



- (51) 国際特許分類:  
*A61K 45/00* (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)  
*A61K 9/06* (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)  
*A61K 9/107* (2006.01) *A61K 31/55* (2006.01)  
*A61K 9/70* (2006.01) *A61K 47/14* (2006.01)  
*A61K 31/135* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2006/302042
- (22) 国際出願日: 2006 年 2 月 7 日 (07.02.2006)
- (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2005-034364 2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 学校法人  
日本大学 (NIHON UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1028275  
東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および  
 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古石 誉之 (FU-  
RUIISHI, Takayuki) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田  
区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内  
Tokyo (JP). 伴野 和夫 (TOMONO, Kazuo) [JP/JP]; 〒  
1028275 東京都千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学  
校法人日本大学内 Tokyo (JP). 鈴木 豊史 (SUZUKI,  
Toyofumi) [JP/JP]; 〒1028275 東京都千代田区九段南  
四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大学内 Tokyo (JP). 深  
水 啓朗 (FUKAMI, Toshiro) [JP/JP]; 〒1028275 東京都  
千代田区九段南四丁目 8 番 2 4 号 学校法人日本大  
学内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 稲葉 良幸, 外 (INABA, Yoshiyuki et al.); 〒  
1066123 東京都港区六本木 6-10-1 六本木ヒル  
ズ森タワー 23 階 TMI 総合法律事務所 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,

/ 続葉有 /

(54) Title: MEDICINAL COMPOSITION FOR TRANSDERMAL ABSORPTION CONTAINING OPIPID RECEPTOR ANTAGONIST, METHOD OF PRODUCING THE SAME AND METHOD OF PROMOTING THE TRANSDERMAL ABSORPTION OF THE ANTAGONIST

(54) 発明の名称: オピオイドレセプター拮抗剤を含有する経皮吸収用医薬組成物およびその製造方法、並びに前記拮抗剤の経皮吸収促進方法

AA	BB	CC	DD
サンプル	透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	立ち上がり時間 (hr)	累積透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
EE コントロール	14.4	3.2	290.2
FF 参考例 1	13.4	2.9	284.0
GG 参考例 2	14.4	1.9	263.8
HH 参考例 3	14.8	3.1	306.3
II 参考例 4	0.0	$\infty$	140.4
JJ 参考例 5	16.8	2.9	348.8
KK 参考例 6	19.3	1.7	404.9
LL 参考例 7	16.6	1.4	376.2
MM 参考例 8	7.5	1.4	163.0
NN 参考例 9	11.3	1.9	263.8
OO 参考例 10	10.8	1.6	203.5
PP 実施例 1	58.0	0.8	640.6
QQ 実施例 2	52.6	2.8	479.7
RR 実施例 3	27.2	2.2	405.6
SS 比較例	19.3	4.4	378.3

AA SAMPLE  
 BB PENETRATION SPEED ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )  
 CC RISING TIME (hr)  
 DD CUMULATIVE PENETRATION DOSE ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )  
 EE CONTROL  
 FF REFERENTIAL EXAMPLE 1  
 GG REFERENTIAL EXAMPLE 2  
 HH REFERENTIAL EXAMPLE 3  
 II REFERENTIAL EXAMPLE 4  
 JJ REFERENTIAL EXAMPLE 5  
 KK REFERENTIAL EXAMPLE 6  
 LL REFERENTIAL EXAMPLE 7  
 MM REFERENTIAL EXAMPLE 8  
 NN REFERENTIAL EXAMPLE 9  
 OO REFERENTIAL EXAMPLE 10  
 PP EXAMPLE 1  
 QQ EXAMPLE 2  
 RR EXAMPLE 3  
 SS COMPARATIVE EXAMPLE

(57) Abstract: It is intended to provide a medicinal composition for the efficient transdermal absorption of an opioid receptor antagonist typified by pentazocine having an analgesic effect, etc. Namely, a medicinal composition for transdermal absorption which contains an opioid receptor antagonist, a fatty acid ester and a glycerol fatty acid ester or a sorbitan fatty acid ester. More specifically speaking, the above-described fatty acid ester is a fatty acid ester prepared from a fatty acid having from 6 to 22 carbon atoms with an alcohol having from 1 to 12 carbon atoms, more preferably isopropyl myristate. The above-described glycerol fatty acid ester or sorbitan fatty acid ester is selected from the group consisting of glycerol caprylate, glycerol caprate, sorbitan caprate and glycerol laurate. It is adequate that this medicinal composition for transdermal absorption is in a dosage form selected from the group consisting of a patch, a tape, a cream, a lotion, an ointment and a gel.

