

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5547065号  
(P5547065)

(45) 発行日 平成26年7月9日(2014.7.9)

(24) 登録日 平成26年5月23日(2014.5.23)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>A 6 1 K 31/473</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/473	
<b>A 6 1 K 9/70</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 9/70	4 0 1
<b>A 6 1 K 47/32</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	
<b>A 6 1 K 47/10</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	
<b>A 6 1 P 1/08</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 1/08	

請求項の数 1 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2010-511999 (P2010-511999)	(73) 特許権者	000160522 久光製薬株式会社
(86) (22) 出願日	平成21年5月13日 (2009.5.13)		佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
(86) 国際出願番号	PCT/JP2009/058913	(74) 代理人	100088155 弁理士 長谷川 芳樹
(87) 国際公開番号	W02009/139411	(74) 代理人	100128381 弁理士 清水 義憲
(87) 国際公開日	平成21年11月19日 (2009.11.19)	(74) 代理人	100160897 弁理士 古下 智也
審査請求日	平成24年3月1日 (2012.3.1)	(72) 発明者	安河内 崇 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
(31) 優先権主張番号	61/071,740	(72) 発明者	仲 晋永 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
(32) 優先日	平成20年5月15日 (2008.5.15)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 パロノセトロンを含有する経皮吸収製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

支持体と、該支持体の少なくとも一方面上に設けられた薬物含有感圧接着剤層とを備える経皮吸収製剤であって、

薬物含有感圧接着剤層は、

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体をベースポリマーとする粘着基剤と

、

パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩と、

オクチルドデカノール及びイソステアリルアルコールからなる群より選択される少なくとも1種の脂肪族アルコールと、を必須とする構成成分からなり、

パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩以外の構成成分は、カルボキシル基を有しない成分である、経皮吸収製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、パロノセトロンを含有する経皮吸収製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

塩酸パロノセトロン (Palonosetron Hydrochloride) は、セロトニンサブタイプ3 (

5 - H T 3 ) 受容体 ( レセプター ) の拮抗薬であって、5 - H T 3 受容体に対して高い結合性を有する化合物である。5 - H T 3 受容体は、自律神経・腸神経系・知覚神経に局在し、神経の脱分極を促す働きを有する。また、5 - H T 3 受容体は、延髄の化学的刺激受容体引金帯 C T Z ( Chemoreceptor trigger zone ) にも存在し、嘔吐反射に関係することが知られている。C T Z は、血液脳関門外にあって血中からの刺激を直接受けることができ、第四脳室底にあって、脳内刺激、前庭刺激、代謝異常や嘔吐惹起物質等による刺激を C T Z で受け、その刺激を延髄の嘔吐中枢に伝える。

【 0 0 0 3 】

塩酸パロノセトロンは、2003年に米国で注射剤として承認され販売が始まった。塩酸パロノセトロンの適応症は、中等度及び高等度催吐性癌化学療法による初回の又は連続した治療に伴う急性又は遅延性悪心・嘔吐 C I N V ( Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting ) の予防及び治療である。用量は、1回0.25mgであり、化学療法の30分前に適用される。また、塩酸パロノセトロンは、術後24時間までの悪心・嘔吐 P O N V ( Postoperative Nausea and Vomiting ) の予防にも適用することができる。さらに、過敏性腸症候群に対する効果が期待される。過敏性腸症候群は、大腸や小腸等の運動、分泌の異常によって生じ、下痢や便秘等の症状が現れる。

10

【 0 0 0 4 】

塩酸パロノセトロン含有医薬製剤は、吐き気を催す患者を適用対象とする製剤であることから注射剤として用いられるが、経皮吸収製剤としてはこれまで実用化されていなかった。

20

【 0 0 0 5 】

従来の5 - H T 3 拮抗薬、取りわけパロノセトロンを含有する経皮吸収製剤に関する主な背景技術として以下の特許文献が存在する。

【 0 0 0 6 】

国際公開2003/013482号パンフレットは、5 - H T 3 拮抗薬を含有する経皮吸収製剤 ( テープ、パッチ等のドレッシング ) に関する発明を開示している。薬物としては、オンダンセトロン、グラニセトロン、パロノセトロン等が列挙されている。好ましい基剤としては、ハードセグメント ( A ) とソフトセグメント ( B ) とからなる架橋した A - B - A 型のブロックコポリマーが挙げられている。薬物結晶の析出は、粘着性、薬物配合量に関連し、粘着剤中での薬物結晶化を抑制するための成分を製剤に加えても良いと記載されている。しかし、薬物結晶化を抑制するため具体的にどのような成分が好ましいかは示唆されていない。

30

【 0 0 0 7 】

特開平10-167956号公報は、セロトニン受容体拮抗薬含有の経皮投与製剤を開示する。特開平10-167956号公報は、裏打ち材層、薬剤貯蔵層、感圧接着剤層 ( 粘着剤層 ) の3層構造を有する制吐剤投与装置を開示する。好ましい吸収促進剤としては、脂肪族アルコールが挙げられている。感圧接着剤層については、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー等からなる ( メタ ) アクリル酸エステル共重合体が開示されている。パロノセトロン、結晶析出防止に関しては、特に示唆されていない。

【 0 0 0 8 】

国際公開1994/007468号パンフレットは、親油ポリマー連続相と水相とからなる2相マトリクス型遅延放出送達装置 ( 徐放製剤 ) の発明を開示しており、支持体を有するパッチ製剤を開示している。マトリクスの親油ポリマー連続相は、感圧接着剤としてポリイソブチレン、溶媒ベースのポリアクリレート等が開示されており、親油ポリマー相の含有成分として脂肪族アルコールが開示されている。親水性薬物としては、親水性のセロトニン ( 5 - H T 3 ) 受容体拮抗薬が例示されており、具体的にはオンダンセトロン、グラニセトロンが列挙されている。パロノセトロンや結晶析出防止に関しては、特に示唆されていない。

40

【 0 0 0 9 】

国際公開2006/124807号パンフレットは、無傷皮膚に適用する徐放性の5 -

50

H T 3 受容体拮抗薬、吸収促進剤、接着剤からなる急性又は遅延性の悪心・制吐用の使い易く皮膚刺激が少ない組成物、処置方法を開示する。5 - H T 3 受容体拮抗薬としては、グラニセトロンその他、パロノセトロンも列挙されている。吸収促進剤としては、典型的に炭素数 12 ~ 18 の脂肪酸と炭素数 1 ~ 6 のアルコールとのエステルのみが開示されており、経皮吸収促進剤の量が多いと 5 - H T 3 受容体拮抗薬が結晶析出し易く、透過性を限定すると述べている。

