

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年9月3日(03.09.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/107478 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4045 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/052180

(22) 国際出願日: 2009年2月9日(09.02.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-046805 2008年2月27日(27.02.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 久光製薬株式会社 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.) [JP/JP]; 〒8410017 佐賀県鳥栖市田代大官町408 Saga (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 道中 康也 (MICHINAKA, Yasunari) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP). 安斎 祐香 (ANSAL, Yuka) [JP/JP]; 〒3050856 茨城県つくば市

観音台一丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外(HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒1040061 東京都中央区銀座一丁目10番6号銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

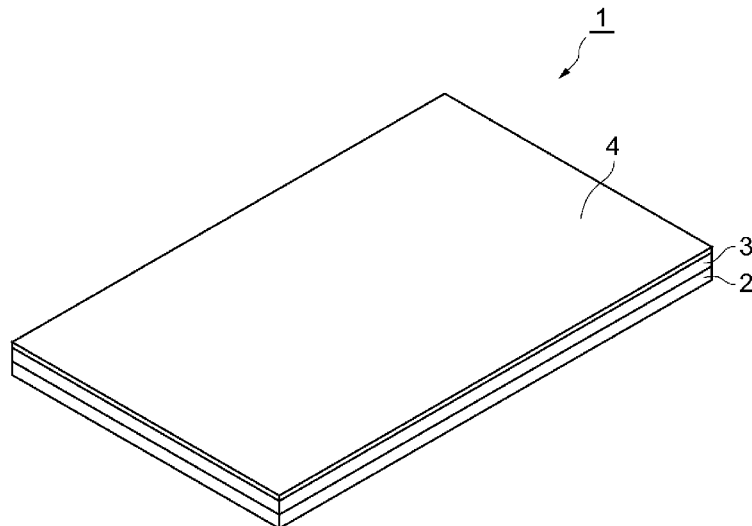
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

[続葉有]

(54) Title: ADHESIVE SKIN PATCH AND PACKAGED PRODUCT

(54) 発明の名称: 貼付剤及び包装体

[図1]



(57) Abstract: Disclosed is an adhesive skin patch (1) comprising a support (2) and an adhesive layer (3) formed on the support (2), wherein the adhesive layer (3) comprises: (i) ropinirole and a metal salt both produced by the reaction between an acid adduct of ropinirole with a metal-ion-containing desalting agent in an amount of an equivalent mole to that of the acid adduct; and (ii) an adhesive base material which does not have any hydroxyl group or carboxyl group.

(57) 要約: 支持体2と支持体2上に形成された粘着剤層3とを備える貼付剤1であって、粘着剤層3は、(i)ロピニロールの酸付加物と、該酸付加物の等倍モル以下の金属イオン含有脱塩剤との反応により生じせしめた、ロピニロール及び金属塩と、(ii)水酸基及びカルボキシ基を有していない粘着基剤と、を含有する貼付剤1。

WO 2009/107478 A1

WO 2009/107478 A1



CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, 添付公開書類:
TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

貼付剤及び包装体

技術分野

[0001] 本発明は、貼付剤及びその貼付剤を内包する包装体に関する。

背景技術

[0002] ロピニロールはL-Dopa療法に伴う限界を克服する薬物として開発され、パーキンソン病の疾患治療に用いられている。そして、胃腸での副作用の回避、副作用が生じた場合の取り外しの容易性から、ロピニロールを含有する経皮吸収剤の検討が試みられている(特許文献1及び2)。

[0003] 一方、薬物はその取り扱い性や安定性の面から酸付加塩の形で市場に出回っている。酸付加塩の薬物をそのまま経皮等に適用した場合には吸収性が低くなる傾向があることが一般的に知られているが、その反面薬物のフリー体が吸収性の面で好ましいことも知られている。

[0004] 特許文献3においては、経皮吸収剤を製造する原材料として薬物酸付加塩を用い、その製造中または製造後の製剤中において薬物酸付加塩を中和(脱塩)し、経皮投与時にはフリー体を吸収できるようにする技術が検討されている。

[0005] 特許文献1:特表2001-518058号公報

特許文献2:特表平11-506462号公報

特許文献3:特開2007-16020号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、本発明者らが、薬物として塩酸ロピニロールを用い、製造中もしくは製剤中において脱塩させ、ロピニロールの経皮吸収性を向上させた経皮吸収剤の製造を試みたところ、粘着剤中にロピニロールの類縁物質が生じ製剤安定性に問題が生じることが判明した。

[0007] そこで、本発明の目的は、ロピニロールを含有する貼付剤であって、粘着剤中におけるロピニロール類縁物質の発生が十分なレベルまで抑制された貼付剤を提供する

