後述する薬物の種類にもよるが、上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が1以上であることが好ましい。また、上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ の上限値については、20以下であることが好ましく、5以下であることがより好ましい。上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が20を超えると、揮発性有機酸が粘着剤層から染み出す傾向にあり、これにより粘着剤層の粘着性が低下する傾向にある。
- [0052] 上記粘着基剤に配合される揮発性有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、乳酸、サリチル酸及びその誘導体、安息香酸等が挙げられる。これらは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる含有させることができる。
- [0053] また、上記の揮発性有機酸のうち、酢酸、プロピオン酸、乳酸が好ましく、これらは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる含有させることができる。
- [0054] 粘着基剤中の上記揮発性有機酸の含有量は、貼付製剤としての十分な薬物経皮吸収性が得られること及び皮膚への刺激性を考慮すると、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、0.1～30質量%となるように設定することが好ましく、0.5～20質量%となるように設定することがより好ましく、1～10質量%となるように設定することが特に好ましい。
- [0055] 塩基性薬物としては、経皮投与できる塩基性薬物であればよく、例えば、フェンタニル、オキシブチニン、ペルゴリド、ドネペジル、アンブロキシソール、タムスロシン、リスペリドン、オランザピン、タンドスピロン、ツロブテロール、モルヒネ等が挙げられる。これらの薬物は、相互作用による不都合が生じない場合、必要に応じて2種以上を組み合わせる用いることができる。なお、本実施形態において、塩基性薬物がフェンタニルである場合、上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が1以上であることが好ましく、2以上であることがより好ましい。

[0056] また、塩基性薬物の薬学的に許容できる塩としては、例えば、上記塩基性薬物と酸との塩が挙げられる。また、これらの塩は、無機塩であっても有機塩であってもよい。具体的には、例えば、催眠・鎮静剤(塩酸フルラゼパム、塩酸リルマザホン等)、解熱消炎鎮痛剤(酒石酸ブトルファノール、クエン酸ペリソキサール等)、興奮・覚醒剤(塩酸メタンフェタミン、塩酸メチルフェニデート等)、精神神経用剤(塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン等)、局所麻酔剤(塩酸リドカイン、塩酸プロカイン等)、泌尿器官用剤(塩酸オキシブチニン等)、骨格筋弛緩剤(塩酸チザニジン、塩酸エペリゾン、メシル酸プリジノール等)、自律神経用剤(塩化カルプロニウム、臭化ネオスチグミン等)、抗パーキンソン剤(メシル酸ペルゴリド、塩酸トリヘキシフェニジル、塩酸アマンタジン等)、抗ヒスタミン剤(フマル酸クレマスチン、タンニン酸ジフェンヒドラミン等)、気管支拡張剤(塩酸ツロブテロール、塩酸プロカテロール等)、強心剤(塩酸イソプレナリン、塩酸ドパミン等)、冠血管拡張剤(塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル等)、末梢血管拡張剤(クエン酸ニカメタート、塩酸トラゾリン等)、循環器官用剤(塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン等)、不整脈用剤(塩酸プロプラノロール、塩酸アルプレノロール等)、抗アレルギー剤(フマル酸ケトチフェン、塩酸アゼラスチン等)、鎮量剤(メシル酸ベタヒスチン、塩酸ジフェニドール等)、セロトニン受容体拮抗制吐剤、麻薬系の鎮痛剤(硫酸モルヒネ、クエン酸フェンタニル等)が挙げられる。これらの薬物は、相互作用による不都合が生じない場合、必要に応じて2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0057] 本実施形態においては、塩基性薬物及び／又その薬学的に許容できる塩の塩基性薬物として、フェンタニル、オキシブチニン、ペルゴリド又はドネペジルを用いることが好ましい。すなわち、粘着剤層3には、アニオン成分(特には上記揮発性有機酸)とイオン対を形成したフェンタニル、オキシブチニン、ペルゴリド又はドネペジルが含まれることが好ましい。そして、塩基性薬物がフェンタニルである場合、先にも述べたが、上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が1以上であることが好ましい。これにより、粘着剤層3には、フェンタニルのフリー体は含まれず、アニオン成分(特には上記揮発性有機酸)とイオン対を形成したフェンタニルが含まれることになり、かかる薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤1が実現できる。

- [0058] 粘着基剤中の上記塩基性薬物及び／又その薬学的に許容できる塩の含有量は、貼付製剤として十分な薬効が得られること及び皮膚への刺激性を考慮すると、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、0.1～70質量%となるように設定することが好ましく、0.5～55質量%となるように設定することがより好ましく、1～40質量%となるように設定することが特に好ましい。
- [0059] また、上記粘着基剤は、薬物の経皮吸収をさらに促進する観点から、上記揮発性有機酸以外の有機酸、又は有機酸塩を含んでいることが好ましい。
- [0060] 上記揮発性有機酸以外の有機酸としては、フタル酸等の芳香族カルボン酸；エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、及びポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等のアルキルスルホン酸；N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸等のアルキルスルホン酸誘導体；及びデヒドロコール酸等のコール酸誘導体等が挙げられる。
- [0061] 有機酸塩としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、カプロン酸、乳酸、マレイン酸、ピルビン酸、シュウ酸、コハク酸、及び酒石酸等の脂肪族(モノ、ジ、トリ)カルボン酸；フタル酸、サリチル酸、安息香酸、及びアセチルサリチル酸等の芳香族カルボン酸；エタンスルホン酸、プロピルスルホン酸、ブタンスルホン酸、及びポリオキシエチレンアルキルエーテルスルホン酸等のアルキルスルホン酸；N-2-ヒドロキシエチルピペリジン-N'-2-エタンスルホン酸等のアルキルスルホン酸誘導体；及びデヒドロコール酸等のコール酸誘導体、の各水溶性無機塩類を挙げることができる。これらは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる含有させることができる。また、これらの有機酸塩は無水物でも水和物でも良いが、粘着剤層3が疎水性である場合には無水物が好ましい。
- [0062] また、上記有機酸塩の具体例としては、酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸三ナトリウム、酒石酸ナトリウム、及びフマル酸ナトリウムが挙げられる。さらに、本実施形態においては、上記粘着基剤が、酢酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム及びクエン酸三ナトリウムのうちのいずれか1種以上を含んでいることが好ましい。
- [0063] 粘着基剤中の上記有機酸塩の含有量は、薬物の経皮吸収促進効果及び皮膚へ