【 0 0 1 0 】

特表 2 0 0 6 - 5 0 9 7 3 9 号公報は、親水性抗嘔吐剤の経皮送達システム及びその使用方法を開示する。抗嘔吐剤の 5 - H T 3 受容体拮抗薬の例としてグラニセトロン、オングンセトロン等が列挙されている。経皮パッチは侵入促進剤、接着層を含むことが開示されている。侵入促進剤としては具体的な例示はなく、むしろ侵入促進剤を含有しないとした態様が開示されている。接着性ポリマーは、メタクリレートポリマー、他が開示されている。脂肪族アルコールや結晶析出防止に関する示唆はされていない。

10

【 0 0 1 1 】

特表 2 0 0 6 - 5 1 7 9 4 4 号公報は、手術後の悪心嘔吐を治療するパロノセトロンの使用に関する発明を開示しており、注射剤、経口剤等の剤形を開示している。経皮的投与に関する記載はあるが、その具体的な組成は示唆されていない。脂肪族アルコールや結晶析出防止に関する示唆もされていない。

【 0 0 1 2 】

特表 2 0 0 6 - 5 0 8 9 7 7 号公報は、化学療法誘導嘔吐を治療するためのパロノセトロンに関する発明を開示しており、注射剤、経口剤等の剤形を開示している。経皮的投与の記載はあるが、その具体的な組成は示唆されていない。脂肪族アルコールや結晶析出防止に関する示唆もされていない。

20

【 0 0 1 3 】

特開 2 0 0 5 - 1 7 0 8 3 3 号公報は、セロトニン ( 5 - H T 3 ) 受容体拮抗薬の経皮吸収型貼付剤に関する発明を開示している。粘着基剤としては、スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体、架橋アクリル系粘着剤等の基剤が開示されている。セロトニン受容体拮抗薬としては、塩酸グラニセトロン、塩酸オングンセトロン等が列挙されており、パロノセトロンについては具体的記述がなく、吸収促進のためにプロピレングリコールモノ脂肪酸エステルを含有することが開示されている。脂肪族アルコールや結晶析出防止に関する示唆はされていない。

30

【 0 0 1 4 】

特表 2 0 0 2 - 5 3 6 4 1 2 号公報は、親水性有機溶剤、皮膚透過促進剤、水 15 ~ 80 %、及び抗嘔吐剤としてトロピセトロン、オングンセトロン、グラニセトロン等を含む経皮投与用組成物を開示する。皮膚透過促進剤としては、脂肪アルコールが開示されている。脂肪アルコールとしては、ラウリルアルコール、オレイルアルコール等が開示されている。パロノセトロンや結晶析出防止については特に示唆されていない。

【 0 0 1 5 】

一方、一般的な経皮吸収システムとして、以下の背景技術がある。

【 0 0 1 6 】

米国特許第 6, 586, 000 号は、pH 調整剤に該当する無機水酸化物のような水酸化物放出剤を吸収促進剤として含有する組成物により、薬物の経皮吸収を増大させる方法を開示する。薬物パロノセトロンに関しては具体的に記載されていない。製剤が適用された箇所の皮膚の pH は 8.5 ~ 13.0 になるようにすることが好ましいことが開示されている。感圧接着剤の例としては、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、ポリアクリレート、ポリスチレン - イソプレン共重合体が開示されている。配合することが好ましい第 2 の吸収促進剤として、ポリエチレングリコールのようなポリオール類や、DMSO のようなスルフォキサイド類、が開示されている。皮膚透過性が高まり、皮膚へのダメージを最低化するということを発明の特徴としている。

40

【 0 0 1 7 】

50

特開2006-022057号公報は、吸収促進剤として鎖式アルコール15～50%を含有する経皮吸収製剤用基剤を開示する。鎖式アルコールとして、イソステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルドデカノールが挙げられている。

【0018】

特開2002-363070号公報は、高級アルコールを配合することによって抗真菌薬の結晶析出を抑制した経皮吸収貼付剤を開示する。

【0019】

特表平9-503217号公報は、活性成分として溶解状態のエストラジオール、ノルエチステロン、及びオクチルドデカノールを含有するアクリレート系接着剤マトリックスの経皮治療系を開示する。

【0020】

特表2002-518430号公報は、ノルエチステロンアセテート、エストラジオール、及び結晶化阻害剤、ポリアクリレート感圧接着剤を含有する経皮治療システムを開示する。結晶化阻害剤としては、いくつかのポリマーが挙げられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【特許文献1】国際公開2003/013482号パンフレット

【特許文献2】特開平10-167956号公報

【特許文献3】国際公開1994/007468号パンフレット

【特許文献4】国際公開2006/124807号パンフレット

【特許文献5】特表2006-509739号公報

【特許文献6】特表2006-517944号公報

【特許文献7】特表2006-508977号公報

【特許文献8】特開2005-170833号公報

【特許文献9】特表2002-536412号公報

【特許文献10】米国特許第6,586,000号明細書

【特許文献11】特開2006-022057号公報

【特許文献12】特開2002-363070号公報

【特許文献13】特表平9-503217号公報

【特許文献14】特表2002-518430号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

以上のように、パロノセトロンを含有する経皮吸収製剤について具体的な技術開示は従来少なかった。また、開示された技術に関しては、汎用の原料を用いて製剤化することができなかつたり、薬物量を多く配合する必要があるために薬物の貯蔵層を感圧接着剤層とは別に設ける必要があつたり等の課題を有していた。このような課題は、パロノセトロンの親水性が高く、一般的な油性の経皮吸収システムに対する溶解性が乏しいことに一因があると考えられる。

【0023】

また、パロノセトロンを含有する経皮吸収製剤は、保存中において薬物の結晶が析出し易いという実用上の問題を有していた。薬物結晶の析出にともなつて、薬物の経皮吸収性は大きく低下する。従来知られた結晶析出の防止技術ではパロノセトロン経皮吸収製剤において十分な性能を有さず、製剤の保存安定性の点で重大な課題を有していた。

【0024】

そこで、本発明の目的は、単純な積層構造を有すると共に、優れた保存安定性を有し、優れたパロノセトロンの経皮吸収性を維持することのでき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】

10

20

30

40

50

## 【0025】

本発明者らはパロノセトロンを含有する経皮吸収製剤について鋭意研究を行なった結果、パロノセトロンの経皮吸収性が極めて高い経皮吸収製剤が得られ、しかも単純な積層構造のテープ剤とすることが可能であることを見出した。また、脂肪族アルコールを配合することによって薬物結晶の経時析出を有効に防止し、優れた薬物の経皮吸収性を維持できることを見出し、本発明を完成した。

## 【0026】

すなわち、本発明は、支持体と、該支持体の少なくとも一方面上に設けられた薬物含有感圧接着剤層とを備える経皮吸収製剤であって、薬物含有感圧接着剤層は、粘着基剤と、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩と、炭素数6～12の直鎖飽和アルコール、炭素数10～22の直鎖不飽和アルコール、炭素数10～22の分岐アルコール及び炭素数10～15の環状アルコールからなる群より選択される少なくとも1種の脂肪族アルコールと、を必須とする構成成分からなり、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩以外の構成成分は、カルボキシル基を有しない成分である、経皮吸収製剤を提供する。

