(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-515791
(P2021-515791A)
(43)公表日　令和3年6月24日(2021.6.24)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 9/70	(2006.01)	A61K	9/70	4C076
A61K 47/34	(2017.01)	A61K	47/34	
A61K 47/32	(2006.01)	A61K	47/32	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 66 頁）

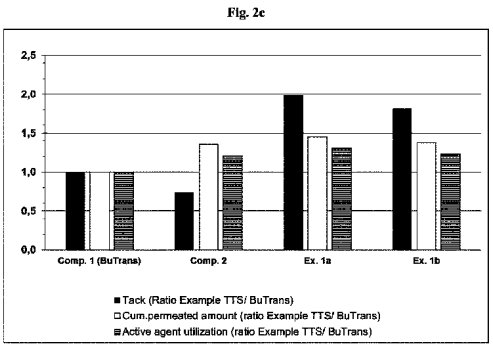
(21)出願番号　特願2020-548759 (P2020-548759)
(86)(22)出願日　平成31年3月11日 (2019.3.11)
(85)翻訳文提出日　令和2年11月2日 (2020.11.2)
(86)国際出願番号　PCT/EP2019/056025
(87)国際公開番号　WO2019/175106
(87)国際公開日　令和1年9月19日 (2019.9.19)
(31)優先権主張番号　18161436.3
(32)優先日　平成30年3月13日 (2018.3.13)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁 (EP)

(71)出願人　300005035
エルテーエス　ローマン　テラピー－ジス　テーメ　アーゲー
ドイツ連邦共和国５６６２６アンダーナッハ、ローマンシュトラーセ　２
(74)代理人　100127926
弁理士　結田　純次
(74)代理人　100140132
弁理士　竹林　則幸
(72)発明者　マルコ・エムゲンブロイフ
ドイツ連邦共和国５３３５９ラインバッハ．ヴァーグナーシュトラーセ７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む経皮治療システム

(57)【要約】
本発明は、活性剤含有層構造を含む活性剤の経皮投与のための経皮治療システム（ＴＴＳ）に関し、活性剤含有層構造は、Ａ）裏地層と、Ｂ）活性剤含有層であって、治療有効量の活性剤及び少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む活性剤含有層と、Ｃ）皮膚接触層と、を含む。
【選択図】図２ｃ



【特許請求の範囲】
【請求項１】
活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造は、
Ａ）裏地層と、
Ｂ）活性剤含有層であって、
ａ）治療的有効量の前記活性剤と、
ｂ）少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーと、を含む、前記活性剤含有層と、
Ｃ）皮膚接触層と、を含む、前記経皮治療システム。
【請求項２】
請求項１に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、活性剤含有マトリックス層、好ましくは活性剤含有感圧接着剤層である、前記経皮治療システム。
【請求項３】
請求項１または２に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記活性剤含有層を基準として、約２０重量％～約９８重量％、好ましくは約３０重量％～約９５重量％、より好ましくは約５０重量％～約９５重量％の量で前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有する、前記経皮治療システム。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有するか、または連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【請求項５】
請求項１～４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、好ましくは５：９５～９５：５、より好ましくは４０：６０～６０：４０というシリコーン対アクリレートの重量比を有するシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【請求項６】
請求項５に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約４００ｃＰ超、好ましくは約５００ｃＰ～約３，５００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、及び／または
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約１．０ｅ９ポアズ未満、好ましくは約１．０ｅ５ポアズ～約９．０ｅ８ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【請求項７】
請求項１～６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、
（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、
（ｂ）エチレン性不飽和モノマーと、
（ｃ）開始剤と、
の反応生成物を含むシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤であり、
好ましくは、前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組物が、
（ａ１）シリコーン樹脂と、
（ａ２）シリコーンポリマーと、
（ａ３）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有封止剤と、

の縮合反応生成物である、前記経皮治療システム。
【請求項８】
請求項７に記載の経皮治療システムであって、
前記エチレン性不飽和モノマーが、脂肪族アクリレート、脂肪族メタクリレート、脂環式アクリレート、脂環式メタクリレート、及びそれらの組み合わせからなる群より選択され、前記化合物の各々は、アルキル基中に最大で２０個の炭素原子を有し、好ましくは、前記エチレン性不飽和モノマーが、４０：６０～７０：３０の比、好ましくは６５：３５～５５：４５または５５：４５～４５：５０の比の２－エチルヘキシルアクリレート及びメチルアクリレートの組み合わせである、前記経皮治療システム。
【請求項９】
請求項１～８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーンポリマー、シリコーン樹脂及びアクリルポリマーの反応生成物を含み、前記アクリルポリマーは、共有結合で自己架橋しており、前記シリコーンポリマー及び／または前記シリコーン樹脂に共有結合している、前記経皮治療システム。
【請求項１０】
請求項１～９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記経皮治療システムが、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーをさらに含み、好ましくは、前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、アクリレート、またはそれらの混合物をベースとする非ハイブリッド感圧接着剤であり、より好ましくは、前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、ポリシロキサンまたはアクリレートをベースとする、非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【請求項１１】
請求項１０に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、前記皮膚接触層中に、好ましくは前記皮膚接触層を基準として、約３０重量％～約１００重量％の量で含有される、前記経皮治療システム。
【請求項１２】
請求項１または１１に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記治療的有効量の活性剤及びカルボン酸を含む内相を有し、かつ前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む外相を有する活性剤含有二相性マトリックス層であり、前記内相は、前記外相中に分散堆積物を形成する、前記経皮治療システム。
【請求項１３】
請求項１～１２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、非ハイブリッドポリマーをさらに含む、前記経皮治療システム。
【請求項１４】
請求項１～１３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤が、前記活性剤含有層を基準として、２重量％～４０重量％、好ましくは３重量％～４０重量％、より好ましくは５重量％～３５重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【請求項１５】
請求項１４に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、前記治療的有効量の活性剤がそれに可溶化されるのに十分な量で含有されており、好ましくは前記カルボン酸が、C_{3}～C_{24}カルボン酸からなる群より選択される、前記経皮治療システム。
【請求項１６】
請求項１～１５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層の領域重量が、２０～１６０ｇ／ｍ^{2}、好ましくは３０～１４０ｇ／ｍ

^{2}の範囲であり、かつ前記皮膚接触層の領域重量が５～１２０ｇ／ｍ^2、好ましくは５～５０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。

【請求項１７】

請求項１～１６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、

前記活性剤含有層がさらに、前記活性剤含有層を基準として、好ましくは、約０．５重量％～約３０重量％の量で補助ポリマーをさらに含む、前記経皮治療システム。

【請求項１８】

請求項１７に記載の経皮治療システムであって、

前記補助ポリマーが、アルキルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸エステルコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールコポリマー、及びそれらの混合物からなる群より選択される、前記経皮治療システム。

【請求項１９】

請求項１～１８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、

前記活性剤含有層構造が、０．９Ｎ～８．０Ｎ、好ましくは０．９Ｎ超～８．０Ｎ、より好ましくは１．２Ｎ超～６．０Ｎのタックを提供する、前記経皮治療システム。

【請求項２０】

請求項１～１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、

抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５を３２±１℃の温度で使用した場合に、フランツ拡散セルで測定され、投与期間のおよそ最後の３分の２にわたって、好ましくは７日の投与期間のうち最後の４日にわたって、２０％のポイント以内で一定である、前記活性剤の透過速度を提供する、前記経皮治療システム。

【請求項２１】

請求項１～２０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、

前記活性剤がブプレノルフィンである、前記経皮治療システム。

【請求項２２】

請求項１～２１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、

好ましくは、前記経皮治療システムが、患者の皮膚に、好ましくは少なくとも２４時間、約８４時間、または約１６８時間適用される、治療方法で使用するための、好ましくは疼痛を治療する方法で使用するための前記経皮治療システム。

【請求項２３】

請求項１～２２のいずれか１項に記載の経皮治療システムを、好ましくは少なくとも約２４時間、約８４時間、または約１６８時間、患者の皮膚に適用することによる治療の方法。

【請求項２４】

請求項１～２２のいずれか１項に記載の経皮治療システムの製造方法であって、

１）活性剤含有コーティング組成物であって、

ａ）前記活性剤、及び

ｂ）必要に応じて溶媒、を含む

前記活性剤含有コーティング組成物を提供する工程と、

２）前記活性剤含有コーティング組成物を所望の領域重量を提供するための量でフィルム上にコーティングする工程と、

３）前記コーティングされた活性剤含有コーティング組成物を乾燥させて、前記活性剤含有層を提供する工程と、

４）工程２及び３による追加のコーティング組成物をコーティング及び乾燥することによって追加の皮膚接触層を提供する工程であって、前記フィルムが離型ライナーである、前記工程と、

５）前記皮膚接触層の接着面を前記活性剤含有層の接着面に積層して、所望の放出領域を有する活性剤含有層構造を提供する工程と、

６）前記活性剤含有層構造から個々のシステムを打ち抜く工程と、
７）裏地層及び活性剤非含有感圧接着剤層を同様に含み、かつ活性剤含有自己接着性層構造の個々のシステムよりも大きな活性剤非含有自己接着性層構造を、前記個々のシステムに必要に応じて接着させる工程と、を含み、
少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー組成物が、工程１で活性剤含有コーティング組成物に添加される、前記経皮治療システムの製造方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、活性剤の経皮投与のための経皮治療システム（ＴＴＳ）、及びその製造プロセス、その使用、ならびにそれを用いた治療の対応する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
活性剤の経皮投与のための経皮治療システム（ＴＴＳ）は、他の適用システムに比べていくつかの利点を有する。例えば、経口剤形と比較して、観察される副作用が少ない。さらに、適用方法がシンプルであるため、患者にはより便利になる。特に、ヒト患者の皮膚への投与期間がより長いほど、コンプライアンスに有益である。一方、ＴＴＳを必要に応じた期間にわたって一定の透過速度、及び所望の物理的特性（例えば、粘着性及び摩耗特性）で提供することは技術的に困難である。例えば、投与期間全体にわたって活性剤の十分な透過速度を提供できるようにするために、活性剤のさらに高い装填が必要である。しかし、特に溶剤ベースのシステムでは、活性剤の装填の増大は制限されているようである。保存中の活性剤の結晶化は、例えば、皮膚吸収に利用可能な残りの活性剤の不十分な透過速度に起因して治療の成功を危うくする場合がある。したがって、長期間の変動を最小限に抑えながら十分な透過速度を維持することは、特に困難である。さらに、ＴＴＳマトリックス中の高濃度の活性剤は、ＴＴＳの所望の物理的特性に悪影響を及ぼし、かつ皮膚刺激を引き起こす場合がある。
【０００３】
活性剤含有層に付着した追加の皮膚接触層の使用は、皮膚への悪影響を低減し得るが、また活性剤の放出プロファイルに悪影響を与える場合もある。次に、活性剤の送達は、例えば、投薬期間の開始時に遅すぎるか、及び／または治療効果を提供するには不十分である場合がある。さらに、特許文献１は、例えば、ポリシロキサンに基づくブプレノルフィン含有マトリックス層に付着した追加の皮膚接触層が、活性剤のより一定した放出、すなわち、投与期間にわたる透過速度の変動の低減を必ずしももたらさないことを示す。
【０００４】
ＴＴＳによって提供される透過速度の変動を低減するために、ＴＴＳ、特にＴＴＳの放出領域が、投与期間中、皮膚と接触したままであることも必要とされる。ＴＴＳの不連続な接触、特に活性剤含有層構造の皮膚との不連続的な接触は、投与期間にわたって活性剤の放出の減少及び制御不能をもたらし得る。よって、十分な放出性能を有するＴＴＳを提供するだけでなく、さらに、活性剤含有層構造の十分なタックを有するＴＴＳを提供することが望ましい。ＴＴＳの記載された有益な特徴の組み合わせを提供することは、化学的及び物理的に安定であり、商業的規模での製造が実行可能であるというＴＴＳの基本的な要件の観点から特に困難である。
【０００５】
上記の欠点を克服し、治療効果を達成するのに十分な活性剤の一定の送達を伴う長期間にわたる活性剤の連続投与を提供する、改善されたＴＴＳの必要性が当該技術分野において引き続き存在する。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００６】
【特許文献１】ＷＯ２０１３／０８８２５４

【発明の概要】
【０００７】
本発明の目的と概要
本発明の目的は、ＴＴＳの所望の物理的特性（例えば、粘着性及び摩耗特性）に悪影響を与えることなく治療有効用量を達成するのに十分な透過速度を提供する活性剤の経皮投与用のＴＴＳを提供することである。
【０００８】
本発明のさらなる目的は、ＴＴＳの所望の物理的特性（例えば、粘着性及び摩耗特性）に悪影響を与えることなく長期間（例えば、３．５日または７日）にわたって活性剤の一定の放出を提供する活性剤の経皮投与用のＴＴＳを提供することである。
【０００９】
本発明のさらなる目的は、高い活性剤利用率を有する、活性剤の経皮投与のためのＴＴＳ、すなわち、投与期間中の十分な放出性能を得るために高過剰量の活性剤を必要としないＴＴＳを提供することである。
【００１０】
本発明のさらなる目的は、活性剤の経皮投与用のＴＴＳを提供することであり、このＴＴＳの接着特性は、ＴＴＳの放出性能及び活性剤利用率に悪影響を与えることなく調整され得る。
【００１１】
本発明のさらなる目的は、良好な接着特性（例えば、十分なタック）、良好な放出性能（例えば、十分な透過速度）及び高い活性剤利用率を有する活性剤の経皮投与のためのＴＴＳを提供することである。
【００１２】
本発明のさらなる目的は、所望の投与期間（例えば、３．５日または７日）にわたって活性剤の十分に再現可能な放出を提供する、活性剤の経皮投与のためのＴＴＳを提供することである。
【００１３】
本発明の所定の実施形態の目的は、製造が容易な活性剤の経皮投与のためのＴＴＳを提供することである。
【００１４】
これらの目的及び他の目的は、本発明によって達成され、これは、一態様によれば、活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムであって、
活性剤含有層構造が、
Ａ）裏地層と、
Ｂ）活性剤含有層であって、
ａ）治療的有効量の活性剤と、
ｂ）少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーと、を含む、活性剤含有層と、
Ｃ）皮膚接触層と、を含む、経皮治療システムに関する。
【００１５】
シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを、追加の皮膚接触層を含む活性物質含有層構造の活性剤含有層に含む、本発明によるＴＴＳは、一定かつ継続的な活性剤の送達、放出性能、活性剤の利用、及び接着特性の観点から有利な特性を提供することが見出された。特に、本発明によるＴＴＳは、長期間（例えば、７日間）にわたって有利な特性を提供する。
【００１６】
さらなる態様によれば、本発明によるＴＴＳは、疼痛を治療する方法で使用するためのものであり、経皮治療システムは、好ましくは少なくとも２４時間、好ましくは３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間、約６日間、または約７日間、患者の皮膚に適用される。さらなる態様によれば、本発明は、本発明による経皮治療システムを、特に少なく

とも２４時間、好ましくは３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間、約６日間、または約７日間、患者の皮膚に適用することによって疼痛を治療する方法に関する。これに関連して、活性剤は好ましくはブプレノルフィンである。

【００１７】

さらに別の態様によれば、本発明は、本発明による経皮治療システムの製造方法に関し、この方法は以下の工程：

１）活性剤含有コーティング組成物を提供する工程であって、

ａ）活性剤、

ｂ）必要に応じて溶媒を含む、活性剤含有コーティング組成物を提供する工程と、

２）活性剤含有コーティング組成物を所望の領域重量を提供するための量でフィルム上にコーティングする工程と、

３）コーティングされた活性剤含有コーティング組成物を乾燥させて、活性剤含有層を提供する工程と、

４）工程２及び３による追加のコーティング組成物をコーティング及び乾燥することによって追加の皮膚接触層を提供する工程であって、前記フィルムが離型ライナーである、工程と、

５）皮膚接触層の接着面を活性剤含有層の接着面に積層して、所望の放出領域を有する活性剤含有層構造を提供する工程と、

６）活性剤含有層構造から個々のシステムを打ち抜く工程と、

７）裏地層及び活性剤非含有感圧接着剤層を同様に含み、かつ活性剤含有自己接着性層構造の個々のシステムよりも大きな活性剤非含有自己接着性層構造を、個々のシステムに必要に応じて接着させる工程と、を含み、

少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー組成物が、工程１で活性剤含有コーティング組成物に添加される。

【００１８】

定義

本発明の意味の範囲内で、「経皮治療システム」（ＴＴＳ）という用語は、活性剤が経皮送達を介して、例えば、治療される局所領域、または全身循環に投与されるシステムを指し、必要に応じて存在する離型ライナーを除去した後に患者の皮膚に適用され、かつ活性剤含有層構造及び必要に応じて活性剤含有層構造の上部の上の追加の接着剤オーバーレイ中に治療的有効量の活性剤を含む、個々の投薬単位全体を指す。活性剤含有層構造は、離型ライナー（取り外し可能な保護層）上に配置され得、よって、ＴＴＳは、離型ライナーをさらに含み得る。本発明の意味の範囲内で、「ＴＴＳ」という用語は特に、例えば、イオントフォレシスまたはマイクロポレーションを介した活性物質送達を除く経皮送達を提供するシステムを指す。経皮治療システムは、経皮薬物送達システム（ＴＤＤＳ）または経皮送達システム（ＴＤＳ）と称され得る。

【００１９】

本発明の意味の範囲内で、「活性剤含有層構造」という用語は、治療的有効量の活性剤を含有する層構造を指し、裏地層、少なくとも１つの活性剤含有層及び皮膚接触層を含む。好ましくは、活性剤含有層構造は、活性剤含有自己接着性層構造である。

【００２０】

本発明の意味の範囲内で、「治療的有効量」という用語は、ＴＴＳによって患者に投与された場合に、例としては、疼痛の治療などの治療を提供するのに十分なＴＴＳ中の活性剤の量を指す。ＴＴＳは通常、皮膚及び全身循環に実際に提供されるよりも多くの活性物質をシステム内に含有する。この過剰量の活性剤は通常、ＴＴＳから皮膚へ、及び所望の場合は、全身循環への送達に十分な駆動力を提供するために必要である。

