

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号
特許第5114488号
(P5114488)

(45) 発行日 平成25年1月9日(2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日(2012.10.19)

(51) Int.Cl. F I

A 6 1 K 31/5415 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 31/5415

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/32

請求項の数 2 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-530258 (P2009-530258)	(73) 特許権者	509088206
(86) (22) 出願日	平成19年9月20日 (2007. 9. 20)		インダストリーアカデミック コーポレ
(65) 公表番号	特表2010-504959 (P2010-504959A)		ーション ファンデーション, チョース
(43) 公表日	平成22年2月18日 (2010. 2. 18)		ン ユニバーシティー
(86) 国際出願番号	PCT/KR2007/004569		大韓民国 5 0 1 - 7 5 9 グァンジュ
(87) 国際公開番号	W02008/038939		ドン グ ソソクドン 3 7 5
(87) 国際公開日	平成20年4月3日 (2008. 4. 3)	(73) 特許権者	509088228
審査請求日	平成21年5月1日 (2009. 5. 1)		ゴールデン パシフィック バイオ リミ
(31) 優先権主張番号	10-2006-0094007		テッド
(32) 優先日	平成18年9月27日 (2006. 9. 27)		中華人民共和国 ホンコン アドミラルテ
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)		ィー イースト クイーンズ・ロード 2
		(74) 代理人	100102668
			弁理士 佐伯 憲生
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メロキシカムの経皮薬物送達システムの組成物及びその製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 ~ 2 0 重量 % の量のメロキシカム ;
1 ~ 4 0 重量 % の量の、ソルビタンモノオレエートを含んでなる透過促進剤 ; 及び
5 0 ~ 9 5 重量 % の量の、粘着剤としてビニルアセテート - アクリレート共重合体又はアクリレートから選ばれるカルボキシ基を有さないアクリル系高分子 ;
を含有することを特徴とする、メロキシカム経皮パッチ剤。

【請求項 2】

メロキシカムをジメチルホルムアミドに加えて溶解させること ;
これにソルビタンモノオレエートを含んでなる透過促進剤を加えること ;
これにビニルアセテート - アクリレート共重合体又はアクリレートから選ばれるカルボキシ基を有さないアクリル系高分子を含有している粘着剤溶液を加えること ;
シリコンコートされているライナーに混合溶液を塗布し乾燥して、アクリル系粘着剤層を形成すること ; そして
バックング層にアクリル系粘着剤層をラミネートすること ;
を含有してなる、メロキシカム経皮パッチ剤の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本発明は、有効成分として、非ステロイド性消炎鎮痛成分であり、優れた抗炎効果を有

するメロキシカムを含有している経皮パッチ剤、及びそれを製造する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

非ステロイド性消炎鎮痛成分であるメロキシカムは少ない用量でも優れた抗炎症効果を奏するが、普通の非ステロイド性消炎鎮痛成分から発生する胃腸管系の副作用を示す。従って、メロキシカムの経皮パッチ剤の開発は、経口投与による副作用を避け、肝臓における初回通過代謝(first-pass metabolism)を防止することができる。しかし、メロキシカムが優れた抗炎症効果を持っているにもかかわらず、低い溶解度及び低い皮膚透過度のため、今までメロキシカム含有経皮透過パッチ製品が開発されていないのが現状である。