ことにある。

課題を解決するための手段

- [0008] 本発明は、支持体と該支持体上に形成された粘着剤層とを備える貼付剤であって、上記粘着剤層は、(1)ロピニロールの酸付加物と、該酸付加物の等倍モル以下の金属イオン含有脱塩剤との反応により生じせしめた、ロピニロール及び金属塩と、(2)水酸基及びカルボキシル基を有していない粘着基剤と、を含有する貼付剤を提供する。
- [0009] 本発明の貼付剤は、ロピニロール酸付加物と金属イオン含有脱塩剤を、当該脱塩剤がロピニロール酸付加物の等倍モル以下になるように反応させて生じさせた、ロピニロールフリー体を含有するため、薬物であるロピニロールの経皮吸収性に優れる。また、上記モル比の反応により生じる金属塩を含有し、また粘着基材として水酸基及びカルボキシル基を有していない粘着基剤を含有することから、液体クロマトグラフィーで測定される、ロピニロールとはリテンションタイム(保持時間)の異なるロピニロール類縁物質の発生が十分なレベルまで抑制される。なお、粘着剤層は未架橋とすることが好ましい。ここで、スチレン系ブロックコポリマーのスチレンブロックの凝集は、架橋に含まない。
- [0010] 金属塩としては、製造中又は製造後の貼付剤中で生じた金属塩が適用でき、金属塩としては、金属塩化物、金属臭化物、金属よう化物及び有機酸金属塩からなる群より選ばれる少なくとも1つの金属塩が好ましい。特に好ましい金属塩としては、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、塩化第一スズ、塩化第二鉄、塩化マグネシウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、シュウ酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、臭化ナトリウム及びコハク酸ナトリウムからなる群より選ばれる少なくとも1つの金属塩が挙げられる。このような金属塩を用いると、粘着剤層中でのロピニロール類縁物質の発生が顕著に抑制される。
- [0011] 酸付加物は、塩酸付加物、酢酸付加物、硫酸付加物、マレイン酸付加物、シュウ酸付加物、クエン酸付加物、よう化水素酸付加物、臭化水素酸付加物、メシル酸付加物、酒石酸付加物又はコハク酸付加物であることが好ましい。このようなロピニロールの酸付加物であれば、金属イオン含有脱塩剤を用いることで、好適な金属塩として例

示した、金属塩化物、金属臭化物、金属よう化物、有機酸金属塩を容易に得ることができる。

[0012] 本発明では、粘着剤層は、該層に含まれる極性溶媒を吸着する吸着剤を更に含有することが特に好ましい。このような吸着剤を含有させることで、製造中又は製造後に粘着剤層中で生じる金属塩が過度に凝集して貼付剤の外観を損ねることを抑制できる。

[0013] このような効果が優れることから、吸着剤は、タルク、カオリン、ベントナイト、含水シリカ、フェームドシリカ、ポリビニルピロリドン、プロピレングリコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、クロスポビドン、カルボキシビニルポリマー、乳酸、酢酸、酸化亜鉛、デキストリン及び乾燥水酸化アルミニウムゲルからなる群より選ばれる少なくとも1つの吸着剤であることが好ましい。

[0014] 上述した貼付剤は、包装体内部に收容させて保管することが好ましい。この場合、貼付剤と脱酸素剤とを内包する包装体であれば、粘着剤層中でのロピニロール類縁物質の発生を長期にわたって抑制することができる。

発明の効果

[0015] 本発明によれば、ロピニロールを含有する貼付剤であって、粘着剤中におけるロピニロール類縁物質の発生が十分なレベルまで抑制された貼付剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0016] [図1]本発明の貼付剤の好適な一実施形態を示す斜視図である。

符号の説明

[0017] 1…貼付剤、2…支持体、3…粘着剤層、4…剥離シート。

発明を実施するための最良の形態

[0018] 以下、図面を参照しながら、好適な実施形態について詳細に説明する。また、図面は理解を容易にするため一部を誇張して描いており、寸法比率は説明のものとは必ずしも一致しない。

[0019] 図1は、本発明の貼付剤の好適な一実施形態を示す斜視図である。図1において、

貼付剤1は、支持体2と、支持体2上に積層された粘着剤層3と、粘着剤層3上に貼着された剥離シート4とを備えるものである。粘着剤層3には、ロピニロール、金属塩、並びに、水酸基及びカルボキシル基を有していない粘着基剤が含有される。この金属塩は、ロピニロールの酸付加物と、該酸付加物の等倍モル以下の金属イオン含有脱塩剤との反応により得ることができるものである。

[0020] 粘着剤層は2層以上積層されていてもよく、支持体の一方の面だけでなく両方の面に積層されていてもよい。粘着剤層が複数存在する場合は、その少なくとも一つが上記の粘着剤層3であればよい。本実施形態では、貼付剤が剥離シート4を備えていることから、貼付する際には剥離シート4をはがして使用する。

[0021] 支持体2の材料としては、通常貼付剤に使用できるものであれば特に限定されるものではなく、伸縮性又は非伸縮性のものが用いられる。具体的には、ポリエチレンテレフタレート、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重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル、ナイロン、ポリウレタン等の合成樹脂で形成された、フィルム若しくはシート又はこれらの積層体、多孔質膜、発泡体、織布及び不織布、あるいは紙材を好適に用いることができる。

[0022] 粘着剤層3に含まれる粘着基剤は、水酸基及びカルボキシル基を有していないものが好ましい。粘着剤層が水酸基又はカルボキシル基を有している場合は、粘着剤中におけるロピニロール類縁物質の発生を十分に抑制することができない。このような粘着基材としては、アクリル系粘着基剤、ゴム系粘着基剤、シリコーン系粘着基剤等が例示される。

