

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年5月14日(14.05.2020)



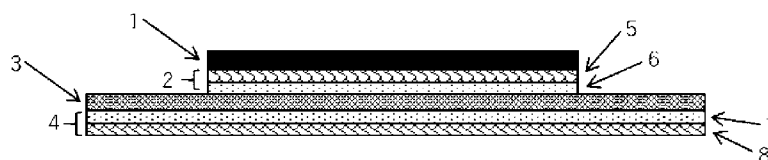
(10) 国際公開番号

WO 2020/095975 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4468 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2019/043585
- (22) 国際出願日: 2019年11月7日(07.11.2019)
- (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 2018-211327 2018年11月9日(09.11.2018) JP
- (71) 出願人: 株式会社メドレックス(MEDRX CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1-7 Kagawa (JP).
- (72) 発明者: 山中 勝弘(YAMANAKA Katsuhiko); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1-7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 濱本 英利(HAMAMOTO Hidetoshi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1-7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 三輪 泰司(MIWA Yasushi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1-7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 中江 崇(NAKAE Takashi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山4 3 1-7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP).
- (74) 代理人: 清水 尚人(SHIMIZU Naoto); 〒6050973 京都府京都市東山区泉涌寺門前町2 6番地 清水ビル1 F NSI 国際特許事務所 Kyoto (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, AO, AT, AU, AZ,

(54) Title: TRANSDERMAL PATCH CONTAINING FENTANYL AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: フェンタニルを有効成分とする貼付剤



(57) Abstract: The present invention mainly addresses the problem of a novel transdermal patch that is particularly suitable for fentanyl, has the ability to prevent re-adhesion, and has excellent sustained-release performance such that the transdermal patch can be used over a long period of time. The present invention is, for example, a transdermal patch containing fentanyl as an active ingredient, and characterized by including an ointment having fentanyl, an adhesive agent, a volatile hydrocarbon solvent (A), and a heteroatom-containing volatile organic solvent (B), wherein the boiling point of the solvent (A) is higher than the boiling point of the solvent (B), and the contained amount of the solvent (A) in the ointment is greater than the contained amount of the solvent (B) in the ointment. The transdermal patch according to the present invention can prevent inappropriate use, is advantageous in terms of transdermal absorption of fentanyl and adjustment of the pharmacokinetic profile, has excellent fentanyl sustained-release properties, and can be used over a long period of time.

(57) 要約: 特にフェンタニルに適した貼付剤であって、再貼付防止能を持っていることに加え、長時間使用できる徐放性能に優れた新たな貼付剤を提供することを主な課題とする。本発明として、例えば、フェンタニルを有効成分とする貼付剤であって、フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒(A)、及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒(B)を有する膏体を含み、溶媒(A)の沸点が溶媒(B)の沸点より高く、膏体中における溶媒(A)の含有量が膏体中における溶媒(B)の含有量より多いことを特徴とする貼付剤を挙げることができる。本発明によれば、誤用防止に加え、フェンタニルの皮膚からの吸収ないし薬物動態プロファイルの調整において有利であり、フェンタニルの徐放性に優れた長時間使用可能な貼付剤とすることができる。

BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称： フェンタニルを有効成分とする貼付剤

技術分野

[0001] (関連出願の相互参照)

本出願は、2018年11月9日に日本国特許庁に出願された日本国出願番号第2018-211327号の利益を主張するものである。当該日本国出願は、その出願書類（明細書、特許請求の範囲、図面、要約書）の全体が本明細書に明示されているかのように全ての目的で参照により本明細書に援用される。

本発明は、貼付剤の技術分野に属する。本発明は、フェンタニルを有効成分とする、再貼付できない徐放性に優れた貼付剤に関するものである。

背景技術

[0002] 近年、貼付剤の誤使用による事故が増加している。従来、貼付剤に含有される薬物は局所性の薬物で、比較的生理活性の低い、抗炎症性薬物であることで一般的であった。しかしながら、全身性及び／又は高生理活性の薬物を貼付剤の薬効成分として使用することも増加しつつある。このような貼付剤を誤使用すると、重篤な中毒を引き起こす場合がある。定められた用法に従って使用された後でも、貼付剤中には一定量の薬剤が含まれる。このような貼付剤を誤って貼付することにより中毒事故が引き起こされることがある。特に幼児が、大人が使用した後の貼付剤を貼付して重大な事故となる場合がある。そこで、このような誤使用による事故の危険に対応した貼付剤が望まれていた。このような問題に対応するために、誤用・乱用防止特性を有する貼付剤が提案されている。例えば、特許文献1、2には、皮膚から除去する際にフェンタニル等の薬物とそれを不活化する結合剤を混合させて再使用不可能にするパッチデバイスの使用法が提案されている。

また、特許文献3には、誤用防止特性を有する貼付製剤が提案されている。特許文献3では、20℃における蒸気圧が1 kPa以上である揮発性溶媒

を膏体に含ませ、使用時に当該揮発性溶媒が蒸発すると共に膏体の粘着力が喪失することを利用して、貼付製剤の再貼付防止を図っている。そして、特許文献3には、フェンタニルを含む貼付製剤についても記載されている（特許文献3の段落0048～0051参照）。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特表2007-58819号公報

特許文献2：特開2010-248238号公報

特許文献3：国際公開第2017/164084号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 特許文献3に記載の貼付製剤は、剥離フィルムを外し皮膚に一度貼付すると再貼付が困難となることから、誤用防止に優れる。一方、特許文献3の貼付製剤は、基本的に薬物非限定であり汎用性がある反面、個々の薬物に対し十分なものであるとは限らない。特に薬物の皮膚からの吸収性については考慮されていない。

本発明は、特にフェンタニルに適した貼付剤であって、再貼付防止能を有することに加え、長時間使用でき、また薬物動態プロファイルの調整において優れるため、徐放性調整に有利な新たな貼付剤を提供することを主な課題とする。

課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、鋭意検討した結果、複数の揮発性有機溶媒を膏体に含有すると共に、その含有比率を工夫することにより、上記課題を解決し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] 本発明として、例えば、以下のものを挙げることができる。

[1] フェンタニルを有効成分とする貼付剤であって、
フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒（A）、及びヘテロ原子を含む

揮発性有機溶媒（B）を有する膏体を含み、溶媒（A）の沸点が溶媒（B）の沸点より高く、膏体中における溶媒（A）の含有量が膏体中における溶媒（B）の含有量より多いことを特徴とする、貼付剤。

〔2〕溶媒（B）の沸点が溶媒（A）の沸点より8℃以上低い、上記〔1〕に記載の貼付剤。

〔3〕膏体中における溶媒（B）の含有量と膏体中における溶媒（A）の含有量とが重量比で1：1、1～1：20（B：A）の範囲内である、上記〔1〕又は〔2〕に記載の貼付剤。

〔4〕溶媒（A）の沸点が75～140℃の範囲内である、上記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の貼付剤。

〔5〕膏体中における溶媒（B）の含有量が、1～30重量%の範囲内である、上記〔1〕～〔4〕のいずれか一項に記載の貼付剤。

〔6〕溶媒（B）が、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール系溶媒、アミン系溶媒、ケトン系溶媒、アミド系溶媒及び塩化物類系溶媒からなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、上記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の貼付剤。

〔7〕溶媒（B）が、酢酸エチル、エタノール、及びイソプロパノールからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、上記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の貼付剤。

〔8〕溶媒（A）が、n-ヘプタン、トルエン、シクロヘキサン、及びn-オクタンからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、上記〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の貼付剤。

〔9〕粘着剤が、アクリル系ポリマーとスチレン-イソプレネ-スチレン共重合体との混合物である、上記〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の貼付剤。

〔10〕アクリル系ポリマーとスチレン-イソプレネ-スチレン共重合体との混合物中における両者の重量比が5：1～1：5の範囲内である、上記〔9〕に記載の貼付剤。

[11] 更に苦味剤を含む、上記[1]～[10]のいずれか一項に記載の貼付剤。

[12] 更に C_{8-22} 高級アルコールを含む、上記[1]～[11]のいずれか一項に記載の貼付剤。

[0007] [13] フェンタニルを有効成分とする貼付剤であって、

フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒(A)、及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒(B)を有する膏体と支持体とからなる薬剤層、並びに当該薬剤層を覆いそれより大きい、粘着剤層を含むカバー層を有し、溶媒(A)の沸点が溶媒(B)の沸点より高く、膏体中における溶媒(A)の含有量が膏体中における溶媒(B)の含有量より多いことを特徴とする、貼付剤。

