

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成 17 年 12 月 22 日 (2005.12.22)

【公表番号】特表 2002-509874(P2002-509874A)

【公表日】平成 14 年 4 月 2 日 (2002.4.2)

【出願番号】特願 2000-540810(P2000-540810)

【国際特許分類第 7 版】

A 6 1 K 9/70

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

【F I】

A 6 1 K 9/70 4 0 1

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/10

【手続補正書】

【提出日】平成 16 年 12 月 21 日 (2004.12.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【書類名】明細書

【発明の名称】塩基性アルカリ金属塩を用いて活性物質塩を遊離塩基に変換する経皮治療システムの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法であって、塩基性アルカリ金属塩を用いた変換により、前記システムの製造中に前記遊離活性物質塩基を活性物質塩から遊離させることを特徴とする経皮システムの製造方法。

【請求項 2】前記塩基性アルカリ金属塩としてケイ酸塩を用いる、請求項 1 に記載の遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法。

【請求項 3】前記ケイ酸塩としてケイ酸ナトリウムまたはケイ酸カリウムを用いる、請求項 2 に記載の遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法。

【請求項 4】前記ケイ酸塩として三ケイ酸塩またはメタケイ酸塩を用いる、請求項 2 または 3 に記載の遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法。

【請求項 5】前記の変換が有機溶媒中で行なわれる、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法。

【請求項 6】前記有機溶媒としてエタノール、メタノール、メチルエチルケトン、イソプロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコールまたはこれらの混合物を用いる、請求項 5 に記載の遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法。

【請求項 7】前記活性物質塩を前記塩基性アルカリ金属塩と共に前記有機溶媒中に懸濁させ、この溶液を前記活性物質塩の定量的な変換が起こるまで攪拌した後、経皮または局所システムの製造のため、有機溶媒中に溶解されたポリマー塊に付与する、請求項 5 または 6に記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 8】前記の溶解されたポリマー塊が接着剤である、請求項 7 に記載の経皮シ

ステムの製造方法。

【請求項 9】 前記変換後、かつポリマー塊への付与以前に、前記塩基性アルカリ金属塩および前記活性物質塩の前記溶液または懸濁液を濾過する、請求項 7 または 8 に記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 10】 マトリックスシステムの製造のため、粘着性を備えた適切な (adhesively equipped) フィルムまたはシート上に前記ポリマー塊をコーティングし、前記溶媒を乾燥させて除去し、その乾燥させたフィルムを適切なフィルムまたはシートで積層し、このようにして得た積層体から経皮システムを打ち抜く、請求項 7 ~ 9 のいずれかに記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 11】 貯蔵体システムの製造のため、前記活性物質塩の変換が完全に終了し、必要に応じてさらに補助物質の追加が行われた後に、不透過性の裏当て層と少なくとも活性物質に対して透過性を有する薄膜とで構成された袋体に前記溶液を充填する、請求項 7 ~ 9 のいずれかに記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 12】 前記袋体の前記薄膜に、皮膚への接着のための接着層が設けられている、請求項 11 に記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 13】 前記活性物質が、抗高血圧剤、鎮吐薬、抗パーキンソン薬、抗鬱薬、抗喘息薬、鎮痛剤または抗アレルギー剤の群に属する、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 14】 前記活性物質が D 2 - 作働薬である、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の経皮システムの製造方法。

【請求項 15】 前記 D 2 - 作働薬が ( - ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 6 - [ プロピル [ 2 - ( 2 - チエニル ) エチル ] アミノ ] - 1 - ナフトールである、請求項 14 に記載の経皮システムの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

薬用活性剤の多くは分子中に 1 つ以上の塩基性窒素原子を含有しており、それゆえ医薬品において、遊離塩基または活性物質塩基とこの用途に適した酸との塩として利用することができる。塩の方が水溶性に優れ（これは経口投薬においては重要である）、さらに安定性にも優れている場合が多い。さらなる利点として、活性物質塩はしばしばより容易に結晶化する。何れにせよ室温で結晶性を有するのは前記活性物質塩のみである。このような理由により、活性物質の多くは塩の状態でのみ製造され、入手が可能である。

【0002】

しかしながら、前記活性物質塩は極性が高く、角質層の脂肪親和性バリアを通過する前記活性物質塩の量が治療目的の必要量に満たないため、経皮投薬には不向きである。

【0003】

従って、経皮システムに利用するためには活性物質塩をその遊離塩基に変換させる必要がある。

【0004】

基本的には 2 種類の経皮治療システム ( T T S )、つまりいわゆるマトリックスシステムと貯蔵体システムが市場を占めている。

【0005】

最も単純な構成のマトリックスシステムは、裏当て層、自己接着性活性物質含有マトリックス、および使用前に取り外す保護フィルムまたはシートからなる。より複雑な設計においては、マトリックスが多層構造を有しているが、各層が自己接着性を有する必要はない。また活性物質の輸送を制御するため、マトリックスに薄膜を組み合わせることも可能である。

