

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-123131

(P2018-123131A)

(43) 公開日 平成30年8月9日 (2018. 8. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 14 頁)		

(21) 出願番号	特願2018-17656 (P2018-17656)	(71) 出願人	501296380
(22) 出願日	平成30年2月2日 (2018. 2. 2)		コスメディ製薬株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2017-19113 (P2017-19113)		京都府京都市南区東九条河西町 3 2
(32) 優先日	平成29年2月3日 (2017. 2. 3)	(72) 発明者	権 英淑
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		京都市南区東九条河西町 3 2 コスメディ製薬株式会社内
		(72) 発明者	熊本 諭
			京都市南区東九条河西町 3 2 コスメディ製薬株式会社内
		(72) 発明者	神山 文男
			京都市南区東九条河西町 3 2 コスメディ製薬株式会社内
		F ターム (参考)	4C076 AA74 BB31 CC01 DD34 EE03
			EE16Q FF34 FF63
			4C086 AA10 BA02 MA32 MA63 NA03
			ZA02

(54) 【発明の名称】 ロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤

(57) 【要約】

【課題】ロチゴチンを含有する新規の経皮吸収型貼付剤を提供する。

【解決手段】支持体、薬物含有層及び剥離ライナーからなり、該薬物含有層はロチゴチン、ポリイソブチレン系粘着剤、流動パラフィン及びポリビニルピロリドンを含有する経皮吸収型貼付剤、並びに、前記薬物含有層にさらにアクリル系粘着剤を含有する経皮吸収型貼付剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

支持体、薬物含有層及び剥離ライナーからなり、該薬物含有層はロチゴチン、ポリイソブチレン系粘着剤、流動パラフィン及びポリビニルピロリドンを含む経皮吸収型貼付剤。

【請求項 2】

前記ポリイソブチレン系粘着剤のゴム成分が、ポリイソブチレンである、請求項 1 に記載の経皮吸収型貼付剤。

【請求項 3】

前記ポリイソブチレンが、高分子量ポリイソブチレンと中分子量ポリイソブチレンとの混合物である、請求項 2 に記載の経皮吸収型貼付剤。

10

【請求項 4】

薬物含有層全体の質量に対し、ロチゴチン含有量が 3～20 質量%であり、ポリイソブチレン含有量が 45～80 質量%であり、流動パラフィン含有量が 15～35 質量%であり、ポリビニルピロリドン含有量が 2～10 質量%である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収型貼付剤。

【請求項 5】

さらに粘着付与剤として脂環族飽和炭化水素樹脂を含む、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収型貼付剤。

【請求項 6】

前記薬物含有層にさらにアクリル系粘着剤を含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収型貼付剤。

20

【請求項 7】

前記アクリル系粘着剤が官能基を含まないことを特徴とする、請求項 6 に記載の経皮吸収型貼付剤。

【請求項 8】

前記ポリイソブチレン系粘着剤に対する前記アクリル系粘着剤の配合量が 2～20 質量%である、請求項 6 又は 7 に記載の経皮吸収型貼付剤。

【請求項 9】

安定性試験（製造後 60℃、1 週間保存）において、下記高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析条件下での保持時間 23 分±0.5 分のロチゴチン分解物のピーク面積が、ロチゴチンのピーク面積に対して 0.1% 以下である、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収型貼付剤。

30

HPLC 分析条件

カラム：SHISEIDO CAPCELL PAK C18 4.6 mm I.D × 250 mm

カラム温度：40℃

移動相 A：50 mM リン酸二水素ナトリウム二水和物、2.5 mM 1-オクタンスルホン酸ナトリウム水溶液（pH 4.5）

移動相 B：アセトニトリル

移動相の送液：移動相 A：B = 65：35

40

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：225 nm）

【請求項 10】

前記ポリビニルピロリドンがポリビニルピロリドン K-30（商品名）、ポリビニルピロリドン K-85（商品名）、ポリビニルピロリドン K-90（商品名）又はアイフタクト K-30PH（登録商標）である、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収型貼付剤。

【請求項 11】

前記ポリビニルピロリドンの寄与により、前記ロチゴチン分解物のピーク面積が 0.1% 以下となっている、請求項 9 又は 10 に記載の経皮吸収型貼付剤。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、支持体、ロチゴチンを含有する薬物含有層、及び剥離ライナーからなる経皮吸収型貼付剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ロチゴチン (Rotigotine) は、 $D_3/D_2/D_1$ ドパミンレセプターアゴニストであり、パーキンソン病に対し優れた効果を有する薬物である。これまでに、ロチゴチンを有効成分として含有する製剤が開発されている。例えば、ロチゴチンを含有する経皮吸収型貼付剤である Neupro (登録商標) は、パーキンソン病を適応症として欧州、米国および日本を始めとする70ヵ国以上で承認され、特発性レストレスレッグス症候群を適応症として35ヵ国以上で承認されている。

