

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 11 月 17 日 (17.11.2005)

PCT

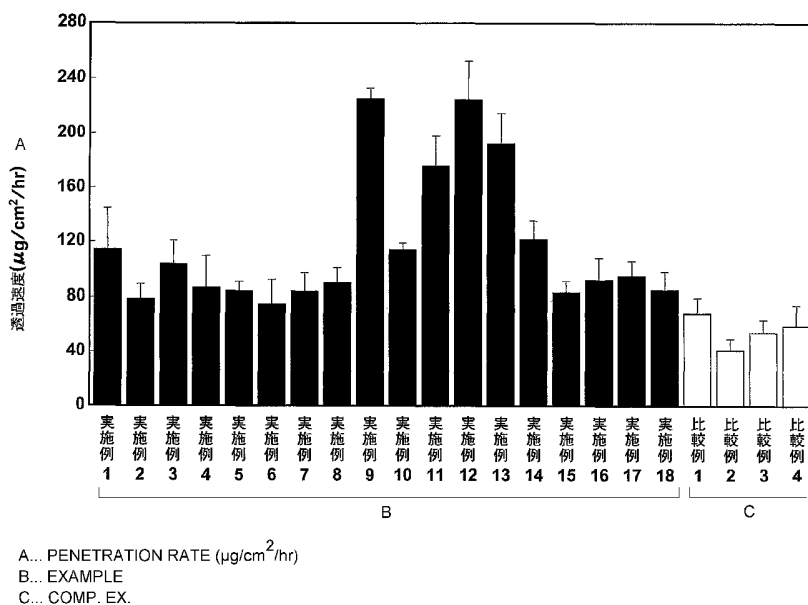
(10) 国際公開番号
WO 2005/107733 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/167, 9/06, 47/08, 47/14, 47/34
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/008383
- (22) 国際出願日: 2005 年 4 月 26 日 (26.04.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2004-139415 2004 年 5 月 10 日 (10.05.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8010 東京都中央区銀座7丁目5-5 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松井 良幹 (MATUI, Rakan) [JP/JP]; 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦2-1 2-1 株式会社資生堂リサーチセンター (金沢八景)内 Kanagawa (JP). 石田 雅美 (ISHIDA, Masami) [JP/JP]; 〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦2-1 2-1 株式会社資生堂リサーチセンター (金沢八景)内 Kanagawa (JP). 並木 徳之 (NAMIKI, Tokuyuki) [JP/JP]; 〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-1 1-1 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 柳田 征史, 外(YANAGIDA, Masashi et al.); 〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜3-1 8-3 新横浜KSビル7階 柳田国際特許事務所 Kanagawa (JP).

[続葉有]

(54) Title: DERMATOLOGICAL EXTERNAL PREPARATION FOR LOCAL ANESTHESIA

(54) 発明の名称: 局所麻酔用皮膚外用製剤



(57) Abstract: A dermatological external preparation containing an amide local anesthetic that through an enhancement of the skin penetration capability of the amide local anesthetic, improves the immediate results and durability of local anesthetic efficacy. The amide local anesthetic can be blended with a nonionic surfactant, being semisolid or liquid at ordinary temperature, of at least one member selected from the group consisting of a glycerol fatty acid ester, a sorbitan fatty acid ester, a polyglycerol fatty acid ester, a polyoxyethylene glycerol fatty acid ester, a polyoxyethylene alkyl ether and a polyethylene glycol fatty acid ester and formed into an oily preparation.

(57) 要約: アミド型局所麻酔薬を含有する皮膚外用製剤において、アミド型局所麻酔薬の皮膚透過性を高めて、局所麻酔効果の即効性および持続性を改善する。アミド型局所麻酔薬と共に、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、

[続葉有]



WO 2005/107733 A1



(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(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,

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。

明 細 書

局所麻酔用皮膚外用製剤

5 技術分野

本発明は、局所麻酔薬を含有する皮膚外用製剤に関する。より詳細には、局所麻酔薬の皮膚透過性が高く、局所麻酔効果の即効性および持続性に優れた、局所麻酔薬含有油性皮膚外用製剤に関する。

10 背景技術

従来から、皮膚科や歯科での手術において、局所麻酔のためにリドカイン等のアミド型局所麻酔薬の注射が行われている。また、特に近年、様々な臨床現場において、患者を痛みから解放するために、アミド型局所麻酔薬の皮下または皮内注射が積極的に行われるようになってきた。アミド型局所麻酔薬は、適用部位で神経伝達を遮断して、局所的に疼痛を緩和させることができ、患者の治療生活の質の改善や、医療処置の円滑化に大きな貢献をもたらすと期待されている。しかしながら、アミド型局所麻酔薬の注射は、注射時に痛みを伴うため、特に幼児や高齢者においてその改善が強く求められていた。