【0003】

本発明は、重合物質に溶解又は懸濁させた有効成分を有し、メロキシカムを有効成分として含有する、マトリックス型の経皮パッチ剤に関する。韓国特許出願公開第2006-0059365号には濃度勾配を用いて消炎鎮痛剤の経皮透過度を増進させることができると開示されているが、メロキシカムのように溶解度が極めて低い薬物に濃度勾配は適用し難い。韓国特許出願公開第2006-0049598号にはメロキシカムをジメチルスルホキシドとジエタノールアミンに溶かして経皮薬物送達システムを製造する方法が開示されているが、ジメチルスルホキシドは皮膚刺激性が強くて使用上問題がある。韓国特許第0406576号にはエタノールアミン類と塩を形成させてピロキシカムの透過度を増進させる方法が開示されているが、メロキシカムの場合は塩の形成が透過度の増進に大きくは寄与しないことが分かった。韓国特許第0332210号にはトロメタミンを溶解補助剤として使用し、アクリル系粘着剤を使って消炎鎮痛成分を含有する経皮薬物送達システムを製造する方法が開示されているが、他の消炎鎮痛剤とは違って、アクリル系粘着剤のうちカルボキシル基を官能基として有するアクリル系粘着剤を使うと、メロキシカムの皮膚透過度が大幅に落ちるという問題点がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】韓国特許出願公開第2006-0059365号

【特許文献2】韓国特許出願公開第2006-0049598号

【特許文献3】韓国特許第0406576号

【特許文献4】韓国特許第0332210号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明者らは治療効果を最大化するための経皮透過性の改善について鋭意研究したところ、メロキシカムを、水酸基を有するアクリル系粘着剤や官能基のないアクリル系粘着剤またはその混合物に懸濁させ、適切な透過促進剤を共に添加して製造された経皮薬物送達システムの組成物が、皮膚透過性に優れ、先行パッチ剤の面積当たり薬物量より遥かに少ない量でも優れた皮膚透過度を示すことが分かった。また、パッチ剤の製造過程においてメロキシカムの低い溶解度によって薬物の懸濁が困難であるが、ジメチルホルムアミドにメロキシカムを溶解させると比較的揮発し易くなってメロキシカムをマトリックスに均一に懸濁させることができる。

【0006】

従って、本発明は前述した従来の技術の問題点を解決するために案出されたもので、その目的は、メロキシカムの低い溶解度を克服し、マトリックスからのメロキシカムの皮膚透過度を最大化したメロキシカムの経皮薬物送達システムの組成物、およびその製造方法を提供するところにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明の一態様では、上記の及びその他の目的は、ソルビタン脂肪酸誘導体、ポリグリ

10

20

30

40

50

セリル脂肪酸誘導体、ポリエチレングリコールの植物油エステル、ポリエチレングリコールのコーンオイルグリセリド、及びポリエチレングリコールのアーモンドオイルグリセリドよりなる群から選ばれる透過促進剤の一つまたはそれ以上、及び粘着剤として水酸基を有するかまたは官能基がない一つまたはそれ以上のアクリル系高分子を含有するメロキシカム経皮パッチ剤を提供することによって達成される。

【0008】

本発明の別の態様では、メロキシカムをジメチルホルムアミドに溶解すること、そこにソルビタン脂肪酸誘導体、ポリグリセリル脂肪酸誘導体、ポリエチレングリコールの植物油エステル、ポリエチレングリコールのコーンオイルグリセリド、及びポリエチレングリコールのアーモンドオイルグリセリドよりなる群から選ばれる透過促進剤の一つまたはそれ以上を添加すること、そこに水酸基を有するかまたは官能基がないアクリル系高分子を含有する粘着溶液を添加すること、シリコンで被覆されているライナーの上にその混合溶液を塗布して乾燥させること、及びこのアクリル粘着層をバッキング層の上に重ね合わせることを含む、メロキシカム経皮パッチ剤を製造する方法を提供する。

【0009】

本発明をさらに詳細に説明すれば次の通りである。

メロキシカムは二つの pK_a 値 ($pK_{a1}=1.09$, $pK_{a2}=4.18$) を持っている両性イオンであって、高い融点及び低い溶解度などによって低い皮膚透過度を示すので、皮膚透過率を高めるためには透過促進剤の使用が不可避である。メロキシカムは公知の殆どの揮発性溶媒に対して極めて低い溶解度を有するので、揮発しやすい溶媒ではないが、メロキシカムの溶解度が高い溶媒のうちジメチルホルムアミドを使って薬物を溶解させた。薬物を溶解させるためにジメチルスルホキシドやジメチルアセトアミドを使用することも可能であるが、これら溶媒は相対的に沸点が高くてジメチルホルムアミドより不利である。

