

明 細 書

発明の名称： 外用剤

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非水系外用剤に関する。

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ているが、外国では広く鎮静剤、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、静脈内投与のみが認められている。

[0003] デクスメトミジンの投与形態としては、経皮吸収製剤が種々検討されている。例えば、裏当て層、固定接着剤層、多孔性中間層、接触接着層及び剥離ライナーを有する非水系貼付剤（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）、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）、デクスメトミジン又はその塩と水溶性高分子とを含有する含水型貼付剤（特許文献5）、デクスメトミジンと感圧接着剤とを含む経皮送達デバイス（特許文献6）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

特許文献5：国際公開第2015/093503号パンフレット

特許文献6：特表2016-532642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、従来のデクスメドミジン含有外用剤は、高い経皮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、デクスメドミジンを特殊な塩にしている。また、特許文献5では、含水型貼付剤であるため、粘着性に限界がある。また、非水系の外用剤では、製剤中でデクスメドミジンの結晶が析出してしまうという問題があった。

従って、本発明の課題は、製剤中でデクスメドミジンの結晶析出が抑制され、かつ経皮吸収性の良好なデクスメドミジン含有非水系外用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、デクスメドミジンの非水系外用剤において、デクスメドミジンの結晶析出を抑制し、かつ経皮吸収性の良好な製剤を得るべく種々検討した結果、デクスメドミジンを含む非水系基剤中に、炭素数10～12の脂肪族アルコール、プロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステル、有機酸及び有機酸塩の4種を配合することにより、デクスメドミジンの結晶析出抑制と良好な経皮吸収性とが達成できることを見出し、本発明を完成した。

[0007] すなわち、本発明は、次の〔1〕～〔3〕を提供するものである。

[0008] 〔1〕（A）デクスメドミジン又はその塩、（B）炭素数10～12の脂肪族アルコール、（C）プロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステル、（D）有機酸、及び（E）有機酸塩を含む非水系外用剤。

〔2〕非水系外用剤が、軟膏剤又は非水系貼付剤である〔1〕記載の外用剤。

〔3〕非水系外用剤が、非水系貼付剤である〔1〕又は〔2〕記載の外用剤。

発明の効果

[0009] 本発明の外用剤は、製剤中におけるデクスメデトミジンの結晶析出が抑制され、かつ経皮吸収性が良好であるから、デクスメデトミジンの鎮静剤その他中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づいた各種適応症（例えば、ADHD、不安症、不眠症、アルコールその他の離脱症候群、疼痛管理等が挙げられるが、これらに限られない）の薬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] 本発明の非水系外用剤は、（A）デクスメデトミジン又はその塩、（B）炭素数10～12の脂肪族アルコール、（C）プロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステル、（D）有機酸、及び（E）有機酸塩を含有することを特徴とする。

[0011] 成分（A）デクスメデトミジン又はその塩は、本発明外用剤の有効成分である。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]－1H－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、塩酸塩が特に好ましい。

[0012] デクスメデトミジン又はその塩の含有量は、結晶析出抑制効果、経皮吸収促進効果、及び皮膚刺激性低減効果の点から、非水系外用剤中（貼付剤の場合は膏体中）に、0.1～10質量％が好ましく、0.1～7質量％がより好ましく、0.1～5質量％がさらに好ましい。

[0013] 成分（B）の炭素数10～12の脂肪族アルコールと成分（C）プロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステルは、これら2成分を組み合わせることで配合することにより、特にデクスメデトミジン又はその塩の結晶析出抑制効果を発揮する。

（B）炭素数10～12の脂肪族アルコールとしては、カプリンアルコール（デカノール）、ラウリルアルコール（ドデカノール）が挙げられ、ラウ

リルアルコールが特に好ましい。ここで炭素数10～12の脂肪族アルコールは、1種又は2種以上を用いることができる。

成分(B)の含有量は、デクスメトミジン又はその塩の結晶析出抑制効果、経皮吸収促進効果、及び皮膚刺激性低減効果の点から、非水系外用剤中（貼付剤の場合は膏体中）に、0.5～10質量%が好ましく、1～8質量%がより好ましく、1～6質量%がさらに好ましい。