そこで、従来の注射剤に代わるものとして、アミド型局所麻酔薬を含有するクリーム剤、軟膏剤、ゲル剤等の様々な局所麻酔用外用製剤が提案されている（例えば、特開平 8-259464 号公報、特開平 10-1441 号公報、特開 2004-83437 号公報、および病院薬局製剤、2003 年、第 5 版、186-188 頁を参照）。しかしながら、アミド型局所麻酔薬は皮膚透過性が低く、従来の局所麻酔用外用製剤では、局所麻酔効果が短時間で消失するという問題があった。アミド型局所麻酔薬は透過の障壁である角質層を通過後、直ちに循環血中に移行するため、皮膚局所における麻酔効果の持続のためには高い皮膚透過速度が必要とされる。一般に薬剤の皮膚透過速度は基剤中に含まれる薬剤の濃度に依存するため、特にアミド型局所麻酔薬の基剤中の配合濃度が低い場合に皮膚透過速度が非常に低く、皮膚への適用によって持続的な麻酔効果を得ることができな

った。

一方、高濃度の局所麻酔薬を含有した貼付剤が提供されており、ある程度の麻酔効果が得られているが、皮膚のかぶれや痒み等の問題があり、また治療部位が小さい場合や凹凸がある場合に、貼付剤を部位にあわせて切取ったり、また貼付けに工夫を要する等、臨床現場での使用時の煩雑さがあった。

本発明は上記事情に鑑みなされたものであり、アミド型局所麻酔薬を含有する皮膚外用製剤においてアミド型局所麻酔薬の皮膚透過性を高めて、局所麻酔効果の即効性および持続性に優れた皮膚外用製剤を提供することを目的とするものである。

発明の開示

本発明者らは上記課題を解決するためさらに鋭意検討した結果、アミド型局所麻酔薬と共に、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリエチレングリコール脂肪酸エステルより成る群から選択される1種または2種以上の常温で半固形状または液状の非イオン性界面活性剤を配合し、さらに油性製剤にすることによって、皮膚に適用した際にアミド型局所麻酔薬の皮膚透過性が顕著に高められることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明の皮膚外用製剤は、アミド型局所麻酔薬と、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリエチレングリコール脂肪酸エステルより成る群から選択される1種または2種以上の常温で半固形状または液状の非イオン性界面活性剤とを含有する油性製剤であることを特徴とする。

上記の特定の非イオン性界面活性剤は、アミド型局所麻酔薬を含有する油性外用製剤を皮膚に適用したときにアミド型局所麻酔薬の皮膚透過性を高めると共に、油性製剤の使用性および安定性を向上させることができる。好ましくは、非イオン性界面活性剤は、アルキル基の炭素数が12～18で、エチレンオキシド付加

モル数が2～10のポリオキシエチレンアルキルエーテルである。

非イオン性界面活性剤の配合量は、皮膚外用製剤の全質量に対して0.5～20質量%であることが好ましい。

また、アミド型局所麻酔薬の配合量は、皮膚外用製剤の全質量に対して10～60質量%であることが好ましい。

本発明の油性皮膚外用製剤は、その使用性および安定性の観点から、半固形状または固形状であることが好ましい。

本発明の皮膚外用製剤は、皮膚に適用した際により高いアミド型局所麻酔薬の皮膚透過性をもたらすことができ、局所麻酔効果の即効性および持続性に優れている。また、使用性および安定性にも優れている。

図面の簡単な説明

図1は、各種非イオン性界面活性剤を含有する外用製剤におけるリドカインの皮膚透過速度を示すグラフである。

図2は、各配合量でPOE(2)オレイルエーテルを含有する外用製剤におけるリドカインの皮膚透過速度を示すグラフである。

図3は、各配合量でリドカインを含有する外用製剤におけるリドカインの皮膚透過速度を示すグラフである。

20 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施するための最良の形態について詳述する。

本発明の皮膚外用製剤は、アミド型局所麻酔薬と、特定の非イオン性界面活性剤とを必須成分として含有する。

本発明において用いられるアミド型局所麻酔薬としては、例えば、リドカイン、ジブカイン、プリロカイン、ブピバカイン、ロピバカイン、エチドカイン、プロピトカイン、メピバカイン、オキセサゼイン、ピペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル等が挙げられる。本発明において、それらアミド型局所麻酔薬を1種単独で、または2種以上を組合せて用いることができる。本発明の皮膚外用製剤におけるアミド型局所麻酔薬の配合量は、特に限定はされないが、皮膚外用製剤の

全質量に対して10～60質量%であることが好ましく、より好ましくは20～40質量%である。10質量%未満では、皮膚に適用した際に十分な局所麻酔効果が得られない場合があり、また60質量%を超えて配合すると、製剤の安定性が悪くなる場合がある。

- 5 本発明において用いられる非イオン性界面活性剤は、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよび
10 ポリエチレングリコール脂肪酸エステルより成る群から選択され、かつ常温（25℃）で半固形状または液状のものである。特に限定はされないが、本発明の皮膚外用製剤において用いることができる常温で半固形状または液状の非イオン性界面活性剤を以下に例示する。

グリセリン脂肪酸エステルとして、例えば、モノオレイン酸グリセリル、モノイソステアリン酸グリセリル等が挙げられる。

- 15 ソルビタン脂肪酸エステルとして、例えば、モノラウリン酸ソルビタン、モノオレイン酸ソルビタン、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノイソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン等が挙げられる。

