(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4091768号
(P4091768)

(45)発行日　平成20年5月28日(2008.5.28)　(24)登録日　平成20年3月7日(2008.3.7)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 9/06	(2006.01)	A61K	9/06	
A61K 9/70	(2006.01)	A61K	9/70	401
A61K 31/352	(2006.01)	A61K	31/352	
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	

請求項の数 18　(全 29 頁)　最終頁に続く

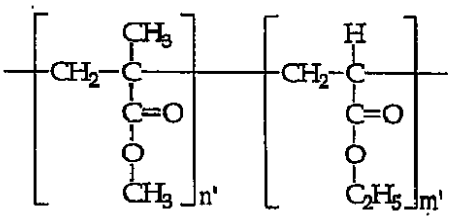
(21)出願番号　特願2001-583744 (P2001-583744)
(86)(22)出願日　平成13年5月15日 (2001.5.15)
(65)公表番号　特表2003-533471 (P2003-533471A)
(43)公表日　平成15年11月11日 (2003.11.11)
(86)国際出願番号　PCT/KR2001/000783
(87)国際公開番号　WO2001/087276
(87)国際公開日　平成13年11月22日 (2001.11.22)
審査請求日　平成14年11月15日 (2002.11.15)
(31)優先権主張番号　2000-26091
(32)優先日　平成12年5月16日 (2000.5.16)
(33)優先権主張国　韓国 (KR)

(73)特許権者　500578515
サムヤン　コーポレイション
大韓民國　ソウル　１１０－４７０　チョンノ－ク　ヨンジ－ドン　２６３
(74)代理人　100059959
弁理士　中村　稔
(74)代理人　100067013
弁理士　大塚　文昭
(74)代理人　100082005
弁理士　熊倉　禎男
(74)代理人　100065189
弁理士　宍戸　嘉一
(74)代理人　100074228
弁理士　今城　俊夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】経皮薬剤送出用のヒドロゲル組成物

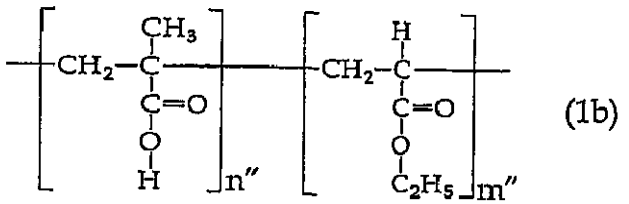
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
親水性ポリマーベース、薬剤、親油性透過増進剤及び前記親油性増進剤を前記親水性ポリマーベースと相溶化し、かつ組成物を熱力学的に安定にするアクリレートポリマーから実質的になる相溶化剤を含み、
前記アクリレートポリマーが下記の式(1a)
【化１】



(1a)

（式中、n'対m'の比は1:2であり、n'は200～10,000の整数であり、かつm'は400～20,000の整数である）
により表される1:2の比のメチルメタクリレート及びエチルアクリレートを含むコポリマー、又は下記の式(1b)

【化２】



(1b)

（式中、n"対m"の比は1:1であり、かつn"及びm"は300～10,000の整数である）
により表される1:1の比のメタクリル酸及びエチルアクリレートを含むコポリマーであることを特徴とする経皮薬剤送出組成物。

【請求項２】
前記アクリレートポリマーが全組成物を基準として0.1-10質量％の範囲内である請求の範囲第１項記載の組成物。

【請求項３】
前記アクリレートポリマーが全組成物に対し2-8質量％の範囲で含まれる請求の範囲第２項記載の組成物。

【請求項４】
前記アクリレートポリマーが50KD～5000KDの範囲の平均分子量を有する請求の範囲第１項記載の組成物。

【請求項５】
前記有効薬剤がβ-アドレナリンアクチベーター、β-アドレナリンインヒビター、鎮痛薬、アンチアンギーナ、抗不整脈薬、抗鬱薬、抗エストロゲン、抗ゴナドトロフィン、降圧薬、抗炎症薬、抗腫瘍薬、抗前立腺肥大薬、抗精神病薬、鎮痙薬、抗不安薬、気管支拡張薬、カルシウム調節薬、強心薬、ドーパミン受容体、肝臓酵素誘発剤、エストロゲン、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、モノアミンオキシダーゼインヒビター、筋肉弛緩薬、麻酔薬アンタゴニスト、プロゲストゲン及び末梢血管拡張薬からなる群から選ばれた一種以上の化合物である請求の範囲第１項記載の組成物。

【請求項６】
前記有効薬剤がブプレノルフィン並びにフェンタニル、ノルフェンタニル、スフェンタニル及びアルフェンタニルのようなフェンタニル類からなる群から選ばれた一種以上の鎮痛薬である請求の範囲第５項記載の組成物。

【請求項７】
前記親水性ポリマーがポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー、ゼラチン、アルギネート、ヒドロキシエチルメタクリレート、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース、シリコーンゴム、寒天、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリジオキソラン、ポリアクリル酸、ポリアクリルアセテート、ポリアクリルアミド及びポリ塩化ビニルからなる群から選ばれた一種以上の化合物である請求の範囲第１項記載の組成物。

【請求項８】
前記親水性ポリマーがポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー及びヒドロキシエチルセルロースからなる群から選ばれた一種以上の化合物である請求の範囲第７項記載の組成物。

【請求項９】
前記親水性ポリマーを基準として2-30質量％のポリビニルアルコール及び2-20質量％のポリビニルピロリドンを含む請求の範囲第８項記載の組成物。

【請求項１０】

前記親水性ポリマーが更に0.1-15質量％のヒドロキシエチルセルロース又は0.1-20質量％の無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマーを含む請求の範囲第９項記載の組成物。

【請求項１１】

前記透過増進剤がラウリルアルコール、プロピレングリコールモノラウレート、ラウログリコール、イソプロピルミリステート、トリアセチン、ノナノール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、メチルラウレート、グリセロールモノラウレート及びグリセロールモノオレエートからなる群から選ばれた一種以上の化合物である請求の範囲第１項記載の組成物。

【請求項１２】

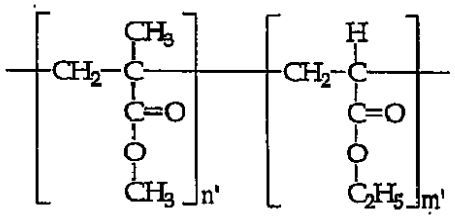
前記透過増進剤が全組成物に対し0.1-65質量％の範囲で含まれる請求の範囲第１１項記載の組成物。

【請求項１３】

親水性ポリマーベースの2-30質量％のポリビニルアルコール及び2-20質量％のポリビニルピロリドンを含む親水性ポリマーベース；薬剤；全組成物を基準として0.1-65質量％の親油性透過増進剤；及び全組成物を基準として0.1-10質量％の相溶化剤を含む経皮薬剤送出組成物であって、前記相溶化剤が前記親油性増進剤を前記親水性ポリマーベースと相溶化し、前記組成物を熱力学的に安定にするアクリレートポリマーから実質的になり、