[14] カバー層における粘着剤層が、揮発性有機溶媒を含む、上記[13]に記載の貼付剤。

[15] 揮発性有機溶媒が、揮発性炭化水素溶媒(C)若しくはヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒(D)又はその混合溶媒である、上記[14]に記載の貼付剤。

[16] 溶媒(C)が非環式又は環式脂肪族炭化水素溶媒であって、溶媒(D)がエステル系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール系溶媒、アミン系溶媒、ケトン系溶媒、アミド系溶媒及び塩化物類系溶媒からなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、上記[15]に記載の貼付剤。

[17] 溶媒(C)が、*n*-ヘプタン、トルエン、シクロヘキサン、及び*n*-オクタンからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒であって、溶媒(D)が、酢酸エチル、エタノール、及びイソプロパノールからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、上記[15]又は[16]に記載の貼付剤。

[18] 溶媒(C)が*n*-ヘプタンであって、溶媒(D)が酢酸エチルである、上記[15]～[17]のいずれか一項に記載の貼付剤。

[19] 前記 C_{8-22} 高級アルコールが、ステアリルアルコールである、上記[12]～[18]のいずれか一項に記載の貼付剤。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、使用後の再貼付を抑制でき、薬物の乱用や事故を効果的に防止することができることに加え、フェンタニルの皮膚からの吸収ないし薬物動態プロファイルの調整において有利であり、フェンタニルの徐放性に優れた長時間使用可能な貼付剤とすることができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]積層構造を有する本発明に係る貼付剤の断面図を表す。1はフェンタニルを有する膏体を示し、2は不織布ラミネートフィルムである支持体を示し、3はカバー層の粘着剤層を示し、4は不織布ラミネートフィルムである支持体を示す。さらに、5は支持体の不織布部分を示し、6はそのフィルム部分を示し、7は支持体のフィルム部分を示し、そして、8はその不織布部分を示す。

[図2]フェンタニルの皮膚透過量を表す。縦軸は放出量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を、横軸は放出時間 (時間) を、それぞれ示す。図中、黒菱形 (上曲線) は実施例5の本発明貼付剤の結果を、黒四角 (下曲線) は市販品の結果を、それぞれ示す。

[図3]フェンタニルの皮膚透過量を表す。縦軸は放出量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) を、横軸は放出時間 (時間) を、それぞれ示す。図中、黒丸 (上曲線) は市販品の結果を、黒菱形 (下曲線) は実施例5の本発明貼付剤の結果を、それぞれ示す。

発明を実施するための形態

[0010] 1 本発明に係る貼付剤について

本発明に係る貼付剤 (以下、「本発明貼付剤」という。) は、フェンタニルを有効成分とする貼付剤であって、フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒 (A)、及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒 (B) を有する膏体を含み、溶媒 (A) の沸点が溶媒 (B) の沸点より高く、膏体中における溶媒 (A) の含有量が膏体中における溶媒 (B) の含有量より多いことを特徴とする。

以下、本発明貼付剤について詳述する。

[0011] 1. 1 膏体

膏体は、通常、薬物と粘着剤とを含む薄層体であって、本発明においては、フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒（A）、及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒（B）を有する。

[0012] 1. 1. 1 フェンタニル

本発明に係るフェンタニル（F e n t a n y l）は、化学名：N－（1－フェネチルピペリジノー４－イル）－N－フェニルプロパンアミドである公知のオピオイド化合物であって、主に麻酔や鎮痛、疼痛緩和に使用されている。製造方法も公知であり、市場から入手することも可能である。

膏体中におけるフェンタニルの含有量としては、通常、膏体成分の総重量に対して0.5～20重量%の範囲内である。好ましくは、1～10重量%の範囲内である。より好ましくは、1.2～8重量%の範囲内である。さらに好ましくは、1.5～7重量%の範囲内である。膏体中におけるフェンタニルの含有量は、1.7～2.5重量%の範囲内としてもよい。

[0013] 1. 1. 2 粘着剤

本発明に係る粘着剤は、通常、非水系であって、基剤と必要に応じて粘着付与剤を含むことができる。粘着剤の含有量は、通常、膏体成分の総重量に対して20～85重量%の範囲内であり、好ましくは30～80重量%の範囲内であり、より好ましくは40～75重量%の範囲内であり、さらに好ましくは50～70重量%の範囲内である。

[0014] 粘着剤に含まれる基剤は、重合体（ポリマー）により構成され得る。かかる重合体としては、ゴム系ポリマー、アクリル系ポリマー、シリコーン系ポリマー等を例示することができる。

[0015] ゴム系ポリマーの具体例としては、スチレンーイソプレンスチレンブロック共重合体（以下『S I S』と称する場合がある）、スチレンーブタジエンスチレンブロック共重合体、スチレンーエチレンーブタジエンゴムースチレンブロック共重合体、スチレンーブタジエンゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブテン、ブチルゴム等の合成ゴム；天然ゴムを挙げる

ことができる。

[0016] アクリル系ポリマーの具体例としては、ポリアクリル酸メチルエステル、ポリメタクリル酸メチルエステル等のアクリルエステルのポリマーまたはコポリマーが挙げられ、例えば、DURO-TAK 87-900A、87-9301、87-4098、387-2051、87-2051、387-2287、87-2287、87-4287やGELVA GMS 3083、3253（商品名、ヘンケル・ジャパン製）、ニッセツKP-77、AS-370（商品名、日本カーバイド工業（株）製）を挙げることができる。

[0017] シリコン系ポリマーの具体例としては、ジメチルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサンを挙げることができる。

[0018] 上記基剤は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。

本発明における基剤としては、アクリル系ポリマーを含むことが好ましい。アクリル系ポリマーは、高い粘着性と再貼付防止能とを両立しうる。

本発明における基剤としては、さらにゴム系ポリマーを含むことが好ましい。すなわちアクリル系ポリマーとゴム系ポリマー（S I S等）との組み合わせが好ましい。アクリル系ポリマーとゴム系ポリマー（S I S等）との重量比は、アクリル系ポリマー：ゴム系ポリマー（S I S等）＝5：1～1：5の範囲内が適当であり、3：1～1：3の範囲内が好ましく、2：1～1：3の範囲内がより好ましい。アクリル系ポリマーとS I Sとの混合であっても同様である。

[0019] 粘着付与剤としては、脂環族炭化水素樹脂、テルペン樹脂、脂肪族系炭化水素樹脂、ポリスチレン系樹脂、ロジン、水添ロジン等を例示することができる。粘着付与剤はテルペン樹脂であることが好ましい。粘着付与剤の含有量は、粘着剤成分の総重量に対して、通常、2～40重量%の範囲内であり、5～30重量%の範囲内が好ましく、8～20重量%の範囲内がより好ましい。粘着付与剤の含有量は、粘着剤成分の総重量に対して、13～20重量%の範囲内としてもよい。

[0020] 1. 1. 3 揮発性炭化水素溶媒（A）及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒（B）

本発明に係る揮発性炭化水素溶媒（A）（以下、単に「溶媒（A）」という。）は、20℃における蒸気圧が0.1 kPa以上であり、沸点が室温（25℃）より高い炭化水素溶媒であれば特に限定されないが、好ましくは1 kPa以上ないし1～20 kPaの蒸気圧を有し、沸点が75℃～140℃の範囲内である炭化水素溶媒であり、沸点が85℃～125℃の範囲内のものが好ましく、沸点が90℃～110℃の範囲内のものがより好ましい。

溶媒（A）としては、非環式又は環式脂肪族炭化水素溶媒が好ましく、非環式脂肪族炭化水素溶媒がより好ましく、なかでも鎖状脂肪族炭化水素溶媒が好ましく、直鎖状脂肪族炭化水素溶媒がより好ましい。

溶媒（A）の炭素数としては、4～9の範囲内が好ましく、5～8の範囲内がより好ましく、6～8の範囲内がさらに好ましく、7又は8が特に好ましく、7が最も好ましい。

溶媒（A）の具体例としては、n-ヘキサン、n-ヘプタン、n-オクタン、トルエン、ベンゼン、シクロヘキサン、キシレン等の非環式又は環式炭化水素溶媒を挙げることができる。この中、n-ヘプタンが好ましい。これら溶媒（A）は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。