【0006】

また、マトリックスシステムを非自己接着性活性物質含有マトリックスで構成し、皮膚への貼付のため、活性物質を含有しないパッチを全ての方向において前記マトリックスから突出するように重ね合わせてもよい。

## 【 0 0 0 7 】

貯蔵体システムは、活性物質不透過性のフィルムまたはシートを用いて作成された袋体と少なくとも活性物質に対して透過性を有する薄膜で構成される。上記袋体は液体またはゲル状の活性物質調剤で満たされている。この貯蔵体システムを皮膚に固定するため、上記薄膜はほとんどの場合接着剤を備えている。このようなシステムもまた、使用前に取り外す保護シートを備えている。

## 【 0 0 0 8 】

当然ながら、活性物質塩からその遊離塩基への変換は技術的には何の問題もない。最も簡単な変換方法は、前記活性物質塩を水に溶解し  $\text{NaOH}$  のような補助塩基を加えることである。生成された活性物質塩基は、水溶性が劣るため沈殿するので濾過可能であるか、そうでなければ塩化メチレン等の適切な有機溶媒を用いて抽出する必要がある。ただしこの処理方法には経皮システムの製造に使用できるよう前記遊離塩基を特別に加工しなければならないという欠点がある。

## 【 0 0 0 9 】

遊離塩基を直接使用する場合に比べて著しく複雑な製造工程を行わなくとも、システム製造中にその場で遊離塩基を放出できるのが理想的な方法である。

## 【 0 0 1 0 】

このような方法は  $\text{EP } 0 \quad 272 \quad 562$  に記載されている。記載の方法においては塩基性の基を有する接着剤が使用されており、このためこれらの接着剤自体が補助塩基として機能し、遊離塩基を遊離させることができる。この方法の欠点は、接着剤中における塩基性の官能基の数が限られるため、わずかな量の活性物質塩しかその遊離塩基に変換されないことである。

## 【 0 0 1 1 】

本発明の目的は活性物質の変換が可能で、しかもより多くの量で可能な、かつそれゆえに前記先行技術における欠点を克服するような方法を開発することである。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の経皮システムの製造方法は、遊離活性物質塩基を含有する経皮システムの製造方法であって、塩基性アルカリ金属塩を用いた変換により、前記システムの製造中に前記遊離活性物質塩基を活性物質塩から遊離させることを特徴とする。驚くべきことに、活性物質塩は、メタノール、エタノール、イソプロパノール、メチルエチルケトン、エチレングリコール、プロピレングリコール等の有機溶媒中において、塩基性アルカリ金属塩、特にナトリウムまたはカリウムの三ケイ酸塩およびメタケイ酸塩等のアルカリケイ酸塩を用いることによりその遊離塩基に変換できることがわかった。様々な水和の程度の三ケイ酸塩やメタケイ酸塩を用いることができるが、適性に関しては等しいと考えられる。これらのケイ酸塩は強塩基と弱酸との塩であるため、塩基としての反応を示す。つまり弱酸と見なされる活性物質塩の存在下においては、これらのケイ酸塩が遊離ケイ酸に変換されるということである。前記遊離ケイ酸は不安定であり、脱水反応によりさらに重合性二酸化ケイ素になる。これにより上記の反応が不可逆的になり、前記ケイ酸塩の塩基性度の低さにもかかわらず、前記活性物質塩からその遊離塩基への完全な変換が可能になる。もちろん化学量的所要量以上の前記ケイ酸塩が使用されていることが前提条件である。反応が不可逆的であるがゆえに、前記ケイ酸塩はエタノールアミン等の他の補助塩基よりも優れている。なぜなら後者の化合物は前記活性物質塩基に匹敵する塩基性度を有しており、過剰な量の補助塩基を使用した場合にのみ、前記活性物質塩から前記遊離塩基へのほぼ定量的な変換が可能であるという平衡状態を引き起こすに過ぎないからである。その上、これらの補助塩基そのものが皮膚を通過、浸透でき、局所的な皮膚過敏や有害な副作用が生じる原因となる。

## 【 0 0 1 3 】

前記活性物質塩と前記ケイ酸塩は共に有機溶媒への溶解度が非常に低いため、有機溶媒中でアルカリ金属ケイ酸塩、特にナトリウムおよびカリウムの三ケイ酸塩ならびにメタケイ酸塩を上記のような用途に使用できるということは、予期し得なかった驚くべき発見で

