

(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2016-199603

(P2016-199603A)

(43) 公開日 平成28年12月1日(2016.12.1)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
審査請求 有 請求項の数 6 O L (全 24 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-174418 (P2016-174418)	(71) 出願人	000160522
(22) 出願日	平成28年9月7日 (2016.9.7)		久光製薬株式会社
(62) 分割の表示	特願2014-527002 (P2014-527002) の分割	(74) 代理人	110001047 佐賀県鳥栖市田代大官町408番地 特許業務法人セントクレスト国際特許事務所
原出願日	平成25年7月25日 (2013.7.25)	(72) 発明者	鈴木 雅之 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願2012-165793 (P2012-165793)	(72) 発明者	奥津 啓明 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社内
(32) 優先日	平成24年7月26日 (2012.7.26)	(72) 発明者	安河内 崇 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		
(31) 優先権主張番号	特願2013-78583 (P2013-78583)		
(32) 優先日	平成25年4月4日 (2013.4.4)		
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 有機酸を粘着剤層中に含有させなくともアセナピンの皮膚透過性が十分に高く、かつ、皮膚透過性の経時安定性に優れた貼付剤を提供すること。

【解決手段】 支持体層と粘着剤層とを備える貼付剤であって、

前記粘着剤層が、粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が $10\mu\text{m}$ 以下である二酢酸ナトリウム、アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩、及び感圧性接着基剤を含有しており、かつ、

前記粘着剤層のX線回折法による測定において、前記二酢酸ナトリウムに由来するピーク強度が酢酸ナトリウムに由来するピーク強度よりも大きく、

前記感圧性接着基剤がゴム系粘着剤である、ことを特徴とする貼付剤。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

支持体層と粘着剤層とを備える貼付剤であって、

前記粘着剤層が、粒度分布における累積体積が 50 % となる粒子径 D_{50} が $10 \mu\text{m}$ 以下である二酢酸ナトリウム、アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩、及び感圧性接着基剤を含有しており、かつ、

前記粘着剤層の X 線回折法による測定において、前記二酢酸ナトリウムに由来するピーク強度が酢酸ナトリウムに由来するピーク強度よりも大きく、

前記感圧性接着基剤がゴム系粘着剤である、
ことを特徴とする貼付剤。

10

【請求項 2】

前記粘着剤層において前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算含有量が 3.4 mg である際に、皮膚に 24 時間接触させたときの時間 2 ~ 120 時間でのアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{2-120}) が $8,077 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 以上であることを特徴とする請求項 1 に記載の貼付剤。

【請求項 3】

前記粘着剤層において前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算含有量が 3.4 mg である際に、皮膚に 24 時間接触させたときの時間 2 ~ 120 時間でのアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC_{2-120}) が $27,000 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 以上であり、かつ、アセナピン代謝物の AUC_{2-120} が前記アセナピンフリー体の AUC_{2-120} の 20 % 以下であることを特徴とする請求項 1 に記載の貼付剤。

20

【請求項 4】

前記アセナピンの薬学的に許容される塩がマレイン酸アセナピンであることを特徴とする請求項 1 ~ 3 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

【請求項 5】

前記粘着剤層が、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチルアルコール、オレイン酸、プロピレングリコール、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、及びラウリルアルコールからなる群から選択される少なくとも 1 種を含有することを特徴とする請求項 1 ~ 4 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

30

【請求項 6】

前記粘着剤層が、パルミチン酸イソプロピルを含有することを特徴とする請求項 1 ~ 5 のうちのいずれか一項に記載の貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、貼付剤に関する。

【背景技術】

【0002】

従来から、貼付剤に含まれる薬物の皮膚透過性を向上させることを目的として種々の貼付剤が開発されている。例えば、薬物自体を遊離の形態（フリー体）とすることにより薬物の皮膚透過性を向上させることを試みた貼付剤が知られており、このような貼付剤としては、例えば、特開昭 62-126119 号公報（特許文献 1）に、薬物の溶解性を向上させることを目的としてアルカリ金属の塩形態を有する非ステロイド系消炎鎮痛剤と有機酸とを併用した貼付剤が開示されている。

40

【0003】

また、薬物と共に有機酸及び／又は有機酸塩を含有することにより薬物の皮膚透過性を向上させることを試みた貼付剤も知られており、例えば、国際公開第 01/07018 号（特許文献 2）には、塩基性薬物、有機酸及び有機酸塩を含有する貼付剤が開示されており、前記有機酸としては酢酸や乳酸等が、前記有機酸塩としては酢酸ナトリウム等がそれ

50

ぞれ開示されている。

【0004】

しかしながら、引用文献1～2に開示されているような貼付剤においては、製造時に添加される有機酸が揮発しやすいため、製造安定性が低下したり、有機酸の揮発に伴って経時的に皮膚透過性が低下するといった問題を有していた。さらに、例えば、国際公開第2005/115355号（特許文献3）に開示されている塩基性薬物と揮発性有機酸とを含有する貼付剤においては、揮発して損失する有機酸分を考慮して、有機酸塩を更に含有させることが開示されているものの、このような貼付剤においても、製造安定性、皮膚透過性及び皮膚透過性の経時安定性は未だ十分ではなかった。

【0005】

また、アセナピンは、中枢神経系疾患、特に統合失調症の治療に用いられる薬物として知られる化合物である。アセナピンを含有する貼付剤は、例えば、国際公開第2010/127674号（特許文献4）等を開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開昭62-126119号公報

【特許文献2】国際公開第01/07018号

【特許文献3】国際公開第2005/115355号

【特許文献4】国際公開第2010/127674号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、従来のアセナピンを含有する貼付剤においては、アセナピンの皮膚透過性が低く、治療に有効なアセナピンの血中濃度を達成させるためには、皮膚への適用面積を大きくする必要があるという問題を有していることや、アセナピンの利用効率が低く、有効に使用されないという問題を有していることを本発明者らは見出した。さらに、アセナピンの皮膚透過性を向上させることを目的として有機酸及び／又は有機酸塩を製造時にそのまま配合すると皮膚透過性の経時安定性が十分ではなく、また、得られる製剤間で皮膚透過性のばらつきが大きくなるという問題を有していることを本発明者らは見出した。

【0008】

本発明は、上記従来技術の有する課題に鑑みてなされたものであり、有機酸を粘着剤層中に含有させなくともアセナピンの皮膚透過性が十分に高く、かつ、皮膚透過性の経時安定性及び製造安定性に優れた貼付剤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】

【0009】

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、支持体層と粘着剤層とを備える貼付剤の製造方法において、アセナピン又はその薬学的に許容される塩と粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が特定の範囲内にある酢酸ナトリウムとを、前記粒子径 D_{50} が特定の大きさ以下となるように混合することにより、前記酢酸ナトリウムから二酢酸ナトリウムが生成され、得られる貼付剤の粘着剤層中に、該二酢酸ナトリウムとアセナピン又はその薬学的に許容される塩とを安定に含有せしめることができることを見出した。また、このようにして得られる貼付剤、すなわち、粘着剤層が前記二酢酸ナトリウムと前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩とを含有する貼付剤は、有機酸を粘着剤層中に含有させなくともアセナピンの皮膚透過性を十分に高くすることができ、さらに、該皮膚透過性が十分に高いまま長期間維持されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

すなわち、本発明の貼付剤は、
支持体層と粘着剤層とを備える貼付剤であって、

前記粘着剤層が、粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が $10\mu\text{m}$ 以下である二酢酸ナトリウム、アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩、及び感圧性接着基剤を含有しており、かつ、

前記粘着剤層のX線回折法による測定において、前記二酢酸ナトリウムに由来するピーク強度が酢酸ナトリウムに由来するピーク強度よりも大きく、

前記感圧性接着基剤がゴム系粘着剤である、
ことを特徴とする。

【0011】

また、本発明の貼付剤としては、前記粘着剤層において前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算含有量が 3.4mg である際に、皮膚に24時間接触させたときの時間2～120時間でのアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC_{2-120})が $8,077\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上であることが好ましい。さらに、前記粘着剤層において前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算含有量が 3.4mg である際に、皮膚に24時間接触させたときの時間2～120時間でのアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積(AUC_{2-120})が $27,000\text{pg}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 以上であり、かつ、アセナピン代謝物の AUC_{2-120} が前記アセナピンフリー体の AUC_{2-120} の20%以下であることがより好ましい。