【００２１】

本発明の意味の範囲内で、「活性物質」、「活性剤」などの用語（例えば、例示的には、「ブプレノルフィン」という用語）は、任意の薬学的に許容可能な化学的及びモルフォロジー的形態及び物理的状態の活性剤を指す。これらの形態には、限定されないが、その

遊離塩基／遊離酸形態の活性剤、プロトン化または部分的にプロトン化された形態の活性剤、それらの塩、及び特に無機または有機の酸／塩基の添加によって形成される酸／塩基の付加塩、例えば、塩酸塩、マレイン酸塩、溶媒和物、水和物、クラスレート、錯体など、ならびにミクロン化、結晶性及び／または非晶質であり得る粒子の形態の活性剤、及び前述の形態の任意の混合物が挙げられる。活性剤は、溶媒などの媒体に含有されている場合、溶解もしくは分散され得るか、または部分的に溶解され、部分的に分散され得る。

【００２２】

活性剤がＴＴＳの製造において特定の形態で使用されることが記述されている場合、これは、この形態の活性剤と、活性剤含有層構造の他の成分との間の相互作用、例えば、最終ＴＴＳにおける塩形成または錯体化を除外するものではない。これは、活性剤がその遊離塩基／酸形態で含まれる場合であっても、それはプロトン化もしくは部分的にプロトン化されるか／または脱プロトン化もしくは部分的に脱プロトン化された形態、または酸付加塩の形態で最終ＴＴＳ中に存在し得、またはそれが塩の形態で含まれる場合、その一部は、最終ＴＴＳ中に遊離塩基として存在し得る。別段示されない限り、特に層構造中の活性剤の量は、ＴＴＳの製造中にＴＴＳに含まれる活性剤の量に関する。例えば、ブプレノルフィンの量は、遊離塩基の形態のブプレノルフィンに基づいて計算される。例えば、ａ）０．１ｍｍｏｌ（４６．７６ｍｇに等しい）のブプレノルフィン塩基またはｂ）０．１ｍｍｏｌ（５０．４１ｍｇに等しい）のブプレノルフィン塩酸塩が、製造中にＴＴＳに含まれる場合、層構造中のブプレノルフィンの量は、本発明の意味の範囲内で、いずれの場合でも４６．７６ｍｇ、すなわち、０．１ｍｍｏｌである。

【００２３】

ＴＴＳの製造中にＴＴＳに含まれる活性剤出発物質は、粒子の形であってもよいし、及び／または溶解されていてもよい。活性剤は、例えば、粒子の形態で活性剤含有層構造中に存在してもよいし、及び／または溶解されていてもよい。

【００２４】

本発明の意味の範囲内で、「粒子」という用語は、個々の粒子を含む固体の粒子状の材料であって、その寸法がその材料と比較して無視できるものを指す。特に、粒子は、非晶質及び結晶性材料を含む、プラスチック／変形可能な固体を含む固体である。

【００２５】

本発明の意味の範囲内で、「分散堆積物」に関して使用される「堆積物」という用語は、二相性マトリックス層内の区別可能な、例えば、視覚的に区別可能な領域を指す。そのような堆積物は、例えば、液滴及び球体である。本発明の意味の範囲内で、液滴という用語は好ましくは、二相性コーティング組成物中の堆積物に使用され、球体という用語は好ましくは、二相性マトリックス層中の堆積物に使用される。堆積物は、顕微鏡の使用によって識別され得る。堆積物のサイズは、必要とされる検出限界に応じて、１０～４００倍のエンハンスメントファクターで二相性マトリックス層の写真を異なる位置で撮影することによって光学顕微鏡測定によって（例えば、カメラを含むＬｅｉｃａ　ＭＺ１６、例えば、Ｌｅｉｃａ　ＤＳＣ３２０によって）決定され得る。画像分析ソフトウェアを使用することによって、堆積物のサイズが決定され得る。

【００２６】

本発明の意味の範囲内で、堆積物のサイズは、二相性マトリックス層の顕微鏡写真を使用して測定される堆積物の直径を指す。

【００２７】

活性剤送達のためのＴＴＳには、２つの主要な種類、すなわち、マトリックス型ＴＴＳ及びリザーバ型ＴＴＳがある。マトリックス型ＴＴＳにおける活性剤の放出は主に、活性剤自体を含むマトリックスによって制御される。これに対して、リザーバ型ＴＴＳは典型的には、活性剤の放出を制御する速度制御膜を必要とする。原理的には、マトリックス型ＴＴＳも速度制御膜を含有し得る。しかしながら、マトリックス型ＴＴＳは、リザーバ型ＴＴＳと比較して、通常、速度決定膜が不要であり、膜の破断による用量ダンピングが起こり得ない点で有利である。要約すると、マトリックス型経皮治療システム（ＴＴＳ）は

、製造の複雑さが少なく、患者による使用が容易で便利である。

【００２８】

本発明の意味の範囲内で、「マトリックス型ＴＴＳ」は、活性物質が高分子担体、すなわち、マトリックス内に均質に溶解及び／または分散したシステムまたは構造であって、活性剤及び必要に応じて残存する成分と共にマトリックス層を形成するものを指す。そのようなシステムでは、マトリックス層は、ＴＴＳからの活性剤の放出を制御する。好ましくは、マトリックス層は、他の層間の封止が必要とされないように、自己支持性となるのに十分な凝集性を有する。したがって、活性剤含有層は、本発明の一実施形態では、活性剤がポリマーマトリックス内に均質に分布した活性剤含有マトリックス層であり得る。所定の実施形態では、活性剤含有マトリックス層は、一緒に積層され得る２つの活性剤含有マトリックス層を含み得る。マトリックス型ＴＴＳは特に、活性物質が感圧接着剤マトリックス内に均質に溶解及び／または分散したシステムを指す「接着剤中薬物」型ＴＴＳの形態であり得る。これに関連して、活性剤含有マトリックス層はまた、活性剤含有感圧接着剤層または活性剤含有感圧接着剤マトリックス層と称され得る。高分子ゲル、例えば、ヒドロゲル内に溶解及び／または分散した活性剤を含むＴＴＳもまた、本発明に従ってマトリックス型のものであるとみなされる。

【００２９】

液体活性剤含有リザーバを有するＴＴＳは、「リザーバ型ＴＴＳ」という用語で称される。そのようなシステムでは、活性剤の放出は好ましくは、速度制御膜によって制御される。特に、リザーバは、裏地層と速度制御膜との間に封止される。したがって、活性剤含有層は、一実施形態では、好ましくは活性剤を含む液体リザーバを含む活性剤含有リザーバ層であり得る。さらに、リザーバ型ＴＴＳは、皮膚接触層を追加的に含み、リザーバ層及び皮膚接触層は、速度制御膜によって分離され得る。リザーバ層において、活性剤は好ましくは、エタノールもしくは水などの溶媒またはシリコーン油に溶解されている。皮膚接触層は典型的には、接着特性を有する。

【００３０】

リザーバ型ＴＴＳは、本発明の意味の範囲内でマトリックス型のものとして理解されるべきではない。しかしながら、薬物輸送及び薬物送達のコンセプトにおいて均質な単相マトリックス型ＴＴＳ及びリザーバ型ＴＴＳとは異なるマトリックス型ＴＴＳ及びリザーバ型ＴＴＳの混合形態であると当該技術分野で考えられているマイクロリザーバＴＴＳ（ポリマー外相中に分散した活性物質含有内相の堆積物（例えば、球体、液滴）を有する二相系）は、本発明の意味の範囲内でマトリックス型であると考えられる。マイクロリザーバ液滴のサイズは、上述したように光学顕微鏡測定によって決定され得る。いかなる理論にも縛られることを望まないが、堆積物のサイズ及びサイズ分布は、ＴＴＳからの活性剤の送達に影響を及ぼすと考えられる。大きな堆積物は、活性剤を過度に迅速に放出し、投薬期間の初期における望ましくない高い活性剤の送達及びより長い投薬期間のためのシステムの不具合を提供する。

【００３１】

本発明の意味の範囲内で、「活性剤含有層」という用語は、活性剤及び少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有し、かつ放出領域を提供する層を指す。その用語は、活性剤含有マトリックス層及び活性剤含有リザーバ層を包含する。活性剤含有層が活性剤含有マトリックス層である場合、上記層は、マトリックス型ＴＴＳ内に存在する。また、接着剤オーバーレイが提供され得る。追加の皮膚接触層は典型的には、活性剤を含まないように製造される。しかしながら、濃度勾配のため、活性剤は、平衡に達するまで、時間の経過とともにマトリックス層から追加の皮膚接触層へと移動する。追加の皮膚接触層は、活性剤含有マトリックス層上に存在していてもよく、または膜、好ましくは速度制御膜によって活性剤含有マトリックス層から分離していてもよい。活性剤含有層が活性剤含有リザーバ層である場合、上記層は、リザーバ型ＴＴＳ内に存在し、その層は、液体リザーバ中に活性剤を含む。接着特性を提供するために、追加の皮膚接触層が存在する。好ましくは、速度制御膜は、リザーバ層を追加の皮膚接触層から分離する。追加

の皮膚接触層は、活性剤を含まないようにまたは活性剤を含有するように製造され得る。追加の皮膚接触層が活性剤を含まない場合、活性剤は、濃度勾配のため、平衡に達するまで、時間の経過とともにリザーバ層から皮膚接触層へ移動する。また、接着剤オーバーレイが提供され得る。

【００３２】

本明細書で使用される場合、活性剤含有層は好ましくは、活性剤含有マトリックス層であり、それは最終固化層と称される。好ましくは、活性剤含有マトリックス層は、本明細書に記載されているような溶媒含有コーティング組成物をコーティングし、乾燥させた後に得られる。代替的に、活性剤含有マトリックス層は、溶融コーティング及び冷却の後に得られる。活性剤含有マトリックス層はまた、所望の領域重量を提供するために、同じ組成物の２つ以上のそのような固化層（例えば、乾燥または冷却層）を積層することによって製造され得る。マトリックス層は、自己接着性（感圧接着剤マトリックス層の形態）であり得る。好ましくは、マトリックス層は、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーをベースとした感圧接着剤マトリックス層である。

【００３３】

本発明の意味の範囲内で、「感圧接着剤」（「ＰＳＡ」とも略される）という用語は、特に指圧で接着し、永久的に粘着性であり、強い保持力を発揮し、残留物を残すことなく滑らかな表面から除去可能であるべき材料を指す。感圧接着剤層は、皮膚と接触している場合、「自己接着性」であり、すなわち、典型的には皮膚への固定のためのさらなる補助が必要とされないように皮膚への接着性を提供する。「自己接着性」層構造は、感圧接着剤マトリックス層の形態で提供され得る皮膚接触用の感圧接着剤層を含む。接着性を高めるために、接着剤オーバーレイが、依然として採用され得る。感圧接着剤の感圧接着特性は、使用されるポリマーまたはポリマー組成物に依存する。

【００３４】

本発明の意味の範囲内で、「シリコーンアクリルハイブリッドポリマー」という用語は、シリコーン亜種及びアクリレート亜種の繰り返し単位を含む重合生成物を指す。よって、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーン相及びアクリル相を含む。「シリコーンアクリルハイブリッド」という用語は、シリコーンベースの亜種及びアクリレートベースの亜種の単純な混和物を超えるものを示すことが意図されている。代わりに、その用語は、一緒に重合されたシリコーンベースの亜種及びアクリレートベースの亜種を含む重合ハイブリッド種を示す。本発明で使用されるハイブリッドポリマーの文脈において、アクリレート及びアクリルという用語が一般に互換的に使用されるので、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーはまた、「シリコーンアクリレートハイブリッドポリマー」と称され得る。

【００３５】

本発明の意味の範囲内で、「シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤」という用語は、感圧接着剤の形態のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを指す。シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、例えば、ＥＰ２５９９８４７及びＷＯ２０１６／１３０４０８に記載されている。シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤の例には、Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇによってｎ－ヘプタンまたは酢酸エチル中で製造及び供給されるＰＳＡシリーズ７－６１００及び７－６３００（７－６１０Ｘ及び７－６３０Ｘ；Ｘ＝１　ｎ－ヘプタンベース／Ｘ＝２　酢酸エチルベース）が含まれる。シリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡが供給される溶媒に応じて、シリコーンまたはアクリルの連続的な外部相及び対応する不連続的な内部相を提供するシリコーン相及びアクリル相の配置が異なることが判明した。シリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡがｎ－ヘプタン中で供給される場合、組成物は、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有する。シリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡ組成物が酢酸エチル中で供給される場合、組成物は、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する。

【００３６】

本発明の意味の範囲内で、「非ハイブリッドポリマー」という用語は、ハイブリッド種

を含まないポリマーと同義で使用される。好ましくは、非ハイブリッドポリマーは、感圧接着剤（例えば、シリコーンまたはアクリレートベースの感圧接着剤）である。

【００３７】

本発明の意味の範囲内で、「アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物」という用語は、シリコーン樹脂、シリコーンポリマー、及び前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤の縮合反応生成物を含む。アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物は、アクリレート官能基のみ、メタクリレート官能基のみ、またはアクリレート官能基及びメタクリレート官能基の両方を含み得ることを理解されたい。

【００３８】

本明細書で使用される場合、活性剤含有マトリックス層は、少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーに溶解または分散した活性剤を含有するか、または少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーに堆積物（特に液滴）の形態で分散した活性剤－溶媒混合物を形成するために溶媒に溶解した活性剤を含有する層である。好ましくは、少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である。本発明の意味の範囲内で、「感圧接着剤層」及び「感圧接着剤マトリックス層」という用語は、フィルム上にコーティングし、溶媒を蒸発させた後、溶媒含有接着剤コーティング組成物から得られる感圧接着剤層を指す。

【００３９】

本発明の意味の範囲内で、「皮膚接触層」という用語は、投与中に患者の皮膚と直接接触する活性剤含有層構造に含まれる層を指す。本発明による活性剤含有層構造の他の層（例えば、活性剤含有層）は、皮膚に接触せず、必ずしも自己接着特性を有さない。皮膚接触層は、十分なタック（粘着性）を提供するために、好ましくは感圧接着剤マトリックス層である。必要に応じて、ＴＴＳに接着剤オーバーレイが追加で存在する場合がある。上記で概説するとおり、活性剤含有層は、好ましくはまた、感圧接着剤マトリックス層でもある。追加の皮膚接触層及び活性剤含有層のサイズは通常、同延であり、放出領域に相当する。しかしながら、追加の皮膚接触層の領域はまた、活性剤含有層の領域よりも大きい場合がある。そのような場合、放出領域は、依然として、活性剤含有層の領域を指す。

【００４０】

本発明の意味の範囲内で、「領域重量」という用語は、ｇ／ｍ^{2}で提供される特定の層、例えば、マトリックス層の乾燥重量を指す。面積あたり重量値は、製造上の変動のため、±１０％、好ましくは±７．５％の許容誤差の対象である。

【００４１】

別段示されない場合、「％」は重量％を指す。

【００４２】

本発明の意味の範囲内で、「ポリマー」という用語は、１種以上のモノマーを重合することによって得られるいわゆる繰り返し単位からなる任意の物質を指し、１種類のモノマーからなるホモポリマー及び２種類以上のモノマーからなるコポリマーを含む。ポリマーは、線状ポリマー、星型ポリマー、櫛状ポリマー、ブラシ型ポリマーなどの任意の構造であって、コポリマーの場合には任意のモノマー配列、例えば、交互、統計的、ブロックコポリマー、またはグラフトポリマーのものであり得る。最小分子量は、ポリマーの種類に応じて変化し、当業者に知られている。ポリマーは、例えば、２０００ダルトンを超え、好ましくは５０００ダルトンを超え、より好ましくは１０，０００ダルトンを超える分子量を有し得る。これに対応して、２０００ダルトン未満、好ましくは５０００ダルトン未満、またはより好ましくは１０，０００ダルトン未満の分子量を有する化合物は通常、オリゴマーと称される。

【００４３】

本発明の意味の範囲内で、「架橋剤」という用語は、ポリマー内に含有されている官能基を架橋することができる物質を指す。

【００４４】

本発明の意味の範囲内で、「接着剤オーバーレイ」という用語は、活性剤を含まず、活性剤含有構造よりも面積が大きく、かつ皮膚に接着する追加の領域を提供するが、活性剤の放出領域を提供しない自己接着性層構造を指す。それにより、ＴＴＳの全体的な接着特性が向上する。接着剤オーバーレイは、閉鎖性または非閉鎖性の特性を提供し得る裏地層及び接着剤層を含む。好ましくは、接着剤オーバーレイの裏地層は、非閉鎖特性を提供する。

【００４５】

本発明の意味の範囲内で、「裏地層」という用語は、活性剤含有層を支持するか、または接着剤オーバーレイの裏地を形成する層を指す。ＴＴＳ中の少なくとも１つの裏地層、及び通常は活性剤含有層の裏地層は、保存及び投与の期間中、層に含有されている活性剤に対して実質的に不透過性であり、よって、規制要件に従って活性損失または交差汚染を防止する。好ましくは、裏地層はまた、水及び水蒸気に対して実質的に不透過性であることを意味する閉鎖性である。裏地層のための好適な材料には、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）、ポリエチレン（ＰＥ）、エチレン酢酸ビニル－コポリマー（ＥＶＡ）、ポリウレタン、及びそれらの混合物が含まれる。よって、好適な裏地層は、例えば、ＰＥＴ積層体、ＥＶＡ－ＰＥＴ積層体及びＰＥ－ＰＥＴ積層体である。織布または不織布の裏地層も好適である。

【００４６】

本発明によるＴＴＳは、インビトロの皮膚透過試験で測定されるような所定のパラメータを特徴とし得る。

【００４７】

別段示されない場合、インビトロの透過試験は、８００μｍの厚さ及び無傷の表皮を有するデルマトーム化分層ヒト皮膚を用いて、受容体媒体としてリン酸緩衝液ｐＨ５．５（０．１％アジ化生理食塩水を有する３２℃）を用いて実施される。受容体媒体に透過した活性物質の量は、サンプル体積を取得することによってＵＶ光度検出器を用いて有効なＨＰＬＣ法を使用して規則的間隔で決定される。受容体媒体は、サンプル体積を取得する場合に新鮮な媒体で完全にまたは部分的に置き換えられ、透過した活性物質の測定量は、最後の２つのサンプリングポイント間に透過した量に関し、それまでに透過した総量に関するものではない。