- 20 ポリグリセリン脂肪酸エステルとして、例えば、モノオレイン酸ジグリセリル、ジオレイン酸ジグリセリル、モノイソステアリン酸ジグリセリル、モノオレイン酸テトラグリセリル、モノオレイン酸ヘキサグリセリル、ジイソステアリン酸デカグリセリル、トリオレイン酸デカグリセリル、ペンタイソステアリン酸デカグリセリル、ペンタオレイン酸デカグリセリル、モノオレイン酸デカグリセリル、モノイソステアリン酸デカグリセリル等が挙げられる。

- 25 ポリオキシエチレン（以下、POE）グリセリン脂肪酸エステルとして、例えば、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、モノオレイン酸POEグリセリル等が挙げられる。

ポリオキシエチレンアルキルエーテルとして、例えば、POEラウリルエーテル、POEセチルエーテル、POEステアリルエーテル、POEオレイルエーテル等が挙げられる。

ポリエチレングリコール（以下、PEG）脂肪酸エステルとして、例えば、モノステアリン酸PEG、モノオレイン酸PEG、ジイソステアリン酸PEG、モノラウリン酸PEG等が挙げられる。

本発明の皮膚外用製剤において、上記のような非イオン性界面活性剤を1種単
5 独で、または2種以上を組合せて用いることができる。本発明の皮膚外用製剤に
おけるこれら非イオン性界面活性剤の配合量は、皮膚外用製剤の全質量に対して、
好ましくは0.5～20質量%であり、より好ましくは1～10質量%である。
0.5質量%未満では、十分なアミド型局所麻酔薬の透過性促進効果が得られな
い場合があり、また20質量%を超えて配合しても、配合量の増加による透過性
10 促進効果の上昇は得られず、また皮膚に対する安全性の面で好ましくない。

本発明の皮膚外用製剤は油性製剤である。本明細書において、「油性製剤」また
は「油性皮膚外用製剤」とは、油性成分を主基剤とする製剤を意味し、基本的に
水を配合しないが、例えば原料に含まれる水分や製造過程で吸湿する水分等、本
発明の目的を達成できる限り、多少の水分を含んでいて差し支えない。但し、本
15 願発明の目的および製剤の安定性の観点から、水分含有量は、外用製剤の全質量
に対して、10質量%以下であることが好ましく、より好ましくは5質量%以下
であり、さらに好ましくは2質量%以下である。

本発明の皮膚外用製剤で用いられる油性基剤成分は、化粧品、医薬品、医薬部
外品等の外用製剤に配合可能なものであれば特に限定されない。例えば、流動パ
20 ラフィン、スクワラン、固形パラフィン、セレシン、スクワレン、ワセリン、マ
イクロクリスタリンワックス等の炭化水素油、カカオ脂、ヤシ油、パーム油、硬
化油等の固体油脂、ミツロウ、カンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ等のロ
ウ類、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、
オレイン酸等の高級脂肪酸、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリ
25 ルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコー
ル等の高級アルコール、ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチル、ミリス
チン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラ
ウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル等の合成エステル油、ジメチルポリ
シロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン等のシ

リコーン油、オリーブ油、ナタネ油等の液体油脂などを本発明の皮膚外用製剤で用いることができる。

本発明の皮膚外用製剤において、これら油性基剤成分を1種単独で、または2種以上を組合せて用いることができる。本発明の皮膚外用製剤におけるこれら油性基剤成分の配合量は、所望の剤形や皮膚に適用した際の使用感等に応じて適宜
5 決められ、特に限定はされないが、好ましくは、皮膚外用製剤の全質量に対して、20～80質量%である。

本発明の皮膚外用製剤は、油性製剤であれば、その剤形は特に限定されず、油液系、ペースト系、軟膏系等任意の剤形を含むが、その使用性の観点から、半固
10 形状または固形状であることが好ましい。液状油性基剤成分の配合量を適切に調整することによって、半固形状または固形状の皮膚外用製剤を作成することができる。特に限定はされないが、本発明の皮膚外用製剤における液状油性基剤成分の配合量は、皮膚外用製剤の全質量に対して、好ましくは15～70質量%であり、より好ましくは30～60質量%である。15質量%未満では、アミド型局所麻
15 酔薬を皮膚外用製剤に適切に溶解または分散させることが困難な場合があり、また70質量%を超えると、硬度が低くなりすぎて、皮膚に適用した際にたれ落ちて、使用性が悪くなる場合がある。

さらに、上記の必須成分の他に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用製剤に用いられる他の任意の成分を、本発明の効果を損なわない範囲で、必要に応じて本発
20 明の皮膚外用製剤に適宜配合することができる。例えば、清涼剤、抗酸化剤、キレート剤、粉末類、防腐剤、増粘剤、色剤、香料等を、本発明の皮膚外用製剤中に適宜配合することができる。また、本発明の皮膚外用製剤は、上記の特定の非イオン性界面活性剤の他に、通常皮膚外用製剤で用いられる任意の界面活性剤を、本発明の効果を損なわない限りさらに含んでよい。さらに、本発明の皮膚外
25 用製剤は、アミド型局所麻酔薬の他に、局所麻酔効果を有する他の任意の成分を含んでいてもよい。

本発明の皮膚外用製剤の製法は特に限定されないが、例えば、加熱溶解した油性基剤成分に、アミド型局所麻酔薬および非イオン性界面活性剤を添加し、攪拌混合機により混合溶解もしくは分散させ、冷却することにより調製できる。