【0012】

また、本発明の貼付剤としては、前記アセナピンの薬学的に許容される塩がマレイン酸アセナピンであることが好ましい。

【0013】

さらに、本発明の貼付剤としては、前記粘着剤層が、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチルアルコール、オレイン酸、プロピレングリコール、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、及びラウリルアルコールからなる群から選択される少なくとも1種を含有することが好ましく、パルミチン酸イソプロピルを含有することがより好ましい。

【発明の効果】

【0014】

本発明によれば、有機酸を粘着剤層中に含有させなくともアセナピンの皮膚透過性が十分に高く、かつ、皮膚透過性の経時安定性に優れた貼付剤を提供することが可能となる。また、本発明の貼付剤においては、製造時に酢酸等の有機酸を製造時に添加する必要がないため、得られる製剤ごとの薬物の皮膚透過性のばらつきを小さくすることが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】混合前の酢酸ナトリウム、並びに、実施例1及び比較例2で得られた混合物の粒度分布を示すグラフである。

【図2】実施例1及び比較例3で得られた混合物の粒度分布を示すグラフである。

【図3】実施例1及び比較例1～2において得られた貼付剤におけるアセナピンの皮膚透過速度を示すグラフである。

【図4】実施例1及び比較例1～2において得られた貼付剤におけるアセナピンの累積皮膚透過量を示すグラフである。

【図5】実施例2、5～11において得られた貼付剤におけるアセナピンの皮膚透過速度を示すグラフである。

【図6】実施例2～4において得られた貼付剤におけるアセナピンの皮膚透過速度を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0016】

以下、本発明をその好適な実施形態に即して詳細に説明する。まず、本発明の貼付剤の製造方法について説明する。

【0017】

本発明の貼付剤の製造方法は、

支持体層と粘着剤層とを備える貼付剤の製造方法であって、

アセナピン又はその薬学的に許容される塩と粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が40~1000 μm である酢酸ナトリウムとを、前記酢酸ナトリウム及び前記酢酸ナトリウムから生成せしめた二酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} が10 μm 以下となるように混合して、前記二酢酸ナトリウムと前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩とを含有する混合物を得る混合物調製工程、及び、

前記混合物と感圧性接着基剤とを混合して得られた粘着剤層組成物を用いて前記二酢酸ナトリウム、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩、及び前記感圧性接着基剤を含有する前記粘着剤層を形成する粘着剤層形成工程、を含むことを特徴とする。

10

【0018】

<混合物調製工程>

本発明の貼付剤の製造方法においては、先ず、アセナピン又はその薬学的に許容される塩と粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が40~1000 μm である酢酸ナトリウムとを、前記酢酸ナトリウム及び前記酢酸ナトリウムから生成せしめた二酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} が10 μm 以下となるように混合して、前記二酢酸ナトリウムと前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩とを含有する混合物を得る。

【0019】

20

通常、二酢酸ナトリウムは、水中において酢酸と酢酸ナトリウムとのモル比（酢酸のモル数：酢酸ナトリウムのモル数）が1：1となるように混合してから前記水を除去し、晶出させることにより得ることができるが、本発明者らは、アセナピン又はその薬学的に許容される塩と酢酸ナトリウムとを特定の条件で混合させることにより、酢酸ナトリウムから二酢酸ナトリウムを生成せしめることができることを見出し、さらに、生成された二酢酸ナトリウムを貼付剤の粘着剤層中に含有させることにより、アセナピンの皮膚透過性が十分に高い貼付剤を得ることが可能となることを見出した。また、酢酸及び水を用いなくとも貼付剤を製造することができるため、得られた貼付剤において、製造工程における薬物等の分解や保存中における経時安定性の低下や経時的な皮膚透過性の低下といった貼付剤の性能低下を抑制することが可能となることを見出した。

30

【0020】

アセナピン

本発明に係るアセナピンとは、trans-5-クロロ-2-メチル-2,3,3a,12b-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[2,3:6,7]オキセピノ[4,5-c]ピロールのことを指し、通常、中枢神経系疾患、特に統合失調症の治療に用いられる薬物として知られている。このようなアセナピンとしては、遊離の形態であっても、その薬学的に許容される塩であっても、これらの混合物であってもよいが、保存安定性に優れ、アセナピンが分解されることによる粘着剤層の変色を抑制するという観点、及び、皮膚に対する刺激を抑制するという観点から、アセナピンの薬学的に許容される塩であることが好ましく、アセナピンの薬学的に許容される酸付加塩であることがより好ましい。一般的に、皮膚透過性を向上させるという観点からは薬物が遊離の形態であることが好ましいが、本発明の貼付剤の製造方法においては、このように塩の形態のアセナピンを用いても得られる貼付剤において優れたアセナピンの皮膚透過性が発揮される。

40

【0021】

前記アセナピンの薬学的に許容される酸付加塩における酸としては、塩酸、臭化水素酸及びメタンスルホン酸等の単塩基酸；フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸等の多塩基酸が挙げられる。これらの中でも、アセナピンの皮膚透過性がより向上するという観点から、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸等の多塩基酸又は塩酸が好ましく、マレイン酸がより好ましい。

【0022】

50

また、本発明の貼付剤の製造方法に係るアセナピン又はその薬学的に許容される塩の平均粒子径としては、特に制限されないが、 $3 \sim 50 \mu\text{m}$ であることが好ましい。なお、アセナピン又はその薬学的に許容される塩の平均粒子径は、光学顕微鏡を用いた画像解析又は粒度分布計を用いた測定で常法により求めることができる。なお、前記画像解析を用いた場合の前記粒子径とは、粒子の断面の最大直径を意味し、粒子の断面が円形でない場合には、その粒子の断面の輪郭線上において2点間の距離が最大となるように選択したときの2点間の距離を意味する。

【0023】

酢酸ナトリウム

本発明の貼付剤の製造方法に係る酢酸ナトリウムとしては、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩との混合前において、粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が $40 \sim 1000 \mu\text{m}$ であることが必要である。酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} が前記下限未満である場合には、二酢酸ナトリウムを十分に生成させることができない。また、酢酸ナトリウムの粒子径をその粒子径とするために別途粉碎するといった工程が必要となる場合があり、製造コストが増加する。他方、前記上限を超える場合には、混合に要する時間及び製造コストが増加したり、二酢酸ナトリウムを十分に生成させることができない。また、このような混合前の酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} としては、より効率よく十分な量の二酢酸ナトリウムを生成させることができる傾向にあるという観点から、 $40 \sim 700 \mu\text{m}$ であることが特に好ましく、混合後の酢酸ナトリウム及び前記酢酸ナトリウムから生成せしめた二酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} に比べて10~1000%大きいことが好ましい。

【0024】

このような酢酸ナトリウムとしては、粒子径が前記範囲内にあればよく、一般に流通されているものを適宜用いることができる。酢酸ナトリウムは、通常、水和あるいは無水の結晶として流通しており、いずれを使用してもよいが、粘着剤層中に含有された場合に貼付剤において、保存中の結晶析出、変色、皮膚透過性の低下等が引き起こされることを防止するという観点から、結晶水の数が少ないものが好ましく、無水結晶がより好ましい。

【0025】

なお、本発明において、酢酸ナトリウムの粒度分布は、酢酸エチル中に前記酢酸ナトリウムを分散させた分散液について、レーザー光散乱法（使用装置：レーザー光散乱粒度分布測定装置（大塚電子社製、DLS-7000型）、Arレーザー出力：75mW）により測定することで得ることができる。

【0026】

前記酢酸ナトリウムと前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩との混合比（酢酸ナトリウムのモル数：アセナピン及びその薬学的に許容される塩の合計モル数）としては、1.5：1~6：1であることが好ましく、4：1であることがより好ましい。酢酸ナトリウムの量が前記下限未満の場合及び前記上限を超える場合にはいずれも、二酢酸ナトリウムの生成量が減少し、アセナピンの皮膚透過性が十分に高い貼付剤を得ることが困難となる傾向にある。

【0027】

前記混合は、前記酢酸ナトリウム及び前記酢酸ナトリウムから生成せしめた二酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} が $10 \mu\text{m}$ 以下となるように混合する。前記粒子径 D_{50} が前記上限を超える場合には、二酢酸ナトリウムが十分に生成されない。本発明において、前記酢酸ナトリウム及び前記二酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} は、前記酢酸ナトリウムと前記二酢酸ナトリウムとを合わせた粒度分布における累積体積が50%となる粒子径であり、前記二酢酸ナトリウムの生成により前記酢酸ナトリウムが残留していない場合には、前記二酢酸ナトリウムの粒度分布における累積体積が50%となる粒子径である。