(57) 要約: 本発明は、鎮痛作用を有するペンタゾシン等に代表されるオピオイドレセプター拮抗剤の効率的な経皮吸収用医薬組成物を提供する。本発明によれば、オピオイドレセプター拮抗剤と、脂肪酸エステルと、グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルと、を含む経皮吸収用医薬組成物が提供される。具体的には、前記脂肪酸エステルは、炭素数 6~22 の脂肪酸と炭素数 1~12 のアルコールからなる脂肪酸エステルであり、より好ましくは、ミリスチン酸イソプロピルである。また、前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、カプリル酸グリセリン、カプリン酸グリセリン、カプリン酸ソルビタンおよびラウリン酸グリセリンからなる群から選択される。本発明に係る経皮吸収用医薬組成物は、貼付剤、テープ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤およびゲル剤からなる群から選択される剤形が適する。





BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

オピオイドレセプター拮抗剤を含有する経皮吸収用医薬組成物およびその製造方法、並びに前記拮抗剤の経皮吸収促進方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、オピオイドレセプター拮抗剤を含有する経皮吸収用医薬組成物に係り、より詳細には、ペンタゾシン等と、経皮吸収促進剤として、特定の脂肪酸エステルおよびグリセリン脂肪酸エステル等を含有する経皮吸収用医薬組成物およびその製造方法等に関する。

### 背景技術

[0002] 従来から、ペンタゾシンに代表されるオピオイドレセプター拮抗剤は鎮痛剤として知られており、経口剤、注射剤、坐薬等の剤形で患者に投与されている。しかしながら、かかる経口剤には薬効が長時間持続しないという欠点があり、かかる注射剤には投与そのものが患者に苦痛を与えるという欠点がある。一方、坐薬は、経口剤および注射剤が有する上記欠点を改善するものの、その改善効果は十分ではなく、坐薬の投与経路に起因する患者の不快感が大きいという欠点が指摘されている。

[0003] 近年、上記欠点の解消を目的として、上記薬剤類を経皮吸収させる研究が種々行われている。しかし、薬剤を経皮的に投与する場合には、皮膚表面の角質層が薬剤吸収に対するバリアー機能を有するため、薬剤の透過性が低いという基本的な問題がある。そのため、薬剤を効果的に経皮吸収させるため、何らかの方法で薬剤の経皮吸収性を促進させることが不可欠である。この問題を解決するため、たとえば、ペンタゾシン等の薬剤の鎮痛作用を有する化合物を長期間均一に供給することができる経皮吸収貼付剤が提案されている(たとえば、特開平7-10754号公報参照)。特許文献1では、前記薬剤と、オキシエチレン鎖数6~12のポリオキシエチレンラウリルエーテル、炭素数2~8の、ヒドロキシカルボン酸およびジカルボン酸低級アルコールからなる群から選択される一種以上の経皮吸収促進剤と、粘着剤と、を含む粘着剤層を積層した経皮吸収貼付剤が開示されている。

### 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0004] しかしながら、前記経皮吸収貼付剤では、貼付剤に占める薬物濃度が非常に高いため、製剤の成形性が乏しくなる可能性があり、実用上、薬物の経皮吸収性が十分ではないという問題点が指摘されている。
- [0005] 他方で、鎮痛作用を有するオピオイドレセプター拮抗剤は、術後の疼痛管理や、がん疼痛の抑制に利用されているが、注射剤および経口剤で血中半減期が短く、頻回投与が必要となり、患者の利便性に劣る点も指摘されている。
- [0006] そこで、前述の欠点を解消した治療を実現するため、鎮痛作用を有するペンタゾシン等に代表されるオピオイドレセプター拮抗剤の効率的な経皮吸収用医薬組成物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

- [0007] 本発明は、上記事情に鑑みなされたものであり、本発明者らが経皮吸収促進剤を鋭意検討したところ、オピオイドレセプター拮抗剤の経皮吸収は、特定の脂肪酸エステルとグリセリン脂肪酸エステル等とを組み合わせることで、顕著に改善されるという知見を得て、本発明を完成するに至った。
- [0008] すなわち、本発明の第一の態様では、
- [1] オピオイドレセプター拮抗剤と、脂肪酸エステルと、グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルと、を含む経皮吸収用医薬組成物、
  - [2] 前記オピオイドレセプター拮抗剤は、ペンタゾシン、臭化水素酸エプタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸トラマドールおよび酒石酸ブトルファノールからなる群から選択される、[1]に記載の経皮吸収用医薬組成物、
  - [3] 前記脂肪酸エステルは、炭素数6～22の脂肪酸と炭素数1～12のアルコールからなる脂肪酸エステルである、[1]または[2]に記載の経皮吸収用医薬組成物、
  - [4] 前記脂肪酸エステルは、ミスチン酸イソプロピルである、[1]ないし[3]のうち何れかに記載の経皮吸収用医薬組成物、
  - [5] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、 $C_5 \sim C_{25}$ の中鎖グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルである、[1]ないし[4]のうち何れかに記載の経皮吸収用医薬組成物、

[6] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、カプリル酸グリセリン、カプリン酸グリセリン、カプリン酸ソルビタンおよびラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、[1]ないし[5]のうち何れかーに記載の経皮吸収用医薬組成物、

[7] 前記グリセリン脂肪酸エステルは、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンおよびモノラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、[1]ないし[6]のうち何れかーに記載の経皮吸収用医薬組成物、

[8] 前記組成物は、貼付剤、テープ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤およびゲル剤からなる群から選択される剤形に適する、[1]ないし[7]のうち何れかーに記載の経皮吸収用医薬組成物等、