本発明の皮膚外用製剤は、局所麻酔用の外用製剤として、例えば、レーザー治療時や、採血、静脈カニューレション、注射時等の痛みの緩解、带状疱疹後神経痛、三叉神経痛等の神経原因性疼痛の緩和、ただれ、かぶれ、切り傷、擦り傷等の皮膚創傷部位の痛みや痒みの緩解等、任意の用途において用いることができる。

- 5 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。以下の実施例ではアミド型局所麻酔薬としてリドカインを用いた。尚、配合量は全て製剤全量に対する質量%で表す。

皮膚透過性試験

- 10 各製剤におけるリドカインの皮膚透過性は、*in vitro*ラット腹部除毛摘出皮膚を用いた皮膚透過性試験によって測定した。方法は以下の通りである：
(方法)

- 15 6～7週令の雄性ラット（SPF）（CD（SD）IGS系、日本チャールスリバー株式会社）をエーテル麻酔により安楽死させた後、腹部を電気バリカンで剪毛し、皮膚を摘出した。これを2チャンバー型のFranz型拡散セル（有効透過面積3.14 cm²、レセプター側容積17 mL）に角質層が上面になるように装着した。ドナー側（角質層側）には試験製剤50 mgを均一に塗布し、レセプター側（真皮側）溶液にはリン酸緩衝液（pH 7.4）を用い、拡散セルのチャンバーに37℃の水を灌流することにより皮膚表面温度を30℃に保った。
- 20 レセプター溶液をマグネティックスターラーにて攪拌し、2時間ごとに10時間後まで1 mLずつサンプリングした。高速液体クロマトグラフィーを用いて、サンプリングしたレセプター溶液中のリドカイン濃度を測定した。リドカイン濃度からレセプター側へのリドカインの透過量の累積値を計算し、その累積値を時間に対してプロットし、直線部分の傾きから定常状態の透過速度（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ）を算出した。結果は平均±SD（n=3）で表した。

25 非イオン性界面活性剤の検討

以下の表1-1および表1-2に示す配合組成で、実施例1から18および比較例2から4の各種非イオン性界面活性剤を含有する外用製剤、ならびに非イオン性界面活性剤を含有しない比較例1の外用製剤をそれぞれ調製し、上述した皮膚透過性試験によって、各製剤におけるリドカインの皮膚透過速度を測定した。

PA20136PCT

【表 1-1】

成分	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11
リドカイン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
マイクロクリスタリンワックス	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
白色ワセリン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
固形パラフィン	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
流動パラフィン	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
モノオレイン酸グリセリル	5.0										
モノオレイン酸ノルピタン		5.0									
セスキオレイン酸ノルピタン			5.0								
トリオレイン酸ノルピタン				5.0							
モノオレイン酸ジグリセリル					5.0						
モノオレイン酸ヘキサグリセリル						5.0					
POE(3)ヒマシ油							5.0				
モノオレイン酸POE(5)グリセリル								5.0			
POE(2)テトラヒルエーテル									5.0		
POE(2)セチルエーテル										5.0	
POE(2)ステアシルエーテル											5.0
POE(2)オレイルエーテル											
POE(7)オレイルエーテル											
POE(10)オレイルエーテル											
モノステアリン酸PEG(2EO)											
モノオレイン酸PEG(2EO)											
モノオレイン酸PEG(6EO)											
モノオレイン酸PEG(10EO)											
モノステアリン酸グリセリル											
モノステアリン酸ノルピタン											
POE(5)ベヘニルエーテル											

POE：ポリオキシエチレン（カッコ内はエチレンオキシド付加モル数）

PEG：ポリエチレングリコール

PA20136PCT

【表 1 - 2】

成分	実施例 12	実施例 13	実施例 14	実施例 15	実施例 16	実施例 17	実施例 18	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
リドカイン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
マイクロリスタリンワックス	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
白色ワセリン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
固形パラフィン	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
流動パラフィン	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	30.0	25.0	25.0	25.0
モノオレイン酸グリセリル											
モノオレイン酸ソルビタン											
セスキオレイン酸ソルビタン											
トリオレイン酸ソルビタン											
モノオレイン酸ジグリセリル											
モノオレイン酸ヘキサグリセリル											
POE(3)ヒマシ油											
モノオレイン酸POE(5)グリセリル											
POE(2)ラウリルエーテル											
POE(2)セチルエーテル											
POE(2)ステアрилエーテル											
POE(2)オレイルエーテル	5.0										
POE(7)オレイルエーテル		5.0									
POE(10)オレイルエーテル			5.0								
モノステアリン酸PEG(2EO)				5.0							
モノオレイン酸PEG(2EO)					5.0						
モノオレイン酸PEG(6EO)						5.0					
モノオレイン酸PEG(10EO)							5.0				
モノステアリン酸グリセリル									5.0		
モノステアリン酸ソルビタン										5.0	
POE(5)ベヘニルエーテル											5.0

POE:ポリオキシエチレン(カッコ内はエチレンオキシド付加モル数)