[0023] アクリル系粘着基剤としては、(メタ)アクリル酸エステルの単独重合体若しくは共重合体、又は(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が好適に用いられる。(メタ)アクリル酸エステルとしては(メタ)アクリル酸アルキルエステルが好ましく、当該化合物中のアルキル基の炭素数は1～22であることが好ましく、2～18であることがより好ましく、4～12であることが更に好ましい。共重合体を形成させるために用いる他の官能基モノマーとしては、酢酸ビニル等のビニルエステル、ビニルエーテル、スチレン、メチルスチレン等が挙げられる。

[0024] アクリル系粘着剤としては、アクリル酸エステルと酢酸ビニルとの共重合体が好まし

い。このようなアクリル系粘着剤としては、ナショナルスターチ アンド ケミカル社のDuro-TAKアクリル粘着剤シリーズのうち、水酸基及びカルボキシル基を有しないグレード(Non-Functional Group)が挙げられる。

- [0025] ゴム系粘着基剤としては、天然ゴム、合成ゴムを使用することができ、スチレンーイソプレンーすチレンブロック共重合体(以下、「SIS」と略記する)、イソプレンゴム、ポリイソブチレン(以下、「PIB」と略記する)、スチレンーブタジエーンすチレンブロック共重合体(以下、「SBS」と略記する)、スチレンーブタジエンゴム(以下、「SBR」と略記する)、ポリブテン等の水酸基もカルボキシル基も有しない合成ゴムが好適に用いられる。これらの粘着基剤は、通常は粘着付与剤を添加して用いる。
- [0026] シリコーン系粘着基剤としては、ポリジメチルシロキサン等を主成分とするものが使用可能であり、通常はMQレジン等の粘着付与剤を添加して用いる。
- [0027] 以上に列挙した粘着基剤の中でも、水酸基及びカルボキシル基を有していないSISおよびアクリル酸エステル共重合体がロピニロールの類縁物質の発生を抑制する点で好ましい。
- [0028] これらの粘着基剤は1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。粘着基剤の組み合わせとしては、SISとPIBとを、9:1～1:1の質量比で混合したものが好ましい。また、粘着基剤の配合量は、粘着剤層3の形成及び有効成分の組織透過性を考慮すると、粘着剤層3の全体の質量を基準として10～95質量%であることが好ましく、15～80質量%であることがより好ましく、20～70質量%であることが特に好ましい。
- [0029] 貼付剤1の粘着剤層3には、上記の粘着基剤に加え、ロピニロール酸付加物と該酸付加物の等倍モル以下の金属イオン含有脱塩剤との反応により生じせしめた、ロピニロール及び金属塩が含まれる。
- [0030] ロピニロールは、後述する製造過程又は製剤中における中和反応によりフリー体となったものの他、中和が不完全で塩形体で残ったものも含まれる。
- [0031] 粘着剤層に含まれる金属塩は、製造工程中又は製剤中に生じたものが好ましい。なお、粘着剤層は、製造工程中又は製剤中に生じたもの以外の金属塩を含んでいてもよい。

- [0032] 貼付剤として十分な薬効が得られること、製剤物性及び組織吸収性を考慮すると、ロピニロールは、粘着剤層3の全体の質量を基準として0.5～50質量%で配合されることが好ましく、1～30質量%で配合されることが特に好ましい。
- [0033] 本発明では、ロピニロール酸付加物を製造の原材料として使用し、製造過程において、アルカリ金属水酸化物等の金属イオン含有脱塩剤(中和剤)と混和することにより中和反応を起こさせ、結果的に製剤を貼付する時点においては、より組織吸収性が高いロピニロールのフリー体が粘着剤層中に存在するようにすることができる。したがって、貼付剤の粘着剤層中には、中和反応により生じた金属塩も存在することになる。
- [0034] 金属塩としては、上記脱塩(中和)反応により生じたものであれば特に限定されず、結果的にはロピニロール酸付加塩とそれを中和するための金属イオン含有脱塩剤(中和剤)により決定されるが、金属塩は、金属塩化物、金属臭化物、金属よう化物、有機酸金属塩から選ばれる1つであることが好ましく、この中でも特に、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、塩化第一スズ、塩化第二鉄、塩化マグネシウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、シュウ酸ナトリウム、酒石酸ナトリウム、臭化ナトリウム、コハク酸ナトリウムのうち1種又は2種以上が特に好ましい。
- [0035] 貼付剤の脱塩(中和)反応において用いられる金属イオン含有脱塩剤としては、アルカリ金属水酸化物が好適に用いられる。アルカリ金属水酸化物は、ロピニロール酸付加塩の全部または一部を遊離塩基の状態に変換するために配合する。ここで、過剰な金属イオン含有脱塩剤により薬物の分解を引き起こさないためには、薬物の酸塩基当量に対し、0.5～4当量の範囲で金属イオン含有脱塩剤を配合することが好ましい。配合は、製造工程中1回で行ってもよいし、数回に分けて行ってもよい。
- [0036] 金属イオン含有脱塩剤としては、具体的には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウムなどが挙げられ、中でも水酸化ナトリウムが好ましい。これらは、薬物をフリー体に変換するために加えられるが、ロピニロール酸付加物(塩酸ロピニロール等)の等倍モルを超す量の金属イオン含有脱塩剤(水酸化ナトリウム等)を添加すると類縁物質が多く生成し、基剤の着色が生じる傾向があり、一方、等倍モル以下にすると類縁物質の生成が少なくなり、基剤の着色も生じなくなる傾向がある。