【0028】

このような粒度分布は、酢酸エチル中に前記酢酸ナトリウムと前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩とを混合させて得られる混合物を添加して得られる分散液に

ついて、レーザー光散乱法（使用装置：レーザー光散乱粒度分布測定装置（大塚電子社製、DLS-7000型）、Arレーザー出力：75mW）により前記分散液中の不溶成分の粒子径を測定することで得ることができる。なお、このような測定方法によれば、アセナピン及びその薬学的に許容される塩は酢酸エチルに溶解してその粒子径は前記分散液の粒度分布には反映されないため、前記混合物からアセナピン及びその薬学的に許容される塩を除いた粒度分布における粒子径 D_{50} 、すなわち、前記二酢酸ナトリウム及び前記酢酸ナトリウム（残留している場合）の粒子径 D_{50} を得ることができる。

【0029】

このように前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩と前記酢酸ナトリウムとを混合する方法としては、接触混合又は粉碎混合が挙げられる。前記接触混合とは、アセナピン又はその薬学的に許容される塩と酢酸ナトリウムとを相互に接触させ、互いに衝撃作用が及ぼされるように混合することを意味し、前記粉碎混合とは、アセナピン又はその薬学的に許容される塩と酢酸ナトリウムとを粉碎しながら、互いに衝撃作用が及ぼされるように混合することを意味する。

【0030】

前記接触混合としては、例えば、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩と前記酢酸ナトリウムとを容器内に入れ、プロペラミキサー、パドルミキサー、アンカーミキサー、プラネタリーミキサー、V型混合機、ヘンシェルミキサー等を用いて切断速度 $1\sim 1000\text{秒}^{-1}$ 程度の低切断下で混合する方法が挙げられる。これらの中でも、前記接触混合としては、プロペラミキサー、V型混合機、ヘンシェルミキサーを用いることが好ましい。また、このような接触混合において、例えば、前記プロペラミキサーを用いる場合には、容量 $10\text{mL}\sim 5000\text{L}$ の容器（混合物体積： $10\text{mL}\sim 5000\text{L}$ ）において、時間 $30\sim 120$ 分間、回転数 $50\sim 200\text{rpm}$ で、必要に応じて添加した後述の溶媒が揮発しないように混合することが好ましい。

【0031】

前記粉碎混合としては、例えば、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩と前記酢酸ナトリウムとを容器内に入れ、らいかい機、回転粉碎ミル、ボールミル、ロールミル、振動ミル、バーストンミル、コーヒーミル式ミル、ホモジナイザー、ジェットミル等を用いて混合する方法が挙げられる。これらの中でも、前記粉碎混合としては、ホモジナイザーを用いることが好ましい。このようなホモジナイザーを用いる場合には、容量 $10\text{mL}\sim 5000\text{L}$ の容器（混合物体積： $10\text{mL}\sim 5000\text{L}$ ）において、 $30\sim 120$ 分間で、必要に応じて添加した後述の溶剤が揮発しないように混合することが好ましい。

【0032】

前記接触混合及び前記粉碎混合においては、アセナピン又はその薬学的に許容される塩と酢酸ナトリウムとに、必要に応じて更に溶剤を添加してもよい。このような溶剤としては、例えば、トルエン、エタノール、メタノール、酢酸エチル等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせ用いてもよい。前記溶剤を添加する場合、その添加量としては、採用する混合方法にも依存するため、一概にはいえないが、後述の感圧性接着基剤との相溶性を考慮すると、得られる粘着剤層組成物全体に対して50質量%以下であることが好ましい。また、前記接触混合及び前記粉碎混合においては、後述の軟化剤を更に添加してもよい。

【0033】

このような混合により、前記酢酸ナトリウムから二酢酸ナトリウムを生成せしめることができる。得られる混合物としては、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩と、前記二酢酸ナトリウムとが含有されており、更に前記二酢酸ナトリウムの生成に用いた前記酢酸ナトリウムの残留分及び前記溶剤が含有されていてもよい。前記酢酸ナトリウムが含有される場合、その含有量としては、貼付剤の製剤安定性が低下することを防止するという観点から、得られる粘着剤層全体に対して10質量%以下となることが好ましく、5質量%以下となることがより好ましい。本発明においては、前記酢酸ナトリウムの含有量が前記下限未満であっても優れたアセナピンの皮膚透過性が発揮される。

【0034】

本発明において、二酢酸ナトリウムが生成したことの確認は、X線回折法（X線：Cu K α ）による測定において、酢酸ナトリウムに由来するピーク強度が減少し、かつ、二酢酸ナトリウムに由来するピークが発現することを観察することにより行うことができる。本発明においては、貼付剤におけるアセナピンの皮膚透過性の経時安定性及び製剤安定性がより向上するという観点から、得られる粘着剤層のX線回折法による測定において、前記二酢酸ナトリウムに由来するピーク強度が前記酢酸ナトリウムに由来するピーク強度よりも大きくなることが好ましい。また、本発明の製造方法によれば、二酢酸ナトリウム以外の有機酸の塩が含有されていても、生成される二酢酸ナトリウムが粘着剤層中に含有されることによってアセナピンの皮膚透過性が十分に高く、かつ、皮膚透過性の経時安定性に優れ、製剤ごとの皮膚透過性のばらつきの小さい貼付剤を得ることができるが、揮発性の酢酸の生成を抑制して得られる製剤の経時安定性をより向上させ、製剤ごとの皮膚透過性のばらつきをより小さくするという観点から、前記酢酸ナトリウムに由来するピーク強度が観察されないことがより好ましい。なお、前記二酢酸ナトリウムは溶解状態となってもよい。

10

【0035】

<粘着剤層形成工程>

本発明の貼付剤の製造方法においては、次いで、前記混合物と感圧性接着基剤とを混合して得られた粘着剤層組成物を用いて前記二酢酸ナトリウム、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩、及び前記感圧性接着基剤を含有する前記粘着剤層を形成する。

20

【0036】

本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物は、前記二酢酸ナトリウムと前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩と必要に応じて前記酢酸ナトリウム及び／又は前記溶剤とを含有する前記混合物、並びに、前記感圧性接着基剤を含有する。

【0037】

前記二酢酸ナトリウムの含有量としては、得られる粘着剤層全体に対して0.3～10質量%であることが好ましく、0.5～6.0質量%であることがより好ましい。二酢酸ナトリウムの含有量が前記下限未満の場合には、アセナピンの皮膚透過性が低下する傾向にあり、他方、前記上限を超える場合には、皮膚刺激等の局所における副作用が生じる傾向にある。

30

【0038】

なお、得られる粘着剤層における二酢酸ナトリウムの含有量は、X線解析より、二酢酸ナトリウムに由来するピーク強度及び酢酸ナトリウムに由来するピーク強度を求め、このピーク比と、原料として用いた酢酸ナトリウムのモル数とから求めることができる。

【0039】

また、本発明の貼付剤としては、得られる粘着剤層において、前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩と二酢酸ナトリウムとのモル比、すなわち、アセナピン及びその薬学的に許容される塩の合計モル数と二酢酸ナトリウムのモル数との比（アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のモル数：二酢酸ナトリウムのモル数）が、1：0.5～1：4となることが好ましく、1：0.75～1：2となることがより好ましい。二酢酸ナトリウムの含有量が前記下限未満の場合には、二酢酸ナトリウムが粘着剤層中に含有されることによるアセナピンの皮膚透過性向上効果が十分に発揮されない傾向にあり、他方、前記上限を超える場合には、皮膚への付着力、タック性等の粘着物性が低下する傾向にある。

40

【0040】

また、前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩の合計含有量としては、治療の対象及び目的に依存するものであるため、一概には言えないが、アセナピンの質量及びその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算質量の合計量が、得られる粘着剤層全体に対して1～15質量%であることが好ましく、1.5～12質量%であることがより好ましく、2～10質量%であることがさらに好ましい。アセナピン及びその薬学的

50

に許容される塩の合計含有量が前記下限未満の場合には、皮膚透過量が減少する傾向にあるために貼付剤の面積を大きくする必要が生じ、他方、前記上限を超える場合には、皮膚刺激等の局所における副作用が生じたり、皮膚への付着力、タック性等の粘着物性が低下する傾向にある。