前記アクリレートポリマーが下記の式(1a)

【化３】

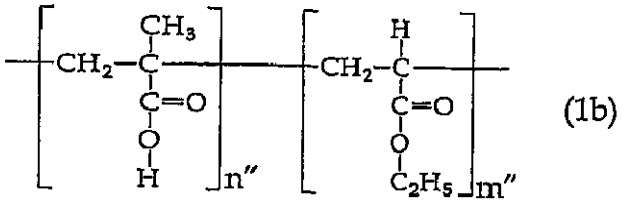


(1a)

（式中、n'対m'の比は1:2であり、n'は200～10,000の整数であり、かつm'は400～20,000の整数である）

により表される1:2の比のメチルメタクリレート及びエチルアクリレートを含むコポリマー、又は下記の式(1b)

【化４】



(1b)

（式中、n"対m"の比は1:1であり、かつn"及びm"は300～10,000の整数である）

により表される1:1の比のメタクリル酸及びエチルアクリレートを含むコポリマーであることを特徴とする経皮薬剤送出組成物。

【請求項１４】

前記アクリレートポリマーが全組成物の2-8質量％の範囲で含まれる請求の範囲第１３項記載の組成物。

【請求項１５】

前記アクリレートポリマーが50KD～5000KDの範囲の平均分子量を有する請求の範囲第１３項記載の組成物。

【請求項１６】

前記親水性ポリマーが更に0.1-15質量％のヒドロキシエチルセルロース又は0.1-20質量％の無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマーを含む請求の範囲第１３項記載の組成物。

【請求項１７】

前記透過増進剤がラウリルアルコール、プロピレングリコールモノラウレート、ラウログリコール、イソプロピルミリステート、トリアセチン、ノナノール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、メチルラウレート、グリセロールモノラウレート及びグリセロールモノオレエートからなる群から選ばれた一種以上の化合物である請求の範囲第１３項記載の組成物。

【請求項１８】

請求の範囲第１項～第１７項のいずれか１項記載の経皮薬剤送出組成物を含むことを特徴とするマトリックス型経皮投与製剤。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

（技術分野）

本発明は経皮薬剤送出用のヒドロゲル組成物、更に詳しくは、親水性ポリマーベース、薬剤、親油性透過増進剤及び親油性成分、即ち、増進剤を親水性ポリマーベースと相溶化し、かつ熱力学的に安定である一様な組成物にするアクリレートポリマーから実質的になる相溶化剤を含むことを特徴とする経皮薬剤送出用のヒドロゲル組成物に関する。アクリレートポリマー、例えば、アクリル酸ポリマー、メタクリル酸ポリマー、アルキルアクリレートポリマー、アルキルメタクリレートポリマー又はこれらのコポリマーは親水性成分及び親油性成分の両方がヒドロゲル組成物中で一様に混合されることを可能にし、それにより有効な薬剤送出を与える本発明における相溶化剤として作用する。

【０００２】

（背景技術）

経皮薬剤送出は薬剤を生体に投与するのに経口手段又は注射手段よりも多くの利点、例えば、薬剤放出及び投与の調節の効率及び容易さを有する。種々の薬剤の経皮送出は薬剤送出の技術分野で公知である。しかしながら、必ずしも全ての薬剤が経皮薬剤送出系として適用し得るとは限らない。何とならば、殆どの薬剤が皮膚に有効に浸透し得ないからである。それ故、薬剤の皮膚浸透は薬剤が有効であるのに充分な皮膚浸透を得るために可逆的損傷による拡散抵抗を低下し、又は皮膚中の薬剤の溶解性を増大することにより皮膚角質層又は皮下脂肪層の物理的かつ化学的性質を変えることにより増大される必要がある。これらの作用を奏する添加剤が透過増進剤と総称し得る。

【０００３】

一般に、ポリマーベースが、薬剤の溶媒及び皮膚透過増進剤として、薬剤の経皮送出に使用される。ポリマーベースは経皮ベースとして使用されるために充分な機械的強度、弾性及び皮膚への付着を有するべきである。多くの研究がこれらの物理的性質を得るために行なわれていた。例えば、岡部は水溶性製剤ポリアクリルアミドゲルを含むポリマーベースを開示している。ポリアクリル酸又はその塩中に多価金属塩を含むゲル〔特開平第3-167117号〕、及びスルホン酸基を有するモノマーを含むゲル〔特開平第4-91021号〕がまた知られている。しかしながら、これらの水溶性製剤は容易に解離され、またタンパク質の殆どがそれらの等電点の上又は下で正又は負の電荷を有するので、薬剤が解離された製剤に結合されるという問題がある。

【０００４】

薬剤の経皮送出用のヒドロゲルパッチがまた当業界で知られている。これらのパッチは典型的には不活性な不透過性バッキング層、ポリマーベース及び薬剤、任意の選ばれた賦形剤を含む接着剤層、並びにパッチを皮膚に適用する前に剥がされ、捨てられるレリースライナーを含む。好適なポリマーベースはポリビニルアルコール及びポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー、ゼラチン、アルギネート、ヒドロキシエチルメタクリレート、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース、シリコーンゴム、寒天

、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリジオキソラン、ポリアクリル酸、ポリアクリルアセテート、ポリアクリルアミド及びポリ塩化ビニルからなる群から選ばれた一種以上の員であってもよく、使用されてもよい。ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー及びヒドロキシエチルセルロースが好ましい。薬剤及び選ばれた賦形剤（存在する場合）は親水性ポリマー溶液に直接混入され、次いで混合されて薬剤及び賦形剤を含むヒドロゲル組成物を得る。例えば、Makoto Hagaら，Lecture Summary of the 112th Conference of The Pharmaceutical Society of Japan，4，52(1992)、Riviere J.E.ら，J. Pharm. Sci.，81(6)，504(1992)、Banga A.K.ら，Pharm. Res.，10(5)，697(1993)、特開平第3-193057号を参照のこと。しかしながら、これらのゲルは皮膚への不十分な付着を示す。

【０００５】

特開平第5-230313号は高度に水吸収性又は親水性のポリマーをポリビニルアルコールと混合することにより得られたゲルを開示している。このゲルは充分な付着性を有するが、それは不十分な機械的強度を有し、こうしてゲルを生成することが困難である。機械的強度を増大するためにグルタルアルデヒドのような架橋剤を添加することにより、又は照射により架橋密度を増大しようと試みられていた。この方法は機械的強度を或る程度改良するが、ゲルの含水量及び付着性が低下し、その結果、それは経皮ポリマーベースとして使用されるには最早適しない。

