

(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
2015年6月25日(25.06.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/093503 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4174 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 25/20 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/083335
- (22) 国際出願日: 2014年12月17日(17.12.2014)
- (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 2013-261118 2013年12月18日(18.12.2013) JP
- (71) 出願人: 丸石製薬株式会社(MARUISHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5380042 大阪府大阪市鶴見区今津中二丁目4番2号 Osaka (JP). 救急薬品工業株式会社(KYUKYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1030023 東京都中央区日本橋本町四丁目2番10号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 山崎 裕洋(YAMAZAKI, Yuhiro); 〒9390351 富山県射水市戸破後宝1203番地1号 救急薬品工業株式会社研究所内 Toyama (JP). 野坂 宜宏(NOSAKA, Nobuhiro); 〒9390351 富山県射水市戸破後宝1203番地1号 救急薬品工業株式会社研究所内 Toyama (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所(THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番8号 沢の鶴人形町ビル 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, 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 2015/093503 A1

(54) Title: WATER-CONTAINING ADHESIVE PATCH

(54) 発明の名称: 含水型貼付剤

(57) Abstract: Provided is an adhesive patch that exhibits sufficiently high dexmedetomidine absorbency and little dermal irritation. The water-containing adhesive patch contains a water soluble polymer and dexmedetomidine or a salt thereof.

(57) 要約: デクスメデトミジンの吸収性が十分に高く、かつ皮膚刺激性の少ない貼付剤を提供する。デクスメデトミジン又はその塩及び水溶性高分子を含有する含水型貼付剤。

明 細 書

発明の名称：含水型貼付剤

技術分野

[0001] 本発明は、鎮静剤として有用なデクスメトミジン又はその塩を含有する貼付剤に関する。

背景技術

[0002] デクスメトミジン又はその塩は、 α_2 アドレナリン受容体のアゴニストであり、鎮静作用、鎮痛作用、交感神経抑制作用を有し、鎮静剤として用いられている。現在、日本では集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静に用いられるが、海外では広く鎮静剤、鎮痛剤として用いられている。当該デクスメトミジンの投与形態としては、静脈内投与のみが使用されている。

[0003] 一方、デクスメトミジンの投与形態としては、経皮吸収製剤の検討もされている。例えば、裏当て層／固定接着剤層／多孔性中間層／接触接着剤層／剥離ライナーで構成された非水系貼付剤（特許文献1）、リザーバー型貼付剤（特許文献2）、シクロデキストリン誘導体を用いた貼付剤（特許文献3）、及びデクスメトミジンをカルボン酸との塩として配合した貼付剤（特許文献4）が報告されている。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：特許第3043064号公報
特許文献2：特許第3011459号公報
特許文献3：特許第3734267号公報
特許文献4：特許第3483881号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] しかしながら、これら従来のデクスメトミジン含有貼付剤は、高吸収性を得るために複雑な製剤構成や放出機構を用いたり、デクスメトミジンを

特殊な塩にしている。このため、皮膚に対する刺激性やかぶれの発生等の問題が生じる可能性が高くなっていた。

従って、本発明の課題は、デクスメドミジンの吸収性が十分に高く、かつ皮膚刺激性の少ない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

[0006] そこで本発明者は、種々の基剤を用いてデクスメドミジン含有貼付剤を製造し、その経皮吸収性を検討してきたところ、全く意外にもデクスメドミジン又はその塩と水溶性高分子とを配合して水を多量含有する含水型貼付剤とすれば、デクスメドミジンの経皮吸収性に優れ、かつ皮膚刺激の少ない貼付剤が得られることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は、次の〔1〕～〔8〕を提供するものである。

[0008] 〔1〕 デクスメドミジン又はその塩及び水溶性高分子を含有する含水型貼付剤。

〔2〕 水溶性高分子の含有量が膏体中に5～25質量%であり、水の含有量が膏体中に25～70質量%である〔1〕記載の含水型貼付剤。

〔3〕 水溶性高分子が、ポリアクリル酸又はその塩とカルボキシメチルセルロース又はその塩とを含むものである〔1〕又は〔2〕記載の含水型貼付剤。

〔4〕 膏体のpHが6～7である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の含水型貼付剤。

〔5〕 さらに、多価アルコール及び脂肪酸エステル系吸収促進剤から選ばれる1種又は2種以上を含有する〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の含水型貼付剤。

