(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
2009 年8 月6 日 (06.08.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/096354 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4468 (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) *A61K 47/46* (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/051172

(22) 国際出願日: 2009 年1 月26 日 (26.01.2009)

(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2008-015875 2008 年1 月28 日 (28.01.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝國製薬株式会社 (TEIKOKU SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒7692695 香川県東かがわ市三本松５６７番地 Kagawa (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 松下 邦彦 (MATSUSHITA, Kunihiko) [JP/JP]; 〒7610121 香川県高松市牟礼町牟礼６６０－１２ Kagawa (JP). 成瀬 守 (NARUSE, Mamoru) [JP/JP]; 〒7711508 徳島県阿波市土成町宮川内字中村９０ Tokushima (JP). 服部 健一 (HATTORI, Kenichi) [JP/JP]; 〒7793125 徳島県徳島市国府町早淵１５４－３ Tokushima (JP).

(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

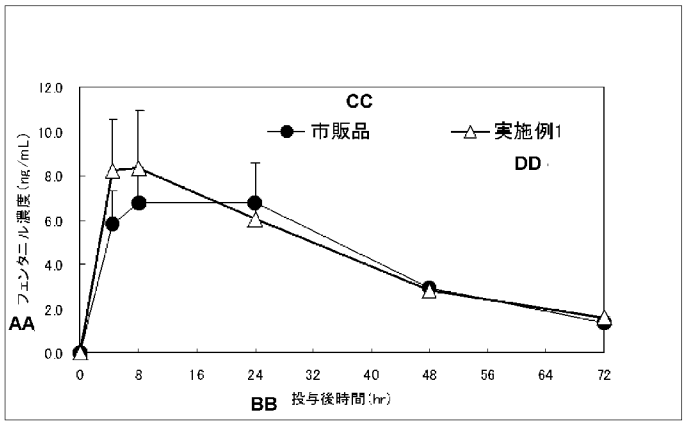
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,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

[続葉有]

(54) **Title:** FENTANYL-CONTAINING PATCH FOR EXTERNAL USE

(54) 発明の名称: フェンタニル含有外用貼付剤

[図1]



AA - FENTANYL CONCENTRATION (ng/mL)
BB - HOURS AFTER ADMINISTRATION (hr)
CC - ARTICLE ON THE MARKET
DD - EXAMPLE 1

(57) **Abstract:** A patch for external use which has a laminate structure comprising a substrate and a pressure-sensitive adhesive layer which contains a styrene/isoprene/styrene block copolymer as the base and further contains a tackifier resin component consisting of a rosin resin and at least one other tackifier resin, a softening agent consisting of polybutene and liquid paraffin, a fatty acid ester, and fentanyl, characterized in that the weight ratio of the rosin resin to fentanyl is 1 to 5, the weight ratio of the rosin resin to the whole tackifier resin component is 0.1 to 0.6, and the tackifier resin component accounts for 30 to 60wt% of the whole pressure-sensitive adhesive layer. The patch is excellent in the permeation of fentanyl through the skin and in storage stability and is lowly irritant to the skin.

[続葉有]

WO 2009/096354 A1

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, 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

(57) 要約: 支持体にスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体を基剤とする粘着剤層が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層に、ロジン系樹脂と他の少なくとも１種の粘着付与樹脂からなる粘着付与樹脂、ポリブテンと流動パラフィンからなる軟化剤、脂肪酸エステル、およびフェンタニルを配合してなる外用貼付剤において、該ロジン系樹脂のフェンタニルに対する配合割合が、重量比で１～５倍量であり、かつ該ロジン系樹脂の全粘着付与樹脂配合量に対する配合割合が重量比で０．１～０．６倍量であり、さらに粘着付与樹脂の粘着剤層全体に対する配合量が３０～６０重量%であることを特徴とするフェンタニルの皮膚透過性に優れ、保存中の製剤安定性が高く、かつ皮膚に対して低刺激性である外用貼付剤。

明 細 書

フェンタニル含有外用貼付剤

技術分野

[0001] 本発明はフェンタニルの皮膚透過性に優れ、保存中の製剤安定性が高く、かつ皮膚に対して低刺激性であるフェンタニル含有外用貼付剤に関する。

背景技術

[0002] フェンタニル及びクエン酸フェンタニルは、動物実験でモルヒネに対して約200倍の鎮痛効果を有することが確認された合成麻薬性鎮痛薬である。昨今、がん疼痛治療を目的として、フェンタニルを含有するリザーバ型経皮吸収型持続性製剤が市販されており、該製剤は24～72時間の間ほぼ有効血中濃度を保つことができる。