米国特許第4,593,053号は極性可塑剤及びポリビニルピロリドンとポリビニルアルコールの親水性ゲルマトリックスを含む親水性ゲルマトリックスを開示している。米国特許第5,082,663号はグリセロール、ソルビトール、プロピレングリコール及び1,3-ブタンジオールのような保湿剤を含むカルボキシメチルセルロースの水溶性ポリマーゲルを開示している。しかしながら、これらのポリマーゲルマトリックスは水溶性又は親水性であるので、透過増進剤及び使用される薬剤は水溶性又は親水性であるものに限られる。角質層のような皮膚層又は皮下脂肪（これは殆どの薬剤について最大の透過バリヤーとして作用する）は親油性又は準親油性であるので、充分な透過速度が親水性又は水溶性透過増進剤のみでは得られないことが公知である。加えて、通常のヒドロゲル組成物の殆どが水及びその中に含まれる保湿剤に対して不安定であるという欠点を問題としている。換言すれば、これらの製剤は離液し、即ち、ゲルの水成分である液体を排除する傾向がある。

それ故、親水性成分、即ち、親水性ポリマーベース、及び親油性物質、即ち、透過増進剤の両方を含む、経皮薬剤送出用の一様な安定なヒドロゲル組成物を調製する技術が必要とされる。

【０００６】

（発明の開示）

本発明は薬剤を有効に経皮送出するための透過増進剤として親水性物質及び親油性物質の両方を含む安定な親水性ポリマー製剤を提供する。簡単に言えば、一局面において、本発明は親水性ポリマーベース、薬剤、親油性透過増進剤及び親油性成分、即ち、増進剤を親水性ポリマーベースと相溶化し、かつ熱力学的に安定である一様な組成物にするアクリレートポリマーから実質的になる相溶化剤を含むことを特徴とする改良された経皮薬剤送出組成物に関する。親水性ポリマーベースは機械的強度、弾性及び付着性に影響し、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー、ゼラチン、アルギネート、ヒドロキシエチルメタクリレート、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース、シリコーンゴム、寒天、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリジオキソラン、ポリアクリル酸、ポリアクリルアセテート、ポリアクリルアミド及びポリ塩化ビニルからなる群から選ばれた一種以上の親水性ポリマーであってもよい。相溶化剤として使用されるアクリレートポリマーはアルキルアクリレート、ア

ルキルメタクリレート、アクリル酸、メタクリル酸もしくはアクリレートのポリマー、又はこれらのコポリマーであってもよい。更に好ましいアクリレートポリマーは1:2の比のメチルメタクリレートとエチルアクリレートを含むコポリマー又は1:1の比のメタクリル酸とエチルアクリレートを含むコポリマーである。本発明において相溶化剤として使用されるアクリレートポリマーの含量は全組成物の0.1-10質量％の範囲内であり、好ましくは2-8質量％である。

【０００７】

また、本発明は親水性ポリマーベース及び親油性透過増進剤の両方を含む経皮薬剤送出用の改良された安定なヒドロゲル組成物の調製方法を提供する。また、一様かつ安定である薬剤送出製剤をつくるために親水性ポリマーベース及び親油性成分を相溶化し、こうして現行の製剤により示される問題を解消する方法が提供される。

【０００８】

（発明を実施するための最良の形態）

医薬物質の経皮送出のための本組成物及びその使用方法が開示され、記載される前に、本発明は本明細書に開示された特別な形態、プロセス工程、及び物質に限定されないことが理解されるべきであり、このようなものとして形態、プロセス工程、及び物質は若干変化してもよい。また、本明細書に使用される用語は特別な実施態様のみを記載する目的に使用され、限定であることを意図していないことが理解されるべきである。何とならば、本発明の範囲は特許請求の範囲及びその均等物のみにより限定されるからである。

本明細書及び特許請求の範囲に使用される単一形態の冠詞は文脈がそれ以外を明らかに示さない限り複数の指示物を含むことが注目される必要がある。こうして、例えば、“薬剤”を送出するための組成物についての言及は２種以上のこのような薬剤についての言及を含み、“付着剤”についての言及は一種以上のこのような付着剤についての言及を含み、また“透過増進剤”についての言及は２種以上のこのような透過増進剤についての言及を含む。

【０００９】

本発明を記載し、特許請求する際に、下記の用語が下記の定義に従って使用されるであろう。

本明細書に使用される“有効量”は無毒性であるが、医療治療を与える妥当な利益／リスクの比で所望の局所又は全身の効果及び性能を与えるのに充分である薬剤又は薬理学上活性な薬剤の量を意味する。本明細書に使用される透過増進剤の有効量は皮膚透過性の所望の増大ひいては所望の浸透の深さ、投与の速度、及び送出される薬剤の量を与えるように選ばれた量を意味する。

本明細書に使用される“経皮”は皮膚又は粘膜中の薬剤の送出を表し、こうして経粘膜送出を含む。同様に、“皮膚”は粘膜を含むことが意味される。

【００１０】

本明細書に使用される“薬剤”、“医薬物質”、“薬理学上活性な薬剤”、又はあらゆるその他の同様の用語は所望の生物学的又は薬理学的効果（これは(1)生物に対する予防効果を有し、望ましくない生物学的効果を防止し、例えば、感染を防止し、(2)疾患により生じた症状を軽減し、例えば、疾患の結果として生じた痛み又は炎症を軽減し、かつ／又は(3)生物からの疾患を軽減し、減少し、又は完全に排除することを含むが、これらに限定されない）を誘発する当業界で既に知られている方法による、かつ／又は本発明に教示された方法による経皮投与に適したあらゆる化学的又は生物学的物質又は化合物を意味する。効果は局所であってもよく、例えば、局所麻酔効果を与えてもよく、又はそれは全身であってもよい。本発明は新規薬剤又は活性薬剤の新規クラスについて引き出されるものではない。むしろ、それは技術水準で存在し、又はその後に活性薬剤として証明され、かつ本発明による送出に適している物質又は薬剤の送出の様式に限定される。このような物質として、皮膚を含む、生体表面及び膜中を含む、生体に通常送出される化合物の広いクラスが挙げられる。

【００１１】

一般にこれとして、抗感染薬、例えば、抗生物質及び抗ウイルス薬；鎮痛薬及び鎮痛薬組み合わせ；食欲抑制薬；駆虫剤；抗関節炎薬；抗喘息薬；抗痙攣薬；抗鬱薬；抗糖尿病薬；抗下痢薬；抗ヒスタミン薬；抗炎症薬；抗偏頭痛製剤；抗嘔吐薬；抗腫瘍薬；抗パーキンソン薬；痒み止め薬；抗精神病薬；下熱薬；鎮痙薬；抗コリン作用薬；交感神経作用薬；キサンチン誘導体；カリウム及びカルシウムチャンネルブロッカー、β-ブロッカー、α-ブロッカー、及び抗不整脈薬を含む心血管製剤；抗高血圧薬；利尿薬及び抗利尿薬；全般の冠、末梢、及び脳を含む血管拡張薬；中枢神経刺激薬；血管収縮薬；充血除去剤を含む、咳製剤及びかぜ製剤；ホルモン、例えば、エストラジオール及びコルチコステロイドを含む、その他のステロイド；催眠薬；免疫抑制薬；筋肉弛緩薬；副交感神経遮断薬；精神刺激薬；鎮静薬；及びトランキライザーが挙げられるが、これらに限定されない。本発明の方法により、イオン化薬剤が送出でき、同様に高分子量又は低分子量の薬剤が送出し得る。