の刺激性を考慮すると、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、0.1～30質量%となるように設定することが好ましく、0.5～20質量%となるように設定することがより好ましく、1～10質量%となるように設定することが特に好ましい。

[0064] また、上記粘着基剤は、上記有機酸塩以外の吸収促進剤を含むことができる。吸収促進剤としては、従来皮膚での吸収促進作用が認められている化合物のいずれでもよく、例えば、炭素鎖数6～20の脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸エステル又はエーテル類、芳香族系有機酸、芳香族系アルコール、芳香族系有機酸エステル又はエーテル(以上は飽和、不飽和のいずれでもよく、また、環状、直鎖状分枝状のいずれでもよい)、乳酸エステル類、酢酸エステル類、モノテルペン系化合物、セスキテルペン系化合物、エイズン(Azone)、エイズン(Azone)誘導体、グリセリン脂肪酸エステル類、ソルビタン脂肪酸エステル類(Span系)、ポリソルベート系(Tween系)、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油系(HCO系)、及びショ糖脂肪酸エステル類等が挙げられる。

[0065] より具体的には、例えば、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、イソステアリルアルコール、オレイルアルコール、セチルアルコール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸エチレングリコール、ケイ皮酸、ケイ皮酸メチル、クレゾール、乳酸セチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ゲラニオール、チモール、オイゲノール、テルピネオール、1-メントール、ボルネオオール、d-リモネン、イソオイゲノール、イソボルネオール、ネロール、dl-カンフル、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ショ糖モノラウレート、ポリソルベート20、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、HCO-60、及び1-[2-(デシルチオ)エチル]アザシクロペンタン-2-オン(以下、「ピロチオデカン」と略記する)が挙げられる。本実施形態においては、特に、ソルビタンモノラウレート、ピロチオデカン、イソステアリルアルコール、ラウリン酸ジエタノールアミド、プロピレングリコールモノラウレート、グリセリンモノラウレート、ラウリン酸、ミリスチン酸

イソプロピルが好ましい。

- [0066] 粘着基剤中の上記吸収促進剤の含有量は、薬物の経皮吸収促進効果及び皮膚への刺激性を考慮すると、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、0.1～30質量%となるように設定することが好ましく、0.5～20質量%となるように設定することがより好ましく、1～10質量%となるように設定することが特に好ましい。
- [0067] 本実施形態の貼付製剤1の粘着剤層3は、脂溶性の疎水性高分子を用いて形成されている。このような疎水性高分子としては、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体(以下、SISと略記する。)、イソプレンゴム、ポリイソブチレン(以下、PIBと略記する。)、スチレンーブタジエンスチレンブロック共重合体(以下、SBSと略記する。)、スチレンーブタジエンゴム(以下、SBRと略記する。)、及びアクリル系ポリマー(例えば、2-エチルヘキシルアクリレート、酢酸ビニル、メタクリレート、メキシエチルアクリレート及びアクリル酸のうちの少なくとも2種の共重合体)が挙げられる。これらの疎水性高分子は、1種を単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。
- [0068] また、上記の疎水性高分子で商業的に入手可能なものとして以下のものが挙げられる。SISとしては、例えば、「カリフレックスD-1111」、「カリフレックスTR-1107」(以上、シェル化学社製、商品名)、「JSR5000」、「JSR-5002」、「SR5100」(以上、日本合成ゴム社製、商品名)、「クイントック3421」(日本ゼオン社製、商品名)等が挙げられる。SBSとしては、例えば、「カリフレックスTR-1101」(シェル化学社製、商品名)が挙げられる。アクリル系ポリマーとしては、例えば、「PE-300」(日本カーバイド社製、商品名)、「Duro-Tak87-4098」、「Duro-Tak87-2194」、「Duro-Tak87-2516」(ナショナルスターチ&ケミカル社製、商品名)が挙げられる。
- [0069] 粘着基剤中の上記疎水性高分子の含有量は、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、5～90質量%となるように設定することが好ましく、15～80質量%となるように設定することがより好ましく、25～70質量%となるように設定することが特に好ましい。上記疎水性高分子の含有割合が、5質量%未満であると、粘着剤層の凝集力が低下する傾向にあり、他方、90質量%を超えると、薬物の放出が低下する傾向にある。