10

【0003】

上記以外にも、例えば、特許文献1には、基剤としてアクリレート系又はシリコーン系のポリマー接着剤を配合したロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤が開示されている。特許文献2及び特許文献3には、可溶化剤としてポリビニルピロリドン、基剤としてアクリレート系及び／又はシリコーン系のポリマー接着剤を配合したロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤が開示されている。また、特許文献3には、基剤としてアクリレート系及び／又はシリコーン系のポリマー接着剤と、トコフェロール及びそのエステル誘導体、アスコルビン酸パルミチン酸エステル、亜硫酸水素ナトリウム等の抗酸化剤とを配合したロチゴチン含有経皮投与型貼付剤が開示されている。特許文献4には、熱可塑性ゴム系粘着剤を用いるロチゴチン経皮吸収製剤が開示されているが、そこでは分解抑制剤を共存させなければならない。特許文献5には、ロチゴチンおよびポリビニルピロリドンを多数のマイクロリザバー中で共存させることによりロチゴチンを安定化した経皮治療システムが開示されている。特許文献6には、高分子安定剤を共存させるロチゴチン含有貼付剤が開示されている。特許文献7には、ロチゴチンと、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸アミド及びこれの誘導体からなる群より選ばれた一つ以上の結晶防止剤とを有効成分として含む経皮吸収製剤が開示されている。特許文献8には、熱可塑性エラストマー、不揮発性炭化水素油及びロチゴチンを含む粘着剤層が形成された貼付剤が開示されている。

20

30

ロチゴチン含有経皮吸収製剤の欠点は、薬物の安定性を確保することが困難なことである。そのため薬物安定剤を配合する特許出願が多く出願されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特表2002-509878号公報 (特許第3984785号)

【特許文献2】特表2004-536054号公報 (特許第5026656号)

【特許文献3】特表2010-532390号公報 (特許第4883220号)

【特許文献4】特許第5856424号公報

【特許文献5】特許第5815556号公報

40

【特許文献6】特表2011-521974号公報

【特許文献7】特表2015-522012号公報

【特許文献8】特開2016-135744号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明の課題は、ロチゴチンを含有する新規の経皮吸収型貼付剤を提供することであり、薬剤の経皮吸収性、貼付性、薬剤の結晶析出性ととともに薬物安定性を十分に満足するロチゴチンを含有する経皮吸収型貼付剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

50

【0006】

上記課題を解決するために、本発明者らは種々の粘着剤を検討した。シリコーン系粘着剤は高価であり離型紙も適切なものがなく不適である。アクリレート系粘着剤3種を評価したが、いずれもゴム系（ポリイソブチレン系）に比べて薬物経皮透過性が低く不適と判断された。本発明者らは鋭意検討の結果、基剤にポリイソブチレン系粘着剤を用いるロチゴチン含有製剤が有用であると結論した。ロチゴチンは常温保管条件で結晶が析出したり、類縁物質が生成することが報告され、そのために結晶化防止剤や分解物の生成抑制剤を併用する技術が開発されている一方、ロチゴチンの経皮吸収性との両立が困難である。本発明者らは、さらに鋭意研究を重ねた結果、基剤にポリイソブチレンを用いるロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤において、流動パラフィン、ポリビニルピロリドンを含む基剤を用いて、上記課題（薬剤の経皮吸収性、貼付性、薬剤結晶析出性、薬物安定性）を満足する優れたロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤を完成させるに至った。

10

さらには、本発明のロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤において、ポリビニルピロリドンに関して検討を深めた結果、ポリビニルピロリドンのグレードによって薬物（ロチゴチン）の安定性に極めて大きな影響を与えることが判明し、薬物安定性を考慮した配合組成を絞り込んだ。さらに、本製剤の皮膚貼付性を改善するためには、アクリル系粘着剤の添加が効果的であることをも見出した。基剤にポリイソブチレン系粘着剤及びアクリル系粘着剤を配合するロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤は、皮膚貼付性、薬物経皮吸収性、薬物安定性、のバランスの取れた製剤としてさらなる性能向上を実現した。

20

【0007】

本発明は、以下に示す通りである。

〔1〕 支持体、薬物含有層及び剥離ライナーからなり、該薬物含有層はロチゴチン、ポリイソブチレン系粘着剤、流動パラフィン及びポリビニルピロリドンを含む経皮吸収型貼付剤。