を提供する。

[0009] また、本発明の第二の態様では、

[9] オピオイドレセプター拮抗剤を含む経皮吸収用医薬組成物の製造方法であって、

前記オピオイドレセプター拮抗剤に、脂肪酸エステルおよびグリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルを添加する工程を含む、製造方法、

[10] 前記オピオイドレセプター拮抗剤は、ペンタゾシン、臭化水素酸エブタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸トラマドールおよび酒石酸ブトルファノールからなる群から選択される、[9]に記載の製造方法、

[11] 前記脂肪酸エステルは、炭素数6～22の脂肪酸と炭素数1～12のアルコールからなる脂肪酸エステルである、[9]または[10]に記載の製造方法、

[12] 前記脂肪酸エステルは、ミリスチン酸イソプロピルである、[9]ないし[11]のうち何れかーに記載の製造方法、

[13] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、 $C_5 \sim C_{25}$  の中鎖グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルである、[9]ないし[12]のうち何れかーに記載の製造方法、

[14] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、カプリル酸グリセリン、カプリン酸グリセリン、カプリン酸ソルビタンおよびラウリン酸グリセリンから

なる群から選択される、[9]ないし[13]のうち何れかに記載の製造方法、

[15] 前記グリセリン脂肪酸エステルは、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンおよびモノラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、[9]ないし[14]のうち何れかに記載の製造方法、

[16] 前記組成物は、貼付剤、テープ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤およびゲル剤からなる群から選択される剤形に適する、[9]ないし[15]のうち何れかに記載の製造方法等、

を提供する。

[0010] さらに、第三の態様では、本発明は、

[17] オピオイドレセプター拮抗剤の経皮吸収の促進方法であって、

前記オピオイドレセプター拮抗剤とともに、脂肪酸エステルおよびグリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルを併存させる工程を含む、促進方法、

[18] 前記オピオイドレセプター拮抗剤は、ペンタゾシン、臭化水素酸エプタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸トラマドールおよび酒石酸ブトルファノールからなる群から選択される、[17]に記載の促進方法、

[19] 前記脂肪酸エステルは、炭素数6～22の脂肪酸と炭素数1～12のアルコールからなる脂肪酸エステルである、[17]または[18]に記載の促進方法、

[20] 前記脂肪酸エステルは、ミリスチン酸イソプロピルである、[17]ないし[19]のうち何れかに記載の促進方法、

[21] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、 $C_5 \sim C_{25}$ の中鎖グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルである、[17]ないし[20]のうち何れかに記載の促進方法、

[22] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、カプリル酸グリセリン、カプリン酸グリセリン、カプリン酸ソルビタンおよびラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、[17]ないし[21]のうち何れかに記載の促進方法、

[23] 前記グリセリン脂肪酸エステルは、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンおよびモノラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、[17]ないし[22]のうち何れかに記載の促進方法、

[24] 前記組成物は、貼付剤、テープ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤およびゲル剤からなる群から選択される剤形に適する、[17]ないし[23]のうち何れかーに記載の促進方法等、  
を提供する。

### 発明の効果

- [0011] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物によれば、ペンタゾシンの皮膚吸収性が顕著に改善され、長時間にわたり十分な量のペンタゾシンを皮膚透過させることができ、より高い鎮痛効果が実現される。

### 発明を実施するための最良の形態

- [0012] 以下の実施形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施することができる。
- [0013] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物は、ペンタゾシンに代表されるオピオイドレセプター拮抗剤と、脂肪酸エステルおよび脂肪酸グリセリンエステルからなる経皮吸収促進剤と、を含む。本発明で利用するオピオイドレセプター拮抗剤の具体例としては、以下のものに限定されるわけではないが、ペンタゾシン、臭化水素酸エプタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸トラマドールおよび酒石酸ブトルファノール等が挙げられる。
- [0014] 本発明で利用する経皮吸収促進剤を構成する脂肪酸エステルの具体例としては、以下のものに限定されるわけではないが、炭素数6～22の脂肪酸と、炭素数1～12のアルコールからなる脂肪酸エステル等が挙げられる。炭素数6～22の脂肪酸の具体例としては、カプロン酸、エナント酸、カプリル酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等のモノカルボン酸やアジピン酸、セバシン酸等のジカルボン酸等が挙げられる。一方、炭素数1～12までのアルコールの具体例としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール、ヘキサノール、オクタノール等が挙げられる。したがって、脂肪酸エステルの具体例としては、アジピン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロ

ピル、ステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、パルチミン酸オクチル、オレイン酸エチル等が挙げられ、なかでも、ミリスチン酸イソプロピルが好ましい。これらの脂肪酸エステルを単独あるいは2種以上を混合して用いてもよい。

[0015] 本発明で利用する経皮吸収促進剤を構成するグリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルの具体例としては、以下のものに限定されるわけではないが、 $C_5 \sim C_{25}$ の中鎖脂肪酸グリセリンエステルまたはソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。より具体的には、カプリル酸グリセリン、カプリン酸グリセリン、ラウリン酸グリセリン、パルミチン酸グリセリン、オレイン酸グリセリン、ステアリン酸グリセリン、ジカプリル酸グリセリン、トリカプリル酸グリセリン、ジ・トリカプリル酸グリセリン、カプリン酸ソルビタン等が挙げられる。より好ましくは、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンおよびモノラウリン酸グリセリンが挙げられる。これらのグリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルを単独あるいは2種以上を混合して用いてもよい。