〔6〕 さらに、多価アルコール、高級脂肪酸アルキルエステル、二塩基酸ジアルキルエステル及び多価アルコール脂肪酸エステルから選ばれる1種又は2種以上を含有する〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の含水型貼付剤。

〔7〕 さらに、プロピレングリコール、グリセリン、糖アルコール、ミリスチン酸イソプロピル及びモノカプリル酸プロピレングリコールから選ばれる

1種又は2種以上を含有する〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の含水型貼付剤。

〔8〕該貼付剤が鎮静剤である、〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の含水型貼付剤。

発明の効果

[0009] 本発明の貼付剤は、デクスメデトミジンの経皮吸収性に優れ、皮膚刺激性が少ないので、デクスメデトミジンの鎮静剤としての効果が長時間安定して得られる。

発明を実施するための形態

[0010] 本発明の貼付剤の有効成分は、デクスメデトミジン又はその塩である。デクスメデトミジンは、化学名 (+) - (S) - 4 - [1 - (2, 3 - ジメチルフェニル) エチル] - 1 H - イミダゾールであり、中枢性 α_2 アドレナリン受容体のアゴニストである。当該デクスメデトミジンの塩としては、酸付加塩が挙げられ、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸付加塩が好ましく、特に塩酸塩が好ましい。

[0011] デクスメデトミジン又はその塩の含有量は、経皮吸収性、皮膚刺激性、製剤安定性の点から、貼付剤の膏体中に 0.1 ~ 10 質量%、さらに 0.1 ~ 7 質量%であるのが好ましい。

[0012] 本発明の貼付剤に使用される水溶性高分子としては、ゼラチン、デンプン、カンテン等の水溶性天然高分子；カルボキシメチルセルロース又はその塩、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、メチルセルロース、エチルセルロース等の水溶性セルロース誘導体；アクリル酸デンプン等の加工デンプン；ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸部分中和物、架橋型ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、N - ビニルアセトアミド・ポリアクリル酸ナトリウム共重合体等の水溶性合成高分子等が挙げられる。このうち、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸塩、ポリアクリル酸部分中和物、架橋型ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロース又

はその塩、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が好ましい。これらの水溶性高分子は1種又は2種以上を組み合わせることができる。

[0013] これらの水溶性高分子のうち、デクスメドミジン又はその塩の経皮吸収性、皮膚刺激性及び製剤安定性の点から、ポリアクリル酸又はその塩とカルボキシメチルセルロース又はその塩とを組み合わせるのがさらに好ましい。当該ポリアクリル酸又はその塩とカルボキシメチルセルロース又はその塩のうち、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム及びカルボキシメチルセルロースナトリウムの組み合わせがさらに好ましい。ここで、ポリアクリル酸又はその塩（PA）とカルボキシメチルセルロース又はその塩（CMC）との含有質量比（PA：CMC）は、1：5～5：1が好ましく、1：3～3：1がより好ましく、1：2～2：1がさらに好ましい。また、ポリアクリル酸部分中和物（PA）とポリアクリル酸ナトリウム（PANa）とカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMCNa）とを用いる場合、それらの含有質量比（PA+PANa）：（CMCNa）は、1：5～5：1が好ましく、1：3～3：1がより好ましく、1：2～2：1がさらに好ましい。

[0014] 水溶性高分子の含有量は、経皮吸収性、皮膚刺激性、製剤安定性の点から、貼付剤の膏体中に5～25質量%、さらに5～20質量%であるのが好ましい。

[0015] 本発明の貼付剤は含水型貼付剤であり、デクスメドミジン又はその塩の経皮吸収性及び皮膚刺激性の点から、比較的多量の水を含有することが重要である。当該水の含有量は、経皮吸収性、皮膚刺激性及び製剤安定性の点から、貼付剤の膏体中25～70質量%、さらに30～60質量%、さらに30～55質量%であるのが好ましい。

