

(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  
2017年8月31日(31.08.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/146104 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 9/24 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2017/006622
- (22) 国際出願日: 2017年2月22日(22.02.2017)
- (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 2016-034513 2016年2月25日(25.02.2016) JP
- (71) 出願人: 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408番地 Saga (JP).
- (72) 発明者: 中村 晃太(NAKAMURA Kota); 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP). 崎山 勝弘(SAKIYAMA Katsuhiko); 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP). 深町 隆広(FUKAMACHI Takahiro); 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP). 田中 幸司(TANAKA Koji); 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 久光製薬株式会社内 Saga (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人 志賀国際特許事務所 (SHIGA INTERNATIONAL PATENT OFFICE); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 Tokyo (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, 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, 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).

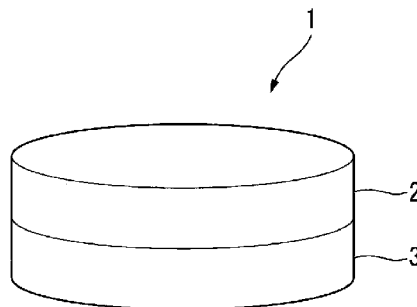
添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: ORAL CAVITY PATCH

(54) 発明の名称: 口腔内貼付剤

[図1]



(57) Abstract: An oral cavity patch that comprises a drug layer, said drug layer containing a drug and an infiltration promoter, and an adhesive layer, said adhesive layer containing a mucosa adhering property-imparting component and being fixed to the drug layer.

(57) 要約: 口腔内貼付剤は、薬物と浸潤促進剤とを含有する薬物層と、粘膜に対する付着性付与成分を含有し、前記薬物層に固定された付着層とを有する。



WO 2017/146104 A1

## 明 細 書

**発明の名称：** 口腔内貼付剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、口腔内貼付剤に関する。

本願は、2016年2月25日に、日本に出願された特願2016-34513号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

### 背景技術

[0002] 従来、さまざまな口腔内貼付剤が知られている（例えば特許文献1参照）。

口腔内貼付剤に唾液が浸潤して口腔内貼付剤が徐々に崩壊することによって、口腔内貼付剤に含まれる薬物が唾液中に放出される。唾液中に放出された薬物は、胃腸その他粘膜等を通じて患者の体内に吸収される。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2014/192918号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] 口腔内貼付剤は、口腔内に付着するので誤飲されにくく、唾液の浸潤によって徐々に薬物が放出されるので、薬物を長時間にわたって放出させる用途に適している。口腔内貼付剤からの薬物の放出は、患者の唾液分泌量の影響を受ける。たとえば、睡眠時には唾液の分泌が低下するため、口腔内貼付剤へ唾液が浸潤しにくくなり、薬物の放出にばらつきが出ることがある。

[0005] 本発明は、上述した事情に鑑みてなされたものであって、唾液分泌が低下しても安定して薬物を放出することができる口腔内貼付剤を提供することを目的とする。

#### 課題を解決するための手段

[0006] 本発明は、薬物と浸潤促進剤とを含有する薬物層と、粘膜に対する付着性

付与成分を含有し、前記薬物層に固定された付着層とを有する口腔内貼付剤である。

[0007] 前記浸潤促進剤は、エリスリトールとD-ソルビトールとの少なくともいずれかを含んでもよい。

[0008] 前記浸潤促進剤は、20℃における浸透圧が1000mOsm/kg以上2000mOsm/kg以下の浸透圧調節剤を含んでもよい。

[0009] 前記薬物層における前記浸潤促進剤の含有量は、20質量%以上70質量%以下であってもよい。

[0010] 前記薬物は、超短時間作用型睡眠導入剤であってもよい。

[0011] 前記薬物層は、賦形剤と結合剤との少なくともいずれかを含有してもよい。

[0012] 前記付着層は、賦形剤と結合剤との少なくともいずれかを含有してもよい。

[0013] 前記付着性付与成分は、ポビドンとカルボキシビニルポリマーとの少なくともいずれかを含有してもよい。

## 発明の効果

[0014] 本発明によれば、浸潤促進剤が唾液を薬物層内に浸潤させることによって唾液を薬物層内に保持することができるので、唾液分泌が低下しても安定して薬物を放出することができる。

## 図面の簡単な説明

[0015] [図1]本発明の一実施形態に係る口腔内貼付剤の剤形の一例を示す斜視図である。

[図2]同実施形態の口腔内貼付剤を用いた実験例において使用されるチャンバーの平面図である。

[図3]同実験例における薬物層への水分の浸潤状態を示す写真である。

[図4A]同実施形態の口腔内貼付剤を用いた別の実験例における薬物層への水分の浸潤状態を示す写真である。

[図4B]比較例における薬物層への水分の浸潤状態を示す写真である。

[図5]実験例の結果を示すグラフである。

[図6]実験例の結果を示すグラフである。

### 発明を実施するための形態

[0016] 本発明の一実施形態について説明する。図1は、本実施形態の口腔内貼付剤の剤形の一例を示す斜視図である。

本実施形態の口腔内貼付剤は、口腔内に貼り付けて使用される薬剤である。

図1に示すように、口腔内貼付剤1の剤形は、錠剤であり、特に、口腔内に付着可能な付着層3を有する多層錠である。口腔内貼付剤1の形状は、例えば円板状である。一例として、口腔内貼付剤1の寸法は、直径が6mm以上12mm以下、総厚さが1mm以上6mm以下である。

[0017] 口腔内貼付剤1は、薬物層2と付着層3とを有している。

[0018] 薬物層2は、薬物と、浸潤促進剤とを含有する。

薬物の種類は特に限定されない。たとえば、超短時間作用型睡眠導入剤や短時間作用型睡眠導入剤が薬物として本実施形態の薬物層2に含有されてよい。超短時間作用型睡眠導入剤の例として、ゾルピデム (N,N,6-Trimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2- $\alpha$ ]pyridine-3-acetamide)、トリアゾラム、ゾピクロン、及びエスゾピクロン等が挙げられる。短時間作用型睡眠導入剤の例としては、プロチゾラム、ロルメタゾパム、リルマガホン等が挙げられる。

