

(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3月9日(09.03.2017)



(10) 国際公開番号  
WO 2017/037813 A1

- (51) 国際特許分類:  
*A61K 31/485* (2006.01)    *A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 9/70* (2006.01)    *A61K 47/16* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2006.01)    *A61P 25/04* (2006.01)  
*A61K 47/12* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/074553
- (22) 国際出願日: 2015年8月29日(29.08.2015)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (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431-7 Kagawa (JP).
- (72) 発明者: 濱本 英利(HAMAMOTO, Hidetoshi); 〒7692712 香川県東かがわ市西山431-7 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431-7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP). 赤澤 直哉(AKAZAWA, Naoya); 〒7692712 香川県東かがわ市西山431-7 株式会社メドレックス内 Kagawa (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, 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, KN, KP, KR, 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))



WO 2017/037813 A1

(54) Title: TRANSDERMAL ABSORPTION COMPOSITION CONTAINING BASIC DRUG AND SORBIC ACID

(54) 発明の名称: 塩基性薬物とソルビン酸とを含有する経皮吸収組成物

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a transdermal absorption composition which has improved skin permeability of a basic drug, and a transdermal absorption promoter of a basic drug. This purpose is met by a transdermal absorption composition which contains a basic drug, or a salt thereof, and sorbic acid and/or a sorbic acid metal salt. The content of the sorbic acid component is preferably 0.5-2.5 moles per 1 mole of the basic drug. This composition preferably further contains an organic base compound and/or an inorganic base component.

(57) 要約: 本発明は、塩基性薬物の皮膚透過性が向上した、経皮吸収組成物及び、塩基性薬物の経皮吸収促進剤を提供することを目的とする。塩基性薬物又はその塩と、ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩とを含有する経皮吸収組成物により、上記目的を達成しうる。ソルビン酸成分の含有量は、塩基性薬物1モルに対して0.5～2.5モルとするのが好ましい。本発明の組成物は、さらに、有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分を含むことが好ましい。

## 明 細 書

発明の名称：

塩基性薬物とソルビン酸とを含有する経皮吸収組成物

### 技術分野

[0001] 本発明は、塩基性薬物を含む外用製剤に関し、より詳細には、ソルビン酸を塩基性薬物の経皮吸収促進剤として含む組成物に関する。

### 背景技術

[0002] 塩基性薬物の経皮吸収性を向上させる技術としては、塩基性薬物と有機酸塩との当モル塩を形成させて、塩基性薬物の脂溶性を適切な範囲に調製する技術（例えば、特許文献1）、脂肪酸と有機アミン化合物とからなるイオン液体を経皮吸収促進剤として用いる技術（例えば、特許文献2）が知られ、一定の成果を収めている。しかし、薬物の種類によっては、より高い皮膚透過性が要求されたり、従来技術では長期安定な製剤を製造できない場合があった。

[0003] 一方、ソルビン酸は防腐剤として知られ、パップ剤等の含水系貼付剤の防腐剤として用い得る（例えば、特許文献3）。しかし、ソルビン酸が塩基性薬物に対して優れた経皮吸収促進効果を有することは知られておらず、これを経皮吸収促進剤として使用すること及び、これを含む非水系の経皮吸収組成物は知られていなかった。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2010-016219号パンフレット

特許文献2：国際公開第2009-066457号パンフレット

特許文献3：特開2014-125483号公報

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、塩基性薬物の皮膚透過性が向上した、経皮吸収組成物及び、塩

基性薬物の経皮吸収促進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] 本発明者らは鋭意検討した結果、ソルビン酸が塩基性薬物の経皮吸収促進に優れた効果を有すること、及び、ソルビン酸と塩基成分とを組み合わせる用いることにより、さらにその効果が増大することを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明には下記（１）乃至（５）が含まれる。

（１） 塩基性薬物又はその塩と、ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩とを含有する経皮吸収組成物。

（２） ソルビン酸成分の含有量が、塩基性薬物 1 モルに対して 0.5～2.5 モルである、上記（１）に記載の経皮吸収組成物。

（３） さらに、有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分を含む、上記（１）又は（２）に記載の経皮吸収組成物。

（４） 有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分の含有量が、ソルビン酸成分 1 モルに対して、0.4～3.0 モルである、上記（３）に記載の経皮吸収組成物。

（５） ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩と、有機塩基化合物及び又は無機塩基成分とを含む、塩基性薬物の経皮吸収促進剤。