## 【0027】

本発明に係る経皮吸収製剤では、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩以外の構成成分がカルボキシル基を有しないため、パロノセトロンの薬物含有感圧接着剤層への溶解性が高まることから、パロノセトロンを配合するための貯蔵層を別途設けることなく、単純な積層構造とすることができる。また、薬物含有感圧接着剤層が上記所定の脂肪族アルコールを含有することにより、パロノセトロンの結晶析出が抑制され、保存安定性に優れた経皮吸収製剤とすることができる。このように結晶の析出を抑制することにより、パロノセトロンの経皮吸収性を高く維持することができる。

## 【0028】

脂肪族アルコールは、ラウリルアルコール、オクチルドデカノール及びイソステアリルアルコール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い。この場合、薬物結晶の析出を防止する効果に更に優れた経皮吸収製剤とすることができる。

## 【0029】

粘着基剤は、スチレン系ブロック共重合体、ポリイソブチレン、天然ゴム、ポリイソブレン、オルガノポリシロキサン及び(メタ)アクリル酸エステル共重合体からなる群より選択される少なくとも1種をベースポリマーとする粘着基剤であることが好ましい。この場合、パロノセトロンの経皮吸収性に更に優れた経皮吸収製剤とすることができる。

## 【0030】

(メタ)アクリル酸エステル共重合体は、水酸基を有することが好ましい。この場合、薬物含有感圧接着剤層へのパロノセトロンの溶解性に更に優れた経皮吸収製剤とすることができる。

## 【0031】

(メタ)アクリル酸エステル共重合体は、(メタ)アクリル酸アルキルエステル及び(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキルの共重合体であることが好ましい。この場合、パロノセトロンの経皮吸収性において更に優れると共に、皮膚に対する付着性に優れた経皮吸収製剤とすることができる。

## 【発明の効果】

## 【0032】

本発明により、パロノセトロンを配合するための貯蔵層を別途設けることなく、単純な積層構造の経皮吸収製剤とすることができる。また、経皮吸収製剤についてパロノセトロンの結晶析出が抑制され、保存安定性が向上し、パロノセトロンの経皮吸収性を高く維持することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0033】

【図1】図1は、経皮吸収製剤のヘアレスマウス皮膚透過試験の結果を示すグラフである

10

20

30

40

50

【図2】図2は、経皮吸収剤のヒト皮膚透過試験の結果を示すグラフである。

【図3】図3は、経皮吸収剤の放出試験の結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0034】

以下、本発明の経皮吸収剤について詳細に説明する。なお、本明細書中、特に断らない限り「%」とは「質量%」を意味する。

【0035】

本発明の経皮吸収剤は、支持体、薬物含有感圧接着剤層、剥離保護層を有し、これらが順に積層された製剤であることが好ましい。このような経皮吸収剤は、より単純な工程で製造することが可能である。薬物含有感圧接着剤層は支持体の主面の両面に形成されていても、片面に形成されていてもよい。

10

【0036】

薬物含有感圧接着剤層は、粘着基剤（感圧接着基剤）と、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩と、上述した脂肪族アルコールと、を必須とする構成成分からなっており、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩以外の構成成分は、カルボキシル基を有しない化合物である。

【0037】

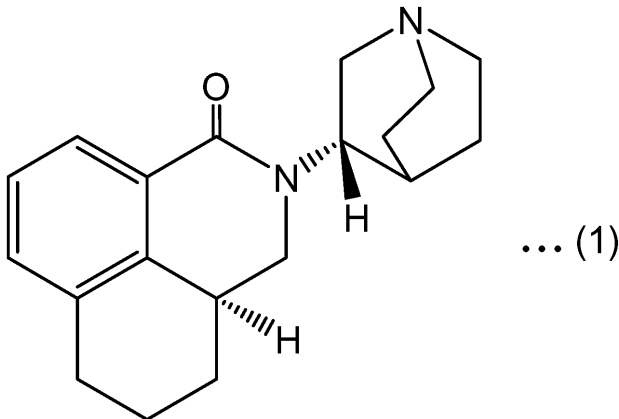
薬物含有感圧接着剤層の構成成分のうち、先ず、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩について説明する。

20

【0038】

パロノセトロンは、化合物名(3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-1Hbenz[de]isoquinolineで表される化合物であり、以下の化学式(1)で表される。

【化1】



30

【0039】

パロノセトロンは、ラセミ体よりも(3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-1Hbenz[de]isoquinolineアイソマーであることが薬効及び副作用の点で好ましい。

40

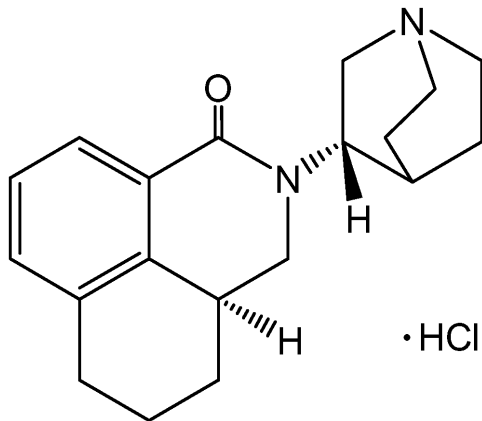
【0040】

パロノセトロンの薬学的に許容される酸付加塩は、上記化学構造のパロノセトロンと酸との塩であり、例えば、パロノセトロンの塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩等が挙げられる。これらの中では、パロノセトロンの塩酸塩（塩酸パロノセトロン）が好ましい。なお、塩酸パロノセトロンは、FDA (Food and Drug Administration) によって承認された薬物であり、化合物名(3aS)-2-[(S)-1-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1H-1Hbenz[de]isoquinoline hydrochlorideで表され、化学式は下記化学式(1a)のとおりである。塩酸パロノセトロンの分子量は332.87であり、本薬物は、遅延性嘔吐の抑制効果も期待される点で特に有用な5

50

- HT3 受容体拮抗薬である。

【化 2】



... (1a)

10

【0041】

塩酸パロノセトロンは、水に溶解易く、プロピレングリコールにやや溶解易く、エタノール、2-プロパノールに溶解難く、室温において結晶性の粉末である。

【0042】

パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩は、薬物含有感圧接着剤層において、遊離体（化学式（1））として計算したときに、好ましくは0.3～10%の範囲で配合される。1～7日間適用の徐放性経皮吸収性の制吐剤としては、パロノセトロンは遊離体として計算したときに0.5～8%の範囲で配合されることが好ましい。パロノセトロンを含有する徐放性の経皮吸収剤は、遅延性嘔吐の抑制効果が期待され、他の5-HT3受容体拮抗薬にはない特徴を有する。

20

【0043】

本発明の経皮吸収剤は、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩の皮膚透過速度が $0.5 \sim 12 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ であることが好ましい。皮膚透過速度は、更に好ましくは $0.5 \sim 7 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ であり、この場合、悪心・嘔吐症状の予防・治療に効果が得られる。皮膚透過速度が $12 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ を超えると、製剤投与後、薬物の血液中濃度が一時的に過度に高まるために、頭痛、便秘等の副作用が生じ易くなる。