【0010】

本発明に係るメロキシカム経皮パッチ剤においては、有効成分であるメロキシカムは組成物全体に対して 1 ~ 20 重量%含まれている。

【0011】

また、本発明に使用されるアクリル系粘着性高分子は、水酸基を有するか、官能基のないアクリル系高分子であって、各々単独で使用したり、あるいは2種以上を混合して使用するのが好ましい。水酸基を有するアクリル系粘着性高分子の例としては、ナショナルスターチ・アンド・ケミカル社のデュロタック（登録商標）87-2510、デュロタック（登録商標）87-2516、デュロタック（登録商標）87-2287またはモンサント社から供給されるゲルバ（登録商標）787、ゲルバ（登録商標）737などがある。官能基のないアクリル系粘着性高分子の例としては、ナショナルスターチ・アンド・ケミカル社のデュロタック（登録商標）87-900A、デュロタック（登録商標）87-9301などがある。カルボキシル基を有するアクリル系高分子は、メロキシカムとの相互作用によってアクリル系高分子からメロキシカムの皮膚透過度が低いという問題点を抱えている。このような問題点はピロキシカム塩の場合はそうでないが、ピロキシカムにおいても類似した現象を現わす。但し、ピロキシカムの場合、塩がピロキシカムより高い透過度を示す一方、メロキシカムの場合、塩よりメロキシカムそれ自体がさらに高い透過度を示すという相違点がある。アクリル系高分子は、基剤層を構成する組成物全体に対して、50 ~ 95 重量%、好ましくは60 ~ 90 重量%の範囲で含有させる。アクリル系高分子の量が50 重量%以下になると粘着力が低下し、95 重量%以上になると有効成分の量が低くなり、これ以上の優れた粘着力を期することができない。乾燥後の基剤層の厚さは、10 ~ 300 μm 、好ましくは40 ~ 200 μm である。厚さが10 μm 以下になると単位面積当たり含有する薬物の量が少なすぎて効果を奏し難く、300 μm 以上では皮膚透過する量がさらには増加しないのみならず、膝のような関節部位に適用する際基剤層がバッキング層の外側に押し出される場合もある。

【0012】

有効成分の皮膚透過を増進させるために添加できる透過促進剤として、ソルビタン脂肪

剤を製造した。

【 0 0 1 8 】

[実施例 2]

実施例 1 におけるソルビタンモノオレエート(スパン(登録商標)80)に換えて、ポリグリセリル-6オレート(Plural Oleique(登録商標))を使用したことを除けば、実施例1と同様な方法でパッチ剤を製造した。

【 0 0 1 9 】

[実施例 3]

実施例 1 におけるソルビタンモノオレエート(スパン(登録商標)80)に換えてポリエチレングリコール-12椰子油グリセリド(クロボル(登録商標)PK40)を使用したことを除けば、実施例1と同様な方法でパッチ剤を製造した。

10

【 0 0 2 0 】

[実施例 4]

実施例 1 における 3.27 g のアクリル系粘着剤デュロタック(登録商標)2516に換えて、デュロタック(登録商標)2516(固形含量=42.84%)とデュロタック(登録商標)9301(固形含量=37.3%)をそれぞれ2.61 gと0.75 g(4:1の比率)添加することを除けば、実施例1と同様な方法でパッチ剤を製造した。

【 0 0 2 1 】

[実施例 5]

実施例 1 における 3.27 g のアクリル系粘着剤デュロタック(登録商標)2516に換えて、デュロタック(登録商標)2516(固形含量=42.84%)とデュロタック(登録商標)9301(固形含量=37.3%)をそれぞれ2.18 gと1.25 g(2:1の比率)添加することを除けば、実施例1と同様な方法でパッチ剤を製造した。