### 発明の効果

[0008] 本発明によれば、塩基性薬物の皮膚透過性に優れた経皮吸収組成物及び、優れた経皮吸収促進効果を発現する塩基性薬物の経皮吸収促進剤が提供される。

### 発明を実施するための形態

[0009] 本発明の経皮吸収組成物は、塩基性薬物又はその塩と、ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩とを含む。本発明の塩基性薬物の経皮吸収促進剤は、ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩と、有機塩基化合物及び又は無機塩基成分とを含む。

[0010] [塩基性薬物]

活性成分としては、アミノ基等の塩基性の官能基を有する事により塩基性を示す薬物（塩基性薬物）を用いる。具体的には、フルラゼパム、リルマザホン、メデトミジン、デクスメドトミジン等の催眠・鎮静剤；メタンフェタミン、メチルフェニデート等の興奮・覚醒剤；イミプラミン、ジアゼパム、セルトラリン、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、フルオキセチン、アルプラゾラム、ハロペリドール、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、アモクサピン、マプロチリン、ミルタザピン、セチプチリン、デュロキセチン、ジアゼパム、エチゾラム等の精神神経用剤；リドカイン、プロカイン、テトラカイン、ジブカイン等の局所麻酔剤；オキシブチニン、タムスロシン、プロピペリン、イミダフェナシン、ソリフェナシン、ダリフェナシン、トルテロジン等の泌尿器官用剤；チザニジン、エペリゾン、プリジノール、スキサメトニウム等の骨格筋弛緩剤；リトドリン、メルアドリン等の生殖器官用剤；カルプロニウム、ネオスチグミン、ベタネコール等の自律神経用剤；ペルゴリド、プロモクリプチン、トリヘキシフェニジル、アマンタジン、ロピニロール、タリペキソール、プラミペキソール、ロチゴチン、カベルゴリン、セレギリン、ラサギリン等の抗パーキンソン病剤；ジヒドロエルゴタミン、スマトリプタン、エルゴタミン、フルナリジン、サイプロヘプタジン等の抗片頭痛剤；クレマスチン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルピラリン等の抗ヒスタミン剤；ツロブテロール、プロカテロール、サルブタモール、クレンブテロール、フェノテロール、テルブタリン、イソプレナリン等の気管支拡張剤；イソプレナリン等の強心剤；ニカメタート、トラゾリン等の末梢血管拡張剤；ニコチン、バレニクリン等の禁煙補助薬；アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、カルベジロール、カルテオロール、バルサルタン、クロニジン等の循環器官用剤；プロプラノロール、アルプレノロール、プロカインアミド、メキシチレン等の不整脈用剤；プログルミド、セトラキサート、スピゾフロン、シメチジン等の消化性潰瘍治療剤；ドンペリドン、シサプリド等の消化管運動改善剤；ケトチフェン、アゼラスチン、エメダスチン等の抗アレルギー剤；ア

シクロビル等の抗ウイルス剤；ドネペジル、タクリン、アレコリン、ガラントミン、リバスチグミン等の抗アルツハイマー剤；オndanセトロン、グラニセトロン、ラモセトロン、アザセトロン等のセロトニン受容体拮抗制吐剤；モルヒネ、コデイン、フェンタニル、オキシコドン、ヒドロモルフォン等の麻薬系鎮痛剤；テルピナフィン、ブテナフィン、アモロルフィン、ネチコナゾール、ミコナゾール、ルリコナゾール、イトラコナゾール等の抗真菌薬を例示できる。

[0011] 塩基性薬物は、遊離状態で用いてもよいが、安定性、皮膚刺激抑制等の観点から、それらの製剤学的に許容可能な酸付加塩であることが好ましい。酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩を例示できる。

[0012] 塩基性薬物又はその塩は、1種又は2種以上を組み合わせる用いることができる。本発明においては、特に高い皮膚透過性が得られることから、チザニジン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩、リドカイン塩酸塩が好ましく用いられ、チザニジン塩酸塩及びオキシコドン塩酸塩が特に好ましい。

[0013] [ソルビン酸成分]

ソルビン酸は、塩基性薬物の経皮吸収を促進する。ソルビン酸としては、遊離酸状態のソルビン酸であってもよく、ソルビン酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、ソルビン酸カルシウム等のソルビン酸金属塩であってもよく、両者を組み合わせる用いる事もできる。ソルビン酸金属塩を用いると、ソルビン酸成分と、後述の無機塩基成分とを同時に含ませることができ簡便であるため好ましい。本明細書において、ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩を総称して『ソルビン酸成分』と称する場合がある。すなわち、本明細書において『ソルビン酸成分の含有量』とは、ソルビン酸とソルビン酸金属塩とを組み合わせる用いる場合であれば、ソルビン酸の含有量とソルビン酸金属塩の含有量との総和を意味し、ソルビン酸又はソルビン酸金属塩を単独で用いる場合であれば、ソルビン酸の含有量、又はソルビン酸金属塩の、各々の含有量を意味する。