〔2〕 前記ポリイソブチレン系粘着剤のゴム成分が、ポリイソブチレンである、〔1〕に記載の経皮吸収型貼付剤。

〔3〕 前記ポリイソブチレンが、高分子量ポリイソブチレンと中分子量ポリイソブチレンとの混合物である、〔2〕に記載の経皮吸収型貼付剤。

〔4〕 薬物含有層全体の質量に対し、ロチゴチン含有量が3～20質量%であり、ポリイソブチレン含有量が45～80質量%であり、流動パラフィン含有量が15～35質量%であり、ポリビニルピロリドン含有量が2～10質量%である、〔1〕～〔3〕のいずれかに記載の経皮吸収型貼付剤。

30

〔5〕 さらに粘着付与剤として脂環族飽和炭化水素樹脂を含む、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の経皮吸収型貼付剤。

〔6〕 前記薬物含有層にさらにアクリル系粘着剤を含む、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の経皮吸収型貼付剤。

〔7〕 前記アクリル系粘着剤が官能基を含まないことを特徴とする、〔6〕に記載の経皮吸収型貼付剤。

〔8〕 前記ポリイソブチレン系粘着剤に対する前記アクリル系粘着剤の配合量が2～20質量%である、〔6〕又は〔7〕に記載の経皮吸収型貼付剤。

40

〔9〕 安定性試験（製造後60℃、1週間保存）において、下記高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析条件下での保持時間23分±0.5分のロチゴチン分解物のピーク面積が、ロチゴチンのピーク面積に対して0.1%以下である、〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の経皮吸収型貼付剤。

HPLC分析条件

カラム：SHISEIDO CAPCELL PAK C18 4.6 mm I.D × 250 mm

カラム温度：40℃

移動相A：50 mM リン酸二水素ナトリウム二水和物、2.5 mM 1-オクタンスルホン酸ナトリウム水溶液（pH 4.5）

移動相B：アセトニトリル

50

移動相の送液：移動相 A：B = 65：35

検出器：紫外吸光光度計(測定波長：225 nm)

〔10〕 前記ポリビニルピロリドンがポリビニルピロリドンK-30（商品名）、ポリビニルピロリドンK-85（商品名）、ポリビニルピロリドンK-90（商品名）又はアイフタクトK-30PH(登録商標)である、〔1〕～〔9〕のいずれかに記載の経皮吸収型貼付剤。

〔11〕 前記ポリビニルピロリドンの寄与により、前記ロチゴチン分解物のピーク面積が0.1%以下となっている、〔9〕又は〔10〕に記載の経皮吸収型貼付剤。

【発明の効果】

【0008】

本発明のロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤は、ポリイソブチレンを用いるロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤において、流動パラフィン、ポリビニルピロリドンを配合した薬物含有層とすることにより、ロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤を長時間にわたって保存することができ、ロチゴチンの薬理効果を有効に、かつ長期間利用することが可能になった。

また、本発明のロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤は、基剤にポリイソブチレン系粘着剤及びアクリル系粘着剤を用いることにより、皮膚貼付性及び薬物経皮吸収性をより向上させることができる。

さらに、本発明のロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤に配合するポリビニルピロリドンを特定のグレードを使用することによって、薬物安定性をより向上させることができる。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】実施例1製剤を60℃で4週間保存した後のロチゴチンの安定性を示すクロマトグラムである。

【図2】市販品製剤を60℃で4週間保存した後のロチゴチンの安定性を示すクロマトグラムである。

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明の経皮吸収型貼付剤は、薬物含有層に有効成分としてロチゴチンを含む。ロチゴチンはフリー体であっても塩であってもよく、医薬上許容されうる塩であれば、無機塩であっても有機塩であってもよい。例えば、ロチゴチン塩酸塩等が挙げられる。本発明では、ロチゴチンのフリー体を用いるのが好ましい。

【0011】

本発明の経皮吸収型貼付剤におけるロチゴチンの含有量（フリー体換算）は、薬物含有層全体の質量に対し3～20質量%であり、6～15質量%が好ましい。該含有量が3質量%未満では十分なロチゴチンの薬理効果が発揮されず、また、20質量%を超えても、結晶化が起こり用量に相関したロチゴチンの薬理効果の増大は認められず、好ましくない。

【0012】

本発明の経皮吸収型貼付剤は、基剤としてポリイソブチレン系粘着剤を配合することを特徴とする。該粘着剤は、他の非水系の粘着剤、例えば、アクリル系高分子及びシリコーン系高分子等の粘着剤と比較して経皮吸収性に優れ、また安価であり、さらに熱可塑性ゴム系粘着剤のように分解抑制剤を必要とせず、製造時のコストや、物性及び品質等のコントロール、すなわち製剤設計が容易である点で好ましい。薬物自身の安定性の観点からはポリイソブチレン系粘着剤は炭化水素のみからなり極めて非極性であり安定である。それゆえ、薬物と相互作用する極性基を有することなく薬物安定性付与のために極めて有利である。シリコーン系粘着剤も非極性ではあるが本粘着剤をそのまま用いるのではなくアクリル系粘着剤と共存させるなどの使用法を採用する必要がある、それゆえアクリル系粘着剤と薬物との相互作用を妨げることが出来ない。