ゾルピデムは、塩基遊離体であってもよいし、酸付加塩であってもよい。

たとえば、ゾルピデムに付加する酸は、医学的に許容される公知の酸が選択される。たとえば、ゾルピデムに付加する酸として、塩酸や硝酸などの無機酸が用いられてもよい。

また、ゾルピデムに付加する酸として、(ヘミ)酒石酸、(ヘミ)コハク酸、(ヘミ)フマル酸、(ヘミ)マレイン酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、(ヘミ)アジピン酸などの有機酸が用いられてもよい。

本実施形態において、ゾルピデム酸付加塩は、酒石酸付加塩またはヘミ酒

石酸付加塩が好ましい。本実施形態では、薬物層 2 は、薬物として、ゾルピデム酒石酸塩 (N,N,6-Trimethyl-2-(4-methylphenyl)imidazo[1,2- $\alpha$ ]-pyridine-3-acetamide hemi-(2R,3R)-tartrate) を、2 mg 以上 8 mg 以下の所定量含有する。薬物層 2 における薬物の含有量は、所望の薬効を考慮して適宜設定されてよい。

[0019] 浸潤促進剤は、薬物層 2 内への唾液の浸潤を促進するために薬物層 2 に含有される。浸潤促進剤は、本実施形態の口腔内貼付剤 1 が口腔内に貼り付けられた状態における薬物層 2 の浸透圧を調節するための浸透圧調節剤を含む。浸潤促進剤となる浸透圧調節剤として、エリスリトール及びD-ソルビトールを挙げることができる。すなわち、本実施形態における薬物層 2 は、エリスリトールとD-ソルビトールとの少なくともいずれかを含んでもよい。

[0020] また、浸潤促進剤として使用可能な浸透圧調節剤は、上記に限らず、その浸透圧について、20℃における浸透圧が1000 mOsm/kg 以上 2000 mOsm/kg 以下となる物質であってもよい。

[0021] 薬物層 2 における浸潤促進剤の含有量は、薬物の放出速度を規定する。薬物層 2 中における浸潤促進剤の含有量が高いほど薬物の放出が促進される。これは、浸潤促進剤の含有量が多いほど、薬物層 2 への唾液の浸潤量が多くなるからである。

薬物層 2 における浸潤促進剤の含有量は、本実施形態の口腔内貼付剤 1 の薬効が持続する時間を規定する。本実施形態では、薬物層 2 における浸潤促進剤の含有量は、20 質量%以上 70 質量%以下の範囲の所定の含有量である。

[0022] 浸潤促進剤は、口腔内貼付剤 1 が口腔内に付着させて使用されている状態において、唾液を薬物層 2 内に取り込むことで、薬物層 2 の崩壊に必要な液体（唾液）を薬物層 2 に保持する。すなわち、本実施形態では、薬物層 2 に含有される浸潤促進剤が浸透圧調節剤であることによって、唾液が薬物層 2 に浸潤した状態において、薬物層 2 の外部よりも薬物層 2 の内部の浸透圧が高く維持され、唾液がさらに薬物層 2 内へと浸潤する。また、薬物層 2 に保

持された唾液に薬物その他の成分が溶解することによって、薬物層 2 は外側から徐々に崩壊する。

[0023] 薬物層 2 は、薬物及び浸潤促進剤に加えて、賦形剤と結合剤との少なくともいずれかを含有してもよい。さらに、薬物層 2 は、必要に応じその他の成分を含有してもよい。

[0024] たとえば、薬物層 2 は、賦形剤として、結晶セルロース、乳糖、乳糖水和物、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ワックス類、精製セラックなどを含有してもよい。たとえば、結晶セルロース及び乳糖が賦形剤として薬物層 2 に含まれていると崩壊性に優れる。

結晶セルロースと乳糖との配合比は、質量比で 1.5 : 1 ~ 2 : 1 であることが好ましい。また、乳糖は水和物であることが好ましい。

薬物層 2 における賦形剤の含有量は、67 質量%以上 87 質量%以下の範囲の所定の含有量である。

[0025] また、たとえば、薬物層 2 は、結合剤として、ポビドン（ポリビニルピロリドン）、クロスポビドン、カルメロース又はそのナトリウム塩、クロスカルメロース又はそのナトリウム塩、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、デンプン、デンプン誘導体類などを含有してもよい。これらのうち、ポビドン、クロスカルメロース、及びクロスカルメロースのナトリウム塩が、結合剤として特に好ましい。

また、結合剤に含まれるポビドンは、K 値が 90 程度（グレードとして K-90）であることが好ましい。

[0026] 上記の賦形剤及び結合剤の他、薬物層 2 は、薬物及び浸潤促進剤に加えて、薬物の放出を制御する他の成分、追加の生理活性成分、安定化剤、着色剤、滑沢剤などを含有してもよい。

[0027] 付着層 3 は、水分（唾液）が浸潤したときに粘膜に対する付着性が付与されるような成分（付着性付与成分）を含有する。

[0028] 付着層 3 は、付着性付与成分として、ポビドン（ポリビニルピロリドン）

、カルボキシビニルポリマー、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース又はそのナトリウム塩、デンプン、デンプン誘導体類などを含有してもよい。これらのうち、ポビドンとカルボキシビニルポリマーとの組み合わせは、親水性のポビドンによる濡れ性と、口腔粘膜への動きに追従するカルボキシビニルポリマーによる膨潤性とによって、特に良好な付着性を得ることができる。

また、付着性付与成分として付着層 3 に含まれるポビドンは、K 値が 90 程度（グレードとして K-90）であることが好ましい。

ポビドンとカルボキシビニルポリマーとの配合比は、質量比で 2 : 3 であることが好ましい。また、乳糖は水和物であることが好ましい。

付着層 3 における付着性付与成分の含有量は、付着層 3 が口腔粘膜に付着することが求められる時間に基づいて設定される。付着層 3 における付着性付与成分の含有量は、例えば、付着層 3 の全体のうち 50 質量%であることが好ましい。

[0029] また、付着層 3 は、付着性付与成分に加えて、賦形剤と結合剤との少なくともいずれかを含有してもよい。さらに、付着層 3 は、必要に応じその他の成分を含有してもよい。