- [0037] したがって、過剰な量により薬物の分解を引き起こさないためには、ロピニロール酸付加物の酸塩基当量に対し、0.5～1当量の範囲で製造工程中で金属イオン含有脱塩剤を配合することが好ましく、その結果、最終形態である貼付剤の粘着剤層には、金属塩が薬物の等倍モル以下存在することになる。なお、金属イオン含有脱塩剤の配合は、製造工程中数回に分けて加えることも可能である。
- [0038] また、上記のように中和反応によって生じた金属塩は生成後暫くすると、製造工程で使用し極微量に粘着剤層中に残留している水等の極性溶媒のために結晶として凝集・成長する傾向にある。したがって、このような結晶の凝集・成長を抑制、または均一分散させるために、粘着剤層中に吸着剤(吸湿性を有する無機及び／又は有機物質)を含有させることもできる。
- [0039] 本発明においては、粘着剤層3中に吸着剤を含有させることが好ましい。吸着剤を含有させることで、中和反応で得られる金属塩結晶の凝集・成長を抑制することができ、また結晶を均一に分散させることができる。
- [0040] 吸着剤としては、本発明の効果を有するものであれば特に限定はされないが、一般的に「医薬品添加物辞典2000 2000年4月28日第1刷発行」に挙げられている添加物のうち、吸湿性、防湿性、吸着性を有すると記載されている無機物質及び有機物質、並びに上記の「医薬品添加物辞典2000」には記載がないが吸湿性を有することが知られている、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、酸化亜鉛等が使用可能である。
- [0041] このうち好ましくは、タルク、カオリン、ベントナイト等の鉱物;フェュードシリカ(アエロジル(登録商標)等)、含水シリカ等のケイ素化合物;酸化亜鉛、乾燥水酸化アルミニウムゲル等の金属化合物;乳酸、酢酸等の弱酸、デキストリン等の糖、ポリビニルピロリドン、プロピレングリコール、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、クロスボビドン及びカルボキシビニルポリマー等の高分子ポリマーが使用可能であり、これらは必要に応じて2種以上組み合わせて用いてもよい。
- [0042] 粘着剤層3中に含まれる吸着剤の含有量は、粘着剤層3の組成全体の質量を基準として、0.5～50質量%であることが好ましい。0.5質量%以下であると、金属塩の結晶の凝集・成長を抑制し、結晶を均一に分散させる効果が十分に得られなくなる

傾向がある。また、50質量%以上含有すると、粘着剤層3の粘着力が低下して貼付が困難になる傾向がある。

[0043] 本発明の貼付剤1は、上記の組成物の他、必要に応じて、粘着付与剤、可塑剤、吸収促進剤、抗酸化剤、充填剤、保存剤、紫外線吸収剤、薬物結晶析出抑制剤を含有してもよい。

[0044] 粘着付与剤としては、例えば、「エステルガム(商品名、荒川化学工業)」、「ハリエスター(商品名、ハリマ化成)」、「ペンタリン(商品名、イーストマンケミカル)」、「フォーラル(商品名、イーストマンケミカル)」等のロジン系樹脂、「YSレジン(商品名、ヤスハラケミカル)」、「ピコライト(商品名、ルースアンドディルワース)」等のテルペン系樹脂、「アルコン(商品名、荒川化学工業)」、「リガレッツ(商品名、イーストマンケミカル)」、「ピコラスチック(商品名、イーストマンケミカル)」、「エスコレッツ(商品名、エクソン)」、「ウイングタック(商品名、グッドイヤー)」、「クイントン(商品名、日本ゼオン)」等の石油樹脂、フェノール系樹脂、キシレン系樹脂等が使用可能である。

[0045] これらの粘着付与剤は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。また、粘着付与剤の配合量は、貼付剤1の十分な粘着力及び剥離時の局所刺激性を考慮すると、粘着剤層3の全体の質量を基準として10～90質量%であることが好ましく、15～70質量%であることがさらに好ましく、20～60質量%であることが特に好ましい。

[0046] 可塑剤としては、例えば、パラフィン系プロセスオイル、ナフテン系プロセスオイル及び芳香族系プロセスオイル等の石油系オイル;スクワラン、スクワレン;オリーブ油、ツバキ油、ひまし油、トール油及びラッカセイ油等の植物系オイル;ジブチルフタレート及びジオクチルフタレート等の二塩基酸エステル;ポリブテン及び液状イソプレンゴム等の液状ゴム;ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール等が挙げられる。これらは1種を単独で又は2種以上を組み合わせ用いることができる。本実施形態においては特に、流動パラフィン、液状ポリブテンを用いるのが好ましい。

[0047] 粘着剤層3中の上記可塑剤の含有量は、貼付剤1としての十分な粘着力の維持を考慮して、粘着剤層3の全体の質量を基準として5～60質量%であることが好ましく、