【0013】

本発明においてポリイソブチレン系粘着剤とは、イソブチレンの重合による長鎖状炭化水素によって構成される粘着剤をいい、長鎖状炭化水素構造を有する限り、イソブチレン

10

20

30

40

50

以外の成分、例えば、イソプレン、ノルマルブテン等が共重合していてもよい。

【0014】

該ポリイソブチレン系粘着剤を構成するポリイソブチレンの配合量は、本発明の経皮吸収型貼付剤の該薬物含有層全体の質量に対して、45～80質量%であり、50～70質量%が好ましい。ここで、ポリイソブチレンの配合量には上記ポリイソブチレン以外の成分の配合量も含まれる。ポリイソブチレンの配合量が45質量%未満では、投錨性などの貼付剤の物理的特性が低下し良好な経皮吸収製剤とはならない、また、80質量%を超えると経皮吸収製剤としてバランスを欠いてしまい薬物経皮吸収性低下、結晶析出などが起こり、好ましくない。

【0015】

本発明において用いられるポリイソブチレンは、例えば、ポリイソブチレン（PIB）[例えば、新日本石油化学（株）；テトラックス3T（商品名）、BASFジャパン（株）；オパノールB150（商品名）、オパノールB50SF（商品名）、オパノールB12SFN（商品名）等]、ポリブテン（PB）[例えば、新日本石油化学（株）；HV300F（商品名）等]、ブチルゴム（IIR）が挙げられる。

【0016】

本発明において用いられるポリイソブチレンは、高分子量ポリイソブチレン単独、高分子量ポリイソブチレンと中分子量ポリイソブチレンとの混合物であってもよい。高分子量ポリイソブチレンは、重合度1000以上の重合体をいい、粘度平均分子量10万を超え400万以下の重合体が好ましい。中分子量ポリイソブチレンは、重合度数百程度の重合体をいい、粘度平均分子量4万～10万の重合体が好ましい。

高分子量ポリイソブチレンと中分子量ポリイソブチレンとの混合比は、質量比で1：0.001～1：0.1であり、好ましくは1：0.01～1：0.05である。

【0017】

本発明の経皮吸収型貼付剤においては、流動パラフィンの添加を必須とする。流動パラフィンの添加は、粘着剤を可塑化し皮膚への接着性を改善する効果をもたらす。流動パラフィンは炭化水素であり、薬物安定性を妨げることはない。流動パラフィンの配合量は、本発明の経皮吸収型貼付剤の該薬物含有層全体の質量に対して、15～35質量%であり、20～30質量%が好ましい。流動パラフィンの配合量が15質量%未満では、貼付剤が固くなり皮膚接着性に劣る。また、35質量%を超えると、貼付剤を人体に貼付する際に皮膚に糊残りするなどが起こり好ましくない。

【0018】

本発明の経皮吸収型貼付剤は、上記に詳述したように、薬物含有層にポリイソブチレン系粘着剤を含有するが、アクリル系粘着剤をさらに添加することにより、製剤の皮膚粘着性をさらに改善することができる。アクリル系粘着剤のポリイソブチレン系粘着剤に対する配合量は、2～20質量%が好ましく、より好ましくは4～15質量%である。配合量が2質量%より少ないと配合の効果が発現しにくく、配合量が20質量%を超えるとアクリル系粘着剤とポリイソブチレン系粘着剤との相分離が起こり、均一な粘着剤層になりがたい。

アクリル系粘着剤を添加した場合も、粘着剤全体の配合量は、該薬物含有層全体の質量に対して、45～80質量%の範囲内となるように設定することが望ましい。

アクリル系粘着剤は、いずれも使用可能ではあるが、カルボキシ基、水酸基、などの官能基を有さない粘着剤が好ましい。例えば、MAS811、MAS683（商品名、いずれもコスメディ製薬（株）製）のような官能基を全く有さないアクリル系粘着剤が適切である。

【0019】

本発明の経皮吸収型貼付剤においては、さらにポリビニルピロリドンの添加を必須とする。ポリビニルピロリドンの添加は、薬剤の貼付剤中の溶解度を向上させ、それによりロチゴチンの経皮吸収を改善する効果をもたらす。ポリビニルピロリドンの配合量は、本発明の経皮吸収型貼付剤の該薬物含有層全体の質量に対して、2～10質量%であり、3～6質量%が好ましい。ポリビニルピロリドンの配合量が2質量%未満では、貼付剤中でロ