本発明においては、溶媒（A）の含有量を増減することにより、フェンタニルの徐放性をコントロールすることができる。

[0021] ヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒（B）（以下、単に「溶媒（B）」という。）は、20℃における蒸気圧が0.1 kPa以上であり、沸点が室温（25℃）より高い、ヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒であれば特に限定されないが、好ましくは1 kPa以上ないし1～50 kPaの蒸気圧を有し、沸点が65℃～100℃の範囲内である、ヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒であり、沸点が75℃～85℃の範囲内のものが好ましく、沸点が75℃～80℃の範囲内のものがより好ましい。また、左記沸点の範囲内であって、溶媒（A）の沸点より8℃以上低い、あるいは10℃以上低い溶媒（B）を選

択することが好ましい。

溶媒（B）に含まれるヘテロ原子としては、例えば、酸素原子、窒素原子、塩素原子、硫黄原子が挙げられ、なかでも酸素原子が好ましい。酸素原子を含む溶媒（B）の具体例としては、酢酸エステル系溶媒である酢酸エチル、酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、ギ酸エステル等のエステル系溶媒；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、1、4－ジオキサン等のエーテル系溶媒；エタノール、イソプロパノール、イソブチルアルコール、2－ブタノール等のアルコール系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒といった各溶媒を挙げることができる。この中では、エステル系溶媒、アルコール系溶媒が好ましく、エステル系溶媒がより好ましい。エステル系溶媒のなかでも酢酸エステル系溶媒が好ましく、酢酸エチルが特に好ましい。

窒素原子を含む溶媒（B）の具体例としては、アミン系溶媒を挙げることができる。

塩素原子を含む溶媒（B）の具体例としては、塩化物類系溶媒を挙げることができる。

これら溶媒（B）は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。

[0022] 溶媒（A）と溶媒（B）との組み合わせは任意であるが、非環式又は環式脂肪族炭化水素溶媒とエステル系溶媒の組み合わせが好ましい。なかでも非環式脂肪族炭化水素溶媒とエステル系溶媒が好ましく、鎖状脂肪族炭化水素溶媒とエステル系溶媒の組み合わせがより好ましい。具体的には、*n*－ヘプタンと酢酸エチルとの組み合わせが好ましい。

[0023] 本発明においては、膏体中における溶媒（A）の含有量が膏体中における溶媒（B）の含有量より多い。その含量比は、所望する徐放性などによって異なるが、重量比として、通常、1：1.1～1：20（B：A）の範囲内であり、1：1.2～1：10（B：A）の範囲内が好ましく、1：1.3～1：5（B：A）の範囲内がより好ましく、1：1.5～1：3（B：A）

）の範囲内がさらに好ましい。溶媒（A）と溶媒（B）の含量比は、1：2～1：3（B：A）、または1：2.5～1：3（B：A）の範囲内としてもよい。

膏体中における溶媒（B）の含有量は、通常、膏体成分の総重量に対して1～30重量%の範囲内であり、2～25重量%の範囲内が好ましく、5～20重量%の範囲内がより好ましく、5～10重量%の範囲内がさらに好ましい。

[0024] 溶媒（A）と溶媒（B）を合わせた含有量は、膏体成分の総重量に対して、通常、5～45重量%の範囲内である。両溶媒の含有量が上記範囲に満たないと所望の粘着性低減効果が得られない場合があり、上記範囲を超えると製剤不良を生じる場合があり、好ましくない。

ある実施態様において、溶媒（A）と溶媒（B）を合わせた含有量は、好ましくは10～40重量%の範囲内であり、より好ましくは10～30重量%の範囲内である。

[0025] ここで、溶媒（A）と溶媒（B）の含有量は、皮膚適応直前の含有量を意味する。通常、製造工程終了直後から皮膚適応直前までの含有量は、必要に応じて例えば適当な包装材で包装する等の手段により一定に保たれる。また、膏体の表面（支持体と反対側の表面）は、通常、剥離処理を施された溶媒非透過性の剥離フィルム（ライナー）により保護される。

[0026] 溶媒（A）と溶媒（B）は、特に皮膚表面温度（約32℃）において急速に膏体から離脱する。これにより、強力な粘着力は維持しつつも、使用後に皮膚から剥がされると膏体の粘着力は低下、喪失し、意図せぬ粘着剤の再付着による事故が防止できる。また、室温（約25℃）においてもこれらの溶媒は迅速に離脱するため、開封して放置されたものを子供などが誤って付着する事故を防止することができる。

[0027] 1. 1. 4 その他の成分

本発明に係る膏体には、必要に応じて、室温で固体であり、親水基を有する脂肪族化合物（以下、単に「脂肪族化合物」という。）を添加剤として含

むことができる。

[0028] 脂肪族化合物は、室温より高い融点を有するものが好ましく、40℃以上の融点を有するものがより好ましく、50℃以上の融点を有するものがさらに好ましく、55℃以上の融点を有するものがさらにより好ましい。当該脂肪族化合物の融点は50～80℃であることが好ましく、50～70℃であることがより好ましく、55～70℃であることがさらに好ましく、55～65℃であることがさらにより好ましい。融点によって、薬物投与時の粘着力と再貼付時の粘着力を調節することが可能である。

[0029] 脂肪族化合物には、 C_{8-22} 高級アルコール、及び C_{8-22} 高級脂肪酸が含まれるが、これらに限定されるものではない。 C_{8-22} 高級アルコールと C_{8-22} 高級脂肪酸とを組み合わせ用いることもできる。

[0030] ここで「室温で固体である」とは、約25℃で固体であり、約25℃で流動性がない状態であることをいい、ワセリン状の半固体状のものも含むが、固体状のものが好ましい。中でも、溶媒（A）及び溶媒（B）に溶解するものが好ましい。

[0031] 上記 C_{8-22} 高級アルコールとしては、オクチルドデカノール、イソステアリルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール、セチルアルコール、パルミチルアルコール、セトステアリルアルコール、デシルテトラデカノール、ヘキシルデカノール、ベヘニルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール等が例示できる。

[0032] 上記 C_{8-22} 高級脂肪酸としては、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等が例示できる。

脂肪族化合物は、 C_{8-22} 高級アルコールが好ましく、 C_{12-20} 高級アルコールがより好ましく、 C_{16-18} 高級アルコールがさらに好ましく、ステアリルアルコール、セチルアルコール又はセトステアリルアルコールがさらにより好ましく、ステアリルアルコールが特に好ましい。

[0033] 上記脂肪族化合物は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。

脂肪族化合物の含有量としては、通常、膏体成分の総重量に対して0.2～20重量%の範囲内が適当であり、0.4～10重量%の範囲内が好ましく、0.4～5重量%の範囲内がより好ましい。脂肪族化合物の含有量は、0.4～2.5重量%の範囲内としてもよい。

[0034] 本発明に係る膏体には、必要に応じて、更に経皮吸収促進剤やその他の添加剤を含むことができる。

[0035] 経皮吸収促進剤としては、例えば、脂肪酸、アルコール類、エステル類、有機アミン類を挙げることができる。具体的には、脂肪酸としては、カプリン酸、ソルビン酸、レブリン酸、オレイン酸等；アルコール類としては、カプリルアルコール、オレイルアルコール等の1価高級アルコール；プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン等の多価アルコール；エステル類としては炭酸プロピレン、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、中鎖脂肪酸トリグリセリド；有機アミン類としてはモノエタノールアミン、モノイソプロパノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、トリイソプロパノールアミン等を例示できる。

上記経皮吸収促進剤は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。

[0036] 添加剤としては、例えば、苦味剤や、充填剤、軟化剤、抗酸化剤、pH調整剤、香料等の製剤分野における公知慣用の添加剤が挙げられる。中でも誤食防止に有効な苦味剤を含んでいることが好ましい。

[0037] 苦味剤としては、デナトニウム等の強い苦みを有する物質を例示でき、安息香酸デナトニウムが好ましい。当該苦味剤の含有量としては、膏体成分の総重量に対して0.005～0.1重量%の範囲内が適当であり、安息香酸デナトニウムを含む場合でも同様である。この量であれば貼付剤を口に含んだ際に強い苦みを感じ、小児等による誤食を防止する効果を発現しうる。

[0038] 本発明においては抗酸化剤を含むことができる。かかる抗酸化剤としては

、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、グルタチミン等の水溶性抗酸化剤；没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等の脂溶性抗酸化剤を挙げることができる。この中、亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピルが好ましい。

上記抗酸化剤は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。また、水溶性抗酸化剤と脂溶性抗酸化剤とを併用することが好ましい。