10～50質量%であることがより好ましく、15～40質量%であることが特に好ましい。

[0048] 吸収促進剤としては、イソステアリルアルコール等の脂肪族アルコール、カプリン酸のような脂肪酸、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、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸誘導体、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ラウリン酸ジエタノールアミン等が好適に使用できる。これらのうち、特に、パルミチン酸イソプロピルのような脂肪酸の低級アルコールエステルが好適に使用できる。これらの吸収促進剤は1種を単独で用いてもよく、2種以上を組み合わせ用いてもよい。また、吸収促進剤の配合量は、製剤としての組織への有効成分の十分な透過性及び局所刺激性等を考慮すると、粘着剤層3全体の質量を基準として1～30質量%であることが好ましく、3～20質量%であることがさらに好ましく、5～15質量%であることが特に好ましい。

[0049] 抗酸化剤としては、トコフェロール及びこれらのエステル誘導体、アスコルビン酸、アスコルビン酸ステアリン酸エステル、ノルジヒドロゲアヤレチン酸、ジブチルヒドロキソトルエン(以下、BHTと略記する)、ブチルヒドロキシアニソール等が利用可能であり、BHTが特に好ましく用いられる。

[0050] 充填剤としては、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム;ケイ酸アルミニウムやケイ酸マグネシウム等のケイ酸塩;ケイ酸、硫酸バリウム、硫酸カルシウム、亜鉛酸カルシウム、酸化亜鉛、酸化チタン等が例示できる。

[0051] 保存剤としては、エデト酸二ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等が好ましく利用できる。

[0052] 紫外線吸収剤としては、p-アミノ安息香酸誘導体、アントラニル酸誘導体、サリチル酸誘導体、クマリン誘導体、アミノ酸系化合物、イミダゾリン誘導体、ピリジン誘導体、ジオキサン誘導体等が例示できる。

[0053] 薬物結晶抑制剤としては、オレイルアルコール、ラウリルアルコール、オクチルドデカノール、イソステアリルアルコール等の脂肪族アルコール、シクロデキストリン類、二酸化ケイ素、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体等の高分子、などが挙げられ、特に脂肪族アルコールが好ましい。

- [0054] 上記の抗酸化剤、充填剤、保存剤、紫外線吸収剤は、合計で、粘着剤層3の全体の質量に基づいて、好ましくは5質量%以下、さらに好ましくは3質量%以下、特に好ましくは1質量%以下の量で配合できる。
- [0055] 次に、本実施形態の貼付剤1の製造方法の一例について説明する。
- [0056] まず、粘着剤層3形成用の混合物を調製する。混合機を用いて、上述した粘着基材、ロピニロールの酸付加物、金属イオン含有脱塩剤、及びその他の任意成分を、粘着基材の溶媒に溶解又は分散させることにより、粘着剤層3形成用の混合物が得られる。
- [0057] 粘着基材の溶媒としては、トルエン、ヘキサン、酢酸エチル、シクロヘキサン、ヘプタン、酢酸ブチル、エタノール、メタノール、キシレン、イソプロパノール等が使用できる。これらは、溶解又は分散させる成分に応じて適宜選択し、1種を単独で又は2種以上を混合して組み合わせて用いることができる。
- [0058] 続いて、得られた粘着剤層3形成用の混合物を、支持体2の上に直接展延して粘着剤層3を形成するか、あるいは、離型処理された紙若しくはフィルム上に展延して粘着剤層3を形成し、その上に支持体2を載せて、粘着剤層3を支持体2上に圧着転写させる。続いて、粘着剤層3を保護するための剥離シート4を粘着剤層3上に粘着させて、貼付剤1を得ることができる。なお、粘着剤層の厚みは、30～250 μm が好ましく、50～150 μm がより好ましい。30 μm 以下であると、薬物の放出の持続性が乏しくなる傾向があり、250 μm 以上であると放出は不変であるにもかかわらず、粘着剤層に含有される薬物の量が増え、製造コストが割高になる傾向がある。
- [0059] 上述したロピニロール含有貼付剤を包装する包装袋において、貼付剤とともに脱酸素剤を共存させることにより、ロピニロールの類縁物質の発生をさらに効果的に抑制できる。したがって、ロピニロール含有貼付剤を包装する包装袋において、さらに脱酸素剤を共存させることを特徴とするロピニロール貼付剤含有包装袋が提供されることが好ましい。
- [0060] 包装袋としては、通常薬物含有する貼付剤を包装する包装袋であれば特に限定はされないが、プラスチック性包装袋、金属層(例えばアルミニウム層)が形成されたプラスチック性包装袋、金属性包装袋(例えば、アルミニウム性包装袋)が好ましい。

[0061] 脱酸素剤としては、鉄粉を用いたものやビタミンCを主成分とするものが適用可能である。具体的には、エージレスシリーズ(三菱ガス化学社製)、ファーマキープシリーズ(三菱ガス化学社製)が挙げられる。

実施例

[0062] 以下、実施例及び比較例に基づき本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。

[0063] (実施例1)

混合機を用いて、予め塩酸ロピニロール、水酸化ナトリウム(塩基)、流動パラフィン及びトルエン(溶剤)を混合させた後、これに対して、別途調整しておいたSIS(JSR社製、SIS5000、水酸基及びカルボキシル基を有していない)、脂環族炭化水素樹脂及びトルエンの混合溶液を添加・混合し、粘着剤溶液を得た。これを離型処理されたフィルム状に展延し溶剤を乾燥除去させて、厚さ100 μ mの粘着剤層を形成し、その上に支持体を載せて、粘着剤層を圧着転写させることにより、貼付剤を得た。なお、配合及び塩酸ロピニロールに対する塩基量は以下の表1に示すとおりである。