- [0070] また、粘着基剤には、粘着性を調節するために、粘着付与樹脂、可塑剤を含有させることができる。
- [0071] 粘着付与樹脂としては、例えば、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステル、及びロジンのペンタエリストールエステル等のロジン誘導体；脂環族飽和炭化水素樹脂；脂肪族系炭化水素樹脂；テルペン樹脂；及びマレイン酸レジン等が挙げられる。これらは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる用いることができる。
- [0072] 上記の粘着付与樹脂で商業的に入手可能なものとして以下のものが挙げられる。例えば、テルペン樹脂としては、「クリアロンP-125」（ヤスハラケミカル社製、商品名）、ロジン系樹脂としては、「フォーラル105」（ハーキュリーズ社製、商品名）、「スーパーエステルS-100」、「パインクリスタルKE-311」、「パインクリスタルKE-100」（荒川化学工業社製、商品名）、脂環族飽和炭化水素樹脂としては、「アルコンP-100」（荒川化学工業社製、商品名）等が挙げられる。
- [0073] 本実施形態においては、特に、脂環族飽和炭化水素樹脂、水添ロジンのグリセリンエステル、脂肪族系炭化水素樹脂又はテルペン樹脂を用いるのが好ましい。
- [0074] 粘着基剤中の上記粘着付与樹脂の含有量は、貼付製剤としての十分な粘着力及び剥離時の皮膚への刺激性を考慮して、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて5～80質量%となるように設定することが好ましく、10～60質量%となるように設定することがより好ましく、20～40質量%となるように設定することが特に好ましい。
- [0075] 可塑剤としては、例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル、及び芳香族系プロセスオイル等の石油系オイル；スクワラン、スクワレン；オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油、及びラッカセイ油等の植物系オイル；ジブチルフタレート及びジオクチルフタレート等の二塩基酸エステル；ポリブテン及び液状イソプレンゴム等の液状ゴム；ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、サリチル酸グリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、及びクロタミトン等が挙げられる。これらは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる用いることができる。
- [0076] 本実施形態においては、特に、流動パラフィン、液状ポリブテン、サリチル酸グリコ

ール又はクロタミトンを用いるのが好ましい。

- [0077] 粘着基剤中の上記可塑剤の含有量は、貼付製剤としての十分な粘着力及び凝集力の維持を考慮して、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて5～60質量%となるように設定することが好ましく、10～50質量%となるように設定することがより好ましく、15～40質量%となるように設定することが特に好ましい。
- [0078] また、粘着基剤に水溶性高分子を含有させることができる。形成される粘着剤層3が水溶性高分子を含有していることにより、皮膚から発生した汗等の水性成分を吸収することができ、粘着剤層3の粘着力の低下や、ムレ等を抑制することができ、貼付製剤1の使用感が向上する。
- [0079] 水溶性高分子としては、例えば、軽質無水ケイ酸；カルボキシメチルセルロース(CMC)、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMCNa)、メチルセルロース(MC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロール(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、及びヒドロキシエチルセルロース(HEC)等のセルロース誘導体；デンプン誘導体(プルラン)、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン(PVP)、酢酸ビニル(VA)、カルボキシビニルポリマー(CVP)、エチル酢酸ビニル(EVA)、オイドラギット、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ソーダ、ポリイソブチレン無水マレイン酸共重合体、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、アラビアゴム、トラガント、カラヤゴム、及びポリビニルメタクリレート等が挙げられる。これらは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる用いることができる。
- [0080] また、本実施形態においては、水溶性高分子が塩基性窒素含有高分子であることが好ましい。塩基性窒素含有高分子は、アミノ基、アミド基、イミノ基、イミド基等の官能基を有する高分子を用いることができる。塩基性窒素含有高分子がアミノ基を有する場合、アミノ基は1級、2級、3級のいずれであってもよい。また、アミノ基が2級又は3級である場合、置換アルキル基は鎖状であっても環を形成していてもよい。このような塩基性窒素含有高分子としては、ポリビニルピロリドン又はメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体(レーム社製、商品名「オイドラギットE」)が挙げられる。
- [0081] 上記の塩基性窒素含有高分子を含有する粘着基剤から粘着剤層3を形成すること

により、薬物の皮膚透過性及び製剤物性をより向上させることができる。特に、ペルゴリド及び／又はその薬学的に許容される塩を粘着基剤に配合した場合に、これらの薬物の溶解性が向上するので、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物を粘着剤層に高濃度で存在させることが可能となる。またかかる薬剤が結晶化して析出する現象をより確実に防止し、長期保存にも耐え、且つ長時間持続的に薬理効果が発揮される。

- [0082] 粘着基剤中の上記水溶性高分子の含有量は、形成される粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、0.5～30質量%となるように設定することが好ましく、1～20質量%となるように設定することがより好ましく、1～10質量%となるように設定することが特に好ましい。水溶性高分子の含有割合が、0.5質量%未満であると、上記の効果が得られにくくなる傾向にあり、他方、30質量%を超えると、粘着層の粘着性が低下する傾向にある。
- [0083] また、上記粘着基剤には、必要に応じて、抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤、紫外線吸収剤を含有させることができる。
- [0084] 抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドログアヤレチン酸、ジブチルヒドロキシルトルエン(BHT)、及びブチルヒドロキシアニソール等が挙げられる。
- [0085] 充填剤としては、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム等のケイ酸塩；ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、及び酸化チタン等が挙げられる。
- [0086] 架橋剤としては、アミノ樹脂、フェノール樹脂、エポキシ樹脂、アルキド樹脂、不飽和ポリエステル等の熱硬化性樹脂、イソシアネート化合物、ブロックイソシアネート化合物、有機系架橋剤、並びに、金属及び金属化合物等の無機系架橋剤が挙げられる。
- [0087] 防腐剤としては、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、及びパラオキシ安息香酸ブチル等が挙げられる。
- [0088] 紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリミジン誘導

体、及びジオキサン誘導体等が挙げられる。

[0089] 上記抗酸化剤、充填剤、架橋剤、防腐剤及び紫外線吸収剤は、粘着剤層3の組成全体の質量に基づいて、好ましくはそれらの合計が5質量%以下となるように、さらに好ましくは3質量%以下となるように、特に好ましくは1質量%以下となるように、粘着基剤に配合される。

[0090] 上述した成分を含有する粘着基剤から形成される粘着剤層3は、支持体2上に配置される。本実施形態の貼付製剤1に用いられる支持体2としては、粘着剤層3を支持し得るものであれば特に制限されず、伸縮性又は非伸縮性の支持体を用いることができる。