[0003] しかし、リザーバ型経皮吸収型持続性製剤は、投与後の薬物吸収がかなり緩やかであり、初回投与後12～24時間までは有効血中濃度に達しないため、速やかな鎮痛効果を得られないという欠点、リザーバ型製剤であるために起こる液漏れの問題、及びエタノールを含有しているために投与部位での刺激性が非常に高いという欠点を有している。

[0004] これらの欠点を解決する手段としてマトリックス型経皮吸収貼付剤による試みがなされている。例えば主基剤にアクリル系粘着剤を使用した経皮吸収製剤(特許文献1及び2)が提案されているが、一般的にアクリル系粘着剤は薬物放出性が低く、製剤中の主薬含量を高くしなければ所望の薬物放出性を得られないという問題がある。また製剤中の主薬配合量を高くすることにより、保存中の主薬の結晶化などの問題、及び製剤使用後における製剤中のフェンタニルの残存等の問題がある。また、ポリイソブチレンを主基剤に用いた製剤も開示されている(特許文献3及び4)。

[0005] 一方、主基剤にスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体(以下SISと略記する。)を用いたフェンタニル含有貼付剤(SIS系製剤)も開示されているが(特許文献5及び6)、使用時における長期に及ぶ安定的な主薬放出性、長期間の保存安定性、及び長期間貼付した場合の皮膚に対する安全性を同時に充足する貼付剤は未だ開発されていない。例えば、吸収促進剤としてN－メチル－2－ピロリドンを含有したSIS

系製剤では、Ｎ－メチル－２－ピロリドンの吸収促進作用による経皮吸収遅延時間の短縮効果が示されているが、Ｎ－メチル－２－ピロリドンが揮発性であるため、保存中或いは貼付中にＮ－メチル－２－ピロリドンが揮散し、薬物の放出能力が変化するという問題がある（特許文献5）。その他フェンタニルもしくはその類似体を投与するための経皮的貼付剤が提案されている（特許文献7）。この先行技術も単層ポリマーを含んで成るマトリックス型製剤であるが、上記市販のフェンタニル製剤と生物学的に等価であることを特徴としているため、投与後のフェンタニル血中濃度推移についてはリザーバ型経皮吸収型持続性製剤と同様、速やかな鎮痛効果を得られないという欠点が残っている。

[0006] 特許文献1：特表2004－513890

特許文献2：特表2005－501111

特許文献3：WO2004／024155

特許文献4：特開2006－76994

特許文献5：特開2000－44476

特許文献6：WO2003／070228

特許文献7：特表2004－524336

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 従って、本発明の目的はフェンタニルの皮膚透過性に優れ、保存中の製剤安定性が高く、かつ皮膚に対して低刺激性であるフェンタニル含有外用貼付剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者等は、上記課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、活性成分であるフェンタニルとロジン系樹脂の配合比率、及びロジン系樹脂と全粘着付与樹脂の配合比率を最適化することにより、上記課題が解決されることを見出した。

即ち、支持体にSISを基剤とする粘着剤層が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層に、さらにロジン系樹脂と他の少なくとも1種の粘着付与樹脂からなる粘着付与樹脂；ポリブテンと流動パラフィンからなる軟化剤；脂肪酸エステル；及び活性成

分としてフェンタニルを配合してなる外用貼付剤において、ロジン系樹脂のフェンタニルに対する配合割合を、重量比で1～5倍量にし、かつ、ロジン系樹脂の全粘着付与樹脂配合量に対する配合割合を重量比で0．1～0．6倍量とすることにより、フェンタニルの皮膚透過性に優れ、製剤安定性が高く、かつ皮膚に対して低刺激性である貼付剤を得られることを見出し、本発明を完成した。

[0009] 即ち本発明は、支持体にSISを基剤とする粘着剤層が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層が、さらにロジン系樹脂と他の少なくとも1種の粘着付与樹脂からなる粘着付与樹脂、好ましくは30～60重量％、ポリブテンと流動パラフィンからなる軟化剤、好ましくは5～40重量％、脂肪酸エステル、好ましくは1～20重量％、及びフェンタニル1～10重量％を含有し、かつロジン系樹脂のフェンタニルに対する配合割合が重量比で1～5倍量で、そしてロジン系樹脂の全粘着付与樹脂配合量に対する配合割合が重量比で0．1～0．6倍量とすることを特徴とするフェンタニル含有外用貼付剤に関する。