PEG:ポリエチレングリコール

- 図 1 に結果を示す。本発明の、常温で半固形状または液状の特定の非イオン性界面活性剤をリドカインと共に含有する実施例 1 から 18 の製剤は、非イオン性界面活性剤を含有しない比較例 1 の製剤と比較して、顕著に高いリドカインの皮膚透過速度をもたらした。特に、アルキル基の炭素数が 12 ～ 18 で、エチレン
- 5 オキシド付加モル数が 2 ～ 10 のポリオキシエチレンアルキルエーテルを含有する実施例 9 から 14 において、リドカインの皮膚透過速度が高かった。一方、常温で固形状の非イオン性界面活性剤（モノステアリン酸グリセリル、モノステアリン酸ソルビタン、POE（5）ベヘニルエーテル）を含有する比較例 2 から 4 の製剤では、リドカインの皮膚透過速度は、非イオン性界面活性剤を含有しない
- 10 比較例 1 と同程度かむしろ低かった。

非イオン性界面活性剤の配合量の検討

- 非イオン性界面活性剤として POE（2）オレイルエーテルを用いて、リドカインの皮膚透過性に対するその配合量の影響について検討した。以下の表 2 に示す配合組成で、各配合量の POE（2）オレイルエーテルを含有する製剤を調製
- 15 し、上述した皮膚透過性試験によって、各製剤におけるリドカインの皮膚透過速度を測定した。

【表 2】

成分	比較例1 (0)	実施例19 (0.5)	実施例20 (1.0)	実施例12 (5.0)	実施例21 (20.0)
リドカイン	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
マイクロクリスタリンワックス	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
白色ワセリン	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
固形パラフィン	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0
流動パラフィン	30.0	29.5	29.0	25.0	10.0
POE(2) オレイルエーテル	0.0	0.5	1.0	5.0	20.0

POE：ポリオキシエチレン（カッコ内はエチレンオキシド付加モル数）

結果を図2に示す。非イオン性界面活性剤を含有しない製剤と比較して、POE(2)オレイルエーテルを0.5~20質量%の配合量で含有する製剤において、リドカインの皮膚透過速度が有意に高かった。特に、POE(2)オレイルエーテルを1質量%以上含有する製剤において、リドカインの皮膚透過速度が顕著に高かった。

アミド型局所麻酔薬の配合量の検討

アミド型局所麻酔薬としてリドカインを用いて、その皮膚透過性に対する配合量の影響について検討した。実施例22から29では非イオン性界面活性剤としてPOE(2)オレイルエーテルを用い、また比較例5から9では非イオン性界面活性剤としてモノステアリン酸グリセリルを用いた。以下の表3に示す配合組成で、各配合量のリドカインを含有する製剤を調製し、上述した皮膚透過性試験によって、各製剤におけるリドカインの皮膚透過速度を測定した。

【表 3】

成分	実施例 22	実施例 23	実施例 24	実施例 25	実施例 26	実施例 27	実施例 28	実施例 29	比較例 5	比較例 6	実施例 7	比較例 8	比較例 9
リドカイン	20.0	20.0	40.0	40.0	40.0	60.0	60.0	60.0	20.0	20.0	40.0	40.0	60.0
マイクロクリスタリンブックス	8.0	8.0	8.0	8.0	4.0	3.0	1.0		8.0	8.0	4.0	4.0	2.0
白色アセリン	7.0	7.0	7.0	7.0	3.0	3.0	3.0		7.0	7.0	3.0	3.0	
固形パラフィン	12.0	12.0	12.0	12.0	10.0	10.0	7.0	12.0	12.0	12.0	10.0	10.0	10.0
流動パラフィン	40.0	25.0	25.0	20.0	15.0	16.0	16.0		40.0	25.0	30.0	15.0	5.0
ミリスチン酸イソプロピル	5.0	20.0		5.0	20.0		5.0	20.0	5.0	20.0	5.0	20.0	20.0
POE(2)オレイルエーテル	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0					
モノステアリン酸グリセリル									8.0	8.0	8.0	8.0	3.0

POE:ポリオキシエチレン(カッコ内はエチレンオキシッド付加モル数)

結果を図 3 に示す。非イオン性界面活性剤として P O E (2) オレイルエーテルを含有する実施例 2 2 から 2 9 では、2 0 ～ 6 0 質量%のリドカインの配合量で高いリドカインの皮膚透過速度が認められた。一方、非イオン性界面活性剤として固形状のモノステアリン酸グリセリルを含有する比較例 5 から 9 では、測定

5 したいずれのリドカイン配合量でもリドカインの皮膚透過速度は低かった。

請求の範囲

1. アミド型局所麻酔薬と、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびポリエチレングリコール脂肪酸エステルより成る群から選択される1種または2種以上の常温で半固形状または液状の非イオン性界面活性剤とを含有する油性皮膚外用製剤。
5
2. 前記非イオン性界面活性剤が、アルキル基の炭素数が12～18で、エチレンオキシド付加モル数が2～10のポリオキシエチレンアルキルエーテルであることを特徴とする、請求項1記載の油性皮膚外用製剤。
10
3. 前記非イオン性界面活性剤の配合量が、皮膚外用製剤の全質量に対して0.5～20質量%であることを特徴とする、請求項1または2記載の油性皮膚外用製剤。
15
4. 前記アミド型局所麻酔薬の配合量が、皮膚外用製剤の全質量に対して10～60質量%であることを特徴とする、請求項1から3いずれか1項記載の油性皮膚外用製剤。
20
5. 半固形状または固形状であることを特徴とする、請求項1から4いずれか1項記載の油性皮膚外用製剤。