[0014] ソルビン酸成分の含有量は、塩基性薬物 1 モルに対し、例えば、0.1～3.0 モル、好ましくは 0.5～2.5 モル、特に好ましくは 0.9～2.1 モルの範囲から選択することができる。ソルビン酸成分の含有量が塩基性薬物 1 モルに対して 0.5～2.5 モルの範囲では経皮吸収促進効果が顕著であるが、3 モルを超えて含有するとかえって薬物の皮膚透過性が劣る場合があり好ましくない。

[0015] [塩基成分]

本発明の組成物は、さらに、塩基成分を含んでいることが好ましい。塩基成分には、有機塩基化合物、及び無機塩基成分が含まれ、いずれか一方を用いてもよく、両者を組み合わせて用いることもできる。上述のソルビン酸成分と塩基性分とを組み合わせて用いることにより、塩基性薬物の経皮吸収促進作用がさらに増大し、優秀な経皮吸収促進剤として用いることができる。

[0016] 前記有機塩基化合物には、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、トリーソプロパノールアミン、エチレンジアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン（トロメタモール）等の炭素数 2～9 のアルカノールアミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸が含まれる。

これらの中で、トリエタノールアミン、トリーソプロパノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン等の 1 分子中に水酸基を 3 つ有する有機アミンが好ましく、トリエタノールアミンが特に好ましい。有機塩基化合物は、1 種、又は 2 種以上を組み合わせて使用することができる。

[0017] 前記無機塩基成分とは、アルカリ金属、又はアルカリ土類金属を含む化合物を意味する。具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の水酸化物；安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、プロピオン酸カルシウム、フマル酸ナトリウム等のカルボン酸金属塩；乳酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム、クエン酸ナトリウム等のヒドロキシ酸金属塩；亜硫酸ナトリウム；ピロ亜硫酸ナトリウム等が例示できる。また、上述のように『ソルビン酸成分』としてソルビン酸カリウム等の

ソルビン酸金属塩を採用した場合は、ソルビン酸金属塩は、『ソルビン酸成分』であると同時に『無機塩基成分』としても機能し、含有量の算出においても、ソルビン酸金属塩は、『ソルビン酸成分』及び『無機塩基成分』の両方に加算される。無機塩基成分は、1種又は2種以上を組み合わせ使用することができる。

[0018] 活性成分としてチザニジン塩酸塩、オキシコドン塩酸塩等の塩基性薬物の塩酸塩を使用し、組成物に無機塩基成分を配合した場合には、無機塩基成分を構成する金属イオンは、『脱塩酸剤』としても作用し得る。金属イオンは塩基性薬物に付加した塩酸を補足捕捉して塩化物となり、塩基性薬物の遊離体を生成せしめる。これにより薬物の皮膚透過性が向上すると考えられる。

[0019] 有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分の含有量は、ソルビン酸1モルに対して、例えば、0.4～3.0モル、好ましくは0.5～2.5モル、更に好ましくは0.5～2.0モル、特に好ましくは0.5～1.6モルの範囲から選択することができる。

[0020] [他の経皮吸収促進剤]

本発明の組成物は、さらに、脂肪酸、アルコール、エステル化合物、アミド化合物等の、薬物及びソルビン酸を溶解し、薬物の経皮吸収を促進する作用を有する化合物を含むことが好ましい。本発明の組成物は、実質的に水を含有しない、非水系の外用剤組成物である。

[0021] 上記脂肪酸としては、レブリン酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸等の炭素数4～20の飽和又は不飽和脂肪酸（ソルビン酸を除く）を例示できる。脂肪酸は1種又は2種以上を選択して用いることができるが、少なくとも1種の不飽和脂肪酸を含むことが好ましく、オレイン酸が特に好ましい。ソルビン酸に加えて他の脂肪酸を使用する際は、ソルビン酸と他の脂肪酸との総和が、塩基成分1モルに対して、例えば、0.8～2.5モル、好ましくは0.8～2.0モルの範囲から選択することができる。上記範囲内であると、良好な皮膚透過性が達成できる。

[0022] 上記アルコールとしては、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、イソステアリルアルコール、セチルアルコール等の1価アルコール；プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジイソブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ヘキシレングリコール等の2価アルコール；グリセリン、ヘキサントリオール等の3価アルコールを例示できる。アルコールは1種又は2種以上を適宜選択して使用することができるが、通常、2種以上を組み合わせ用いる。アルコールとしては、少なくともオレイルアルコールを含んでいることが経皮吸収促進効果の点から好ましい。