抗酸化剤の含有量としては、通常、膏体成分の総重量に対して0.04～5重量%の範囲内が適当であり、0.08～2重量%の範囲内が好ましく、0.1～1重量%の範囲内がより好ましい。

[0039] 1. 2 本発明貼付剤の構造

本発明貼付剤は、通常、フェンタニル、粘着剤、溶媒（A）及び溶媒（B）を有する膏体と支持体とを含み、当該膏体が支持体上に積層され薬剤層を形成することができる。そして、通常、当該膏体及び当該支持体から主としてなる薬剤層に加えて、剥離フィルム（ライナー）を有し、支持体、膏体、及び剥離フィルムがこの順で積層される。

[0040] 1. 2. 1 薬剤層における支持体

薬剤層における支持体としては、溶媒を透過する溶媒透過性の材質、又は溶媒を透過しない溶媒非透過性の材質のいずれからなるものであってもよいが、溶媒非透過性の材質からなるものであることが好ましい。

[0041] 溶媒透過性の支持体材質としては、例えば、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリウレタン、塩化ビニル等の樹脂、パルプ等からなる織布又は不織布、多孔性シートを挙げることができる。中でも、ポリエステルからなる不織布が好ましい。

[0042] 溶媒非透過性の支持体材質としては、例えば、ポリエステル、ポリアミド、塩化ビニル等の樹脂フィルム、樹脂フィルムに織布又は不織布を複合化した複合フィルムを挙げることができる。これらのうち、ポリエステルフィルムがより好ましく、PET（ポリエチレンテレフタレート）フィルムがさらに好ましい。中でも不織布がラミネートされた不織布ラミネートフィルムが

好ましく、不織布ラミネートPETフィルムがより好ましい。

[0043] 1. 2. 2 カバー層を有する本発明貼付剤

本発明貼付剤は、支持体、膏体、及び剥離フィルムのみで形成されていてもよいが、さらに粘着剤層を含むカバー層を有していてもよい。当該カバー層は、通常、粘着剤層及び支持体からなる。また、カバー層の粘着剤層にも揮発性有機溶媒を含有することが好ましく、当該カバー層によって、粘着力と再貼付防止能を高めることができる。

[0044] カバー層は、フェンタニルを含む膏体（薬剤層）よりも大きいことが好ましい。

カバー層を有する本発明貼付剤の場合、カバー層の支持体、カバー層の粘着剤層、薬剤層の支持体、薬剤層の膏体、及び剥離フィルムの順で積層されることが好ましい。また、剥離フィルムは、カバー層と同じか、それより大きいことが好ましい。

[0045] 1. 2. 2. 1 カバー層における粘着剤層、支持体、及び添加剤

当該カバー層における粘着剤層は粘着剤を含み、当該粘着剤は、通常、基剤、及び必要に応じて粘着付与剤が含まれる。当該基剤及び粘着付与剤は前記と同義である。

[0046] カバー層を有する本発明貼付剤の場合、フェンタニルを含む膏体の支持体は、樹脂フィルムが好ましく、ポリエステルフィルムがより好ましく、PETフィルムがさらに好ましい。中でも不織布がラミネートされた不織布ラミネートフィルムが好ましく、不織布ラミネートPETフィルムがより好ましい。

[0047] フェンタニルを含む膏体の支持体として、不織布ラミネートPETフィルムを用いた場合、不織布部分を、フェンタニルを含む膏体側にすることが好ましい。フェンタニルを含む膏体が不織布の凹凸部分に保持され、薬物を所定部位に適用することができ、平滑なフィルム面がカバー層の粘着層に接することにより、粘着力が高まり、脱落を防止することができる。

[0048] カバー層の粘着剤層の支持体も不織布ラミネートフィルムであることが好

ましく、フィルム部分を粘着剤層側とすることが好ましい。これによって、平滑なフィルム面が粘着剤層に接することにより、粘着力が高まり、脱落を防止することができ、不織布が外側を向くことにより、周囲の皮膚との感触や外観の相違が低減され、使用感に優れる。

カバー層を有する本発明貼付剤における支持体の構成のうち、好ましい態様を図1に示す。

[0049] また、カバー層の粘着剤層にも、必要に応じて、適当な添加剤を含むことができる。

当該添加剤としては、例えば、苦味剤や、充填剤、軟化剤、抗酸化剤、pH調整剤、香料等の製剤分野における公知慣用の添加剤が挙げられる。中でも誤食防止に有用な苦味剤を含んでいることが好ましい。

[0050] 苦味剤としては、デナトニウム等の強い苦みを有する物質を例示でき、安息香酸デナトニウムが好ましい。当該苦味剤の含有量としては、カバー層成分の総重量に対して0.01～0.1重量%の範囲内が適当であり、安息香酸デナトニウムを含む場合でも同様である。この量であれば貼付剤を口に含んだ際に強い苦みを感じ、小児等による誤食を防止する効果を発現しうる。

[0051] 抗酸化剤を含むことも好ましい。かかる抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、グルタチミン等の水溶性抗酸化剤；没食子酸プロピル、 α -トコフェロール等の脂溶性抗酸化剤を挙げることができる。この中、亜硫酸ナトリウム、没食子酸プロピルが好ましい。

上記抗酸化剤は、一種であっても任意の二種以上の併用であってもよい。また、水溶性抗酸化剤と脂溶性抗酸化剤とを併用することが好ましい。

[0052] 抗酸化剤の含有量としては、通常、カバー層成分の総重量に対して0.04～5重量%の範囲内が適当であり、0.08～3重量%の範囲内が好ましく、0.1～2重量%の範囲内がより好ましい。

その他添加剤の具体例としては、前記と同様のものを挙げることができる。

[0053] 1. 2. 2. 2 カバー層の粘着剤層における揮発性有機溶媒

カバー層の粘着剤層における「揮発性有機溶媒」とは、20℃における蒸気圧が0.1 kPa以上であり、かつ沸点が室温（25℃）より高い有機溶媒をいう。

当該揮発性有機溶媒としては、特に限定されないが、通常、20℃における蒸気圧が0.1 kPa以上であれば特に限定されないが、好ましくは1 kPa以上ないし1～50 kPaであって、沸点が65℃～140℃の範囲内のもの、好ましくは75℃～125℃の範囲内のものを挙げることができる。

[0054] 当該揮発性有機溶媒の具体例としては、前記した溶媒（A）や溶媒（B）と同じものを挙げることができる。以下、当該項目においては、当該溶媒（A）を溶媒（C）と、当該溶媒（B）を溶媒（D）と、それぞれ呼ぶ。

あるいは、当該揮発性有機溶媒の具体例として、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、シクロヘキサン等の非環式又は環式脂肪族炭化水素溶媒；エタノール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコール、2-ブタノール等の脂肪族モノアルコール系溶媒；酢酸イソブチル、酢酸イソプロピル、酢酸エチル等のエステル系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素溶媒を挙げることができる。

[0055] 上記溶媒は、1種であっても任意の2種以上の併用であってもよく、2種以上を組み合わせて用いることが好ましい。

2種類以上の溶媒を用いる場合、溶媒（C）と溶媒（D）とを含むことが好ましく、溶媒（C）と溶媒（D）からなることが好ましい。

当該揮発性有機溶媒は、溶媒（C）に係る非環式又は環式脂肪族炭化水素溶媒、溶媒（D）に係るエステル系溶媒、あるいはそれらの組み合わせが好ましい。中でも溶媒（C）に係る非環式脂肪族炭化水素溶媒及び／又は溶媒（D）に係るエステル系溶媒が好ましく、溶媒（C）に係る非環式脂肪族炭

化水素溶媒と溶媒（D）に係るエステル系溶媒の組み合わせがより好ましい。具体的には、酢酸エチル及び／又はn-ヘプタンが好ましく、酢酸エチルとn-ヘプタンの組み合わせがより好ましい。溶媒（C）に係る非環式脂肪族炭化水素溶媒（例、n-ヘプタン）と溶媒（D）に係るエステル系溶媒（例、酢酸エチル）を組み合わせる場合、その重量比は1：2～10：1が好ましく、1：1～4：1がより好ましく、溶媒（C）に係る非環式脂肪族炭化水素溶媒が、溶媒（D）に係るエステル系溶媒より多いことが好ましく、1.5：1～3：1がさらに好ましい。

[0056] 本発明に係る揮発性有機溶媒は、皮膚表面温度（約32℃）において急速にカバー層から離脱する。これにより、強力な粘着力は維持しつつも、使用後に皮膚から剥がされるとカバー層の粘着力は低下、喪失し、意図せぬ粘着剤の再付着による事故が防止できる。また、室温（約25℃）においてもこれらの溶媒は迅速に離脱するため、開封して放置されたものを子供などが誤って付着する事故を防止することができる。