【００４８】

よって、本発明の意味の範囲内で、「透過量」というパラメータは、μｇ／ｃｍ^{2}で提供され、所定の経過時間でのサンプル間隔において透過した活性物質の量に関する。例えば、受容体媒体に透過した活性物質の量が、例えば、０、８、２４、３２、４８及び７２時間目で測定された上述されるインビトロの透過試験において、活性物質の「透過量」は、例えば、３２時間目から４８時間目のサンプル間隔について提供され得、４８時間目における測定結果に対応し、この場合、受容体媒体は、３２時間目で完全に交換されている。

【００４９】

透過量はまた、所定の時点で透過した活性物質の累積量に相当する「累積透過量」として提供され得る。例えば、受容体媒体に透過した活性物質の量が、例えば、０、８、２４、３２、４８及び７２時間目で測定された上述されるインビトロの透過試験において、４８時間目における活性物質の「累積透過量」は、０時間目から８時間目、８時間目から２４時間目、２４時間目から３２時間目、及び３２時間目から４８時間目の透過量の合計に相当する。

【００５０】

本発明の意味の範囲内で、所定の経過時間における所定のサンプル間隔の「皮膚透過速度」というパラメータは、μｇ／ｃｍ^2－ｈｒで提供され、μｇ／ｃｍ^{2}で上述されるインビトロの透過試験によって測定される前記サンプル間隔における透過量を前記サンプル間隔の時間で除算することにより計算される。例えば、受容体媒体に透過した活性物質の量が、例えば、０、８、２４、３２、４８及び７２時間目で測定された上述されるインビ

トロの透過試験における皮膚透過速度では、４８時間目における「皮膚透過速度」は、３２時間目から４８時間目のサンプル間隔における透過量を１６時間で除算したものとして計算される。

【００５１】

「累積皮膚透過速度」は、累積透過量を経過時間で除算することによってそれぞれの累積透過量から計算され得る。例えば、受容体媒体に透過した活性物質の量が、例えば、０、８、２４、３２、４８及び７２時間目で測定された上述されるインビトロ透過試験において、４８時間目における「累積皮膚透過速度」は、４８時間目における累積透過量（上記参照）を４８時間で除算したものとして計算される。

【００５２】

本発明の意味の範囲内で、「放出性能」という用語は、「透過量」、「累積透過量」、「皮膚透過速度」及び「累積皮膚透過速度」などの１ｃｍ^{2}当たりの活性剤の放出を表すパラメータを指す。

【００５３】

本発明の意味の範囲内で、「活性剤利用率」という用語は、所定の経過時間後、例えば、１６８時間後の累積透過量を活性剤の初期装填で除算したものを指す。

【００５４】

本発明の意味の範囲内で、「透過量」及び「皮膚透過速度」（ならびに「累積透過量」及び「累積皮膚透過速度」）という上記パラメータは、少なくとも３回のインビトロ透過試験実験から計算された平均値を指す。別段示さない場合、これらの平均値の標準偏差（ＳＤ）は、式：

【数１】

$$SD = \sqrt{\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left(x_i - \bar{x}\right)^2}$$

（式中、ｎは、サンプルサイズであり、

【数２】

$$\left\{x_1, x_2, \cdots x_n\right\}$$

は、観察された値であり、

【数３】

$$\bar{x}$$

は、観察された値の平均値である）を使用して計算される、補正されたサンプル標準偏差を指す。

【００５５】

本発明の意味の範囲内で、「長期間」という用語は、少なくとも２４時間（１日）、少なくともしくは約３２時間、少なくともしくは約４８時間、少なくともしくは約７２時間（３日）、少なくともしくは約８４時間（３．５日）、少なくともしくは約９６時間（４日）、少なくともしくは約１２０時間（５日）、少なくともしくは約１４４時間（６日）、または少なくともしくは約１６８時間（７日）という期間を指す。

【００５６】

本発明の意味の範囲内で、「室温」という用語は、実験が行われる実験室内で屋内で見られる変更していない温度を指し、通常、１５～３５℃、好ましくは約１８～２５℃の範囲内にある。

【００５７】

本発明の意味の範囲内で、「患者」という用語は、治療の必要性を示唆する特定の１つ

のまたは複数の症状の臨床兆候を呈した対象、病態に対して防止的または予防的に治療される対象、または治療すべき病態の診断を受けた対象を指す。

【００５８】

本発明の意味の範囲内で、「コーティング組成物」という用語は、乾燥してマトリックス層を形成するために裏地層または離型ライナー上にコーティングされ得る、溶媒中のマトリックス層の全ての成分を含む組成物を指す。

【００５９】

本発明の意味の範囲内で、「感圧接着剤組成物」という用語は、少なくとも溶媒（例えば、
ｎ－ヘプタンまたは酢酸エチル）と混合した感圧接着剤を指す。

【００６０】

本発明の意味の範囲内で、「溶解する」という用語は、裸眼で見えるような透明でいかなる粒子も含有しない溶液を得るプロセスを指す。

【００６１】

本発明の意味の範囲内で、「溶媒」という用語は、好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ヘキサン、ｎ－ヘプタン、トルエン及びそれらの混合物などの揮発性有機液体である任意の液体物質を指す。

【図面の簡単な説明】

【００６２】

【図１ａ】１６８時間の時間間隔にわたる比較例１及び２の皮膚透過速度を示している。

【図１ｂ】１６８時間の時間間隔にわたる比較例１及び２の累積透過量を示している。

【図２ａ】１６８時間の時間間隔にわたる実施例１ａ及び１ｂならびに比較例１及び２の皮膚透過速度を示している。

【図２ｂ】１６８時間の時間間隔にわたる実施例１ａ及び１ｂならびに比較例１及び２の累積透過量を示している。

【図２ｃ】比較例１と比較した、実施例１ａ及び１ｂ、ならびに比較例２のタック、活性剤の累積透過量及び活性剤利用率の測定結果を示している。

【発明を実施するための形態】

【００６３】

ＴＴＳ構造

本発明は、活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【００６４】

本発明による活性剤含有層構造は、Ａ）裏地層、Ｂ）活性剤含有層、及びＣ）皮膚接触層を含む。活性剤含有層構造は好ましくは、活性剤含有自己接着性層構造である。本発明による活性剤含有層は、ａ）治療有効量の活性剤及びｂ）少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む。

【００６５】

よって、第１の態様では、本発明は、活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムであって、
この活性剤含有層構造が、
Ａ）裏地層と、
Ｂ）活性剤含有層であって、
ａ）治療的有効量の前記活性剤と、
ｂ）少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーと、を含む、活性剤含有層と、
Ｃ）皮膚接触層と、を含む経皮治療システムに関する。

【００６６】

本発明の好ましい実施形態では、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である。本発明によるシリコーンアクリルハイブリ

ッドポリマーに関するさらなる詳細は、以下にさらに提供される。

【００６７】

裏地層は特に、実質的に活性剤不透過性である。

【００６８】

活性剤含有層は、裏地層と活性剤含有層との間にさらなる層が存在しないように裏地層に直接付着されてもよい。

【００６９】

本発明の一実施形態では、活性剤含有層と皮膚接触層との間に少なくとも１つの追加の層があり得る。しかしながら、皮膚接触層は、活性剤含有層に付着されていることが好ましい。

【００７０】

本発明によるＴＴＳは、マトリックス型ＴＴＳまたはリザーバ型ＴＴＳであり得、好ましくはマトリックス型ＴＴＳである。

【００７１】

本発明による活性剤含有層構造は通常、取り外し可能な保護層（離型ライナー）上に配置され、それは患者の皮膚の表面への適用の直前に除去される。よって、ＴＴＳは、離型ライナーをさらに含み得る。このように保護されたＴＴＳは通常、ブリスターパックまたはシーム封止パウチ内に保存される。包装は、子供にとって安全であり得るか、及び／または高齢者に優しいものであり得る。

【００７２】

本発明の所定の実施形態によれば、ＴＴＳは、接着剤オーバーレイをさらに含み得る。この接着剤オーバーレイは特に、活性剤含有構造よりも領域が大きく、経皮治療システム全体の接着特性を向上させるためにそれに付着される。接着剤オーバーレイは、裏地層及び接着剤層を含む。この接着剤オーバーレイは、皮膚に接着する追加の領域を提供するが、活性剤の放出領域に対しては追加しない。この接着剤オーバーレイは、シリコーンアクリルハイブリッドポリマー、アクリルポリマー、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンコポリマー、及びそれらの混合物からなる群より選択される自己接着性ポリマーまたは自己接着性ポリマー混合物を含み、これらは、活性剤含有層構造に含まれる任意のポリマーまたはポリマー混合物と同一であっても、または異なってもよい。一実施形態では、ＴＴＳは、活性剤含有層構造の上部の上に接着剤オーバーレイを含まない。

【００７３】

本発明の所定の実施形態では、活性剤含有層構造は、好ましくは反転プローブ機を使用する接着剤の感圧タックのための標準的試験法（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認）に従って決定して、０．６Ｎ～８．０Ｎ、好ましくは０．８Ｎを超え８．０Ｎ以下、または０．９Ｎ～８．０Ｎ、または０．９Ｎを超え８．０Ｎ以下、または１．２Ｎ～６．０Ｎ、または１．２Ｎを超え６．０Ｎ以下のタックを提供し、経皮治療システムのサンプルは、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化された。

【００７４】

本発明の所定の実施形態では、活性剤含有層構造は、好ましくはアルミニウム試験プレート及び９０°の引張角度を用いる引張強度試験機を使用して決定して、約２Ｎ／２５ｍｍ～約１６Ｎ／２５ｍｍ、好ましくは約３．５Ｎ／２５ｍｍ～約１５Ｎ／２５ｍｍ、より好ましくは約４Ｎ／２５ｍｍ～約１５Ｎ／２５ｍｍ、特に好ましくは約７Ｎ／２５ｍｍ～約１２Ｎ／２５ｍｍの接着力を提供し、経皮治療システムのサンプルは、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化され、２５ｍｍの固定幅を有する断片に切断される。

【００７５】

本発明の所定の実施形態では、経皮治療システムは、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマー、好ましくは、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－ス

チレンブロックコポリマー、またはアクリレートをベースとする少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーをさらに含む。少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、活性剤含有層、皮膚接触層、または活性剤含有層及び皮膚接触層の両方に含まれていてもよい。好ましい実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、皮膚接触層に含まれる。特に好ましい実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、好ましくは、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、またはアクリレートをベースとする、より好ましくはポリシロキサンまたはアクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である。本発明による非ハイブリッドポリマーに関するさらなる詳細は、以下にさらに提供される。

【００７６】

１つの特定の実施形態では、本発明は、活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムであって、

活性剤含有層構造が、

Ａ）裏地層と、

Ｂ）活性剤含有マトリックス層であって、

ａ）活性剤含有マトリックス層を基準として５～３５重量％の量の活性剤、及び

ｂ）活性剤含有マトリックス層に基づいて約２０％～約９５重量％の量のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーであって、４０：６０～６０：４０というシリコーン対アクリレートの重量比を有するシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である、シリコーンアクリルハイブリッドポリマー、

を含む、活性剤含有マトリックス層と、

Ｃ）ポリシロキサンまたはアクリレートに基づく非ハイブリッド感圧接着剤を、皮膚接触層に基づいて約５０重量％～約１００重量％の量で含む活性剤含有マトリックス層上の皮膚接触層と、を含む、経皮治療システムに関する。

【００７７】

活性剤含有層

上でより詳細に概説したように、本発明によるＴＴＳの活性剤含有層構造は、裏地層、活性剤含有層、及び皮膚接触層を含む。この活性剤含有層は、治療的有効量の活性剤及び少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む。

【００７８】

この活性剤含有層は、活性剤含有マトリックス層であっても、または活性剤含有リザーバ層であってもよい。この活性剤含有層は、活性剤含有マトリックス層であることが好ましい。

【００７９】

一実施形態では、活性剤含有層は、自己接着性活性剤含有層であり、より好ましくは自己接着性活性剤含有マトリックス層である。

【００８０】

所定の実施形態では、活性剤含有層は、治療有効量の活性剤及び少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む、活性剤含有コーティング組成物をコーティング及び乾燥することによって得ることができる。

【００８１】

所定の実施形態では、活性剤含有層中のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有する。所定の他の実施形態では、活性剤含有層中のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する。

【００８２】

所定の実施形態では、活性剤含有層は、この活性剤含有層を基準として、約２０重量％～約９８重量％、約３０重量％～約９５重量％、または約５０重量％～約９５重量％の量でシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有する。

【００８３】

所定の実施形態では、活性剤含有層は、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を有する。所定の他の実施形態では、活性剤含有層は、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を有する。

【００８４】

所定の好ましい実施形態では、活性剤含有層は、この活性剤含有層を基準として、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを、約５０重量％～約９５重量％の量で含み、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、４０：６０～６０：４０というシリコーン対アクリレートの重量比を有するシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤であり、かつここでこのアクリレートを形成するエチレン性不飽和モノマーは、２－エチルヘキシルアクリレート及びメチルアクリレートを、４０：６０～７０：３０の比で、好ましくは６５：３５～５５：４５、または５５：４５～４５：５０の比で含む。

【００８５】

さらに別の好ましい実施形態では、活性剤含有層は、治療的有効量の活性剤を含む内相を有し、かつ少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む外相を有する活性剤含有二相性マトリックス層であり、この内相は、外相中に分散堆積物を形成する。二相性マトリックス層中の内相の含有量は、好ましくは、二相性マトリックス層の体積を基準として、５～４０体積％である。分散堆積物は好ましくは、約１μｍ～約８０μｍ、より好ましくは約５μｍ～約６５μｍの最大球体サイズを有する。

【００８６】

所定の実施形態では、活性剤含有層が二相性マトリックス層である場合、この活性剤は、二相性マトリックス層の外相のポリマー内に大部分は溶解されないが、相のポリマー内に組み込まれているマイクロリザーバを形成する内相内に溶解される。

【００８７】

所定の実施形態では、活性剤は、活性剤含有層を基準として、２重量％～４０重量％、好ましくは３重量％～４０重量％、より好ましくは５重量％～３５重量％の量で含有されている。

【００８８】

所定の実施形態によれば、活性剤含有層は、１０～１８０ｇ／ｍ^2、２０～１６０ｇ／ｍ^2、６０～１６０ｇ／ｍ^2、３０～１４０ｇ／ｍ^2、４０～１４０ｇ／ｍ^2、または８０ｇ／ｍ^{2}を超え１４０ｇ／ｍ^{2}以下の領域重量を有する。

【００８９】

所定の実施形態では、活性剤含有層は、カルボン酸を、好ましくは治療的有効量の活性剤がその中に可溶化されるのに十分な量でさらに含む。一実施形態では、治療的有効量の活性剤は、カルボン酸に溶解している。

【００９０】

所定の実施形態では、カルボン酸は、活性剤含有層を基準として、２重量％～２０重量％、好ましくは４重量％～１５重量％、より好ましくは５重量％～１２重量％の量で含有されている。

【００９１】

所定の実施形態では、活性剤含有層は、治療的有効量の活性剤及びカルボン酸を含む内相を有し、かつ少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む外相を有する活性剤含有二相性マトリックス層であり、この内相は、外相中に分散堆積物を形成する。

【００９２】

一実施形態では、活性剤及びカルボン酸は、活性剤含有層を基準として、重量で異なる量で含有されている。しかし、活性剤及びカルボン酸はまた、カルボン酸及び活性剤が、例えば、約１：１の量比で含有されるように、活性剤含有層を基準として重量で同じ量で含有され得る。

【００９３】

カルボン酸は、活性剤含有層を基準として、活性剤よりも少ない重量による量で含有さ

れ得る。しかし、活性剤はまた、活性剤含有層を基準として、カルボン酸よりも少ない重量による量で含有され得る。好ましくは、カルボン酸及び活性剤は、０．３：１～５：１の量比で活性剤含有層に含有されている。

【００９４】

好適なカルボン酸は、C_3～C_{24}カルボン酸からなる群から選択され得る。所定の実施形態では、活性剤含有層に含有されているカルボン酸は、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸、及びそれらの混合物からなる群から選択され、特にカルボン酸は、レブリン酸である。所定の実施形態では、カルボン酸は、レブリン酸であり、レブリン酸及び活性剤は、０．３：１～５：１の量比で活性剤含有層に含有されている。

【００９５】

例えば、レブリン酸などのカルボン酸も同様に皮膚を介して吸収され得るので、ＴＴＳ中の量は、適用時間が経過するにつれて少なくなり得、活性剤の溶解度の低下につながり得る。結果として、枯渇による活性剤の熱力学的活性の低下は、その後、低下した薬物溶解度によって補われる。

【００９６】

所定の実施形態では、少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む活性剤含有層は、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーをさらに含む。これに関連して、少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー及び少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、０．１：１～５：１、好ましくは０．５：１～２：１の量比で活性剤含有層に含まれ得る。本発明による非ハイブリッドポリマーに関するさらなる詳細は、以下でさらに提供される。

【００９７】

所定の実施形態では、この活性剤含有層は、補助ポリマーをさらに含む。この補助ポリマーは、活性剤含有層を基準にして、約０．５重量％～約３０重量％の量で、好ましくは活性剤含有層を基準にして約２重量％～約２５重量％の量で含まれ得る。補助ポリマーは、好ましくは、アルキルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸エステルコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールコポリマー、及びそれらの混合物からなる群から選択される。一実施形態では、補助ポリマーは、ポリビニルピロリドンであり、好ましくは活性剤含有層を基準として約０．５重量％～約８重量％の量で含まれる。

【００９８】

本発明によるＴＴＳは、１つ以上の抗酸化剤をさらに含み得る。好適な抗酸化剤は、メタ亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、トコフェロール及びそのエステル、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソールまたはプロピルガレート、好ましくはメタ亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル及びトコフェロールである。抗酸化剤は、好ましくは活性剤含有層の約０．００１～約０．５％の量で活性剤含有層中に好都合に存在し得る。

【００９９】

本発明によるＴＴＳは、上記の成分に加えて、例えば、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、フィルム形成剤、可塑剤、安定化剤、軟化剤、スキンケア用物質、透過促進剤、ｐＨ調整剤、及び防腐剤の群から少なくとも１つの賦形剤または添加剤をさらに含み得る。一般に、本発明によれば、追加の賦形剤または添加剤は必要とされないことが好ましい。よって、ＴＴＳは、低い複雑さの組成を有する。所定の実施形態では、さらなる添加剤（例えば、粘着付与剤）は、ＴＴＳ中に存在しない。