FIG.1

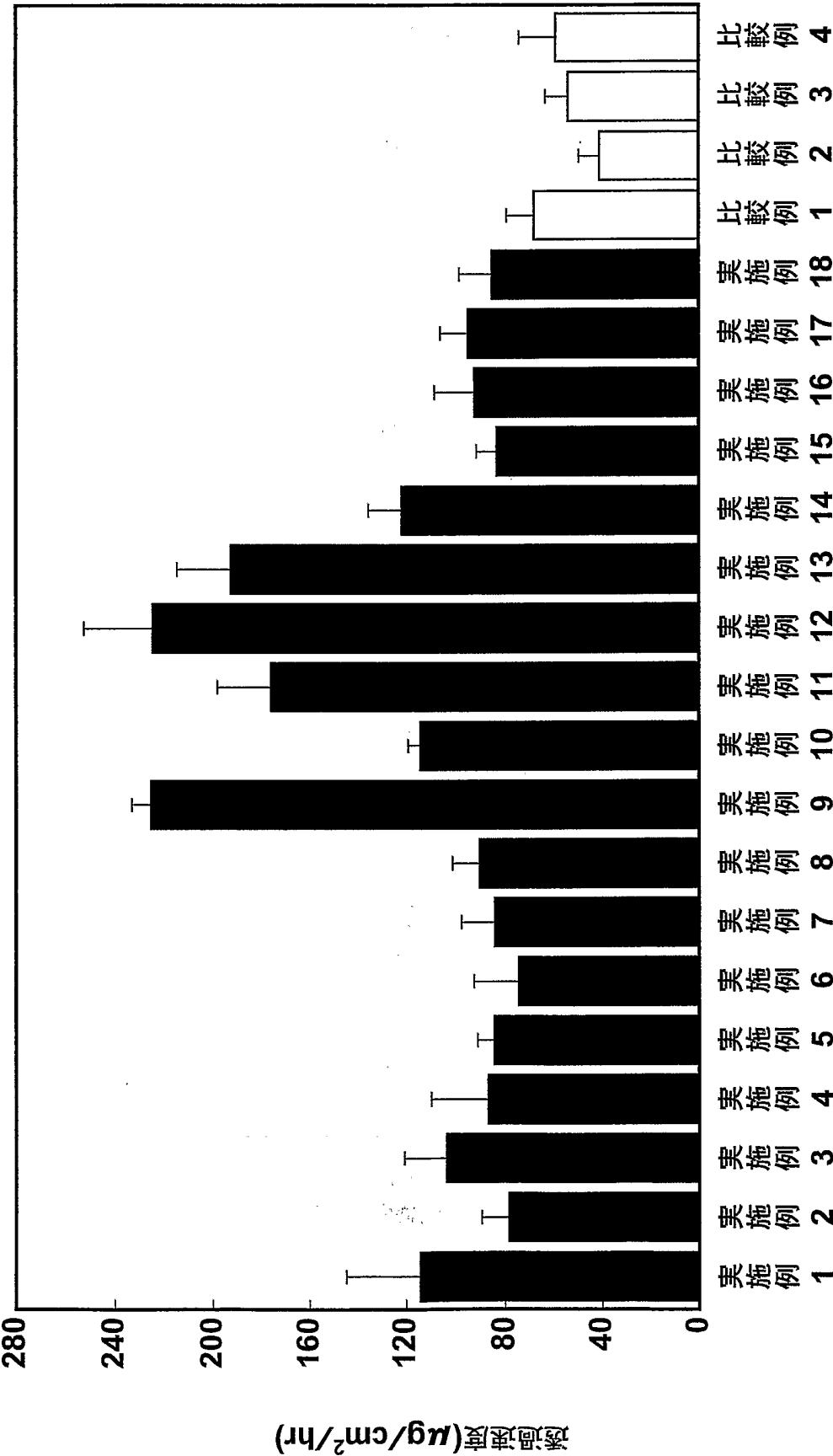