発明の効果

[0010] 本発明の貼付剤は上記のような特徴的構成を採用することにより、フェンタニルの皮膚透過性に優れ、保存中の製剤安定性が高く、かつ皮膚に対して低刺激性である貼付剤を提供できる等の効果を奏する。

さらに、粘着付与樹脂がロジン系樹脂と石油系樹脂から成る場合、フェンタニルの製剤中への溶解性、主薬放出性及び皮膚接着性のバランスが良好である。また脂肪酸エステル類、特にミリスチン酸イソプロピルを吸収促進剤として粘着剤層に配合することにより、フェンタニルの皮膚透過性を高めることができる。さらに軟化剤として流動パラフィン並びにポリブテンを粘着剤層に配合した場合、皮膚に対する粘着性と製剤中の主薬溶解性とのバランスが良好で、特に流動パラフィンとポリブテンの配合比が0．5:1～3:1の範囲において最も効果が高く、製剤中での主薬の結晶化を防止できるとともに、皮膚に対する低刺激性を兼ね備えた貼付剤を得ることができることが判明した。

さらには粘着付与樹脂の配合量を粘着剤層全体に対して30％以上にすることにより、皮膚粘着性において、より優れた本発明の貼付剤が得られることも判明した。

図面の簡単な説明

[0011] [図1]試験例4のウサギ血漿中濃度測定試験の結果を示すグラフである。

発明を実施するための形態

[0012] 本発明の粘着剤層に主基剤として用いられるSISの粘着剤層全体に対する配合量は、好ましくは5～50重量%、さらに好ましくは10～30重量%である。

[0013] 本発明の粘着剤層に配合される粘着付与樹脂は、SISと混合することにより、皮膚への粘着性を与えるものであり、ロジン系樹脂の他に、石油系樹脂、ポリテルペン樹脂、フェノール樹脂、テルペンフェノール樹脂、キシレン系樹脂などが挙げられる。ロジン系樹脂としては、ロジンエステル、水添ロジン、グリセリンロジンエステル、水添ロジングリセリンエステル、ロジン酸、重合ロジンなどが挙げられるが、特に水添ロジングリセリンエステルが好ましい。

ロジン系樹脂以外の他の粘着付与樹脂としては石油系樹脂を使用するのが好ましく、石油系樹脂には脂肪族飽和炭化水素樹脂、脂環族飽和炭化水素樹脂、芳香族炭化水素樹脂等が挙げられるが、脂環族飽和炭化水素樹脂がより好ましい。

粘着付与樹脂は粘着剤層全体の重量に対して30～60重量%の割合で配合する。30重量%未満では貼付剤としての粘着物性が悪くなり、60重量%を越えると粘着タックが強くなりすぎて皮膚から剥がすとき、物理的な皮膚刺激を生じるため好ましくない。

[0014] またフェンタニルの製剤中での溶解性及び皮膚透過性のバランスを考えた場合、ロジン系樹脂をフェンタニルに対する配合割合(重量比)で1～5倍量、好ましくは2～4倍量添加するのが効果的である。ロジン系樹脂の添加量がフェンタニル配合量の5倍量より多いと薬物の皮膚透過性が低下し、1倍量より少ないと薬物溶解性が低下し、主薬成分の結晶化等、製剤物性に対する好ましくない影響がでる。

さらにロジン系樹脂の全粘着付与樹脂配合量に対する配合割合(重量比)は、好ましくは0．1～0．6倍量、さらに好ましくは0．2～0．4倍量である。ロジン系樹脂の添加量が、全粘着付与樹脂配合量に対して0．6倍量より多いと薬物の皮膚透過性が低下し、0．1倍量より少ないと薬物溶解性が低下し、主薬成分の結晶化等、製剤物性に対する好ましくない影響がでる。

[0015] 本発明の粘着剤層に配合される脂肪酸エステルは、吸収促進剤として作用するものであり、特に制限されないが、例えばミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチルなどが挙げられるが、その中でもミリスチン酸イソプロピルが特に好ましい。粘着剤層におけるその配合量としては、好ましくは1～20重量%、さらに好ましくは2～10重量%である。脂肪酸エステルの配合量が、1重量%以下では薬物の皮膚透過性が十分でなく、20重量%以上では粘着層の凝集力が低下し、肌に基剤が残るという問題が起きるため好ましくない。