[0016] 本発明の貼付剤は、デクスメドミジン又はその塩の経皮吸収性を向上させる点から、多価アルコール及び脂肪酸エステル系吸収促進剤から選ばれる1種又は2種以上を配合するのが好ましい。

[0017] 多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール（分子量1000以下）、ポリプロピレングリコール（分子量1000以下）等のグリコール類；グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン等のグリセリン類；ソルビトール、マルチトール等の糖アルコール等が挙げられる。これらの多価アルコールは1種又は2種以上を組み合わせる用いることができる。このうち、プロピレングリコール、グリセリン、糖アルコールが好ましい。特に、プロピレングリコールは、膏体中でのデクスメトミジン又はその塩の結晶化防止の点で、添加するのが好ましい。尚、後述するように製剤中でデクスメトミジン又はその塩が結晶しても、皮膚透過性に殆ど影響しないが、製剤の外観の点から結晶は無い方が好ましい。

多価アルコールの含有量は、経皮吸収性、皮膚刺激性の点から、貼付剤中の膏体に10～60質量%、さらに20～55質量%、さらに25～55質量%含有するのが好ましい。

[0018] 脂肪酸エステル系吸収促進剤としては、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ブチル等の高級脂肪酸アルキルエステル（好ましくは C_8 – C_{24} 脂肪酸 C_1 – C_6 アルキルエステル）；セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル等の二塩基脂肪酸ジアルキルエステル（好ましくは二塩基酸ジ C_1 – C_6 アルキルエステル）；モノカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸プロピレングリコール、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリル酸テトラグリセリン、ヘキサカプリル酸ソルビタン等の多価アルコール脂肪酸エステル（好ましくは多価アルコール C_8 – C_{24} 脂肪酸エステル）等が挙げられる。

このうち、高級脂肪酸アルキルエステル、多価アルコール脂肪酸エステル、二塩基脂肪酸ジアルキルエステルが好ましく、特に高級脂肪酸アルキルエステル、多価アルコール脂肪酸エステルが好ましく、さらに高い吸収促進効果に加えて所望の鎮痛レベルを維持しやすい点でミリスチン酸イソプロピル

、モノカプリル酸プロピレングリコールが好ましい。

これらの脂肪酸エステル系吸収促進剤は、添加しなくても良いが、貼付剤の膏体中に0.01～15質量%、さらに0.1～10質量%、さらに0.1～5質量%含有するのが好ましい。

[0019] これらの多価アルコール、前記吸収促進剤のうち、プロピレングリコール、グリセリン、糖アルコール、高級脂肪酸アルキルエステル及び多価アルコール脂肪酸エステルから選ばれる1種又は2種以上を組み合わせる用いるのが好ましく、プロピレングリコール、グリセリン、糖アルコール、ミリスチン酸イソプロピル及びモノカプリル酸プロピレングリコールから選ばれる1種又は2種以上を組み合わせる用いるのが好ましい。

具体的には、グリセリンと糖アルコールを組み合わせるのが好ましく、さらに、グリセリン、糖アルコール、高級脂肪酸アルキルエステルを組み合わせるのが好ましく、さらにグリセリン、糖アルコール、高級脂肪酸アルキルエステル、プロピレングリコールを組み合わせる用いるのが好ましく、さらにグリセリン、糖アルコール、高級脂肪酸アルキルエステル、多価アルコール脂肪酸エステル、プロピレングリコールを組み合わせる用いるのが好ましい。ここで糖アルコールとしては、ソルビトールが特に好ましい。また、高級脂肪酸アルキルエステルとしては、ミリスチン酸イソプロピルが特に好ましい。多価アルコール脂肪酸エステルとしては、モノカプリル酸プロピレングリコールが特に好ましい。ここで多価アルコール脂肪酸エステルを配合すると、貼付剤の長期保存安定性が向上する。