[0023] 上記エステル化合物としては、セバシン酸ジエチル、ラウリン酸メチル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、炭酸プロピレン、中鎖脂肪酸トリグリセリド等を例示できる。上記アミド化合物としては、ラウリン酸ジエタノールアミドを例示することができる。

[0024] 本発明の組成物は、塩基性薬物又はその塩及びソルビン酸と、必要に応じて有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分とを、上述の脂肪酸、アルコール、エステル化合物等からなる溶媒に混合し、均一な溶液として提供され得る。

[0025] [マトリクス型貼付製剤]

本発明の組成物は、上記溶液を適宜なポリマーにより構成された粘着剤層中に分散させて、マトリクス型の貼付製剤とすることができる。ポリマーとしては、アクリル系ポリマー、ゴム系ポリマー、シリコーン系ポリマー、ビニルエーテル系ポリマー等を例示することができる。本発明においては、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエンなどのゴム系ポリマーを好適に使用できる。ゴム系ポリマーを使用する際、その含有量は、粘着剤層の総重量に対して、例えば、5～40重量%好ましくは10～30重量%の範囲から選択することができる。

[0026] 上述のマトリクス型貼付剤を調製する際は、粘着剤層中にはさらに、充填

剤を含んでいることが好ましい。充填剤を含有すると、粘着剤層の粘着特性が改善されるとともに、活性成分の放出性が向上する。充填剤の含有量は、例えば、粘着剤層の総重量に対して0.5～5重量%の範囲から選択することができる。充填剤としては、含水シリカ、フュームドシリカ、タルク、結晶セルロース、でんぷん、カルメロース、カルメロース金属塩等を挙げることができる。これらの中で、フュームドシリカを最も好適に使用することができる。フュームドシリカの市販の例としてはアエロジル（登録商標）を挙げることができる。

[0027] 粘着剤層にはさらに、粘着付与剤、軟化剤、酸化防止剤等他の添加剤を含んでいてもよい。粘着付与剤としては、例えば、ロジンエステル、水添ロジンエステル、マレイン化ロジン、脂環族飽和炭化水素樹脂、テルペン樹脂、ポリオレフィン樹脂等を挙げることができる。軟化剤としては、ナフテン系プロセスオイル；ツバキ油、ヒマシ油等の植物油；液状ポリブテン、液状イソプレンゴム等の液状ゴム；流動パラフィン等を挙げることができる。酸化防止剤としては、ジブチルヒドロキソトルエン、アスコルビン酸、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム等を例示できる。

[0028] 本発明の組成物を、上述のマトリクス型の貼付製剤とする際は、塩基性薬物の含有量は、粘着層の総重量に対して、例えば、0.5～10重量%、好ましくは1～5重量%の範囲から選択することができる。また、オレイルアルコール等の1価アルコールと、ブチレングリコール、プロピレングリコール等の2価アルコールと、グリセリン等の3価アルコールのうち少なくとも2種類のアルコールを組み合わせて用いることが好ましい。この際のアルコールの含有量は、粘着剤層の総重量に対して、例えば、15～35重量%、好ましくは20～30重量%、特に好ましくは、22～28重量%の範囲から選択することができる。

## 実施例

[0029] 以下、実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されない。

## [0030] (実施例1)

## [チザニジン及びソルビン酸を含む貼付剤の製造]

チザニジン塩酸塩、ソルビン酸、乳酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、トリエタノールアミン、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピルル、グリセリン、DiPG (ジイソプロピレングリコール)、BG (ブチレングリコール)、オレイルアルコール、没食子酸プロピル、流動パラフィンを混合して加熱(約60℃)溶解し、均一な溶液を得た。ここに、トルエンに溶解したテルペン樹脂、トルエンに溶解したスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(SIS5002)、及びアエロジルを添加して均一に混合し、薬物含有粘着剤組成物を得た。得られた薬物含有粘着剤組成物を、剥離処理を施したPETフィルム上に塗布した。ついでトルエンを除去するために80℃で10分間加熱乾燥し、チザニジン及びソルビン酸を含有する貼付剤を製造した。各成分の組成(重量%)は表1に示される通りである。

## [0031] (比較例1)

## [チザニジン及び高級脂肪酸を含み、ソルビン酸を含まない貼付剤の製造]

実施例1と同様の操作により、表1に示す組成(重量%)の貼付剤を製造した。

## [0032] (実施例2及び比較例2)

## [オキシコドンを含む貼付剤の製造]

実施例1と同様の操作により、表1に示す組成(重量%)の、オキシコドンを含む貼付剤を製造した。

## [0033] [in vitro 皮膚透過性試験]

フランツセルを用いた皮膚透過性試験により、実施例及び比較例で製造した貼付剤について、薬物の皮膚透過性を評価した。各サンプリングポイントにおける累積皮膚透過量を表1に併せて示す。なお、実施例1及び比較例1で製造したチザニジンを含む貼付剤については、ヘアレスラット腹部皮膚を、実施例2及び比較例2で製造したオキシコドンを含む貼付剤については、ブタ皮膚を用いて試験を行った。