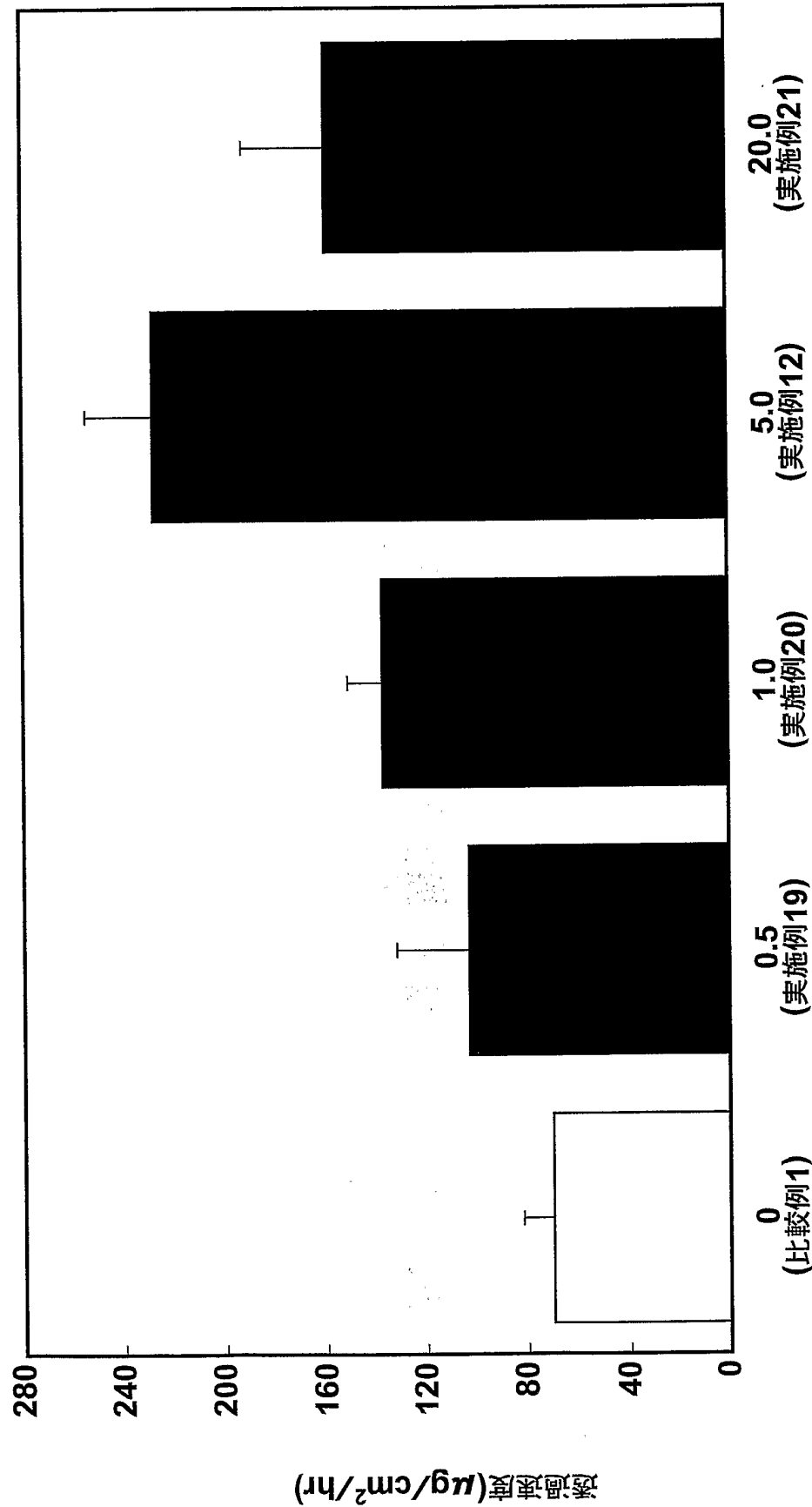
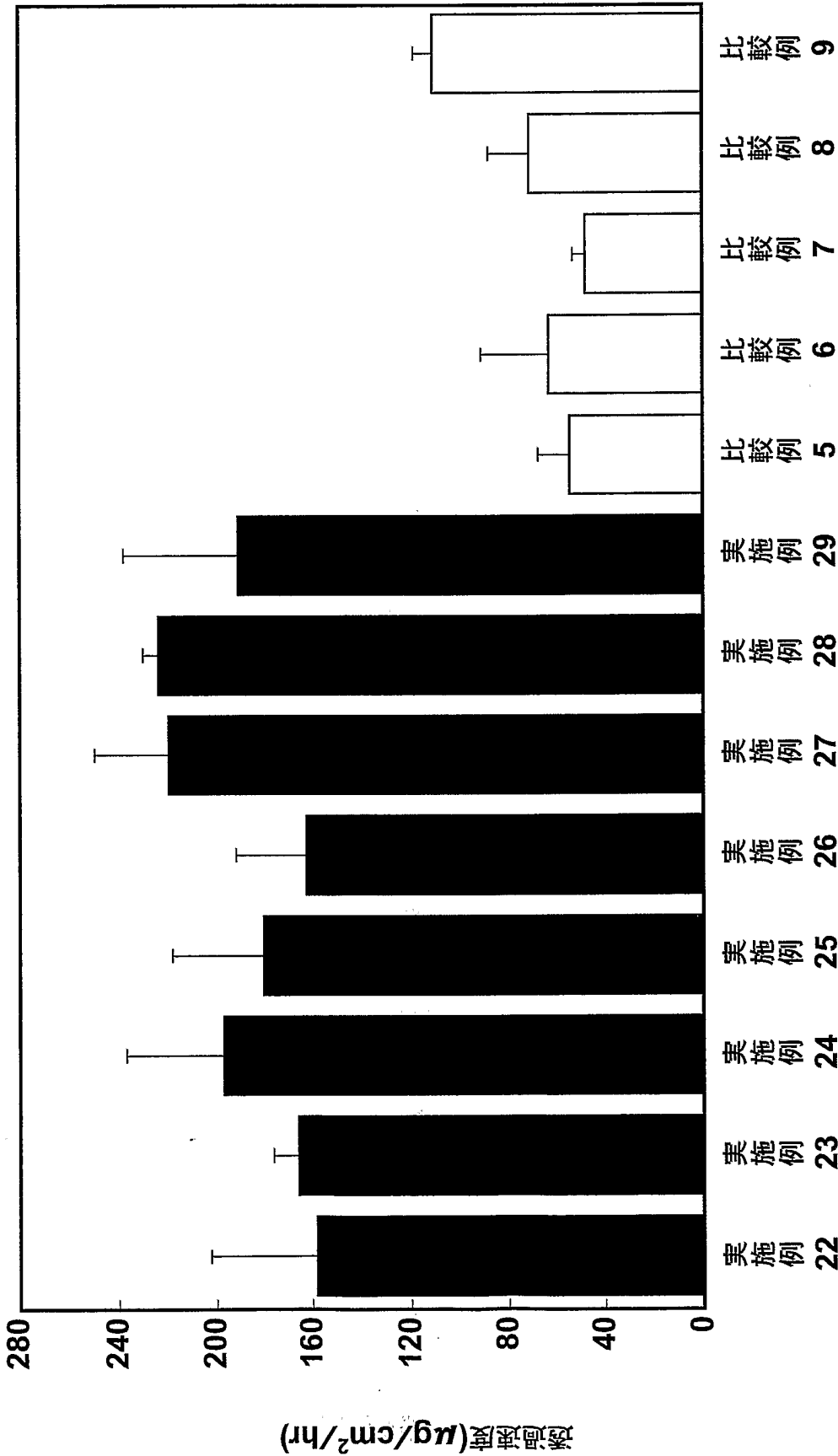