[0016] 本発明の粘着剤層に配合される流動パラフィン並びにポリブテンからなる軟化剤は、粘着剤を柔らかくすることにより、皮膚への追従性を向上させ、また粘着力を調整し、物理的な皮膚刺激を軽減するために配合され、フェンタニル溶解性、及び製剤物性に対する効果をも考慮して配合され、その配合量は好ましくは5～40重量%、さらに好ましくは10～30重量%である。5重量%より少ないと皮膚への追従性が悪く、剥がれやすくなり、40重量%を越えると粘着剤の凝集力がおちて、貼付部位に糊残りが生じるため好ましくない。流動パラフィン及びポリブテンのフェンタニル溶解性は、ポリブテンの方が大であり、製剤中の主薬の溶解性を調節することもできる。その配合比として、好ましくは流動パラフィン:ポリブテン＝0．5:1～3:1、より好ましくは1:1～2:1である。流動パラフィンの配合量が、3:1より多いと製剤中のフェンタニル溶解性が低下し、主薬の結晶化等好ましくない影響が出、さらに製剤の皮膚への接着性が低下する。また0．5:1より少ないと、粘着力が強くなりすぎ、皮膚刺激が強くなる。

[0017] 本発明に用いられる粘着剤層の基剤成分として、SIS以外に、基剤の接着性・安定性の調整のために必要に応じて、通常貼付剤の粘着剤層を製する時に用いられる成分が、適宜選択され、添加される。具体的にはポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体等の吸水性高分子、二酸化チタン、シリカ類等の無機充填剤、及びジブチルヒドロキシトルエン（BHT）などを適宜適量含有させることができる。

[0018] 本発明の粘着層に配合されるフェンタニルの量は好ましくは0．1～10重量%、さらに好ましくは1～8重量%、特に好ましくは3～8重量%である。

[0019] 本発明に係る粘着剤層の厚みは、特に限定されないが、薄くなりすぎると粘着力が

低下し、厚くなりすぎると膏体中の利用されない薬物が増加し、コストが高くなり、また衣服の擦れなどにより剥離しやすくなるため、20～100μmが望ましい。

[0020] 一般に、貼付剤における支持体の柔軟性、伸縮性が皮膚への追従性に影響し、薬物の経皮吸収性の向上に大きく関与することが明らかにされている。従って本発明の貼付剤においても、柔軟性、伸縮性の高い支持体が用いられ、この様な支持体としては、低密度高分子フィルム、不織布、織布などが挙げられるが、汎用性、経済性などの点からポリエチレンテレフタレートフィルムが望ましい。そのフィルムの厚さは0．1～100μmが望ましい。皮膚に貼付したとき、100μm以上の厚さではポリエチレンテレフタレートフィルムの剛性により貼付剤が皮膚の凹凸或いは動きに追従できず、結果として薬物の皮膚吸収性が低下する。

[0021] 本発明の貼付剤は、粘着剤層の上面に剥離ライナーを有する。剥離ライナーには、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、紙等が用いられる。剥離ライナーは剥離力を至適にするため必要に応じてシリコン処理される。

[0022] 本発明の貼付剤は、例えば以下の方法によって製造することができる。

粘着付与剤を含む基剤成分をトルエン等の有機溶媒に溶解した後、適当な有機溶媒に溶解させた他の成分と攪拌混合する。得られた溶液をシリコン処理された剥離ライナー上に塗布し、90℃で10分間乾燥し、20～100μmの粘着層を形成する。得られた粘着層に支持体のポリエチレンテレフタレート面をラミネートした後、適当な大きさと形状に切断して本発明の経皮吸収製剤を得ることができる。

実施例

[0023] 次に、実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、実施例中「部」は特に断らない限り「重量部」である。

[0024] 実施例1～7

表1に記載の処方に従って、それぞれの外用貼付剤を作製した。ロジン系樹脂／フェンタニル（重量比）並びにロジン系樹脂／全粘着付与樹脂（重量比）を表に併記した。

表1

[表1]

組成／実施例	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
スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	１６	１６	１６	１６	１６	１６	１６
水添ロジングリセリンエステル	１５	５	９	２４	１０	１５	１５
脂環族飽和炭化水素樹脂	３５	４５	４１	２６	４０	３５	３５
ポリブテン	１０	１０	１０	１０	１０	１４	６
流動パラフィン	１１	１５	１１	１１	１５	７	１５
ＢＨＴ	２	２	２	２	２	２	２
ミリスチン酸イソプロピル	５	５	５	５	５	５	５
フェンタニル	６	２	６	６	２	６	６
ロジン系樹脂／フェンタニル（重量比）	２．５	２．５	１．５	４．０	５．０	２．５	２．５
ロジン系樹脂／全粘着付与樹脂（重量比）	０．３０	０．１０	０．１８	０．４８	０．２０	０．３０	０．３０