[0034] [表1]

表1

	実1-1 Q907	比1-1 Q914	比1-2 Q910	比1-3 Q137	比1-4 Q891	実2-1 M304	実2-2 M305	比2-1 M300	比2-2 M292
チザニジン塩酸塩	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72				
オキシコドン塩酸塩						3.461	3.461	3.461	3.461
ソルビン酸	1.33					0.70	1.30		
ソルビン酸K						1.30			
レブリン酸		0.69	1.38					1.00	
イソステアリン酸					3.00				
オレイン酸				4.00	1.00	3.00	3.00	4.00	4.00
乳酸Na	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73				
安息香酸Na	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2				
水酸化K								0.55	
トリエタノールアミン	2.00	1.00	0.50	0.50	0.50				
ジイソプロパノールアミン						1.50	1.50	1.50	1.50
セバシン酸ジエチル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00				
ミリスチン酸イソプロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00				
中鎖脂肪酸トリグリセリド						10.00	10.00	10.00	10.00
炭酸プロピレン						5.00	5.00	5.00	3.00
グリセリン	5.00	5.00	5.00	10.00	5.00	4.00	4.00	3.00	5.00
ジイソプロピレングリコール	4.00	4.00	4.00						
ブチレングリコール	3.00	3.00	3.00						
オレイルアルコール	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	3.00
PEG200									7.00
ベンジルアルコール					4.00				
ピロ亜硫酸Na	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
没食子酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
アエロジル	3	3	3	3	3	3	3	3	3
流動パラフィン	10.87	12.51	12.32	11.7	12.7	16.91	17.61	17.34	17.89
テルペン樹脂	32	32	32	32	32	26	26	26	27
SIS5002	16	16	16	16	16	15	15	15	15
total	100	100	100	100	100	100	100.02	100	100
塩基/ソルビン酸	1.84					1.37	1.02		
ソルビン酸/薬物	2.00					1.75	1.36		
脂肪酸/塩基	0.54	0.39	1.01	1.20	1.20	1.25	1.88	1.05	1.20
累積皮膚透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	2hr	21.3	6.5	1.8	3.6	3.8	0.881	0.675	0.235
	4hr	80.7	28.2	10.4	11.9	15.5	10.39	11.23	4.91
	6hr	135.3	49.8	24.9	24.4	30.6			
	8hr	172.3	71.5	40.1	39.8	46.7	36.12	73.08	4.059
	10hr	192.8	87.9	55.8	56.9	62.4			
	24hr					348.5	318.2	40.22	197.2

[0035] ソルビン酸を含む実施例1-1の貼付剤は、ソルビン酸を含まず、これに替えて高級脂肪酸を含む比較例1-1～比較例1-4の貼付剤に比べ、高い皮膚透過性を示した。チザニジンに替えてオキシコドンを含む実施例2及び比較例2の貼付剤でも、チザニジンを含む貼付剤と同様に、ソルビン酸を含む本発明の貼付剤（実施例2-1及び実施例2-2）は、ソルビン酸を含まない貼付剤に比べて高い皮膚透過性を示した。

[0036] (実施例3)

[ソルビン酸及び塩基成分の至適含有量の検討]

表2に示す組成（重量％）で、貼付剤を製造した。得られた貼付剤について、ラット皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験を行った。結果を併せて表2に示す。

[0037] [表2]

表2

	実3-1	実3-2	実3-3	実3-4	実3-5	実3-6	実3-7	実3-8	実3-9	
	Q909	Q907	Q906	Q900	Q899	Q899	Q901	Q897	Q905	
チザニジン塩酸塩	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	
ソルビン酸	0.66	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	2.65	2.65	3.32	
乳酸Na	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	0.73	
安息香酸Na	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20	
トリエタノールアミン	1.50	2.00	1.50	1.00	0.50	0.00	1.00	0.50	0.00	
セバシン酸ジエチル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
ミリスチン酸イソプロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
グリセリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	
ジイソプロピレングリコール	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	
ブチレングリコール	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
オレイルアルコール	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
アエロジル	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	
ピロ亜硫酸Na	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	
没食子酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
流動パラフィン	12.04	10.87	11.37	11.87	12.37	12.87	10.55	11.05	10.88	
テルペン樹脂	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	
SIS5002	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	
total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	
塩基/ソルビン酸	3.05	1.80	1.51	1.23	0.95	0.67	0.62	0.48	0.27	
ソルビン酸/チザニジン	0.99	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	3.99	3.99	5.00	
累積皮膚透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	2hr	10.80	21.30	4.40	14.70	5.80	5.80	3.40	3.10	3.50
	4hr	35.20	80.70	29.40	53.80	33.70	33.70	25.60	24.00	20.80
	6hr	54.00	135.30	63.70	91.30	66.50	66.50	48.20	47.50	45.40
	8hr	66.70	172.30	93.00	119.30	99.40	99.40	71.90	72.50	66.90
	10hr	77.30	192.80	115.20	137.70	123.60	123.60	87.30	93.50	82.80