30

【0044】

次に、薬物含有感圧接着剤層の構成成分のうち、粘着基剤について説明する。

【0045】

粘着基剤は、それ自体、経皮吸収剤が適用される温度（好ましくは $0 \sim 50$ 、より好ましくは $10 \sim 40$ 、更に好ましくは $15 \sim 40$ ）において粘着性を有する基剤を意味する。粘着基剤としては、スチレン系ブロック共重合体、ポリイソブチレン、天然ゴム、ポリイソプレン、オルガノポリシロキサン及び（メタ）アクリル酸エステル共重合体からなる群より選択される少なくとも1種をベースポリマーとする粘着基剤が好ましい。

【0046】

ベースポリマーである、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、（メタ）アクリル酸エステル共重合体については、組成や分子量等により、経皮吸収剤が適用される温度において、それ自体に粘着性を持たせることも、粘着性を持たせないこともできる。これらのベースポリマーがそれ自体粘着性を有する場合は、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、（メタ）アクリル酸エステル共重合体をそのまま粘着基剤として用いることができる。ポリイソブチレン、ポリイソプレン、（メタ）アクリル酸エステル共重合体が粘着性を有していないときは、粘着付与剤や軟化剤等を添加して粘着性を発現させて、粘着基剤として用いることができる。なお、ポリイソブチレン、ポリイソプレン、（メタ）アクリル酸エステル共重合体がそれ自体粘着性を有する場合であっても、粘着付与剤や軟化剤等を添加することができる。

40

50

## 【0047】

ベースポリマーである、スチレン系ブロック共重合体及び天然ゴムについては、それ自体粘着性を有しないことが通常である。したがって、スチレン系ブロック共重合体及び天然ゴムをベースポリマーとするときは、粘着付与剤や軟化剤等を添加して粘着性を発現させて、粘着基剤として用いる。

## 【0048】

スチレン系ブロック共重合体としては、スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体、スチレン - ブタジエン - スチレンブロック共重合体、スチレン - エチレン・ブチレン - スチレンブロック共重合体等が挙げられ、これらの中では、スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体が好ましい。また、オルガノポリシロキサン（シリコンとも呼ばれる）としては、ポリジメチルシロキサンが好ましい。

10

## 【0049】

(メタ)アクリル酸エステル共重合体は、2種又はそれ以上の(メタ)アクリル酸アルキルエステルの共重合体であっても、(メタ)アクリル酸アルキルエステルとこれ以外の共重合モノマーとの共重合体であってもよい。(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては、(メタ)アクリル酸ブチル、(メタ)アクリル酸イソブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸オクチル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸デシル等が挙げられるが、(メタ)アクリル酸オクチルが粘着物性の点で好ましい。

## 【0050】

(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合させる共重合モノマーとしては、エチレン、スチレン、酢酸ビニル、2 - ビニルピロリドン、アクリルアミド等のビニル基を有する共重合モノマーが挙げられるが、(メタ)アクリル酸ヒドロキシアルキル(例えば、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピル)等、水酸基を有する共重合モノマーを使用して、水酸基を導入することが好ましい。このような、水酸基を有する共重合モノマーを使用することで、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩の溶解性を向上させることができる。

20

## 【0051】

なお、(メタ)アクリル酸エステル共重合体を構成するモノマーは、1種を単独で又は2種以上を組み合わせる用いることができる。また、共重合体における(メタ)アクリル酸アルキルエステルの配合比率は、モノマーのモル比率で40 ~ 98モル%であることが好ましい。また、(メタ)アクリル酸アルキルエステルと共重合させる共重合モノマーの配合比率は、2 ~ 60モル%であることが好ましい。

30

## 【0052】

市販されている(メタ)アクリル酸エステル共重合体としては、例えば、カルボキシル基を有さない一方で水酸基を有する「Duro - Tak 87 - 2510 / 387 - 2510」、「Duro - Tak 87 - 2287 / 387 - 2287」、「Duro - Tak 87 - 4287」、「Duro - Tak 87 - 2516 / 387 - 2516」、「Duro - Tak 87 - 2525 / 387 - 2525」等や、カルボキシル基及び水酸基を有さない「Duro - Tak 87 - 900A」、「Duro - Tak 87 - 9301」、「Duro - Tak 87 - 4098」(ヘンケル社)を挙げることができる。

40

## 【0053】

粘着基剤としては、スチレン系ブロック共重合体(スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体等)とポリイソブチレンとの混合物、スチレン系ブロック共重合体(スチレン - イソプレン - スチレンブロック共重合体等)とポリイソブチレンと(メタ)アクリル酸エステル共重合体との混合物も好ましく用いられる。

## 【0054】

以上説明した粘着基剤は、カルボキシル基を有しないものでなければならない。カルボキシル基を有する粘着基剤を用いた場合、パロノセトロンの経皮吸収性が低下する。

## 【0055】

50

粘着基剤の配合量は、薬物含有感圧接着剤層全量を基準として40～99%の範囲が好ましく、60～90%の範囲がより好ましい。かかる配合量が40%未満であると、製剤の皮膚に対する付着性が低下する傾向にある。

【0056】

次に、薬物含有感圧接着剤層の構成成分のうち、脂肪族アルコールについて説明する。

【0057】

薬物含有感圧接着剤層に配合される脂肪族アルコールは、パロノセトロン結晶の経時的析出を防止する作用を有し、50以下で液状となり得る液状アルコール（結晶析出防止剤）である。脂肪族アルコールは、炭素数6～12の直鎖飽和アルコール、炭素数10～22の直鎖不飽和アルコール、炭素数10～22の分岐アルコール及び炭素数10～15の環状アルコールからなる群より選択される少なくとも1種である。脂肪族アルコールを配合することによって、経時的な薬物結晶の析出が防止され、薬物の高い皮膚透過性が維持される点で保存安定性に優れた製剤とすることができる。

【0058】

炭素数6～12の直鎖飽和アルコールとしては、炭素数8～12の直鎖飽和アルコールが好ましく、なかでもオクタノール及びラウリルアルコールがより好ましい。炭素数10～22の直鎖不飽和アルコールとしては、炭素数10～18の直鎖不飽和アルコールが好ましく、なかでもオレイルアルコール及びリノリルアルコールがより好ましく、リノリルアルコールが特に好ましい。炭素数10～22の分岐アルコールとしては、パロノセトロンの吸収性の観点より、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール及び炭素数10～15の分岐テルペンアルコールが好ましい。更には、イソステアリルアルコールを本発明の製剤に用いる場合、パロノセトロンの結晶析出が特に抑制され好ましい。結晶析出が製剤の調整時に僅かにでもあれば、長期の保管により多くの結晶析出が生じる可能性があるからである。また、イソステアリルアルコールを本発明の製剤に用いることで、パロノセトロンの皮膚透過速度を容易に2～7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ とすることができる。炭素数10～15の分岐テルペンアルコールとしては、分岐モノテルペンアルコールが好ましく、なかでもリナロール及びゲラニオールがより好ましい。炭素数10～15の環状アルコールとしては、炭素数10～15の環状テルペンアルコールが好ましい。炭素数10～15の環状テルペンアルコールとしては、環状モノテルペンアルコールが好ましく、メントールがより好ましい。