【0041】

感圧性接着基剤

本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物は、前記混合物に、少なくとも、感圧性接着基剤を更に混合したものである。このような混合方法としては特に制限されない。前記感圧性接着基剤としては、例えば、(メタ)アクリル酸エステル(共)重合体、ゴム系粘着剤、シリコーンポリマー、ポリウレタン系粘着剤等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよい。

10

【0042】

前記(メタ)アクリル酸エステル(共)重合体は、アクリル酸エステル及び／又はメタクリル酸エステルを主モノマー単位とし、必要により任意の副モノマーが共重合された(共)重合体である。前記主モノマーとしては、例えば、(メタ)アクリル酸メチル、(メタ)アクリル酸エチル、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸ヘプチル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよいが、貼付剤の粘着性がより優れるという観点から、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシルを用いることが好ましい。また、前記副モノマーとしては、特に制限されないが、例えば、N-ビニル-2-ピロリドン、メチルビニルピロリドン、(メタ)アクリル酸、酢酸ビニル等が挙げられる。

20

【0043】

前記ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、ポリイソブチレン、アルキルビニルエーテル(共)重合体、ポリイソプレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソプレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよい。

【0044】

本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物において、前記感圧性接着基剤としては、アセナピンをはじめとする薬物の皮膚透過性及び粘着性がより向上する傾向にあるという観点から、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体、(メタ)アクリル酸エステル(共)重合体、ポリイソブチレン、及びシリコーンポリマーからなる群より選択される少なくとも1種であることが好ましく、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体を単独で用いるか、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体及びポリイソブチレンを組み合わせて用いることがより好ましい。

30

【0045】

このような感圧性接着基剤の含有量としては、得られる粘着剤層全体に対して感圧性接着基剤の合計含有量が10~95質量%であることが好ましく、13~85質量%であることがより好ましい。感圧性接着基剤の合計含有量が前記下限未満の場合には、得られる貼付剤において皮膚への付着性が低下する傾向にあり、他方、前記上限を超える場合には、アセナピンの皮膚透過量が減少し、十分な血中濃度が達成できない傾向にある。

40

【0046】

添加剤等

本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物としては、本発明の効果を阻害しない範囲内において、必要に応じて、粘着付与剤、軟化剤、安定化剤、吸収促進剤等の添加剤を更に含有させてもよい。

【0047】

前記粘着付与剤としては、脂環族飽和炭化水素樹脂；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、ロジンのペンタエリスリトールエ

50

ステル、マレイン化ロジン等のロジン誘導体；テルペン系粘着付与樹脂；石油系粘着付与樹脂等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよい。本発明においては、凝集性、付着性といった製剤物性の観点から、石油系粘着付与樹脂を用いることが好ましい。本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物がこのような粘着付与剤を含有する場合、その含有量としては、得られる粘着剤層における前記感圧性接着基剤の合計含有量との質量比（感圧性接着基剤の合計質量：粘着付与剤の質量）が、1：6～1.5：1（より好ましくは1：5～1：1）であることが好ましい。粘着付与剤の含有量が前記下限未満であると、得られる貼付剤において皮膚への付着力が低下する傾向にあり、他方、前記上限を超えると、得られる粘着剤層の凝集力が低下し、また、剥離時の痛みが強くなる傾向にある。

10

【0048】

前記軟化剤としては、流動パラフィン等のパラフィン油；スクワラン、スクワレン等の動物油；アーモンド油、オリブ油、ツバキ油、ヒマシ油、トール油、ラッカセイ油等の植物油；シリコーン油；ポリブテン、ポリイソブレン等の液状ゴム等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよい。本発明においては、製剤物性の観点から、流動パラフィンを用いることが好ましい。本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物がこのような軟化剤を含有する場合、その含有量としては、得られる粘着剤層における前記感圧性接着基剤の合計含有量との質量比（感圧性接着基剤の合計質量：軟化剤の質量）が、1：6～5：1（より好ましくは1：4～3：1）であることが好ましい。軟化剤の含有量が前記下限未満であると、得られる貼付剤において皮膚への付着力が低下する傾向にあり、他方、前記上限を超えると、得られる粘着剤層の凝集力が低下し、剥離後に皮膚に粘着剤層やべたつきが残る傾向にある。

20

【0049】

前記安定化剤として、好適に用いることができるものとしては、トコフェロール及びそのエステル誘導体、アスコルビン酸及びそのエステル誘導体、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等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよい。本発明においては、製剤物性及び外観、薬物安定化効果の観点から、ジブチルヒドロキシトルエンを用いることがより好ましい。本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物にこのような安定化剤を含有させる場合、その含有量としては、得られる粘着剤層全体に対して0.1～3質量%であることが好ましい。前記安定化剤の含有量が前記下限未満であると貼付剤中の各成分の安定性が低下する傾向にあり、他方、前記上限を超えると粘着剤層の凝集力が低下する傾向にある。

30

【0050】

前記吸収促進剤として、好適に用いることができるものとしては、イソステアリルアルコール等の脂肪族アルコール；カプリン酸等の脂肪酸；プロピレングリコールモノラウレート、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ラウリン酸ジエタノールアミド等の脂肪酸誘導体；プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類等が挙げられ、これらのうちの1種を単独で用いても2種以上を組み合わせて用いてもよい。本発明においては、アセナピンの皮膚透過性を顕著に向上させる傾向にあるという観点から、プロピレングリコールモノラウレート、パルミチン酸イソプロピルを用いることが好ましく、パルミチン酸イソプロピルを用いることがより好ましい。本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物にこのような吸収促進剤を含有させる場合、その含有量としては、得られる粘着剤層全体に対して2～40質量%であることが好ましい。前記吸収促進剤の含有量が前記下限未満であると薬物の皮膚透過性が低下する傾向にあり、他方、前記上限を超えると吸収促進剤が粘着剤層から分離されて粘着剤層の粘着性を損なう傾向にある。前記吸収促進剤が前記プロピレングリコールモノラウレートの場合、その含有量は、得られる粘着剤層全体に対して3～10質量%であることがより好ましい。

40

【0051】

また、本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物としては、治療に有効なレベルの従来より高いアセナピンの血漿中濃度を達成させることができ、かつ、アセナピン代謝

50

物の血漿中濃度を十分に抑制することが可能となるという観点からも、前記吸収促進剤の中でも、パルミチン酸イソプロピルを用いることが特に好ましい。

【0052】

本発明者らは、得られる粘着剤層に、アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩とパルミチン酸イソプロピルと粘着基剤とを組み合わせる含有させることにより、アセナピンの皮膚透過性を従来より高くすることができ、治療に有効なレベルの従来より十分に高いアセナピンの血漿中濃度を達成させることが可能となることを見出した。さらに、このような貼付剤によってアセナピンを投与すると、アセナピン代謝物の血漿中濃度を十分に抑制することが可能となることを見出した。

【0053】

本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物が前記パルミチン酸イソプロピルを含有する場合、その含有量としては、得られる粘着剤層全体に対して2～15質量%となる量であることが好ましく、5～12質量%となる量であることがより好ましい。パルミチン酸イソプロピルの含有量が前記下限未満の場合には、アセナピンの血漿中濃度をより向上させる効果が得られない傾向にあり、また、血漿中のアセナピンの代謝物の量を十分に抑制することが困難となる傾向にある。他方、前記上限を超える場合には、皮膚刺激等の局所における副作用が生じやすくなる傾向にある。

【0054】

また、本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物が前記パルミチン酸イソプロピルを含有する場合、得られる粘着剤層において、前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩と前記パルミチン酸イソプロピルとの質量比、すなわち、アセナピンの質量及びその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算質量の合計量とパルミチン酸イソプロピルの質量との比（アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算質量：パルミチン酸イソプロピルの質量）が、1：0.1～1：10となることが好ましく、1：0.5～1：5となることがより好ましい。パルミチン酸イソプロピルの含有量が前記下限未満の場合には、アセナピンの血漿中濃度をより向上させる効果が得られない傾向にあり、また、血漿中のアセナピンの代謝物の量を十分に抑制することが困難となる傾向にある。他方、前記上限を超える場合には、皮膚刺激等の局所における副作用が生じやすくなる傾向にある。

【0055】

また、本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物にこれらの添加剤を含有させる場合、その合計含有量としては、得られる粘着剤層全体に対して85質量%以下であることが好ましい。

