

(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2017-190309

(P2017-190309A)

(43) 公開日 平成29年10月19日(2017.10.19)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	4 C 0 7 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	4 C 2 0 6
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	4 O 1
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2016-81556 (P2016-81556)	(71) 出願人	501296380 コスメディ製薬株式会社 京都府京都市南区東九条河西町32
(22) 出願日	平成28年4月14日(2016.4.14)	(72) 発明者	権 英淑 京都市南区東九条河西町32 コスメディ 製薬株式会社内
		(72) 発明者	金 永日 京都市南区東九条河西町32 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32 コスメディ 製薬株式会社内
		Fターム(参考)	4C076 AA74 AA94 BB31 CC01 DD37S DD59S EE12G EE12M EE45M EE48M FF31 FF51 FF68 最終頁に続く

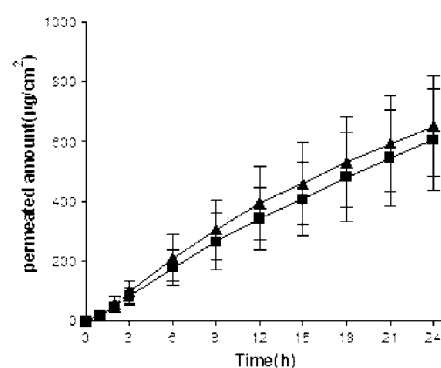
(54) 【発明の名称】 リバステグミン経皮吸収製剤

(57) 【要約】

【課題】 相対的に大量のリバステグミンを含有し、全投与期間にわたり安全な投与を確実にする接着力を有する経皮吸収製剤の提供。

【解決手段】 本発明の経皮吸収製剤は、支持体層と粘着剤層から構成され、粘着層は、10～50%のリバステグミン又はその薬学的に許容される塩、自己架橋型粘着剤、及びガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子、を必須成分として含むことを特徴とする。リバステグミン含有量が20～45%であるとより好ましい。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

支持体層と粘着剤層から構成され、

粘着層は、10~50%のリバステグミン又はその薬学的に許容される塩、自己架橋型粘着剤、及びガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子、を必須成分として含む経皮吸収製剤。

【請求項 2】

粘着剤層中のリバステグミン量が20~45%であることを特徴とする請求項 1 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 3】

粘着剤層が、自己架橋型粘着剤を29~64%、及びガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子を15~25%含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 4】

ガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子がブチルメタクリレート - メチルメタクリレート共重合体であることを特徴とする請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収製剤。

【請求項 5】

支持体としてポリエチレンテレフタレート不織布をラミネートしたフィルムを用いることを特徴とする請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項に記載の経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リバステグミンを薬学的活性成分とし、支持体層、接着層を含む経皮吸収治療システムに関する。

【背景技術】

【0002】

リバステグミンは、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、アルツハイマー型認知症の治療に用いられる（特許文献 1）。リバステグミンは、またパーキンソン病に関連する認知症および外傷性脳傷害の症状を有する患者の処置にも有用である。リバステグミンは有効な薬ではあるが、経口投与すると消化器官への大きな副作用が生じる。そのため経皮投与法が開発され、現在は通常貼付剤の形で用いられる（特許文献 2）。

【0003】

リバステグミンは酸化分解されやすいので、抗酸化剤と共にアクリレートポリマー中に担持させた経皮吸収製剤が公表されている（特許文献 3）。アクリル系ポリマーを用いたリバステグミン経皮吸収製剤（特許文献 4、特許文献 8、特許文献 10）が公表されているが、アクリル系粘着剤に液体であるリバステグミンを混和させると粘着剤が可塑化され実用上困難がある。さらに、シリコン粘着剤を用いたリバステグミン経皮吸収製剤（特許文献 5）、アクリル系高分子と多価アルコールを用いたリバステグミン経皮吸収製剤（特許文献 6）、アクリル系、シリコン系、ゴム系などの粘着剤を用いるリバステグミン経皮吸収製剤（特許文献 7）等がすでに公表されている。リバステグミン貯蔵槽とシリコン粘着剤層を備える経皮吸収製剤も公表されている（特許文献 9）。この経皮吸収製剤は、構成が複雑なため製造コストがかかり、またシリコン粘着剤層が破れるとリザーバー内の薬物が流れ出して経皮吸収製剤としての機能を失うなどの問題点を有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】特開昭 63-238054 号公報