【００１２】

本明細書に使用される“透過増進剤”、“浸透増進剤”、“化学増進剤”、又は同様の用語は皮膚を横切る薬剤のフラックスを増進する化合物及び化合物の混合物を表す。フラックスは抵抗（拡散係数）又は駆動力（拡散に関する勾配）を変化することにより増大し得る。

化学増進剤は成分の二つの主たるカテゴリー、即ち、細胞エンベロープ不規則化合物及び溶媒、又は細胞エンベロープ不規則化合物及び溶媒の両方を含む２成分系を含む。後者は当業界で公知であり、例えば、米国特許第4,863,970号及び同第4,537,776号（これらの特許は参考として本明細書に含まれる）に記載されている。

【００１３】

細胞エンベロープ不規則化合物は局所医薬製剤に有益であると当業界で知られている。これらの化合物は角質層中の細胞の細胞エンベロープの脂質構造を不規則にすることにより皮膚浸透を助けると考えられる。これらの化合物の広範囲のリストが1982年６月13日に公表された欧州特許出願第43,738号に記載されており、これが参考として本明細書に含まれる。増進剤として使用し得る細胞エンベロープ不規則化合物の例として、飽和脂肪酸及び不飽和脂肪酸並びにそれらのエステル、アルコール、モノグリセリド、アセテート、ジエタノールアミド、並びにN,N-ジメチルアミド、例えば、オレイン酸、プロピルオレエート、イソプロピルミリステート、グリセロールモノオレエート、グリセロールモノラウレート、メチルラウレート、ラウリルアルコール、ラウラミドジエタノールアミド、及びこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。飽和及び不飽和ソルビタンエステル、例えば、ソルビタンモノオレエート及びソルビタンモノラウレートがまた使用し得る。あらゆる細胞エンベロープ不規則化合物が本発明の目的に適していると考えられる。

【００１４】

好適な溶媒として、水；ジオール、例えば、プロピレングリコール及びグリセロール；モノアルコール、例えば、エタノール、プロパノール、及び高級アルコール；DMSO；ジメチルホルムアミド；N,N-ジメチルアセトアミド；2-ピロリドン；N-(2-ヒドロキシエチル)ピロリドン、N-メチルピロリドン、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン及びその他のN-置換アルキル-アザシクロアルキル-2-オン（アゾン）等が挙げられる。

本発明は安定なヒドロゲル組成物が薬剤の経皮送出のために配合でき、アクリレートポリマーが親油性成分、即ち、増進剤を親水性ポリマーベースと相溶化し、熱力学的に安定である一様な組成物にする相溶化剤として使用されるという発見に基づいている。

本発明の一実施態様は親水性ポリマーベース、薬剤、親油性透過増進剤及び親油性成分、即ち、増進剤を親水性ポリマーベースと相溶化し、熱力学的に安定である一様な組成物にするアクリレートポリマーから実質的になる相溶化剤を含む経皮ヒドロゲル組成物を特徴とする。

【００１５】

詳しくは、本発明の経皮ヒドロゲル組成物は

(1)親水性ポリマーベース、

(2)有効量の薬理学上活性な薬剤、
(3)親油性透過増進剤、
(4)アルキルアクリレート、アルキルメタクリレート、アクリル酸、メタクリル酸又はこれらのコポリマーからなる群から選ばれたアクリレートポリマー（これは前記親油性透過増進剤が前記親水性ポリマーベース中に均一かつ安定に含まれることを可能にする相溶化剤として作用する）、及び
(5)溶媒としての水
を含む。

【００１６】

親水性ポリマーベースは経皮薬剤送出系の機械的強度、弾性及び付着性に影響する。本発明の好適な親水性ポリマーはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー、ゼラチン、アルギネート、ヒドロキシエチルメタクリレート、カラゲナン、ヒドロキシエチルセルロース、シリコーンゴム、寒天、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシビニルコポリマー、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリヒドロキシエチルメタクリレート、ポリジオルガノシロキサン、ポリアクリル酸、ポリアクリルアセテート、ポリアクリルアミド及びポリ塩化ビニルからなる群から選ばれた一種以上の員であってもよい。好ましい親水性ポリマーはポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー及びヒドロキシエチルセルロースからなる群から選ばれる。

【００１７】

親水性ポリマーベースの皮膚への付着性は前記ポリマーの選択により調節し得る。付着性は非常に低い圧力下でさえも殆どのベースへの半透過性付着を維持する粘弾性を意味する。本発明における親水性ポリマーベースはそれ自体で充分な付着性を有してもよく、又はそれは感圧接着剤として作用してもよく、或いは付加的な接着剤、可塑剤又はその他の添加剤と組み合わされてもよい。

付着に関して、経皮ヒドロゲル組成物の質量を基準として2-30質量％のポリビニルアルコール及び2-20質量％のポリビニルピロリドンの範囲、更に好ましくは6-15質量％のポリビニルアルコール及び4-15質量％のポリビニルピロリドンの範囲の、ポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの混合物を親水性ポリマーベースとして使用することが特に好ましい。

ポリビニルアルコール含量があまりにも低い場合、マトリックスの機械的強度のような物理的性質が悪化する。しかしながら、ポリビニルアルコール含量があまりにも高い場合、マトリックス中に所望の量の薬剤、増進剤及びその他の充填剤を含むことはベース中の固体粒子の増加のために困難である。更に、マトリックスの可撓性又は付着性がまた悪化する。ポリビニルピロリドン含量があまりにも低い場合、マトリックスの付着性及び組成物中の薬剤の溶解性が低下する。何とならば、ポリマーが薬剤の補助溶媒として作用するからである。ポリビニルピロリドン含量があまりにも高い場合、製造方法が粘度の増大及び透過増進剤のような充填剤の相対含量の減少のために困難になる。

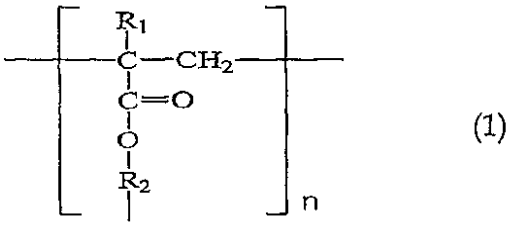
【００１８】

無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマー及び／又はヒドロキシエチルセルロースがポリビニルアルコールとポリビニルピロリドンの混合物中に更に使用されてもよい。0.1-15質量％、更に好ましくは3-10質量％のヒドロキシエチルセルロース及び／又は0.1-20質量％、更に好ましくは0.2-10質量％の無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマーが更に使用されることが好ましい。ヒドロキシエチルセルロースはベースの凝集を増大し、皮膚刺激の減少の効果を有することが知られている。しかしながら、ヒドロキシエチルセルロース含量があまりにも高い場合、製造方法が粘度の増大及び透過増進剤のような充填剤の相対含量の減少のために困難になる。無水マレイン酸／ビニルエーテルコポリマーは少量であってもマトリックスの付着及び機械的強度のような物理的性質を改良し得る。しかしながら、過剰の無水マレイン酸／ビニルは粘度を増大し、又は薬剤の放出を遅延し得る。