[0057] 本発明に係る揮発性有機溶媒の含有量は、カバー層成分の総重量に対して2～35重量%の範囲内が適当である。当該溶媒の含有量が上記範囲に満たないと所望の粘着性低減効果が得られない場合があり、上記範囲を超えると製剤不良を生じる場合があり、好ましくない。

ある実施態様において、当該溶媒の含有量は、好ましくは3～20重量%、より好ましくは5～10重量%である。

[0058] 1. 2. 3 剥離フィルム

本発明に係る剥離フィルムは、主に、本発明貼付剤を使用前まで膏体（薬剤層）面やカバー層面を保護すると共に、使用時まで溶媒（A）及び（B）や揮発性有機溶媒の揮散を抑制するものである。

[0059] 当該剥離フィルムは、上記機能を有するものであれば特に限定されないが、通常、紙、プラスチック製のフィルム、プラスチック製のシートや積層フィルムである。具体的には、例えば、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリブチレンテレフタレート等のポリエステル樹脂、ポリエチレン、ポ

リプロピレン等のポリオレフィン樹脂からなるものが挙げられ、これらとアルミ等の金属やその他の樹脂を貼り合わせた積層フィルムであってもよい。紙を剥離フィルムに用いる場合には、通常、何らかの剥離剤による処理が必要である。かかる剥離剤としては、例えば、シリコーンが挙げられ、紙がシリコーン剥離剤で処理されたシリコーン処理紙等が好ましく用いられる。

上記の中ではポリエステル樹脂からなる剥離フィルムが好ましく、PETからなる剥離フィルムがより好ましい。また、剥離しやすくするために、シリコーン処理がされていることが好ましい。

[0060] 当該剥離フィルムは、1枚であってもよいし、複数枚を通常ずらして重ね合わせたものでもよい。また、使用時に剥がしやすいように切れ目が入っていることが好ましい。

[0061] 1. 3 本発明貼付剤の製造方法

本発明貼付剤は、例えば、フェンタニル、粘着剤、溶媒（A）、及び溶媒（B）等を混合し、混合物を得、該混合物を剥離フィルムもしくは支持体上に塗工し、乾燥し、得られた膏体面に支持体もしくは剥離フィルムを貼り付けることによって製造することができる。以下に好ましい製造方法を示す。

[0062] 溶媒（A）、及び溶媒（B）を処方量（必要量）よりも多めに添加し、フェンタニル及び粘着剤、そして必要に応じて添加剤を混合し塗工液を製造し、塗工液を剥離フィルムに塗工する。乾燥に付して、多めに添加した溶媒の余剰部分を蒸発させて除去して膏体を得、支持体を膏体上にラミネートする。

これによって、膏体が、フェンタニル及び粘着剤を含有し、さらに溶媒（A）及び溶媒（B）を所定量含む貼付剤が得られる。好ましくは溶媒（A）及び溶媒（B）を5～45重量%の範囲内で含む貼付剤が得られる。

[0063] 本発明のより好ましい態様である積層した本発明貼付剤についても、同様に製造することができる。具体的には、揮発性有機溶媒を処方量（必要量）よりも多めに添加し、粘着剤、そして必要に応じて添加剤を混合し塗工液を製造し、塗工液を剥離フィルムに塗工する。乾燥に付して、多めに添加した

溶媒の余剰部分を蒸発させて除去して粘着剤層を得、支持体を粘着剤層上にラミネートする。次に、粘着剤層上の剥離フィルムを剥がし、前記方法で得られたフェンタニルを含む貼付剤（薬剤層）を貼り付け、再度剥離フィルムを貼り付けて積層した貼付剤が得られる。剥離フィルムを貼り付ける前に、必要に応じて、膏体上の剥離フィルムを剥がしてもよい。

本発明において、カバー層の粘着剤層にはフェンタニルを含めない構造とすることが好ましく、さらに膏体中の溶媒（A）及び溶媒（B）の含有量は、膏体成分の総重量に対して5～45重量%の範囲内とすることが適当であるが、カバー層の粘着剤層における揮発性有機溶媒については、カバー層の粘着剤層成分の総重量に対して2～35重量%の範囲内が適当である。好ましくは前記の量である。

[0064] このようにして得られた貼付剤を貼り合わせて、積層した本発明貼付剤が得られる。得られた本発明貼付剤は、適宜な包装体で包装することができる。包装体としてはフィルム製の袋が挙げられ、フィルムとしては多層フィルムが好ましく、アルミラミネートフィルムがより好ましく、その最内層としてはポリエチレン、PETが好ましい。

[0065] ここで、溶媒（A）及び溶媒（B）ないし2種類以上の揮発性有機溶媒を用いた場合の余剰量を、乾燥あるいは蒸発工程時の蒸気圧に応じた比率で、余剰の2種類以上の溶媒を入れて乾燥し、所定の重量になったところで乾燥工程を終了して、溶媒の重量を調節してもよい。より正確にするために、得られた貼付剤中の溶媒をガスクロマトグラフィあるいは液体クロマトグラフィによって定量し、余剰量を調節してもよい。

実施例

[0066] 以下、実施例、比較例、及び試験例を示して本発明をより具体的に説明する。本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

[0067] [評価方法]

（評価1）再貼付粘着性試験

実施例における処方量のフェンタニルでは貼付剤の粘着性に実質的な影響

を及ぼさないと考えられることなどから、各製剤について、フェンタニルを含まず、その他の成分は表に示された比率で混合したものを製造し、剥離フィルムを剥離して膏体を露出させ、室温で30分間放置し、放置後0分と30分における各製剤の膏体を手で触れ粘着力を確認し、その後前腕部に貼付して、各製剤の再貼付粘着性を評価した。

[0068] (評価2) 徐放性試験

フランツセル型拡散セルに設置したブタ皮膚に試験製剤を貼付し、各サンプリングポイントまでに当該皮膚を透過してきたフェンタニルの累積透過量を測定し、下記式により各サンプリングポイントにおける非透過量の割合(残存割合)を求めた。各サンプリングポイントは、24時間後、48時間後、及び72時間後である。

[0069] [数1]

$$\text{残存割合 (\%)} = (\text{初期の膏体中におけるフェンタニル量} - \text{累積皮膚透過量}) \div (\text{初期の膏体中におけるフェンタニル量}) \times 100$$

[0070] 上記割合が大きいほど、一般には徐放性に優れる。

[0071] (評価3) 再貼付皮膚透過性試験

試験製剤の剥離ライナーを剥離し、室温で、膏体の片面を空気に30分間暴露して、膏体から酢酸エチル及びヘプタンを脱離させた。その後、フランツセル型拡散セルに設置したブタ皮膚に試験製剤を貼付し、当該皮膚を24時間又は48時間までに透過してきたフェンタニルの累積透過量を測定することにより、試験製剤中のフェンタニルの皮膚透過性を評価した。

[0072] [実施例1及び比較例1]

以下のようにして、表1に示す組成を有する実施例1及び比較例1の貼付剤を製造した。

表1に示す組成を秤量し、酢酸エチルとヘプタンを処方より多めに添加して混合し、塗工液を製造した。塗工液をシリコーン処理したPETフィルム(剥離フィルム)に塗工し乾燥させ、多めに添加した溶媒の余剰部分を蒸発

させて、不織布ラミネートPETフィルム（支持体）のPETフィルム側を膏体上に貼り合わせて、70℃でラミネートし、実施例1及び比較例1の各貼付剤を得た。得られた貼付剤は、アルミラミネート袋に入れ、密封した。

[0073] 実施例1及び比較例1の各貼付剤について、再貼付粘着性試験（評価1）と徐放性試験（評価2）を行い、それぞれ表1中に記載の結果を得た。

[0074] [表1]

			実施例 1	比較例 1
膏 体	薬剤	フェンタニル	6.67	7.16
	粘着剤	スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	45.89	49.21
		テルペン樹脂	9.18	9.84
		ポリイソブチレン	5.51	5.91
	溶媒（A）	ヘプタン	18.86	8.05
	溶媒（B）	酢酸エチル	13.77	19.69
	添加剤	亜硫酸水素ナトリウム	0.08	0.09
		没食子酸プロピル	0.04	0.04
		安息香酸デナトニウム	0.01	0.01
	（重量%）	計	100.00	100.00
評価 1		開封直後	粘着	粘着
		30分放置後	粘着せず	粘着せず
評価 2 フェンタニル残存量 （%）		0時間	100	100
		24時間	91	83
		48時間	83	69
		72時間	76	61