[0014] 成分(C)のプロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステルとしては、プロピレングリコールモノカプロン酸エステル、プロピレングリコールモノカプリル酸エステル、プロピレングリコールモノカプリン酸エステル、プロピレングリコールモノラウリン酸エステル、プロピレングリコールモノミリスチン酸エステル、プロピレングリコールモノパルミチン酸エステルが挙げられる。これらのうち、プロピレングリコールモノ炭素数8～14の脂肪酸エステルがより好ましく、プロピレングリコールモノ炭素数8～12脂肪酸エステルがさらに好ましい。これらのプロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステルは、1種又は2種以上を用いることができる。

成分(C)の含有量は、デクスメトミジン又はその塩の結晶析出抑制効果、経皮吸収促進効果の点から、非水系外用剤中（貼付剤の場合は膏体中）に、1～12質量%が好ましく、1～10質量%がより好ましく、1～8質量%がさらに好ましい。

[0015] 成分(D)有機酸と成分(E)有機酸塩は、これら2成分を組み合わせることで、デクスメトミジン又はその塩の経皮吸収性を向上させる。また、これらの成分(D)と成分(E)に、成分(B)、成分(C)を組み合わせることにより、デクスメトミジン又はその塩の結晶析出抑制効果を発揮する。

[0016] (D)有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸等のC₂～C₅モノカルボン酸；アジピン酸、マレイン酸、コハク酸等のジカルボン酸；乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸等のヒドロキシカルボン酸；アセト酢酸、レ

ブリン酸等のケトカルボン酸；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、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘニン酸等の高級脂肪酸等が挙げられる。

(E) 有機酸塩としては、上記有機酸のアルカリ金属塩が挙げられる。これらの(D) 有機酸及び(E) 有機酸塩は、それぞれ1種又は2種以上を用いることができる。また、(D) 有機酸と(E) 有機酸塩とは、同一の有機酸とその塩でもよく、異なる有機酸とその塩でもよい。

これらの成分(D) 有機酸のうち、 $C_2 \sim C_5$ モノカルボン酸、 $C_2 \sim C_8$ ジカルボン酸、 $C_2 \sim C_8$ ヒドロキシカルボン酸、 $C_4 \sim C_8$ ケトカルボン酸、 $C_6 \sim C_{12}$ 脂肪酸から選ばれる1種又は2種以上がより好ましい。また、(E) 有機酸塩としては、 $C_2 \sim C_5$ モノカルボン酸塩、 $C_2 \sim C_8$ ジカルボン酸塩、 $C_2 \sim C_8$ ヒドロキシカルボン酸塩、 $C_4 \sim C_8$ ケトカルボン酸塩から選ばれる1種又は2種以上がより好ましい。

[0017] 成分(D)の含有量は、デクスメデトミジン又はその塩の経皮吸収促進効果の点から、非水系外用剤中（貼付剤の場合は膏体中）に、0.1～5質量％が好ましく、0.1～3質量％がより好ましく、0.1～2質量％がさらに好ましい。

成分(E)の含有量は、デクスメデトミジン又はその塩の経皮吸収促進効果の点から、非水系外用剤中（貼付剤の場合は膏体中）に、0.05～5質量％が好ましく、0.05～3質量％がより好ましく、0.05～2質量％がさらに好ましい。

[0018] 本発明の外用剤は、非水系外用剤であり、具体的には軟膏剤等の非水系経皮吸収剤、非水系貼付剤が挙げられる。本発明の非水系外用剤に配合できる前記成分(A)～(E)以外の成分は、これらの剤形によって相違する。

軟膏剤等の皮膚塗布剤の場合には、成分(A)～(E)以外に種々の軟膏用基剤を配合することができる。それらの成分としては、ワセリン、パラフィン、プラスチック、シリコーン等の鉱物性基剤、植物油、豚脂、牛脂

、ロウ等の動植物基剤等が挙げられる。

[0019] 非水系貼付剤の場合には、非水系基剤、粘着付与剤、可塑剤、溶解剤、前記以外の吸収促進剤、安定化剤、紫外線吸収剤、充填剤、着色剤、着香剤、刺激抑制剤（コレステロール、尿素等）等を配合することができる。