【００１９】
本発明の透過増進剤は種々のメカニズムにより、例えば、薬剤の溶解性及び拡散を増大し、角質層の保水能力を変化させ、皮膚を軟化し、皮膚透過性を増大し、皮膚の界面状態を変化させ、又は毛包開放剤として作用することにより作用する。本発明の透過増進剤は一つより多いメカニズムにより作用し得るが、その基本作用は皮膚中の薬剤の透過性を増大することである。
透過増進剤について、ビフィリック(biphilic)又は親油性透過増進剤、例えば、親水性透過増進剤、例えば、C_3-C_4ジオール又はC_2-C_3アルコール、C_8-C_{18}飽和又は不飽和脂肪酸、C_8-C_{18}飽和又は不飽和脂肪アルコール、C_2-C_4アルカンジオール、C_8-C_{18}脂肪酸エステル、脂肪アルコールエーテル、C_8-C_{18}飽和又は不飽和脂肪酸、C_1-C_4アルコールのエステル又はテルペン化合物が、全組成物の65質量％未満で使用されてもよい。
【００２０】
透過増進剤の例はプロピレングリコール、ジプロピレングリコール及びポリエチレングリコールのようなポリアルコール、オリーブ油、スクアレン及びラノリンのような油、セチルエーテル及びオレイルエーテルのようなアルコールエーテル、ポリエチレングリコールエーテル（これは薬剤の溶解性を増大する）、イソプロピルミリステートのような脂肪酸エステル又はオレイルアルコールのような脂肪アルコール（これらは薬剤の拡散を増大する）、尿素又はアラントインのような尿素誘導体（これらは皮膚組織中のケラチンの保水能力に影響する）、ジメチルデシルホスホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトニド、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド及びジメチルホルムアミドのような極性溶媒（これらはケラチンの浸透性に影響する）、サリチル酸のようなケラチン軟化剤、アミノ酸のような浸透助剤、ベンジルニコチネートのような毛包開放剤並びにラウリルスルフェートのような高分子量脂肪酸表面活性剤（これらは投与された薬剤及び皮膚表面の状態を変化させる）である。
【００２１】
特に、補助溶媒が親水性系に難溶性である薬剤及び薬剤ポリマーに添加されてもよい。本発明において、レシチン、レチナール誘導体、トコフェロール、ジプロピレングリコール、トリアセチン、プロピレングリコール、飽和又は不飽和脂肪酸、鉱油、シリコーン液体及びブチルベンジルフタレートのような補助溶媒が使用されてもよい。
別の作用性物質について、オレイン酸、リノール酸、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、トコフェリルアセテート、トコフェリルリノレート、プロピルオレエート、イソプロピルパルミテート、オレアミド及びポリオキシエチレン(4)ラウリルエーテル、ポリオキシエチレン(2)オレイルエーテル及びポリオキシエチレン(10)オレイルエーテル及びICIアメリカによりトレードマークBrij^{TM}30、93、97として販売されるポリソルベート20及びトゥイーン^{TM}20が更に使用されてもよい。
【００２２】
前記透過増進剤、補助溶媒及びその他の作用性物質のメカニズムは異なるが、それらは透過増進剤として分類し得る。何とならば、それらは皮膚中の薬剤の皮膚浸透を促進するからである。これらの透過増進剤はそれらの性質に応じて親水性、親油性又はビフィリックとして分類し得る。親水性基及び二三の炭素原子を有する親水性皮膚浸透促進剤、例えば、C_3-C_4ジオール又はC_2-C_3アルコール以外の透過増進剤の殆どが親油性又はビフィリックとして分類し得る。透過増進剤の特別な例はプロピレングリコール、グリセロール、エタノール、イソプロピルアルコール、ジメチルスルホキシド及びN-メチルピロリドンからなる群から選ばれた親水性化合物；並びにラウリルアルコール、プロピレングリコールモノラウレート、ラウログリコール、イソプロピルミリステート、トリアセチン、ノナノール、オレイルアルコール、リノレイルアルコール、メチルラウレート、グリセロールモノラウレート及びグリセロールモノオレエートからなる群から選ばれた一種以上の親油性化合物である。
【００２３】

本発明において使用される透過増進剤として、前記既知化合物が挙げられ、その特別な例及び更なる詳細がPharm. Tech., 1990年９月, 132-136; Pharm. Tech., 1990年10月, 54-60; Pharm. Tech., 1993年３月, 72-98; Pharm. Tech., 1993年４月, 62-90及びPharm. Tech., 1993年５月, 68-76に記載されている。
本発明のポリマーヒドロゲル組成物において、薬剤の経皮送出を促進することが知られているその他の作用性物質が更に含まれてもよい。
本発明において、アルキルアクリレート、アルキルメタクリレート、アクリル酸、メタクリル酸又はこれらのアクリレートコポリマー（好ましくは50KD～5000KD、更に好ましくは100KD～1000KDの範囲内の平均分子量を有する）のような相溶化剤が、親水性ベース組成物中で疎水性又は親油性透過増進剤を相溶化するのに使用される。下記の式(1)

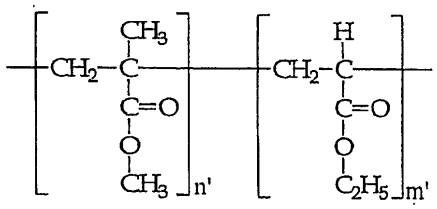
【００２４】
【化５】



(1)

【００２５】
（式中、R_1及びR_2は同じであってもよく、また異なっていてもよく、水素原子又はC_1-C_8アルキルを表し、かつｎは反復単位（括弧内）の数を表し、500～50,000の整数である）により表されるアクリレートポリマーを使用することが好ましい。式(1)により表される前記アクリレートポリマーにおいて、R_1は水素原子又はメチル基であることが好ましく、またR_2はメチル基又はエチル基であることが好ましい。
更に好ましいコポリマーは下記の式(1a)により表される1:2の比のメチルメタクリレート及びエチルアクリレートを含み、又はコポリマーは下記の式(1b)により表される1:1の比のメタクリル酸及びエチルアクリレートを含む。

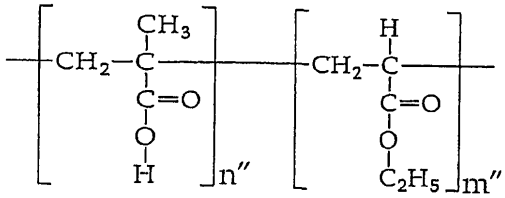
【００２６】
【化６】



(1a)