【０１００】

皮膚接触層

上でより詳細に概説したように、本発明によるＴＴＳの活性剤含有層構造は、裏地層、活性剤含有層、及び皮膚接触層を含む。皮膚接触層は、好ましくは、活性剤含有層と接触

している。

【０１０１】

好ましい実施形態では、皮膚接触層は、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマー、好ましくは、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、またはアクリレートをベースとする少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーを含む。特に好ましい実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、好ましくは、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、またはアクリレートをベースとする、より好ましくはポリシロキサンまたはアクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である。本発明による非ハイブリッドポリマーに関するさらなる詳細は、以下にさらに提供される。

【０１０２】

所定の好ましい実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、皮膚接触層を基準として、約３０重量％～約１００重量％、好ましくは約５０重量％～約１００重量％、または約８０重量％～約１００重量％の量で皮膚接触層に含まれる。

【０１０３】

一実施形態では、皮膚接触層は、ポリシロキサンまたはアクリレートに基づく非ハイブリッド感圧接着剤を、この皮膚接触層に基づいて約５０重量％～約１００重量％の量で含む。ポリシロキサンまたはアクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤は、２５℃でのそれらの溶液粘度によって特徴付けられ得る。ポリシロキサンをベースとした非ハイブリッド感圧接着剤は、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、好ましくは、ｎ－ヘプタン中約６０％の固形分含有量で約２００ｍＰａｓ～約７００ｍＰａｓという溶液粘度を特徴とする。アクリレートベースの感圧接着剤は、好ましくは、例えば、スピンドル番号２７を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ ＳＳＡ粘度計を２０ＲＰＭで使用して測定して、好ましくは、酢酸エチル中約３９％の固形分含有量で約４０００ｍＰａｓ～約１２０００ｍＰａｓという溶液粘度を特徴とする。

【０１０４】

好ましい実施形態では、皮膚接触層は、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含まない。

【０１０５】

皮膚接触層は、活性剤を含んでもよい。好ましい実施形態では、この皮膚接触層は、活性剤を含まず、すなわち、活性剤を添加することなく調製される。

【０１０６】

皮膚接触層は、５～１２０ｇ／ｍ^{2}の領域重量を有し得る。皮膚接触層は、５～５０ｇ／ｍ^2、好ましくは１０～４０ｇ／ｍ^2、より好ましくは１０ｇ／ｍ^{2}を超え３０ｇ／ｍ２以下の領域重量を有することが好ましい。

【０１０７】

活性剤

本発明によるＴＴＳは、治療的有効量の活性剤を含む。

【０１０８】

システムに組み込まれる活性剤の量は、特定の活性剤、所望の治療効果、及びシステムが治療を提供する期間を含むがこれらに限定されない多くの要因に応じて変化する。治療的有効量は、約１ｍｇから約５０ｍｇまで変動し得る。

【０１０９】

本発明の所定の実施形態では、活性剤は、活性剤含有層を基準として、２重量％～４０重量％、好ましくは３重量％～４０重量％、より好ましくは５重量％～３５重量％の量で含有されている。

【０１１０】

所定の実施形態では、活性剤は、活性剤含有層を基準として、０．３ｍｇ／ｃｍ^2～３．０ｍｇ／ｃｍ^2、０．５ｍｇ／ｃｍ^{2}超～１．６ｍｇ／ｃｍ^{2}未満、０．６ｍｇ／ｃｍ

^{2}未満～１．８ｍｇ／ｃｍ^{2}未満、または０．６ｍｇ／ｃｍ^{2}超～１．２ｍｇ／ｃｍ^{2}未満の量で、活性剤含有層構造に含有されている。

【０１１１】

本発明によれば、活性剤は、上で定義された任意の形態でＴＴＳ中に存在し得る。したがって、所定の実施形態では、遊離塩基の形態で含まれてもよい。他の所定の実施形態では、活性物質は、薬学的に許容可能な化学的及びモルフォロジー的形態ならびに物理的状態、例えば、その薬学的に許容可能な塩の形態で含まれ得る。

【０１１２】

活性剤は、患者への経皮送達に適した任意の成分であってもよい。

【０１１３】

本発明による所定の実施形態では、活性剤は、全身治療に適した活性剤、すなわち、全身循環への投与のための活性剤である。適切な活性剤としては、限定するものではないが、ブプレノルフィンが挙げられる。本発明の所定の実施形態では、活性剤はブプレノルフィンではない。

【０１１４】

シリコーンアクリルハイブリッドポリマー

本発明によるＴＴＳは、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む。シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、一緒に重合されたシリコーンベースの亜種及びアクリレートベースの亜種を含む重合したハイブリッド種を含む。よって、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーン相及びアクリル相を含む。好ましくは、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である。

【０１１５】

シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は通常、ｎ－ヘプタン及び酢酸エチルのような溶媒中で供給され、使用される。感圧接着剤の固形分含有量は通常、３０％～８０％である。当業者は、固形分含有量が、好適な量の溶媒を添加することによって変更され得ることを認識している。

【０１１６】

好ましくは、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤中のシリコーンのアクリレートに対する重量比は、５：９５～９５：５、または２０：８０～８０：２０、より好ましくは４０：６０～６０：４０であり、最も好ましくはシリコーンのアクリレートに対する比は、約５０：５０である。５０：５０のシリコーンのアクリレートに対する重量比を有する好適なシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、例えば、Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇによって酢酸エチル中で供給される市販のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤７－６１０２、シリコーン／アクリレート比５０／５０、及び７－６３０２、シリコーン／アクリレート比５０／５０である。

【０１１７】

本発明による好ましいシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で、約４００ｃＰを超え、または約５００ｃＰ～約３，５００ｃＰ、特に約１，０００ｃＰ～約３，０００ｃＰ、より好ましくは約１，２００ｃＰ～約１，８００、または最も好ましくは約１，５００ｃＰ、または代替的により好ましくは約２，２００ｃＰ～約２，８００ｃＰ、または最も好ましくは約２，５００ｃＰの溶液粘度を特徴とする。

【０１１８】

これらのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤はまた、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約１．０ｅ９ポアズ未満、または約１．０ｅ５ポアズ～約９．０ｅ８ポアズ、またはより好ましくは約９．０ｅ５ポアズ～約１．０ｅ７ポアズ、または最も好ましくは約４．０ｅ６ポアズ、または代替的により好ましくは約２．０ｅ６ポアズ～約９．０ｅ７ポアズ、または最も好ましくは約１．０ｅ７ポ

アズの複素粘度を特徴とし得る。

【０１１９】

本発明の一実施形態では、活性剤含有層は、以下のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーの群：

－好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約１，２００ｃＰ～約１，８００ｃＰの溶液粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤、及び

－好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約２，２００ｃＰ～約２，８００ｃＰの溶液粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤、のうちの少なくとも２つから選択される少なくとも２つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む。

【０１２０】

本発明の別の実施形態では、活性剤含有層は、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーの群：

－好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約９．０ｅ５ポアズ～約７．０ｅ６ポアズの複素粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤、及び

－好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約８．０ｅ６ポアズ～約９．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤、のうちの少なくとも２つから選択される少なくとも２つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む。

【０１２１】

Ｒｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用してレオロジー挙動を測定するためのサンプルを調製するために、２～３グラムの接着剤溶液をＳＣＯＴＣＨ－ＰＡＫ１０２２フッ素ポリマー離型ライナー上に注ぎ、周囲条件下で６０分間静置させ得る。接着剤の本質的に無溶媒のフィルムを達成するために、それらは、オーブン内に１１０℃＋／１０℃で６０分間放置され得る。オーブンから取り出した後、室温に平衡化させる。フィルムは、離型ライナーから取り外され、折り返されて、正方形を形成し得る。気泡を除去するために、フィルムは、Ｃａｒｖｅｒプレスを使用して圧縮され得る。次いでサンプルは、プレート間に装填され得、３０℃で１．５＋／－０．１ｍｍに圧縮される。過剰の接着剤はトリミングされ、最終的な隙間が記録される。０．０１～１００ｒａｄ／ｓの周波数掃引は、次の設定：温度＝３０℃；歪み＝０．５～１％で実施され得、データは３点／ディケードで収集した。

【０１２２】

市販されている好適なシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤には、Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇによってｎ－ヘプタンまたは酢酸エチル中で製造され、供給されるＰＳＡシリーズ７－６１００及び７－６３００（７－６１０Ｘ及び７－６３０Ｘ；Ｘ＝１　ｎ－ヘプタンベース／Ｘ＝２　酢酸エチルベース）が含まれる。例えば、５０／５０のシリコーン／アクリレート比を有する７－６１０２シリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡは、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で２，５００ｃＰの溶液粘度及び３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで１．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とする。５０／５０のシリコーン／アクリレート比を有する７－６３０２シリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡは、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で１，５００ｃＰの溶液粘度及び３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで４．０ｅ６ポアズの複素粘度を有する。

【０１２３】

シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が供給される溶媒に応じて、シリコーンま

たはアクリルの連続的な外部相及び対応する不連続的な内部相を提供するシリコーン相及びアクリル相の配置が異なる。シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤がｎ－ヘプタン中で提供される場合、組成物は、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有する。シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が酢酸エチル中で提供される場合、組成物は、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する。シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が提供される溶媒を蒸発させた後、得られる感圧接着剤フィルムまたは層の相配置は、溶媒含有接着剤コーティング組成物の相配置に対応する。例えば、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤組成物中の相配置の反転を誘発し得る物質が存在しない場合、ｎ－ヘプタン中のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤から調製された感圧接着剤層は、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を提供し、酢酸エチル中のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤から調製された感圧接着剤層は、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を提供する。組成物の相配置は、例えば、シリコーン化された離型ライナーに付着したシリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡ組成物から調製された感圧接着剤フィルムまたは層を用いた剥離力試験において決定され得る。感圧接着剤フィルムは、シリコーン化された離型ライナーが、２つのシリコーン表面のブロッキングにより感圧接着剤フィルム（裏地フィルムに積層されている）から除去できないか、またはほとんど除去できない場合、連続的なシリコーン外部相を含有する。ブロッキングは、同様の表面エネルギーを含む２つのシリコーン層の接着から生じる。シリコーン接着剤は、シリコーン化されたライナー上で良好な広がりを示し、そのため、ライナーに対して良好な接着性を生み出し得る。シリコーン化された離型ライナーが容易に取り除かれ得る場合、感圧接着剤フィルムは、連続したアクリル外部相を含有する。アクリル接着剤は、異なる表面エネルギーのため、良好な広がりを有さず、よって、シリコーン化されたライナーに対する接着性が低いか、またはほとんどない。

【０１２４】

本発明の好ましい実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物から得ることができるシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である。アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物は、アクリレート官能基のみ、メタクリレート官能基のみ、またはアクリレート官能基及びメタクリレート官能基の両方を含み得ることを理解されたい。

【０１２５】

本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、（ｂ）エチレン性不飽和モノマーと、（ｃ）開始剤との反応生成物を含む。すなわち、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、これらの反応物（（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ））間の化学反応の生成物である。特に、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、（ｂ）（メタ）アクリレートモノマーと、（ｃ）開始剤（すなわち、開始剤の存在下）との反応生成物を含む。すなわち、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、これらの反応物（（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ））間の化学反応の生成物を含む。

【０１２６】

（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、（ｂ）エチレン性不飽和モノマーと、（ｃ）開始剤との反応生成物は、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有し得るか、または（ａ）、（ｂ）、及び（ｃ）の反応生成物は、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有し得る。

【０１２７】

アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物（ａ）は典型的には、１００重量部のハイブリッド感圧接着剤を基準として、５～９５重量部、よ

り典型的には２５～７５重量部の量でシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤中に存在する。

【０１２８】

エチレン性不飽和モノマー（ｂ）は典型的には、１００重量部のハイブリッド感圧接着剤を基準として、５～９５重量部、より典型的には２５～７５重量部の量でシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤中に存在する。

【０１２９】

開始剤（ｃ）は典型的には、１００重量部のハイブリッド感圧接着剤を基準として、０．００５～３重量部、より典型的には０．０１～２重量部の量でシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤中に存在する。

【０１３０】

本発明の所定の実施形態によれば、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むシリコーン含有感圧接着剤組成物（ａ）は、（ａ１）シリコーン樹脂、（ａ２）シリコーンポリマー、及び（ａ３）前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤の縮合反応生成物を含む。

【０１３１】

本発明の所定の実施形態によれば、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物（ａ）は、

（ａ１）シリコーン樹脂と、

（ａ２）シリコーンポリマーと、

（ａ３）前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤であって、前記ケイ素含有封止剤は、一般式XYR'_bSiZ_{3-b}（式中、

Ｘは、一般式ＡＥ－の一価基であり、

但し、Ｅは、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａは、アクリル基またはメタクリル基であり、

Ｙは、１～６個の炭素原子を有する二価アルキレン基であり、

Ｒ’は、メチルまたはフェニル基であり、

Ｚは、一価加水分解性有機基またはハロゲンであり、

ｂは、０または１である）のものである、ケイ素含有封止剤と、の縮合反応生成物を含み、

シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させて感圧接着剤を形成し、ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させる前、その間、またはその後に導入され、

シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを縮合反応させて感圧接着剤を形成した後、ケイ素含有封止剤を感圧接着剤と反応させる；または

ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーとその場で反応する。

【０１３２】

本発明の所定の実施形態によれば、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物は、感圧接着剤と、前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤との縮合反応生成物を含む。すなわち、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物は本質的に、前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤で封止または末端ブロックされた感圧接着剤であり、その感圧接着剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーの縮合反応生成物を含む。好ましくは、シリコーン樹脂が３０～８０重量部の量で反応して感圧接着剤を形成し、シリコーンポリマーが２０～７０重量部の量で反応して感圧接着剤を形成する。これらの重量部はいずれも、１００重量部の感圧接着剤を基準とする。必須ではないが、感圧接着剤は、触媒量の縮合触媒を含み得る。多様なシリコーン樹脂及びシリコーンポリマーが感圧接着剤を構成するのに好適である。

【０１３３】

本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、

（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物であって、
（ａ１）シリコーン樹脂と、
（ａ２）シリコーンポリマーと、
（ａ３）前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤であって、前記ケイ素含有封止剤は、一般式ＸＹＲ’$_{b}$ＳｉＺ$_{3-b}$（式中、
Ｘは、一般式ＡＥ－の一価基であり、
但し、Ｅは、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａは、アクリル基またはメタクリル基であり、
Ｙは、１～６個の炭素原子を有する二価アルキレン基であり、
Ｒ’は、メチルまたはフェニル基であり、
Ｚは、一価加水分解性有機基またはハロゲンであり、
ｂは、０または１である）のものである、ケイ素含有封止剤と、の縮合反応生成物を含み、
シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させて感圧接着剤を形成し、ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させる前、その間、またはその後に導入され、
シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを縮合反応させて感圧接着剤を形成した後にケイ素含有封止剤が感圧接着剤と反応するか、または
ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーとその場で反応する、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、
（ｂ）エチレン性不飽和モノマーと、
（ｃ）開始剤と、の反応生成物である。

【０１３４】

本発明で使用されるシリコーンアクリルハイブリッド組成物は、
（ｉ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物であって、
シリコーン樹脂と、
シリコーンポリマーと、
前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤であって、前記ケイ素含有封止剤は、一般式ＸＹＲ’$_{b}$ＳｉＺ$_{3-b}$（式中、
Ｘは、一般式ＡＥ－の一価基であり、
但し、Ｅは、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａは、アクリル基またはメタクリル基であり、
Ｙは、１～６個の炭素原子を有する二価アルキレン基であり、
Ｒ’は、メチルまたはフェニル基であり、
Ｚは、一価加水分解性有機基またはハロゲンであり、
ｂは、０または１である）のものである、ケイ素含有封止剤と、の縮合反応生成物を含み、
シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させて感圧接着剤を形成し、ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させる前、その間、またはその後に導入され、
シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを縮合反応させて感圧接着剤を形成した後にケイ素含有封止剤が感圧接着剤と反応するか、または
ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーとその場で反応する、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物を提供するステップと、
（ｉｉ）必要に応じて５０℃～１００℃、または６５℃～９０℃の温度で、エチレン性不飽和モノマー及び工程（ｉ）のアクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物を開始剤の存在下で重合させて、シリコーンアクリルハイブリッド組

成物を形成する工程と、を含む方法によって調製されることによって記述され得る。

【０１３５】

エチレン性不飽和モノマー及びアクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物の重合中に、シリコーンのアクリルに対する比が所望により制御され、最適化され得る。シリコーンのアクリルに対する比は、方法内及び方法中の様々な機構によって制御され得る。１つのそのような機構の例示的な例は、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物への１種または複数種のエチレン性不飽和モノマーの速度制御された添加である。所定の適用では、アクリレートベースの亜種、またはアクリル含有量全体を超えるようにシリコーンベースの亜種、またはシリコーン含有量全体を有することが望ましい場合がある。他の適用では、その逆が正しいことが望ましい場合がある。最終用途とは独立して、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物は好ましくは、１００重量部のシリコーンアクリルハイブリッド組成物を基準として、約５～約９５重量部、より好ましくは約２５～約７５重量部、さらに好ましくは約４０～約６０重量部の量でシリコーンアクリルハイブリッド組成物中に存在することが既に上述したように一般に好ましい。

【０１３６】

本発明の所定の実施形態によれば、本発明で使用されるシリコーンアクリルハイブリッド組成物は、

（ｉ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物であって、

シリコーン樹脂と、

シリコーンポリマーと、

前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤であって、前記ケイ素含有封止剤は、一般式XYR'_bSiZ_{3-b}（式中、

Ｘは、一般式ＡＥ－の一価基であり、

但し、Ｅは、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａは、アクリル基またはメタクリル基であり、

Ｙは、１～６個の炭素原子を有する二価アルキレン基であり、

Ｒ’は、メチルまたはフェニル基であり、

Ｚは、一価加水分解性有機基またはハロゲンであり、

ｂは、０または１である）のものである、ケイ素含有封止剤と、の縮合反応生成物を含み、

シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させて感圧接着剤を形成し、ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させる前、その間、またはその後に導入され、

シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを縮合反応させて感圧接着剤を形成した後にケイ素含有封止剤が感圧接着剤と反応するか、または

ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーとその場で反応する、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物を提供する工程と、

（ｉｉ）エチレン性不飽和モノマー及び工程（ｉ）のアクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物を５０℃～１００℃の温度で開始剤の存在下で第１の溶媒中で重合させて、シリコーンアクリルハイブリッド組成物を形成する工程と、

（ｉｉｉ）第１の溶媒を除去する工程と、

（ｉｖ）第２の溶媒を添加して、シリコーンアクリルハイブリッド組成物を形成する工程であって、シリコーンアクリルハイブリッド組成物の相配置は、第２の溶媒の選択によって選択的に制御される、形成する工程と、を含む方法によって調製されることによって記述され得る。

【０１３７】

本発明で使用されるシリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡ組成物はまた、

（ｉ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物であって、
シリコーン樹脂と、
シリコーンポリマーと、
前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を提供するケイ素含有封止剤であって、前記ケイ素含有封止剤は、一般式XYR'_bSiZ_{3-b}（式中、
Ｘは、一般式ＡＥ－の一価基であり、
但し、Ｅは、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａは、アクリル基またはメタクリル基であり、
Ｙは、１～６個の炭素原子を有する二価アルキレン基であり、
Ｒ’は、メチルまたはフェニル基であり、
Ｚは、一価加水分解性有機基またはハロゲンであり、
ｂは、０または１である）のものである、ケイ素含有封止剤と、の縮合反応生成物を含み、
シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させて感圧接着剤を形成し、ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させる前、その間、またはその後に導入され、
シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを縮合反応させて感圧接着剤を形成した後にケイ素含有封止剤が感圧接着剤と反応するか、または
ケイ素含有封止剤は、シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーとその場で反応する、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物を提供する工程と、
（ｉｉ）エチレン性不飽和モノマー及び工程（ｉ）のアクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物を５０℃～１００℃の温度で開始剤の存在下で第１の溶媒中で重合させて、シリコーンアクリルハイブリッド組成物を形成する工程と、
（ｉｉｉ）処理溶媒を添加する工程であって、処理溶媒は、第１の溶媒よりも高い沸点を有する、添加する工程と、
（ｉｖ）第１の溶媒の大部分が選択的に除去されるように７０℃～１５０℃の温度で熱を加える工程と、
（ｖ）処理溶媒を除去する工程と、
（ｖｉ）第２の溶媒を添加して、シリコーンアクリルハイブリッド組成物を形成する工程であって、シリコーンアクリルハイブリッド組成物の相配置は、第２の溶媒の選択によって選択的に制御される、形成する工程と、を含む方法によって調製されることによって記述され得る。

【０１３８】

先の段落によるシリコーン樹脂は、式$R^X{}_3SiO_{1/2}$のトリオルガノシロキシ単位及び式$SiO_{4/2}$の４官能性シロキシ単位を、各４官能性シロキシ単位に対して０．１～０．９、好ましくは約０．６～０．９のトリオルガノシロキシ単位の比で含むコポリマーを含有し得る。好ましくは、各R^Xは、独立して、１～６個の炭素原子を有する一価炭化水素基、ビニル、ヒドロキシルまたはフェニル基を示す。

【０１３９】

先の段落によるシリコーンポリマーは、少なくとも１つのポリジオルガノシロキサンを含み得、好ましくは、ヒドロキシル基、アルコキシ基、ヒドリド基、ビニル基、またはそれらの混合物からなる群から選択される官能基で末端封止されている（末端ブロックされている）。ジオルガノ置換基は、ジメチル、メチルビニル、メチルフェニル、ジフェニル、メチルエチル、（３，３，３－トリフルオロプロピル）メチル及びそれらの混合物からなる群から選択され得る。好ましくは、ジオルガノ置換基は、メチル基のみを含有する。ポリジオルガノシロキサンの分子量は典型的には、約５０，０００～約１，０００，０００、好ましくは約８０，０００～約３００，０００の範囲である。好ましくは、ポリジオルガノシロキサンは、末端ブロックをする$TR^XASiO_{1/2}$単位で末端化されたＡＲ

^{X}ＳｉＯ単位を含み、ポリジオルガノシロキサンは、２５℃で約１００センチポアズ～約３０，０００，０００センチポアズの粘度を有し、各Ａ基は、独立して、Ｒ^{X}または１～６個の炭素原子を有するハロ炭化水素基から選択され、各Ｔ基は、独立して、Ｒ^{X}、ＯＨ、ＨまたはＯＲ^{Y}からなる群から選択され、各Ｒ^{Y}は、独立して、１～４個の炭素原子を有するアルキル基である。

【０１４０】

好ましいシリコーン樹脂及び好ましいシリコーンポリマーの形態を使用する例として、１種類の感圧接着剤は、

（ｉ）ケイ素結合ヒドロキシル基を含有し、かつ存在する各$SiO_{4/2}$に対して０．６～０．９の$R^{X}_{3}SiO_{1/2}$のモル比の$R^{X}_{3}SiO_{1/2}$単位及び$SiO_{4/2}$単位から本質的になる少なくとも１つの樹脂コポリマー３０～８０重量部（両端含む）、（ｉｉ）末端ブロックする$TR^{X}ASiO_{1/2}$単位で末端化されたAR^{X}ＳｉＯ単位を含む少なくとも１つのポリジオルガノシロキサンであって、そのポリジオルガノシロキサンが、２５℃で約１００センチポアズ～約３０，０００，０００センチポアズの粘度を有し、各Ｒ^{X}が、１～６個（両端含む）の炭素原子の炭化水素基からなる群から選択される一価有機基であり、各Ａ基が、独立して、Ｒ^{X}または１～６個（両端含む）の炭素原子を有するハロ炭化水素基から選択され、各Ｔ基が、独立して、Ｒ^{X}、ＯＨ、ＨまたはＯＲ^{Y}からなる群から選択され、各Ｒ^{Y}が、独立して、１～４個（両端含む）の炭素原子のアルキル基である、ポリジオルガノシロキサン約２０～約７０重量部、（ｉｉｉ）５，０００～１５，０００、より典型的には８，０００～１３，０００ｐｐｍの範囲のシラノール含有量、または濃度を提供することが可能な後述される、全体にわたって末端ブロック剤としても称される十分な量のケイ素含有封止剤の少なくとも１つ、所望の場合には（ｉｖ）（ｉｉ）によって提供されない場合は追加の触媒量のマイルドなシラノール縮合触媒、ならびに必要な場合には、（ｖ）（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）の混合物の粘度を低下させるための（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）に対して不活性な有効量の有機溶媒を混合し、少なくとも実質的な量の１つまたは複数のケイ素含有封止剤が（ｉ）及び（ｉｉ）のケイ素結合ヒドロキシル基及びＴ基と反応するまで（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）及び（ｉｖ）の混合物を注視することによって製造される。追加のオルガノケイ素末端ブロック剤は、本発明の１つのまたは複数のケイ素含有封止剤（ｉｉｉ）と併せて使用され得る。

【０１４１】

先の段落によるケイ素含有封止剤は、アクリレート官能性シラン、アクリレート官能性シラザン、アクリレート官能性ジシラザン、アクリレート官能性ジシロキサン、メタクリレート官能性シラン、メタクリレート官能性シラザン、メタクリレート官能性ジシラザン、メター アクリレート官能性ジシロキサン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され得、一般式$XYR'_{b}SiZ_{3-b}$（Ｘは、一般式ＡＥ－（Ｅは、－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａは、アクリル基またはメタクリル基である）の一価基であり、Ｙは、１～６個の炭素原子を有する二価アルキレン基であり、Ｒ’は、メチルまたはフェニル基であり、Ｚは、一価加水分解性有機基またはハロゲンであり、ｂは、０、１または２である）のものとして記述され得る。好ましくは、一価加水分解性有機基は、一般式Ｒ’’０－（Ｒ’’は、アルキレン基である）のものである。最も好ましくは、この特定の末端ブロック剤は、３－メタクリロキシプロピルジメチルクロロシラン、３－メタクリロキシプロピルジクロロシラン、３－メタクリロキシプロピルトリクロロシラン、３－メタクリロキシプロピルジメチルメトキシシラン、３－メタクリロキシプロピルメチルジメトキシシラン、３－メター アクリロキシプロピルトリメトキシシラン、３－メタクリロキシプロピルジメチルエトキシシラン、３－メタクリロキシプロピルメチルジエトキシシラン、３－メタクリロキシプロピルトリエトキシシラン、（メタクリロキシメチル）ジメチルメトキシシラン、（メタクリロキシメチル）メチルジメトキシシラン、（メタクリロキシメチル）トリメトキシシラン、（メタクリロキシメチル）ジメチルエトキシシラン、（メタクリロキシメチル）メチルジエトキシシラン、メタクリロキシメチルトリエトキシシラン、メタク

リロキシ－プロピルトリイソプロポキシシラン、３－メタクリロキシプロピルジメチルシラザン、３－アクリロキシ－プロピルジメチルクロロシラン、３－アクリロキシプロピルジクロロシラン、３－アクリロキシプロピル－トリクロロシラン、３－アクリロキシプロピルジメチルメトキシシラン、３－アクリロキシ－プロピルメチルジメトキシシラン、３－アクリロキシプロピルトリメトキシシラン、３－アクリロキシプロピル－ジメチルシラザン、及びそれらの組み合わせの群から選択される。

【０１４２】

先の段落によるエチレン性不飽和モノマーは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を有する任意のモノマーであり得る。好ましくは、先の段落によるエチレン性不飽和モノマーは、脂肪族アクリレート、脂肪族メタクリレート、脂環式アクリレート、脂環式メタクリレート、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される化合物であり得る。その化合物の各々、すなわち、脂肪族アクリレート、脂肪族メタクリレート、脂環式アクリレート、及び脂環式メタクリレートは、アルキル基を含むことを理解されたい。これらの化合物のアルキル基は、最大で２０個の炭素原子を含み得る。エチレン性不飽和モノマーのうちの１つとして選択され得る脂肪族アクリレートは、メチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、ｎ－ブチルアクリレート、イソ－ブチルアクリレート、ｔｅｒｔ－ブチルアクリレート、ヘキシルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、イソ－オクチルアクリレート、イソ－ノニルアクリレート、イソ－ペンチルアクリレート、トリデシルアクリレート、ステアリルアクリレート、ラウリルアクリレート、及びそれらの混合物からなる群から選択される。エチレン性不飽和モノマーのうちの１つとして選択され得る脂肪族メタクリレートは、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、プロピルメタクリレート、ｎ－ブチルメタクリレート、イソ－ブチルメタクリレート、ｔｅｒｔ－ブチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、２－エチルヘキシルメタクリレート、イソ－オクチルメタクリレート、イソ－ノニルメタクリレート、イソ－ペンチルメタクリレート、トリデシルメタクリレート、ステアリルメタクリレート、ラウリルメタクリレート、及びそれらの混合物からなる群から選択される。エチレン性不飽和モノマーのうちの１つとして選択され得る脂環式アクリレートは、シクロヘキシルアクリレートであり、エチレン性不飽和モノマーのうちの１つとして選択され得る脂環式メタクリレートは、シクロヘキシルメタクリレートである。

【０１４３】

シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤を調製するために使用されるエチレン性不飽和モノマーは、複数のエチレン性不飽和モノマーであり得ることを理解されたい。すなわち、エチレン性不飽和モノマーの組み合わせが、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物及び開始剤と一緒に重合され、より具体的には共重合され得る。本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤は、好ましくは２－エチルヘキシルアクリレート及びメチルアクリレートからなる群から選択される少なくとも２つの異なるエチレン性不飽和モノマーを、好ましくは４０：６０～７０：３０の比、より好ましくは６５：３５～５５：４５もしくは５５：４５～４５：５０の比、特に好ましくは、アクリルモノマーとして、５０％の２－エチルヘキシルアクリレート及び５０％のメチルアクリレートの比、または６０％の２－エチルヘキシルアクリレート及び４０％のメチルアクリレートの比で使用することによって調製される。

【０１４４】

先の段落による開始剤は、アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物及びエチレン性不飽和モノマーの重合を開始させてシリコーンアクリルハイブリッドを形成するのに好適な任意の物質であり得る。例えば、過酸化物、アゾ化合物、レドックス開始剤、及び光開始剤からなる群から選択されるフリーラジカル開始剤が使用され得る。

【０１４５】

先の段落に従って使用され得るさらなる好適なシリコーン樹脂、シリコーンポリマー、

ケイ素含有封止剤、エチレン性不飽和モノマー、及び開始剤は、ＷＯ２００７／１４５９９６、ＥＰ２５９９８４７Ａ１、及びＷＯ２０１６／１３０４０８に詳述されている。

【０１４６】

本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーンポリマー、シリコーン樹脂及びアクリルポリマーの反応生成物を含み、アクリルポリマーは、共有結合で自己架橋しており、シリコーンポリマー及び／またはシリコーン樹脂に共有結合している。

【０１４７】

本発明の所定の他の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、シリコーンポリマー、シリコーン樹脂及びアクリルポリマーの反応生成物を含み、シリコーン樹脂は、トリオルガノシロキシ単位$R_3SiO_{1/2}$（Ｒは有機基である）、及び４官能性シロキシ単位$SiO_{4/2}$を、各$SiO_{4/2}$に対して０．１～０．９の$R_3SiO_{1/2}$単位のモル比で含有する。

【０１４８】

アクリルポリマーは、少なくともアルコキシシリル官能性モノマー、ポリシロキサン含有モノマー、ハロシリル官能性モノマーまたはアルコキシハロシリル官能性モノマーを含み得る。好ましくは、アクリルポリマーは、トリアルコキシシリル（メタ）アクリレート、ジアルコキシアルキルシリル（メタ）アクリレート、及びそれらの混合物からなる群から選択されるアルコキシシリル官能性モノマーから調製されるか、または末端封止されたアルコキシシリル官能基を含む。アルコキシシリル官能基は好ましくは、トリメトキシシリル基、ジメトキシメチルシリル基、トリエトキシシリル、ジエトキシメチルシリル基及びそれらの混合物からなる群から選択され得る。

【０１４９】

アクリルポリマーはまた、ポリシロキサン含有モノマーを含む混合物、好ましくはポリジメチルシロキサンモノ（メタ）アクリレートを含む混合物から調製され得る。

【０１５０】

シリル官能性モノマーは典型的には、アクリルポリマーの０．２～２０重量パーセントの量で使用され、より好ましくは、シリル官能性モノマーの量は、アクリルポリマーの約１．５～約５重量パーセントの範囲である。

【０１５１】

ポリシロキサン含有モノマーの量は典型的には、アクリルポリマーの１．５～５０重量パーセントの量で使用され、より好ましくは、ポリシロキサン含有モノマーの量は、アクリルポリマーの５～１５重量パーセントの範囲である。

【０１５２】

代替的に、アクリルポリマーは、アクリル及びポリシロキサンのブロックまたはグラフトコポリマーを含む。ポリシロキサンブロックコポリマーの例は、ポリジメチルシロキサン－アクリルブロックコポリマーである。シロキサンブロックの好ましい量は、ブロックポリマー全体の１０～５０重量パーセントである。

【０１５３】

アクリルポリマーは、アルキル（メタ）アクリレートモノマーを含む。使用され得る好ましいアルキル（メタ）アクリレートは、アルキル基中に最大で約１８個の炭素原子、好ましくはアルキル基中に１～約１２個の炭素原子を有する。約０℃未満のホモポリマーＴｇを有する好ましい低ガラス転移温度（Ｔｇ）アルキルアクリレートは、アルキル基中に約４～約１０個の炭素原子を有し、ブチルアクリレート、アミルアクリレート、ヘキシルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、オクチルアクリレート、イソオクチルアクリレート、デシルアクリレート、それらの異性体、及びそれらの組み合わせを含む。ブチルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート及びイソオクチルアクリレートが特に好ましい。アクリルポリマー成分はさらに、メチルアクリレート、エチルアクリレート、メチルメタクリレート及びイソブチルメタクリレートなどの高Ｔｇを有する（メタ）アクリレートモノマーを含み得る。

【０１５４】
アクリルポリマー成分はさらに、得られる接着剤の低温流動特性を改善するためにポリイソブチレン基を含み得る。
【０１５５】
アクリルポリマー成分は、窒素含有極性モノマーを含み得る。例には、Ｎ－ビニルピロリドン、Ｎ－ビニルカプロラクタム、Ｎ－第３級オクチルアクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジアセトンアクリルアミド、Ｎ－第３級ブチルアクリルアミド、Ｎ－イソプロピルアクリルアミド、シアノエチルアクリレート、Ｎ－ビニルアセトアミド及びＮ－ビニルホルムアミドが含まれる。
【０１５６】
アクリルポリマー成分は、２－ヒドロキシエチルアクリレート、２－ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート及び／またはヒドロキシプロピルメタクリレートなどの１種以上のヒドロキシル含有モノマーを含み得る。
【０１５７】
アクリルポリマー成分は、所望により、カルボン酸含有モノマーを含み得る。有用なカルボン酸は好ましくは、約３～約６個の炭素原子を含有し、とりわけ、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、β－カルボキシエチルアクリレートなどを含む。アクリル酸が特に好ましい。
【０１５８】
他の有用なよく知られているコモノマーには、酢酸ビニル、スチレン、シクロヘキシルアクリレート、アルキルジ（メタ）アクリレート、グリシジルメタクリレート及びアリルグリシジルエーテル、ならびに、例えば、ポリ（スチリル）メタクリレートなどのマクロマーが含まれる。
【０１５９】
本発明の実施において使用され得る１つのアクリルポリマー成分は、約９０～約９９．５重量％のブチルアクリレート及び約０．５～約１０重量％のジメトキシメチルシリルメタクリレートを含むアクリルポリマーである。
【０１６０】
本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、（ａ）シリコーンポリマーをシリコーン樹脂と反応させて、結果生成物を形成し、（ｂ）（ａ）の結果生成物を、反応性官能基を含有するアクリルポリマーと反応させることによって調製され得、この場合、これらの成分は、有機溶媒中で反応させる。
【０１６１】
本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、（ａ）シリコーン樹脂を、反応性官能基を含有するアクリルポリマーと反応させて、結果生成物を形成し、（ｂ）（ａ）の結果生成物をシリコーンポリマーと反応させることによって調製され得、この場合、これらの成分は、有機溶媒中で反応させる。
【０１６２】
本発明の所定の実施形態によれば、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、（ａ）シリコーンポリマーを、反応性官能基を含有するアクリルポリマーと反応させて、結果生成物を形成し、（ｂ）（ａ）の結果生成物をシリコーン樹脂と反応させることによって調製され得、この場合、これらの成分は、有機溶媒中で反応させる。
【０１６３】
シリコーンポリマー、シリコーン樹脂及びアクリルポリマーを一緒に化学的に反応させて先の段落によるシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを提供するために使用され得るさらなる好適なアクリルポリマー、シリコーン樹脂、及びシリコーンポリマーは、ＷＯ２０１０／１２４１８７に詳述されている。
【０１６４】
本発明の所定の実施形態によれば、ＴＴＳに使用されるシリコーンアクリルハイブリッドポリマーは、１つ以上の非ハイブリッドポリマーと混和され、好ましくは、シリコーン