[0091] 支持体2としては、具体的には、ポリウレタン、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリ酢酸ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリエチレン、ポリエチレンテレフタレート、アルミニウムシート、ナイロン、アクリル、綿、レーヨン、及びアセテート等の合成繊維又は天然繊維、あるいはこれらの繊維を複合して織布又は不織布とした繊維シート、さらにはこれらと水蒸気透過性を有するフィルムとの複合素材等からなる繊維シートが挙げられる。

[0092] これらの中でも、安全性、汎用性及び伸縮性の点から、ポリエステル、ポリエチレン、又はポリエチレンテレフタレートからなる織布又は不織布の繊維シートが好ましく、ポリエチレンテレフタレートからなる織布又は不織布の繊維シートがより好ましい。このような繊維シートは厚みのあるものであっても、柔軟性を有し、皮膚に追従しやすく、皮膚刺激性の低いものである。さらに、このような繊維シートを用いることにより適度な自己支持性を有する貼付剤を得ることが可能である。

[0093] また、貼付製剤1は、粘着剤層3上に貼着された剥離シート4を備えている。このような剥離シート4としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート等のポリエステル、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン等のフィルム、上質紙とポリオレフィンとのラミネートフィルム等が挙げられる。これらの剥離シートは、粘着剤層3と接触する側の面にシリコーン処理を施すと、貼付製剤1から剥離シート4を剥離する際の作業容易性が高められるので好ましい。

[0094] また、本実施形態の貼付製剤は、上記(B)成分が実質的に塩基性薬物のフリー体

を含まない態様としてもよい。実質的に塩基性薬物のフリー体を含まない貼付製剤は、例えば、後述の溶媒法を用い、上記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ を1以上とすることにより作製することができる。なお、本明細書において、塩基性薬物のフリー体とは、共存するアニオン成分とイオン対や塩を形成する等の相互作用に関わらない、いわゆるルイスの定義にあてはまる塩基性薬物の塩基形のことを意味する。

[0095] 次に、本実施形態の貼付製剤1の製造方法の一例(溶媒法)について説明する。

[0096] 先ず、粘着剤層3を形成するための粘着基剤を調製する。粘着基剤は、上述した揮発性有機酸、塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩、及びその他成分を、溶媒に溶解又は分散させることにより得られる(粘着基剤準備工程)。

[0097] 用いる溶媒としては、トルエン、ヘキサン、酢酸エチル、シクロヘキサン、ヘプタン、酢酸ブチル、エタノール、メタノール、キシレン、イソプロパノール等が挙げられる。これらは、溶解又は分散させる成分に応じて適宜選択し、1種を単独で又は2種以上を混合して組み合わせて用いることが好ましい。本実施形態においては、上記溶媒のうちトルエン、ヘプタン、酢酸エチル、ヘキサン、及び、シクロヘキサンから選択される1種の溶媒又は2種以上の混合溶媒を用いることが特に好ましい。

[0098] 次に、調製した粘着基剤を剥離シート4上に塗布して塗膜を形成する(塗膜形成工程)。

[0099] 次に、塗膜から溶媒が除去するまで、塗膜を乾燥させることにより粘着剤層3を形成する(塗膜乾燥工程)。塗膜の乾燥は、例えば、自然乾燥によるもの、乾燥器を用いる方法等が挙げられる。

[0100] なお、本実施形態において、上記粘着基剤に含まれる揮発性有機酸の、粘着基剤の溶媒を除いた全成分の合計質量を基準とした質量%SBに対する、粘着剤層に含まれる揮発性有機酸の質量%SAの比 $[SA/SB]$ が、0.3～0.9であることが好ましい。上記の比を0.3～0.9の範囲内とすることにより、生産性を十分確保しつつ薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤を製造することができる。

[0101] 次に、形成された粘着剤層3の上に支持体2を貼り合わせ、これを所定の形に裁断することにより貼付製剤1が作製される。

- [0102] なお、本実施形態の貼付製剤1は、粘着剤層3における(A)揮発性有機酸成分のモル濃度 $[M_A]$ と(B)塩基性薬物成分のモル濃度 $[M_B]$ とのモル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が0.5以上であり、粘着剤層3中にアニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物が含まれることが必要である。そのため、上記塗膜形成工程及び上記塗膜乾燥工程で損失(揮発)する揮発性有機酸に相当する分量を、上記粘着基剤準備工程において、粘着基剤に配合する揮発性有機酸の配合量に加えておくことにより、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤1が製造される。
- [0103] 損失(揮発)する揮発性有機酸の分量は、実測により求めることができる。
- [0104] また、上記塗膜形成工程及び上記塗膜乾燥工程を経た後、上記(B)成分の損失が見られる場合は、上記と同様にして上記(B)成分の損失分を求め、上記粘着基剤準備工程において、粘着基剤に配合する塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩の配合量に、求めた上記(B)成分の損失分を加えておくことにより、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤1が製造される。
- [0105] 粘着剤層3における(A)揮発性有機酸成分のモル濃度 $[M_A]$ は、例えば、以下の方法により測定することができる。まず、粘着剤層から試料を採取し、この試料を所定の溶媒中で十分に振とうする。続いて、振とう後の溶液をフィルターでろ過してろ液を得る。そして、得られたろ液を高速液体クロマトグラフ(HPLC)で分析し、粘着剤層3における揮発性有機酸成分のモル濃度を算出する。なお、上記所定の溶媒としては、テトラヒドロフランなどが使用される。この場合、上記(A)成分のモル濃度には、アニオン成分とイオン対を形成してなる上記塩基性薬物のアニオン成分として存在する揮発性有機酸も含まれる。また、上記所定の溶媒は、有機酸塩を溶解させず、揮発性有機酸、及びアニオン成分とイオン対を形成してなる上記塩基性薬物のアニオン成分として存在する揮発性有機酸を溶解させることができるものであれば使用することができる。
- [0106] また、粘着剤層3における(B)塩基性薬物成分のモル濃度 $[M_B]$ は、例えば、以下の方法により測定することができる。まず、粘着剤層から試料を採取し、この試料をテトラヒドロフラン等の溶媒中で十分に振とうする。続いて、振とう後の溶液を50%メタノール溶液で希釈し、遠心分離する。そして、得られた上清を高速液体クロマトグラフ(