[0020] なお、本発明の貼付剤には、他の吸収促進剤を配合することもできる。その吸収促進剤としては、カプリル酸、カプリン酸、カプロン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸等 $C_8\sim C_{18}$ 脂肪酸；カプリルアルコール、デカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール等の $C_8\sim C_{18}$ 高級アルコール；ポリオキシエチレンアルキルエーテル、アルキル硫酸塩、N-メチル-2-ピロリドン等が挙げられる。

- [0021] 本発明の貼付剤には、前記成分の他、架橋剤、pH調整剤、キレート剤、界面活性剤、その他の添加剤を配合することができる。
- [0022] 架橋剤は、水溶性高分子を架橋してゲルを形成する成分であり、アルミニウム化合物が好ましい。当該アルミニウム化合物としては、水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミナマグネシウム、硫酸アルミニウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート等が挙げられる。
- 架橋剤の含有量は、経皮吸収性及び製剤安定性の点から、貼付剤の膏体中に0.001～1質量%、さらに0.01～1質量%含有するのが好ましい。
- [0023] pH調整剤としては、乳酸、酒石酸、クエン酸、酢酸及びこれらの塩等が用いられる。pH調整剤の含有量は、貼付剤の膏体中に0.001～1質量%、さらに0.01～1質量%が好ましい。デクスメトミジン又はその塩の経皮吸収性を高める上で、含水型貼付剤の膏体pHが、6～7になるようにするのが好ましい。
- [0024] キレート剤としては、エドト酸(EDTA)ナトリウム、グルコノデルタラクトン、メタリン酸ナトリウム等のポリリン酸ナトリウム等が挙げられる。キレート剤の含有量は、貼付剤の膏体中に0.001～1質量%、さらに0.01～1質量%が好ましい。
- [0025] 界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、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、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等が挙げられる。これらの界面活性剤は、添加しなくても良いが、貼付剤の膏体中に0.01～5質量%、さらに0.01～3質量%含有するのが好ましい。
- [0026] その他の添加剤としては、アクリル共重合体(メタアクリル酸・アクリル酸・n-ブチルコポリマー、アクリル酸メチル・アクリル酸2-エチルヘキシルコポリマー)、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、賦形剤(カオリン、無水

ケイ酸、酸化チタン、タルク等)、香料、着色剤、油成分(クロタミトン、ヒマシ油)等が挙げられる。

[0027] 本発明の含水型貼付剤は、通常、前記成分を含有する膏体を支持体上に塗工し、その膏体面には被覆フィルム(剥離シート)を付着させて製造される。

[0028] 支持体としては、水不透過性の支持体が好ましく、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン系フィルムに不織布をラミネートしたものが好ましい。

[0029] 被覆フィルムとしては、ポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム等のポリオレフィンフィルム及びポリエステルフィルムが用いられる。またこれらのフィルムには、シリコン剥離処理、放電コロナ処理及び、エンボス処理を施してもよい。

[0030] 膏体の塗布量は、 $40\sim 400\text{ g/m}^2$ が好ましく、 $50\sim 300\text{ g/m}^2$ がさらに好ましい。

[0031] 本発明の貼付剤のサイズは $10\sim 100\text{ cm}^2$ の大きさで、方形、円形、楕円形等の形状とするのが好ましい。

[0032] 本発明の含水型貼付剤は、貼付剤であることから一定量のデクスメドミジン又はその塩を、貼付等の際に、手を汚すことなく簡便に投与することができる。さらに、デクスメドミジン又はその塩の有効量を含有し、皮膚刺激性が少なく、経皮吸収性が良好なので、静脈内投与を行わなくても、1日1~3回貼りなおすことによって、連日持続的な効果が期待でき、所望の鎮静レベルに早く到達し、安定した鎮静作用を得ることができる。

尚、安定した鎮静作用は、RASS(Richmond Agitation-Sedation Scale)に準じて評価するとき、スコア0~2の鎮静レベルを得ることが出来ることをいう。