[0020] ここで、非水系基剤としては、ゴム基剤及びアクリル酸系基剤が挙げられる。ゴム基剤としては、スチレンーイソプレンースチレンブロック共重合体（S I S）、ポリイソプレン、ポリイソブチレン（P I B）、スチレンーブタジエンースチレンブロック共重合体（S B S）、スチレンーブタジエン共重合体（S B R）、天然ゴム、シリコン系ゴム等が挙げられる。アクリル酸系基剤としては、アクリル酸・アクリル酸オクチル共重合体、アクリル酸エステル・酢酸ビニル共重合体、アクリル酸2－エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体、アクリル酸2－エチルヘキシル・メタクリル酸2－エチルヘキシル・メタクリル酸ドデシル共重合体、アクリル酸メチル・アクリル酸2－エチルヘキシル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸n－ブチル共重合体等が挙げられる。このうち、ゴム系基剤がより好ましい。

粘着付与剤としては、石油系樹脂（脂肪族炭化水素樹脂、脂環族炭化水素樹脂）、テルペン樹脂、ロジン系樹脂、テルペンフェノール樹脂、クマロン樹脂、キシレン樹脂、スチレン樹脂等が挙げられる。

可塑剤としては、流動パラフィン、軽質流動パラフィン、ポリブテン、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、乳酸ミリスチル、アジピン酸ジオクチル、セバシン酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、アジピン酸ジイソプロピル、コハク酸ジオクチル、オクチルドデカノール、ヘキシルデカノール、ヒマシ油、クエン酸トリエチル等が挙げられる。

溶解剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール(分子量200～4000)、1，3－ブタンジオール、クロタミトン、スクワラン、スクワレン、プロピレングリコール脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリド、グリセリン脂肪酸エステル、炭酸ブ

ロピレン、トリアセチン、ラウロマクロゴール等が挙げられる。

成分（A）～（E）以外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、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸セチル、乳酸セチル、パルミチン酸イソプロピル、モノオレイン酸ソルビタン、グリセリンモノラウレート、グリセリンモノオレエート、ソルビタンモノラウレート、ポリソルベート20、ポリソルベート80、ポリエチレングリコールモノラウレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、 α -モノイソステアリルグリセリンエステル等が挙げられる。

安定化剤としては、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン酸パルミチン酸エステル、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-グルコシド、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸カルシウム、L-アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、イソアスコルビン酸、イソアスコルビン酸ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、没食子酸オクチル、没食子酸ラウリル、ノルジヒドログアヤレチック酸、トリヒドロキシブチロフェノン、tert-ブチルヒドロキノン、4-ヒドロキシメチル-2,6-ジ-tert-ブチルフェノール、ピロ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸カリウムなどの亜硫酸塩、メルカプトベンズイミダゾール等が挙げられる。

[0021] 軟膏剤の場合には、前記軟膏基剤中に成分（A）～（E）を配合し、必要に応じて加熱して熔融し、全体が均質になるまで混ぜて練り合わせることで製造することができる。

[0022] 非水系貼付剤の場合には、例えば基剤成分を熱熔融したものに、薬物の溶解液を添加したものを展延するホットメルト法及び、有機溶媒に基剤成分を溶解したものに、薬物の溶解液を添加したものを塗工乾燥する溶剤法の何れ

でも製造することができる。このうち、薬物に高い熱負荷を加えない点から溶剤法が好ましい。溶剤法に使用する溶媒には、トルエン、キシレン、ヘキサン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等が挙げられる。有機溶媒の毒性の点から酢酸エチルが好ましい(医薬品の残留溶媒ガイドライン：医薬審第307号)。