アクリルハイブリッドポリマーは、１つ以上の非ハイブリッド感圧接着剤（例えば、ポリシロキサンまたはアクリレートをベースとする感圧接着剤）と混和される。

【０１６５】

非ハイブリッドポリマー

本発明の所定の実施形態によれば、ＴＴＳは、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーに加えて、１つ以上の非ハイブリッドポリマー（例えば、非ハイブリッド感圧接着剤）を含む。非ハイブリッドポリマー（例えば、非ハイブリッド感圧接着剤）は、ハイブリッド種を含まないポリマー（例えば、ポリマーベースの感圧接着剤）である。ポリシロキサン、アクリレート、ポリイソブチレン、またはスチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマーをベースとする非ハイブリッドポリマー（例えば、非ハイブリッド感圧接着剤）が好ましい。

【０１６６】

好ましい実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマー（例えば、少なくとも１つの非ハイブリッド感圧接着剤）が、皮膚接触層に含まれる。少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーがさらに活性剤含有層に含まれてもよい。

【０１６７】

非ハイブリッドポリマー（例えば、非ハイブリッド感圧接着剤）は、活性剤含有層構造及び接着剤オーバーレイに含有され得る。

【０１６８】

非ハイブリッド感圧接着剤は通常、ｎ－ヘプタン及び酢酸エチルのような溶媒中で供給され、使用される。感圧接着剤の固形分含有量は通常、３０％～８０％である。

【０１６９】

本発明による好適な非ハイブリッドポリマーは、例えば、ＢＩＯ－ＰＳＡ（ポリシロキサン）、Ｏｐｐａｎｏｌ（商標）（ポリイソブチレン）、ＪＳＲ－ＳＩＳ（スチレン－イソプレン－スチレンコポリマー）またはＤｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）（アクリルポリマー）のブランド名で市販されている。

【０１７０】

ポリシロキサンをベースとするポリマーはまた、シリコーンベースのポリマーまたはポリシロキサンベースのポリマーとも称され得る。ポリシロキサンをベースとする感圧接着剤はまた、シリコーンベースの感圧接着剤、またはポリシロキサンベースの感圧接着剤と称され得る。ポリシロキサンをベースとする感圧接着剤は、好ましくは６０％～８０％の固形分含有量を有し得る。そのようなシリコーンベースのＰＳＡは、他の有機感圧接着剤とは異なり、抗酸化剤、安定化剤、可塑剤、触媒または他の潜在的に抽出可能な成分のような添加剤を必要としない。これらの感圧接着剤は、湿潤肌を含む様々な肌の種類に好適なタック及び迅速な結合、好適な接着及び凝集の質、肌への長期接着性、高い柔軟度、水分に対する透過性、ならびに多くの活性物質及びフィルム基材への相溶性を提供する。それらに十分なアミン抵抗性、及びそのため、アミンの存在下での向上した安定性を提供することが可能である。そのような感圧接着剤は、シラノールで末端ブロックされたポリジメチルシロキサンとシリカ樹脂との縮合反応によって、アミン安定性のために残存シラノール官能基がトリメチルシロキシ基で追加的に封止されているポリシロキサンが調製されるポリマー中樹脂（ｒｅｓｉｎ－ｉｎ－ｐｏｌｙｍｅｒ）コンセプトをベースとする。シラノールで末端ブロックされたポリジメチルシロキサンの含有量は、粘弾性挙動の粘性要素に寄与し、接着剤の湿潤及び拡散性特性に影響を与える。その樹脂は、粘着剤及び強化剤として作用し、弾性要素に関与する。シラノールで末端ブロックされたポリジメチルシロキサンと樹脂との的確なバランスは、的確な接着特性を提供する。

【０１７１】

市販されているシリコーンベースのＰＳＡ組成物の例には、典型的にはＤｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇによってｎ－ヘプタンまたは酢酸エチル中で供給される標準的なＢＩＯ－ＰＳＡシリーズ（７－４４００、７－４５００及び７－４６００シリーズ）及びアミン適合性（末端封止された）ＢＩＯ－ＰＳＡシリーズ（７－４１００、７－４２００及び７－４３０

０シリーズ）が含まれる。例えば、ＢＩＯ－ＰＳＡ７－４２０１は、２５℃及びヘプタン中約６０％の固形分含有量で４５０ｍＰａｓの溶液粘度ならびに３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで１×１０^{8}ポアズの複素粘度を特徴とする。ＢＩＯ－ＰＳＡ７－４３０１は、２５℃及びヘプタン中約６０％の固形分含有量で５００ｍＰａｓの溶液粘度ならびに３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで５×１０^{6}ポアズの複素粘度を有する。

【０１７２】

ポリシロキサンをベースとする感圧接着剤は、ｎ－ヘプタン、酢酸エチルまたは他の揮発性シリコーン流体のような溶媒中で供給され、使用される。本発明に対しては、ｎ－ヘプタンが好ましい。溶媒中のポリシロキサンをベースとする感圧接着剤の固形分含有量は通常、６０～８５％、好ましくは７０～８０％である。当業者は、固形分含有量が、好適な量の溶媒を添加することによって変更され得ることを認識している。

【０１７３】

本発明によるポリシロキサンをベースとする好ましい感圧接着剤は、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ｒｐｍで使用して測定して、２５℃及びｎ－ヘプタン中６０％の固形分含有量で
約１５０ｍＰａｓを超え、または約２００ｍＰａｓ～約７００ｍＰａｓ、または約４５０ｍＰａｓまたは約５００ｍＰａｓの溶液粘度を特徴とする。これらはまた、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで約１×１０^{9}ポアズ未満または約１×１０^{5}～約９×１０^{8}ポアズ、または約１×１０^{8}ポアズ、または約５×１０^{6}ポアズの複素粘度を特徴とし得る。

【０１７４】

本発明による好適なポリイソブチレンは、Ｏｐｐａｎｏｌ（登録商標）の商品名で入手可能である。高分子量ポリイソブチレン（Ｂ１００／Ｂ８０）及び低分子量ポリイソブチレン（Ｂ１０、Ｂ１１、Ｂ１２、Ｂ１３）の組み合わせが使用され得る。低分子量ポリイソブチレン及び高分子量ポリイソブチレンの好適な比は、１００：１～１：１００、好ましくは９５：５～４０：６０、より好ましくは９０：１０～８０：２０の範囲である。ポリイソブチレンの組み合わせの好ましい例は、８５／１５の比のＢ１０／Ｂ１００である。Ｏｐｐａｎｏｌ（登録商標）Ｂ１００は、１，１１０，０００の粘度平均分子量M_v、及び１，５５０，０００の重量平均分子量M_w、ならびに２．９の平均分子量分布M_w/M_nを有する。Ｏｐｐａｎｏｌ（登録商標）Ｂ１０は、４０，０００の粘度平均分子量M_v、及び５３，０００の重量平均分子量M_w、ならびに３．２の平均分子量分布M_w/M_nを有する。所定の実施形態では、ポリイソブチレンにポリブテンが添加され得る。溶媒中のポリイソブチレンの固形分含有量は通常３０～５０％、好ましくは３５～４０％である。当業者は、固形分含有量が、好適な量の溶媒を添加することによって変更され得ることを認識している。

【０１７５】

アクリレートをベースとする感圧接着剤はまた、アクリレートベースの感圧接着剤、またはアクリレート感圧接着剤と称され得る。アクリレートをベースとする感圧接着剤は、好ましくは３０％～６０％の固形分含有量を有し得る。そのようなアクリレートベースの感圧接着剤は、ヒドロキシ基、カルボン酸基、中和カルボン酸基及びそれらの混合物などの官能基を含む場合があるか、または含まない場合がある。よって、「官能基」という用語は特に、ヒドロキシ及びカルボン酸基、脱プロトン化カルボン酸基を指す。

【０１７６】

対応する市販製品は、例えば、ＨｅｎｋｅｌからＤｕｒｏ　Ｔａｋ（登録商標）の商品名で入手可能である。そのようなアクリレートベースの感圧接着剤は、アクリル酸、ブチルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、グリシジルメタクリレート、
２－ヒドロキシエチルアクリレート、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、ｔ－オクチルアクリルアミド及び酢酸ビニルのうちの１つ以上から選択されるモノマーをベースとし、酢酸エチル、ヘプタン、ｎ－ヘプタン、ヘキサン、メタノール、エタノール、イ

ソプロパノール、２，４－ペンタンジオン、トルエンもしくはキシレンまたはそれらの混合物中で提供される。好適なアクリレートベースの感圧接着剤は、アクリル酸、ブチルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、グリシジルメタクリレート、２－ヒドロキシエチルアクリレート、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、ｔ－オクチルアクリルアミド及び酢酸ビニルのうちの２つ以上から選択されるモノマーをベースとする。

【０１７７】

一実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、２－エチルヘキシルアクリレート、２－ヒドロキシエチルアクリレート及び酢酸ビニルをベースとするコポリマーであるアクリレートベースの感圧接着剤である。

【０１７８】

本発明の一実施形態では、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーは、好ましくは、例えば、スピンドル番号２７を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＳＳＡ粘度計を２０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約３９％の固形分含有量で約４０００ｍＰａｓ～約１２０００ｍＰａｓの溶液粘度を特徴とするアクリレートベースの感圧接着剤である。

【０１７９】

特定のアクリレートベースの感圧接着剤は、

－Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）８７－４２８７（架橋剤を用いずに酢酸エチル中の溶液として提供される酢酸ビニル、２－エチルヘキシル－アクリレート、及び２－ヒドロキシエチル－アクリレートをベースとするコポリマー）、

－Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）３８７－２２８７またはＤｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）８７－２２８７（架橋剤を用いずに酢酸エチル中の溶液として提供される酢酸ビニル、２－エチルヘキシル－アクリレート、２－ヒドロキシエチル－アクリレート及びグリシジル－メタクリレートをベースとするコポリマー）、

－Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）３８７－２５１６またはＤｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）８７－２５１６（架橋剤を用いずに酢酸エチル、エタノール、ｎ－ヘプタン及びメタノール中の溶液として提供される酢酸ビニル、２－エチルヘキシル－アクリレート、２－ヒドロキシエチル－アクリレート及びグリシジル－メタクリレートをベースとするコポリマー）、

－Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）３８７－２０５１またはＤｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）８７－２０５１（酢酸エチル及びヘプタン中の溶液として提供される、アクリル酸、ブチルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート及び酢酸ビニルをベースとするコポリマー）、

－Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）３８７－２３５３またはＤｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）８７－２３５３（酢酸エチル及びヘキサン中の溶液として提供される、アクリル酸、２－エチルヘキシルアクリレート、グリシジルメタクリレート及びメチルアクリレートをベースとするコポリマー）、

－Ｄｕｒｏ－Ｔａｋ（商標）８７－４０９８（酢酸エチル中の溶液として提供される、２－エチルヘキシル－アクリレート及び酢酸ビニルをベースとするコポリマー）として入手可能である。

【０１８０】

また、凝集性及び／または接着性を向上させるために追加のポリマーも添加され得る。

【０１８１】

所定のポリマーは特に、低温流動性を低下させ、よって、追加のポリマーとして特に好適である。そのようなポリマー組成物はしばしば、非常に高い粘度にもかかわらず、非常にゆっくり流動する能力を示すため、ポリマーマトリックスは低温流動性を示し得る。よって、保存中に、マトリックスは、裏地層の端部を越えて所定の程度流動し得る。これは、保存安定性に関する問題であり、所定のポリマーの添加によって防止され得る。塩基性アクリレートポリマー（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１００）は、例えば、低温流動性を低下させるために使用され得る。よって、所定の実施形態では、マトリックス層組成物は、塩基性ポリマー、特に、例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１００などのアミン官能性アクリレートを追加的に含む。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１０

０は、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレート、及びメチルメタクリレートを２：１：１の比でベースとするカチオン性コポリマーである。これらのモノマーは、コポリマー鎖に沿ってランダムに分布している。ＳＥＣ法に基づいて、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅ１００の重量平均モル質量（Ｍｗ）は、およそ４７，０００ｇ／ｍｏｌである。

【０１８２】

放出特性

本発明によるＴＴＳは、活性剤を既定の長期間（例えば、少なくとも２４時間、約８４時間、または約１６８時間）、患者に対して、好ましくは全身循環に経皮投与するために設計される。活性剤の皮膚透過速度が治療効果にとって十分であるか否かは、同じ活性剤を含む市販の参照ＴＴＳ（例えば、ブプレノルフィン用にはＢｕＴｒａｎｓ（登録商標））のフランツ拡散セル皮膚透過速度を、本発明によるＴＴＳのフランツ拡散セル皮膚透過速度と比較することによって決定され得る。

【０１８３】

本発明によれば、皮膚透過速度は、ＯＥＣＤガイドライン（２００４年４月１３日採択）に従って、抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５を３２±１℃の温度で使用した場合に、無傷の表皮を有する８００μｍの厚さを有するデルマトーム化ヒト皮膚を用いてフランツ拡散セルで測定される。異なるインビトロ透過研究から得られた絶対平均値は、内部標準として参照ＴＴＳ（例えば、ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標））を使用することによって比較され得る。

【０１８４】

所定の実施形態では、本発明によるＴＴＳは、好ましくは２４時間、３２時間、４８時間、７２時間、８４時間、９６時間、または１６８時間にわたって治療的に有効である市販の活性剤参照経皮治療システムとの比較試験で測定されたときの活性剤の透過速度を提供する。

【０１８５】

所定の実施形態では、本発明によるＴＴＳは、好ましくは４８時間、７２時間、８４時間、９６時間、または１６８時間にわたって治療的に有効である市販のブプレノルフィン参照ＴＴＳ（例えば、ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標））を用いた比較試験で測定されたときのブプレノルフィンの透過速度を提供する。

【０１８６】

所定の実施形態では、本発明によるＴＴＳは、好ましくはＯＥＣＤガイドライン（２００４年４月１３日採択）に従って、抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５を３２±１℃の温度で使用した場合に、無傷の表皮を有する８００μｍの厚さを有するデルマトーム化ヒト皮膚を用いてフランツ拡散セルで測定して、投与期間のおよそ最後の３分の２にわたって、好ましくは７日の投与期間の最後の４日間にわたって、すなわち、７２時間目から１６８時間目にわたって、２０％のポイントの範囲内で一定である活性剤の透過速度を提供する。透過速度は好ましくは、投与期間のおよそ最後の３分の２、例えば、７２時間目から１６８時間目にわたって、１９％未満のポイント、１８％未満のポイント、または１７％未満のポイントの範囲内で一定である。

【０１８７】

透過速度が本発明に従って２０％のポイントの範囲内で一定であるかどうかを決定する目的のため、所定の経過時点、例えば、７２時間から投与期間の終了、例えば、１６８時間までの累積皮膚透過速度の相対的補正値は、所定の経過時間、例えば、７２時間における累積皮膚透過速度から、投与期間全体にわたる、例えば、１６８時間における累積皮膚透過速度を減算し、その結果を、所定の経過時間、例えば、７２時間における計算された累積皮膚透過速度で除算することによって計算される。

【０１８８】

治療方法／医学的使用

本発明の特定の態様によれば、本発明によるＴＴＳは、ヒト患者を治療する方法で使用

するためのものであり、好ましくは疼痛を治療する方法で使用するためのものである。
【０１８９】
本方法は、本発明によるＴＴＳを、特に、少なくとも約２４時間、３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間、約６日間、または約７日間、患者の皮膚に適用することを含む。
【０１９０】
所定の態様によれば、本発明によるＴＴＳは、疼痛を治療する方法で使用するためのものであり、ＴＴＳは、少なくとも２４時間、３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間、約６日間、または約７日間、ヒトの患者の皮膚に適用される。一実施形態では、本発明によるＴＴＳは、疼痛を治療する方法で使用するためのものであり、経皮治療システムは、患者の皮膚に約３．５日間適用される。
【０１９１】
好ましい実施形態では、本発明によるＴＴＳは、疼痛を治療する方法で使用するためのものであり、経皮治療システムは、患者の皮膚に約７日間適用される。
【０１９２】
一態様によれば、本発明は、医薬の製造のための本発明によるＴＴＳの使用に関する。特に、本発明は、好ましくは少なくとも２４時間、３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間、または約６日間、より好ましくは約７日間、患者の皮膚に適用される、疼痛を治療するための医薬の製造のための本発明によるＴＴＳの使用に関する。
【０１９３】
別の態様によれば、本発明は、治療方法に関する。好ましくは、本発明は、本発明による経皮治療システムを患者の皮膚に適用することによって疼痛を治療する方法に関する。これに関連して、ＴＴＳは、患者の皮膚に少なくとも２４時間、３日超、約３．５日、約４日、約５日、または約６日、より好ましくは約７日間適用されることが好ましい。
【０１９４】
製造方法
本発明はさらに、本発明による経皮治療システムの製造方法に関し、この方法は、以下の工程：
１）活性剤含有コーティング組成物であって、
ａ）活性剤、及び
ｂ）必要に応じて溶媒、を含む活性剤含有コーティング組成物を提供する工程と、
２）活性剤含有コーティング組成物を所望の領域重量を提供するための量でフィルム上にコーティングする工程と、
３）前記コーティングされた活性剤含有コーティング組成物を乾燥させて、前記活性剤含有層を提供する工程と、
４）工程２及び３による追加のコーティング組成物をコーティング及び乾燥することによって追加の皮膚接触層を提供する工程であって、前記フィルムが離型ライナーである、前記工程と、
５）前記皮膚接触層の接着面を前記活性剤含有層の接着面に積層して、所望の放出領域を有する活性剤含有層構造を提供する工程と、
６）前記活性剤含有層構造から個々のシステムを打ち抜く工程と、
７）裏地層及び活性剤非含有感圧接着剤層を同様に含み、かつ活性剤含有自己接着性層構造の個々のシステムよりも大きな活性剤非含有自己接着性層構造を、個々のシステムに必要に応じて接着させる工程と、を含み、
ここで、少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー組成物が、工程１で活性剤含有コーティング組成物に添加される。
【０１９５】
好ましい実施形態では、少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー組成物は、好ましくは酢酸エチルまたはｎ－ヘプタン中のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である。

