



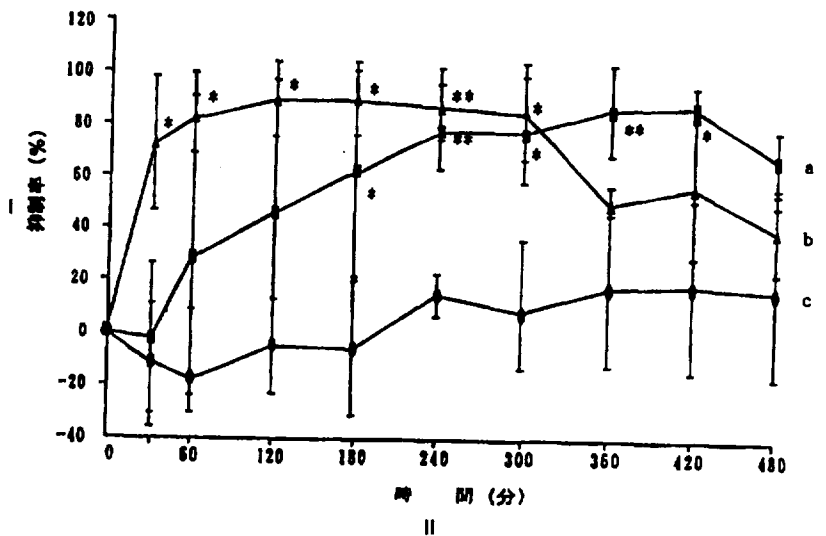
<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/165, 9/70, 47/14</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/14184</p> <p>(43) 国際公開日 1998年4月9日(09.04.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03431</p> <p>(22) 国際出願日 1997年9月26日(26.09.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/283125 1996年10月4日(04.10.96)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 埼玉第一製薬株式会社 (SAITAMA DAIICHI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒344 埼玉県春日部市南栄町8-1 Saitama, (JP) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)</p>	<p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 高安敏幸(TAKAYASU, Toshiyuki)[JP/JP] 角張育弘(KAKUBARI, Ikuhiro)[JP/JP] 新開規弘(SHINKAI, Norihiro)[JP/JP] 川上淳二(KAWAKAMI, Junji)[JP/JP] 中島法子(NAKAJIMA, Noriko)[JP/JP] 宇留野明美(URUNO, Akemi)[JP/JP] 〒344 埼玉県春日部市南栄町8-1 埼玉第一製薬株式会社内 Saitama, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 山田靖彦(YAMADA, Yasuhiko) 〒104 東京都中央区銀座6丁目7番16号 岩月ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title: PATCH

(54) 発明の名称 貼付剤

(57) Abstract

A patch characterized by comprising formoterol and/or salt thereof as a medicinal ingredient, a solvent therefor, a tackifier, and an excipient and/or a plasticizer and being substantially water-free. The patch serves to effect percutaneous absorption of the formoterol and/or salt thereof, allows the drug efficacy of the compound to persist stably for long, and thus is efficacious for diseases which can be cured or prevented by exciting β receptors, such as asthma.



I... Inhibitory rate (%)
II... Time (min)

(57) 要約

薬物であるホルモテロール及び／またはその塩を経皮吸収させ、ホルモテロールの薬効作用を長時間、安定に持続させることができ、β受容体を興奮させることにより治療または予防される喘息等の疾患に有効な貼付剤である。

また、薬物としてホルモテロール及び／またはその塩と、その溶解剤と、粘着剤と、賦形剤及び／または可塑剤を含み、実質的に水不含の貼付剤としたことを特徴とするものである。

PCTに基づいて公開される国際出版のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニアビサウ	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		ラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	ML	マリ	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	US	米国
CH	スイス	IT	イタリア	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KE	ケニア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド		
CZ	チェッコ共和国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		

明 細 書

貼 付 剤

技術分野

本発明はホルモテロールを持続的に吸収させ、更にホルモテロールの経時安定性の優れた、 β 受容体を興奮させることにより治療または予防される喘息等の疾患に対して有効な貼付剤に関するものである。

背景技術

ホルモテロールは交感神経の β 受容体に選択的に作用し、気管支平滑筋を弛緩させる等の薬理作用を有する（特公昭59-9542号参照）ことから、気道狭窄を起こした患者の呼吸困難の軽減を目的として、慢性閉塞性呼吸器疾患、特に気管支喘息等の治療に広く使用されているが、従来は錠剤、ドライシロップとして経口的に投与されていた。しかし、一般に β 受容体を興奮させることによって疾患を治療する治療剤を経口投与した場合には、例えば気管支喘息などでは、夜間に起こる発作を抑制もしくは防止し得ない場合があった。