10

20

30

40

50

チゴチンの結晶化が起こりやすくなる。また10質量%を超えると粘着性に問題が生じ良好な経皮吸収製剤とならない。

本発明において、ポリビニルピロリドンの添加は、薬物の結晶化阻害、薬物の経皮吸収性への効果、等の観点からは市販のいずれのポリビニルピロリドンもほぼ同様である。しかし、薬物安定性に関しては、ポリビニルピロリドンのグレードによってその影響が異なる。それゆえ、ポリビニルピロリドンに関して、安定性を損なわないグレードを選定することが望ましい。実施例、比較例において詳細に示すが、各種ポリビニルピロリドンを同量製剤に添加して比較した場合、加速条件及び過酷条件で保存した製剤からのロチゴチン由来の分解物（実施例（4．薬物安定性試験）の高速液体クロマトグラフィー（HPLC）条件で23分±0.5分に出現、Peak Eという）の出現が大きく異なる。薬物分解の抑制に対し

10

【0020】

本発明のロチゴチン含有経皮吸収型貼付剤は、必要に応じて、粘着付与剤、抗酸化剤、経皮吸収促進剤などの追加の成分を配合してもよい。

【0021】

20

粘着付与剤としては、ロジン、ロジンのグリセリンエステル、水添ロジン、水添ロジンのグリセリンエステルなどのロジン誘導体、脂環族飽和炭化水素樹脂、脂環族炭化水素樹脂、テルペン樹脂、脂肪族飽和炭化水素樹脂、脂肪族炭化水素樹脂、マレイン酸レジン、カルナウバロウ、カルメロースナトリウム、キサンタンガム、キトサン、グリセリン、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、軽質無水ケイ酸、酢酸ベンジル、タルク、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸部分中和物、ポリビニルアルコール等が挙げられるが、脂環族飽和炭化水素樹脂が好ましい。

粘着付与剤の配合量は、薬物含有層の粘着効果を補完できる限りにおいて特に限定されるものではない。脂環族飽和炭化水素樹脂を用いる場合、本発明の経皮吸収型貼付剤の該薬物含有層全体の質量に対して、1～10質量%であり、2～6質量%が好ましい。

30

【0022】

抗酸化剤としては、ヒンダードフェノール系化合物[例えば、3, 5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシトルエン（BHT）、3-（3, 5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシフェニル）プロピオン酸オクタデシルエステル]、アスコルビン酸及びそのエステル誘導体、エデト酸ナトリウム、等が挙げられるが、特殊な抗酸化剤は必要なく一般的な抗酸化剤でよい。

【0023】

経皮吸収促進剤としては、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、グリセリンオレイン酸モノエステル、イソステアリン酸ヘキサデシルなどの脂肪酸又はそのエステル類、オレイルアルコール、プロピレングリコール、モノオレイン酸ポリエチレングリコールなどのアルコール又はそのエステル類もしくはそのエーテル類、ラウリン酸ジエタノールアミド、等の高級脂肪酸アミド、脂肪酸が挙げられる。

40

【0024】

本発明の経皮吸収型貼付剤における支持体は、薬物不透過性で伸縮性又は非伸縮性の支持体を使用する。該支持体としては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリブタジエン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル（ポリエチレンテレフタレートなど）、ナイロン、ポリウレタン等の合成樹脂フィルム又はシートあるいはこれらの積層体、多孔質体、発泡体、紙、織布及び不織布などが挙げられる。

【0025】

50

本発明の経皮吸収型貼付剤における剥離ライナーは、薬物不透過性の剥離ライナーを使用する。該剥離ライナーとしては、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル等の高分子材料で作られたフィルムや、フィルムにアルミニウムを蒸着させたもの、紙の上にシリコンオイル等を塗付したものなどが挙げられる。なかでも、有効成分の透過がなく、加工性や低コストなどの点でポリエステルフィルムが好ましく、ポリエチレンテレフタレート（PET）フィルムが特に好ましい。さらに、該剥離ライナーは、複数の材料を貼り合わせたラミネートフィルム等が挙げられる。

【0026】

本発明の経皮吸収型貼付剤の製造方法は、特に制限はなく、公知の製造方法に従って製造することができる。該製造方法としては、例えば、有効成分及び粘着剤等を酢酸エチル、ヘキサン、トルエン又はその混合溶媒の有機溶媒に溶解させ、この溶解物を剥離ライナー又は支持体上に展延し、該溶解物中の溶媒を蒸発させ薬物含有層を形成した後、支持体又は剥離ライナーを貼り合わせることによって経皮吸収型貼付剤を得る方法や、有効成分及び粘着剤等を加熱溶解させ、この溶解物を剥離ライナー又は支持体上に展延し、薬物含有層を形成した後、支持体又は剥離ライナーを貼り合わせるによって経皮吸収型貼付剤を得る方法などが挙げられる。

【実施例】

【0027】

以下、実施例を示し、本発明をさらに具体的に説明する。なお、本発明はこれらの実施例に限定されるものではなく、本発明の技術的思想を逸脱しない範囲での種々の変更が可能である。