20

【 0 0 2 2 】

[実施例 6]

実施例 1 における 3.27 g のアクリル系粘着剤デュロタック(登録商標)2516に換えて、デュロタック(登録商標)2516(固形含量=42.84%)とデュロタック(登録商標)9301(固形含量=37.3%)をそれぞれ1.09 gと2.5 g(2:1の比率)添加することを除けば、実施例1と同様な方法でパッチ剤を製造した。

【 0 0 2 3 】

[比較例 1]

メロキシカム50 mgをジメチルホルムアミド1 mlに加えて溶解した。この溶液にアクリル系高分子1.726 gを含有する粘着剤溶液デュロタック(登録商標)2516(National Starch Chemical Co.製)4.11 gを加えて10分間攪拌した。前記溶液をシリコンコートしたライナーに、乾燥後の厚さが160 μmになるように塗布した。塗布したライナーを80 °Cで30分間、110 °Cで15分間順番に乾燥させた。乾燥後、アクリル系粘着剤層をバックিং層に圧力を加えてラミネートしてパッチ剤を製造した。

30

【 0 0 2 4 】

[比較例 2]

実施例 1 における 3.27 g のアクリル系粘着剤デュロタック(登録商標)2516に換えて、カルボキシル基を有するデュロタック(登録商標)2677を添加することを除けば、実施例1と同様な方法でパッチ剤を製造した。

40

【 0 0 2 5 】

[比較例 3]

ピロキシカム含有市販品(TRAUST(登録商標))

【 0 0 2 6 】

[比較例 4]

パッチ剤を、ソルビタンモノオレエート(スパン(登録商標)80)を添加せずに、実施例4と同様な方法で製造した。

【 0 0 2 7 】

50

〔実験例 1〕

前記で製造されたメロキシカムパッチ剤の皮膚透過度を調べるために、無毛マウスの皮膚を用いた。ここで、メロキシカムと同系列の薬物であるピロキシカムを含有する市販品の T R A S T (登録商標)を比較例として使用した。無毛マウス(6～8週齢)の皮膚を実験の直前に摘出して、試験しようとする製品をその面積が 2 cm^2 になるように円形に切り出して皮膚に貼り付けた。次いで皮膚をフロースルー拡散セル(Flow-Through Diffusion Cell)にクランプで固定し、4時間間隔で28時間試料を採取した。試料を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて定量した。この値から薬物の透過量を計算して表1に示した。レセプターセル(receptor cell)には等張リン酸塩緩衝溶液(pH 7.4)を入れ、温度を37℃に維持して、磁気攪拌機で一定に攪拌した。分析条件は次の通りである。

<分析条件>

カラム: Luna C8 (4×150 mm)

移動相: メタノール/水/リン酸 (700:299:1)

検出器: 紫外線 320 nm

流速: 1 ml/min

【0028】

【表 1】

表 1

	皮膚透過度 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)
実施例 1	3.91
実施例 2	2.64
実施例 3	2.25
実施例 4	5.88
実施例 5	4.27
実施例 6	3.76
比較例 1	0.60
比較例 2	1.9
比較例 3	1.22
比較例 4	0.58

【0029】

上記表1から分かるように、粘着剤としてビニルアセテート-アクリレート共重合体若しくはアクリレートから選ばれる水酸基を有するか、または官能基のないアクリル系高分子を少なくとも1種類含有する場合に、高い透過度を示すことが分かる。比較例1～4の場合の透過度は十分なものではなかった。特に、ピロキシカムを含有する市販品(比較例3)と比較しても、実施例において遥かに優れた透過度を示すことが分かる。特に、デュロタック(登録商標)2516(固形含量=42.84%)とデュロタック(登録商標)9301(固形含量=37.3%)を各々4:1及び2:1の比率で混合して使用した実施例4及び実施例5において最も優れた効果を奏した。