【0056】

さらに、本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物としては、酢酸を更に含有させてもよいが、本発明においては、得られる貼付剤において皮膚透過性が十分に高いまま長期間維持され、皮膚に対する刺激が抑制されるという観点から、酢酸を添加しないことが好ましい。本発明によれば、このように酢酸を添加しなくても皮膚透過性が十分に高い貼付剤を得ることができるため、得られる製剤ごとの薬物の皮膚透過性のばらつきを小さくすることが可能となる。

【0057】

また、本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物としては、実質的に水を含有しないことが好ましい。本発明の貼付剤の製造方法に係る粘着剤層組成物は主に疎水性の成分から構成されるため、水の含有量が10質量%を超えると水分が粘着剤層から分離されて粘着剤層の粘着性を損なう傾向にある。ここで、実質的に水を含有しないとは、製造時に意図的な水の添加を行わず、また、日本薬局方に準拠したカールフィッシャー法による測定により求められる水の含有量が、得られる粘着剤層全体に対して10%未満であることを意味する。

【0058】

本発明に係る粘着剤層を形成する方法としては、特に制限されず、従来公知の方法を適

10

20

30

40

50

宜用いることができ、例えば、支持体層の一方の面上に前記粘着剤層組成物を所望の厚さ（通常、乾燥後の厚さが10～1000 μm程度）で塗布した後、必要に応じて加温して溶剤を乾燥除去し、所望の大きさに裁断する方法が挙げられる。

【0059】

前記支持体層としては、特に制限されず、従来公知のものを適宜用いることができる。このような支持体層の材質としては、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、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ナイロン等のポリアミド、ポリエステル、セルロース誘導体、ポリウレタン等の合成樹脂等が挙げられ、前記支持体層の形態としては、フィルム；シート；シート状多孔質体；シート状発泡体；織布、編布、不織布等の布帛；及びこれらの積層体等が挙げられる。本発明において、支持体層の厚さは特に制限されないが、通常2～3000 μm程度であることが好ましい。

10

【0060】

前記加温の条件としては、前記溶剤に応じて適宜選択することができるが、温度条件としては、通常60～120℃であることが好ましく、加温時間としては、通常2～30分間であることが好ましい。

【0061】

本発明の貼付剤の製造方法によれば、このようにして支持体層、及び、前記二酢酸ナトリウムと前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩とを含有する粘着剤層からなる本発明の貼付剤を得ることができる。

20

【0062】

また、本発明の貼付剤の製造方法としては、前記粘着剤層の前記支持体層とは反対の面上に、更に剥離ライナー層を積層する工程を含んでいてもよい。前記剥離ライナーは、貼付剤の使用前まで前記粘着剤層を被覆し、使用するときには剥離して除去することが可能なものであればよく、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート等のポリエステル；ポリエチレン、ポリプロピレン等のポリオレフィン；ポリ塩化ビニル；ポリ塩化ビニリデン；紙等のセルロース又はその誘導体；ナイロン、アルミニウム等をフィルム状にしたものが挙げられる。また、このような剥離ライナーとしては、前記粘着剤層から容易に剥離できるという観点から、シリコンやフッ素樹脂（テフロン（登録商標）等）等の剥離剤により表面コート（剥離処理）が施されたものを用いることが好ましい。

30

【0063】

本発明の貼付剤の製造方法において前記剥離ライナー層を更に積層する場合には、前記粘着剤層形成工程において、先に剥離ライナー層の片方の面上に前記粘着剤層組成物を塗布して粘着剤層を形成し、次いで、前記粘着剤層の前記剥離ライナー層とは反対の面上に前記支持体層を積層してもよい。

【0064】

次いで、本発明の貼付剤について説明する。本発明の貼付剤は、上記本発明の貼付剤の製造方法によって得ることができ、前記支持体層と前記粘着剤層とを備える貼付剤であって、前記粘着剤層が前記二酢酸ナトリウム、前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩、及び前記感圧性接着基剤を含有しており、前記二酢酸ナトリウムが、前記アセナピン又はその薬学的に許容される塩と粒度分布における累積体積が50%となる粒子径 D_{50} が40～1000 μmである酢酸ナトリウムとを混合することによって前記酢酸ナトリウムから生成せしめたものであり、前記混合が、得られる混合物における前記酢酸ナトリウム及び前記酢酸ナトリウムから生成せしめた二酢酸ナトリウムの粒子径 D_{50} が10 μm以下となるようにする混合であることを特徴とする。

40

【0065】

このような貼付剤において、前記粘着剤層における前記二酢酸ナトリウム、前記アセナピン及びその薬学的に許容される塩、並びに、前記感圧性接着基剤の組成及び好ましい含有量は前述のとおりである。

50

【0066】

さらに、本発明に係る粘着剤層の厚さとしては、特に制限されず、通常、 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ 程度である。さらに、本発明に係る粘着剤層としては、本発明の効果を阻害しない範囲内において、前記二酢酸ナトリウムの生成に用いた前記酢酸ナトリウムの残留分、前記溶剤、前記添加剤等が更に含有されていてもよく、これらの含有量としては、前述のとおりである。

【0067】

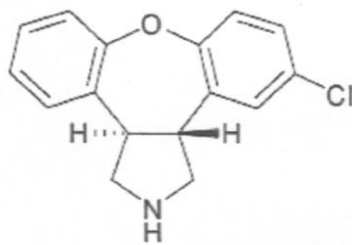
また、本発明に係る前記粘着剤層が前記パルミチン酸イソプロピルを含有する場合には、前記粘着剤層において前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算含有量が 3.4 mg （マレイン酸アセナピンの含有量で 4.8 mg ）である際に、皮膚に24時間接触させたときの時間 $2 \sim 120$ 時間でのアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC_{2-120} ）を $27,000 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ 以上とすることができ、より好ましくは、 $27,000 \sim 40,000 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ とすることができる。また、このような貼付剤によれば、このときのアセナピン代謝物の AUC_{2-120} を前記アセナピンフリー体の AUC_{2-120} の20%以下とすることができ、より好ましくは、16%以下とすることができる。

【0068】

前記アセナピン代謝物は、前記アセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩が代謝されて生じる化合物であり、例えば、下記式（1）：

【0069】

【化1】



(1)

【0070】

であらわされるN－デスメチルアセナピンが挙げられる。前記N－デスメチルアセナピンはアセナピンのような薬効は有しておらず、アセナピンと比較して心血管系副作用等の副作用をひき起こしやすい傾向にある。例えば、マレイン酸アセナピン 5 mg を経口投与（舌下投与）した場合には、時間 $10 \text{ 分} \sim 72$ 時間でのアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{0.17-72}$ ）を $25,000 \sim 38,000 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ とすることが可能であるが、このときの、N－デスメチルアセナピンの $\text{AUC}_{0.17-72}$ は $10,000 \sim 17,000 \text{ pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}$ となり、前記アセナピンフリー体の $\text{AUC}_{0.17-120}$ の40%以上となる。これに対して、前記粘着剤層に前記パルミチン酸イソプロピルを含有せしめた本発明の貼付剤によって同程度（ 4.8 mg ）のアセナピンを投与すると、経口投与と同等のアセナピンフリー体の AUC を達成しつつ、アセナピン代謝物の AUC を十分に抑制することが可能となる。

【0071】

なお、本発明において、血漿中濃度－時間曲線下面積（ AUC ）は、具体的には、次の方法により求めることができる。まず、製剤中にアセナピン及び／又はその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算質量、すなわち、アセナピンの質量及びその薬学的に許容される塩のアセナピンフリー体換算質量の合計量を 3.4 mg として1回投与し、所定の間（貼付剤の場合、皮膚に接触させてから2時間後～120時間後までの間（貼付時間は24時間））、所定の間隔で採血を行い、血漿中のアセナピンフリー体及びN－デスメチルアセナピンの量をそれぞれ測定する。次いで、x軸を時間、y軸をアセナピンフリー体及びN－デスメチルアセナピンそれぞれの血漿中濃度として得られた血漿中濃度－時

間曲線の積分値を算出することによって、各AUCを求めることができる。

【実施例】

【0072】

以下、実施例及び比較例に基づいて本発明をより具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。なお、各実施例及び比較例において、粒度分布測定、皮膚透過試験、X線解析及びAUC測定試験はそれぞれ以下に示す方法により行った。