最近、不透過性裏打部材、粘着層、剥離ライナーからなる経皮一体システムにおいて、粘着層を薬物、粘着剤、70%の純度のオイカリプトールから成る流動エンハンサーの組み合わせにより形成し、この流動エンハンサーで経皮一体システムからの薬物の流動性を高めるという技術が開示されている。（特開平1-311017）。

また、レザバー層の成分に不透過性である被覆層と、活性物質を供給することができ、そして接着性ポリマーと共に混合されるスチレン、アルカジエン及び場合によってはアルケンに基づく任意に架橋されたプロ

ックコポリマーから成り、そして場合によっては追加の接着性被膜を付与され、皮膚透過性の活性物質と皮膚透過促進剤と場合によってはさらに医薬的助剤を含むレザバー層と、剥離フィルムとからなる多層性膏薬が開示されている（特開平2-78615）。

しかし、前記経皮一体システムの粘着層あるいは前記多層性膏薬のレザバー層にホルモテロールを含有させるとホルモテロールの安定性に支障を生じ易く、またホルモテロールと粘着剤の親和性が高い為に、ホルモテロールの皮膚への放出が低下したり、定量分析時にホルモテロールの抽出が阻害されてしまうなどの欠点があった。

発明の開示

本発明は、上記事情に基いてなされたもので、その目的とするところは、 β 受容体のサブタイプである β_2 受容体に作用するホルモテロールの特徴を利用し、製剤中のホルモテロールが投与後遅滞なく円滑に放出され、しかも長時間に亘ってその薬理効果が持続し、且つホルモテロールの経時安定性に優れた製剤を提供することにある。

本発明者らは上記事情に鑑み、鋭意検討の結果、薬物であるホルモテロール及び／またはその塩は、溶解した状態でなければその経皮吸収性が著しく低下し、製剤中の含水率が高いとホルモテロール及び／またはその塩は加水分解してしまい良好な経時安定性を得ることができないこと、また粘着剤の種類により、ホルモテロール及び／またはその塩は定量分析において抽出不可能な状態に変化し、粘着剤中に包み込まれてしまい物理的に抽出不可能な状態になること、ホルモテロールの経時安定性、放出性の優れた経皮吸収型の製剤を皮膚に貼付すると、長時間に亘り β 受容体を刺激し、喘息治療などの場合には気管支平滑筋を弛緩させるということを見い出し、本発明を完成するに至ったものである。

すなわち、本発明は、薬物としてホルモテロールまたはその塩と、薬物の溶解剤と、粘着剤と、賦形剤及び／または可塑剤を含む貼付剤としたことを特徴とするものであり、更に、薬物としてホルモテロールまたはその塩と、その溶解剤と、粘着剤と、賦形剤及び／または可塑剤を含み、実質的に水不含の貼付剤としたことを特徴とするものである。

以下、本発明の貼付剤及びその調製方法について詳しく説明する。

本発明の貼付剤は、粘着剤と薬物の溶解剤が製剤中に存在する状態にて提供される。好ましくは製剤中に粘着剤と薬物の溶解剤が存在し、実質的に水不含の状態において提供される。前記した通り、ホルモテロールは加水分解を受け易いことから、貼付剤中に水不含のときはホルモテロールの経時安定性が良い。薬物は、ホルモテロールそのものだけでなく、その塩を使用することができる。これらのホルモテロールの塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸等の無機酸との塩、酢酸、マレイン酸、フマル酸等の有機酸との塩などが挙げられる。その場合、フマル酸ホルモテロールが水和物として安定に存在するなどホルモテロールの塩は水和物となりうる場合があるので、これらの塩は水和物でもよい。

溶解剤は、ホルモテロールあるいはその塩を良好に溶解するものであれば特に限定はされないが、少量で薬物を溶解するものが好ましく、例えば、ピロリドン（特に2-ピロリドン）、N-メチル-2-ピロリドン、5-メチル-2-ピロリドン、1,5-ジメチル-2-ピロリドン、1-エチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン-5-カルボン酸などのピロリドン誘導体、グリセリン、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などの2または3価のアルコール類、エタノール、イソプロパノール、オレイルアルコール、2-オクチルドデカノールなどの1価のアルコール類、アジピン酸ジイソプロピル、オレイン酸オレイル、セバシン酸ジイソプロピルなどの脂肪酸エ