[0030] たとえば、付着層 3 は、賦形剤として、マルチトール、結晶セルロース、乳糖、デンプン、デキストリン、白糖などを含有してもよい。

マルチトールと結晶セルロースとの組み合わせは、マルチトールが非う蝕性であるとともに適度な冷涼感を持ち、結晶セルロースが導水効果により口腔粘膜への付着性を向上させるので、好適である。

マルチトールと結晶セルロースとの配合比は、質量比で 3 : 2 であることが好ましい。

また、乳糖は水和物であることが好ましい。

付着層 3 における賦形剤の含有量は、例えば、付着層 3 の全体のうち 50 質量%であることが好ましい。

[0031] また、たとえば、薬物層 2 は、結合剤として、ポビドン（ポリビニルピロリドン）を含有してもよい。

[0032] 本実施形態の口腔内貼付剤 1 の製造方法の概略について説明する。

本実施形態の口腔内貼付剤 1 は、2 層の積層錠剤を製造可能な公知の打錠装置を用いて製造することができる。本実施形態の口腔内貼付剤 1 の製造時には、まず、薬物層 2 の成分を第一の打錠圧で打錠し、続いて、薬物層 2 上に付着層 3 の成分を積層して第二の打錠圧で打錠する。このとき、第二の打錠圧は、第一の打錠圧よりも大きい。一例として、第一の打錠圧は 50 N 以上 150 N 以下の所定の圧力であり、第二の打錠圧は、300 N 以上 1000 N 以下の所定の圧力である。このような二段階の打錠によって、硬度が 20 N ~ 70 N 程度の錠剤として本実施形態の口腔内貼付剤 1 が製造される。

[0033] 本実施形態の口腔内貼付剤 1 の作用について説明する。

本実施形態の口腔内貼付剤 1 は、例えば舌腹（舌の裏）等の口腔粘膜に貼り付けて使用される。このとき、付着層 3 を粘膜に接触させることによって、付着層 3 に唾液が浸潤し、付着層 3 が粘膜に固定される。口腔粘膜に本実施形態の口腔内貼付剤 1 が固定された状態では、唾液が口腔内貼付剤 1 に接触すると、唾液の一部が浸潤促進剤に接触して薬物層 2 内へと浸潤する。これにより、薬物層 2 が徐々に崩壊する。また、薬物層 2 に含まれる薬物その他の成分は唾液中に溶解または分散する。薬物層 2 が浸潤促進剤を含有していることによって、口腔内貼付剤 1 の近傍への唾液の供給が減少した場合でも、薬物層 2 の崩壊のために必要な唾液が薬物層 2 中に保持される。このため、服用後就寝する等により唾液の供給が減少しても、薬物層 2 からの薬物の放出量が減少しにくい。

[0034] 本実施形態の口腔内貼付剤 1 において、薬物層 2 からの薬物の放出は、唾液分泌量の増減の影響を受けにくく、唾液分泌量が低下している場合であっても途切れにくい。すなわち、本実施形態の口腔内貼付剤 1 は、唾液分泌が低下しても薬効を好適に持続させることができる。

本実施形態において例示されたゾルピデム酒石酸塩は、超短時間作用型睡

眠導入剤であり、睡眠中に薬効が切れると中途覚醒となる場合がある。本実施形態の口腔内貼付剤 1 では、薬物層 2 からのゾルピデム酒石酸塩の放出が、唾液分泌量が低下する睡眠時であっても持続する。このため、睡眠中に好適に薬効を持続させることができ、かつ薬物層 2 が唾液の浸潤によって完全に崩壊した後は速やかに薬効を消失させることができる。その結果、超短時間作用型睡眠導入剤の一例としてゾルピデム酒石酸塩を薬物層 2 に含有する本実施形態の口腔内貼付剤 1 によれば、予め設定した長さの睡眠時間中は確実に薬効を持続させ、かつ起床後には眠気を残さないような薬物放出制御ができる。

[0035] (実験例 1)

口腔内における唾液の分泌量が減少した状態における本実施形態の口腔内貼付剤の作用を説明するための実験例を以下に示す。

図 2 は、実験例 1 において使用されるチャンバーの構成を示す模式図である。図 3 は、実験例 1 における薬物層への水分の浸潤状態を示す写真である。図 3 に示す各写真は、チャンバーへ精製水を供給した時点、5 分後、10 分後、20 分後、30 分後、及び 50 分後に口腔内貼付剤を撮影したものである。図 3 中の各写真において、上段はマルチトールを薬物層に含有する口腔内貼付剤であり、中段はD-ソルビトールを薬物層に含有する口腔内貼付剤であり、下段はエリスリトールを薬物層に含有する口腔内貼付剤である。

[0036] 実験例 1 では、口腔内貼付剤の薬物層の崩壊に必要な水分（唾液）が不足している状態をモデル化したチャンバーを使用した。図 2 に示すように、この実験例におけるチャンバー 10 は、容器 11 の底面にろ紙 12 を配置したものである。このチャンバー 10 を使用して、ろ紙 12 に付着層が接触するように本実施形態の口腔内貼付剤を置き、ろ紙 12 に精製水を染み込ませることによって、ろ紙を介して口腔内貼付剤に精製水を浸潤させた。精製水の量は、チャンバー 10 内でろ紙 12 が浸る程度である。精製水は、口腔内貼付剤に直接精製水がかかることが無いように、ろ紙 12 の周辺からろ紙 12 へと供給した。

[0037] 口腔内貼付剤の例として、浸潤促進剤の種類が異なる３種（実験例１－１：マルチトール、実験例１－２：Ｄ－ソルビトール、実験例１－３：エリスリトール）の口腔内貼付剤をそれぞれ３個使用した。これらの実験例は、浸潤促進剤の種類の違いによる精製水の浸潤態様の違いを示すことを目的としており、この実験例で使用した口腔内貼付剤は、薬物層に上記のゾルピデム酒石酸塩を含まないプラセボである。表１に、各実験例における薬物層の組成を示す。表１に記載の数字は、質量％である。