[0075] 表1に示すように、実施例1及び比較例1のいずれの製剤においても、放置後0分（開封直後）では粘着力を感じ、その後前腕部に貼付しても脱落しなかった。また、放置後30分では、いずれの製剤においても粘着力を感じず、前腕部に貼付することができなかった。一方、実施例1では、フェンタ

ニルの残存量が比較例 1 より多いことから、フェンタニルが徐々に皮膚を透過し、徐放性については、実施例 1 に係る本発明貼付剤は優れていた。

[0076] [実施例 2]

以下のようにして、表 2 に示す組成を有する実施例 2 の本発明貼付剤を製造した。

表 2 の薬剤層の膏体およびカバー層の粘着剤層に示す組成をそれぞれ秤量し、酢酸エチルとヘプタンを処方より多めに添加して混合し、各塗工液を製造した。各塗工液をシリコーン処理した PET フィルム（剥離フィルム）に塗工し乾燥させ、多めに添加した溶媒の余剰部分を蒸発させて、不織布ラミネート PET フィルム（薬剤層およびカバー層の支持体）を膏体上に貼り合わせて、70℃でラミネートし、実施例 2 の膏体及び支持体からなる薬剤層、およびカバー層を製造した。この際、薬剤層の支持体は不織布側を膏体上に貼り合わせ、カバー層の支持体は PET フィルム側を粘着剤層上に貼り合わせた。

さらにカバー層の剥離フィルムを除き、粘着剤層面に薬剤層の支持体が接するように貼り付け、薬剤層の膏体側の剥離フィルムを除き、膏体およびカバー層の粘着剤層を覆うようにシリコーン処理した PET フィルム（剥離フィルム）をラミネートして、積層構造を有する本発明貼付剤を得た。得られた本発明貼付剤は、アルミラミネート袋に入れ、密封した。

なお、アクリル系ポリマーとしては、DURO-TAK 387-2287（商品名、ヘンケル・ジャパン製）を用いた。他の例でも同じである。

[0077]

[表2]

			実施例 2
薬剤層の膏体	薬剤	フェンタニル	6.6
	粘着剤	スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	45.34
		テルペン樹脂	9.07
		アクリル系ポリマー	19.8
	溶媒 (A)	ヘプタン	11.72
	溶媒 (B)	酢酸エチル	5.81
	添加剤	ステアリルアルコール	1.65
		安息香酸デナトニウム	0.01
	(重量%)	計	100.00
薬剤層の支持体	不織布ラミネートPETフィルム		
カバー層の粘着剤層	粘着剤	スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	16.92
		テルペン樹脂	34.57
		アクリル系ポリマー	36.77
	溶媒	酢酸エチル	3.00
		ヘプタン	6.00
		水	0.37
	添加剤	没食子酸プロピル	0.05
		安息香酸デナトニウム	0.01
		ピロ亜硫酸ナトリウム	0.10
		ステアリルアルコール	2.21
	(重量%)	計	100.00
カバー層の支持体	不織布ラミネートPETフィルム		
評価 1	開封直後		粘着
	30分放置後		粘着せず
評価 3 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、24時間)	開封直後		112
	30分放置後		49

[0078] 表2に示すように、実施例2の本発明貼付剤は、放置後0分（開封直後）では粘着力を感じ、その後前腕部に貼付しても脱落しなかった。放置後30

分では、粘着力を感じず、前腕部に貼付することができなかった。そして、30分間空気に暴露した後の24時間累積皮膚透過量は、放置後0分（開封直後）のものに比べ、著しく少なかった。

[0079] [実施例3～6]

実施例1と同様にして、下記表3に示す各貼付剤を得た。得られた貼付剤は、アルミラミネート袋に入れ、密封した。

[0080] [表3]

			実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
膏 体	薬剤	フェンタニル	2.00	1.82	1.92	2.00
	粘着剤	スチレン-イソプレン-スチレン共重合体	25.00	22.77	23.95	25.00
		テルペン樹脂	17.00	15.48	16.28	17.00
		アクリル系ポリマー	33.50	30.97	32.57	34.00
	溶媒（A）	ヘフタン	16	21.1	18.6	16
	溶媒（B）	酢酸エチル	5.50	7.4	6.2	5.5
	添加剤	ステアリルアルコール	1.00	0.46	0.48	0.5
	（重量%）	計	100.00	100.00	100.00	100.00

[0081] 実施例4の貼付剤について再貼付皮膚透過性試験（評価3）を行い、それぞれ表4中に記載の結果を得た。

[0082] [表4]

経過時間（時間）	0	2	4	6	24	48
開封直後	0	0.68	4.19	11.27	68.97	118.99
30分放置後	0	0	0	0.22	11.87	35.26

[0083] 表4に示すように、実施例4において、30分間空気に暴露した後の48時間累積皮膚透過量は、放置後0分（開封直後）のものに比べ、著しく少なかった。また、実施例4の本発明貼付剤は、開封直後から長時間に渡ってフェンタニルの放出を継続し徐放性であった。

[0084] [試験例1] 市販品との比較

（1）実施例5の本発明貼付剤及び市販されているフェンタニル経皮吸収型

製剤の剥離ライナーを剥離し、フランチセル型拡散セルに設置したブタ皮膚に各製剤を貼付し、当該皮膚を透過してきたフェンタニルの透過量を測定することにより、各製剤からのフェンタニルの皮膚透過量（放出量）を測定した。その結果を図2に示す。

図2に示す通り、両者同様なフェンタニルの放出パターンを示し、またいずれも徐放性であった。

[0085] (2) 上記と同様にしてフランチセル型拡散セルに設置したブタ皮膚に各製剤を貼付し、24時間後に当該ブタ皮膚から各製剤を剥がし、60分間放置後、新しいブタ皮膚に再貼付して48時間まで各製剤からのフェンタニルの皮膚透過量（放出量）を測定した。その結果を図3に示す。

開封直後の皮膚透過性は、図2に示す通り、両者に大きな相違はなかったが、再貼付後は、図3に示す通り、本発明貼付剤の方が市販品より皮膚透過性は低下した。このことから、例えば、患者が使用後に製剤を剥がして放置し、子供などが誤って貼付しても、本発明貼付剤では皮膚透過性が低下しているため、事故防止に優れより安全であることが示唆された。

[0086] [試験例2] 溶媒の濃度変化

実施例4のヘプタン（溶媒（A））及び酢酸エチル（溶媒（B））につき、本発明貼付剤開封時の濃度と開封後30分放置した後の濃度を測定した（ $n=2$ ）。その結果を下記表5に示す。

[0087] [表5]

	ヘプタンの濃度 (w/w%)	酢酸エチルの濃度 (w/w%)
開封直後	21.1	7.4
30分放置後	2.5	0.4

[0088] 表5に示す通り、開封後30分間放置すると、本発明貼付剤中のヘプタンと酢酸エチルの濃度は極端に減少した。このことが開封し時間が経過すると本発明貼付剤の粘着力が低下し経皮吸収性も低下する一因であることが示唆された。

[0089] [試験例3] 粘着力評価

実施例における処方量のフェンタニルでは貼付剤の粘着力に実質的な影響を及ぼさないと考えられることなどから、フェンタニルを含まない本発明貼付剤のプラセボについて、粘着力を評価した。具体的な処方は、下記表6の通りである。

[0090] [表6]

			プラセボ 1	プラセボ 2
膏 体	薬剤	フェンタニル	—	—
	粘着剤	スチレン-イソブレン-スチレン共重合体	25.70	24.58
		テルペン樹脂	13.77	19.18
		アクリル系ポリマー	31.21	32.45
	溶媒 (A)	ヘプタン	21.2	18.4
	溶媒 (B)	酢酸エチル	7.2	4.9
	添加剤	ステアリルアルコール	0.92	0.49
	(重量%)	計	100.00	100.00

[0091] 試験は、第十七改正日本薬局方の粘着力試験法（一般試験法 6. 13）の項に記載のローリングボールタック試験法に準じて行った（n = 5）。その結果を下記表 7 に示す。

[0092] [表7]