ステル類などの1種または2種以上を用いることができる。

本発明に用いる溶解剤は、貼付剤の乾燥工程等において揮発してしまうもののみでなく、乾燥工程終了後でも製剤中に薬物を溶解または分散した状態において存在するものも含まれる。

このような溶解剤は、種類及び配合量により貼着力、皮膚刺激性、薬物の安定性等に影響を与える場合があることから、貼着性、放出性、安定性等を考慮して配合する必要があるが、これらの中でも沸点が高く、極性の高いN-メチル-2-ピロリドンは溶解剤として好適である。溶解剤の配合量は、薬物の溶解剤に対する溶解度や他の添加成分の種類によって異なり一概に規定することはできないが、組成物全体に対し0.1~20重量%の範囲内が適当であり、中でも好適な溶解剤であるN-メチル-2-ピロリドンの配合量は、組成物全体に対し好ましくは0.01~10.0重量%、より好ましくは0.1~2.0重量%である。

粘着剤は常温で皮膚に対し長時間固着し得る感圧接着性を有するものを使用する。このような粘着剤としては、アクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤、エチレン酢酸ビニル共重合体樹脂（EVA系粘着剤）等があるが、特に薬物であるホルモテロールあるいはその塩を良好に放出するものが好ましく、これを配合した貼付剤は、薬物であるホルモテロールを速やかに放出し、長時間、確実かつ安定的に皮膚に適用することができる。

アクリル系粘着剤は、常温で皮膚に対し長時間固着し得る感圧接着性を有する。従って、これを配合した貼付剤は、長時間、確実かつ安定的に皮膚に適用することができる。本発明では、用いるアクリル系粘着剤の組成は特に限定されないが、好適には、炭素数1~18の脂肪族アルコールと（メタ）アクリル酸とから得られるエステルの単独重合体または共重合体、あるいは上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとその

他の官能性モノマーとの共重合体のうちの1種または2種以上が用いられる。

前記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸-2-エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸-2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが例示される。また、シリコン系粘着剤としてはポリジメチルシロキサンなどのシリコンゴム、そのほかエチレン酢酸ビニル共重合体樹脂（EVA系粘着剤）等を用いることができる。

本発明で用いられる賦形剤及び／または可塑剤は特に限定されないが、粘着剤及び薬物の溶解剤や吸収促進剤との親和性が高く、貼付剤に分離することなく安定に保持され、薬物の溶解剤や吸収促進剤の相分離を抑制し、薬物の放出が良好なものが好ましい。このような賦形剤としては、例えば、ポリビニルピロリドンなどのピロリドン及びその誘導体、直鎖状ポリアクリル酸、自己架橋型ポリアクリル酸などのポリアクリル酸系高分子、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどのセルロース誘導体などを用いることができる。特に、粘着剤にアクリル系粘着剤を使用する場合、ポリビニルピロリドンを用いとホルモテロールの放出性を著しく高めることから極めて好適である。ポリビニルピロリドンを用いる場合は、組成物全体に対して好ましくは0.01~10.0重量%、より好ましくは0.8~3.0重量%を配合する。

また可塑剤としてはアジピン酸ジオクチル、グリセリン、ゴマ油、D-ソルビトール、プロピレングリコール、ポリソルベート80、ポリエチレングリコール、1-メントール、シネオール、オレイン酸、オレイルアルコール、アジピン酸イソプロピル、オクチルドデカノール、セバシン酸ジエチル、ベンジルアルコール、ミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、ラウリルアルコール、2-オクチルドデカノール、2-エチルヘキサニエチル、チオグリコール酸カルシウム、カプリン酸エステル、オレイン酸デシル、スクワラン、d-リモネンなどを用いることができる。尚、これらの中には賦形剤と可塑剤の両方の性質を持つものもある。

更に、賦形剤及び/または可塑剤は経皮吸収促進効果を持つものを使用することが特に好ましい。このような賦形剤及び/または可塑剤としては、例えば、1-メントール、シネオール、オレイン酸、オレイルアルコール、アジピン酸イソプロピル、オクチルドデカノール、セバシン酸ジエチル、ミリスチン酸イソプロピル、クロタミトン、ラウリルアルコール、2-オクチルドデカノール、オレイン酸デシル、d-リモネンなどが挙げられる。