安定した鎮静効果を速やかに得るために、本発明の含水型貼付剤の経皮吸収速度は、ヘアレスマウス腹部摘出皮膚を用いて評価するとき、デクスメドミジン塩酸塩の皮膚透過速度が $3.40\text{ }\mu\text{g/cm}^2/\text{hr}$ 以上、さらに4

、 $45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上であるのが好ましい。また、ヒトでの経皮吸収速度は $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ 以上であるのが好ましい。

実施例

[0033] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0034] 実施例 1 ~ 10

表 1 ~ 表 3 の処方に従い、含水型貼付剤を製造した。

[0035] [表1]

成分名	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
デクスメトミジン塩酸塩	1.00	1.00	1.00	1.00
プロピレングリコール		3.00	6.00	10.00
濃グリセリン	36.00	33.00	30.00	26.00
D-ソルビトール液	5.00	5.00	5.00	5.00
ゼラチン	3.00	3.00	3.00	3.00
ポリアクリル酸部分中和物	2.50	2.50	2.50	2.50
ポリアクリル酸ナトリウム	2.50	2.50	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00	5.00	5.00
ジヒドロキシアルミニウムアミナセート	0.50	0.50	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10	0.10	0.10
精製水	44.20	44.20	44.20	44.20
合計 (質量部)	100.00	100.00	100.00	100.00

[0036]

[表2]

成分名	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
デクスメトミジン塩酸塩	1.00	1.00	1.00	1.00
プロピレングリコール				6.00
濃グリセリン	36.00	36.00	36.00	30.00
D-ソルビトール液	5.00	5.00	5.00	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	0.30	0.50	1.00	0.50
ゼラチン	3.00	3.00	3.00	3.00
ポリアクリル酸部分中和物	2.50	2.50	2.50	2.50
ポリアクリル酸ナトリウム	2.50	2.50	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00	5.00	5.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.50	0.50	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10	0.10	0.10
ポリソルベート 80	0.50	0.50	0.50	0.50
精製水	43.40	43.20	42.70	43.20
合計 (質量部)	100.00	100.00	100.00	100.00

[0037] [表3]

成分名	実施例 9	実施例 10
デクスメトミジン塩酸塩	1.00	1.00
プロピレングリコール		6.00
濃グリセリン	35.50	29.50
D-ソルビトール液	5.00	5.00
ミリスチン酸イソプロピル	0.50	0.50
モノカプリル酸プロピレングリコール	0.50	0.50
ゼラチン	3.00	3.00
ポリアクリル酸部分中和物	2.50	2.50
ポリアクリル酸ナトリウム	2.50	2.50
CMC-Na	5.00	5.00
ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート	0.50	0.50
酒石酸	0.20	0.20
EDTA-2Na	0.10	0.10
ポリソルベート 80	0.50	0.50
精製水	43.20	43.20
合計 (質量部)	100.00	100.00

[0038] (1) 精製水にゼラチン、酒石酸、エデト酸ナトリウム及びデクスメトミ

ジン塩酸塩を加え溶解した。この液に、別に、多価アルコールにポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート及び必要に応じミリスチン酸イソプロピル、ポリソルベート80、モノカプリル酸プロピレングリコールを加えて分散したものを加え、攪拌し膏体を製した。

(2) 膏体を支持体上に、膏体の塗布量が 160 g/m^2 となるように展延し、さらに粘着面をシリコン剥離処理したポリエステルフィルムで覆った後、所定の大きさに裁断し、デクスメドミジンの含水型貼付剤を得た。

(3) 支持体にはポリエステルフィルムにポリエステル不織布を積層したものをを用いた。

[0039] 試験例1 <皮膚透過試験>

試験方法

ヘアレスマウス（7週齢、オス）の腹部摘出皮膚を、ウォータージャケット付き横型拡散セルに装着した。角質層側には所定の貼付剤を適用し、レシーバー側にはpH6.8のリン酸緩衝液2.5mLを適用した。ウォータージャケットには32℃の温水を循環させ一定温度に保った。レシーバー側溶液を、攪拌子で攪拌しながら経時的にレシーバー側の液0.5mLを採取し試料溶液とした。尚、レシーバー液採取後直ちに、新しいリン酸緩衝液0.5mL補液をした。試料溶液中のデクスメドミジン塩酸塩の量は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で定量し、製剤からレシーバー側へのデクスメドミジン塩酸塩の累積透過量を求めた。また、デクスメドミジン塩酸塩の累積透過量の経時変化から、試験開始後6～9時間目のデクスメドミジン塩酸塩の透過速度を計算した。結果を表4～表6に示す。