HPLC)で分析し、粘着剤層3における塩基性薬物成分のモル濃度を算出する。この場合、上記上清中には、アニオン成分とイオン対を形成してなる上記塩基性薬物以外に、フリー体及び塩の形態で存在する塩基性薬物が溶解するため、上記(B)成分のモル濃度には、これらがすべて含まれる。

[0107] 本発明の貼付製剤は、医薬品などの皮膚外用貼付剤に利用することができる。

実施例

[0108] 以下、本発明の実施例を示して、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。

[0109] (実施例1)

先ず、クエン酸フェンタニル4.0質量部、酢酸ナトリウム1.0質量部、酢酸0.7質量部、ピロチオデカン3.0質量部、及び流動パラフィン23.6質量部を、乳鉢を用いて混合し、混合物を得た。次に、溶媒であるトルエンに、スチレンーイソプレネースチレンブロックコポリマー(SIS)20.0質量部、ポリイソブチレン(PIB)10.0質量部、及び脂環族飽和炭化水素樹脂(商品名「アルコンP-100」、荒川化学工業社製)38.0質量部を溶解した溶液と、上記混合物とを混合することにより粘着基剤を調製した。

[0110] 次に、調製した粘着基剤を、離型紙上に塗布して塗膜を形成した後、これを80℃で、10分間静置することにより、塗膜から溶媒を乾燥除去して、粘着剤層(厚み:約100 μ m)を形成した。さらに、形成された粘着剤層上にPET製の支持体を貼り合わせ、貼付製剤を作製した。

[0111] (実施例2)

先ず、塩酸オキシブチニン15.0質量部、クエン酸三ナトリウム0.7質量部、酢酸2.0質量部、及び流動パラフィン16.9質量部を、乳鉢を用いて混合し、混合物を得た。次に、溶媒であるトルエンに、スチレンーイソプレネースチレンブロックコポリマー(SIS)27.0質量部、アクリル粘着剤(商品名「Duro-Tak87-4098」、日本NSC社製)3.0質量部、及び脂環族飽和炭化水素樹脂(商品名「アルコンP-100」、荒川化学工業社製)36.3質量部を溶解した溶液と、上記混合物とを混合することにより粘着基剤を調製した。

[0112] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0113] (実施例3)

先ず、塩酸オキシブチニン15.0質量部、クエン酸三ナトリウム0.7質量部、酢酸2.5質量部、及び流動パラフィン16.2質量部を、乳鉢を用いて混合し、混合物を得た。次に、溶媒であるトルエンに、スチレンーイソプレンースチレンブロックコポリマー(SIS)27.0質量部、アクリル粘着剤(商品名「Duro-Tak87-4098」、日本NSC社製)3.0質量部、及び脂環族飽和炭化水素樹脂(商品名「アルコンP-100」、荒川化学工業社製)36.3質量部を溶解した溶液と、上記混合物とを混合することにより粘着基剤を調製した。

[0114] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0115] (実施例4)

先ず、塩酸オキシブチニン15.0質量部、クエン酸三ナトリウム0.7質量部、酢酸6.5質量部、及び流動パラフィン13.4質量部を、乳鉢を用いて混合し、混合物を得た。次に、溶媒であるトルエンに、スチレンーイソプレンースチレンブロックコポリマー(SIS)27.0質量部、アクリル粘着剤(商品名「Duro-Tak87-4098」、日本NSC社製)3.0質量部、及び脂環族飽和炭化水素樹脂(商品名「アルコンP-100」、荒川化学工業社製)36.3質量部を溶解した溶液と、上記混合物とを混合することにより粘着基剤を調製した。

[0116] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0117] (実施例5)

先ず、メシル酸ペルゴリド9.0質量部、酢酸ナトリウム1.0質量部、酢酸4.0質量部、ソルビタンモノラウレート2.0質量部、イソステアリルアルコール3.0質量部、及び流動パラフィン18.4質量部を、乳鉢を用いて混合し、混合物を得た。次に、溶媒としてトルエンと酢酸エチルとの混合溶媒(質量比、トルエン:酢酸エチル=1:3)に、スチレンーイソプレンースチレンブロックコポリマー(SIS)10.5質量部、アクリル粘着剤(商品名「Duro-Tak87-4098」、日本NSC社製)4.5質量部、脂環族飽和炭化水素樹脂(商品名「アルコンP-100」、荒川化学工業社製)40.0質量部、及びメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体

(商品名「オイドラギットE100」、デグサ社製)9.0質量部を溶解した溶液と、上記混合物とを混合することにより粘着基剤を調製した。

[0118] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0119] (実施例6)

まず、メシル酸ペルゴリド9.0質量部、酢酸ナトリウム1.0質量部、酢酸9.0質量部、ソルビタンモノラウレート2.0質量部、イソステアリルアルコール3.0質量部、及び流動パラフィン15.1質量部を、乳鉢を用いて混合し、混合物を得た。次に、溶媒としてトルエンと酢酸エチルとの混合溶媒(質量比、トルエン:酢酸エチル=1:3)に、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー(SIS)10.5質量部、アクリル粘着剤(商品名「Duro-Tak87-4098」、日本NSC社製)4.5質量部、脂環族飽和炭化水素樹脂(商品名「アルコンP-100」、荒川化学工業社製)40.0質量部、及びメタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体(商品名「オイドラギットE100」、デグサ社製)9.0質量部を溶解した溶液と、上記混合物を混合することにより粘着基剤を調製した。