[0025] 参考例1～5

表2に記載の処方に従って、それぞれの外用貼付剤を作製した。ロジン系樹脂／フェンタニル（重量比）並びにロジン系樹脂／全粘着付与樹脂（重量比）を表に併記した。

表2

[表2]

組成／参考例	参考例１	参考例２	参考例３	参考例４	参考例５
スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	１６	２０	１６	１６	１６
水添ロジングリセリンエステル	５	４	１２	１５	１５
脂環族飽和炭化水素樹脂	２０	３	１１	３５	３５
ポリブテン	１０	１０	１０	１	２０
流動パラフィン	４０	５４	３８	２０	１
ＢＨＴ	２	２	２	２	２
ミリスチン酸イソプロピル	５	５	５	５	５
フェンタニル	２	２	６	６	６
ロジン系樹脂／フェンタニル（重量比）	２．５	２．０	２．０	２．５	２．５
ロジン系樹脂／全粘着付与樹脂（重量比）	０．２０	０．５７	０．５２	０．３０	０．３０

[0026] 比較例1～9

表3－1及び表3－2に記載の処方より、上記の製造法に従い比較例1～6の外用貼付剤を作製した。比較例7は、WO2004／024155実施例1を参考にして貼付剤を製造した。比較例8は、特開2006－76994試験例No. 6を参考にして貼付剤を製造した。比較例9は凝集力不足のため貼付剤を製造できなかった。

[0027] 表3－1

[表3-1]

組成／比較例	比較例１	比較例２	比較例３	比較例４	比較例５
スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	１６	２０	１６	１６	１６
水添ロジングリセリンエステル	３	８	６	３５	３
脂環族飽和炭化水素樹脂	４７	３	４４	１５	４７
ポリブテン	１０	１０	１０	１０	１０
流動パラフィン	１１	４２	１６	１１	１６．５
ＢＨＴ	２	２	２	２	２
ミリスチン酸イソプロピル	５	５	５	５	５
フェンタニル	６	１０	１	６	０．５
ロジン系樹脂／フェンタニル（重量比）	０．５	０．８	６．０	５．８	６．０
ロジン系樹脂／全粘着付与樹脂（重量比）	０．０６	０．７３	０．１２	０．７	０．０６

[0028] 表3－2

[表3-2]

組成／比較例	比較例６	比較例７	比較例８	比較例９
スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体	１６	８		３
水添ロジングリセリンエステル	１５			１５
脂環族飽和炭化水素樹脂	３５	４４．５	２９．２	３５
ポリブテン				１０
ポリイソブチレン（低分子量）	８		３７．２	
ポリイソブチレン（高分子量）	１３	８	２６．６	
流動パラフィン		３６．７		２４
ＢＨＴ	２			２
ミリスチン酸イソプロピル	５		５	５
フェンタニル	６	２	２	６
ケイ酸アルミニウム		０．８		

[0029] 試験例1：in vitro ラット皮膚透過性試験

フェンタニルの薬物放出性を検討するため、実施例1、3、4、5、6、7、参考例1～5

、及び比較例3～8につきラットにおけるin vitro皮膚透過性試験を行った。

除毛ラット腹部摘出皮膚をフランツ型セルにセットし、その内側にはリン酸緩衝生理食塩水を満たし、ウォータージャケットには、37℃の温水を還流した。各製剤を円状(φ16mm)に打ち抜き、ラット摘出皮膚を貼付し、経時的にレセプター液をサンプリングし、液体クロマトグラフ法によりフェンタニル透過量を測定し、透過速度(4～12hr)を計算した。その結果を、表4－1、表4－2及び表4－3に示す。

[0030] 表4－1

[表4-1]

供試製剤	実施例１	実施例３	実施例４	実施例５	実施例６	実施例７
フェンタニル濃度（%）	6	6	6	2	6	6
放出速度(μg/cm²/hr)	８．７	８．３	９．３	４．３	９．０	１１．７

[0031] 表4－2

[表4-2]

供試製剤	参考例１	参考例２	参考例３	参考例４	参考例５
フェンタニル濃度(%)	2	2	6	6	6
放出速度(μg/cm²/hr)	３．５	５．２	１１．９	９．５	８．７