【特許文献 2】特開平 09-118617 号公報（GB 2 203 040 公報）

【特許文献 3】特表 2002-500178 号公報（EP 1 047 409 公報）

10

20

30

40

50

【特許文献4】特表2002-542277号公報

【特許文献5】特表2009-517468号公報

【特許文献6】特開2012-236773号公報

【特許文献7】特開2012-051875号公報

【特許文献8】特表2011-521975号公報

【特許文献9】特開2013-177419号公報

【特許文献10】WO2013/031992号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

10

これまで公表された経皮吸収製剤は実用上問題があり、接着特性をさらに改善する必要がある。本発明が解決しようとする課題は、相対的に大量の活性成分を有し、全投与期間にわたり安全な投与を確実にする接着力を有し、不適切に大きな広がりをもたず、活性成分の放出特性を変えずに改善された接着特性を示し、改善されたコンプライアンス、接着、安全性を有する経皮吸収製剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0006】

20

上記課題を解決するためになされた本発明に係わる経皮吸収製剤は、支持体層と粘着剤層から構成され、粘着層は、リバスチグミン又はその薬学的に許容される塩、自己架橋型粘着剤、及びガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子、を必須成分として含むことを特徴とする。

【0007】

リバスチグミンの経皮吸収投与においては、リバスチグミンの経皮吸収製剤中の濃度と経皮透過性は相関していることが知られている。そのため経皮吸収製剤中のリバスチグミン濃度をなるべく高くとることが望ましい。一方、粘着剤層中のリバスチグミン濃度が上がると、粘着剤の粘着性を低下させる問題があり、この矛盾の解決が求められてきた。

【0008】

30

本研究においては、リバスチグミンの経皮吸収製剤中の濃度が10%では経皮透過性が不十分で、20%以上が好ましいことを示した。また、濃度が50%以上では粘着剤系が極めて柔らかくなり経皮吸収製剤としての実用性に問題がある。よって、リバスチグミンの経皮吸収製剤中の濃度は、粘着剤層中で20%以上45%以下において薬物経皮吸収性と粘着物性の両者を満足する好ましい製剤となることを明らかにした。50%でもガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子を適量添加することにより粘着剤に実用に足る物性を付与できる。

【0009】

40

薬剤（活性成分）が室温で液体である場合、粘着剤層中の薬剤含量を増加させると、粘着剤の接着特性が顕著に低下する。常温で液体であるリバスチグミンを粘着剤層に大量を含む経皮吸収製剤は、粘着剤層は極めて柔らかくなり、皮膚に貼付し剥がす時皮膚へ粘着剤が付着して残りがちとなる可能性がある。

しかし、粘着剤が自己架橋型であると多量の薬剤を保持しても凝集力の低下が少ない特徴がある。自己架橋型でない粘着剤は、液状薬剤を多量に保持させると全体として柔らかくなり、経皮吸収製剤として用いたとき糊残りを生じる。

【0010】

50

自己架橋型粘着剤は粘着剤中に架橋剤を内蔵しているのが特徴で、溶媒を加熱により揮散させることにより架橋する性質をもつ粘着剤である。本発明では、60℃で有機溶媒を乾燥させると架橋し、ゲル分が発生するような架橋しやすいアクリレート粘着剤を用いた。ここにポリアクリレートとは、アクリル酸、アクリル酸エステル（特にアルコールの炭素数が4～12であるアルコールとのエステルが好ましい）、メタアクリル酸エステル（特にアルコールの炭素数が4～12であるアルコールとのエステルが好ましい）、ビニルピロリドン、アクリル酸ヒドロキシアルキルエステルなどから構成される共重合体であり、

酢酸エチルなどの有機溶媒に溶解しうる性質を有する。

【0011】

本発明においては、自己架橋型粘着剤をもちいることにより粘着剤の凝集力を維持し、さらに大量の固化剤を添加して粘着物性を向上させた。自己架橋型粘着剤とガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子を固化剤として添加することにより、粘着剤層の固化を促進し肌に糊残りが無い経皮吸収製剤とすることができた。

【0012】

固化剤としては、ガラス転移温度が室温より高いポリマーやセルロースが適当である。本発明では、ガラス転移温度が室温以上であるアクリル系高分子、例えばブチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体やポリメタクリル酸メチル樹脂(PMMA)を用いた。