経皮吸収促進効果のある可塑剤及び/または賦形剤は、これらの1種または2種以上を適宜選択して用いることができるが、特に1-メントール、ミリスチン酸イソプロピルを配合すると、薬物であるホルモテロール及び/またはその塩の皮膚透過性を相乗的に増大させ、有効血中濃度を長時間持続する量の薬物を経皮吸収させることができる。可塑剤及び/または賦形剤の配合量は、組成物全体に対し0.01~95重量%の範囲内である。1-メントールを配合する場合は、組成物全体に対し好ましくは0.1~20.0重量%、より好ましくは1.0~10.0重量%配合する。ミリスチン酸イソプロピルを配合する場合には、

組成物全体に対し好ましくは0.1～50.0重量%、より好ましくは10～35重量%を配合する。1-メントール、ミリスチン酸イソプロピルを使用する場合、薬物であるホルモテロール及び/またはその塩がN-メチル-2-ピロリドンに溶解した系において配合すると、より好ましい経皮吸収促進効果を示す。

本発明においては、ホルモテロール及び/またはその塩と共に、任意添加薬物としてホルモテロールと合剤にしても効果を損なわない薬物または、合剤にすることにより相加・相乗的にホルモテロールの効果を高める薬物を添加することもできる。これらの薬物としては、テオフィリン、アミノフィリン等のキサンチン誘導体、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム等の抗コリン剤、ベクロメタゾン等のステロイド剤、ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、オキサトミド等の抗アレルギー薬などが挙げられる。その他、鎮咳薬、去たん薬、鎮静剤、抗生物質なども添加することができ、これら以外でもホルモテロールの効果を損なわないか、相加・相乗的に効果を高めることができるものであれば添加することができる。

また、本発明では必要に応じ、貼付剤について用いられ、または用いることのできる添加剤、例えば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硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ラウリル硫酸ナトリウム等の界面活性剤、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、リン酸、乳酸、マレイン酸、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等のpH調節剤、亜硫酸水素ナトリウム、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、エリソルビン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム、アスコルビン酸、没食子酸プロピル等の酸化防止剤、パラフィン、ラノリン、ナタネ油、オリーブ油、

アルモンド油、ポリイソブレン、プロピレングリコール、スクアレン、スクワラン、中鎖脂肪酸トリグリセリド等の軟化剤、塩化アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、水酸化アルミニウム等の収斂剤、ブチルパラベン、メチルパラベン等の防腐剤、デキストラン、カカオ脂、軽質無水ケイ酸等の安定化剤、その他、着色剤、着香料等をも適宜添加することができる。

本発明の貼付剤は、当該分野で一般的に用いられる方法、例えば溶剤法、ホットメルト法、エマルジョン法などを適用して調製することができる。特に実質的に水不含の貼付剤を調製するには、ホルモテロールが分解しない程度の温度にて乾燥させ水を蒸発させる工程を用いるのが好適である。

本発明の貼付剤は通常は、あらかじめ適当な支持体に塗布または展延等した形態にて提供される。用いられる支持体は特に限定されないが、皮膚面に貼付した際に著しい違和感を生じない程度に柔軟性を有するものが好ましく、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリ酢酸ビニル、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリウレタンなどのプラスチックフィルム、アルミニウム箔、錫箔などの金属箔、不織布、布、紙などからなる単層フィルムやこれらの積層フィルムが使用できる。また、本発明の貼付剤は、皮膚面への貼着の直前までは、剥離処理を施した紙やプラスチックフィルムなどの剥離ライナーで適用面を被覆することが好ましい。

本発明の貼付剤の使用方法としては、好ましくは症状の発現する約3時間前に剥離ライナーを除去し、適用面を皮膚に貼着せしめることにより使用する。

図面の簡単な説明

第1図は、ヒスタミン誘発気道抵抗増加反応の抑制率の経時推移を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例に基づき詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

N-メチル-2-ピロリドン2.0gにフマル酸ホルモテロール0.248gを溶解した液にエタノール4.0g、1-メントール4.0gを加え溶解した。この液を、アクリル系粘着剤(商品名:ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製)27.24gに加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に150 μ mの厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分及び水を蒸発させて、実質的に水不含で溶解剤を含む膏厚55 μ mの貼付剤を調製した。

実施例2

N-メチル-2-ピロリドン1.333gとプロピレングリコール0.694gにフマル酸ホルモテロール0.248gを溶解した液に、イソプロパノール1.041gおよびポリビニルピロリドン0.4gを加え溶解した後、ジエチルトルアミド2.343gを加え混合する。この液を、アクリル系粘着剤(商品名:ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製)27.24gに徐々に加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に150 μ mの厚さに塗膏し、乾燥して水を蒸発させて、実質的に水不含で溶解剤を含む膏厚55 μ mの貼付剤を調製した。

実施例3

N-メチル-2-ピロリドン1.0gとフマル酸ホルモテロール0.