[0038] [表1]

| 成分              |          | 実験例1-1 | 実験例1-2 | 実験例1-3 |
|-----------------|----------|--------|--------|--------|
| 賦形剤＝結晶セルロース     |          | 29     | 29     | 29     |
| 結合剤＝クロスカルメロースNa |          | 20     | 20     | 20     |
| 浸透圧調整剤          | エリスリトール  | 45     |        |        |
|                 | D-ソルビトール |        | 45     |        |
|                 | マルチトール   |        |        | 45     |
| その他の成分          |          | 5.9    | 5.9    | 5.9    |
| 青色１号            |          | 0.1    | 0.1    | 0.1    |
| 合計              |          | 100    | 100    | 100    |

[0039] 実験例１－１から１－３における付着層の組成は、賦形剤：５０質量％（マルチトール：３０質量％、結晶セルロース：２０質量％）、付着性付与成分：５０質量％（カルボキシビニルポリマー：３０質量％、ポビドンＫ－９０Ｆ：２０質量％）とした。

[0040] チャンバー１０へ精製水を供給した時点から５分後、１０分後、２０分後、３０分後、及び５０分後に、ろ紙１２上の口腔内貼付剤に対する水分の浸潤を観察した。水分の浸潤は、口腔内貼付剤に含まれる着色剤（青色１号）により可視化される。

[0041] 図３に示すように、浸潤促進剤としてエリスリトールを薬物層に含有する実験例１－１では、精製水の投入から２０分で３個すべての口腔内貼付剤に精製水が完全に浸潤し、３つの実験例のうち最も精製水の浸潤が速かった。

D-ソルビトールを薬物層に含有する実験例 1-2 では、精製水の投入から 30 分で 3 個すべての口腔内貼付剤に精製水が完全に浸潤した。マルチトールを薬物層に含有する実験例 1-3 では、精製水の投入から 50 分で 3 個すべての口腔内貼付剤に精製水が完全に浸潤した。

[0042] (実験例 2)

次に、薬物層からの薬物放出量についての実験例として、実験例 2 を示す。

実験例 2 では、下記表 2 に示す組成の薬物層を備える実験例 2-1 から 2-5、および比較例 2-1 の口腔内貼付剤を用いて、時間の経過と薬物放出量との関係を示す。

[0043] [表2]

| 成分              |         | 実験例<br>2-1 | 実験例<br>2-2 | 実験例<br>2-3 | 実験例<br>2-4 | 実験例<br>2-5 | 比較例<br>2-1 |
|-----------------|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 薬物=ゾルピデム酒石酸塩    |         | 10         | 10         | 10         | 10         | 10         | 10         |
| 賦形剤=結晶セルロース     |         | 46         | 36         | 26         | 16         | 0          | 26         |
| 結合剤=クロスカルメロースNa |         | 18         | 18         | 18         | 18         | 18         | 18         |
| 浸透圧調整剤          | エリスリトール | 20         | 30         | 40         | 50         | 66         |            |
|                 | マルチトール  |            |            |            |            |            | 40         |
| その他の成分          |         | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        |
| 青色 1 号          |         | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        |
| 合計(質量%)         |         | 100        | 100        | 100        | 100        | 100        | 100        |

[0044] 付着層の組成については上記の実験例 1 と同一とした。

[0045] 実験例 2 では、フランチセルのメンブレン（ろ紙）上に各例の口腔内貼付剤の付着層を接触させ、溶出試験液として溶出試験第一液（pH 1.2）を用いて口腔内貼付剤の薬物層から薬物を放出させた。試験開始から 15 分、30 分、60 分、120 分、180 分、300 分、及び 420 分の各時点において溶出試験液の一部を採取して薬物濃度を HPLC によって測定した。

[0046] 図 4 は、試験開始から 15 分時点におけるメンブレン（ろ紙）上の口腔内

貼付剤の状態を示す写真である。エリスリトールを40質量%含有する実験例2-3（図4A）と浸潤促進剤としてマルチトールを40質量%含有する比較例2-1（図4B）とを比較すると、エリスリトールを含有する実験例2-3の方が、マルチトールを含有する比較例2-1よりも、溶出試験液が速やかに浸潤した。

[0047] 図5は、上記の実験例2-3と比較例2-1とにおいて薬物の累積溶出量を試験開始から180分まで測定した結果を示すグラフである。図5において、横軸は溶出試験開始からの経過時間（min）であり、縦軸は薬物の累積溶出量（mg）である。

[0048] 図5に示すように、浸潤促進剤としてエリスリトールを40質量%含有する実験例2-3と浸潤促進剤としてマルチトールを40質量%含有する比較例2-1とを比較すると、エリスリトールを浸潤促進剤として含有している実験例2-3の方がマルチトールを含有している比較例2-1よりも薬物の累積溶出量が多い。すなわち、エリスリトールを浸潤促進剤として薬物層に含有していることによって、マルチトールを含有している場合よりも薬物の溶出が促進される。また、浸潤促進剤がエリスリトールである場合であってもマルチトールである場合であっても、単位時間あたりの薬物溶出量はそれぞれにおいて略一定と見做することができる程度であった。

[0049] 図6は、エリスリトールの含有量が互いに異なる実験例2-1から実験例2-5、及びエリスリトールを含まない比較例2-1において薬物の累積溶出量を試験開始から420分まで測定した結果を示すグラフである。図6において、横軸は溶出試験開始からの経過時間（min）であり、縦軸は薬物の累積溶出量（mg）である。

図6に示すように、薬物層に対するエリスリトールの含有量が高い方が、薬物の累積溶出量が多い。また、図6に示すように、薬物層に対するエリスリトールの含有量が20質量%以上66質量%以下の範囲では、単位時間あたりの薬物の放出量はそれぞれにおいて略一定である。

[0050] （実験例3）

次に、本実施形態の口腔内貼付剤の口腔内での官能試験についての実験例として、実験例 3 を示す。

実験例 3 では、本実施形態の口腔内貼付剤の例として下記表 3 に示す組成のプラセボ錠を作成し、被験者の舌下に口腔内貼付剤を就寝前（22 時頃）に貼り付けて、翌朝起床時（7 時頃）における口腔内貼付剤の溶け残り状態を評価した。溶け残り状態の評価は、溶け残りの程度に対応した 0 から 5 までのスコア（下記表 4 参照）から、各自の口腔内貼付剤の溶け残り状態に最も近い 1 つを被験者自身が選択することによって行った。