10

【0013】

好ましい態様において、粘着剤層は、さらに、増量剤、抗酸化剤、着色剤、皮膚浸透促進剤および／または防腐剤のような助剤を含む。このような助剤は専門家には知られており、標準参考書から選択できる。

【0014】

粘着剤層は、 α -トコフェロール、アスコルビルパルミテートまたはブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)のような抗酸化剤を含むことが好ましい。

粘着剤層は、さらに、2-(2-エトキシエトキシ)エタノール、グリセリン、グリセリンエステル、脂肪酸、脂肪酸塩、ジエチルトルオールアミド、プロピレングリコール、プロピレングリコールエステル、ブタンジオール、イソプロピルエステル、ウレアなどのような皮膚浸透促進剤を含むことが好ましい。

20

【0015】

本経皮吸収製剤の接着力は、5N/10cm²より大きいことが好ましく、10N/10cm²より大きいことがより好ましい。また、本経皮吸収製剤の接着力は、100N/10cm²より小さいことが好ましく、50N/10cm²より小さいことがより好ましい。接着力は、5N/10cm²より小さいとヒトへの皮膚投与後製剤がはがれ落ちてしまう。また100N/10cm²より大きいと製剤を剥がす時皮膚刺激が大きくなる、あるいは粘着剤が皮膚へ残るなどの問題が生じる。本経皮吸収製剤のサイズは、2~50cm²であることが好ましく、5~20cm²であることがより好ましい。

【0016】

30

本発明の経皮吸収製剤は、当業者に既知の任意の方法で製造できるが、一つの好ましい方法は次のような工程を含む。

- a) 活性成分の接着剤溶液を製造し、
- b) 活性成分の接着剤溶液を支持体層にコーティングし、
- c) コーティングされた活性成分の接着剤溶液を乾燥させ、
- d) 押し抜きし、袋詰めする

粘着層の組成、例えば、賦形剤および／または活性剤の性質および量や、経皮吸収製剤の寸法は、当業者が自由に選択できる。

【0017】

支持体層は皮膚に直接接触せず、好ましくは活性成分不浸透性の適当な材料または材料の組合せを使用できる。具体的には柔軟な高分子フィルムを好適に用いる。

40

たとえばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリアクリロニトリル、ナイロン、ポリウレタン、等である。また不織布をとフィルムがラミネートされたフィルムを支持体とすることもできる。不織布としてはポリエチレンテレフタレート不織布がよい。

本発明の薬剤(リバスチグミン)は液体であり薬剤を高濃度に含浸させると経皮吸収製剤は柔らかくなり支持体層に対する接着性が弱くなることが多い。そのような場合ポリエチレンテレフタレート不織布をラミネートしたフィルム支持体を用いると粘着剤が不織布に噛みこまれて強い密着性を示すので好都合である。支持体層の厚さは10 μ mから200 μ mが好ましい。

50

【0018】

本発明の経皮吸収製剤は、以下の局面に留意して製剤できる：

- ・ 活性剤の放出までの時間(ラグタイムまたは遅延時間)
- ・ 活性剤の放出速度(速いまたは遅い)
- ・ 活性剤の放出時間(長いまたは短い)
- ・ 初回通過代謝の減少
- ・ 患者のコンプライアンスの改善
- ・ 投与間隔の減少

このような局面は、例えば、水または望むならば体液、例えば、人工胃液中での、標準インビトロ溶解試験により観察できる。

10

【0019】

正確な投与すべき活性成分量や粘着剤層構成成分の量は、多くの因子、例えば、処置すべき状態、所望の処置期間および活性成分の放出速度に依存する。

例えば、必要な活性剤の量およびその放出速度は、どれだけの時間、血漿中に特定の活性剤濃度が治療効果のために許容されるレベルで残るかを決定する、既知のインビトロまたはインビボ技術に基づいて決定できる。

【0020】

本発明の経皮吸収製剤は、例えば、特定の時間に、活性剤を1回以上投与しなければならない患者のために、例えば1日1回投与を可能にし、処置を単純化する。このような組成物はリバスチグミンの耐容性を改善し、より高い開始用量とより少ない用量タイトレーション工程回数を可能にし得る。