【0059】

脂肪族アルコールの配合量は、薬物含有感圧接着剤層全量を基準として1～10%が好ましく、2～5%がより好ましい。配合量が1%未満ではパロノセトロン結晶の析出を防止する作用が低下する傾向があり、10%を超えると薬物含有感圧接着剤層の粘着特性が低下する傾向がある。特に、脂肪族アルコールとしてイソステアリルアルコールを用いる場合、イソステアリルアルコールの配合量が10%を超えると、イソステアリルアルコールは高い極性を有することから、薬物含有感圧接着剤層において粘着基剤と均一に混合されず、その結果、薬物含有感圧接着剤層の凝集力及び粘着性が低下する。

【0060】

イソステアリルアルコールを選択する場合、イソステアリルアルコールの配合量はパロノセトロンの配合量に対し0.5～3倍であることが好ましい。配合量が0.5倍未満では、吸収促進効果、結晶析出抑制効果が得られない傾向がある。また、配合量が3倍を超えると、薬物含有感圧接着剤層の粘着性が低下する傾向がある。

【0061】

以上、薬物含有感圧接着剤層の必須の構成成分を説明したが、必須の構成成分以外に用いることのできる成分（添加成分）について、以下に説明する。

【0062】

薬物含有感圧接着剤層には、さらに粘着付与剤、pH調整剤、溶解剤、充填剤、安定化剤、軟化剤、その他の添加成分を追加することができる。なお、粘着基剤が経皮吸収製剤が適用される温度で粘着性を発揮しない場合は、粘着付与剤の添加は必須となる。添加成

10

20

30

40

50

分は、薬物含有感圧接着剤層の全質量基準で、好ましくは30%以下、より好ましくは20%以下、更に好ましくは10%以下の範囲で適宜配合される。

【0063】

粘着付与剤としては、テルペン系樹脂、石油系樹脂等の粘着付与樹脂を配合することができ、なかでも脂環族飽和炭化水素樹脂が好ましい。粘着付与剤の軟化点は、薬物の経皮吸収性及び粘着特性が優れることから60~160であることが好ましい。

【0064】

pH調整剤は、有機又は無機酸、有機又は無機酸の金属塩、金属水酸化物、金属酸化物等を使用することができる。有機又は無機酸塩の金属としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属を使用することができる。pH調整剤は、具体的には、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、酢酸塩と酢酸の組合せ等が好ましい。薬物含有感圧接着剤層のpHは、7.5~9.0の範囲が好ましい。薬物含有感圧接着剤層のpHが7.5未満では薬物経皮吸収性が低下する傾向がある。薬物含有感圧接着剤層のpHが9.0を超えると皮膚へ刺激を及ぼす恐れが高くなる傾向がある。なお、薬物含有感圧接着剤層のpHは、例えば、剥離保護層を除去した実面積3cm<sup>2</sup>の製剤を20mlのバイアルに入れ、バイアルに精製水20mlを加え、バイアルを回転数150rpmで3日間振盪し、得られた液についてOrion 5Star pH Meterを用いて測定できる。

【0065】

溶解剤は、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコールのようなポリオール類、ジメチルスルフォキシド、デシルメチルスルフォキシドのようなスルフォキシド類が好ましい。溶解剤を添加することにより、パロノセトロン<sup>10</sup>の薬物含有感圧接着剤層への溶解性を高めることができる。

【0066】

軟化剤としては、流動パラフィン、液状ポリブテン、液状イソブレン、スクワラン、スクワレンのような無極性油や、植物油（例えば、硬化ヒマシ油、綿実油、パーム油、ヤシ油等）のような極性油が挙げられ、中でも流動パラフィンは、耐酸化性及び薬物結晶の析出防止の点で好ましい。

【0067】

また、薬物含有感圧接着剤層は、実質的に水を含有しない「非水系」であることが好ましく、水の配合量が薬物含有感圧接着剤層全量を基準として10%を超えないことが好ましい。水の配合量が10%を超えると薬物含有感圧接着剤層が相分離し、薬物の経皮吸収性及び粘着特性の点で好ましくない傾向にある。

【0068】

薬物含有感圧接着剤層の厚みは30~200μmが好ましく、50~100μmがより好ましい。なお、薬物含有感圧接着剤層の厚みが30μm未満では製剤の皮膚に対する付着性が不足する傾向にあり、200μmを超えると薬物含有感圧接着剤層がコールドフローして変形し、製剤の取り扱い操作に不都合を生じる傾向がある。

【0069】

支持体は、薬物含有感圧接着剤層を物理的に支持し、外的な環境から薬物含有感圧接着剤層を保護するシート状の物質である。支持体としては、特別な限定はなく、周知のフィルム、布、発泡シート、微多孔シート、箔、及びこれらの積層体等を使用することができ、実質的に薬物非透過性のフィルムが好ましい。支持体の材質は、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートのようなポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン、アルミニウム等の金属、等を好適に使用することができる。数日間適用する徐放性製剤のためには、柔軟性、薬物非透過性等の点でポリエステルフィルムが最も適している。

【0070】

剥離保護層は、保存中の外的な環境からの保護のために薬物含有感圧接着剤層に被覆積層され、経皮吸収製剤を使用する際には剥離される。剥離保護層としては、特別な限定はなく、周知の紙、フィルム、箔、及びこれらの積層体等を使用することができ、実質的に

10

20

30

40

50

薬物非透過性のフィルムが好ましい。剥離保護層の材質は、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレートのようなポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレンのようなポリオレフィン、アルミニウム等の金属、セルロース等を好適に使用することができる。剥離保護層の薬物含有感圧接着剤層に面する側は、シリコーン、テフロン（登録商標）等による離型処理を施し、剥離し除去し易くすることができるが、シリコーンによる処理が特に好ましく剥離特性が経時安定的に保持される。

【0071】

以上のような構成の経皮吸収剤とすることにより、パロノセトロン<sup>®</sup>の経皮吸収性が高く、保存時において結晶析出が防止されたより安定な製剤を提供することができる。

【0072】

上記経皮吸収剤は、常法により、例えば、粘着基剤、パロノセトロン又はその薬学的に許容される酸付加塩、脂肪族アルコール、及びその他の成分を溶媒に溶解又は均一に分散させた薬物含有感圧接着剤層形成用塗布液を、剥離保護層上に均一に塗布し、塗膜の溶媒を除去して薬物含有感圧接着剤層を形成した後、支持体を積層することによって製造することができる。