[0064] (実施例2)

配合を表1に示すようにした他は実施例1と同様に貼付剤を作製した。塩酸ロピニロールに対する塩基量は以下の表1に示すとおりである。

[0065] (比較例1)

配合を表1に示すようにした他は実施例1と同様に貼付剤を作製した。塩酸ロピニロールに対する塩基量は以下の表1に示すとおりである。

[表1]

	実施例1	実施例2	比較例1
塩酸ロピニロール	5.0 質量部	5.0 質量部	5.0 質量部
水酸化ナトリウム	0.5 質量部	0.6 質量部	0.8 質量部
SIS	24.2 質量部	24.2 質量部	24.2 質量部
脂環族炭化水素樹脂	41.2 質量部	41.2 質量部	41.2 質量部
流動パラフィン	29.1 質量部	29.1 質量部	29.1 質量部
塩酸ロピニロール に対する塩基量	0.75倍モル	0.9 倍モル	1.1 倍モル

[0066] (主薬および未知化合物含量測定法)

以下に示す手法により、ロピニロール類縁物質の発生状況を確認した。実施例1～2及び比較例1の結果は以下の表2に示すとおりである。

[0067] 10cm²に打ち抜いた貼付剤を50mL容の遠沈管に入れ、これにテトラヒドロフラン10mLを加えて粘着剤層を溶解させた。これに水／メタノール混合溶液を加えて50mLにメスアップしたのち、高性能液体クロマトグラフィー(HPLC)に供してロピニロール量およびクロマトチャート上に出現した未知化合物量を測定した。表中のロピニロール含量(主薬含量)は理論上製剤に含有される量に対する割合で示した。表中の未知化合物名はクロマトチャート上の保持時間(例えば、保持時間10.2minの未知化合物であれば10.2)で、また各未知化合物量はロピニロールに対する含率で示した。なお、検出されない場合は「－」で、0.05%以下しか検出されない場合は「tr」で示した。

[表2]

	薬物含量(%) (対理論値)				
	主薬	未知化合物(保持時間)			合計
		5.5	7	13.1	
実施例1	103.2	－	－	－	103.2
実施例2	102	－	－	－	102
比較例1	101.2	tr	0.17	0.17	101.5

[0068] (実施例3)

混合機を用いて、予め塩酸ロピニロール、水酸化ナトリウム(塩基)、流動パラフィン及びメタノール(溶剤)を混合させた後、これに対して、アクリル系粘着剤溶液DuroーTAK 87ー900A(ナショナルスターチ アンド ケミカル社製、製品名、水酸基及びカルボキシル基を有していない)を添加・混合し、粘着剤溶液を得た。これを離型処理されたフィルム状に展延し溶剤を乾燥除去させて粘着剤層を形成し、その上に支持体を載せて、粘着剤層を圧着転写させることにより、貼付剤を得た。また、上記「主薬および未知化合物含量測定法」に準じて、ロピニロール類縁物質の発生状況を確認した。配合及び塩酸ロピニロールに対する塩基量は以下の表3に、試験結果は表4に示すとおりである。

[0069] (比較例2)

Duro-TAK 87-900Aを、Duro-TAK 87-2516(ナショナルスターチ アンド ケミカル社製、製品名、水酸基を有する)に代えた他は実施例3と同様に貼付剤を得、実施例3と同様の試験を行った。塩酸ロピニロールに対する塩基量は以下の表3に、試験結果は表4に示すとおりである。

[0070] (比較例3)

Duro-TAK 87-900Aを、Duro-TAK 87-2194(ナショナルスターチ アンド ケミカル社製、製品名、カルボキシル基を有する)に代えた他は実施例3と同様に貼付剤を得、実施例3と同様の試験を行った。塩酸ロピニロールに対する塩基量は以下の表3に、試験結果は表4に示すとおりである。

[表3]

	実施例3	比較例2	比較例3
塩酸ロピニロール	5.0 質量部	5.0 質量部	5.0 質量部
水酸化ナトリウム	0.5 質量部	0.5 質量部	0.5 質量部
Duro-TAK 87-900A	94.5 質量部	—	—
Duro-TAK 87-2516	—	94.5 質量部	—
Duro-TAK 87-2194	—	—	94.5 質量部
塩酸ロピニロール に対する塩基量	0.75 倍モル	0.75 倍モル	0.75 倍モル

[表4]

	薬物含量(%) (対理論値)						
	主薬	未知化合物(保持時間)					合計
		3.3	7.5	9.9	10.2	18.6	
実施例3	104.1	－	－	－	－	0.43	104.5
比較例2	97.6	0.08	0.42	－	0.08	－	98.2
比較例3	92.9	2.31	0.39	0.18	tr	－	95.8

[0071] (実施例4)

実施例1における、SIS、脂環族炭化水素樹脂及びトルエンの混合溶液に吸着剤であるアエロジル(登録商標)を添加した他は実施例1と同様に貼付剤を得た。なお、アエロジルの含有量は5質量部であり、その他の成分比率は実施例1と同様であった。