[0038] ソルビン酸を含有する実施例3-1～実施例3-9の貼付剤はいずれも優れた皮膚透過性を示したが、実施例3-1の貼付剤は、塩基成分に対するソルビン酸の含有量が少ないため、やや皮膚透過性が劣っていた。チザニジンに対するソルビン酸の含有量が多い実施例3-7～実施例3-9の貼付剤も、皮膚透過性がやや劣っていた。

[0039] (実施例4)

[至適塩基成分の検討]

表3に示す組成（重量％）で、ソルビン酸及び種々の塩基性分を含む貼付剤を製造した。得られた貼付剤について、ラット皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験を行った。結果を併せて表3に示す。

[0040]

[表3]

表3

	実4-1	実4-2	実4-3	実4-4	実4-5	実4-6	実4-7	実4-8
	Q916	Q949	Q950	Q162	Q161	Q163	Q899	Q946
チザニジン塩酸塩	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72
ソルビン酸	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	1.33	0.66
ソルビン酸K								0.89
乳酸Na	0.73						0.73	
安息香酸Na	0.20						0.2	
水酸化Na				0.24	0.24	0.24	0.24	0.24
トリエタノールアミン	0.50			0.25	0.50	1.00	0.50	0.50
アルギニン			1.03					
トロメタモール	0.72	0.72						
セバシン酸ジエチル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
グリセリン	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ジイソプロピレングリコール	4.00	4.00	4.00				4.00	
ブチレングリコール	3.00	3.00	3.00	4.00	4.00	4.00	3.00	4.00
オレイルアルコール	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00
アエロジル	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
ピロ亜硫酸Na	0.10	0.20	0.20	0.10	0.20	0.10	0.10	0.10
没食子酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
流動パラフィン	11.65	13.08	12.77	11.31	11.06	10.56	10.37	11.08
テルペン樹脂	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
SIS5002	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
total	100.00	100.10	100.10	95.00	95.10	95.00	98.24	95.24
塩基/ソルビン酸成分	1.45	0.50	0.50	0.65	0.79	1.07	1.45	1.29
ソルビン酸成分/チザニジン	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	1.99
8時間後累積皮膚透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	166.50	137.00	147.00	114.00	116.00	125.00	126.00	135.00

[0041] 実施例4-1～実施例4-8の貼付剤は、いずれもソルビン酸を含み、薬物に対するソルビン酸の含有比率及び、ソルビン酸に対する塩基性分の含有比率が適切であったため、優れた皮膚透過性を示した。

[0042] (実施例5)

表4に示す組成(重量%)で、貼付剤を製造した。得られた貼付剤について、ブタ皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験を行った。結果を併せて表4に示す。

[0043]

[表4]

表4

	実5-1	実5-2	実5-3	実5-4	実5-5	実5-6
	T651	T695	T697	T700	T702	T696
チザニジン塩酸塩	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72	1.72
ソルビン酸	0.66					
ソルビン酸K	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89	0.89
オレイン酸		1.50	1.50	1.50	1.50	1.50
TEA	0.5	0.5	0.4			
オレイルアルコール	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ミリスチルアルコール		3.0	3.0		3.0	3.0
グリセリン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ジイソプロピレングリコール	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
ブチレングリコール	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
中鎖脂肪酸トリグリセリド	5.0					
アエロジル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
流動パラフィン	18.08	23.24	23.34	26.74	23.74	23.74
テルペン樹脂	32.00	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00
SIS5002	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00	16.00
亜硫酸Na		0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
ピロ亜硫酸Na	0.10					
没食子酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
total	100	100	100	100	100	100
塩基／ソルビン酸成分	0.83	1.70	1.59	1.13	1.13	1.13
ソルビン酸成分／チザニジン	1.99	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
脂肪酸／塩基	1.20	1.12	1.20	1.67	1.67	1.67
累積皮膚透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	4hr	0.4	2.1	1.9	3.6	0.8
	6hr	1.6	5.8	5.7	7.0	2.7
	8hr	4.5	10.5	11.0	12.0	6.1
	22hr	84.0	51.2	54.5	68.7	57.8
	24hr	98.5	56.1	58.9	77.3	66.4