[0120] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0121] (比較例1)

酢酸の配合割合を0.15質量部、及び流動パラフィンの配合割合を24.2質量部としたこと以外は実施例1と同様にして粘着基剤を調製した。

[0122] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0123] (比較例2)

酢酸の配合割合を1.0質量部、及び流動パラフィンの配合割合を17.7質量部としたこと以外は実施例3と同様にして粘着基剤を調製した。

[0124] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0125] (比較例3)

酢酸の配合割合を1.0質量部、及び流動パラフィンの配合割合を21.4質量部としたこと以外は実施例5と同様にして粘着基剤を調製した。

[0126] 次に、調製した粘着基剤を用いて、実施例1と同様にして貼付製剤を作製した。

[0127] (比較例4)

実施例1と同様にして調製した粘着基剤を、離型紙上に塗布して塗膜を形成した後、これを120℃で、10分間静置することにより、塗膜から溶媒を乾燥除去して、粘着剤層(厚み:約100 μ m)を形成したこと以外は実施例1と同様にして、貼付製剤を作製した。

[0128] (比較例5)

実施例2と同様にして調製した粘着基剤を、離型紙上に塗布して塗膜を形成した後、これを120℃で、10分間静置することにより、塗膜から溶媒を乾燥除去して、粘着剤層(厚み:約100 μ m)を形成したこと以外は実施例2と同様にして、貼付製剤を作製した。

[0129] (比較例6)

実施例3と同様にして調製した粘着基剤を、離型紙上に塗布して塗膜を形成した後、これを120℃で、10分間静置することにより、塗膜から溶媒を乾燥除去して、粘着剤層(厚み:約100 μ m)を形成したこと以外は実施例3と同様にして、貼付製剤を作製した。

[0130] 実施例1～6及び比較例1～6で得られた貼付製剤について、粘着剤層中の薬物及び揮発性有機酸(酢酸)の濃度をそれぞれ、高速液体クロマトグラフ(HPLC)により測定した。(揮発性有機酸のモル濃度)/(薬物のモル濃度)は、粘着剤層における揮発性有機酸と薬物とのモル濃度比として求めた。これらの結果を表1に示す。また、測定したモル濃度から換算した、粘着剤層100質量部中の薬物及び揮発性有機酸のそれぞれの存在割合も表1に示す。さらに、粘着基剤に含まれる揮発性有機酸の、粘着基剤の溶媒を除いた全成分の合計質量を基準とした質量%SBに対する、粘着剤層に含まれる揮発性有機酸の質量%SAの比[SA/SB]も表1に示す。

[0131] [揮発性有機酸の定量]

揮発性有機酸である酢酸の定量は以下の検量線法により行った。

<内標準溶液の作製>

フマル酸50mgを正確に秤量し、これにメタノールを加えて正確に200mLにした。次に、この溶液2mLを正確に秤量し、これにメタノールを加えて正確に200mLとし、これを内標準溶液とした。

<検量線の作成>

酢酸54mgを秤量し、水を加えて正確に100mLにした。この水溶液を200 μ L、500 μ L、1mL、3mL、5mL、10mL正確に秤量し、これらのそれぞれに、テトラヒドロフラン4mL、上記内標準溶液5mL、及びメタノール20mLを添加し、さらに水を加えて正確に100mLとし検量線用の標準溶液とした。これらの標準溶液を用いて検量線を作成した。

<粘着剤層からの酢酸抽出>

フラスコに、貼付製剤から20cm²の粘着剤層をとり、テトラヒドロフランを正確に10mL加えて1時間振とうした。振とう後の溶液をフィルターでろ過したろ液(ろ過により有機酸塩を除去した液)4mLを正確に秤量し、これに内標準溶液5mLとメタノール20mLを添加した後、水を加えて全量を100mLとした。この水溶液をろ過したろ液を測定用試料とした。

<HPLCの操作条件>

検出器:紫外吸光光度計(測定波長:210nm)

カラム:TSKgel ODS-80TsQA5 μ m (4.6 $\times$ 250mm)

カラム温度:40°C付近の一定温度

移動相:0.1% H_3PO_4

流量:1.0mL/min

注入量:30 μ L

[0132] [表1]

	薬物	有機酸	粘着基剤中の 配合割合		粘着剤層における 揮発性有機酸と薬物との モル濃度比 (揮発性有機酸)/(薬物)	粘着剤層100質量部 中の存在割合		粘着基剤の溶媒を除いた全成分 の合計質量を基準とした揮発性有 機酸の質量%SBに対する粘着剤 層中に含まれる揮発性有機酸の 質量%SAの比(SA/SB)	皮膚透過試験結果 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)
			薬物 (質量部)	有機酸 (質量部)		薬物 (質量部)	有機酸 (質量部)		
実施例1	クエン酸フェンタニル	酢酸	4	0.7	1.0	4	0.45	0.64	12.0
比較例1	クエン酸フェンタニル	酢酸	4	0.15	0.2	4	0.09	0.60	4.6
比較例4	クエン酸フェンタニル	酢酸	4	0.7	0.4	4	0.16	0.23	5.4
実施例2	塩酸オキシブチニン	酢酸	15	2.0	0.5	15	1.15	0.58	13.8
実施例3	塩酸オキシブチニン	酢酸	15	2.5	0.8	15	1.83	0.73	15.2
実施例4	塩酸オキシブチニン	酢酸	15	6.5	2.0	15	4.57	0.70	25.4
比較例2	塩酸オキシブチニン	酢酸	15	1.0	0.3	15	0.69	0.69	9.3
比較例5	塩酸オキシブチニン	酢酸	15	2.5	0.2	15	0.38	0.15	8.8
実施例5	メシル酸ペルゴリド	酢酸	9	4.0	2.0	9	2.63	0.66	5.6
実施例6	メシル酸ペルゴリド	酢酸	9	9.0	4.5	9	5.92	0.66	8.8
比較例3	メシル酸ペルゴリド	酢酸	9	1.0	0.4	9	0.53	0.53	1.2
比較例6	メシル酸ペルゴリド	酢酸	9	4.0	0.3	9	0.43	0.11	0.8