[0023] 溶剤法の場合は、例えば下記の手順で製造することができる。

流動パラフィンにデクスメトミジン塩酸塩、有機酸塩及び有機酸を添加し、デクスメトミジン又はその塩が溶解又は油状物化するまで十分に攪拌し、有効成分混液とする。

有機酸塩が結晶性化合物等の場合、有効成分混液の調製時間を短くするために、水及びエタノールの両方又は一方を添加したり、超音波処理を行っても良い。

水、エタノールを添加した場合、有効成分混液中の水、エタノールの量が多いと、有効成分混液を後述する基剤成分溶解液に投入したときに、基剤成分が凝集する場合がある。

このような場合は必要に応じて、有効成分混液中の水、エタノールを加熱、減圧、不活性ガス吹き付け等により留去することで、基剤成分の凝集を回避できる。

有機溶媒にゴム基剤、粘着付与剤、可塑剤、溶解剤、成分(B)及び(C)を含む吸収促進剤、安定化剤及びその他添加物を加えて溶解し、基剤成分溶解液とする。

基剤成分溶解液に、有効成分混液を添加し均一に攪拌したものを塗工溶液とする。

ライナー上に塗工溶液を所定の厚さで塗工した後、温風等を吹き当てて乾燥し、得られた粘着層に支持体を貼り合せた後、所定の大きさに裁断し製剤を得る。

[0024] ここで支持体としては、ポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン等のプラスチックフィルム及び、これ等プラスチックフィルム

の表面に放電コロナ処理やサンドマット処理したもの、更にこれ等プラスチックフィルムにポリエチレンテレフタレート、ポリプロピレン、ポリエチレン等よりなる不織布をラミネートしたものが挙げられる。

また、ライナーとしては、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレンよりなるフィルムにシリコーン処理又はフッ素処理を施したものが挙げられる。

- [0025] 本発明の非水系外用剤は、長期保存してもデクスメドミジン又はその塩の結晶析出がなく安定であり、かつ経皮吸収性が良好である。従って、本発明の非水系外用剤を用いれば、デクスメドミジンの鎮静剤その他中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激作用に基づいた各種適応症（例えば、ADHD、不安症、不眠症、アルコールその他の離脱症候群、疼痛管理等が挙げられるが、これらに限られない）の薬剤としての効果が長時間安定して得られる。

実施例

- [0026] 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。

- [0027] （非水系貼付剤の製造法）

表1～表3に示した処方（質量％）の製剤を、下記の手順で得た。

（i）基剤溶液の調製

酢酸エチル（適量）に表に記載の基剤成分を添加し攪拌溶解したものを基剤溶液とした。

（ii）有効成分混液の調製

流動パラフィンに有機酸、有機酸塩及びデクスメドミジン塩酸塩を添加し攪拌溶解したものを有効成分混液とした。溶解に当たり、必要に応じて適量の水／エタノールを添加し、超音波処理を行った。更に、有機酸、有機酸塩及びデクスメドミジン塩酸塩が溶解した後、必要に応じて水／エタノールを留去した。

尚、比較例1では流動パラフィンにデクスメドミジン塩酸塩を添加し、超音波分散したものを有効成分混液とした。

(iii) 塗工溶液の調製

基剤溶液に表記載の他成分を添加して攪拌し、次いで有効成分混液を添加して攪拌したものを塗工溶液とした。

(iv) 塗工乾燥裁断包装

塗工溶液をライナー（シリコーン処理したPETフィルム）上に塗工して乾燥した。得られた粘着層に支持体を貼り合わせ、所定の大きさ（ 10 cm^2 ）に裁断して製剤を得た。塗工量は、製剤1枚あたりのデクスメドミジン塩酸塩の量が 1 mg となるように調整した（ $1\text{ mg}/10\text{ cm}^2$ ）。支持体には、PETフィルムに不織布をラミネートしたものをを用い、不織布面に粘着層が接するようにした。

得られた製剤は、アルミ袋に1枚ずつ包装した。

[0028]（皮膚透過性試験）

ヘアレスマウス（オス、7週齢）の腹部摘出皮膚をフランチ型拡散セルに装着した（有効透過面積： 0.92 cm^2 、受容相容量： 2.5 mL ）。角質側には所定の製剤試料を、真皮層側には等張リン酸緩衝液（ $\text{pH}=6.8$ ）を適用した。試験中、受容相内の等張リン酸緩衝液は 32°C の一定温度に保ち、所定の時間に 1.0 mL を採取し、直ちに等容量の等張リン酸緩衝液を補液した。採取した試料中のデクスメドミジン塩酸塩は高速液体クロマトグラム法により定量し、単位面積あたりのデクスメドミジンの累積透過量を求めた。