【０１９６】
さらに別の好ましい実施形態では、工程４）の追加のコーティング組成物は、非ハイブリッドポリマーを含む。一実施形態では、工程４）において、ｎ－ヘプタン中または酢酸エチル中、ポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤が添加される。別の実施形態では、工程４）において、アクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤が添加される。
【０１９７】
一実施形態では、工程２）のフィルムは離型ライナーであり、活性剤含有層は工程３）の後に裏地層に積層され、工程２）の離型ライナーは工程５）の前に除去される。別の実施形態では、工程２）のフィルムは、裏地層である。
【０１９８】
１つの実施形態において、工程１）の活性剤含有コーティング組成物は、カルボン酸をさらに含む。
【０１９９】
さらなる実施形態では、工程１）において、ｎ－ヘプタン中または酢酸エチル中のポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤が添加される。さらに別の実施形態では、工程１）において、アクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤が添加される。
【０２００】
一実施形態では、工程１）の活性剤含有コーティング組成物はさらに、アルキルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸エステルコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールコポリマー、及びそれらの混合物からなる群より好ましくは選択される補助ポリマーを含む。
【０２０１】
乾燥は、好ましくは２０～９０℃、より好ましくは３０～８０℃の温度で実施される。
【実施例】
【０２０２】
これより本発明を付随の実施例を参照してより十分に説明する。しかしながら、以下の説明は例示的なものにすぎず、決して本発明の制限として解釈されるべきはないことが理解されるべきである。組成物中の成分の量及び領域重量に関して実施例で提供される数値は、製造上の変動のため、わずかに変化し得る。
【０２０３】
比較例１
Ｎｏｒｓｐａｎ（登録商標）としても知られる市販製品ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標）が参照ＴＴＳとして使用される（比較１）。特に、インビトロの透過試験から得られた絶対平均値（試験によって変化し得る）は、内部標準としてＢｕＴｒａｎｓ（登録商標）を使用することによって比較され得る。ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標）は、８０ｇ／ｍ^{2}のコーティング重量を有し、かつ８００μｇ／ｃｍ^2（ＡＰＩ装填）の量のブプレノルフィンを含有する、ポリアクリレートをベースとする均質マトリックスシステムである。
【０２０４】
比較例２
コーティング組成物
比較例２のブプレノルフィン含有コーティング組成物の配合が以下の表１．１にまとめられている。この配合は、重量パーセントを基準とする。
【０２０５】

【表１】

表１．１

成分(商品名)	比較２	
	量[g]	固形分[%]
ブプレノルフィン塩基	9.00	10
レブリン酸	6.30	7
エタノール	8.67	-
パルミチン酸アスコルビル	0.18	0.2
ｎ－ヘプタン中のシリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡ ５０重量%の固形分含有量（Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ製のＳｉｌＡｃ－ＰＳＡ７－６１０１）	149.04	82.8
n-ヘプタン	0.22	-
合計	173.4	100.0

【０２０６】
ＡＰＩコーティング組成物の調製
２５０ｍＬのワイドネックグラス内で、ブプレノルフィン塩基を、レブリン酸、エタノール、パルミチン酸アスコルビルに懸濁させ、ブプレノルフィンが完全に溶解するまで撹拌した。５０重量%の固形分含有量を有するｎ－ヘプタン中の混合物の形態のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤及び固形分含有量を調節するためのｎ－ヘプタンを添加した。混合物を均質になるまで撹拌して、５．１９重量%のブプレノルフィンを有し、５１．９%の固形分含有量を有するブプレノルフィン含有接着剤混合物を得た。
【０２０７】
ＡＰＩコーティング組成物のコーティング
エリクソンコーターを使用して、ハンドオーバーナイフラボコーティング機を使用して、ブプレノルフィン含有混合物を非接着的に備えられたホイル（離型ライナーとして機能し得る、２３Ｍ製のＳｃｏｔｃｈｐａｋ１０２２）上で仕上げをした後２４時間未満以内に、ブプレノルフィン含有接着剤混合物を、コーティングした。およそ室温（２３±２℃）でおよそ１０分間の第１の工程の乾燥と、それに続くおよそ７５℃でおよそ１０分間の第２の乾燥工程によって溶媒を除去した。
【０２０８】
コーティングの厚さは、溶媒の除去がおよそ９０ｇ／ｍ^{2}のマトリックス層の領域重量をもたらすように選択した。これにより、このマトリックス層中に１０重量%のブプレノルフィン（ＡＰＩ装填、０．９ｍｇ／ｃｍ^2）、７重量%のレブリン酸、０．２重量%のパルミチン酸アスコルビル、及び８２．８重量%のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤がもたらされた。次いで乾燥したフィルムを裏地層（ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）ホイル１９μｍ）と積層して、ブプレノルフィン含有自己接着性層構造を提供した。
【０２０９】
ＴＴＳの調製
次いで個々のシステム（ＴＴＳ）をブプレノルフィン含有自己接着性層構造から打ち抜いた。特定の実施形態では、上述されるＴＴＳは、活性成分を含まない感圧接着剤マトリックス層及び好ましくは皮膚色の裏地層を含む、好ましくは丸みを帯びた角部を有する、

より大きな表面領域の接着剤オーバーレイ、すなわち、さらなる自己接着性層構造を備え得る。次いでＴＴＳを打ち抜き、一次包装材のパウチに封入する。

【０２１０】

接着力の測定

引張強度試験機を使用してＴＴＳを用いて接着力試験を実施した。試験の前に、サンプルをおよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化した。さらに、サンプルを２５ｍｍの固定幅及び好適な長さを有する断片に切断した。非接着的に備えられたホイルの最初の数ミリメートルを引き剥がし、ブプレノルフィン含有層構造の開放された接着面にスプライシングテープを適用する。次いで、非接着性ホイルを完全に取り除き、洗浄した試験プレート（アルミニウム）の中央部の上に接着表面を長手方向にしてサンプルを置いた。試験プレートを引張強度機械の下側クランプに固定した。その機械をゼロに調節し、スプライシングテープをその機械の上側クランプに把持させた。引張角度を９０°に設定した。３つのサンプルの接着力を測定した後、接着力の平均値を計算した。測定値は、単位「Ｎ／サンプル幅」［Ｎ／２５ｍｍ］に基づく。

【０２１１】

【表２】

表１．２

接着力[N/25mm](n=3)		接着力の比較2/比較１の比率（BuTrans（登録商標））
比較２	比較１（BuTrans（登録商標））	
6.4	3.1	2.1

【０２１２】

タックの測定

タック（短時間の接触後に接着剤表面から物体を分離するのに必要な力）試験は、プローブタック試験機ＰＴ－１０００（ＣｈｅｍＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して、反転プローブ機を使用する接着剤の感圧タックのための標準的試験法（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認）に従ってＴＴＳを用いて実施した。試験の前に、サンプルをおよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈで制御された条件下で２４時間平衡化した。タックを決定するために、５ｍｍの直径を有する洗浄されたプローブの先端を、ブプレノルフィン含有層構造の接着剤表面と、規定の速度（１０±０．１ｍｍ／ｓ）で、規定の圧力（９．７９±０．１０　ｋＰａ）下で、所与の温度（２３±２℃）で１秒間接触させ、その後、プローブと接着剤との間に形成された結合を同じ速度で破断させた。タックは、接着結合を破断するのに必要とされる最大の力として測定された（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認を参照）。完了後、３つの関連するサンプルの個々の結果から平均値を計算し、平均タック値を［Ｎ］で報告した。

【０２１３】

【表３】

表１．３

タック[N](n=3)		タックの比較2/比較１の比率（BuTrans（登録商標））
比較２	比較１（BuTrans（登録商標））	
0.88	1.19	0.7

【０２１４】
皮膚透過速度の測定
比較例１及び２の透過量及び対応する皮膚透過速度を、９．０ｍｌのフランツ拡散セルを用いて行ったＯＥＣＤガイドライン（２００４年４月１３日採択）に従ってインビトロの実験によって決定した。美容外科手術からの分層ヒト皮膚（女性腹部、１９８８年生まれ）を使用した。デルマトームを使用して、全てのＴＴＳについて無傷の表皮を有する８００μｍの厚さに皮膚を調製した。長期試験（１６８時間）のため、推奨された２００～４００μｍの皮膚の代わりに８００μｍの皮膚を使用する。１．１９１ｃｍ^{2}の領域を有するダイカットをＴＴＳから打ち抜いた。３２±１℃の温度でフランツ拡散セルの受容体媒体（抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５）中のブプレノルフィン塩基の濃度を測定し、対応する皮膚透過速度を計算した。

【０２１５】
比較例１及び２の結果を、表１．４～１．８ならびに図１ａ、１ｂ及び２ｃに示している。

【０２１６】
【表４】

表１．４

ＳＤを伴う透過量[μg/cm^2]				
経過時間[時]	比較２(n=3)		比較１(n=3)	
	量	SD	量	SD
0	0	0	0	0
8	0.82	0.16	1.54	0.29
24	11.20	0.78	15.27	0.55
32	9.87	0.83	10.70	0.44
48	22.50	0.87	19.37	0.76
72	36.53	0.74	24.60	0.98
144	78.90	1.11	47.73	3.75
168	22.27	0.49	15.13	0.70
168 時間での累積	182.1	4	134.3	7

【０２１７】

【表５】

表１．５

ＳＤを伴う皮膚透過速度[μg/cm²-h]				
経過時間[時]	比較２(n=3)		比較１(n=3)	
	速度	SD	速度	SD
0	0	0	0	0
8	0.10	0.02	0.19	0.04
24	0.70	0.05	0.95	0.03
32	1.23	0.10	1.34	0.05
48	1.41	0.05	1.21	0.05
72	1.52	0.03	1.03	0.04
144	1.10	0.02	0.66	0.05
168	0.93	0.02	0.63	0.03

【０２１８】
【表６】

表１．６

累積皮膚透過速度［μg/cm²-h]			
72時間超		168時間超	
比較２	比較１ (BuTrans（登録商標))	比較２	比較１ (BuTrans（登録商標))
1.1	1.0	1.1	0.8

【０２１９】
【表７】

表１．７

１６８時間の放出後の累積透過量／ＡＰＩ装填の比(活性剤利用率)	
比較２	比較１ (BuTrans（登録商標))
0.20	0.17

【０２２０】
【表８】

表１．８

１６８時間の放出後の累積透過量の比較２／比較１（ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標)）の比	活性剤利用率の比較２／比較１（ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標)）の比
1.4	1.2

【０２２１】
実施例１Ａ、１Ｂ

コーティング組成物

実施例１ａ及び１ｂのブプレノルフィン含有コーティング組成物の配合ならびに実施例１ａ及び１ｂの皮膚接触層のための活性剤非含有コーティング組成物の配合を、以下の表２．１に要約する。配合は重量パーセントを基準とする。

【０２２２】

【表９】

表２．１

成分(商品名)	実施例１ａ及び１ｂ	
	ＡＰＩ含有組成物	
	量[g]	固形分[%]
ブプレノルフィン塩基	9.00	10
レブリン酸	6.30	7
エタノール	8.67	-
パルミチン酸アスコルビル	0.18	0.2
ｎ－ヘプタン中のシリコーンアクリルハイブリッドＰＳＡ ５０重量%の固形分含有量（Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ製のＳｉｌＡｃ－ＰＳＡ　７－６１０１）	149.04	82.8
n-ヘプタン	0.22	-
合計	173.4	100.0
	API非含有コーティング組成物 皮膚接触層用	
	固形分[%]	
	実施例1a	実施例1b
ｎ－ヘプタン中のポリシロキサンベースのＰＳＡ ７３重量%の固形分含有量(Dow Corning Healthcare製のBIO-PSA 7-4301)	100.0	-
酢酸エチル中のポリアクリレート 39重量%の固形分含有量 (Henkel製DURO-TAK 87-4287)	-	100.0

【０２２３】

ＡＰＩコーティング組成物の調製

２５０ｍＬのワイドネックグラス内で、ブプレノルフィン塩基を、レブリン酸、エタノール、パルミチン酸アスコルビルに懸濁させ、ブプレノルフィンが完全に溶解するまで撹拌した。５０重量%の固形分含有量を有するｎ－ヘプタン中の混合物の形態のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤及び固形分含有量を調節するためのｎ－ヘプタンを添加した。混合物を均質になるまで撹拌して、５．１９重量%のブプレノルフィンを有し、５１．９%の固形分含有量を有するブプレノルフィン含有接着剤混合物を得た。

【０２２４】

ＡＰＩコーティング組成物のコーティング
エリクソンコーターを使用して、ハンドオーバーナイフラボコーティング機を使用してブプレノルフィン塩基含有混合物を非接着的に備えられたホイル（２３Ｍ製のＳｃｏｔｃｈｐａｋ１０２２）上で仕上げをした後２４時間未満以内にブプレノルフィン含有接着剤混合物をコーティングした。およそ室温（２３±２℃）でおよそ１０分間の第１の工程の乾燥と、それに続くおよそ７５℃でおよそ１０分間の第２の乾燥工程によって溶媒を除去した。
【０２２５】
コーティングの厚さは、溶液の除去がおよそ９０ｇ／ｍ^{2}のマトリックス層の領域重量をもたらすように選択した。これにより、このマトリックス層中に１０重量％のブプレノルフィン、７重量％のレブリン酸、０．２重量％のパルミチン酸アスコルビル、及び８２．８重量％のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤がもたらされる。次いで乾燥したフィルムを、裏地層（例えば、ポリエチレンテレフタレート（ＰＥＴ）ホイル１９μｍ）と積層した。
【０２２６】
ＡＰＩ非含有コーティング組成物（皮膚接触層）のコーティング及び積層
上記実施例で使用した活性剤非含有皮膚接触層の製造に使用した接着剤溶液の組成が上記の表２．１にまとめられている（Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ製のＢＩＯ－ＰＳＡ　７－４３０１（実施例１ａ）及びＨｅｎｋｅｌ製のＤＵＲＯ－ＴＡＫ　８７－４２８７（実施例１ｂ））。
【０２２７】
ハンドオーバーナイフラボコーティング機（エリクソンコーター）を使用して、非接着的に備えられたホイル上に接着剤溶液をコーティングした。
【０２２８】
コーティングの厚さはそれぞれ、溶媒の除去がおよそ２０ｇ／ｍ^{2}の皮膚接触層の領域重量をもたらすように選択した。これにより、この皮膚接触層中に、１００重量％のポリシロキサンベースの接着剤（実施例１ａ）及びポリアクリレート接着剤（実施例１ｂ）がそれぞれもたらされた。
【０２２９】
次いで乾燥したフィルムを、裏地層と積層されたブプレノルフィン含有マトリックス層と積層した。この目的のため、後に裏地層と積層されたブプレノルフィン含有マトリックス層のコーティング及び乾燥に使用した非接着的に備えられたホイルを取り除き、コーティング及び乾燥したブプレノルフィン非含有皮膚接触層をそのフィルムと積層し、その結果、ブプレノルフィン含有自己接着性層構造を得た。
【０２３０】
【表１０】

表２．２

	実施例 1a	実施例 1b
API 含有マトリックスの領域重量[g/m^2]	90	90
皮膚接触層の領域重量[g/m^2]	20	20
API 装填[mg/cm^2]	0.9	0.9

【０２３１】
ＴＴＳの調製
次いで個々のシステム（ＴＴＳ）をブプレノルフィン含有自己接着性層構造から打ち抜いた。特定の実施形態では、上述されるＴＴＳは、活性成分を含まない感圧接着剤マトリックス層及び好ましくは皮膚色の裏地層を含む、好ましくは丸みを帯びた角部を有する、より大きな表面領域の接着剤オーバーレイ、すなわち、さらなる自己接着性層構造を備え

得る。次いでＴＴＳを打ち抜き、一次包装材のパウチに封入する。

【０２３２】

接着力の測定

引張強度試験機を使用してＴＴＳを用いて接着力試験を実施した。試験の前に、サンプルをおよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化した。さらに、サンプルを２５ｍｍの固定幅及び好適な長さを有する断片に切断した。非接着的に備えられたホイルの最初の数ミリメートルを引き剥がし、ブプレノルフィン含有層構造の開放された接着面にスプライシングテープを適用する。次いで、非接着性ホイルを完全に取り除き、洗浄した試験プレート（アルミニウム）の中央部の上に接着表面を長手方向にしてサンプルを置いた。試験プレートを引張強度機械の下側クランプに固定した。その機械をゼロに調節し、スプライシングテープをその機械の上側クランプに把持させた。引張角度を９０°に設定した。３つのサンプルの接着力を測定した後、接着力の平均値を計算した。測定値は、単位「Ｎ／サンプル幅」［Ｎ／２５ｍｍ］に基づく。

【０２３３】

【表１１】

表２．３

接着力[N/25mm](n=3)		
実施例 1a	実施例 1b	比較 1
7.5	11.9	3.1

【０２３４】

タックの測定

タック（短時間の接触後に接着剤表面から物体を分離するのに必要な力）試験は、プローブタック試験機ＰＴ－１０００（ＣｈｅｍＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ）を使用して、反転プローブ機を使用する接着剤の感圧タックのための標準的試験法（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認）に従ってＴＴＳを用いて実施した。試験の前に、サンプルをおよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈで制御された条件下で２４時間平衡化した。タックを決定するために、５ｍｍの直径を有する洗浄されたプローブの先端を、ブプレノルフィン含有層構造の接着剤表面と、規定の速度（１０±０．１ｍｍ／ｓ）で、規定の圧力（９．７９±０．１０　ｋＰａ）下で、所与の温度（２３±２℃）で１秒間接触させ、その後、プローブと接着剤との間に形成された結合を同じ速度で破断させた。タックは、接着結合を破断するのに必要とされる最大の力として測定された（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認を参照）。完了後、３つの関連するサンプルの個々の結果から平均値を計算し、平均タック値を［Ｎ］で報告した。