[0016] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物のオピオイドレセプター拮抗剤の配合量は、後述する剤形などによって異なるが、組成物の全重量に対して、0.01～10重量%であり、好ましくは、0.05～5.0重量%であり、より好ましくは0.1～3.0重量%である。

[0017] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の脂肪酸エステルおよびグリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルの配合量は、後述する剤形によって異なるが、組成物の全重量に対して、0.1～40重量%であることが好ましい。0.1重量%よりも少なくなると、薬剤の経皮吸収促進効果が低下し、一方で、40重量%よりも多くなると、組成物中での相溶性が悪化する。

[0018] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の剤形は、特に限定されず、薬剤を皮膚から吸収させる種々の剤形とすることができる。かかる剤形の具体例としては、貼付剤、テープ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤およびゲル剤等が挙げられる。

[0019] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物は、常法により、前記医薬組成物を構成する各成分に、製造する剤形に必要な成分、すなわち、基剤、補助剤、添加剤などを必要に応じて組み合わせることにより製造することができる。なお、本発明に係る医薬組



成物は、各構成成分を任意に添加し、混合して調製することができる。

- [0020] 本発明に係る医薬組成物が適用される貼付剤は、支持体と、薬物を放出しうる感圧接着性を有する膏体層、膏体層を保護する剥離フィルムから構成される。膏体層には、本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の各成分が配合され、さらに、貼付剤用基剤も配合される。貼付剤用基剤は粘着成分を含む、かかる成分として、天然または合成ゴム、高吸水性高分子、親水性高分子等が挙げられる。
- [0021] 本発明に係る医薬組成物が適用されるテープ剤は、本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の各成分を粘着剤に混合して得られる膏体を、柔軟な支持体上に塗布することにより製造することができる。本発明で用いる粘着剤の具体例としては、以下のものに限定されるわけではないが、アクリル酸エステル系、ゴム系、シリコン系の接着剤等が挙げられる。
- [0022] 本発明に係る医薬組成物が適用されるクリーム剤は、本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の各成分に、パルミチン酸エステル等の高級脂肪酸エステル、流動パラフィン等の炭化水素類、精製水、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類等の乳化剤等を含有せしめて製造することができる。なお、液剤の場合には、上記各成分に、液状高級脂肪酸、植物油等を含有させて製造することができる。
- [0023] 本発明に係る医薬組成物が適用されるローション剤は、本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の各成分を、エチルアルコール等の低級アルコールおよび/または精製水に溶解、乳化または懸濁させて製造することができる。
- [0024] 本発明に係る医薬組成物が適用される軟膏剤は、本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の各成分のほか、ワセリン、マクロゴール等の軟膏基剤、パラフィン、軽質無水ケイ酸、界面活性剤等の補助剤、ジブチルヒドロキシトルエン等の安定化剤、および必要に応じてpH調製剤等を含有せしめて製造することができる。
- [0025] 本発明に係る医薬組成物が適用されるゲル剤は、本発明に係る経皮吸収用医薬組成物の各成分のほか、エチルアルコール等の低級アルコール、精製水、カルボキシビニル重合体、エチルセルロース等のゲル化剤、トリエタノールアミン等の中和剤等を含有せしめて製造することができる。

実施例

[0026] 以下に示す本発明の実施例及び比較例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらは例示的なものであり、本発明は以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例に様々な変更を加えて本発明を実施することができ、かかる変更は本願特許請求の範囲に包含される。

[0027] (試験方法)

ヘアレスマウス(5～10週齢)を、エーテル麻酔後、直ちに背部皮膚を剥離し、皮下脂肪を除去して皮膚片を得た。得られた皮膚は、Franz型拡散セル(Hanson Research社製Vertical Diffusion Cell)に装着した。

ドナー相には、ペンタゾシン(以下、単に「PTZ」と略する。)5mgを、後述する参考例、実施例および比較例の記載の化合物を経皮吸収促進剤として利用し、コントロールの場合を除き、溶液系経皮吸収促進剤の場合には50  $\mu$ Lを、固形系経皮吸収促進剤の場合には50mgを、ミリスチン酸イソプロピル(以下、単に「IPM」と略する。)440  $\mu$ Lに溶解させた。この溶液(懸濁液)200  $\mu$ Lを前記セルに添加したものを使用し(添加面積2.3cm<sup>2</sup>)、PTZの透過速度等の実験に供した。

一方、レセプター相には、あらかじめ、32℃に加温した等張リン酸緩衝液(PBS, pH 7.4)を充填し、経時的にセル中レセプター相のPBSを0.5mL採取し、それらを測定試料とした。また、採取後PBSを0.5mL補充した。測定試料は、以下の条件にて、高速液体クロマトグラフィーで定量を行った。

(条件)

検出器:紫外吸光度計(測定波長:278nm)