【0073】

溶媒は、周知の溶媒が使用でき、例えば、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル、酢酸プロピル等が挙げられる。塗膜の溶媒を除去するための乾燥条件としては、60～120 で、5～20分程度行うことが好ましい。

【実施例】

【0074】

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。

【0075】

(実施例A)

(比較例1)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体（日本ゼオン社製、商品名「Quintac3570C」）21.4g（42.9質量%）、流動パラフィン（エクソンモービル社製、商品名「PRIMOL N382」）4.3g（8.6質量%）、軟化点100の脂環族飽和炭化水素樹脂（荒川化学工業社製、商品名「アルコンP-100」）21.4g（42.9質量%）、塩酸パロノセトロン（Hangzhou HETD Industry Co., Ltd.社製）2.5g（遊離体換算で4.5質量%）、及び水酸化ナトリウム0.3g（0.6質量%）を、有機溶剤（トルエン）に溶解して均一な塗布液とした。続いてこの液を剥離保護層であるシリコーン処理した75μmのPETフィルムに塗布した後、オープン中で溶剤を除去し、乾燥された薬物含有感圧接着剤層上に支持体としてポリオレフィンとポリエステルの積層フィルムを積層した後、所定の寸法に裁断して製剤とし、パッケージに密封包装した。

【0076】

(比較例2～10、参考例1、実施例2～3)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体20.8g（41.5質量%）、流動パラフィン4.2g（8.4質量%）、軟化点100の脂環族飽和炭化水素樹脂20.8g（41.5質量%）、塩酸パロノセトロン2.5g（遊離体換算で4.5質量%）、水酸化ナトリウム0.3g（0.6質量%）、及び表1の対応する結晶析出防止剤1.5g（3.0質量%）を、有機溶剤（トルエン）に溶解して均一な塗布液とした。なお、実施例3では結晶析出防止剤として、イソステアリルアルコール（高級アルコール工業社製、商品名「リソノール18SP」）を用いた。続いてこの液を剥離保護層であるシリコーン処理75μmのPETフィルムに塗布した後、オープン中で溶剤を除去し、乾燥された薬物含有感圧接着剤層上に支持体としてポリオレフィンとポリエステルの積層フィルムを積層した後、所定の寸法に裁断して製剤とし、パッケージに密封包装した。

【0077】

10

20

30

40

50

(比較例11)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体20.3g(40.6質量%)、流動パラフィン4.1g(8.2質量%)、軟化点100の脂環族飽和炭化水素樹脂20.3g(40.6質量%)、塩酸パロノセトロン2.5g(遊離体換算で4.5質量%)、水酸化ナトリウム0.3g(0.6質量%)、及び結晶析出防止剤としてプロピレングリコール2.5g(5.0質量%)を、有機溶剤(トルエン)に溶解して均一な塗布液とした。続いてこの液を剥離保護層であるシリコン処理75μmのPETフィルムに塗布した後、オープン中で溶剤を除去し、乾燥された薬物含有感圧接着剤層上に支持体としてポリオレフィンとポリエステルの積層フィルムを積層した後、所定の寸法に裁断して製剤とし、パッケージに密封包装した。

10

【0078】

(比較例12)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体19.9g(39.7質量%)、流動パラフィン4.0g(8.0質量%)、軟化点100の脂環族飽和炭化水素樹脂19.9g(39.7質量%)、塩酸パロノセトロン2.5g(遊離体換算で4.5質量%)、水酸化ナトリウム0.3g(0.6質量%)、及び結晶析出防止剤としてプロピレングリコール3.5g(7.0質量%)を、有機溶剤(トルエン)に溶解して均一な塗布液とした。続いてこの液を剥離保護層であるシリコン処理75μmのPETフィルムに塗布した後、オープン中で溶剤を除去し、乾燥された薬物含有感圧接着剤層上に支持体としてポリオレフィンとポリエステルの積層フィルムを積層した後、所定の寸法に裁断して製剤とし、パッケージに密封包装した。

20

【0079】

【表1】

製剤	結晶析出防止剤	配合量(%)
比較例1	なし	0
比較例2	プロピレングリコール	3
比較例3	ジメチルイソソルビド	3
比較例4	パルミチン酸イソプロピル	3
比較例5	クロスホビドン	3
比較例6	ポリビニルピロリドン	3
比較例7	カオリン	3
比較例8	ペントナイト	3
参考例1	ラウリルアルコール	3
比較例9	ミリスチルアルコール	3
実施例2	オクチルドデカノール	3
比較例10	ステアリルアルコール	3
実施例3	イソステアリルアルコール	3
比較例11	プロピレングリコール	5
比較例12	プロピレングリコール	7

30

【0080】

(結晶析出有無の評価)

上記の各製剤を5又は25の安定性テストチャンパー内で所定期間保存した後、取り出して薬物含有感圧接着剤層に生じた薬物結晶の量を目視により観察し、下記の基準で評価した。評価結果を表2に示す。

40

- A：結晶の析出がない(非常に良い)。
- B：結晶の析出が僅かにある(良い)。
- C：結晶の析出が少量ある(やや悪い)。
- D：結晶の析出が多い(悪い)。
- E：結晶の析出が非常に多い(非常に悪い)。
- ：評価しなかった。

【0081】

【表 2】

保存温度	5°C	5°C	25°C	25°C	25°C
保存期間	1week	2week	1week	2week	1month
比較例1	D	E	C	D	E
比較例2	A	B	A	A	A
比較例3	D	E	B	D	E
比較例4	D	E	C	E	E
比較例5	D	E	B	D	E
比較例6	D	D	B	D	E
比較例7	D	D	B	D	E
比較例8	D	E	D	E	E
参考例1	—	B	—	—	—
比較例9	—	E	—	—	—
実施例2	—	B	—	—	—
比較例10	—	E	—	—	—
実施例3	—	A	—	—	—
比較例11	—	A	—	—	—
比較例12	—	A	—	—	—

10

## 【0082】

(物性評価・ピール試験)

上記の各製剤について、調製した後、直ちに下記のように物性評価及びピール試験を行った。

20

## 【0083】

(物性評価)

各製剤の外観について、含有成分の分離や変色等の異常の有無を目視により観察した。また、剥離保護層を除去し、薬物含有感圧接着剤層を指で触ることにより、薬物含有感圧接着剤層の凝集力及び粘着性を下記の基準により評価した。評価結果を表3に示す。

A：含有成分の分離（ブリード）及び変色がなく、薬物含有感圧接着剤層の凝集力及び粘着性に優れている（良い）。

B：薬物含有感圧接着剤層の凝集力、粘着性に劣っている（悪い）。

C：ブリード等の外観異常がある（非常に悪い）。

-：評価しなかった

30

## 【0084】

(ピール試験法)