		移動距離 (mm)			
		放置 0 分	放置 5 分	放置 10 分	放置 30 分
プラセボ 1	平均	21.4	30.4	30.6	31.2
	標準偏差	1.1	2.4	3.4	3.0
	% of 放置 0 分	—	145	146	149
プラセボ 2	平均	22.6	26.4	29.4	49.8
	標準偏差	2.7	1.5	2.5	12.8
	% of 放置 0 分	—	120	134	226

[0093] 表 7 に示す通り、本発明貼付剤のプラセボ 1 及び 2 は、開封放置後、5 分程度から著しく粘着力が低下していることが明らかである。

産業上の利用可能性

[0094] 本発明貼付剤は、使用後の再貼付を抑制することができるとともに、再貼付時の経皮吸収性も低下するので、薬物の乱用や事故による危険性を効果的に防止することができる。それに加えて、フェンタニルの皮膚からの吸収ないし薬物動態プロファイルの調整においても有利である。そのため、フェンタニルの徐放性に優れた長時間使用可能な貼付剤として有用である。

請求の範囲

- [請求項1] フェンタニルを有効成分とする貼付剤であって、
フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒（A）、及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒（B）を有する膏体を含み、溶媒（A）の沸点が溶媒（B）の沸点より高く、膏体中における溶媒（A）の含有量が膏体中における溶媒（B）の含有量より多いことを特徴とする、貼付剤。
- [請求項2] 溶媒（B）の沸点が溶媒（A）の沸点より8℃以上低い、請求項1に記載の貼付剤。
- [請求項3] 膏体中における溶媒（B）の含有量と膏体中における溶媒（A）の含有量とが重量比で1：1.1～1：20（B：A）の範囲内である、請求項1又は2に記載の貼付剤。
- [請求項4] 溶媒（A）の沸点が75～140℃の範囲内である、請求項1～3のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項5] 膏体中における溶媒（B）の含有量が、1～30重量%の範囲内である、請求項1～4のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項6] 溶媒（B）が、エステル系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール系溶媒、アミン系溶媒、ケトン系溶媒、アミド系溶媒及び塩化物類系溶媒からなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、請求項1～5のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項7] 溶媒（B）が、酢酸エチル、エタノール、及びイソプロパノールからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、請求項1～6のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項8] 溶媒（A）が、n-ヘプタン、トルエン、シクロヘキサン、及びn-オクタンからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、請求項1～7のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項9] 粘着剤が、アクリル系ポリマーとスチレン-イソプレネ-スチレン共重合体との混合物である、請求項1～8のいずれか一項に記載の貼付

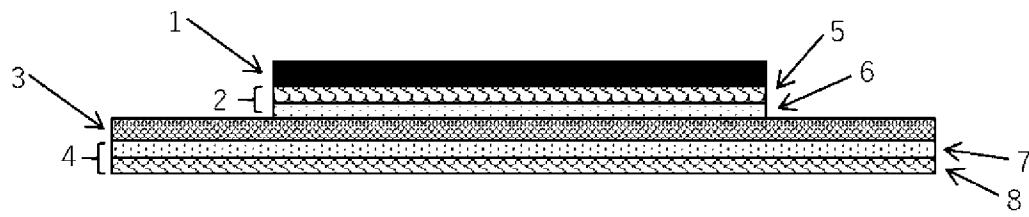
剤。

- [請求項10] アクリル系ポリマーとスチレンーイソプレンスチレン共重合体との混合物中における両者の重量比が5 : 1 ~ 1 : 5 の範囲内である、請求項9に記載の貼付剤。
- [請求項11] 更に苦味剤を含む、請求項1 ~ 10のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項12] 更にC₈₋₂₂高級アルコールを含む、請求項1 ~ 11のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [請求項13] フェンタニルを有効成分とする貼付剤であって、
フェンタニル、粘着剤、揮発性炭化水素溶媒（A）、及びヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒（B）を有する膏体と支持体とからなる薬剤層、並びに当該薬剤層を覆いそれより大きい、粘着剤層を含むカバー層を有し、溶媒（A）の沸点が溶媒（B）の沸点より高く、膏体中における溶媒（A）の含有量が膏体中における溶媒（B）の含有量より多いことを特徴とする、貼付剤。
- [請求項14] 粘着剤層が、揮発性有機溶媒を含む、請求項13に記載の貼付剤。
- [請求項15] 粘着剤層における揮発性有機溶媒が、揮発性炭化水素溶媒（C）若しくはヘテロ原子を含む揮発性有機溶媒（D）又はその混合溶媒である、請求項14に記載の貼付剤。
- [請求項16] 溶媒（C）が非環式又は環式脂肪族炭化水素溶媒であって、溶媒（D）がエステル系溶媒、エーテル系溶媒、アルコール系溶媒、アミン系溶媒、ケトン系溶媒、アミド系溶媒及び塩化物類系溶媒からなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、請求項15に記載の貼付剤。
- [請求項17] 溶媒（C）が、n-ヘプタン、トルエン、シクロヘキサン、及びn-オクタンからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒であって、溶媒（D）が、酢酸エチル、エタノール、及びイソプロパノールからなる群から選ばれる1つ以上の溶媒である、請求項15又は16に記載の貼付剤。
- [請求項18] 溶媒（C）がn-ヘプタンであって、溶媒（D）が酢酸エチルである