[0051] [表3]

| 成分              | 実験例<br>3-1 | 実験例<br>3-2 | 実験例<br>3-3 | 実験例<br>3-4 | 実験例<br>3-5 | 実験例<br>3-6 | 実験例<br>3-7 | 実験例<br>3-8 |
|-----------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 賦形剤＝結晶セルロース     | 29         | 29         | 29         | 29         | 29         | 29         | 29         | 29         |
| 結合剤＝クロスカルメロースNa | 20         | 20         | 20         | 20         |            |            |            |            |
| 結合剤＝ポピドンK-90F   |            |            |            |            | 20         | 20         |            |            |
| 浸透圧調整剤<br>乳糖水和物 | 45         |            |            |            |            |            |            | 66         |
| エリスリトール         |            | 45         |            |            | 45         |            | 66         |            |
| マルチトール          |            |            | 45         |            |            | 45         |            |            |
| D-ソルビトール        |            |            |            | 45         |            |            |            |            |
| その他の成分          | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        | 5.9        |
| 青色1号            | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        | 0.1        |
| 合計              | 100        | 100        | 100        | 100        | 100        | 100        | 100        | 100        |

[0052] 付着層の組成については上記の実験例 1 と同一とした。

[0053]

[表4]

| 付着・溶け残り状態      | スコア |
|----------------|-----|
| 付着層も全て溶けて消失した  | 0   |
| 付着層のみが溶け残った    | 1   |
| 薬物層が薄く僅か溶け残った  | 2   |
| 薬物層が1/3程度溶け残った | 3   |
| 薬物層が2/3程度溶け残った | 4   |
| 薬物層がほぼ全量溶け残った  | 5   |

[0054] 官能試験の結果を下記表5に示す。

[0055] [表5]

| スコア       | 実験例<br>3-1 | 実験例<br>3-2 | 実験例<br>3-3 | 実験例<br>3-4 | 実験例<br>3-5 | 実験例<br>3-6 | 実験例<br>3-7 | 実験例<br>3-8 |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 0         | 2          | 6          | 3          | 5          | 3          | 1          | 2          | 2          |
| 1         | 3          | 2          | 2          | 4          | 5          | 7          | 3          | 3          |
| 2         | 0          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 3          | 0          |
| 3         | 2          | 1          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0          | 2          |
| 4         | 1          | 0          | 2          | 1          | 1          | 1          | 0          | 1          |
| 5         | 0          | 0          | 1          | 0          | 0          | 0          | 0          | 0          |
| 被験者数      | 8          | 10         | 10         | 10         | 9          | 9          | 8          | 8          |
| 平均<br>スコア | 1.63       | 0.70       | 2.00       | 0.80       | 1.00       | 1.22       | 1.13       | 1.63       |

[0056] 表5に示すように、エリスリトール又はD-ソルビトールを浸潤促進剤として薬物層に含んだ実験例3-2、3-4、3-5、および3-7は、他の実験例と比較して平均スコアが低く、すなわち起床時の溶け残りが少なかった。

た。

[0057] なお、図示しないが、薬物をゾルピデム酒石酸塩に代えて、トリアゾラム、ゾピクロン、又はエスゾピクロンとした口腔内貼付剤（それぞれ、上記の実験例 2-1、2-2、2-3、2-4、2-5、および比較例 2-1 に対応）を製造し、上記の実験例 2 と同様に溶出試験を行ったところ、これらの薬物を含有する口腔内貼付剤においても、ゾルピデム酒石酸塩を含有する口腔内貼付剤と同様の挙動を示した。

[0058] 以上、本発明の一実施形態および各実験例について図面を参照して詳述したが、具体的な構成はこれら実施形態および実験例に限られるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲の設計変更等も含まれる。