カラム:SHISEIDO CAPCELL PAK C18-MG

移動相:50mM リン酸溶液:アセトニトリル=77:23

流量:毎分1.0mL

注入量:10  $\mu$ L

標準溶液:PTZ濃度0.1mg/mLとしたPBS/メタノール混液

[0028] コントロール

コントロール実験では、経皮吸収促進剤として、IPMのみを使用した。具体的には、ドナー相の調製は、5mgのPTZを、490  $\mu$ LのIPMにのみ溶解させる以外は、前記試験

方法に記載したドナー相の調製と同様に行った。

#### 参考例1

経皮吸収促進剤として、IPMとクエン酸を用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例2

経皮吸収促進剤として、IPMとN-メチルー2-ピロリドンを用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例3

経皮吸収促進剤として、IPMと1-メントールを用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例4

経皮吸収促進剤として、IPMと乳酸を用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例5

経皮吸収促進剤として、IPMと尿素を用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例6

経皮吸収促進剤として、IPMとプロピレングリコールを用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例7

経皮吸収促進剤として、IPMとエタノールを用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例8

経皮吸収促進剤として、IPMと1-オクタデカノールを用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例9

経皮吸収促進剤として、IPMとポリオキシエチオレンラウリルエーテルを用いて、ドナー相を調製した。

#### 参考例10

経皮吸収促進剤として、IPMとヒアルロン酸ナトリウムを用いて、ドナー相を調製した。

#### 実施例1

経皮吸収促進剤として、IPMとモノカプリル酸グリセリンを用いて、ドナー相を調製した。

## 実施例2

経皮吸収促進剤として、IPMとモノカプリル酸グリセリンを用いて、ドナー相を調製した。

## 実施例3

経皮吸収促進剤として、IPMとモノラウリル酸グリセリンを用いて、ドナー相を調製した。

## 比較例

経皮吸収促進剤として、ポリエチレンラウリルエーテルと乳酸を用いて、ドナー相を調製した(特開平7-10754号の実施例1ないし15に記載の経皮吸収促進剤)

[0029] 図1は、ペンタゾシンの経皮吸収を促進させる各種化合物における、透過速度、立ち上がり時間および累積透過量の結果を示す。なお、図1に示す累積透過量は、単位面積当たりの、測定24時間後までの総ペンタゾシンの透過量を示す。図1に示す結果から、IPMと、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリル酸グリセリンおよびモノラウリル酸グリセリンからなる群から選択される化合物は、ペンタゾシンの経皮吸収を顕著に向上させることが判明した。特に、比較例の結果と比較すると、IPMとモノカプリル酸グリセリンとからなる経皮吸収促進剤は、ペンタゾシンの透過の立ち上がりを改善させるとともに、ペンタゾシンの透過速度を3倍以上増大させた。このことは、ペンタゾシンの皮膚からの透過性が改善されることにより、ペンタゾシンが皮膚を介して血中へ速やかに移行し、ペンタゾシンの血中濃度がより高く維持されることをも示唆している。

[0030] 図2は、時間に対するコントロール、実施例1および比較例にて得られた累積透過量の値を示す図である。図2から明らかなように、本発明による実施例1に係る経皮吸収用医薬組成物は、コントロールおよび比較例に対して著明に改善されていることが分かる。

[0031] 図3は、時間に対するコントロール、実施例1ないし3にて得られた累積透過量の値を示す図である。図3に示す結果によれば、コントロールに対して、実施例1ないし3に係る経皮吸収用医薬組成物の累積透過量は増大しており、特に、実施例1の累積透過量は顕著に改善されている。

- [0032] 次に、さらなる皮膚透過性亢進を目的として、モノカプリル酸グリセリン(10%W/W)添加および無添加IPM溶液にPTZを加えて懸濁状態した試料、つまりPTZ濃度を飽和状態にした試料について試験を行った。図4は、時間に対するモノカプリル酸グリセリン(GMC:10%W/W)添加および無添加IPM溶液のPTZの累積透過量の結果を示す。さらに、図5は、図4に示す結果から得られた、透過速度、立ち上がり時間および累積透過量も具体的な値を示す。図4および図5の結果から、モノカプリル酸グリセリンを添加した場合には、無添加の場合と比較して約7倍の透過速度を示し、PTZ濃度を上昇させることにより、PTZ皮膚透過性が向上することが明らかとなった。
- [0033] さらに、PTZ経皮吸収剤の実用化に向けた検討として、マトリックス型テープ剤の剤設計を行った。基剤として、市販のアクリル基剤であるDuro-Tak(登録商標)87-9301(National Chemical & Starch社)を用いて、PTZ(10%W/W)、IPM(20%W/W)及びGMC(5%W/W)を加えた剤を作成した。図6は、本発明において作成したテープ剤のヘアレスマウス皮膚透過性試験の結果を示す。図6に示す透過プロファイルから、GMCを用いた本発明による経皮吸収用医薬組成物は、48時間まで透過が持続することが可能であることが判明した。また、図6に示すテープ剤は、透過速度が $13.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ であり、累積透過量は $347.9\text{mg}/\text{cm}^2$ であった。

#### 産業上の利用可能性

- [0034] 本発明に係る経皮吸収用医薬組成物によれば、ペンタゾシンの皮膚吸収性が顕著に改善され、長時間にわたり十分な量のペンタゾシンを皮膚透過させることができ、より高い鎮痛効果が実現される。