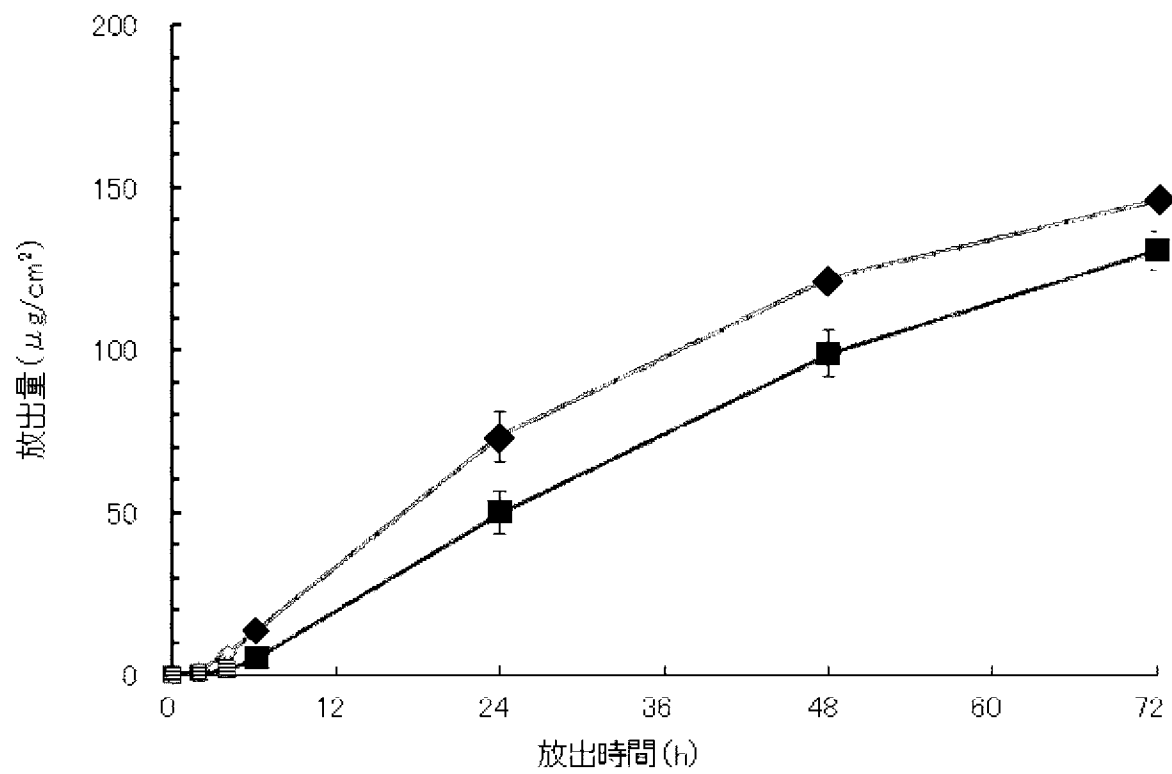
、請求項 15 ～ 17 のいずれか一項に記載の貼付剤。

[請求項19] 前記 C_{8-22} 高級アルコールが、ステアリルアルコールである、請求項 12 ～ 18 のいずれか一項に記載の貼付剤。

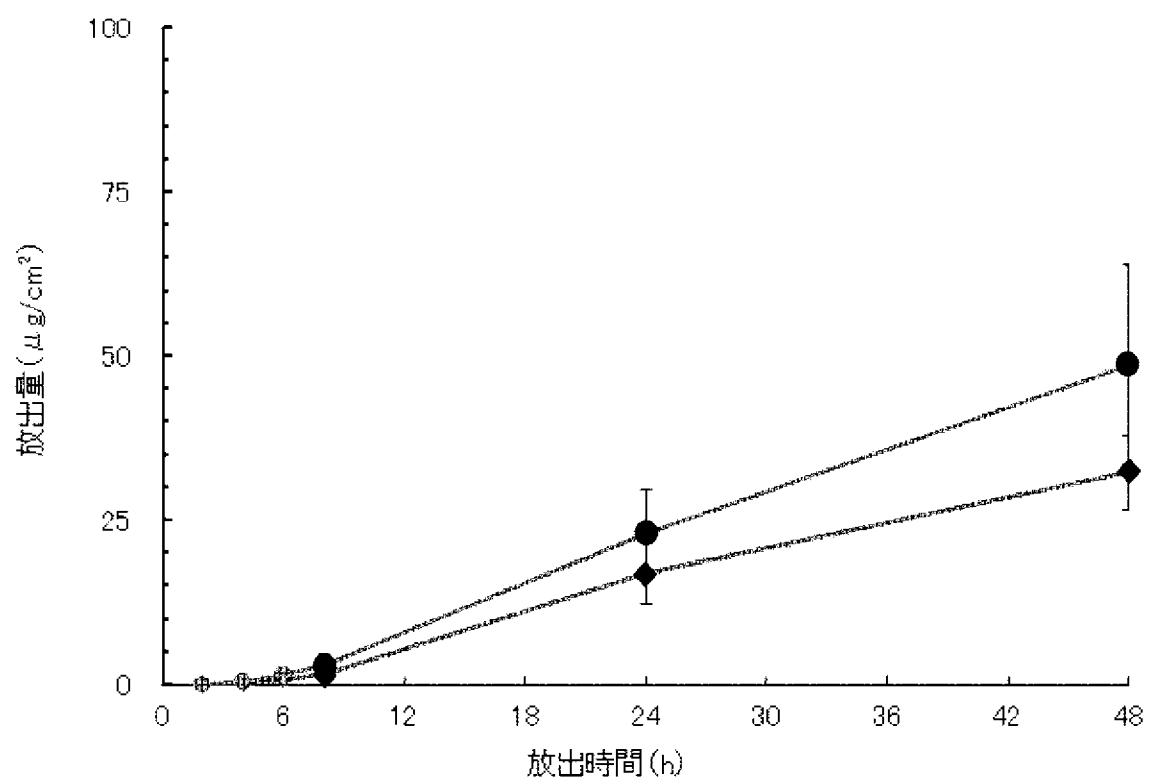
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/043585

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4468(2006.01)i; A61K 9/70(2006.01)i; A61K 47/06(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i
FI: A61K31/4468; A61K9/70 401; A61K47/14; A61K47/10; A61K47/06; A61K47/32
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)

A61K31/4468; A61K9/70; A61K47/06; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/32

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/ (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP 2010-510260 A (LTS ROMAN THERAPY SYSTEM AG) 02.04.2010 (2010-04-02) example 1, paragraph [0022]	1-6, 8, 13-16 12, 19 7, 9-11, 17, 18
Y	WO 2012/057212 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) 03.05.2012 (2012-05-03) claim 1	12, 19
Y	WO 2017/164084 A1 (MEDRX CO., LTD.) 28.09.2017 (2017-09-28) claims 1-20, paragraphs [0014], [0016], [0018], table 5	1-19
Y	JP 2006-513160 A (MY RUN PHARMACEUTICALS INC.) 20.04.2006 (2006-04-20) paragraphs [0021], [0025]	1-19
P, X	WO 2019/059377 A1 (MEDRX CO., LTD.) 28.03.2019 (2019-03-28) example 7	1-19



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
21 January 2020 (21.01.2020)

Date of mailing of the international search report
04 February 2020 (04.02.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/043585

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/0060479 A1 (LAVIPHARM LABORATORIES INC.) 27.05.2003 (2003-05-27) example 2	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/043585

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
JP 2010-510260 A	02 Apr. 2010	US 2011/0020407 A1 example 1, paragraph [0019] US 2015/0238437 A1 US 2016/0324799 A1 WO 2008/061639 A1 EP 2094213 A1 DE 102006054733 A1 CA 2662510 A1 KR 10-2009-0082411 A CN 101522146 A	
WO 2012/057212 A1	03 May 2012	US 2013/0211353 A1 claim 1	
WO 2017/164084 A1	28 Sep. 2017	US 2017/0273974 A1 claims 1-20, paragraphs [0050], [0052], [0054], table 5 US 2019/0175585 A1 US 2017/0273974 A1 EP 3434267 A1 CN 108883078 A	
JP 2006-513160 A	20 Apr. 2006	US 2004/0086551 A1 paragraphs [0034], [0046], examples US 2006/0210617 A1 US 2007/0166365 A1 US 2007/0259027 A1 US 2009/0041831 A1 US 2009/0238861 A1 US 2012/0145320 A1 US 2013/0319595 A1 WO 2004/041324 A2 EP 1585470 A1	
WO 2019/059377 A1	28 Mar. 2019	(Family: none)	
US 2003/0060479 A1	27 May 2003	WO 2003/015678 A1 example 2 EP 1453447 A1 CA 2460352 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/4468(2006.01)i; A61K 9/70(2006.01)i; A61K 47/06(2006.01)i; A61K 47/10(2006.01)i; A61K 47/14(2006.01)i; A61K 47/32(2006.01)i FI: A61K31/4468; A61K9/70 401; A61K47/14; A61K47/10; A61K47/06; A61K47/32		
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）） A61K31/4468; A61K9/70; A61K47/06; A61K47/10; A61K47/14; A61K47/32 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 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年 国際調査で利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） CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/(STN)		
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 請求項の番号
X	JP 2010-510260 A（エルテーエス ローマン テラピー—ジステメ アーゲー） 02.04.2010（2010-04-02） 実施例1, [0022]	1-6, 8, 13-16
Y		12, 19
A		7, 9-11, 17, 18
Y	WO 2012/057212 A1（久光製薬株式会社）03.05.2012（2012-05-03） 請求項1	12, 19
Y	WO 2017/164084 A1（株式会社メドレックス）28.09.2017（2017-09-28） 請求項1-20, [0014], [0016], [0018], 表5	1-19
Y	JP 2006-513160 A（マイラン・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド） 20.04.2006（2006-04-20） [0021], [0025]	1-19
P, X	WO 2019/059377 A1（株式会社メドレックス）28.03.2019（2019-03-28） 実施例7	1-19
☒ 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、一般的な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抵触するものではなく、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 21.01.2020		国際調査報告の発送日 04.02.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 小堀 麻子 4C 2938 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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 請求項の番号
A	US 2003/0060479 A1 (LAVIPHARM LABORATORIES INC.) 27.05.2003 (2003 - 05 - 27) Example 2	1-19

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/043585

引用文献			公表日	パテントファミリー文献		公表日
JP	2010-510260	A	02.04.2010	US	2011/0020407 A1	
					EXAMPLE 1, [0019]	
				US	2015/0238437 A1	
				US	2016/0324799 A1	
				WO	2008/061639 A1	
				EP	2094213 A1	
				DE	102006054733 A1	
				CA	2662510 A1	
				KR	10-2009-0082411 A	
				CN	101522146 A	
WO	2012/057212	A1	03.05.2012	US	2013/0211353 A1	
					Claim 1	
WO	2017/164084	A1	28.09.2017	US	2017/0273974 A1	
					Claims 1-20, [0050],	
					[0052], [0054], TABLE 5	
				US	2019/0175585 A1	
				US	2017/0273974 A1	
				EP	3434267 A1	
				CN	108883078 A	
JP	2006-513160	A	20.04.2006	US	2004/0086551 A1	
					[0034], [0046], EXAMPLES	
				US	2006/0210617 A1	
				US	2007/0166365 A1	
				US	2007/0259027 A1	
				US	2009/0041831 A1	
				US	2009/0238861 A1	
				US	2012/0145320 A1	
				US	2013/0319595 A1	
				WO	2004/041324 A2	
				EP	1585470 A1	
WO	2019/059377	A1	28.03.2019	(ファミリーなし)		
US	2003/0060479	A1	27.05.2003	WO	2003/015678 A1	
					Example 2	
				EP	1453447 A1	
				CA	2460352 A1	