[0133] さらに、実施例1～6及び比較例1～6で得られた貼付製剤の薬物の皮膚透過性に

ついて、下記の方法を用いて評価した。得られた結果を表1に示す。

[0134] [ヘアレスマウス皮膚透過試験]

ヘアレスマウス背部皮膚を剥離し、真皮側をレセプター層側にし、37°Cの温水を外周部に循環させたフロースルーセル(5cm²)に装着した。角質層側に実施例1～6及び比較例1～3において得られた貼付製剤を塗布し、レセプター層に生理食塩水を用い、5ml/時間(h)の速さで1時間毎に18時間までサンプリングを行った。各時間毎に得られたレセプター溶液は、流量を正確に測り、高速液体クロマトグラフ法により薬物濃度を測定し、1時間当たりの透過速度を算出し、下記式に従って皮膚透過速度を決定した。

皮膚透過速度($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$) = {サンプル濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$) × 流量(ml)} / 製剤の適用面積(cm²)

- [0135] 表1に示すように、粘着剤層における揮発性有機酸と薬物とのモル濃度比が0.5以上である実施例1～6の貼付製剤は、かかるモル濃度比が0.5未満である比較例1～6の貼付製剤に比べて薬物の皮膚透過速度が大きく、薬物の経皮吸収性に十分優れるものであることが確認された。

産業上の利用可能性

- [0136] 本発明によれば、一般の貼付剤の製造方法で製造した場合であっても、薬物の経皮吸収性に十分優れる貼付製剤を提供することができる。

請求の範囲

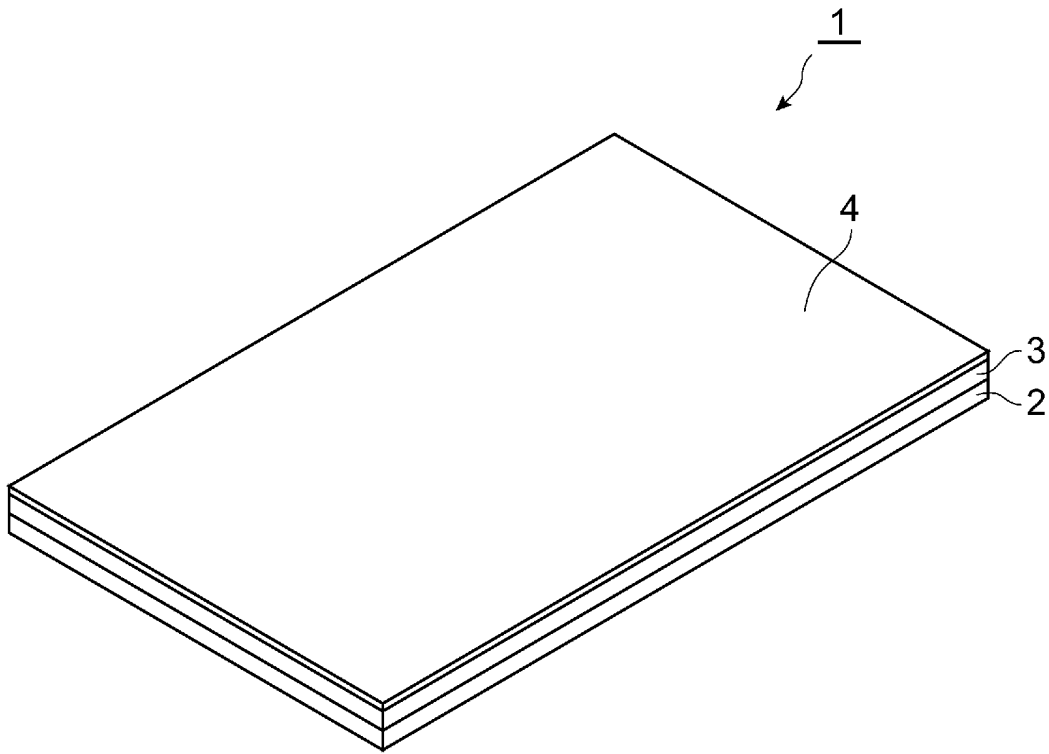
- [1] 支持体と、当該支持体上に設けられた粘着剤層と、を備える貼付製剤であって、
前記粘着剤層が、
(A)揮発性有機酸と、
(B)塩基性薬物と、
を含み、
前記粘着剤層における、前記(A)成分のモル濃度 $[M_A]$ と前記(B)成分のモル濃度 $[M_B]$ とのモル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が0.5以上であり、
前記(B)成分が、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物を含んでいることを特徴とする貼付製剤。
- [2] 前記モル濃度比 $[(M_A)/(M_B)]$ が、1以上であることを特徴とする請求項1に記載の貼付製剤。
- [3] 前記(B)成分が、実質的に塩基性薬物のフリー体を含まないことを特徴とする請求項1又は2に記載の貼付製剤。
- [4] 前記粘着剤層が、
揮発性有機酸と、塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩と、溶媒と、を含有する粘着基剤からなる塗膜から前記溶媒を除去することにより形成されることを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載の貼付製剤。
- [5] 前記溶媒が、トルエン、ヘプタン、酢酸エチル、ヘキサン、及び、シクロヘキサンから選択される1種の溶媒又は2種以上の混合溶媒であることを特徴とする請求項4に記載の貼付製剤。
- [6] 前記粘着基剤に含まれる揮発性有機酸の、前記粘着基剤の前記溶媒を除いた全成分の合計質量を基準とした質量%SBに対する、前記粘着剤層に含まれる揮発性有機酸の質量%SAの比 $[SA/SB]$ が、0.3～0.9であることを特徴とする請求項4又は5に記載の貼付製剤。
- [7] 前記粘着基剤が、有機酸塩を更に含有することを特徴とする請求項4～6のいずれか一項に記載の貼付製剤。
- [8] 前記(B)成分が、アニオン成分とイオン対を形成してなる塩基性薬物として、有機