【0030】

〔実験例 2〕

本発明に従って製造されたメロキシカムパッチ剤と市販品である T R A S T の粘着力を自動剥離試験機(Auto peeling tester)を用いて測定した。テスト基質として、ステンレススチール板またはプラスチック板を使用した。ステンレススチール板ではパッチ剤が剥がれ易くなりすぎ、プラスチック板においてはパッチ剤が容易に剥がれなかったため、

互いに比較が不可能であった。そのために、実際にヒトの皮膚の上で比較を実施した。パッチ剤をそれぞれ1 cm × 5 cmになるように切り出して、約3 cmのパッチ剤を20秒間親指で軽く押えて皮膚に押しつけた。次いで、90°の角度から、300 rpmの速度でパッチ剤を剥がして、測定した。その結果を表2に示した[参考文献：D. G. Maillard-Salinet al. International Journal of Pharmaceutics. 199(2000)29-38]。

【0031】

【表2】

表2

	粘着力 (K g f)
実施例4	0.33
実施例5	0.27
実施例6	0.26
比較例3	0.18

10

【0032】

表2から分かるように、実施例4～6の場合、ピロキシカムを含有する市販品に比べて粘着力も優れていることが分かる。

20

【0033】

〔実験例3〕

製造された本発明のメロキシカムパッチ剤と市販品であるT R A S Tの皮膚透過度を比較し、透過促進剤の効能を調べるために、実施例4と比較例3及び市販品であるT R A S Tを各々10 cm²になるよう切った。それぞれのパッチ剤をラットの皮膚に貼り付け、一定時間後に血液を採取して、血漿中の薬物濃度を比較した(図2参照)。

【0034】

図2の結果から分かるように、実施例4は比較例4またはT R A S Tと比較して遥かに高い血漿中の薬物濃度を示した。

30

【産業上の利用可能性】

【0035】

本発明に係るメロキシカム経皮パッチ剤は経口投与による副作用を避け、肝臓における初回通過代謝を防ぐ。更に、皮膚を介したメロキシカムの投与時の問題点である低い皮膚透過度を改善してメロキシカムの治療効果を最大化し、その副作用を最小化できると期待される。

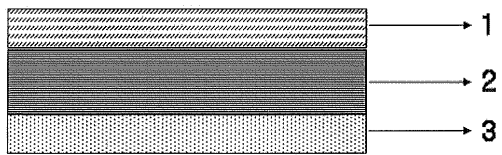
【0036】

本発明の好ましい態様が説明を目的に開示されているが、添付されている特許請求の範囲に開示されているような本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、多種の修正、付加及び置換が可能であるということを、当業者は理解できるであろう。

40

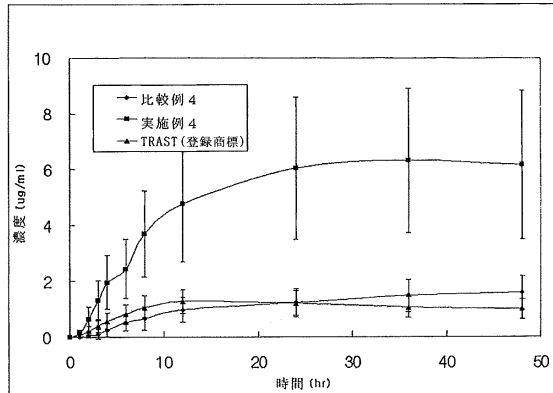
【図 1】

図 1



【図 2】

図 2



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 29/00 (2006.01) A 6 1 P 29/00

(72)発明者 チェ フキョン
大韓民国 5 0 1 - 1 9 0 グァンジュ ドング ハクドン 7 6 8 ピョンフウ・マンション・
アパート 3 - 1 4 0 8

審査官 田村 直寛

(56)参考文献 特開 2 0 0 4 - 1 3 1 4 9 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 5 / 1 2 3 0 4 6 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A61K 31/00
A61K 9/00
A61K 47/00
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)