検体の調製：

各製剤を、幅10mm、長さ50mmの長方形に裁断し、剥離保護層を剥離し、ペークライト製の試験板に貼り付けて検体とした。

試験方法：

上記の各検体をインストロン型引張試験機（オリエンテック社製、商品名「テンシロンRTM-100」）に取り付け、300mm/min定速で180°剥離し、剥離開始後5mmの位置から、5mm間隔で5点の剥離強さを測定し、その平均値をピール値（単位：gf/10mm）とした。

40

## 【0085】

【表 3】

製剤	物性評価	ピール試験
比較例1	—	347
比較例2	B	490
比較例3	—	594
比較例4	—	—
比較例5	—	540
比較例6	—	545
比較例7	—	572
比較例8	—	—
参考例1	A	432
比較例9	A	481
実施例2	A	469
比較例10	B	—
実施例3	A	486
比較例11	C	382
比較例12	C	259

10

## 【0086】

(ヘアレスマウス皮膚透過試験)

ヘアレスマウス(雌7週齢)より摘出した皮下脂肪を除いた皮膚の角質層側に $5\text{ cm}^2$ の円形試験製剤を貼付し、その真皮側をレセプター槽側にして、 $32^\circ\text{C}$ の温水を外周部に循環させ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(pH7.4)を媒体として用い、約 $5\text{ ml/hr}$ の流速で12hr毎に所定の時間までその溶媒を採取した。得られた溶媒の流速を正確に測り、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により薬物濃度を測定し、各採取ポイントにつき1hrあたりの透過速度を算出し、下記式に従って薬物の皮膚透過速度を算出した。測定結果を図1に示す。

20

$$\text{皮膚透過速度}(\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}) = \{ \text{サンプル濃度}(\mu\text{g}/\text{ml}) \times \text{流量}(\text{ml}) \} / \text{製剤の適用面積}(\text{cm}^2)$$

## 【0087】

以上のように評価を行なった結果、結晶析出防止剤として本発明に用いられる分岐又は不飽和脂肪アルコールを含有する参考例1、実施例2~3は薬物の皮膚透過性が高く、且つ保存中における薬物結晶析出が防止され、優れた経皮吸収製剤であることが判明した。

30

## 【0088】

なお、比較例2, 11, 12では、溶解剤としても使用可能なプロピレングリコールが薬物結晶の析出を抑制する効果がみとめられた。しかし、イソステアリルアルコールのような脂肪族アルコールに比較して、はるかに及ばない効果であった。

## 【0089】

(実施例B)

(実施例4~7、比較例13~16)

スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体(日本ゼオン社製、商品名「Quintac3570C」)、流動パラフィン(エクソンモービル社製、商品名「PRIMOL N382」)、軟化点 $100^\circ\text{C}$ の脂環族飽和炭化水素樹脂(荒川化学工業社製、商品名「アルコンP-100」)、塩酸パロノセトロン(Hangzhou HETD Industry Co., Ltd.社製)、イソステアリルアルコール(高級アルコール工業社製、商品名「リソノール18SP」)、ポリイソブチレン(BASF社製、商品名「Oppanol」)、及び水酸化ナトリウムを表4, 5に示す配合量で有機溶剤(トルエン)に溶解して均一な塗布液とした。続いてこの液を剥離保護層であるシリコーン処理した $75\mu\text{m}$ のPETフィルムに塗布した後、オープン中で溶剤を除去し、乾燥された薬物含有感圧接着剤層上に支持体としてポリオレフィンとポリエステル積層フィルムを積層した後、所定の寸法に裁断して製剤とし、パッケージに密封包装した。

40

50

【 0 0 9 0 】

【 表 4 】

製剤		実施例4	実施例5	実施例6	実施例7
配合量 (質量%)	塩酸パロノセトロン(遊離体換算)	2	3	4	5
	イソステアリルアルコール	3	3	3	3
	スチレン-イソプレン-スチレン ブロック共重合体	16.42	16.22	16.02	15.84
	脂環族飽和炭化水素樹脂	43.96	43.44	42.92	42.40
	流動パラフィン	27.35	27.03	26.71	26.38
	ポリイソブチレン	7.03	6.95	6.87	6.78
	水酸化ナトリウム	0.24	0.36	0.48	0.60

10

【 0 0 9 1 】

【 表 5 】

製剤		比較例13	比較例14	比較例15	比較例16
配合量 (質量%)	塩酸パロノセトロン(遊離体換算)	2	3	4	5
	イソステアリルアルコール	0	0	0	0
	スチレン-イソプレン-スチレン ブロック共重合体	16.93	16.74	16.54	16.35
	脂環族飽和炭化水素樹脂	45.35	44.83	44.32	43.79
	流動パラフィン	28.22	27.9	27.57	27.25
	ポリイソブチレン	7.26	7.17	7.09	7.01
	水酸化ナトリウム	0.24	0.36	0.48	0.60

20

【 0 0 9 2 】

( 結晶析出有無の評価 )

上記の各製剤を各温度( 5 、 25 、 40 及び 60 ) の安定性テストチャンパー内で所定期間保存した後、取り出して薬物含有感圧接着剤層に生じた薬物結晶の有無を目視又は光学顕微鏡により観察し、結晶が析出するまでの経過日数を評価した。評価結果を表 6 に示す。

【 0 0 9 3 】

【 表 6 】

製剤	保存温度			
	5°C	25°C	40°C	60°C
実施例4	なし	なし	なし	なし
比較例13	なし	なし	14日	なし
実施例5	なし	なし	14日	なし
比較例14	25日	14日	4日	7日
実施例6	なし	なし	7日	14日
比較例15	1日	3日	1日	1日
実施例7	19日	25日	4日	9日
比較例16	1日	3日	1日	1日

30

【 0 0 9 4 】

( 実施例 C )

( 粘着基剤の作用の評価 )

パロノセトロンの酸付加塩について、経皮吸収製剤におけるパロノセトロンの皮膚透過性に対する粘着基剤の官能基の効果を評価した。製剤の調製とヒト皮膚透過試験の方法は以下のように行った。

【 0 0 9 5 】

( 経皮吸収製剤の調製 )

ヘンケル社から入手された、カルボキシル基を有さず水酸基を有するアクリル系化合物「Duro-Tak 87-4287」、カルボキシル基及び水酸基を有さないアクリル系化合物「Duro-Tak 87-4098」、カルボキシル基を有し水酸基を有さない化合物「Duro-Tak 87-2196」、水酸基及びカルボキシル基を有する化合物「Duro-Tak 87-2074」、エクソンモバイル社から入手されたポリイ

50

ソブチレン、ダウコーニング社から入手されたシリコン「PSA 7-4101」を粘着基剤として使用した。薬物含有感圧接着剤層全量を基準に、遊離体換算で1.0%の塩酸パロノセトロン、溶解剤としてプロピレングリコール10%を表7のように配合した経皮吸収製剤を調製した。