あった。これらのケイ酸塩はメタノールおよびエタノール中において最高の溶解度を示したが、それでもわずか0.01% (g/g) に過ぎないことが確認された。にもかかわらず、ケイ酸塩の溶解度がさらに低い溶媒、例えばイソプロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、エチルアセテートおよびこれらの溶媒の混合物を使用することも可能なのである。さらに驚くべきことに、このような低い溶解度にもかかわらず、前記活性物質塩からその遊離塩基への完全な変換が許容可能な時間内で行える。室温下では変換の完了までに通常2、3日しか要せず、温度を35 ~ 40 に上げれば約24時間に短縮できる。また、カルシウムやマグネシウムのケイ酸塩の使用が試みられたが、これらはその多価陽イオンにより事実上有機溶媒に不溶であるため成功しなかった。また塩基性アルミニウムを含有する混合ケイ酸塩も同様に不向きであることがわかっている。

#### 【0014】

前記変換が完了したか否かについては、顕微鏡を用いて確認することができる。前記変換が完了していれば、有機溶媒にほとんど溶解しない前記活性物質塩の結晶は観察されない。前記活性物質は、抗高血圧剤、鎮吐薬、抗パーキンソン薬、抗鬱薬、抗喘息薬、鎮痛剤または抗アレルギー剤の群に属することが好ましい。また、前記活性物質はD2 - 作働薬であることが好ましく、( - ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 6 - [プロピル[2 - (2 - チエニル)エチル]アミノ] - 1 - ナフトールであることが特に好ましい。

#### 【0015】

マトリックスシステムの製造にあたっては、前記変換に使用される溶媒が有機溶媒中に溶解されている接着剤に対して高い相溶性を有していることが重要である。これは上記溶媒の場合であるが、記載の溶媒は単なる例示に過ぎない。例えば、前記活性物質塩を前記塩基性アルカリ金属塩と共に前記有機溶媒中に懸濁させ、この溶液を前記活性物質塩の定量的な変換が起こるまで攪拌した後、経皮または局所システムの製造のため、有機溶媒中に溶解されたポリマー塊に付与することが好ましく、前記の溶解されたポリマー塊が接着剤であることがより好ましい。また、前記変換後、かつポリマー塊への付与以前に、前記塩基性アルカリ金属塩および前記活性物質塩の前記溶液または懸濁液を濾過することがより好ましい。マトリックスシステムの製造のためには、例えば、粘着性を備えた適切な (adhesively equipped) フィルムまたはシート上に前記ポリマー塊をコーティングし、前記溶媒を乾燥させて除去し、その乾燥させたフィルムを適切なフィルムまたはシートで積層し、このようにして得た積層体から経皮システムを打ち抜くことが好ましい。貯蔵体システムの製造のためには、例えば、前記活性物質塩の変換が完全に終了し、必要に応じてさらに補助物質の追加が行われた後に、不透過性の裏当て層と少なくとも活性物質に対して透過性を有する薄膜とで構成された袋体に前記溶液を充填することが好ましく、前記袋体の前記薄膜に、皮膚への接着のための接着層が設けられていることがより好ましい。

#### 【0016】

前記アルカリケイ酸塩の反応生成物は、二酸化ケイ素および前記活性物質に含有される酸のナトリウム塩またはカリウム塩である。二酸化ケイ素は毒性が皆無であると考えられているので、毒物学的な観点から見れば、二酸化ケイ素を前記活性物質溶液から除去する必要はない。技術的観点から二酸化ケイ素の除去が必要である場合は単に濾過工程を付け加えればよい。

#### 【0017】

また、前記塩基性ケイ酸塩そのものは実用上無害であると考えられている。これら塩基性ケイ酸塩は、工業用洗剤または家庭用洗剤において、前記洗剤のpHを塩基性のpHにするために広く用いられており、何ら問題を生じていない。唯一懸念されるのがこれら塩基性ケイ酸塩の塩基性度に起因する皮膚過敏であるが、これら塩基性ケイ酸塩はマトリックスシステムに使用されるポリマーや貯蔵製剤中での溶解度が低いため、このような問題も通常起こり得ないと思われる。塩基性ケイ酸塩が非常に高濃度である場合に限り、マトリックスシステムにおいて、溶解しなかったケイ酸塩の結晶が皮膚に接触し、局所的な皮膚過敏を誘発するおそれがある。しかしながら、前記変換された活性物質溶液中における過剰なケイ酸塩は濾過により簡単に除去できる。また、塩基性物質の存在下で前記活性物