【0028】

実施例1-5、比較例1-9

経皮吸収型貼付剤の製造

表1及び表2に記載の配合比に従って、高分子量PIB、低分子量PIB、脂環式飽和炭化水素、流動パラフィン、などを適宜シクロヘキサン中で攪拌混合した。該混合物に、ポリビニルピロリドン及び／又はメチルピロリドンのエタノール溶液を加え、さらにロチゴチンの酢酸エチル溶液に酢酸トコフェロールを混合したロチゴチン溶液を加え、攪拌混合し、均一な溶解物を得た。該溶解物を、実験塗工機（TransCoat、コスメディ製薬株式会社製）を用いて、溶媒留去後の厚さが50 µmになるように剥離ライナー（シリコン処理を施したPETフィルム、藤森工業株式会社）に展延した。展延後、溶媒を留去して薬物含有層を形成した後、支持体を貼り合わせ、所望の大きさに裁断して、実施例及び比較例の経皮吸収型貼付剤を得た。

【0029】

【表1】

成分	配合比（質量％）				
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
高分子量PIB (Opanol B50SF, BASFジャパン(株))	57.7	50	57.7	50	55
中分子量PIB (Opanol B12SFN, BASFジャパン(株))	2	0	2	0	0
ロチゴチン (Rotigotine(S-BOT-3), 山東科源製薬有限公司)	9.0	9.5	9.0	5.0	13.0
流動パラフィン (スモイルP-350P, (株)MORESCO)	25	20	35	25	30
脂環式飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100, 荒川化学工業(株))	2	0	2	0	0
BHT (ブチルヒドロキシトルエン, Merck KGaA)	1	0	0	1	0
酢酸トコフェロール (理研Eアセテート960, 理研ビオN(株))	0.3	0	0.3	0.3	0
ポリビニルピロリドン (ポリビニルピロリドン K-90, (株)日本触媒)	3	3.5	8	5	4

【0030】

【表 2】

成分	配合比 (質量%)								
	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5	比較例6	比較例7	比較例8	比較例9
高分子量PIB	44.7	76.7	84	30	45	60	60	80	45
中分子量PIB	0	0	5	10	5	10	0	5	12
ロチゴチン (フリーベース)	9.0	9.5	6.0	15	25	2.0	9.0	6.0	15
流動パラフィン	40	10	1	35	15	25	17	1	25
脂環族飽和炭化水素樹脂	2	0	0	0	5	8	0	0	0
BHT	1	1	1	1	0	1	1	1	1
酢酸トコフェロール	0.3	0.3	0.3	2	0	0	0	0	1
ポリビニルピロリドン	3	2.5	5	9	5	4	13	7	1

10

【0031】

評価結果

1. 薬物経皮吸収性

試験方法

in vitro経皮透過試験にはコスメディ製薬（株）製in vitro経皮透過試験自動サンプリング装置TransView C12を使用した。試料パッチ（φ13 mm）を貼付した皮膚（φ22～25 mm）＊をフランツ型透過拡散セルに取り付け、レセプター液（ポリエチレングリコール400：純水＝1：3（v/v））で満たして32℃に保ち、試験開始12時間又は24時間後にサンプリング（500μl採取）を行った。得られたレセプター溶液をHPLCにより分析し、単位面積あたりの透過量の定量を行った。

＊ヒト皮膚：ダーマトームスキン（角質、表皮、真皮一部からなる）使用。

皮膚由来はコーカシアンの太腿、背部、腹部

＊ブタ皮膚：ダーマトームスキン（角質、表皮、真皮一部からなる）使用。

皮膚由来はYucatan Micropigの肩部、臀部

【0032】

同様の方法で市販品（ニュープロパッチ、大塚製薬(株)）に関しても評価した。薬物経皮吸収性の尺度として、市販品と同等あるいはそれ以上の薬物経皮吸収を示す製剤を良品とした。

【0033】

2. 貼付性

作製した薬剤含有経皮吸収製剤シートから2 x 2 cmに切り出したパッチをヒトボランティア5名の上腕に貼り、5時間後にパッチを剥がし貼付性を観察した。

1： 全員においてパッチの剥がれ、貼付部への糊残りが無い

2： 2名以上で部分的な剥がれが観察された。

3： 2名以上で糊残りが観察された。

【0034】

3. 薬剤結晶析出性

作製した薬剤含有経皮吸収製剤シートから2 x 2 cmに切り出したパッチを5℃と40℃の温度サイクルを6時間ごとに繰り返す結晶析出加速条件に置き、1週間後の結晶析出を観察した。