酸塩と塩基性薬物塩とから形成されるものを含むことを特徴とする請求項

請求項1～7のいずれか一項に記載の貼付製剤。

- [9] 前記有機酸塩が、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム及び乳酸ナトリウムからなる群より選択される少なくとも1種であることを特徴とする請求項7又は8に記載の貼付製剤。
- [10] 前記揮発性有機酸が、酢酸、プロピオン酸及び乳酸からなる群より選択される少なくとも1種であることを特徴とする請求項1～9のいずれか一項に記載の貼付製剤。
- [11] 前記塩基性薬物が、フェンタニル、オキシブチニン、ペルゴリド又はドネペジルであることを特徴とする請求項1～10のいずれか一項に記載の貼付製剤。
- [12] 前記粘着剤層が、水溶性高分子を含有することを特徴とする請求項1～11のいずれか一項に記載の貼付製剤。
- [13] 前記水溶性高分子が、ポリビニルピロリドン又は塩基性窒素含有高分子であることを特徴とする請求項12に記載の貼付製剤。
- [14] 前記塩基性窒素含有高分子が、メタアクリル酸メチル・メタアクリル酸ブチル・メタアクリル酸ジメチルアミノエチル共重合体であることを特徴とする請求項13に記載の貼付製剤。
- [15] 支持体と、
当該支持体上に設けられ、揮発性有機酸と、塩基性薬物及び／又は当該塩基性薬物の薬学的に許容できる塩と、を配合してなる粘着剤層と、
を備える貼付製剤であって、
前記粘着剤層に含まれる、テトラヒドロフランに可溶な揮発性有機酸及び揮発性有機酸誘導体の合計モル濃度が、前記粘着剤層に含まれる塩基性薬物のモル濃度に対して0.5倍以上であることを特徴とする貼付製剤。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K9/70, 31/216, 31/445, 31/4468, 31/4745, 47/12, 47/32

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.Cl.⁷ A61K9/70, 31/216, 31/445, 31/4468, 31/4745, 47/12, 47/32

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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 Y	WO 02/38139 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 16 May, 2002 (16.05.02), Claims 1 to 16; page 5, lines 19 to 24; page 10, lines 8 to 13 & EP 1340496 A1 & US 2004/28724 A1	1-12, 14-15 13
X Y	WO 00/61120 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 19 October, 2000 (19.10.00), Claims 1 to 7, page 7, lines 19 to 24; page 11, lines 19 to 23 & EP 1170004 A1 & CA 2369012 A	1-11, 15 12-14

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 July, 2005 (11.07.05)Date of mailing of the international search report
26 July, 2005 (26.07.05)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/009877

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 02/69942 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 12 September, 2002 (12.09.02), Claims 1 to 8; page 15, lines 15 to 24 & EP 1366762 A1 & US 2004/96491 A1	1-11, 15 12-14
X Y	WO 01/07018 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 01 February, 2001 (01.02.01), Claims 1 to 20; page 6, lines 10 to 13; page 11, lines 20 to 26 & EP 1201232 A1 & US 2004/142024 A1	1-11, 15 12-14
X Y	JP 10-45570 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 17 February, 1998 (17.02.98), Claims 1 to 9; Par. Nos. [0008], [0012] & EP 842662 A1 & WO 97/42952 A1	1-4, 6-13, 15 5, 14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. ⁷ A61K9/70, 31/216, 31/445, 31/4468, 31/4745, 47/12, 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. ⁷ A61K9/70, 31/216, 31/445, 31/4468, 31/4745, 47/12, 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 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 Y	WO 02/38139 A1 (久光製薬株式会社) 2002.05.16, 請求項1-16、第5頁第19-24行、第10頁第8-13行 & EP 1340496 A1 & US 2004/28724 A1	1-12, 14-15 13
X Y	WO 00/61120 A1 (久光製薬株式会社) 2000.10.19, 請求項1-7、第7頁第19-24行、第11頁第19-23行 & EP 1170004 A1 & CA 2369012 A	1-11, 15 12-14
☒ 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 11.07.2005		国際調査報告の発送日 26.07.2005
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100-8915 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) 榎本 佳予子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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
X Y	WO 02/69942 A1 (久光製薬株式会社) 2002.09.12, 請求項1-8、第15頁第15~24行 & EP 1366762 A1 & US 2004/96491 A1	1-11, 15 12-14
X Y	WO 01/07018 A1 (久光製薬株式会社) 2001.02.01, 請求項1-20、第6頁第10~13行、第11頁第 20~26行 & EP 1201232 A1 & US 2004/142024 A1	1-11, 15 12-14
X Y	JP 10-45570 A (久光製薬株式会社) 1998.02.17, 請求項1-9、【0008】、【0012】 & EP 842662 A1 & WO 97/42952 A1	1-4, 6-13, 15 5, 14