さらに、表4～表6には、各製剤のpHを記載した。製剤のpHは膏体1質量部を精製水9質量部に加温溶解し、溶解液が20～25℃になった後pHメーターを用いて測定した。

[0040]

[表4]

デクスメドトミジン塩酸塩の累積透過量と透過速度

累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
3 時間目	2.95	2.47	4.07	4.77
6 時間目	12.35	10.38	15.72	16.65
9 時間目	24.46	20.08	29.92	30.88
透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	4.04	3.47	4.74	4.74
製剤 pH	6.6	6.5	6.6	6.5

[0041] [表5]

デクスメドトミジン塩酸塩の累積透過量と透過速度

累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8
3 時間目	4.73	8.80	6.87	6.97
6 時間目	16.92	28.77	24.99	24.49
9 時間目	33.93	53.44	48.74	43.34
透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	5.67	8.22	7.91	6.28
製剤 pH	6.6	6.7	6.6	6.6

[0042] [表6]

デクスメドトミジン塩酸塩の累積透過量と透過速度

累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	実施例 9	実施例 10
3 時間目	6.38	11.81
6 時間目	18.13	34.83
9 時間目	33.44	55.86
透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	5.11	7.01
製剤 pH	6.6	6.7

[0043] 表4～表6の結果より、デクスメドトミジン又はその塩は、水溶性高分子を配合し、かつ水分量の多い含水型貼付剤とすることにより、経皮吸収性が良好になることが判明した。また、多価アルコール（プロピレングリコール、グリセリン、ソルビトール）又は／及び高級脂肪酸アルキルエステル（ミリスチン酸イソプロピル）を配合することにより、経皮吸収性が向上することも判明した。なお、上記実施例1～10の貼付剤は、皮膚刺激性がなく、安定であることも確認した。

[0044] 試験例 2 (皮膚透過速度及び長期安定性)

実施例 1、6、8、9 及び 10 の含水型貼付剤を製造し、長期保存安定性 (結晶の析出の有無及びデクスメトミジン塩酸塩の安定性) を評価した。また、実施例 1 の含水型貼付剤については、試験例 1 と同様にして長期保存後の皮膚透過試験も行った。

[0045] (結晶の確認方法)

製剤 (10 cm²) をアルミ袋に包装し、室温で 8 ヶ月保管した後の、製剤中のデクスメトミジン塩酸塩の結晶の有無を目視確認し、下記のスコアにしたがって評価する。

[0046] [表7]

スコア	判定基準
AA	・結晶が無い。
A	・極めて小さい結晶 (直径 1 mm 程度) が 1 ~ 3 個有る。
B	・結晶が全体にある。

[0047] (デクスメトミジン塩酸塩の安定性試験)

製剤 1 枚 (10 cm²、デクスメトミジン塩酸塩として 160 mg) をアルミ袋に包装し、60℃で 3 週間保管した。保管後の製剤中のデクスメトミジン塩酸塩をメタノールで加熱還流抽出した。抽出液中のデクスメトミジン塩酸塩の量を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で定量し、イニシャル値に対する、保管後のデクスメトミジン塩酸塩の残存率 (%) を求めた。

[0048] [表8]

多価アルコール脂肪酸エステル安定性向上効果

	実施例 1	実施例 6	実施例 8	実施例 9	実施例 10
結晶の有無	B	B	AA	A	AA
残存率 (%)	88.1	92.9	94.3	94.8	96.2

[0049]

[表9]