[0032] 表4－3

[表4-3]

供試製剤	比較例３	比較例４	比較例５	比較例６	比較例７	比較例８
フェンタニル濃度(%)	1	6	０．５	6	2	2
放出速度(μg/cm²/hr)	１．７	４．８	０．５	７．１	２．６	２．６

[0033] 試験例2:安定性試験

実施例1、2、3、4及び比較例1～8について、室温保存3ヶ月経過後の製剤の外観を目視で観察した結果を表5に示す。結晶析出している製剤を×、結晶析出していない製剤を○で表す。

[0034] 表5

[表5]

供試製剤	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4				
観察結果	○	○	○	○				
供試製剤	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8
観察結果	×	×	○	○	○	×	○	×

[0035] 試験例3:粘着力試験

実施例1、2、3、4、5、6、7、参考例1～5及び比較例1～8について引っ張り試験器(レオメーターCR500DX サン科学社製)を用い、180° 剥離試験を行うことにより粘着力を評価した。結果を表6－1、表6－2及び表6－3に示す。

[0036] 表6－1

[表6-1]

供試製剤	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
粘着力(g)	305.3	256.8	522.1	420.0	346.3	688.3	220.1

[0037] 表6－2

[表6-2]

供試製剤	参考例1	参考例2	参考例3	参考例4	参考例5
粘着力(g)	8.0	4.7	17.9	144.8	1072.6

[0038] 表6－3

[表6-3]

供試製剤	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8
粘着力(g)	349.9	7.5	225.3	395.8	276.6	481.1	207.6	831.2

[0039] 試験例4:ウサギ皮膚一時刺激性試験

実施例1、実施例2及び比較例8についてウサギ皮膚一次刺激性試験を行った。それぞれの貼付剤を除毛したウサギ背部に72時間貼付し、剥離後1時間目、24時間目及び48時間目の皮膚症状から刺激指数(P.I.I)を求めた。その評価基準及び結果を、それぞれ表7－1、表7－2に示す。

[0040] 表7－1

[表7-1]

(評価基準)

P.I.I	安定性区分
P.I.I=0	無刺激物
0< P.I.I <2	弱い刺激物
2 ≦P.I.I< 5	中程度の刺激物
5 ≦P.I.I	強い刺激物

[0041] 表7－2

[表7-2]

(結果)

供試製剤	実施例１	実施例２	参考例５	比較例８
刺激指数 (P.I.I)	１．８	１．６	２．２	３．０

[0042] 考察

(1)表4－1～表4－3に示す結果より、本発明の実施例の貼付剤は、優れた薬物放出性を示した。特に薬物含有量が同濃度の比較例に比べ、薬物放出性が優れていることが判明した。比較例3～5、7及び8は、薬物放出性において本発明の実施例の貼付剤よりも相当劣る。

(2)表5及び表7－2から、本発明の実施例の貼付剤は、安定性及び安全性ついても優れていることが示された。比較例1，2，6，及び8では結晶析出が観察された。

(3)その他、表4—1～表7—1に示す結果から、比較例1、2及び6は製剤中での主薬の結晶化の問題があること、比較例3、4及び5は主薬放出性が低く、また比較例7は主薬放出性が低く、かつ粘着性も低いことが判明した。さらに比較例8は、粘着性は高いものの、主薬放出性が低く、製剤中で主薬が結晶化しており、皮膚刺激性も高いことが判明した。

[0043] 試験例5:ウサギ血漿中濃度測定試験

実施例1及び市販品(フェンタニルをエタノールに溶解したリザーバタイプ貼付剤)についてフェンタニルのウサギ血漿中濃度測定試験を行った(投与量各々5mg)。それぞれの貼付剤を除毛したウサギ背部に72時間貼付し、経時的に採血し、液体クロマトグラフ法により血漿中のフェンタニル濃度を測定した。その結果を図1に示す。本

実施例の貼付剤は、市販品と比較して、持続性については、ほぼ同等であるが、血中薬物濃度の立ち上がりが早い製剤であることが判明した。

産業上の利用可能性

[0044] 本発明に係るフェンタニル含有外用貼付剤はフェンタニルの皮膚透過性に優れ、保存中の製剤安定性が高く、かつ皮膚に対して低刺激性であり、がん等の疼痛治療として使用可能である。