【0073】

（粒度分布測定）

まず、酢酸エチルに各実施例及び比較例に用いた混合前の酢酸ナトリウム、又は各実施例及び比較例で得られた混合物を添加して不溶成分を分散させた後、レーザー光散乱法（使用装置：レーザー光散乱粒度分布測定装置（大塚電子社製、DLS-7000型）、Arレーザー出力：75mW）を用いて粒度分布曲線を得た。次いで、得られた粒度分布から、累積体積が10%となる粒子径 D_{10} （ μm ）、累積体積が50%となる粒子径 D_{50} （ μm ）、累積体積が90%となる粒子径 D_{90} （ μm ）、体積平均粒子径（ μm ）及びピーク位置をそれぞれ求めた。

【0074】

（皮膚透過試験）

まず、ヘアレスマウスより摘出した皮膚の角質層側に、 3cm^2 の円形に切断して剥離ライナーを除去した貼付剤を貼付した。次いで、この皮膚の真皮側がレセプター槽側となるように、 32°C に保温したフロースルー型拡散セルに装着した。レセプター槽にリン酸緩衝生理食塩水（ 32°C ）を1時間当たり約3mlの流量で導入し、前記レセプター槽から2時間又は4時間毎に24時間までそれぞれ試料液を採取し、採取したそれぞれの試料液について高速液体クロマトグラフ法により薬物（アセナピン）の濃度を定量した。アセナピンの皮膚透過量を次式：

皮膚透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）＝〔薬物濃度（ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）×流量（ml）〕／貼付剤面積（ cm^2 ）

により算出し、これより、1時間当たりの皮膚透過量（皮膚透過速度（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ ））及び各時間における累積皮膚透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ）を求めた。また、測定開始から24時間経過後まで、24時間分の薬物の累積皮膚透過量（ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{hr}$ ）を求め、薬物の利用率（%）を、以下の式：

利用率（%）＝{（24時間分の薬物の累積皮膚透過量）／（貼付剤 1cm^2 あたりの薬物の含有量）}×100

により算出した。皮膚透過速度及び累積皮膚透過量が大きい貼付剤は薬物の皮膚透過性が高いものと認められる。

【0075】

（X線解析）

まず、参考試料として、二酢酸ナトリウム及び酢酸ナトリウムについてX線解析を実施した。測定用ガラス板のくぼみに二酢酸ナトリウム又は酢酸ナトリウムをそれぞれ適量取り、測定面が平らになるように整えた後、以下に示す機器及び測定条件：

機器：X'Pert-PRO（スペクトリス社製）

X線：CuK α

走査角度： $5\sim 50^\circ$

走査速度： $0.01^\circ/\text{min}$

により測定を行った。得られたスペクトルから、二酢酸ナトリウムに由来するピークは、 $2\theta = 11.1^\circ$ 、 13.6° 、 22.3° の3箇所、酢酸ナトリウムに由来するピークは $2\theta = 8.8^\circ$ の1箇所であることが確認された。

【0076】

次いで、各実施例及び比較例で得られた各貼付剤の支持体層側を両面粘着テープで無反射板に固定し、剥離ライナーを除去して粘着剤層を露出させて測定試料とし、上記と同様の条件でX線解析を実施した。得られたスペクトルより、二酢酸ナトリウムに由来するピークは

ーク強度は、前記3箇所（ $2\theta: 11.1^\circ$ 、 13.6° 、 22.3° ）のピーク強度の合計とし、酢酸ナトリウムに由来するピーク強度は前記1箇所（ $2\theta: 8.8^\circ$ ）のピーク強度とした。

【0077】

（AUC測定試験）

まず、健康成人男性（18人）の上腕に、 8 cm^2 に切断して剥離ライナーを除去した貼付剤（アセナピンフリー体換算含有量： 3.4 mg ）をそれぞれ貼付した。貼付剤を貼付してから2時間後～120時間後までの間、4時間毎に採血を行い、高速液体クロマトグラフ法により血漿中のアセナピンフリー体及びN-デスメチルアセナピンの量をそれぞれ測定した。なお、貼付剤は、貼付してから24時間後に剥離した。次いで、x軸を時間、y軸をアセナピンフリー体及びN-デスメチルアセナピンそれぞれの血漿中濃度として血漿中濃度－時間曲線を作成し、この曲線における時間2～120の積分値の平均値を算出することにより、アセナピンフリー体及びN-デスメチルアセナピンそれぞれの血漿中濃度－時間曲線下面積（ $\text{AUC}_{2-120} [\text{pg} \cdot \text{hr} / \text{mL}]$ ）を求めた。

【0078】

（実施例1）

まず、酢酸ナトリウム6質量部、マレイン酸アセナピン（平均粒子径： $30\text{ }\mu\text{m}$ ）7質量部（酢酸ナトリウムのモル数：マレイン酸アセナピンのモル数＝4：1）、及び流動パラフィン7質量部をトルエン10質量部とともに50mL容器中に入れ、プロペラミキサーを用いて、室温（ 25°C ）において、120分間、200rpmの回転数で接触混合し、混合物を得た。

【0079】

次いで、この混合物にパルミチン酸イソプロピル（IPP）10質量部、スチレン－イソプレネ－スチレンブロック共重合体（SIS）18質量部、石油系粘着付与樹脂（商品名：アルコン、荒川化学工業社製）52質量部、及び適当量の溶媒を加えて混合し、均一な粘着剤層組成物を得た。前記粘着剤層組成物の組成（トルエン等の溶媒を除く）を表1に示す。

【0080】

次いで、この粘着剤層組成物を剥離処理を施した厚み $75\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステル製フィルム（剥離ライナー層）の一方の面上に乾燥後の厚みが $100\text{ }\mu\text{m}$ となるように塗布し、 60°C において20分間乾燥することによりトルエンを除去して粘着剤層を形成した。次いで、前記粘着剤層の前記剥離ライナー層とは反対の面上に、厚み $25\text{ }\mu\text{m}$ のポリエステル製フィルム（支持体層）を積層した後、裁断して貼付剤を得た。

【0081】

（比較例1）

酢酸ナトリウムを用いず、粘着剤層組成物の組成（トルエン等の溶媒を除く）を表1に示す組成としたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を得た。

【0082】

（比較例2）

まず、酢酸ナトリウム6質量部、マレイン酸アセナピン（平均粒子径： $30\text{ }\mu\text{m}$ ）7質量部、及び流動パラフィン7質量部をトルエン10質量部とともに50mL容器中に入れ、プロペラミキサーを用いて、室温（ 25°C ）において、5分間、50rpmの回転数で混合し、混合物を得た。

【0083】

次いで、この混合物にパルミチン酸イソプロピル（IPP）10質量部、スチレン－イソプレネ－スチレンブロック共重合体（SIS）18質量部、石油系粘着付与樹脂（商品名：アルコン、荒川化学工業社製）52質量部、及び適当量の溶媒を加えて混合し、均一な粘着剤層組成物を得た。前記粘着剤層組成物の組成（トルエン等の溶媒を除く）を表1に示す。次いで、得られた粘着剤層組成物を用いたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を得た。

【0084】

(比較例3)

マレイン酸アセナピンを用いず、粘着剤層組成物の組成（トルエン等の溶媒を除く）を表1に示す組成としたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を得た。

【0085】

【表1】

	実施例1	比較例1	比較例2	比較例3
酢酸ナトリウム[質量部]	6	—	6	6
マレイン酸アセナピン[質量部]	7	7	7	—
IPP[質量部]	10	10	10	10
SIS[質量部]	18	18	18	18
石油系粘着付与樹脂[質量部]	52	52	52	52
流動パラフィン[質量部]	7	7	7	7
合計	100	94	100	93

10

20

【0086】

各実施例及び比較例において用いた混合前の酢酸ナトリウム及び得られた混合物の粒度分布を測定した。混合前の酢酸ナトリウムすなわち各実施例及び比較例において用いた酢酸ナトリウム、並びに、実施例1及び比較例2で得られた混合物の粒度分布曲線を図1に、実施例1及び比較例3で得られた混合物の粒度分布曲線を図2にそれぞれ示す。また、

30

累積体積が10%となる粒子径 D_{10} (μm)、累積体積が50%となる粒子径 D_{50} (μm)、累積体積が90%となる粒子径 D_{90} (μm)、体積平均粒子径 (μm) 及びピーク位置をそれぞれ表2に示す。

【0087】

表2に示した結果から明らかなように、マレイン酸アセナピンを用いずに調整した混合物（比較例3）の粒度分布と実施例1で得られた混合物の粒度分布とを比較すると、実施例1で得られた混合物における粒子径は十分に小さくなっていることが確認された。