【００２７】
（式中、n':m'の比は1:2であり、n'は200～10,000の整数であり、かつm'は400～20,000の整数である）

【００２８】
【化７】



(1b)

【００２９】
（式中、n":m"の比は1:1であり、n"及びm"は300～10,000の整数である）
式(1a)により表される化合物について、ローム・ファーマ（ドイツ）によりエウドラギット™シリーズとして販売されるポリメタクリレート化合物が使用され、また式(1b)により表される化合物について、BASF（米国）によりコリコート™シリーズとして販売されるポリメタクリレート化合物が本発明の実施例に使用された。
アクリレートポリマーは全経皮ヒドロゲル組成物の0.1-10質量％、好ましくは2-8質量％で本発明における相溶化剤として使用される。経皮ヒドロゲル組成物中に含まれる相溶化剤含量があまりにも低い場合、親油性成分が不十分な相溶性のために離液されるかもしれない。そうでなく、その含量があまりにも高い場合、マトリックスの機械的強度のような物理的性質が悪化するかもしれない。
【００３０】
本発明の経皮ヒドロゲル組成物中に含まれる有効薬剤は治療又は予防のために薬理学上又は生理学上活性であり、生体に送出された場合に目標の効果を与える。更に詳しくは、植物又は動物の治療、診断又は予防のために局所又は全般の薬理学的効果を誘発するあらゆる薬剤が本発明の範囲に属すると見なされる。殺虫剤、農薬、日焼け止め及び化粧品のような生物活性薬剤が本発明の有効薬剤リストに含まれる。有効薬剤は単独で使用され、又は疾患もしくは症候群の予防、治療、診断もしくは改善のための別の有効薬剤と混合されてもよい。
有効薬剤は薬理学上有効な量で使用される。この量は目標とする量の薬剤が薬剤の投与期間中にゼロ次の浸透速度で皮膚に浸透することを可能にする薬剤の濃度を意味する。この濃度は薬剤の種類、夫々の単位の投与期間、系中の薬剤の流量等を含む多くのパラメーターにより決定される。有効薬剤の必要とされる量は薬剤の流量及び皮膚に浸透するのに使用される透過増進剤から実験により決められてもよい。必要とされる流量が決められる場合、経皮投与系が必要とされる流量と少なくとも同じ放出速度を有するように設計される。勿論、経皮投与系の表面積が系からの薬剤の放出に影響する。皮膚浸透速度は皮膚に浸透する薬剤の速度を意味する。この速度は、関連技術分野で知られているように、キャリヤーからの薬剤の放出速度により影響され、又は影響されないことがある。
【００３１】
本発明における有効薬剤及びその混合物は最適の薬剤送出のための種々の形態で与えられる。それ故、薬剤は遊離塩基、酸、エステル、又はその他の薬理学上利用できる誘導体形態もしくは分子複合体として存在してもよい。
経皮薬剤送出系に有益であることが知られている種々の増粘剤、充填剤又はその他の添加剤が本発明の経皮ヒドロゲル組成物に添加されてもよい。例えば、水を組成物に吸収するクレーのような材料の添加が、薬剤送出速度を低下しないで付着性を増大することが知られている。クレーの例はバオリナイト、アナルチサイト(anarchsite)、ディッカイト及びナクライトのようなカオリナイト、モンモリロナイト、ベントナイト、ベルデライト及びモンロナイトのようなモンモリロナイト、イライト及びグラウコナイトのようなイライト／ムスコバイト、コライト並びにアタプルガイト、ハロイサイト、メタボロイサイト、アロファン及びアルミニウムシリケートクレーのようなポリゴルサイトである。
【００３２】
また、防腐薬が本発明の組成物に含まれてもよい。防腐薬の例はナトリウムアジド、アミノエチルスルホン酸、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ナトリウムエデテート、セチルピリジウムクロリド、ベンザルコニウムクロリド、ベンゼトニウムクロリド、硫酸ナトリウム無水物、イソブチルp-オキシベンゾエート、イソプロピルp-オキシベンゾエート及びメチルp-オキシベンゾエートである。
本発明の経皮ヒドロゲルベース組成物はあらゆる経皮送出系の付着部分として、又は付着単層を含むマトリックス型装置中で使用し得る。図１は不浸透性ベース１、薬剤及び増進剤を含むポリマーベース２、並びに使用前に除去される保護フィルム３を含むマトリックス型経皮投与装置の典型的な略図である。本発明のヒドロゲルベース組成物はポリマーベ

ース２として使用し得る。また、本発明のヒドロゲルベース組成物はそれを普通の補助ベース、例えば、不浸透性支持体１に接着することにより使用されてもよい。普通の補助ベースについて、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、ビニロン、ポリエステル、ポリウレタン及びナイロンのようなプラスチックシート、レーヨン及びポリエステルのような不織布、アクリル、シルク又は綿のような織布及びこれらの支持体の複合層が使用されてもよい。

以下に、実施例及び比較例を使用して本発明の更に詳しい説明が示される。しかしながら、それは本発明の範囲を限定するものと見なされるべきではない。

【００３３】

（実施例）

比較例１及び２

比較例１において、疎水性透過増進剤を含む経皮薬剤送出マトリックスを以下のようにして調製した。好適な容器中で、前もって決めた量のブプレノルフィン塩酸塩、プロピレングリコール、トリアセチン、エタノール、ラウリルアルコール、グリセロール及び純粋な水を添加し、混合物が完全に一様になるまで撹拌した。前もって決めた量のヒドロキシエチルセルロース（数平均分子量（M_n）：250,000）、及びポリビニルピロリドンをその後に添加し、次いで一様に溶解し、続いてポリビニルアルコール（重合度：500-2,000）水溶液を添加し、次いで一様に混合し、次いでその混合物を4-10℃の冷蔵庫中で約10時間冷却した。

比較例２において、疎水性透過増進剤を含まないマトリックスを、トリアセチン又はラウリルアルコールを添加しなかった以外は、比較例１に記載されたのと同じ方法で調製した。比較例１及び２の組成物を表１に示す。

【００３４】

【表１】

組成物	含量（質量%）	
	比較例1	比較例2
ブプレノルフィン塩酸塩	2.0	2.0
プロピレングリコール	19.0	24.0
トリアセチン（グリセロールトリアセテート）	8.5	-
エタノール	14.0	12.0
ラウリルアルコール	0.5	-
グリセロール	4.0	4.0
純粋な水	14.0	20.0
ヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）	4.0	4.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90*）	10.0	10.0
25% ポリビニルアルコール溶液（重合度：500-2,000）	24.0	24.0
合計	100.0	100