請求の範囲

[1] 支持体にスチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体を基剤とする粘着剤層が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層に、さらにロジン系樹脂と他の少なくとも1種の粘着付与樹脂からなる粘着付与樹脂;流動パラフィンとポリブテンからなる軟化剤;脂肪酸エステル;およびフェンタニルを配合してなる外用貼付剤において、

(1)該ロジン系樹脂のフェンタニルに対する配合割合が、重量比で1～5倍量であり、

(2)該ロジン系樹脂の全粘着付与樹脂配合量に対する配合割合が、重量比で0．1～0．6倍量であり、さらに

(3)該粘着付与樹脂の粘着剤層全体に対する配合量が30～60重量%である

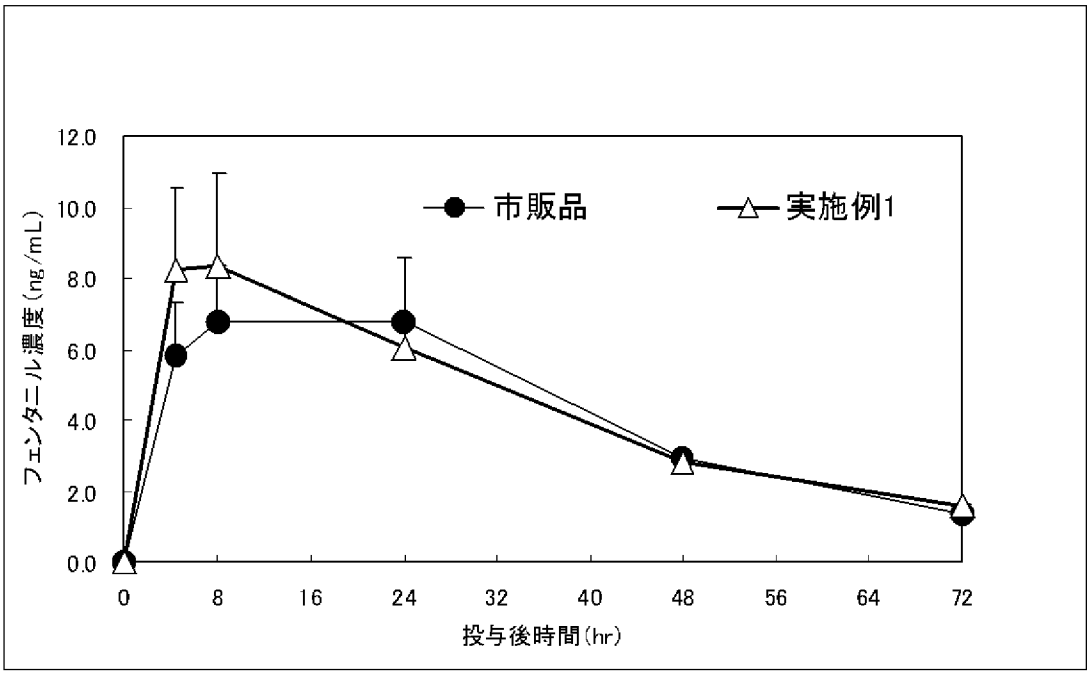
ことを特徴とするフェンタニル含有外用貼付剤。

[2] 軟化剤を構成する流動パラフィンとポリブテンの配合比が、0．5:1～3:1である請求項1記載のフェンタニル含有外用貼付剤。

[3] 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルであり、そして粘着付与樹脂がロジン系樹脂と石油系樹脂からなる請求項1記載のフェンタニル含有外用貼付剤。

[4] ロジン系樹脂と他の少なくとも1種の粘着付与樹脂からなる粘着付与樹脂は、ロジン系樹脂と石油系樹脂、ポリテルペン樹脂およびフェノール樹脂からなる群から選ばれる少なくとも1種からなる粘着付与樹脂である請求項1記載のフェンタニル含有外用貼付剤。

[図1]


12.0
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
フェンタニル濃度(ng/mL)
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
投与後時間(hr)
市販品
実施例1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/051172

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/4468(2006.01)i, *A61K9/70*(2006.01)i, *A61K47/14*(2006.01)i, *A61K47/32*(2006.01)i, *A61K47/46*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i

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, A61K47/14, A61K47/32, A61K47/46, A61P25/04

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 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/61120 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.), 19 October, 2000 (19.10.00), Examples 7-A, 7-B & EP 1170004 A1	1-4
A	JP 2000-044476 A (TOKO YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 15 February, 2000 (15.02.00), Examples 1 to 9, comparative examples 1 to 3 (Family: none)	1-4
A	WO 2004/024155 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.), 25 March, 2004 (25.03.04), Examples 1 to 4; comparative examples 1 to 4 & US 2007/0009588 A1	1-4