[0072] (実施例5～30)

実施例4におけるアエロジルに代えて、表5の化合物を添加した他は、実施例4と同様にして貼付剤を得た。

[0073] (金属塩の凝集物の評価)

実施例1、4～30の貼付剤の外観を観察し、金属塩の結晶の凝集物の有無を目視にて評価した。表5に吸着剤の種類及び含有量、評価結果を示す。凝集物が全く見られなかったものを「a」、平均粒径100～250 μ mの小さな凝集物が認められるものを「b」、平均粒径250 μ mを超える凝集物が認められるものを「c」で表示する。

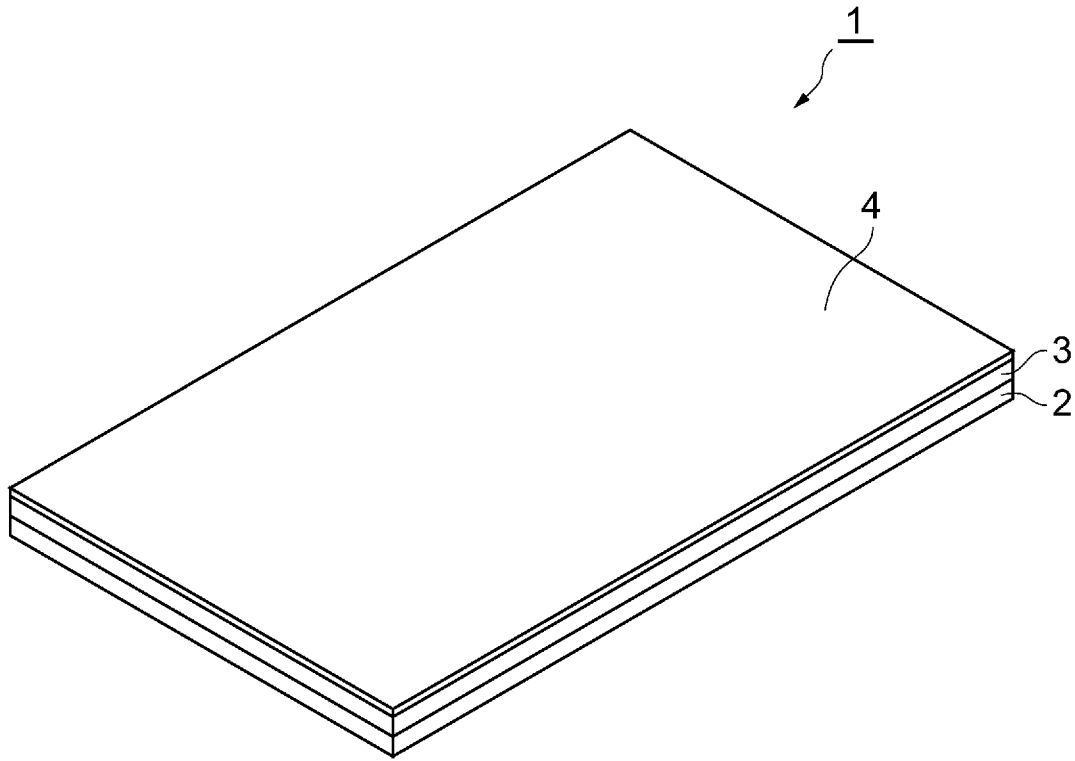
[表5]

	吸着剤	含有量	結果
		[質量部]	
実施例1	なし	0	c
実施例4	アエロジル(登録商標)	5	a
実施例5	アミノアクリルメタクリレートコポリマー	5	a
実施例6	クロスポビドン	5	a
実施例7	乳酸	5	a
実施例8	タルク	5	a
実施例9	デキストリン	5	b
実施例10	プロピレングリコール	5	b
実施例11	ポリビニルピロリドン	5	b
実施例12	イソステアリン酸	5	c
実施例13	オレイン酸	5	c
実施例14	ソルビタンモノラウレート	5	c
実施例15	ソルビタンオレート	5	c
実施例16	ミリスチン酸イソプロピル	5	c
実施例17	パルミチン酸イソプロピル	5	c
実施例18	ラウリン酸ヘキシル	5	c
実施例19	グリセロールモノオレート	5	c
実施例20	トリアセチン	5	c
実施例21	ラウリルアルコール	5	c
実施例22	ミリスチルアルコール	5	c
実施例23	オレイルアルコール	5	c
実施例24	ポリブテン	5	c
実施例25	プロピレングリコールモノラウレート	5	c
実施例26	Tween80(登録商標)	5	c
実施例27	ラウリン酸ジエタノールアミド	5	c
実施例28	イソステアリルアルコール	5	c
実施例29	オクチルドデカノール	5	c
実施例30	ベンジルアルコール	5	c