#### 図面の簡単な説明

- [0035] [図1]図1は、本発明によるペンタゾシンの経皮吸収を促進させる各種化合物における、透過速度、立ち上がり時間および累積透過量の結果を示す。
- [図2]図2は、時間に対するコントロール、実施例1および比較例にて得られた累積透過量の値を示す図である。なお、各数値は、4回平均の値である。
- [図3]図3は、時間に対するコントロール、実施例1ないし3にて得られた累積透過量の値を示す図である。なお、各数値は、4回平均の値である。
- [図4]図4は、時間に対するGMC(10%W/W)添加および無添加IPM溶液のPTZの累

積透過量の結果を示す。なお、各数値は、4回平均の値である。

[図5]図5は、図4に示す結果から得られた、透過速度、立ち上がり時間および累積透過量の具体的な値を示す。

[図6]図6は、本発明において作成したテープ剤のヘアレスマウス皮膚透過性試験の結果を示す。なお、各数値は、4回平均の値である。

## 請求の範囲

- [1] オピオイドレセプター拮抗剤と、脂肪酸エステルと、グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルと、を含む経皮吸収用医薬組成物。
- [2] 前記オピオイドレセプター拮抗剤は、ペンタゾシン、臭化水素酸エプタゾシン、塩酸ブプレノルフィン、塩酸トラマドールおよび酒石酸ブトルファノールからなる群から選択される、請求項1に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [3] 前記脂肪酸エステルは、炭素数6～22の脂肪酸と炭素数1～12のアルコールからなる脂肪酸エステルである、請求項1または2に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [4] 前記脂肪酸エステルは、ミリスチン酸イソプロピルである、請求項1ないし3のうち何れか一項に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [5] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、 $C_5 \sim C_{25}$  の中鎖グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルである、請求項1ないし4のうち何れか一項に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [6] 前記グリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルは、カプリル酸グリセリン、カプリン酸グリセリン、カプリン酸ソルビタンおよびラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、請求項1ないし5のうち何れか一項に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [7] 前記グリセリン脂肪酸エステルは、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリンおよびモノラウリン酸グリセリンからなる群から選択される、請求項1ないし6のうち何れか一項に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [8] 前記組成物は、貼付剤、テープ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤およびゲル剤からなる群から選択される剤形に適する、請求項1ないし7のうち何れか一項に記載の経皮吸収用医薬組成物。
- [9] オピオイドレセプター拮抗剤を含む経皮吸収用医薬組成物の製造方法であって、前記オピオイドレセプター拮抗剤に、脂肪酸エステルおよびグリセリン脂肪酸エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルを添加する工程を含む、製造方法。
- [10] オピオイドレセプター拮抗剤の経皮吸収の促進方法であって、前記オピオイドレセプター拮抗剤とともに、脂肪酸エステルおよびグリセリン脂肪酸