（結晶析出の確認方法）

包装した製剤は、 25°C で保管した。保管後、5日及び30日目の製剤中のデクスメドミジンの結晶の有無を、製剤のライナーを剥離し、膏体面を露出させ、膏体側から光学顕微鏡（光透過、 $100\sim 800$ 倍、デジタルマイクロスコープ KH-8700、ハイロックス社）を用いて観察し、下記のスコアにしたがって評価した。

○：結晶無し又は極僅か

×：結晶あり

[0029] [表1]

実施例／比較例		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	比較例1
基 剂 溶 液	SISブロック共重合体	27	27	27	27	27	27	27
	粘着付与剂	36	36	36	36	36	36	36
	ジブチルヒドロキシトルエン	0.5						0.5
	メルカプトベンズイミダゾール		0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	
	デクスメトキシジン塩酸塩	1	1	1	1	1	1	1
	酢酸ナトリウム(無水和物)	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63		
	乳酸ナトリウム						0.86	
	DL-リンゴ酸	0.17	0.17					
	クエン酸			0.24				
	レブリン酸				0.15			
有 効 成 分 混 液	オレイン酸					0.36	0.36	
	流動パラフィン	16.9	17.3	17.23	17.32	17.11	16.88	17.7
	ラウリルアルコール	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8
	ミリスチン酸イソプロピル	10	10	10	10	10	10	10
他 成 分	プロピレングリコールモノカプリル酸エステル	5	5	5	5	5	5	5
	結晶の有無	○	○	○	○	○	○	×
	25℃×5日	○	○	○	○	○	○	×
	25℃×30日	○	○	○	○	○	○	×
評 価	0時間	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	2時間	7.76	9.99	8.78	8.34	6.34	4.55	3.56
	4時間	36.60	36.02	31.98	33.30	26.56	18.19	11.91
	6時間	61.72	59.83	55.38	57.29	47.89	35.61	18.35
皮 膚 透 過 性 試 験	8時間	78.10	78.89	74.76	75.18	65.23	52.62	21.74

[0030]

[表2]

実施例／比較例		実施例7	実施例8	実施例9	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
基 剤 溶 液	SISブロック共重合体	18	18	18	18	18	18	18
	粘着付与剤	36	36	36	36	36	36	36
	ジブチルヒドロキシトルエン	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	メルカプトベンズイミダゾール							
有 効 成 分 混 液	デクスメトキシジン塩酸塩	1	1	1	1	1	1	1
	酢酸ナトリウム(無水和物)	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
	乳酸ナトリウム							
	DL-リンゴ酸	0.17	0.17	0.17		0.17		
	クエン酸							
	レブリン酸							
	オレイン酸							
他 成 分	流動パラフィン	27.9	25.9	30.9	31.07	33.7	30.87	28.87
	ラウリルアルコール	2.8	2.8	2.8	2.8			
	ミリスチン酸イソプロピル	10	10		10	10	10	10
	プロピレングリコールモノカプリル酸エステル	3	5	10			3	5
評 価	25℃×5日	○	○	○	×	×	×	×
	25℃×30日	○	○	○	×	×	×	×

[0031]

[表3]

基 剤 溶 液	実施例／比較例	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9	比較例10	比較例11
		18	18	18	18	18	18
有 効 成 分 混 液	SISブロック共重合体	36	36	36	36	36	36
	粘着付与剤	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	ジブチルヒドロキシトルエン						
	メルカプトベンズイミダゾール						
	デクスメデトミジン塩酸塩	1	1	1	1	1	1
他 成 分	酢酸ナトリウム(無水和物)	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63	0.63
	乳酸ナトリウム						
	DL-リンゴ酸	0.17			0.17	0.17	0.17
	クエン酸						
	レブリン酸						
	オレイン酸						
	流動パラフィン	33.7	36.07	31.07	25.9	25.9	25.9
評 価	ラウリルアルコール		2.8	2.8		2.8	2.8
	ミリスチルアルコール				2.8	2.8	
	ミリスチン酸イソプロピル				10	10	10
	プロピレングリコールモノカプリル酸エステル	10	5	10	5		5
	プロピレングリコールジカプリル酸エステル					5	
結晶の有無	25°C×5日	×	×	×	×	×	×
	25°C×30日	×	×	×	×	×	×