1： 析出なし

2： 析出あり

【0035】

40

【表 3】

試験品	薬物経皮吸収量 (24時間後薬物透過量) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	貼付性	結晶析出性
実施例 1	15.6	1	1
実施例 2	14.3	1	1
実施例 3	17.1	1	1
実施例 4	11.9	1	1
実施例 5	20.7	1	1
比較例 1	18.9	3	1
比較例 2	10.3	2	1
比較例 3	8.7	2	1
比較例 4	19.4	3	1
比較例 5	9.6	1	2
比較例 6	5.9	1	1
比較例 7	15.5	2	1
比較例 8	11.0	2	1
比較例 9	10.2	3	2
市販品	12.4	1	1

10

【0036】

4. 薬物安定性試験

本発明品と市販品の薬物安定性試験を実施した。試料として、実施例 1 製剤及び比較として市販品を用いた。両製剤を室温及び 60℃において4週間保存し、その後の類縁物質(ロチゴチンが分解生成する物質)に関して両製剤において定量した。その詳細は以下のようであった。

20

【0037】

定量法

蓋付三角フラスコにアセトン14ml、シクロヘキサン7mlを加え混合したのち製剤パッチ(20 cm²)を加え、超音波処理を1時間行った。次にエタノール49mlを加えたのち超音波処理を1時間行い、この溶液をHPLC移動相で10倍希釈し、遠心処理を行ったのち上澄液30 μl を試料溶液として高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析を行った。

【0038】

HPLC分析条件

検出器 : 紫外吸光光度計(測定波長: 225 nm)
 カラム : SHISEIDO CAPCELL PAK C18 4.6 mm I.D. $\times$ 250 mm
 カラム温度 : 40℃
 移動相A : 50 mM リン酸二水素ナトリウム二水和物、2.5 mM 1-オクタンスルホン酸ナトリウム水溶液(pH 4.5)
 移動相B : アセトニトリル
 移動相の送液: 移動相 A:B = 65:35

30

【0039】

結果

室温4週間保存品、60℃2週間保存品及び60℃4週間保存品をHPLCで分析した。実施例 1 製剤及び市販品の60℃4週間保存品のHPLCクロマトグラムを図1及び図2に示す。また主要な出現ピークに関する面積を測定しその値をロチゴチンピーク(12.5分 $\pm$ 0.5分)面積で除した価(分解物含量)の結果を表4にまとめた。

40

なお、peakAとpeakDは実施例の組成における薬物を含まない組成物(プラセボ)においても出現するので薬物の分解とは関連はないと考えられる。

【0040】

【表 4】

ロチゴチン含量に対する分解物含量 (%)

	保存条件	ロチゴチンに対する分解物含量 (%)						
		5.5min (peak A)	6.2min (peak B)	7.0min (peak C)	7.6min (peak D)	23.2min (peak E)	25.5min (peak F)	31.4min (peak G)
実施例 1	室温 4 W	0.334	0.052	0	0.149	0	0	0
	60℃ 2W	0.344	0.080	0	0.125	0	0	0
	60℃ 4W	0.405	0.075	0	0.093	0	0	0
市販品	室温 4 W	0.407	0.086	0.049	0.063	0	0.088	0.246
	60℃ 2W	0.408	0.131	0.086	0.070	0.121	0.168	0.174
	60℃ 4W	0.409	0.180	0.091	0.114	0.260	0.208	0.126

10

【0041】

考察

以上の結果は、本発明品の安定性は極めて良好であり、市販品に比べて薬物の分解をよく抑制していることがわかる。

【0042】

実施例 6～10、11、比較例 10～11ポリビニルピロリドンのグレードの比較試験

以下の実施例 6～10 及び比較例 10、11 において、種々のグレードのポリビニルピロリドンを用いて、グレードの異なりにより薬物安定性が顕著に変化する挙動を、上記薬物安定性試験により観察した。薬物安定性の尺度として、製剤を高温保持後の分解物ピーク（23 分付近のピーク E、図 2 参照）の出現に着目し、HPLC において測定した 23 分付近のピークの面積をロチゴチンピークの面積で除した値（分解物含量）を用いた。分析法は、上記薬物安定性試験と同一であった。分解物ピーク（ピーク E）の割合が 60℃、1 週間の加熱保存において 0.1% 以上になることは、製剤安定性上問題がある。

20

実施例 11 は実施例 6 の配合に吸収促進剤としてラウリン酸ジエタノールアミドを添加しその効果（24 時間後の薬物透過量）を確認したものである。吸収促進剤添加によりロチゴチンの経皮吸収性が著しく上昇したことが観察された。