【0088】

【表 2】

	体積平均 粒子径(μm)	ピーク位置 (μm)	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)
混合前酢酸ナトリウム	401	50, 210, 650	41.0	518	663
実施例1	9.4	6.0	4.0	6.9	18.4
比較例2	18.3	8.5, 22.0	5.6	14.6	35.3
比較例3	14.2	8.5, 18.5	5.4	11.8	25.9

10

【0089】

また、得られた各貼付剤のX線解析を実施したところ、実施例1で得られた貼付剤においては、二酢酸ナトリウムに由来するピークのみが確認され、酢酸ナトリウムに由来するピークは確認されなかった。また、比較例1で得られた貼付剤においては酢酸ナトリウムに由来するピークも、二酢酸ナトリウムに由来するピークも確認されず、比較例2で得られた貼付剤においては、酢酸ナトリウムに由来するピークのみが確認され、二酢酸ナトリウムに由来するピークは確認されなかった。表3には、各貼付剤におけるピーク強度を示す。

20

【0090】

【表 3】

	実施例1	比較例1	比較例2
酢酸ナトリウム[ピーク強度]	0	0	11900
二酢酸ナトリウム[ピーク強度]	29100	0	0

30

【0091】

さらに、実施例1、比較例1～2において得られた貼付剤について、皮膚透過試験を行った。図3には、実施例1及び比較例1～2において得られた貼付剤におけるアセナピンの皮膚透過速度を、図4には、実施例1及び比較例1～2において得られた貼付剤におけるアセナピンの累積皮膚透過量を、それぞれ示す。なお、図3及び図4は2時間毎(2、4、...、24時間)に試料液を採取して各時間毎のそれぞれの値をプロットしたものである。

【0092】

表2～3及び図1～図4に示した結果から明らかなように、本発明の貼付剤の製造方法においては、マレイン酸アセナピンと粒子径D₅₀が特定の範囲内にある酢酸ナトリウムとを混合し、混合物の粒子径D₅₀を特定の値以下とすることにより、酢酸ナトリウムから二酢酸ナトリウムが生成することが確認された。また、本発明の貼付剤は、粘着剤層中に酢酸ナトリウムから生成した二酢酸ナトリウムを含有しており、十分なアセナピンの皮膚透過性を有していることが確認された。また、本発明の貼付剤は時間が経過しても皮膚透過速度の低下量が少なく、十分な皮膚透過性が長時間維持されることが確認された。さらに、本発明の製造方法により得られた貼付剤においては、製剤間で前記皮膚透過性のばらつきが小さかった。

40

【0093】

(実施例2)

50

先ず、酢酸ナトリウム 4.9 質量部、マレイン酸アセナピン（平均粒子径：30 μm ）6 質量部（酢酸ナトリウムのモル数：マレイン酸アセナピンのモル数＝4：1）、及び流動パラフィン 29.1 質量部をトルエン 10 質量部とともに 50 mL 容器中に入れ、プロペラミキサーを用いて、室温（25℃）において、120 分間、200 rpm の回転数で接触混合し、混合物を得た。なお、このときの混合前の酢酸ナトリウム及び得られた混合物の粒度分布を測定したところ、混合前の酢酸ナトリウムの D_{50} は 517.6 μm であり、混合物の粒子径 D_{50} は 6.93 μm であった。

【0094】

次いで、この混合物にパルミチン酸イソプロピル（IPP）5 質量部、スチレンーイソプレネースチレンブロック共重合体（SIS）15 質量部、石油系粘着付与樹脂（商品名：アルコン、荒川化学工業社製）40 質量部、及び適当量の溶媒（トルエン）を加えて混合し、均一な粘着剤層組成物を得た。

【0095】

次いで、この粘着剤層組成物を剥離処理を施した厚み 75 μm のポリエステル製フィルム（剥離ライナー）の一方の面上に乾燥後の厚みが 100 μm となるように塗布し、60℃において 20 分間乾燥することによりトルエンを除去して粘着剤層を形成した。次いで、前記粘着剤層の前記剥離ライナーとは反対の面上に、厚み 25 μm のポリエステル製フィルム（支持体層）を積層した後、裁断して貼付剤を得た。

【0096】

得られた貼付剤について X 線解析を実施したところ、二酢酸ナトリウムに由来するピークのみが確認され、酢酸ナトリウムに由来するピークは確認されず、このときの粘着剤層（前記粘着剤層組成物からトルエン（溶媒）を除去後の層）100 質量部中の二酢酸ナトリウムの含有量は 4.9 質量部（二酢酸ナトリウムのモル数：マレイン酸アセナピンのモル数＝2：1）であった。前記粘着剤層の組成を表 4 に示す。また、表 4 には添加した酢酸ナトリウムの量も併せて示す。

【0097】

（実施例 3）

マレイン酸アセナピンを 12 質量部、酢酸ナトリウムを 7.3 質量部（酢酸ナトリウムのモル数：マレイン酸アセナピンのモル数＝3：1）とし、流動パラフィンを 20.7 質量部としたこと以外は実施例 2 と同様にして貼付剤を得た。このときの粘着剤層の組成を表 4 に示す。

【0098】

（実施例 4）

マレイン酸アセナピンを 17 質量部、酢酸ナトリウムを 8.7 質量部（酢酸ナトリウムのモル数：マレイン酸アセナピンのモル数＝2.5：1）とし、流動パラフィンを 14.3 質量部としたこと以外は実施例 2 と同様にして貼付剤を得た。このときの粘着剤層の組成を表 4 に示す。

【0099】

（実施例 5）

パルミチン酸イソプロピル（IPP）を用いず、流動パラフィンを 34.1 質量部としたこと以外は実施例 1 と同様にして貼付剤を得た。このときの粘着剤層の組成を表 5 に示す。

【0100】

（実施例 6～11）

パルミチン酸イソプロピル（IPP）に代えて、それぞれ、ミリスチルアルコール、オレイン酸、プロピレングリコール、オクチルドデカノール、オレイルアルコール、及びラウリルアルコールを用いたこと以外は実施例 2 と同様にして貼付剤を得た。このときの粘着剤層の組成を表 5 に示す。

【0101】

実施例 2～11 で得られた貼付剤について、皮膚透過試験を行った。図 5 には、実施例

10

20

30

40

50

2 及び 5 ～ 11 で得られた貼付剤、図 6 には、実施例 2 ～ 4 で得られた貼付剤におけるアセナピンの皮膚透過速度 ($\text{Flux} [\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}]$) と貼付からの経過時間 ($\text{Time} [\text{hr}]$) との関係をそれぞれ示す。また、表 4 ～ 5 には、アセナピンの最大皮膚透過速度 $[\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}]$ 及び利用率 [%] をそれぞれ示す。なお、図 5 及び図 6 は、2 時間又は 4 時間毎 (2、4、6、... 22、24 時間又は 4、8、12、...、20、24 時間) に試料液を採取して各時間毎のそれぞれの値を各中間時間 (1、3、5、...、23 時間又は 2、6、10、...、22 時間) にプロットしたものである。

【0102】

さらに、各実施例で得られた貼付剤について、AUC 測定試験を行った。表 4 には、実施例 2 で得られた貼付剤におけるアセナピン及びアセナピン代謝物の AUC ($\text{AUC}_{2-120} [\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{mL}]$) をそれぞれ示す。また表 5 には、実施例 5 ～ 11 について、上記皮膚透過試験で得られた 24 時間分の薬物の累積皮膚透過量の値の、実施例 2 における前記値に対する比を、それぞれ実施例 2 におけるアセナピンの AUC に乗じることによって求めたアセナピンの AUC ($\text{AUC}_{2-120} [\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{mL}]$) をそれぞれ示す。

【0103】

また、実施例 2 で得られた貼付剤を投与した場合、前記 AUC 測定試験において心血管系副作用の発生率は 6 % であった。なお、健康成人男性 (18 人) に、マレイン酸アセナピン 5 mg を経口投与 (舌下投与) してから 10 分後～72 時間後の間におけるアセナピンフリー体の血漿中濃度－時間曲線下面積 ($\text{AUC}_{0-17-72}$) の平均値は 32, 074 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、N－デスメチルアセナピンの $\text{AUC}_{0-17-72}$ の平均値は 14, 299 $\text{pg} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、心血管系副作用の発生率は 39 % であった。