### 産業上の利用可能性

[0059] 本発明は、口腔内貼付剤に好適に適用することができる。

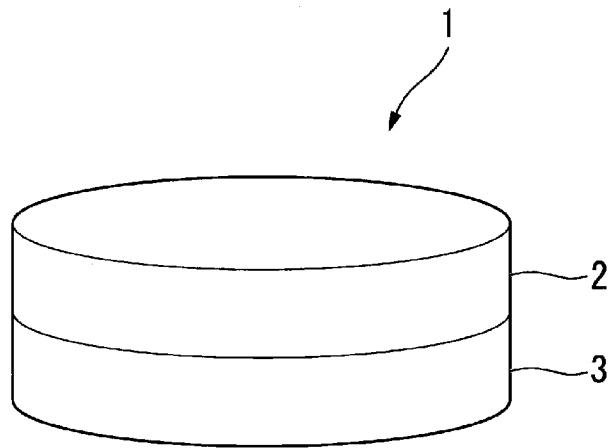
### 符号の説明

- [0060]
- 1 口腔内貼付剤
  - 2 薬物層
  - 3 付着層

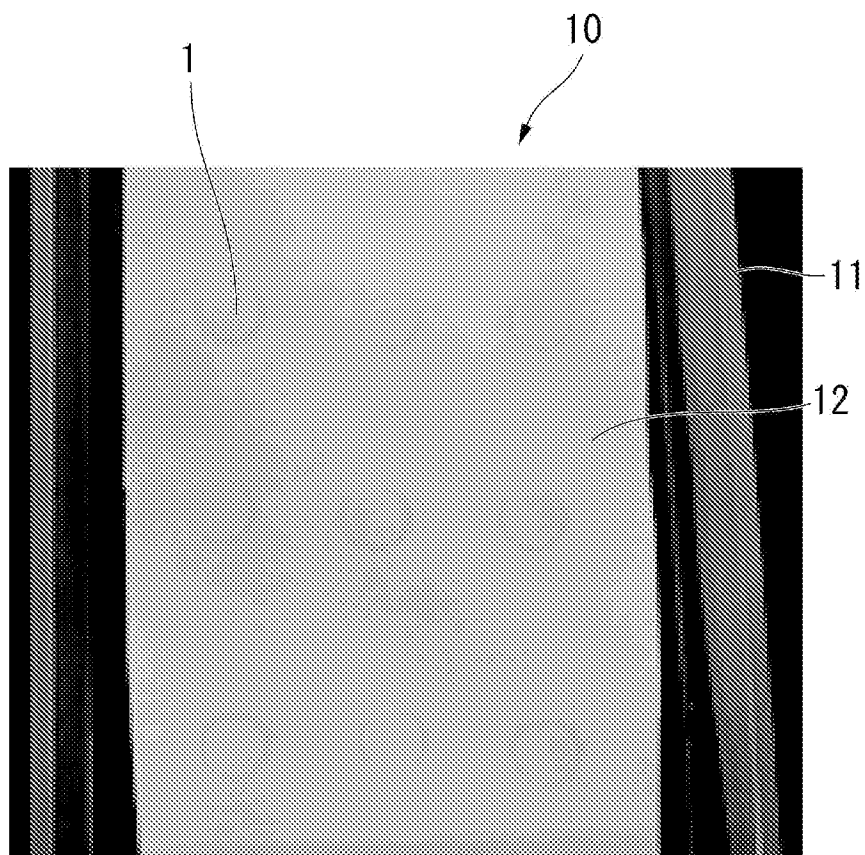
## 請求の範囲

- [請求項1] 薬物と浸潤促進剤とを含有する薬物層と、  
粘膜に対する付着性付与成分を含有し、前記薬物層に固定された付着層と、  
を有する口腔内貼付剤。
- [請求項2] 前記浸潤促進剤は、エリスリトールとD-ソルビトールとの少なくともいずれかを含む、請求項1に記載の口腔内貼付剤。
- [請求項3] 前記浸潤促進剤は、20℃における浸透圧が1000mOsm/kg以上2000mOsm/kg以下の浸透圧調節剤を含む、請求項1または請求項2に記載の口腔内貼付剤。
- [請求項4] 前記薬物層における前記浸潤促進剤の含有量は、20質量%以上70質量%以下である、請求項1から請求項3のいずれか一項に記載の口腔内貼付剤。
- [請求項5] 前記薬物が超短時間作用型睡眠導入剤である、請求項1から請求項4のいずれか一項に記載の口腔内貼付剤。
- [請求項6] 前記薬物層が賦形剤と結合剤との少なくともいずれかを含有する、請求項1から請求項5のいずれか一項に記載の口腔内貼付剤。
- [請求項7] 前記付着層が賦形剤と結合剤との少なくともいずれかを含有する、請求項1から請求項6のいずれか一項に記載の口腔内貼付剤。
- [請求項8] 前記付着性付与成分が、ポビドンとカルボキシビニルポリマーとの少なくともいずれかを含有する、請求項1から請求項7のいずれか一項に記載の口腔内貼付剤。

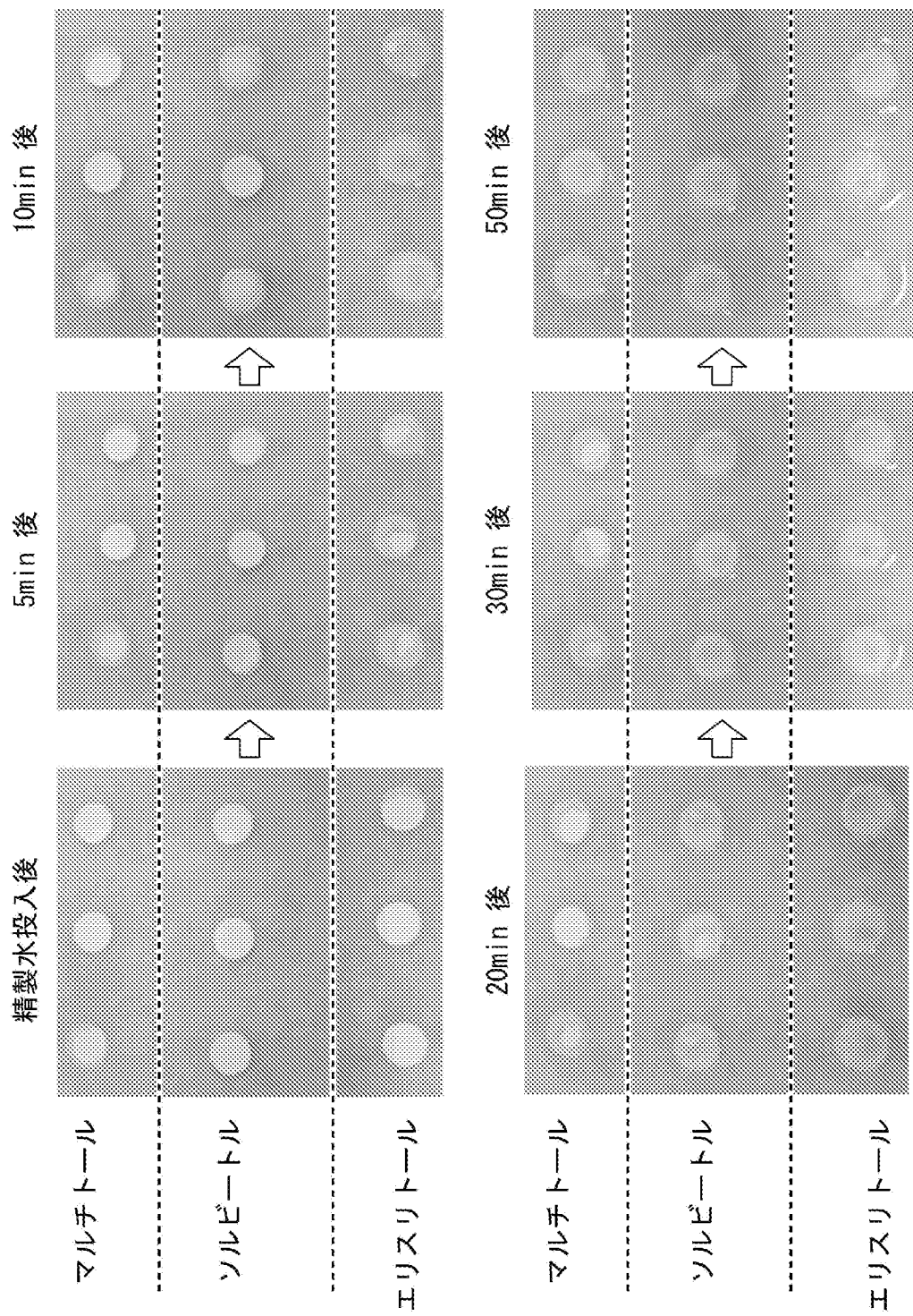
[図1]