請求の範囲

- [1] 支持体と該支持体上に形成された粘着剤層とを備える貼付剤であって、
前記粘着剤層は、
ロピニロールの酸付加物と、該酸付加物の等倍モル以下の金属イオン含有脱塩剤
との反応により生じせしめた、ロピニロール及び金属塩と、
水酸基及びカルボキシル基を有していない粘着基剤と、を含有する貼付剤。
- [2] 前記金属塩は、製造中又は製造後の貼付剤中で生じたものである、請求項1記載
の貼付剤。
- [3] 前記金属塩は、金属塩化物、金属臭化物、金属よう化物及び有機酸金属塩からな
る群より選ばれる少なくとも1つの金属塩である、請求項1又は2に記載の貼付剤。
- [4] 前記金属塩は、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化アルミニウム、塩化第一スズ
、塩化第二鉄、塩化マグネシウム、塩化カリウム、クエン酸ナトリウム、シュウ酸ナトリウ
ム、酒石酸ナトリウム、臭化ナトリウム及びコハク酸ナトリウムからなる群より選ばれる少
なくとも1つの金属塩である、請求項1～3のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [5] 前記酸付加物は、塩酸付加物、酢酸付加物、硫酸付加物、マレイン酸付加物、シ
ュウ酸付加物、クエン酸付加物、よう化水素酸付加物、臭化水素酸付加物、メシル酸
付加物、酒石酸付加物又はコハク酸付加物である、請求項1～3のいずれか一項に
記載の貼付剤。
- [6] 前記粘着剤層は、該層に含まれる極性溶媒を吸着する吸着剤を更に含有する請
求項1～5のいずれか一項に記載の貼付剤。
- [7] 前記吸着剤は、タルク、カオリン、ベントナイト、含水シリカ、フェームドシリカ、ポリビ
ニルピロリドン、プロピレングリコール、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、クロス
ポビドン、カルボキシビニルポリマー、乳酸、酢酸、酸化亜鉛、デキストリン及び乾燥
水酸化アルミニウムゲルからなる群より選ばれる少なくとも1つの吸着剤である、請求
項6記載の貼付剤。
- [8] 請求項1～7のいずれか一項に記載の貼付剤と脱酸素剤とを内包する包装体。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052180

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4045(2006.01)i, A61K9/70(2006.01)i, A61K47/02(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/32(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61K47/36(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i

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)

A61K31/4045, A61K9/70, A61K47/02, A61K47/04, A61K47/12, A61K47/22, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/36, A61P25/16

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

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 2002-509879 A (LTS Lohman Therapie-Systeme AG.), 02 April, 2002 (02.04.02), Full text; particularly, Claims 1, 5, 23, 24, 27; Par. Nos. [0033], [0035], [0054], [0055] & US 7175853 B1 & EP 1069892 A & WO 1999/049853 A1 & DE 19814087 A	1, 2, 5, 8 3, 4, 6, 7
Y	JP 2007-16020 A (Nitto Denko Corp.), 25 January, 2007 (25.01.07), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0004] & US 2006/0275354 A1 & EP 1733719 A1	3, 4, 6, 7

☒ 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 application or patent 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
03 April, 2009 (03.04.09)

Date of mailing of the international search report
14 April, 2009 (14.04.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/052180

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2002/069942 A1 (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 12 September, 2002 (12.09.02), Full text; particularly, Claims; page 6, lines 30 to 31; page 9, lines 20 to 22 & US 2004/0096491 A1 & EP 1366762 A1	6,7
Y	JP 2004-83523 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 18 March, 2004 (18.03.04), Full text; particularly, Claims; Par. Nos. [0039], [0051] & US 2005/0260255 A1 & EP 1541177 A1	6,7

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/4045 (2006.01)i, A61K9/70 (2006.01)i, A61K47/02 (2006.01)i, A61K47/04 (2006.01)i, A61K47/12 (2006.01)i, A61K47/22 (2006.01)i, A61K47/32 (2006.01)i, A61K47/34 (2006.01)i, A61K47/36 (2006.01)i, A61P25/16 (2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. A61K31/4045, A61K9/70, A61K47/02, A61K47/04, A61K47/12, A61K47/22, A61K47/32, A61K47/34, A61K47/36, A61P25/16

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

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

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)

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	JP 2002-509879 A (エルティエス ローマン テラピーーズシステム アーゲー) 2002.04.02, 全文、特に、請求項 1, 5, 23, 24, 27、及び、段落番号【0033】、【0035】、【0054】、【0055】 & US 7175853 B1 & EP 1069892 A & WO 1999/049853 A1 & DE 19814087 A	1, 2, 5, 8 3, 4, 6, 7
Y	JP 2007-16020 A (日東電工株式会社) 2007.01.25, 全文、特に、【特許請求の範囲】、及び、段落番号【0004】 & US 2006/0275354 A1 & EP 1733719 A1	3, 4, 6, 7

☒ 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」 国際出願日前の出願または特許であるが、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

0 3 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 4 . 0 4 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
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)

松波 由美子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

4 C

9 2 6 1

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
Y	WO 2002/069942 A1 (久光製薬株式会社) 2002.09.12, 全文、特に、 【特許請求の範囲】、第6頁第30～31行、及び、第9頁第20～ 22行 & US 2004/0096491 A1 & EP 1366762 A1	6, 7
Y	JP 2004-83523 A (久光製薬株式会社) 2004.03.18, 全文、特に、【特 許請求の範囲】、及び、段落番号【0039】、【0051】 & US 2005/0260255 A1 & EP 1541177 A1	6, 7