[0044] ソルビン酸成分として、ソルビン酸カリウムを用いた場合も、ソルビン酸を用いた場合と同様に高い皮膚透過性を示した。

[0045] (実施例6)

表5に示す組成(重量%)で、貼付剤を製造した。得られた貼付剤について、ブタ皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過性試験を行った。結果を併せて表5に示す。

[0046]

[表5]

表5

	実6-1	実6-2	実6-3	実6-4	比6-1	比6-2	比6-3	比6-4	
	M304	M306	M305	M307	M291	M295	M300	M303	
Oxyco.HCl・3H <sub>2</sub> O	3.461	3.461	3.461	3.461	3.461	3.461	3.461	3.461	
ソルビン酸	0.7	0.7							
ソルビン酸K	1.3	1.3	1.3	1.3					
ジイソプロパノールアミン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5		1.5	1.5	
トリエタノールアミン						2.1			
水酸化カリウム					0.55	0.56	0.55	0.55	
レブリン酸				0.8	1.0	1.0	1.0	1.5	
オレイン酸	3.0	3.0	3.0	3.0	4.0	4.0	4.0	4.0	
ミリスチン酸		5.0							
オレイルアルコール	10.0	10.0	10.0	10.0	3.0	10.0	10.0	10.0	
PEG200					5.0				
炭酸プロピレン	5.0	5.0	5.0	5.0	3.0	4.0	5.0	5.0	
グリセリン	4.0	4.0	4.0	4.0	5.0	3.0	3.0	3.0	
中鎖脂肪酸トリグリセリド	10.0		10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
セバシン酸ジエチル		5.0							
流動パラフィン	16.91	16.91	17.61	16.81	18.34	17.73	17.34	16.84	
アエロジル	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	
PX-1150N	26.0	26.0	26.0	26.0	27.0	26.0	26.0	26.0	
SIS-5002	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0	
ピロ亜硫酸ナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
亜硫酸ナトリウム									
没食子酸プロピル	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	
total	100	100	100	100	100	100	100	100	
塩基/ソルビン酸成分	1.38	1.38	2.38	2.38					
ソルビン酸/オキシコドン	1.73	1.73	1.00	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
脂肪酸/塩基	1.25	2.33	0.94	1.28	1.05	0.93	1.05	1.25	
累積皮膚透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	2hr	0.881	0.858	0.675		1.000	1.561		0.08
	4hr	10.39	6.52	11.23	3.997	11.22	14.28	0.491	6.088
	6hr	33.39	22.43	41.75	15.8	27.51	33.3	1.789	20.36
	8hr	68.12	45.37	73.08	33.5	47.66	62.07	4.059	39.98
	24hr	348.5	316.5	318.2	224.4	183.5	186.8	40.22	182.1

[0047] ソルビン酸を含む実施例6-1～実施例6-4の貼付剤は、いずれも優れた皮膚透過性を示した。

### 産業上の利用可能性

[0048] 本発明の経皮吸収組成物は、例えば、チザニジン、オキシコドン等の塩基性薬物を含む貼付剤として利用され得る。

### 請求の範囲

- [請求項1] 塩基性薬物又はその塩と、ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩とを含有する経皮吸収組成物。
- [請求項2] ソルビン酸成分の含有量が、塩基性薬物 1 モルに対して 0.5 ～ 2.5 モルである、請求項 1 に記載の経皮吸収組成物。
- [請求項3] さらに、有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分を含む、請求項 1 又は 2 に記載の経皮吸収組成物。
- [請求項4] 有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分の含有量が、ソルビン酸成分 1 モルに対して、0.4 ～ 3.0 モルである、請求項 3 に記載の経皮吸収組成物。
- [請求項5] ソルビン酸及び／又はソルビン酸金属塩と、有機塩基化合物及び／又は無機塩基成分とを含む、塩基性薬物の経皮吸収促進剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/074553

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/485(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(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)

A61K31/485, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, 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	1996-2015
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2015	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2015

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

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2013-528632 A (Merz Pharma GmbH & Co. KGAA), 11 July 2013 (11.07.2013), claim 15; paragraphs [0095] to [0097], [0105], [0106]; example 4; tables 17, 18 & WO 2011/157449 A1 claim 15; paragraphs [0097] to [0099], [00107], [00108]; example 4; tables 17, 18 & US 2013/0165522 A1 & EP 2582356 A & CN 102858321 A & KR 10-2013-0087379 A	1-5
X	CN 101143127 A (FUDAN UNIVERSITY), 19 March 2008 (19.03.2008), claims 13, 14; example 5 (Family: none)	1, 3-5