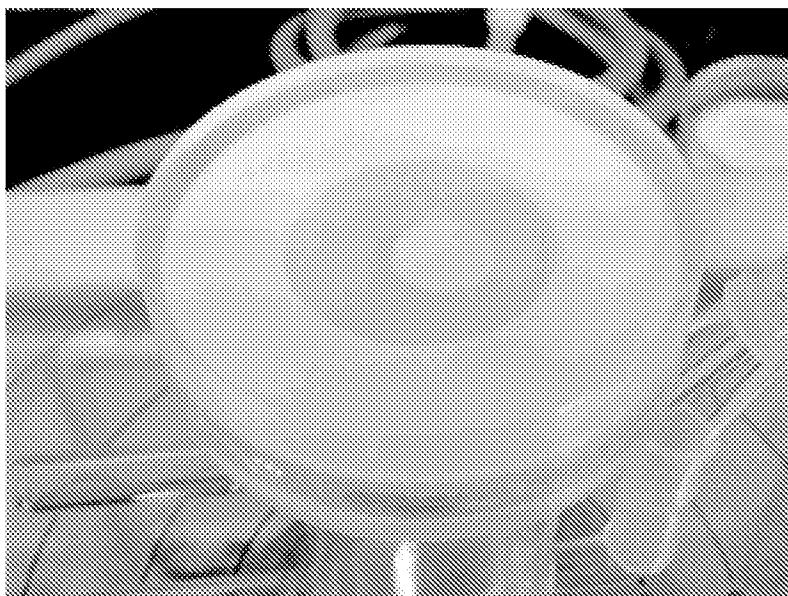
[図2]



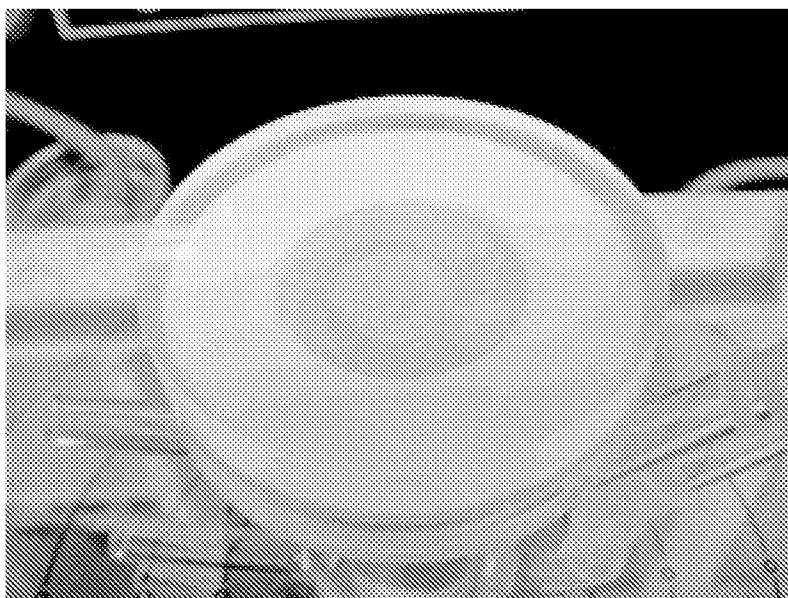
[図3]



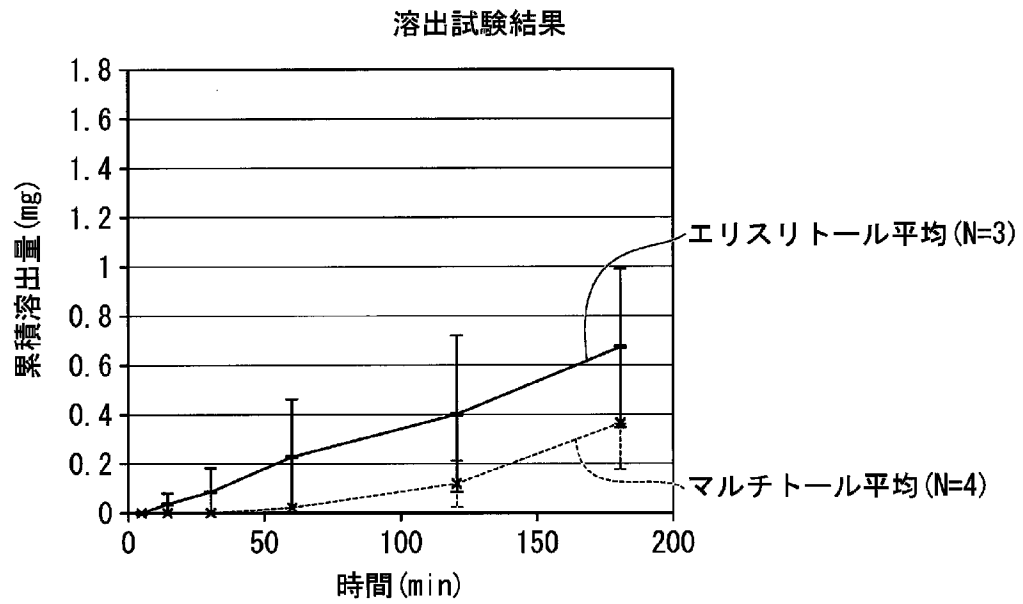
[図4A]