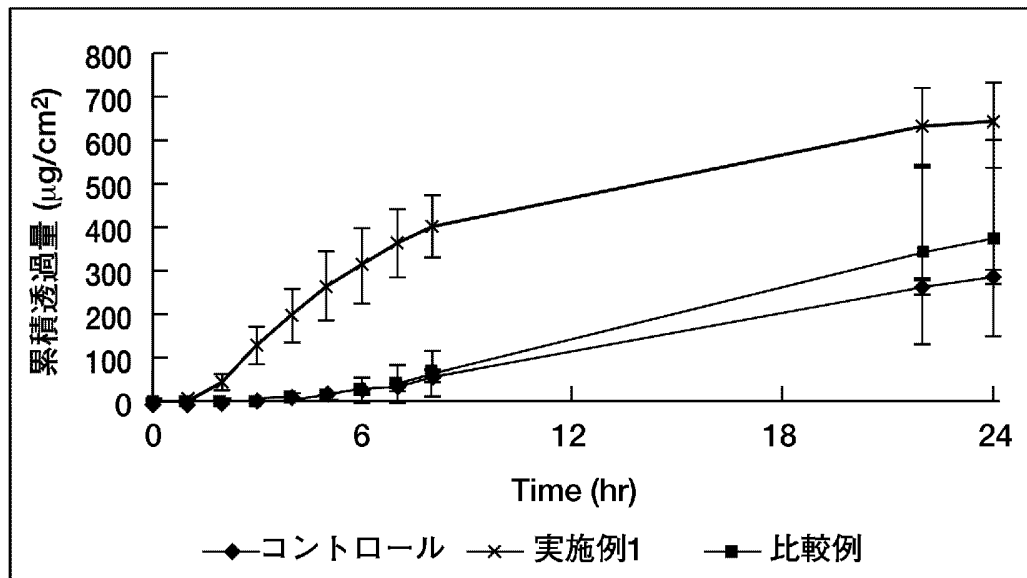
エステルまたはソルビタン脂肪酸エステルを併存させる工程を含む、促進方法。



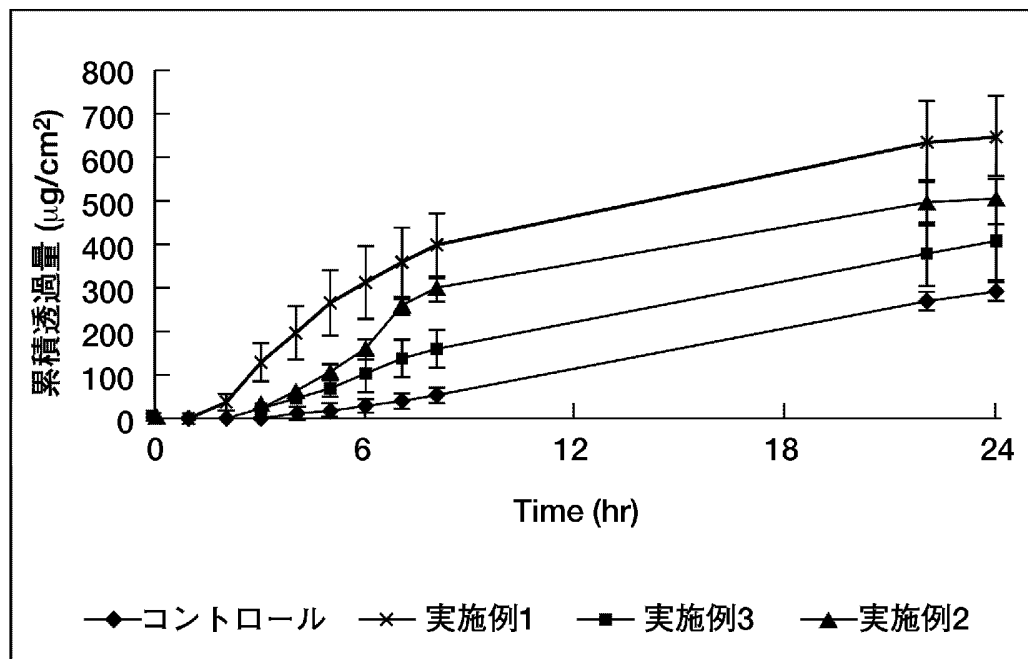
[図1]

サンプル	透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	立ち上がり時間 (hr)	累積透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
コントロール	14.4	3.2	290.2
参考例 1	13.4	2.9	284.0
参考例 2	14.4	1.9	263.8
参考例 3	14.8	3.1	306.3
参考例 4	0.0	$\infty$	140.4
参考例 5	16.8	2.9	348.8
参考例 6	19.3	1.7	404.9
参考例 7	16.6	1.4	376.2
参考例 8	7.5	1.4	163.0
参考例 9	11.3	1.9	263.8
参考例10	10.8	1.6	203.5
実施例 1	58.0	0.8	640.6
実施例 2	52.6	2.8	479.7
実施例 3	27.2	2.2	405.6
比較例	19.3	4.4	378.3

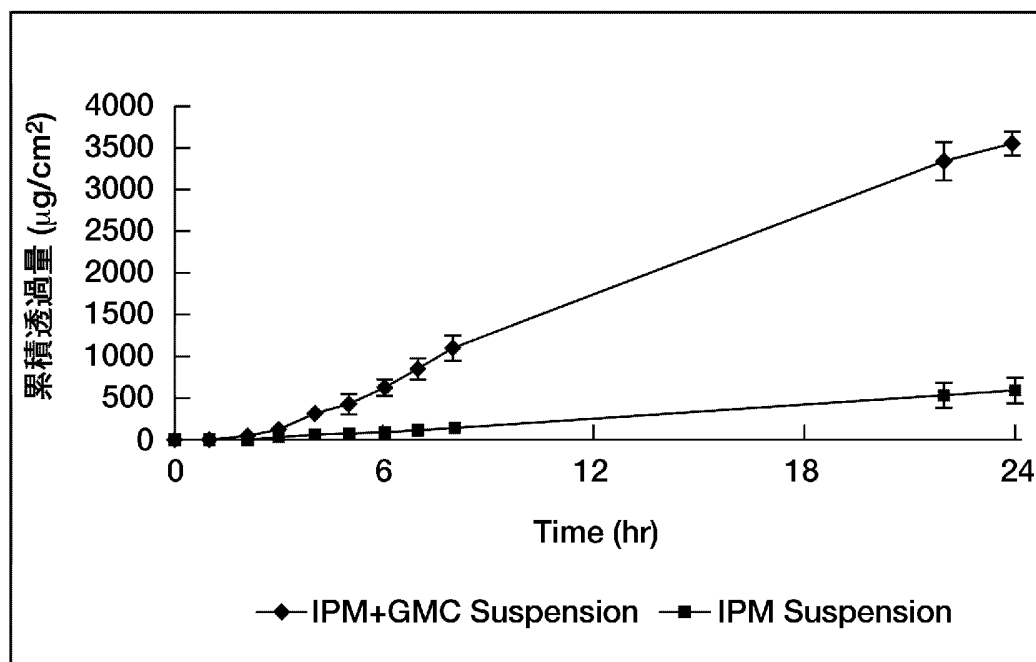
[図2]



[図3]