20

リバスチグミンの耐容性が増大したことは、標準動物試験および臨床試験により確かめることができる。

【発明の効果】

【0021】

本発明の経皮吸収製剤は、活性剤として遊離または薬学的に許容される塩形のコリンエステラーゼ阻害剤を含むため、認知症の予防、処置または進行遅延に使用できるのみならず、パーキンソン病に関連する認知症の予防、処置または進行遅延の方法としても有効である。また本発明の経皮吸収製剤は、アルツハイマー病の予防、処置または進行遅延にも使用できる。

30

【0022】

本発明は、リバスチグミンの効果および耐容性を従来より改善しており、3~50cm²の大きさで、投与後平均約2~16時間の間、約1~30ng/mLの平均最大血漿濃度を提供しうる。

【0023】

本発明の経皮吸収製剤は、薬物含有層と粘着層が一体化して支持体層の表面に保持されていて、レザーバーを有しないので構成が簡単であり、接着特性が従来例より改善されている。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】リバスチグミンのヒト皮膚を通る浸透量~時間曲線の図

40

【発明を実施するための形態】

【0025】

本発明の実施例を詳細に説明するが、本発明は実施例に限定されるものではない。

【0026】

(粘着剤の自己架橋性の測定)

粘着剤としては架橋剤を内蔵している自己架橋型ポリアクリレートが好ましい。市販粘着剤の詳細な組成は必ずしも明らかではないので、4種の市販アクリル系粘着剤についてその自己架橋性をテストした。ここに、Duro-Tak87-235A、Duro-Tak87-2677及びDuro-Tak387-2287は米国Henkel(株)製であり、MASCOS10Cはコスメディ製薬(株)製である。

【0027】

50

4種の市販アクリル系粘着剤溶液約1gをPET離型フィルム上に流延し、80℃、60分乾燥させ、乾燥後の粘着剤固形分を正確に秤量した（粘着剤重量）。この乾燥後の粘着剤を10mLの酢酸エチル中に浸漬し室温下で24時間放置した。酢酸エチル中の不溶分を分離し、酢酸エチルで洗浄して80℃、60分乾燥させた（ゲル重量）。ゲル重量の粘着剤重量に対する比をゲル分率（％表示）として算出した。結果を表1に示す。

この結果、Duro-Tak87-2677とMASCOS10Cとは自己架橋性があるが、Duro-Tak87-235AとDuro-Tak387-2287とは自己架橋性がないことが判明した。

【0028】

【表1】

粘着剤	化学組成	官能基	ゲル分率
Duro-Tak87-235A	アクリレート	COOH	0
Duro-Tak87-2677	アクリレート-ビニルアセテート	COOH	45.3
Duro-Tak387-2287	アクリレート-ビニルアセテート	OH	0
MASCOS10C	アクリレート	COOH	31

10

【0029】

（粘着物性の評価）

20

リバスチグミン、粘着剤、固化剤を含むリバスチグミン経皮吸収製剤を作成しボランテアに貼付して粘着性を評価した。

リバスチグミン経皮吸収製剤は、効果を上げるため大量のリバスチグミン遊離塩基を含ませる必要があり、そのため製剤が柔らかくなり皮膚貼付後の糊残りが課題であるので、この評価を実施した。

【0030】

リバスチグミン、粘着剤、固化剤の所定量を酢酸エチル溶液とした。粘着剤は表1に記載した4種を用いた。固化剤としてはブチルメタクリレート-メチルメタクリレート共重合体（PlastoidB、バspf（株））又はポリメタクリル酸メチル樹脂（PMMA）を用いた。全ての評価試料にα-トコフェロールとBHTとを薬物の安定化のために添加した。各評価試料溶液をポリエステルフィルム上に流延し乾燥させて経皮吸収製剤を作成した。各経皮吸収製剤を2x2cmに切り出しボランテアに貼付し、1時間後に剥離し、粘着性と粘着剤の糊残りの有無を評価した

30

製剤構成成分1覧及び評価結果を第2表に示す。構成成分の単位は重量％である。また、10重量％以上の構成成分について、小数点以下は4捨5入した。

【0031】

【表 2】

実施例 比較例 番号	製剤構成成分									評価 結果
	リバスチ グミン	アクリル粘着剤				固化剤		α-トコ フェ ロール	BHT	
		Duro- Tak87- 235A	Duro- Tak87- 2677	Duro- Tak387- 2287	MASCOS 10C	Plastoid B	PMMA			
実 1	30		55			15		0.2	0.2	A
比 1	30	55				15		0.2	0.2	B
比 2	30			55			15	0.2	0.2	B
実 2	30				50	20		0.2	0.2	A
実 3	30		50				20	0.2	0.2	A
実 4	30				50		20	0.2	0.2	A
比 3	30	70						0.2	0.2	B
比 4	30		70					0.2	0.2	B
比 5	30			70				0.2	0.2	B
比 6	30				70			0.2	0.2	B
実 5	30		45			25		0.2	0.2	A