デクスメトミジン塩酸塩の結晶化の皮膚透過性に対する影響

累積透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	実施例 1	
	イニシャル	室温 8 M
3 時間目	2.95	4.81
6 時間目	12.35	15.51
9 時間目	24.46	26.98
透過速度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$)	4.04	3.82
結晶の有無	AA	B

[0050] 表 8 より、多価アルコール脂肪酸エステルも添加することにより長期間保存しても結晶の析出がなく、安定性が向上することがわかる。また、表 9 より、長期保存により結晶が析出した貼付剤であっても、デクスメトミジン塩酸塩の皮膚透過速度にはほとんど影響しないことがわかる。但し、製剤の外観上、結晶の析出は無い方が好ましい。

請求の範囲

- [請求項1] デクスメトミジン又はその塩及び水溶性高分子を含有する含水型貼付剤。
- [請求項2] 水溶性高分子の含有量が膏体中に5～25質量%であり、水の含有量が膏体中に25～70質量%である請求項1記載の含水型貼付剤。
- [請求項3] 水溶性高分子が、ポリアクリル酸又はその塩とカルボキシメチルセルロース又はその塩とを含むものである請求項1又は2記載の含水型貼付剤。
- [請求項4] 膏体のpHが6～7である、請求項1～3のいずれか1項に記載の含水型貼付剤。
- [請求項5] さらに、多価アルコール及び脂肪酸エステル系吸収促進剤から選ばれる1種又は2種以上を含有する請求項1～4のいずれか1項に記載の含水型貼付剤。
- [請求項6] さらに、多価アルコール、高級脂肪酸アルキルエステル、二塩基酸ジアルキルエステル及び多価アルコール脂肪酸エステルから選ばれる1種又は2種以上を含有する請求項1～4のいずれか1項に記載の含水型貼付剤。
- [請求項7] さらに、プロピレングリコール、グリセリン、糖アルコール、ミリスチン酸イソプロピル及びモノカプリル酸プロピレングリコールから選ばれる1種又は2種以上を含有する請求項1～4のいずれか1項に記載の含水型貼付剤。
- [請求項8] 該貼付剤が鎮静剤である、請求項1～7のいずれか1項に記載の含水型貼付剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/083335

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/4174(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i,
A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P25/04(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)
A61K9/00-9/72, A61K31/00-31/327, A61K47/00-47/48, A61P1/00-43/00

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/REGISTRY (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.
Y	JP 5-503916 A (Cygnus Therapeutic Systems), 24 June 1993 (24.06.1993), claim 1; page 3, lower left column, line 24 to upper right column, line 2; page 3, lower right column, lines 19 to 21 & US 5124157 A & US 5217718 A & EP 413487 A1 & WO 1991/002505 A1	1-8
Y	JP 4-1127 A (Nitto Denko Corp.), 06 January 1992 (06.01.1992), claim 1 & US 5176916 A & EP 452837 A2	1-8

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 05 March 2015 (05.03.15)	Date of mailing of the international search report 31 March 2015 (31.03.15)
---	--

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/JP2014/083335

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 60-163811 A (Watanabe Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha), 26 August 1985 (26.08.1985), claim 1; examples (Family: none)	1-8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/083335

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4174(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/38(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P25/20(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K9/00-9/72, A61K31/00-31/327, A61K47/00-47/48, A61P1/00-43/00

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/REGISTRY(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
Y	JP 5-503916 A (シグナス セラピューティック システムズ) 1993.06.24, 請求項1、第3頁左下欄第24行~右上欄第2行、 第3頁右下欄第19-21行 & US 5124157 A & US 5217718 A & EP 413487 A1 & WO 1991/002505 A1	1-8
Y	JP 4-1127 A (日東電工株式会社) 1992.01.06, 請求項1 & US 5176916 A & EP 452837 A2	1-8

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日
05.03.2015

国際調査報告の発送日
31.03.2015

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)	4C	5801
澤田 浩平		
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
Y	JP 60-163811 A (渡辺薬品工業株式会社) 1985. 08. 26, 請求項 1、 実施例 (ファミリーなし)	1-8