FIG.2



POE(2)オレイルエーテルの配合量(質量%)

FIG.3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/167, 9/06, 47/08, 47/14, 47/34

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 A61K31/167, 9/06, 47/08, 47/14, 47/34

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.
P, X	JP 2005-029541 A (Shiseido Co., Ltd.), 03 February, 2005 (03.02.05), Examples 19, 26 (Family: none)	1, 3, 4
X	JP 2004-051487 A (SSP Co., Ltd.), 19 February, 2004 (19.02.04), Par. Nos. [0014], [0019], test example 2 & WO 2004/006960 A1 & EP 1522316 A1	1-5
X	JP 2004-083437 A (Shiseido Co., Ltd.), 18 March, 2004 (18.03.04), Par. Nos. [0023], [0024], [0032]; examples 1 to 4 (Family: none)	1-5

☒ 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

31 May, 2005 (31.05.05)

Date of mailing of the international search report

21 June, 2005 (21.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/008383

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2001-072603 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 March, 2001 (21.03.01), Par. No. [0006]; examples 1, 2, 4 (Family: none)	1-5
X	JP 2004-131472 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 April, 2004 (30.04.04), Par. Nos. [0010], [0018]; examples 1, 2 (Family: none)	1,3-5
X	JP 2003-321347 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 November, 2003 (11.11.03), Par. Nos. [0008], [0010]; examples 2, 37; comparative example 8 (Family: none)	1,3-5
X	JP 09-077662 A (Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 March, 1997 (25.03.97), Comparative examples 2, 3, 5 (Family: none)	1,3-5
Y	JP 2001-131062 A (Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 15 May, 2001 (15.05.01), Par. Nos. [0006], [0012] (Family: none)	1-5
Y	JP 09-048739 A (Pola Chemical Industries Inc.), 18 February, 1997 (18.02.97), Par. Nos. [0002] to [0007]; examples (Family: none)	1-5
Y	JP 2000-319168 A (Yutoku Pharmaceutical Ind. Co., Ltd.), 21 November, 2000 (21.11.00), Par. No. [0003] & JP 2002-193795 A2	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl.⁷ A61K31/167, 9/06, 47/08, 47/14, 47/34

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 (I P C))

Int.Cl.⁷ A61K31/167, 9/06, 47/08, 47/14, 47/34

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
P X	JP 2005-029541 A (株式会社資生堂) 2005.02.03 実施例19, 26 (ファミリーなし)	1, 3, 4
X	JP 2004-051487 A (エスエス製薬株式会社) 2004.02.19 【0014】、【0019】、試験例2 & WO 2004/006960 A1 & EP 1522316 A1	1-5

☒ 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

31.05.2005

国際調査報告の発送日

21.6.2005

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)

八原 由美子

4C

3437

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	JP 2004-083437 A (株式会社資生堂) 2004.03.18 【0023】、【0024】、【0032】、実施例1-4 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 2001-072603 A (ゼリア新薬工業株式会社) 2001.03.21 【0006】、実施例1, 2, 4 (ファミリーなし)	1-5
X	JP 2004-131472 A (大正製薬株式会社) 2004.04.30 【0010】、【0018】、実施例1, 2 (ファミリーなし)	1, 3-5
X	JP 2003-321347 A (ロート製薬株式会社) 2003.11.11 【0008】、【0010】、実施例2, 37, 比較例8 (ファミリーなし)	1, 3-5
X	JP 09-077662 A (ゼリア新薬工業株式会社) 1997.03.25 比較例2, 3, 5 (ファミリーなし)	1, 3-5
Y	JP 2001-131062 A (祐徳薬品工業株式会社) 2001.05.15 【0006】、【0012】 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 09-048739 A (ポーラ化成工業株式会社) 1997.02.18 【0002】-【0007】、【実施例】 (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2000-319168 A (祐徳薬品工業株式会社) 2000.11.21 【0003】 & JP 2002-193795 A2	1-5