【0032】

ボランティア評価の結果は次の通りである。

A: 製剤は皮膚によく接着し剥がれおちることではない。製剤を剥がす時はスムーズに剥がすことができ粘着剤の皮膚への糊残りが無い。製剤の粘着物性は適切である

B: 製剤は皮膚に強く接着し剥がれおちることではない。製剤を剥がす時は粘着剤が凝集破壊し皮膚への糊残りが生じる。製剤としては不適である。

C: 製剤は固く粘着性が弱いので皮膚に貼付する時皮膚から剥がれおちることがある。製剤としては不適である。

これらの結果より、自己架橋型粘着剤を選択し、適切な量の固化剤を使用することにより好適な経皮吸収製剤が得られると結論できる。

【0033】

3.透過特性

全層ヒト皮膚を用い、リバスチグミンの経皮透過を次のようなインビトロ透過試験で検査した。

試作リバスチグミンパッチ（実施例1組成，面積＝1.3 cm²）を貼付したヒト皮膚を改良フランチ型セルにセットし、経皮吸収試験自動サンプリング装置（TransViewC12、コスメディ製薬製）で経時的にサンプリングを行った。PEG400:H₂O(1:3 w/w) 混合液5.75 mlをレセプター媒体として使用した。試験温度は、水浴によりインビボヒト皮膚の温度に対応する32℃に調節した。対象としてリバスチグミンの市販経皮吸収製剤である市販品（Exelon Patch）を用いた。レセプター媒体中のリバスチグミン濃度をHPLCで測定した。透過試験の結果は図1にグラフ的に示す。遊離塩基で存在するリバスチグミンのヒト皮膚を通る浸透量は、リバスチグミンの含有率を30.0%に設定した時、市販品と同等あるいはそれ以上の透過性を示した。

図1において、三角印（▲）は実施例1の経皮吸収製剤の結果である。また四角印（■）は市販品（Exelon Patch）を同一条件で測定した結果である。

【0034】

リバスチグミン濃度を変えたパッチを作成し上と同様な透過試験を実施し24時間薬物透過量をまとめた（表3）。

透過試験の結果次のことが解った。インビトロ試験における薬物浸透速度は、薬物が液体であればほぼ粘着層中での薬物濃度に比例する。また、リバスチグミン濃度を変えて薬物透過量を測定した結果が表3である。

【0035】

(表 3) 試作リバスチグミンパッチ組成と薬物透過量

【表 3】

成分 (含有率(%))	比7	実6	実7	実8	比9
リバスチグミン	10	20	30	45	55
Duro-Tak87-2677	74	64	44	29	22
plastoid B	15	15	25	25	22
α -トコフェロール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
BHT	1	1	1	1	1
24時間後の薬物透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	250	510	580	650	-

10

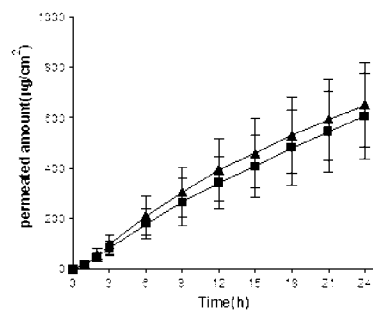
【0036】

比較例 9 においてはリバスチグミン濃度が高すぎて粘着物性が破たんし泥状となっており薬物透過量試験は実施しなかった。

リバスチグミンの濃度と経皮透過性は相関しており濃度20%以下では薬物透過量が小さく、実用性に劣る。また濃度が50%以上では粘着剤系が極めて柔らかくなり経皮吸収製剤としての実用性が問題となる。この表の結果より、リバスチグミンの粘着剤層中の量(重量%)は10～50%が好ましく、20～45%がより好ましいと結論できる。

20

【図 1】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C206 AA01 AA10 HA24 KA01 MA03 MA05 MA52 MA83 NA11 NA12
ZA16