248 g を溶解した液にエタノール4.0 g、水9.112 g およびポリビニルピロリドン0.4 g を加え混合する。この液を、アクリル系粘着剤（商品名：ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製）27.24 g に徐々に加えて混合し、得られた粘着性混合物を、ポリエステルフィルム上に150 μ m の厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分及び水を蒸発させ、実質的に水不含で溶解剤を含む膏厚55 μ m の貼付剤を調製した。

実施例4

N-メチル-2-ピロリドン2.0 g とフマル酸ホルモテロール0.248 g を溶解した液にエタノール4.0 g、ミリスチン酸イソプロピル4.0 g およびポリビニルピロリドン0.4 g を加え混合した。この液をアクリル系粘着剤（商品名：ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製）29.42 g に加えて、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に150 μ m の厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分及び水を蒸発させて、実質的に水不含で溶解剤を含む膏厚55 μ m の貼付剤を調製した。

実施例5

N-メチル-2-ピロリドン2.0 g にフマル酸ホルモテロール0.248 g を溶解した液にエタノール4.0 g、1-メントール4.0 g、水4.112 g およびポリビニルピロリドン0.4 g を加え混合した。この液を、アクリル系粘着剤（商品名：ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製）27.24 g に加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に150 μ m の厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分及び水を蒸発させて、実質的に水不含で溶解剤を含む膏厚55 μ m の貼付剤を調製した。

実施例6

オクチルドデカノール 1.333 g にフマル酸ホルモテロール 0.248 g を溶解した液に、イソプロパノール 1.041 g 及びポリビニルピロリドン 0.4 g を加えて溶解した後、ジエチルトルアミド 2.343 g を加えて混合する。この液を、アクリル系粘着剤（商品名：ニカゾール TS-620、日本カーバイト工業社製） 27.24 g に徐々に加えて溶解し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に 150 μ m の厚さに塗膏し、乾燥して水を蒸発させて、実質的に水不含有で溶解剤を含む膏厚 55 μ m の貼付剤を調製した。

実施例 7

オクチルドデカノール 2.0 g にホルモテロール 0.248 g を溶解した液にエタノール 4.0 g、水 4.112 g およびミリスチン酸イソプロピル 0.4 g を加え溶解した。この液を、アクリル系粘着剤（商品名：プライマル N-580、日本カーバイト工業社製） 27.24 g に加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に 150 μ m の厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分及び水を蒸発させて、実質的に水不含有で溶解剤を含む膏厚 55 μ m の貼付剤を調製した。

実施例 8

N-メチル-2-ピロリドン 2.0 g にフマル酸ホルモテロール 0.248 g を溶解した液にエタノール 4.0 g、1-メントール 4.0 g を加え溶解した。この液を、エチレン酢酸ビニル共重合体樹脂（商品名：EVAFLEX、三井・デュポンケミカル社製） 27.24 g に加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に 150 μ m の厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分及び水を蒸発させて、実質的に水不含有で溶解剤を含む膏厚 55 μ m の貼付剤を調製した。

実施例 9

プロピレングリコール 2.0 g にフマル酸ホルモテロール 0.248

gを溶解した液にエタノール4.0g、1-メントール4.0gを加えて溶解した。この液を、エチレン酢酸ビニル共重合体樹脂（商品名：EVA FLEX、三井・デュポンケミカル社製）27.24gに加えて混合し、得られた粘着性混合物をアルミフィルム上に150 μ mの厚さに塗膏し、乾燥して揮発性成分及び水を蒸発させて、溶解剤を含有し実質的に水不含である膏厚55 μ mの貼付剤を得た。

比較例1

水6.608gにフマル酸ホルモテロール0.062gを添加し混合する。この液をアクリル系粘着剤（商品名：ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製）33.33gに加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に100 μ mの厚さに塗膏し、乾燥させて揮発成分を蒸発させ、溶解剤を含まない膏厚55 μ mの貼付剤を調製した。

比較例2

6.2%フマル酸ホルモテロールメタノール溶液1.0gとシリコーン系粘着性基剤（商品名：PSA6574、東芝シリコーン社製）9.1gとを加えたものにトルエン10.8gを加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に200 μ mの厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分を蒸発させ、溶解剤を含まない膏厚55 μ mの貼付剤を調製した。