【００３５】
比較例１及び２から調製されたマトリックスに関する薬剤の皮膚浸透試験を以下のようにして行なった。フランツセルのレセプター相に純粋な水を入れ、32±0.5℃に維持した。雄の無毛マウスの背中の皮膚を除去し、実験前に１時間安定化させた。ドナーセルサイズに従って調製されたマトリックスを切断し、サンプル300μLを２時間、４時間、８時間、18時間、24時間、48時間及び72時間後にセルから採取し、液体クロマトグラフィーを使用して定量分析を行なった。結果を図２及び表２に示す。

【００３６】
【表２】

項目	比較例1	比較例2
薬剤浸透速度（フラックス；$\mu g/cm^2/hr$）	18.49	1.76
遅延時間（hr）	1.19	0.50

【００３７】
親油性透過増進剤が使用された比較例１において、皮膚浸透速度は比較例２のそれよりも

約10倍高かった。比較例２の遅延時間は短いことが明らかであったが、遅延時間それ自体は大いに有意ではなかった。何とならば、浸透速度、ひいては浸透量が図２に示されるように大きくなかったからである。しかしながら、比較例１に使用された疎水性透過増進剤（トリアセチン及びラウリルアルコール）は親油性成分と親水性ベースの間の低い相溶性のために時間につれて離液された。

本発明の組成物はこの問題を解消し、以下の実施例により説明される。

実施例１

前もって決めた量のブプレノルフィン塩酸塩を好適な容器に添加した後、前もって決めた量のプロピレングリコール、トリアセチン、エタノール、ラウリルアルコール、グリセロール、アクリレート相溶化剤としてのBASFのコリコートMAE 30D™及び純粋な水を添加し、混合物が完全に一様になるまで撹拌した。前もって決めた量のヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）及びポリビニルピロリドンを添加し、それらを一様に溶解した後、前もって決めた量のポリビニルアルコール（重合度：500-2,000）水溶液を添加し、一様に混合し、次いで4-10℃の冷蔵庫中で約10時間冷却した。実施例１の組成物を下記の表３に示す。

【００３８】

【表３】

組成物	含量（質量%）
ブプレノルフィン塩酸塩	2.0
プロピレングリコール	19.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	8.5
エタノール	14.0
ラウリルアルコール	0.5
グリセロール	4.0
コリコート MAE 30D™	8.3
純粋な水	5.7
ヒドロキシエチルセルロース（M_n: 250,000）	4.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	10.0
25% ポリビニルアルコール溶液（重合度: 500-2,000）	24.0
合計	100.0

【００３９】

本発明において含まれるアクリレートポリマーによる相溶性の増大を同定するために、実施例１及び比較例１から得られたマトリックスをアルミニウム箔でシールし、室温に保った。離液された液体部分を０時間、１時間、２時間、４時間、８時間、16時間、24時間、48時間、72時間及び96時間後にキム・ワイプで除去した。マトリックスの質量を測定し、初期質量からのそれらの変化を%で計算した。結果を図３及び表４に示す。

【００４０】

【表４】

時間(hr)	マトリックス質量の変化（%,平均± S.D.）	
	比較例1	実施例1
1	96.4± 0.84	99.0± 0.34
2	95.6± .089	99.7± 0.21
4	94.8± 0.21	98.3± 0.74
8	93.2± 0.16	99.3± 0.52
16	92.0± 0.96	99.0± 0.14
24	90.8± 0.91	98.3± 0.38
48	90.4± 0.38	98.0± 0.78
72	90.0± 0.27	97.7± 0.34
96	90.0± 0.41	98.0± 0.24

【００４１】
比較例１のように調製されたマトリックスの質量変化は親油性成分が親水性ポリマーベースと不十分に相溶性である熱力学的に不安定な組成物の離液のためにひどかった。加えて、エタノールのような揮発性溶媒の気化がまた質量損失に或る程度寄与した。しかしながら、アクリレート相溶化剤が使用された実施例１において、室温で96時間後でさえも相分離のための質量変化が殆どなかった。それ故、本発明のヒドロゲル組成物は優れた相溶性及び親水性ポリマーベースに含まれた親油性浸透増進剤の安定性を示す。
薬剤、ヒドロゲルポリマーベース及び親油性透過増進剤の組成物含量を調節しながら実施例2-14を行なった。
実施例２
【００４２】
【表５】

組成物	含量（質量%）
エストラジオール	1.0
プロピレングリコール	30.0
ポリプロピレングリコールモノラウレート	7.0
エタノール	14.0
クレモフォアー RH 40™	0.8
エウドラギット NE 30D™	6.7
純粋な水	15.3
ポリビニルピロリジン（コリドン 30™）	4.0
無水マレイン酸 /ビニルエーテルコポリマー（ガントレッツ AN 169™）	21.2
合計	100.0

【００４３】
実施例３
【００４４】
【表６】

組成物	含量（質量%）
プロゲステロン	1.0
プロピレングリコール	27.0
ラウログリコール（ラクログリセリルFCC™）	7.0
エタノール	15.0
クレモフォアー RH 40™	6.0
エウドラギット NE 30D™	6.7
純粋な水	15.3
ポリビニルピロリジン（コリドン 30™）	4.0
無水マレイン酸コポリマー(ガントレッツ AN 169™)	18.0
合計	100.0

【００４５】
実施例４
【００４６】
【表７】

組成物	含量（質量%）
アルブテロール	2.0
プロピレングリコール	20.0
イソプロピルミリステート	6.0
イソプロピルアルコール	12.0
クレモフォアー RH 40™	15.0
エウドラギット NE 30D™	11.7
純粋な水	11.8
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	4.0
無水マレイン酸コポリマー（ガントレッツ AN 169™）	17.5
合計	100.0

【００４７】
実施例５
【００４８】
【表８】

組成物	含量（質量%）
ニトログリセリン	3.0
プロピレングリコール	15.0
トリアセチン(グリセロールトリアセテート)	10.0
エタノール	14.0
ラウリルアルコール	3.5
乳酸	2.0
コリコート MAE 30D™	18.3
純粋な水	7.2
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™)	4.0
無水マレイン酸コポリマー（ガントレッツ AN 169™)	23.0
合計	100.0

【００４９】
実施例６
【００５０】
【表９】

組成物	含量（質量%）
カプトプリル	2.0
プロピレングリコール	12.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	7.0
エタノール	8.0
ラウリルアルコール	2.5
乳酸	2.0
コリコート MAE 30D™	11.7
純粋な水	12.8
25% ポリビニルアルコール水溶液(重合度: 500-2,000)	32.0
無水マレイン酸コポリマー（ガントレッツ AN 169™）	10.0
合計	100.0

【００５１】
実施例７
【００５２】
【表１０】

組成物	含量（質量%）
ピロカルピン	2.0
プロピレングリコール	19.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	9.0
エタノール	14.0
ラウリルアルコール	0.7
エウドラギット NE 30D™	11.7
純粋な水	6.6
ヒドロキシエチルセルロース（M_n: 250,000）	4.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	8.0
20% ポリビニルアルコール水溶液(重合度: 500-2,000)	25.0
合計	100.0