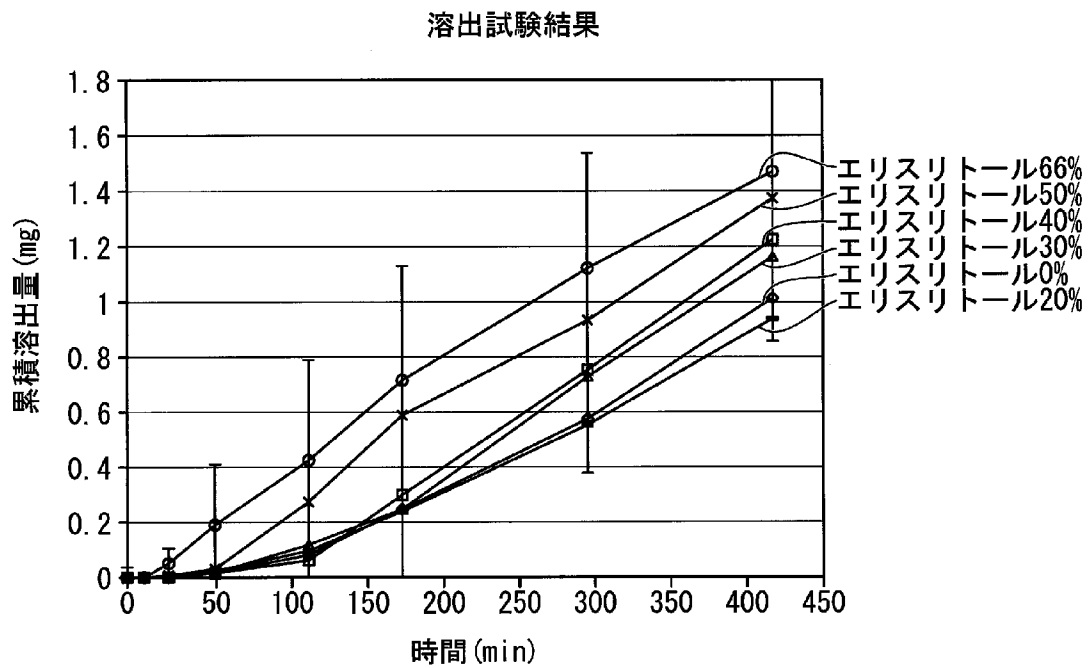
[図4B]



[図5]



[図6]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/006622

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/24(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61P25/20(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)

A61K9/22, A61K45/00, A61K47/10, A61K47/32, A61P25/20

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 | 1996-2017 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2017 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2017 |

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),  
CAPLUS/REGISTRY/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<br>Y    | JP 2000-063268 A (Lion Corp.),<br>29 February 2000 (29.02.2000),<br>claims; paragraphs [0013], [0017], [0022] to [0026]<br>(Family: none) | 1-4, 6-8<br>5         |
| X<br>Y    | JP 2000-178185 A (Lion Corp.),<br>27 June 2000 (27.06.2000),<br>claims; paragraphs [0022], [0024], [0042] to [0045]<br>(Family: none)     | 1-4, 6-8<br>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  
22 March 2017 (22.03.17)

Date of mailing of the international search report  
04 April 2017 (04.04.17)

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/JP2017/006622

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>Y    | WO 2008/120562 A1 (Toyobo Co., Ltd.),<br>09 October 2008 (09.10.2008),<br>claims; paragraphs [0035] to [0040]<br>& US 2011/0008431 A1<br>claims; paragraphs [0047] to [0052]<br>& EP 2130539 A1 | 1, 4, 6-8<br>5        |
| Y         | JP 2010-535805 A (Acelrx Pharmaceuticals,<br>Inc.),<br>25 November 2010 (25.11.2010),<br>claims<br>& US 2009/0048237 A1<br>claims<br>& WO 2009/021106 A1                                        | 5                     |
| Y         | JP 2013-508286 A (Acelrx Pharmaceuticals,<br>Inc.),<br>07 March 2013 (07.03.2013),<br>claims<br>& US 2011/0091544 A1<br>claims<br>& WO 2011/047143 A1                                           | 5                     |
| A         | JP 2009-538301 A (Haley, Jeffrey T.),<br>05 November 2009 (05.11.2009),<br>claims<br>& US 2007/0274927 A1<br>claims<br>& WO 2007/139661 A1                                                      | 1-8                   |

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K9/24(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i,  
A61P25/20(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（I P C））

Int.Cl. A61K9/22, A61K45/00, A61K47/10, A61K47/32, A61P25/20

## 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   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 7 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 7 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 7 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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号 |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| X<br>Y          | JP 2000-063268 A (ライオン株式会社)<br>2000.02.29, 特許請求の範囲、[0013]、[0017]、[0022] ~ [0026]<br>(ファミリーなし) | 1-4, 6-8<br>5  |
| X<br>Y          | JP 2000-178185 A (ライオン株式会社)<br>2000.06.27, 特許請求の範囲、[0022]、[0024]、[0042] ~ [0045]<br>(ファミリーなし) | 1-4, 6-8<br>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

2 2 . 0 3 . 2 0 1 7

国際調査報告の発送日

0 4 . 0 4 . 2 0 1 7

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

常見 優

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

3 3 4 0

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                        |                |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリ*        | 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<br>請求項の番号 |
| X<br>Y                | WO 2008/120562 A1 (東洋紡績株式会社)<br>2008.10.09, 特許請求の範囲、[0035] ~ [0040]<br>& US 2011/0008431 A1, Claims, [0047]-[0052] & EP 2130539 A1     | 1, 4, 6-8<br>5 |
| Y                     | JP 2010-535805 A (エーセルアールエックス ファーマシューティ<br>カルズ, インコーポレイテッド)<br>2010.11.25, 特許請求の範囲<br>& US 2009/0048237 A1, Claims & WO 2009/021106 A1 | 5              |
| Y                     | JP 2013-508286 A (エーセルリクス ファーマシューティカルズ,<br>インク.)<br>2013.03.07, 特許請求の範囲<br>& US 2011/0091544 A1, Claims & WO 2011/047143 A1            | 5              |
| A                     | JP 2009-538301 A (ハーレイ, ジェフリー, ティー.)<br>2009.11.05, 特許請求の範囲<br>& US 2007/0274927 A1, Claims & WO 2007/139661 A1                        | 1-8            |