比較例3

トルエン14.0gにスチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（シェルジャパン：KRATON D-1107CP）2.0g、脂環族飽和炭化水素樹脂（商品名：アルコンP-90、荒川化学工業社製）2.9gおよびジブチルヒドロキシトルエン0.1gを加えて溶解させた液に、6.2%フマル酸ホルモテロールメタノール溶液1.0g

を加えて混合し、得られた粘着性混合物を、ポリエステルフィルム上に200 μ mの厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分を蒸発させ、溶解剤を含まない膏厚55 μ mの貼付剤を調製した。

比較例 4

トルエン14.0 gにエチレン酢酸ビニル共重合樹脂（商品名：EVA FLEX 45X、三井・デュポンケミカル社製）5.0 gを溶解した後、6.2%フマル酸ホルモテロールメタノール溶液1.0 gを加えて混合し、得られた粘着性混合物をポリエステルフィルム上に200 μ mの厚さに塗膏し、乾燥して揮発成分を蒸発させ、溶解剤を含まない膏厚55 μ mの貼付剤を調製した。

比較例 5

メタノール5.0 gにフマル酸ホルモテロール0.372 gを添加しエタノール5.0 gを加えた。この液に1-メントール10.0 g及び精製水1.168 gを加え、更にポリビニルピロリドン0.60 gを加え混合した。この液をアクリル系粘着剤（商品名：ニカゾールTS-620、日本カーバイト工業社製）40.86 gに加えて混合し、得られた粘着性混合物を、ポリエステルフィルム上に150 μ mの厚さに塗膏し、メタノール及びエタノールは完全に、水分は約0.5%以上残存する程度まで乾燥させて、実質的に水を含有する貼付剤を調製した。

試験例 1 ラット皮膚透過実験

貼付剤中に溶解剤を含む貼付剤と、貼付剤中に溶解剤を含まない貼付剤とにおける製剤中のホルモテロールの経皮吸収性を比較するため、ラット皮膚透過実験によって生体皮膚でのホルモテロールの透過性について実験を行った。体重170~200 gのウイスター系雄性ラットの腹部皮膚を用いて、実施例1、2、3、4及び8並びに比較例4の各貼付剤からの薬物の透過量を求めた。実験装置にはフランス型拡散セルを使

用し、レシーバー溶液には生理食塩水を用い、37℃で実験した。フラウンツ型拡散セルの上部にラット皮膚を置き、この皮膚の上に直径1.1 cmに打ち抜いた貼付剤を固定した。固定してから2、4、6、8及び24時間後にレシーバー溶液0.3 mlを分取し、直ちに同量の生理食塩水を補充した。分取したレシーバー溶液は前処理した後、HPLC試料としラット皮膚を透過した薬物の量を測定した。測定の結果（各3例の平均値、単位 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を表1に示す。

表1

時間 (hr)	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例8	比較例4
2	0.55	0.39	0.98	1.20	0.13	0.04
4	1.31	0.93	2.24	3.01	0.66	0.04
6	1.99	1.69	3.13	4.34	1.65	0.05
8	2.32	2.37	3.47	6.43	2.77	0.06
24	4.22	8.00	6.71	16.97	8.09	0.67

(透過量： $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

上記の結果から実施例1～4及び8の貼付剤は比較例4に比べホルモテロールを持続的に皮膚を透過させ、経皮吸収性に優れていることがわかる。

試験例2

実質的に水不含である実施例5の貼付剤と、水を含む比較例5の貼付剤とにおいて、貼付剤中のホルモテロールの経時安定性を高速液体クロマトグラフィーによる定量分析によって比較した。表2はホルモテロールの残存率を示すものである。

表 2

保存条件	実施例 5	比較例 5
40° / 2週間	101.1	94.9
40° / 8週間	96.1	77.8

(対イニシャル%)

上記の結果から明らかなように、貼付剤中に実質的に水を含まない実施例 5 は、水を含有する比較例 5 に比べ、薬物であるホルモテロールの経時安定性が高いことが分かる。

試験例 3 放出試験

実施例 1 及び比較例 1～4 の各貼付剤を試料として、経時的に各貼付剤からのホルモテロールの放出率を測定した。実験装置にはフランチ型拡散セルを使用し、放出液には生理食塩水を用い、37℃で実験した。フランチ型拡散セルの上部に直径 1.0 cm に打ち抜いた試料を固定した。一定時間ごとに放出液 0.5 ml を分取し、直ちに同量の放出液を補充した。分取した放出液に内標準物質含有メタノール溶液を加え、HPLC により放出量を測定した。測定の結果（各 3 例の平均値）を表 3 に示す。