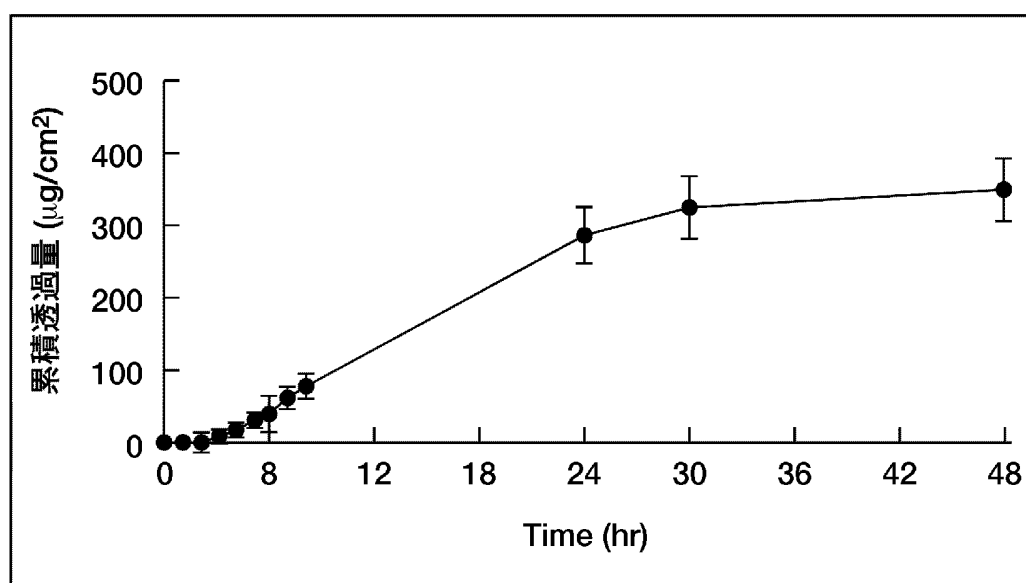
[図4]



[図5]

	透過速度 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ )	立ち上がり時間 (hr)	累積透過量 ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )
IPM	$27.4 \pm 7.5$	$2.88 \pm 0.42$	$569.8 \pm 152.7$
IPM+GMC	$200.9 \pm 23.3$	$2.80 \pm 0.14$	$3538.4 \pm 133.2$

[図6]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/302042

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K45/00** (2006.01), **A61K9/06** (2006.01), **A61K9/107** (2006.01), **A61K9/70** (2006.01), **A61K31/135** (2006.01), **A61K31/439** (2006.01), **A61K31/485** (2006.01), **A61K31/55** (2006.01), **A61K47/14** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

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)

A61K9/06, A61K9/107, A61K9/70, A61K31/135, A61K31/439, A61K31/485, A61K31/55, A61K45/00, A61K47/14, A61P43/00

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	1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2006	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2006

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

CAPLUS (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.
X	JP 7-304672 A (NITTO DENKO CORP.), 21 November, 1995 (21.11.95), Full text & EP 680754 A2 & US 5618555 A	1-10
X	JP 10-36265 A (NITTO DENKO CORP.), 10 February, 1998 (10.02.98), Full text & EP 819438 A2 & US 6090405 A	1-10
Y	JP 3-163014 A (Teyasan Pharmaceuticals Co., Ltd.), 15 July, 1991 (15.07.91), Full text & EP 413034 A1 & US 5336210 A	1-10

☒ 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  
06 April, 2006 (06.04.06)

Date of mailing of the international search report  
18 April, 2006 (18.04.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/302042

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 2-503672 A (WARNER LAMBERT CO.), 01 November, 1990 (01.11.90), Full text & WO 88/09676 A1 & US 4879297 A & EP 375689 A1	1-10
A	WO 94/02119 A1 (HISAMITSU PHARM CO., LTD.), 03 February, 1994 (03.02.94), Full text & JP 6-503952 A & EP 651993 A1 & US 5932227 A	1-10

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. **A61K45/00** (2006.01), **A61K9/06** (2006.01), **A61K9/107** (2006.01), **A61K9/70** (2006.01), **A61K31/135** (2006.01), **A61K31/439** (2006.01), **A61K31/485** (2006.01), **A61K31/55** (2006.01), **A61K47/14** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01)

## 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. A61K 9/06, A61K 9/107, A61K 9/70, A61K 31/135, A61K 31/439, A61K 31/485, A61K 31/55, A61K 45/00, A61K 47/14, A61P 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	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 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 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 (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
X	JP 7-304672 A (NITTO DENKO CORP) 1995.11.21, 全文 & EP 680754 A2 & US 5618555 A	1-10
X	JP 10-36265 A (NITTO DENKO CORP) 1998.02.10, 全文 & EP 819438 A2 & US 6090405 A	1-10
Y	JP 3-163014 A (帝三製薬株式会社) 1991.07.15, 全文 & EP 413034 A1 & US 5336210 A	1-10

☒ 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	「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  
0 6 . 0 4 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日  
1 8 . 0 4 . 2 0 0 6

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)	4 C	2 9 3 8
小堀 麻子		
電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1	内線	3 4 5 2

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
Y	JP 2-503672 A (WARNER LAMBERT CO) 1990.11.01, 全文 & WO 88/09676 A1 & US 4879297 A & EP 375689 A1	1-10
A	WO 94/02119 A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD) 1994.02.03, 全文 & JP 6-503952 A & EP 651993 A1 & US 5932227 A	1-10