【0096】

塩酸パロノセトロンにプロピレングリコールを加え、2時間攪拌した。その後、残りの試薬を加え、均一になるまで攪拌し、塗工液を得た。各塗工液を、それぞれ剥離保護層であるシリコン表面処理した75 $\mu$ mポリエステルフィルム上に塗布した後、オープン中で溶剤を除去し、乾燥された薬物含有感圧接着剤層上に支持体としてポリオレフィンとポリエステル積層フィルムを積層した後、所定の大きさに裁断して製剤とし、パッケージに密封包装した。

10

【0097】

【表7】

製剤	パロノセトロン の酸付加塩	粘着基剤	溶解剤
例1	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-4287	プロピレングリコール
例2	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-4098	プロピレングリコール
例3	塩酸パロノセトロン	ポリイソブチレン	プロピレングリコール
例4	塩酸パロノセトロン	シリコン	プロピレングリコール
例5	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-2196	プロピレングリコール
例6	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-2074	プロピレングリコール

20

【0098】

(in vitro ヒト皮膚透過試験)

ヒト死体より摘出した皮膚の角質層側に試験製剤を貼付し、その真皮側をレセプター槽側にして、32の温水を外周部に循環させたフロースルー型拡散セルに装着した。レセプター槽にpH7.4のリン酸/生理食塩水緩衝液を媒体として用い、一定の流速で12hr毎に168時間までその溶媒を採取した。得られた溶媒の流速を正確に測り、HPLC法により薬物濃度を測定し、各採取ポイントにつき1hrあたりの透過速度を算出し、上記ヘアレスマウス皮膚透過試験で示した式に従って薬物の皮膚透過速度を算出した。測定結果を図2に示す。

30

【0099】

図2に示すように、カルボキシル基を有する粘着基剤を用いた例5,6については、 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ に満たない極めて低い薬物の皮膚透過性であったのに対し、カルボキシル基を有さない粘着基剤を用いた例1~4については、 $0.1\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 以上のより高い薬物の皮膚透過性を示した。

【0100】

(粘着基剤の制御放出の評価)

経皮吸収製剤を実施例Aと同様に調製した。粘着基剤として、いずれもヘンケル社から入手される、カルボキシル基を有さず水酸基を有するアクリル系化合物「Duro-Tak 87-4287」、及び、カルボキシル基及び水酸基を有さないアクリル系化合物「Duro-Tak 87-4098」を使用した。薬物含有感圧接着剤層全量を基準に、遊離体換算で1.0%の塩酸パロノセトロン、6%のプロピレングリコールを表8のように配合した経皮吸収製剤を調製した。

40

【0101】

【表 8】

製剤	パロノセトロン の 酸付加塩	粘着基剤	溶解剤
例7	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-4287	プロピレングリコール
例8	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-4098	プロピレングリコール
例9	塩酸パロノセトロン	Duro-Tak 87-4287と Duro-Tak 87-4098との 固形分質量比1:1の混合物	プロピレングリコール

## 【0102】

(放出試験)

米国薬局方放出試験法記載の回転シリンダーによる水放出試験に準じ、放出試験を行った。製剤を  $5 \text{ cm}^2$  にパンチし、製剤の支持体側をシリコーン接着剤で回転シリンダーの円筒に固定した。放出試験を実施するため剥離保護層を除いた。900 ml のリン酸緩衝液 (10 mM、pH 7.4、32 ) を溶出試験機にセットし、リン酸緩衝液中に回転シリンダーを浸し、100 rpm の回転速度で撹拌した。所定の時間に溶液 2 ml をとり、HPLC によりサンプリング液中の薬物濃度を測定し、各時間ごとの水放出量を計算した。このようにして、パロノセトロン<sup>®</sup>の累積放出量を測定した。測定結果を図3に示す。

10

## 【0103】

図3に示すように、例7は即放性を、例8は徐放性をそれぞれ示した。例7, 8を固形分質量比1:1で混合した組成を有する例9は、即放性と徐放性の中間であった。これら粘着基剤の配合比率を変えることによって所望の薬物放出特性を得ることができると判明した。

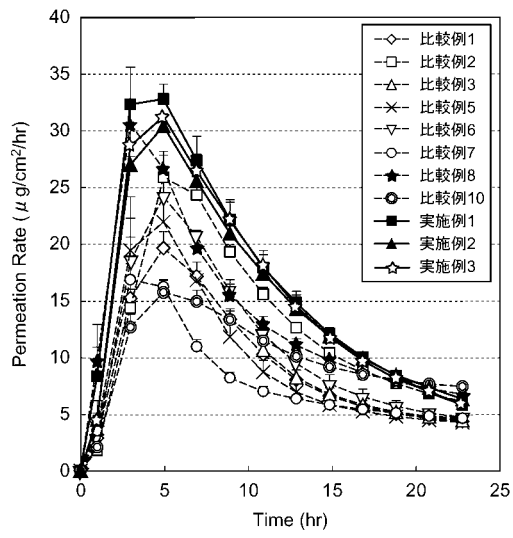
20

## 【産業上の利用可能性】

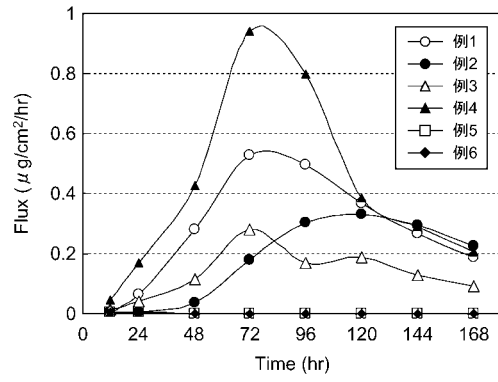
## 【0104】

本発明のパロノセトロン経皮吸収製剤は、単純な積層構造を有すると共に、経皮吸収性及び保存安定性に優れるものであり、医療分野、特に癌の化学療法にともなう嘔吐の予防及び治療において極めて有用である。

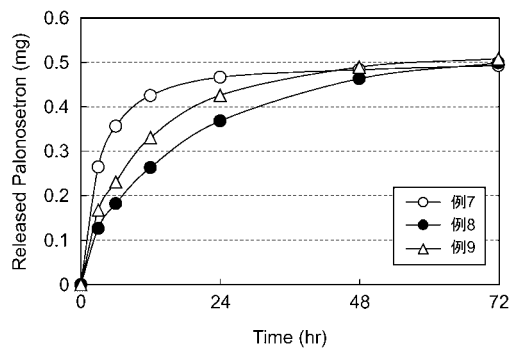
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



---

フロントページの続き

(72)発明者 遠藤 継良

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

(72)発明者 安達 博敏

アメリカ合衆国, カリフォルニア州カールスバッドローカーアヴェニューウエスト2732 久光製薬株式会社 カリフォルニア研究所内

審査官 高岡 裕美

(56)参考文献 国際公開第02/069942(WO, A1)

国際公開第2006/124807(WO, A1)

特開2006-076994(JP, A)

特表平09-503217(JP, A)

特開2007-099759(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-33/44

A61K 9/00- 9/72

A61K47/00-47/48

CAplus/REGISTRY(STN)