表 3

時間(h r)	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3	比較例 4
0.5	61.8	10.0	0.8	17.3	15.6
1	71.0	10.9	1.0	30.9	22.0
1.5	74.8	11.9	1.6	36.7	24.1
2	77.6	12.7	1.3	40.5	25.4
3	80.3	13.3	1.2	44.6	26.2
4	81.0	14.1	0.7	46.9	26.8
6	81.5	15.2	0.7	49.8	27.3
8	81.5	16.3	0.7	50.5	27.1

(放出量：%)

上記の結果から明らかなように、貼付剤中に溶解剤を含まない比較例 1～4 の貼付剤のホルモテロールの放出率は、溶解剤を含む実施例 1 の貼付剤に比べて著しく低かった。比較例 1 の貼付剤からは薬物が徐々に放出されるものの、約 15% しか放出されなかった。比較例 2 の貼付剤からは薬物がほとんど放出されず、比較例 3 及び 4 の貼付剤からは約 2 時間までは薬物の放出は認められたが、その後の放出は認められず、放出率は比較例 3 で約 50%、比較例 4 では約 27% と 4 分の 1 に留まった。これに比べて、実施例 1 の溶解剤を含む貼付剤は短時間で最大放出量となり、しかも含有薬物量の約 90% が放出され、放出性に優れていることがわかる。

試験例 4 モルモット薬理試験

実施例 5 の貼付剤をモルモットに経皮投与し、ホルモテロールの吸収性及び持続性を測定した。実験前日に予め除毛クリームで腹部の除毛をした体重 500～750 g のハートレー系モルモットに、ヒスタミン

($3 \mu\text{g} / \text{kg}$) を30分間隔で静脈投与し、気道抵抗の増加が一定となった後、実施例5の貼付剤を除毛した腹部に貼付した。貼付してから30分、60分およびその後は1時間ごと後にヒスタミンを投与し、気道収縮反応を生じさせ、薬剤投与前の気道抵抗値に対する抑制率を算出した。比較のために、同様にしてモルモットにホルモテロールを経口投与した場合および何も投与しない場合（無処置）についても、気道抵抗値に対する抑制率を測定した。

測定の結果であるホルモテロールのヒスタミン誘発気道抵抗増加反応の抑制率（それぞれ3例の平均値）の経時推移を第1図に示す。第1図において、曲線aは実施例5の貼付剤を経皮投与したとき、曲線bはホルモテロールを経口投与したとき、曲線cは無処置のときの各抑制率を示している。

この結果から明らかなように、本発明の貼付剤は、ホルモテロールを経口投与した場合と比較して作用発現時間は遅いものの、投与後6時間以上作用が持続し、かつ十分な抑制作用を発揮し、経皮吸収性および持続性に極めて優れている。