質の安定性が悪くなるような場合にもこのような濾過を行うことが望ましい。濾過を行った後、前記TTSマトリックスまたは前記貯蔵体システムにおける貯蔵体のpHは、他のpH調製剤が付与されていない限り活性物質の塩基性度のみにより決定される。

【0018】

塩基性アルカリ金属塩（特にアルカリ金属ケイ酸塩、中でも特にナトリウムまたはカリウムのメタケイ酸塩および三ケイ酸塩）を使用し、経皮治療システムの製造中にその場で塩基性活性物質の塩をその遊離活性物質塩基に変換することは、前記先行技術に鑑みて著しい改良といえる。前記変換は非常に穏やかな条件で起こり、活性物質塩基を単離する必要もなければ補助塩基の反応生成物を分離させる必要もない。また、未反応の前記ケイ酸塩が過剰に存在したとしても、前記経皮システムに組み込まれる以上、副作用等のおそれがないためやはり分離する必要はない。

【0019】

実施例

（実施例1）

20gの（-）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-[プロピル[2-(2-チエニル)エチル]アミノ]-1-ナフトール塩酸塩を、メタケイ酸ナトリウム8.0gまたは三ケイ酸ナトリウム9.1gと共に、35mlのエタノール中にて室温で48時間攪拌する。この時、前記活性物質溶液を直ちに濾過し、6gのポリビニルピロリドン（バイエル（Bayer）社製：コリドン（Kollidon）F90）を25%（g/g）の濃度になるようにエタノールに溶解したものを加えると共に、抗アミノ性シリコン接着剤（ダウコーニング（Dow Corning）社製：Q7-4301）の70%のヘプタン溶液を250g加え、このようにして得た塊を次いで機械により攪拌し均質化させてもよい。

【0020】

次いで、パッチマトリックスを調製するため、この塊を粘着性を備えた適切なフィルム上にコーティングし、50℃で20分間乾燥させ前記溶媒を除去する。乾燥したマトリックスフィルムのコーティング重量は50g/m<sup>2</sup>である。

【0021】

この乾燥したマトリックスフィルムを厚みが23μmのポリエステルフィルムで積層し、この完成した積層体から各プラスターを打ち抜く。

（実施例2）

25gの（-）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-[プロピル[2-(2-チエニル)エチル]アミノ]-1-ナフトール塩酸塩を、メタケイ酸ナトリウム14.7gまたは三ケイ酸ナトリウム16.8gと共に、40mlのエタノール中にて室温で48時間攪拌する。この時、前記活性物質溶液を直ちに濾過し、オレイルアルコールを9.2g、ポリアクリレート接着剤（ナショナル スターチ アンド ケミカル（National Starch & Chemical）社製：デュロタック（Durotak）387-2287）の52%溶液を63.2g、ユードラギット（Eudragit）E 100（ロームパーマ（Roehm-Pharma）社製）の40%（g/g）溶液を22.8g加え、このようにして得た塊を次いで機械により攪拌し均質化させてもよい。

【0022】

次いで、パッチマトリックスを調製するため、この塊を粘着性を備えた適切なフィルム上にコーティングし、50℃で20分間乾燥させて前記溶媒を除去する。乾燥したマトリックスフィルムのコーティング重量は80g/m<sup>2</sup>である。

【0023】

この乾燥したマトリックスフィルムを厚みが23μmのポリエステルフィルムで積層し、この完成した積層体から各プラスターを打ち抜く。

（実施例3）

50gのスコポラミン臭化水素酸塩を、メタケイ酸ナトリウム13.8gまたは三ケイ酸ナトリウム15.7gと共に、40mlのエタノール中にて室温で48時間攪拌する。この時、前記活性物質溶液を直ちに濾過し、オレイン酸32gとポリアクリレート接着剤

( ナショナル スターチ アンド ケミカル ( National Starch & Chemical ) 社 製 : デュロ タック ( Durotak ) 3 8 7 - 2 2 5 3 ) の 5 2 % 溶 液 4 8 0 g と を 加 え 、 こ の よ う に し て 得 た 塊 を 次 い で 機 械 に よ り 攪 拌 し 均 質 化 さ せ て も よ い 。

【 0 0 2 4 】

次いで、パッチマトリックスを調製するため、この塊を粘着性を備えた適切なフィルム上にコーティングし、50 で20分間乾燥させ溶媒を除去する。乾燥したマトリックスフィルムのコーティング重量は90 g / m<sup>2</sup>である。

【 0 0 2 5 】

この乾燥したマトリックスフィルムを厚みが23 μ mのポリエステルフィルムで積層し、この完成した積層体から各プラスターを打ち抜く。