[0032] 表1から、成分(B)～(E)をすべて添加した実施例1～6では、製剤

中にデクスメデトミジンの結晶は認められず、デクスメデトミジンの経皮吸収性は良好であった。一方、成分（D）及び（E）を添加しなかった比較例 1 では、製剤中でデクスメデトミジンは結晶化しており、その経皮吸収性も低いものであった。

また、実施例 1 及び 2 に添加した有機酸は D L - リンゴ酸であったが、実施例 3、4 及び 5 のように、異なる有機酸に変更しても同様の効果が得られた。同様に、実施例 1 ～ 5 に添加した有機酸塩は酢酸ナトリウム（無水和物）であったが、実施例 6 のように、異なる有機酸塩に変更しても同様の効果が得られた。

表 2 及び表 3 から、同様に、成分（B）～（E）をすべて添加した実施例 7 ～ 9 では、製剤中にデクスメデトミジンの結晶は認められず良好な製剤が得られた。一方、比較例 2 ～ 11 のように、成分（B）～（E）の何れか 1 つ以上を添加しなかった場合、製剤中にデクスメデトミジンの結晶が認められた。

特に、実施例 7 のラウリルアルコールを、ミリスチルアルコールに変更した場合（比較例 9）、デクスメデトミジンの結晶化を抑えることはできなかった。

同様に、実施例 9 の成分（D）である D L - リンゴ酸を添加しなかった場合（比較例 8）、デクスメデトミジンの結晶化を抑えることはできなかった。実施例 8 のプロピレングリコールモノカプリル酸エステルを、プロピレングリコールジカプリル酸エステルに変更した場合（比較例 11）、デクスメデトミジンの結晶化を抑えることはできなかった。

請求の範囲

- [請求項1] (A) デクスメトミジン又はその塩、(B) 炭素数10～12の脂肪族アルコール、(C) プロピレングリコールモノ炭素数6～16の脂肪酸エステル、(D) 有機酸、及び(E) 有機酸塩を含有する非水系外用剤。
- [請求項2] 非水系外用剤が、軟膏剤又は非水系貼付剤である請求項1記載の外用剤。
- [請求項3] 非水系外用剤が、非水系貼付剤である請求項1又は2記載の外用剤。
- [請求項4] 成分(B)が、カプリンアルコール及びラウリルアルコールから選ばれる1種又は2種である請求項1～3のいずれか1項記載の外用剤。
- [請求項5] 成分(C)が、プロピレングリコールモノ炭素数8～14の脂肪酸エステルから選ばれる1種又は2種以上である請求項1～4のいずれか1項記載の外用剤。
- [請求項6] 成分(D)が、 $C_2\sim C_5$ モノカルボン酸、 $C_2\sim C_8$ ジカルボン酸、 $C_2\sim C_8$ ヒドロキシカルボン酸、 $C_4\sim C_8$ ケトカルボン酸及び $C_6\sim C_{24}$ 脂肪酸から選ばれる1種又は2種以上である請求項1～5のいずれか1項記載の外用剤。
- [請求項7] 成分(E)が、 $C_2\sim C_5$ モノカルボン酸塩、 $C_2\sim C_8$ ジカルボン酸塩、 $C_2\sim C_8$ ヒドロキシカルボン酸塩及び $C_4\sim C_8$ ケトカルボン酸塩から選ばれる1種又は2種以上である請求項1～6のいずれか1項記載の外用剤。
- [請求項8] 成分(A)の含有量が、0.1～10質量%である請求項1～7のいずれか1項記載の外用剤。
- [請求項9] 成分(B)の含有量が、0.5～10質量%である請求項1～8のいずれか1項記載の外用剤。
- [請求項10] 成分(C)の含有量が、1～12質量%である請求項1～9のいづ

れか 1 項記載の外用剤。

[請求項11] 成分（D）の含有量が、0.1～5質量%である請求項1～10のいずれか 1 項記載の外用剤。

[請求項12] 成分（E）の含有量が、0.05～5質量%である請求項1～11のいずれか 1 項記載の外用剤。