【００５３】
実施例８
【００５４】
【表１１】

組成物	含量（質量%）
ジアゼパム	2.0
プロピレングリコール	11.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	5.5
エタノール	17.5
ラウリルアルコール	0.6
ノナノール（ノニルアルコール）	0.6
エウドラギット NE 30D™	9.3
純粋な水	14.0
ヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）	4.5
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	11.0
25% ポリビニルアルコール水溶液（重合度：500-2,000）	24.0
合計	100.0

【００５５】
実施例９
【００５６】
【表１２】

組成物	含量（質量%）
クロルプロマジン	2.0
プロピレングリコール	11.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	4.5
エタノール	17.5
プロピレングリコールモノラウレート	2.0
ノナノール（ノニルアルコール）	0.6
エウドラギット NE 30D™	8.0
純粋な水	14.9
ヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）	4.5
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	11.0
25% ポリビニルアルコール水溶液（重合度：500-2,000）	24.0
合計	100.0

【００５７】
実施例10
【００５８】
【表１３】

組成物	含量（質量%）
リドカイン	2.0
プロピレングリコール	19.5
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	5.0
エタノール	14.0
ラウリルアルコール	0.7
エウドラギット NE 30D™	12.7
純粋な水	6.1
ヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）	5.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	11.0
25% ポリビニルアルコール水溶液（重合度：500-2,000）	20.0
合計	100.0

【００５９】
実施例11
【００６０】
【表１４】

組成物	含量（質量%）
ブプレノルフィン	2.0
プロピレングリコール	19.5
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	9.0
エタノール	14.0
ラウリルアルコール	0.7
グリセロール	2.0
エウドラギット NE 30D™	12.7
純粋な水	12.1
ヒドロキシエチルセルロース（M_n: 250,000）	5.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	11.0
25% ポリビニルアルコール水溶液(重合度: 500-2,000)	12.0
無水マレイン酸コポリマー（ガントレッツ AN 169™）	2.0
合計	100.0

【００６１】
実施例12
【００６２】
【表１５】

組成物	含量（質量%）
ブプレノルフィン塩酸塩	2.0
プロピレングリコール	19.5
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	9.0
エタノール	14.0
ラウリルアルコール	0.7
グリセロール	2.0
エウドラギット NE 30D™	12.7
純粋な水	12.1
ヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）	5.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	11.0
25% ポリビニルアルコール水溶液(重合度：500-2,000)	12.0
合計	100.0

【００６３】
実施例13
【００６４】
【表１６】

組成物	含量（質量%）
ニコチン	14.0
プロピレングリコール	10.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	4.0
エタノール	15.6
ラウリルアルコール	1.2
ノナノール（ノニルアルコール）	1.2
エウドラギット NE 30D™	6.7
純粋な水	15.3
ヒドロキシエチルセルロース（M_n：250,000）	4.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	8.0
25% ポリビニルアルコール水溶液（重合度：500-2,000）	20.0
合計	100.0

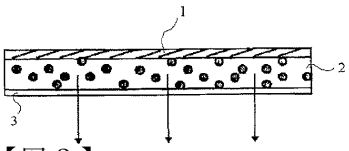
【００６５】
実施例14
【００６６】
【表１７】

組成物	含量（質量%）
プロスタグランジン-E1	2.0
プロピレングリコール	17.0
トリアセチン（グリセロール トリアセテート）	8.5
エタノール	12.0
ラウリルアルコール	0.5
グリセロール	4.0
コリコート MAE 30D™	13.3
純粋な水	4.7
ヒドロキシエチルセルロース（M_n: 250,000）	4.0
ポリビニルピロリジン（コリドン 90™）	10.0
25% ポリビニルアルコール溶液（重合度: 500-2,000）	24.0
合計	100

【００６７】
先に説明したように、本発明の経皮ヒドロゲル組成物は相溶化剤としてアクリレートポリマーを含み、その結果、親水性ポリマーベース及び親油性透過増進剤が薬理学上活性な薬剤の有効な局所又は全般の皮膚浸透を促進するために同時に適用し得る。
先の記載及び実施例は本発明の例示であり、本発明を限定するものではないことが意図される。当業者は上記発明により示唆された多くの変化及び代替案があり得ることを認めるであろう。これらの変化及び代替案は特許請求の範囲に示される本発明の範囲内にあることが意図される。
【図面の簡単な説明】
【図１】　本発明のマトリックス型経皮パッチの略図である。〔図の注〕
１：不浸透性ベース
２：有効薬剤及び透過増進剤を含むポリマーベース
３：使用前に除去される保護フィルム
【図２】　親油性透過増進剤を含むヒドロゲルマトリックス及び親油性透過増進剤を含まないヒドロゲルマトリックスからの無毛マウスの皮膚に浸透するブプレノルフィン塩酸塩の経時累積浸透を示す。
【図３】　アクリレートポリマーを含むヒドロゲルマトリックス及び相溶化剤としてアクリレートポリマーを含まないヒドロゲルマトリックスからの親油性成分の滲出により生じたマトリックスの経時質量変化を示す。

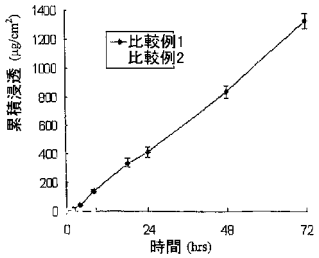
【図１】

FIG. 1



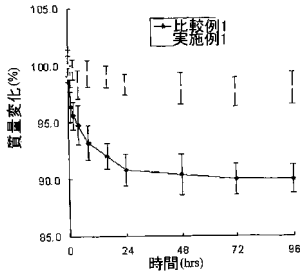
【図２】

FIG. 2



【図３】

FIG. 3



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI
A61K 47/10	***(2006.01)***	A61K 47/10
A61K 47/14	***(2006.01)***	A61K 47/14
A61K 47/30	***(2006.01)***	A61K 47/30
A61K 47/38	***(2006.01)***	A61K 47/38
A61P 25/04	***(2006.01)***	A61P 25/04

(74)代理人 100084009
弁理士 小川 信夫
(74)代理人 100082821
弁理士 村社 厚夫
(74)代理人 100086771
弁理士 西島 孝喜
(74)代理人 100084663
弁理士 箱田 篤
(72)発明者 キム ホー チン
大韓民国 ３０２－１２２ デジョン セオーク ドゥーンサン－２ドン セムリ アパートメント ２１０－１００４
(72)発明者 ヨーン ヒェ ジェオン
大韓民国 ３０２－１９０ デジョン セオーク ビュン－ドン １１－１６

審査官 齋藤 恵

(56)参考文献 国際公開第９９／０１５２１０（WO，Ａ１）
特開平０９－２０８４６２（ＪＰ，Ａ）
特開昭６３－３１１９６０（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 9/00-70
A61K 47/00-38
A61K 31/00-352
CA(STN)