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  
06 October 2015 (06.10.15)

Date of mailing of the international search report  
13 October 2015 (13.10.15)

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/JP2015/074553

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2011/027786 A1 (Nipro Patch Co., Ltd.), 10 March 2011 (10.03.2011), claims 1 to 7; examples 10, 21; paragraphs [0035], [0043] & US 2012/0226245 A1 claims 1 to 7; examples 10, 21; paragraphs [0041], [0049] & EP 2476414 A1	1, 2 3-5
Y	WO 2001/07018 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 01 February 2001 (01.02.2001), claims 1 to 3; page 2, lines 26 to 27; page 4, lines 18 to 19; page 6, lines 10 to 11; page 7, lines 12 to 14, 17 to 20; examples 1 to 6 & US 2011/0027365 A1 claims 1 to 3; paragraphs [0005], [0015], [0019], [0023], [0024]; examples 1 to 6 & EP 1201232 A1 & CN 1372463 A	1-5
Y	JP 2007-8871 A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 18 January 2007 (18.01.2007), paragraph [0026] (Family: none)	1-5
Y	JP 2012-158521 A (Kureha Corp.), 23 August 2012 (23.08.2012), paragraph [0029] & WO 2010/119741 A1	1-5
Y	JP 61-172830 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 04 August 1986 (04.08.1986), examples 1 to 7; fig. 1 & EP 189861 A2 examples 90 to 101	3-5
Y	JP 2009-529011 A (Chongqing Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd.), 13 August 2009 (13.08.2009), paragraph [0137] & US 2009/0136549 A1 paragraph [0128] & WO 2007/101400 A1 & EP 2011488 A1 & CN 101032474 A	3-5
A	WO 2009/107479 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 03 September 2009 (03.09.2009), & US 2011/0028880 A1 & EP 2258355 A1	1-5

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））  
 Int.Cl. A61K31/485(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(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. A61K31/485, A61K9/70, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, 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 1971-2015年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2015年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2015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）  
 CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)

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 2013-528632 A (メルツ ファーマ ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ウント コンパニー コマンディト ゲゼルシャフト アウフ アクティーン) 2013. 07. 11, 請求項 15, [0095]-[0097], [0105], [0106], 実施例 4, 表 17, 18 & WO 2011/157449 A1, claim 15, [0097]-[0099], [00107], [00108], example 4, table 17, 18 & US 2013/0165522 A1 & EP 2582356 A & CN 102858321 A & KR 10-2013-0087379 A	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 06. 10. 2015	国際調査報告の発送日 13. 10. 2015
----------------------------	----------------------------

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） 高橋 樹理	4 C	4 4 9 8
	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 請求項の番号
X	CN 101143127 A (FUDAN UNIVERSITY) 2008.03.19, 請求項 13, 14, 実施例 5 (ファミリーなし)	1, 3-5
X Y	WO 2011/027786 A1 (ニプロパッチ株式会社) 2011.03.10, 請求項 1-7, 実施例 10, 21, [0035], [0043] & US 2012/0226245 A1, claims 1-7, example 10, 21, [0041], [0049] & EP 2476414 A1	1, 2 3-5
Y	WO 2001/07018 A1 (久光製薬株式会社) 2001.02.01, 請求項 1-3, 第 2 頁第 26-27 行, 第 4 頁第 18-19 行, 第 6 頁第 10-11 行, 第 7 頁第 12-14 行, 17-20 行, 実施例 1-6 & US 2011/0027365 A1, claims 1-3, [0005], [0015], [0019], [0023], [0024], examples 1-6 & EP 1201232 A1 & CN 1372463 A	1-5
Y	JP 2007-8871 A (帝國製薬株式会社) 2007.01.18, [0026] (ファミリーなし)	1-5
Y	JP 2012-158521 A (株式会社クレハ) 2012.08.23, [0029] & WO 2010/119741 A1	1-5
Y	JP 61-172830 A (昭和電工株式会社) 1986.08.04, 例 1-7, 第 1 図 & EP 189861 A2, examples 90-101	3-5
Y	JP 2009-529011 A (重▲慶▼医薬工▲業▼研究院有限責任公司) 2009.08.13, [0137] & US 2009/0136549 A1, [0128] & WO 2007/101400 A1 & EP 2011488 A1 & CN 101032474 A	3-5
A	WO 2009/107479 A1 (久光製薬株式会社) 2009.09.03 & US 2011/0028880 A1 & EP 2258355 A1	1-5