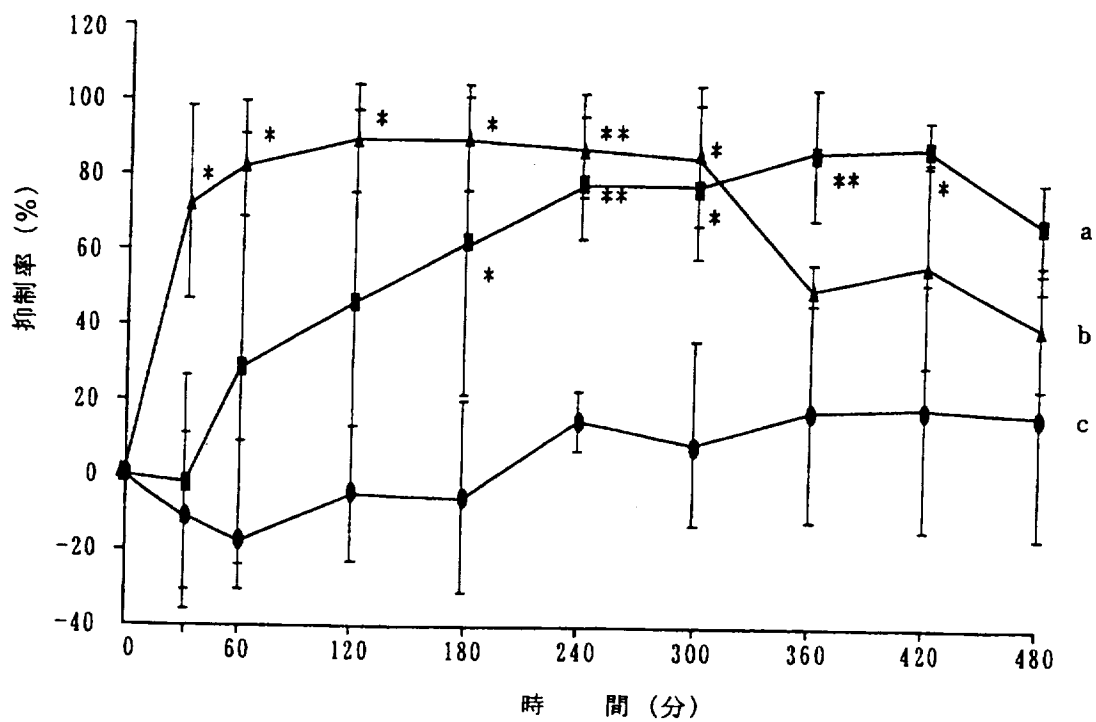
産業上の利用可能性

以上述べたところから明らかなように、本発明によれば、ホルモテロールの高い放出性と皮膚透過性を示し、長時間にわたり β 受容体を興奮させる効果を持ち、気管支平滑筋を弛緩させ、長時間持続的かつ確実に治療効果を発揮できる、抗喘息製剤等としての貼付剤を提供することができる。

請求の範囲

1. 薬物としてホルモテロール及び／またはその塩と、薬物の溶解剤と、粘着剤と、賦形剤及び／または可塑剤を含む貼付剤。
2. 実質的に水不含である請求項1記載の貼付剤。
3. ホルモテロールの塩がフマル酸ホルモテロールである請求項1または2記載の貼付剤。
4. 粘着剤がアクリル系粘着剤である請求項1～3記載の貼付剤。
5. 粘着剤がエチレン酢酸ビニル共重合体樹脂である請求項1～3記載の貼付剤。
6. 薬物の溶解剤がピロリドン類から選ばれる1種または2種以上である請求項1～5記載の貼付剤。
7. ピロリドン類がN-メチル-2-ピロリドンである請求項6記載の貼付剤。
8. 賦形剤がポリビニルピロリドンである請求項1～7記載の貼付剤。
9. 賦形剤及び／または可塑剤が経皮吸収促進剤である請求項1～8記載の貼付剤。
10. 経皮吸収促進剤がテルペン類及び脂肪酸エステルの中から選ばれる1種または2種以上である請求項9記載の貼付剤。
11. テルペン類が1-メントールである請求項10記載の貼付剤。
12. 脂肪酸エステルがミリスチン酸イソプロピルである請求項10記載の貼付剤。

第 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03431

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/165, A61K9/70, A61K47/14

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)

Int. Cl⁶ A61K31/165, A61K9/70, A61K47/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	JP, 2-78615, A (CIBA-Geigy AG.), March 19, 1990 (19. 03. 90), Full text & EP, 356382, A1 & US, 5032403, A	1 - 12
X,Y	JP, 1-311017, A (CIBA-Geigy AG.), December 15, 1989 (15. 12. 89), Full text & EP, 341202, A1 & US, 5079008, A	1 - 12
Y	JP, 60-174716, A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), September 9, 1985 (09. 09. 85), Full text & EP, 153200, A1 & US, 4685911, A	1 - 12
A	JP, 63-22015, A (CIBA-Geigy AG.), January 29, 1988 (29. 01. 88), Full text & EP, 252286, A1 & US, 4975466, A	1 - 12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"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)

"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

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

December 16, 1997 (16. 12. 97)

Date of mailing of the international search report

December 24, 1997 (24. 12. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl^o A61K31/165, A61K9/70, A61K47/14

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^o A61K31/165, A61K9/70, A61K47/14

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

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)

CA (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, Y	J P, 2-78615, A (チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト) 19. 3月. 1990 (19. 03. 90), 公報全文 & EP, 356382, A1 & US, 5032403, A	1-12
X, Y	J P, 1-311017, A (チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト) 15. 12月. 1989 (15. 12. 89), 公報全文 & EP, 341202, A1 & US, 5079008, A	1-12
Y	J P, 60-174716, A (山之内製薬株式会社) 9. 9月. 1985 (09. 09. 85), 公報全文 & EP, 153200, A1 & US, 4685911, A	1-12

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
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「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)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「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
 「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
 「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
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 12. 97

国際調査報告の発送日

24.12.97

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
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)
弘 實 謙 二 印

4 C 9 4 5 5

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

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
A	JP, 63-22015, A (チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト) 29. 1月. 1988 (29. 01. 88), 公報全文 & EP, 252286, A1 & US, 4975466, A	1-12