【0104】

10

20

【表 4】

	実施例2	実施例3	実施例4
マレイン酸アセナピン[質量部]	6	12	17
(フリー体換算[質量部])	(4.3)	(8.5)	(12.1)
二酢酸ナトリウム[質量部]	4.9	7.3	8.7
(酢酸ナトリウム添加量[質量部])	(4.9)	(7.3)	(8.7)
IPP[質量部]	5	5	5
SIS[質量部]	15	15	15
石油系粘着付与樹脂[質量部]	40	40	40
流動パラフィン[質量部]	29.1	20.7	14.3
合計	100	100	100
最大皮膚透過速度 [$\mu\text{g/hr/cm}^2$]	18.6	36.4	57.9
利用率[%]	58.9	55.2	62.2
アセナピンAUC ₂₋₁₂₀ [pg*hr/mL]	33981	—	—
アセナピン代謝物AUC ₂₋₁₂₀ [pg*hr/mL]	5432	—	—

【 0 1 0 5 】

【表 5】

	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11
マレイン酸アセナピン[質量部]	6	6	6	6	6	6	6
(フリー体換算[質量部])	(4.3)	(4.3)	(4.3)	(4.3)	(4.3)	(4.3)	(4.3)
二酢酸ナトリウム[質量部]	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9	4.9
(酢酸ナトリウム添加量[質量部])	(4.9)	(4.9)	(4.9)	(4.9)	(4.9)	(4.9)	(4.9)
ミリスチルアルコール[質量部]	—	5	—	—	—	—	—
オレイン酸[質量部]	—	—	5	—	—	—	—
プロピレングリコール[質量部]	—	—	—	5	—	—	—
オクチルドデカノール[質量部]	—	—	—	—	5	—	—
オレイルアルコール[質量部]	—	—	—	—	—	5	—
ラウリルアルコール[質量部]	—	—	—	—	—	—	5
SIS[質量部]	15	15	15	15	15	15	15
石油系粘着付与樹脂[質量部]	40	40	40	40	40	40	40
流動パラフィン[質量部]	34.1	29.1	29.1	29.1	29.1	29.1	29.1
合計	100	100	100	100	100	100	100
最大皮膚透過速度 [$\mu\text{g/hr/cm}^2$]	11.7	10.5	5.4	11.7	8.4	9.5	9.8
利用率[%]	36.7	27.4	14.0	29.5	23.7	26.3	28.2
アセナピンAUC ₀₋₁₂₀ [pg*hr/mL]	21173	15808	8077	17019	13673	15173	16269

【0106】

表4～5及び図5～6に示した結果から明らかなように、本発明の貼付剤は、酢酸や酢酸ナトリウムを含有せしめなくても十分なアセナピンの皮膚透過性を有していることが確認された。また、本発明の貼付剤においては、粘着剤層がパルミチン酸イソプロピルを含有する場合には特に、治療に有効なレベルのより高いアセナピンの血漿中濃度を達成させることが可能であることが確認された。さらに、このように粘着剤層がパルミチン酸イソプロピルを含有する貼付剤によれば、アセナピン代謝物の血漿中濃度を十分に抑制し、副作用を抑制することが可能であることが確認された。

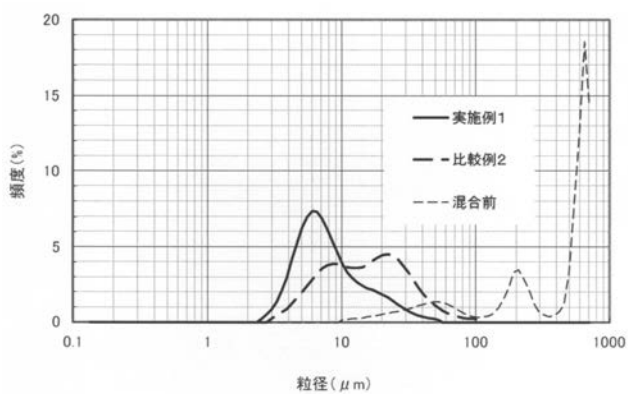
【産業上の利用可能性】

【0107】

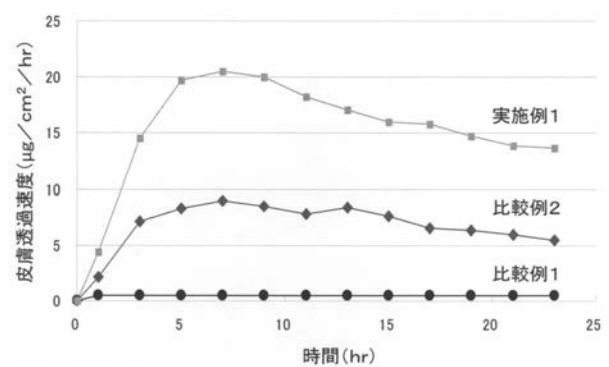
以上説明したように、本発明によれば、有機酸を粘着剤層中に含有させなくともアセナピンの皮膚透過性が十分に高く、かつ、皮膚透過性の経時安定性に優れた貼付剤を提供することが可能となる。また、本発明の貼付剤においては、製造時に酢酸等の有機酸を製造

時に添加する必要が無いため、得られる製剤ごとの薬物の皮膚透過性のばらつきを小さくすることが可能となる。

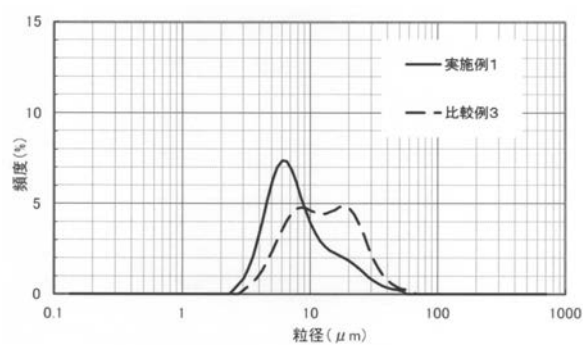
【図 1】



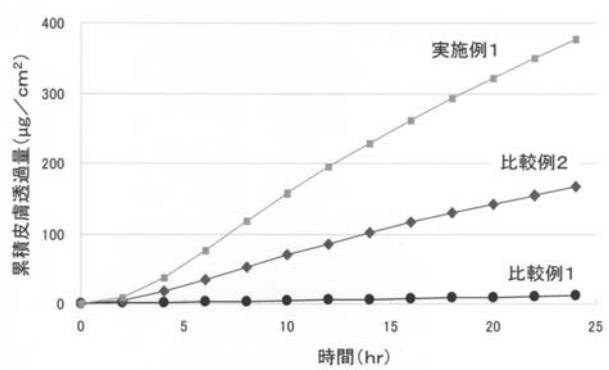
【図 3】



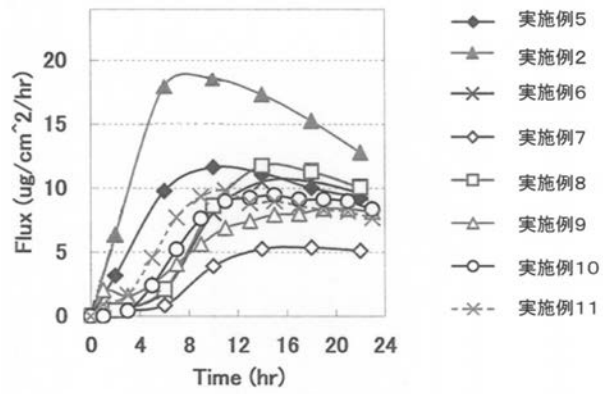
【図 2】



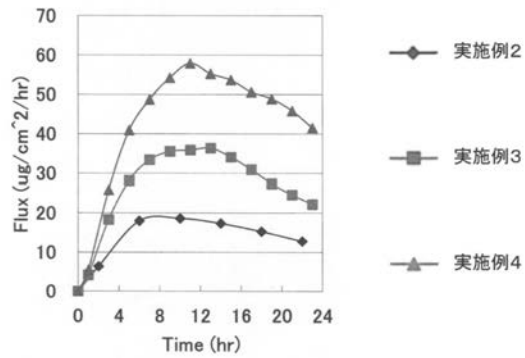
【図 4】



【図 5】



【図 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01) A 6 1 K 47/10

(72)発明者 高田 恭憲

茨城県つくば市観音台 1 丁目 2 5 番 1 1 号 久光製薬株式会社内

F ターム (参考) 4C076 AA72 BB31 CC01 DD37 DD38 DD41N DD45

4C086 AA01 AA02 CB22 GA14 MA03 MA05 MA32 MA63 NA11 ZA18