☒ 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	Date of mailing of the international search report
27 February, 2009 (27.02.09)	10 March, 2009 (10.03.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/051172

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-045570 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.), 17 February, 1998 (17.02.98), Examples 1 to 15 & US 6139866 A & EP 842662 A1 & WO 1997/042952 A1	1-4
A	JP 2006-076994 A (NITTO DENKO CORP.), 23 March, 2006 (23.03.06), Test examples 1 to 21 & US 2006/0034900 A1 & EP 1625845 A1	1-4
A	WO 2004/035054 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.), 29 April, 2004 (29.04.04), Examples 1 to 6; comparative examples 1 to 3 & US 2006/0013865 A1 & EP 1552835 A1	1-4
A	JP 2005-350403 A (OISHI KOSEIDO KABUSHIKI KAISHA), 22 December, 2005 (22.12.05), Example 1; comparative example 1 & JP 3-615755 B	1-4
A	WO 2004/112770 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 29 December, 2004 (29.12.04), Examples 1 to 4; comparative examples 2, 3 & US 2005/0220852 A1 & EP 1557164 A1	1-4
A	WO 2006/064576 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 22 June, 2006 (22.06.06), Examples 1 to 5; comparative example 1 & JP 2008-522957 A & US 2008/0089926 A1 & EP 1833471 A1	1-4
A	WO 03/070228 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO.), 28 August, 2003 (28.08.03), Examples 1 to 11, comparative examples 1 to 4 & US 2005/0129748 A1 & EP 1477164 A1	1-4
P,A	JP 2008-273865 A (YUUTOKU YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 13 November, 2008 (13.11.08), Examples 1 to 10; comparative examples 1 to 5 (Family: none)	1-4
P,A	WO 2008/032678 A1 (KYUKYU YAKUHIN KOGYO KABUSHIKI KAISHA), 20 March, 2008 (20.03.08), Examples 3(1) to 3(3) (Family: none)	1-4

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０５１１７２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/4468(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/46(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i

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.　A61K31/4468, A61K9/70, A61K47/14, A61K47/32, A61K47/46, A61P25/04

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	１９７１－２００９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００９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）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(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	関連する請求の範囲の番号
A	WO 00/61120 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 2000.10.19, 実施例７－Ａ、７－Ｂ & EP 1170004 A1	1-4
A	JP 2000-044476 A (TOKO YAKUHIN KOGYO KK) 2000.02.15, 実施例１－９、比較例１－３ (ファミリーなし)	1-4

☑　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 ２７．０２．２００９	国際調査報告の発送日 １０．０３．２００９
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｃ　３８４４ 佐々木　秀次 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
A	WO 2004/024155 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 2004.03.25, 実施例１－４、比較例１－４ & US 2007/0009588 A1	1-4
A	JP 10-045570 A (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 1998.02.17, 実施例１－１５ & US 6139866 A & EP 842662 A1 & WO 1997/042952 A1	1-4
A	JP 2006-076994 A (NITTO DENKO CORP) 2006.03.23, 試験例１－２１ & US 2006/0034900 A1 & EP 1625845 A1	1-4
A	WO 2004/035054 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 2004.04.29, 実施例１－６、比較例１－３ & US 2006/0013865 A1 & EP 1552835 A1	1-4
A	JP 2005-350403 A (OISHI KOSEIDO KK) 2005.12.22, 実施例１、比較例１ & JP 3-615755 B	1-4
A	WO 2004/112770 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KK) 2004.12.29, 実施例１－４、比較例２、３ & US 2005/0220852 A1 & EP 1557164 A1	1-4
A	WO 2006/064576 A1 (TEIKOKU SEIYAKU KK) 2006.06.22, 実施例１－５、比較例１ & JP 2008-522957 A & US 2008/0089926 A1 & EP 1833471 A1	1-4
A	WO 03/070228 A1 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO) 2003.08.28, 実施例１－１１、比較例１－４ & US 2005/0129748 A1 & EP 1477164 A1	1-4
P, A	JP 2008-273865 A (YUUTOKU YAKUHIN KOGYO KK) 2008.11.13, 実施例１－１０、比較例１－５ (ファミリーなし)	1-4
P, A	WO 2008/032678 A1 (KYUKYU YAKUHIN KOGYO KK) 2008.03.20, 実施例３（１）－３（３） (ファミリーなし)	1-4