各試験の配合を表 5 に示す。

【0043】

【表 5】

成分	配合比 (質量%)							
	実施例 6	実施例 7	実施例 8	比較例 10	比較例 11	実施例 9	実施例 10	実施例 11
高分子量PIB (Oppanol B50SF, BASF ジャパン(株))	49.18	49.18	49.18	49.18	49.18	44.26	44.26	49.18
中分子量PIB (Oppanol B12SFN, BASFジャパン(株))	1.79	1.79	1.79	1.79	1.79	1.61	1.61	1.79
アクリル系共重合体 (MAS-811B, 山南合成化 学(株))	—	—	—	—	—	5.1	5.1	—
ロチゴチン (Rotigotine(S-ROT-3), 山 東科源製薬有限公司)	9	9	9	9	9	9	9	9
流動パラフィン (スモイルP-350P, 韓 MORESCO)	22.35	22.35	22.35	22.35	22.35	22.35	22.35	22.35
脂環族飽和炭化水素樹脂 (アルコンP-100, 荒川化学 工業(株))	13.41	13.41	13.41	13.41	13.41	13.41	13.41	13.41
BHT (ブチルヒドロキシトルエ ン, Merck KgaA)	1	1	1	1	1	1	1	1
酢酸トコフェロール (理研Eアセテート960, 理 研ビタミン(株))	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27	0.27
ポリビニルピロリドン (アイフタクトK-30PH, 第 一工業製薬(株))	3	—	—	—	—	3	—	3
ポリビニルピロリドン (ポリビニルピロリドンK- 90, 韓国触媒)	—	3	—	—	—	—	3	—
ポリビニルピロリドン (ポリビニルピロリドンK- 85N, 韓国触媒)	—	—	3	—	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン (Kollidon 90F, BASFジャ パン(株))	—	—	—	3	—	—	—	—
ポリビニルピロリドン (Kollidon 30, BASFジャ パン(株))	—	—	—	—	3	—	—	—
ラウリン酸ジエタノールア ミド (大塚佐々木化学 (株))	—	—	—	—	—	—	—	3

10

20

【0044】

下記の表6は、製造直後 (Initial) 及び60℃1週間保存 (60℃1W) 条件下での製剤の分解物含量 (ピークE (保持時間23分±0.5分)、対ロチゴチン (保持時間保持時間12.5分±0.5分) %) を示す。Kollidon (登録商標) シリーズにおける不安定性付与が明確に示されている。

【0045】

【表 6】

サンプル	保存条件	分解物含量 (対ロチゴチン%)
実施例6 (アイフタクトK-30PH)	Initial	0
	60℃1W	0.049
実施例7 (日本触媒K-90)	Initial	0
	60℃1W	0
実施例8 (日本触媒K-85N)	Initial	0
	60℃1W	0.018
比較例9 (BASF Kollidon 90F)	Initial	0.198
	60℃1W	0.321
比較例10 (BASF Kollidon 30)	Initial	0.112
	60℃1W	0.240

30

【0046】

次いで、アクリル系粘着剤添加により製剤の皮膚接着性が増大する効果を、表7に示す。製剤の粘着性を定量的に表す尺度として、ボールタック法による測定値を用いた。実際の測定に当たっては、第17改正日本薬局方一般試験法 粘着力測定法、に準じた。下記の表において、値が大きいほうが粘着力が高い。

【0047】

40

【表 7】

ボールタック試験結果

サンプル	ボールNo.
実施例6	10
実施例7	10
実施例9	16
実施例10	16

10

【0048】

表7より、粘着剤としてポリイソブチレン系粘着剤のみを使用した製剤に比べて、ポリイソブチレン系粘着剤とアクリル系粘着剤とを配合した製剤の方が皮膚接着性がより優れることがわかった。

【0049】

薬物経皮吸収性に及ぼす経皮吸収促進剤の効果を表8に示す。試験方法は上記の経皮吸収性試験方法によった。但しレセプター液はポリエチレングリコール400：純水 = 1：3 (v/v) の代わりにリン酸緩衝液、PBS (pH5.0)を用いた。得られたレセプター溶液をHPLCにより分析し、単位面積あたりの透過量の定量を行った。ヒト皮膚はダーマトームスキン（角質、表皮、真皮一部からなる）を使用した。経皮吸収促進剤添加の効果が明瞭であった。

20

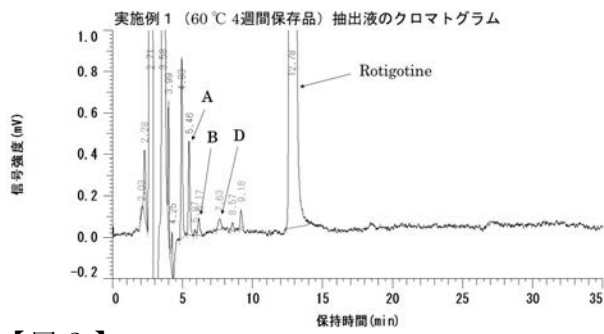
【表 8】

薬物経皮吸収性試験結果

サンプル	薬物経皮吸収量 (24時間後薬物透過量) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例6	81.3
実施例11	135.2

30

【図 1】



【図 2】