【０２３５】

【表１２】

表２．４

タック[N](n=3)		
実施例 1a	実施例 1b	比較 1
2.38	2.17	1.19

【０２３６】

比較例１（ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標））の平均タック値に対する実施例１ａ及び１ｂに従って調製されたＴＴＳの平均タック値の比を図２ｃに示している。

【０２３７】

皮膚透過速度の測定

実施例１ａ及び１ｂならびに比較例１に従って調製されたＴＴＳの透過量及び対応する

皮膚透過速度を、９．０ｍｌのフランツ拡散セルを用いて行ったＯＥＣＤガイドライン（２００４年４月１３日採択）に従ってインビトロの実験によって決定した。美容外科手術からの分層ヒト皮膚（男性腹部、１９６０年生まれ）を使用した。デルマトームを使用して、全てのＴＴＳについて無傷の表皮を有する８００μｍの厚さに皮膚を調製した。長期試験（１６８時間）のため、推奨された２００～４００μｍの皮膚の代わりに８００μｍの皮膚を使用する。１．１８８ｃｍ^{2}の面積を有するダイカットをＴＴＳから打ち抜いた。３２±１℃の温度でフランツ拡散セルの受容体媒体（抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５）中のブプレノルフィン塩基の濃度を測定し、対応する皮膚透過速度を計算した。

【０２３８】

実施例１ａ及び１ｂならびに比較例１の結果を、表２．５～２．１０、ならびに図２ａ及び図２ｂに示す。

【０２３９】

【表１３】

表２．５

ＳＤを伴う透過量[μg/cm^2]						
経過時間[時]	実施例 1a (n=3)		実施例 1b(n=3)		比較 1(n=3)	
	量	SD	量	SD	量	SD
0	0	0	0	0	0	0
8	1.50	0.41	3.32	1.77	4.90	1.32
24	24.60	3.05	33.53	7.53	28.90	3.60
32	21.63	1.04	23.93	3.50	20.97	0.93
48	46.97	0.70	46.70	3.55	41.40	5.34
72	71.67	2.94	67.07	2.27	50.10	4.68
144	158.67	5.69	132.33	1.53	85.83	4.37
168	50.87	2.44	49.33	2.30	26.63	0.76
168 時間での累積	375.9	7	356.2	22	258.7	10

【０２４０】

【表１４】

表２．６

ＳＤを伴う皮膚透過速度[μg/cm^2-h]						
経過時間[時]	実施例 1a (n=3)		実施例 1b(n=3)		比較 1(n=3)	
	速度	SD	速度	SD	速度	SD
0	0	0	0	0	0	0
8	0.19	0.05	0.41	0.22	0.61	0.17
24	1.54	0.19	2.10	0.47	1.81	0.23
32	2.70	0.13	2.99	0.44	2.62	0.12
48	2.94	0.04	2.92	0.22	2.59	0.33
72	2.99	0.12	2.79	0.09	2.09	0.20
144	2.20	0.08	1.84	0.02	1.19	0.06
168	2.12	0.10	2.06	0.10	1.11	0.03

【０２４１】
【表１５】

表２．７

累積皮膚透過速度［μg/cm²-h］			
	実施例 1a	実施例 1b	比較 1
72 時間超	2.3	2.4	2.0
168 時間超	2.2	2.1	1.5
72 時間から 168 時間までの相対的補正値	-3.2%	-12.5%	-24.2%

【０２４２】
【表１６】

表２．８

１６８時間の放出後の累積透過量の実施例の TTS／比較１（BuTrans（登録商標））の比		
実施例 1a	実施例 1b	比較 1
1.5	1.4	1.0

【０２４３】
【表１７】

表２．９

１６８時間の放出後の累積透過量／ＡＰＩ装填の比(活性剤利用率)		
実施例 1a	実施例 1b	比較 1
0.42	0.40	0.32

【０２４４】
【表１８】

表２．１０

活性剤利用率の実施例のＴＴＳ／比較１（ＢｕＴｒａｎｓ（登録商標））の比		
実施例 1a	実施例 1b	比較 1
1.3	1.2	1.0

【０２４５】
本発明は特に、以下のさらなる事項に関する：
【０２４６】
１．活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムであって、前記活性剤含有層構造が、
Ａ）裏地層と、
Ｂ）活性剤含有層であって、
ａ）治療的有効量の前記活性剤と、
ｂ）少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーと、を含む、前記活性剤含有層と、
Ｃ）皮膚接触層と、を含む経皮治療システム。

【０２４７】
２．事項１に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層が、前記活性剤含有層と接触している、前記経皮治療システム。
【０２４８】
３．事項１～２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、活性剤含有マトリックス層である、前記経皮治療システム。
【０２４９】
４．事項１～３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層が、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含まない、前記経皮治療システム。
【０２５０】
５．事項１～４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記活性剤含有層を基準として、約２０重量％～約９８重量％の量で前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有する、前記経皮治療システム。
【０２５１】
６．事項１～５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記活性剤含有層を基準として、約３０重量％～約９５重量％の量で前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有する、前記経皮治療システム。
【０２５２】
７．事項１～６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記活性剤含有層を基準として、約５０重量％～約９５重量％の量で前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有する、前記経皮治療システム。
【０２５３】
８．事項１～７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層中の前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【０２５４】
９．事項１～７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層中の前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【０２５５】
１０．事項１～９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【０２５６】
１１．事項１～９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【０２５７】
１２．事項１～１１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、シリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２５８】
１３．事項１２に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、約５：９５～９５：５というシリコーン対アクリレートの重量比を有する、前記経皮治療システム。
【０２５９】
１４．事項１２または１３に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、約４０：６０～６０：４０というシリコーン対アクリレートの重量比を有する、前記経皮治療システム。

【０２６０】
１５．事項１２～１４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、約５０：５０というシリコーン対アクリレートの重量比を有する、前記経皮治療システム。
【０２６１】
１６．事項１２～１５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約４００ｃＰを超える溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６２】
１７．事項１２～１６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約５００ｃＰ～約３，５００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６３】
１８．事項１２～１７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約１，０００ｃＰ～約３，０００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６４】
１９．事項１２～１８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約１，２００ｃＰ～約１，８００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６５】
２０．事項１２～１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約１，５００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６６】
２１．事項１２～１８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約２，２００ｃＰ～約２，８００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６７】
２２．事項２１に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約２，５００ｃＰの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。
【０２６８】
２３．事項１２～２２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメータ

ーを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約１．０ｅ９ポアズ未満の複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２６９】

２４．事項１２～２３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約１．０ｅ５ポアズ～約９．０ｅ８ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７０】

２５．事項１２～２４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約９．０ｅ５ポアズ～約１．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７１】

２６．事項１２～２５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約９．０ｅ５ポアズ～約７．０ｅ６ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７２】

２７．事項１２～２６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約４．０ｅ６ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７３】

２８．事項１２～２４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約２．０ｅ６ポアズ～約９．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７４】

２９．事項１２～２４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約８．０ｅ６ポアズ～約９．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７５】

３０．事項２９に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤が、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約１．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０２７６】

３１．事項１～３０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、以下のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーの群：
－好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約１，２００ｃＰ～約１，８００ｃＰの溶液粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接

着剤、及び
－好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約５０％の固形分含有量で約２，２００ｃＰ～約２，８００ｃＰの溶液粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤、のうちの少なくとも２つから選択される少なくとも２つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む、前記経皮治療システム。
【０２７７】
３２．事項１～３１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、以下のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーの群：
－好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約９．０ｅ５ポアズ～約７．０ｅ６ポアズの複素粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤、及び
－好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．１ｒａｄ／ｓで約８．０ｅ６ポアズ～約９．０ｅ７ポアズの複素粘度を特徴とするシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤のうちの少なくとも２つから選択される少なくとも２つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む、前記経皮治療システム。
【０２７８】
３３．事項１～３２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、
（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物から得ることができる、前記経皮治療システム。
【０２７９】
３４．事項１～３３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、
（ａ）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、
（ｂ）エチレン性不飽和モノマーと、
（ｃ）開始剤と、の反応生成物を含むシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２８０】
３５．事項３３または３４に記載の経皮治療システムであって、
アクリレートまたはメタクリレート官能基を含む前記ケイ素含有感圧接着剤組成物が、
（ａ１）シリコーン樹脂と、
（ａ２）シリコーンポリマーと、
（ａ３）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有封止剤と、の縮合反応生成物を含む、前記経皮治療システム。
【０２８１】
３６．事項３３～３５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
アクリレートまたはメタクリレート官能基を含む前記ケイ素含有感圧接着剤組成物が、
（ａ１）シリコーン樹脂と、
（ａ２）シリコーンポリマーと、
（ａ３）アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有封止剤であって、前記ケイ素含有封止剤が、一般式XYR'_bSiZ_{3-b}であり、Ｘが一般式ＡＥの１価のラジカルであり、Ｅが－Ｏ－または－ＮＨ－であり、Ａがアクリル基またはメタクリル基であり、Ｙが炭素数１～６の２価のアルキレンラジカルであり、Ｒ’がメチルまたはフェニルラジカルであり、Ｚが１価の加水分解性有機ラジカルまたはハロゲンであり、かつｂが０または１である、ケイ素含有封止剤との縮合反応生成物であり、
前記シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させて感圧接着剤を形成し、前記ケイ素含有封止剤が、前記シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを反応させる前、その間、

またはその後に導入され、
前記シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーを縮合反応させて前記感圧接着剤を形成した後に前記ケイ素含有封止剤が前記感圧接着剤と反応するか、または前記ケイ素含有封止剤が、前記シリコーン樹脂及びシリコーンポリマーとその場で反応する、前記経皮治療システム。
【０２８２】
３７．事項３４～３６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記エチレン性不飽和モノマーが、脂肪族アクリレート、脂肪族メタクリレート、脂環式アクリレート、脂環式メタクリレート、及びそれらの組み合わせからなる群から選択され、前記化合物の各々が、アルキル基中に最大で２０個の炭素原子を有する、前記経皮治療システム。
【０２８３】
３８．事項３４～３７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記エチレン性不飽和モノマーが、２－エチルヘキシルアクリレートとメチルアクリレートの組み合わせである、前記経皮治療システム。
【０２８４】
３９．事項３４～３８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記エチレン性不飽和モノマーが、アクリル酸２－エチルヘキシルとアクリル酸メチルとの、４０：６０～７０：３０の比率で、好ましくは６５：３５～５５：４５または５５：４５～４５：５０の比率での組み合わせである、前記経皮治療システム。
【０２８５】
４０．事項１～３９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
（ａ）前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、
（ｂ）前記エチレン性不飽和モノマーと、
（ｃ）前記開始剤と、の前記反応生成物が、
連続的なシリコーン外部相及び不連続的なアクリル内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【０２８６】
４１．事項３４～３９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
（ａ）前記アクリレートまたはメタクリレート官能基を含むケイ素含有感圧接着剤組成物と、
（ｂ）前記エチレン性不飽和モノマーと、
（ｃ）前記開始剤と、の前記反応生成物が、
連続的なアクリル外部相及び不連続的なシリコーン内部相を含有する、前記経皮治療システム。
【０２８７】
４２．事項１～３２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、シリコーンポリマー、シリコーン樹脂及びアクリルポリマーの反応生成物を含み、前記アクリルポリマーが、共有結合で自己架橋しており、前記シリコーンポリマー及び／または前記シリコーン樹脂に共有結合している、前記経皮治療システム。
【０２８８】
４３．事項１～４２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記経皮治療システムが、少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーをさらに含む、前記経皮治療システム。
【０２８９】
４４．事項１～４３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記経皮治療システムが、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、アクリレートまたはそれらの混合物をベースとする少なく

とも１つの非ハイブリッドポリマーをさらに含む、前記経皮治療システム。
【０２９０】
４５．事項４３～４４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、ポリシロキサンをベースとするポイマー、ポリイソブチレンをベースとするポリマー、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、ポリアクリレート、またはそれらの混合物である、前記経皮治療システム。
【０２９１】
４６．事項４３～４５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９２】
４７．事項４３～４６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン－イソプレン－スチレンブロックコポリマー、アクリレート、またはそれらの混合物をベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９３】
４８．事項４３～４７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、ポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９４】
４９．事項４３～４８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及びｎ－ヘプタン中約６０％の固形分含有量で約１５０ｍＰａｓ超という溶液粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９５】
５０．事項４３～４９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及びｎ－ヘプタン中約６０％の固形分含有量で約２００ｍＰａｓ～約７００ｍＰａｓの溶液粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９６】
５１．事項４３～５０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくはスピンドル番号５を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＲＶＴ粘度計を５０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及びヘプタン中約６０％の固形分含有量で約４５０ｍＰａｓまたは約５００ｍＰａｓの溶液粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９７】
５２．事項４３～５１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで約1×10^{9}ポアズ未満の複素粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。
【０２９８】
５３．事項４３～５２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設

定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで約１×１０^{5}～約９×１０^{8}ポアズの複素粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。

【０２９９】

５４．事項４３～５３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで１×１０^{8}ポアズの複素粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。

【０３００】

５５．事項４３～５３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、好ましくは８ｍｍプレート及びゼロ設定とした隙間を備えるＲｈｅｏｍｅｔｒｉｃｓ　ＡＲＥＳレオメーターを使用して測定して、３０℃において０．０１ｒａｄ／ｓで約５×１０^{6}ポアズの複素粘度を特徴とするポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。

【０３０１】

５６．事項４３～４７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、アクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤である、前記経皮治療システム。

【０３０２】

５７．事項４３～４７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、アクリル酸、ブチルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、グリシジルメタクリレート、２－ヒドロキシエチルアクリレート、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、ｔ－オクチルアクリルアミド及び酢酸ビニルのうちの１つ以上から選択されるモノマーをベースとするアクリレートベースの感圧接着剤である、前記経皮治療システム。

【０３０３】

５８．事項４３～４７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、アクリル酸、ブチルアクリレート、２－エチルヘキシルアクリレート、グリシジルメタクリレート、２－ヒドロキシエチルアクリレート、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、ｔ－オクチルアクリルアミド及び酢酸ビニルのうちの２つ以上から選択されるモノマーをベースとするアクリレートベースの感圧接着剤である、前記経皮治療システム。

【０３０４】

５９．前記アクリレートベースの感圧接着剤が、２－エチルヘキシルアクリレート、２－ヒドロキシエチルアクリレート及び酢酸ビニルをベースとするコポリマーである、事項５８に記載の経皮治療システム。

【０３０５】

６０．事項５６～５９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記アクリレートベースの感圧接着剤が、好ましくは、例えば、スピンドル番号２７を備えるＢｒｏｏｋｆｉｅｌｄ　ＳＳＡ粘度計を２０ＲＰＭで使用して測定して、２５℃及び酢酸エチル中約３９％の固形分含有量で約４０００ｍＰａｓ～約１２０００ｍＰａｓの溶液粘度を特徴とする、前記経皮治療システム。

【０３０６】

６１．事項４３～６０に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、前記皮膚接触層に含まれる、前記経皮治療システム。

【０３０７】

６２．事項４３～６１に記載の経皮治療システムであって、

前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、前記皮膚接触層中に、前記皮膚接触層を基準として、約３０重量％～約１００重量％の量で含有される、前記経皮治療システム。

【０３０８】

６３．事項４３～６２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、前記皮膚接触層中に、前記皮膚接触層を基準として、約５０重量％～約１００重量％の量で含有される、前記経皮治療システム。

【０３０９】

６４．事項４３～６３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記少なくとも１つの非ハイブリッドポリマーが、前記皮膚接触層中に、前記皮膚接触層を基準として、約８０重量％～約１００重量％の量で含有される、前記経皮治療システム。

【０３１０】

６５．事項１～６４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層が、活性剤を含まない、前記経皮治療システム。

【０３１１】

６６．事項１～６５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層がまた、活性剤を含む、前記経皮治療システム。

【０３１２】

６７．事項１または６６に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記治療的有効量の活性剤を含む内相を有し、かつ前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む外相を有する活性剤含有二相性マトリックス層であり、前記内相は、前記外相中に分散堆積物を形成する、前記経皮治療システム。

【０３１３】

６８．事項１または６７に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記治療的有効量の活性剤及びカルボン酸を含む内相を有し、かつ前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む外相を有する活性剤含有二相性マトリックス層であり、前記内相は、前記外相中に分散堆積物を形成する、前記経皮治療システム。

【０３１４】

６９．事項６７または６８に記載の経皮治療システムであって、
前記分散堆積物が、５μｍ～６５μｍの最大球体サイズを有する、前記経皮治療システム。

【０３１５】

７０．事項６８に記載の経皮治療システムであって、
前記治療的有効量の活性剤が、カルボン酸に溶解している、前記経皮治療システム。

【０３１６】

７１．事項１～７０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、前記活性剤含有層を基準として、約５０重量％～約９５重量％の量で前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含有し、
前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、４０：６０～６０：４０というシリコーン対アクリレートの重量比を有するシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤であり、前記アクリレートを形成するエチレン性不飽和モノマーが、２－エチルヘキシルアクリレート及びメチルアクリレートを４０：６０～７０：３０の比で、好ましくは、６５：３５～５５：４５、または５５：４５～４５：５０の比で含む、前記経皮治療システム。

【０３１７】

７２．事項１～７１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、非ハイブリッドポリマーをさらに含む、前記経皮治療システム。

【０３１８】
７３．事項１～７２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤が、前記活性剤含有層を基準として、２重量％～４０重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３１９】
７４．事項１～７３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤が、前記活性剤含有層を基準として、３重量％～４０重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３２０】
７５．事項１～７４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤が、前記活性剤含有層を基準として、５重量％～３５重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３２１】
７６．事項１～７５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、治療有効量の活性剤及び少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマーを含む、活性剤含有コーティング組成物をコーティング及び乾燥することによって得ることができる、前記経皮治療システム。
【０３２２】
７７．事項１～７６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤が、遊離塩基の形態で前記活性剤含有層に存在する、前記経皮治療システム。
【０３２３】
７８．事項１～７７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、カルボン酸をさらに含む、前記経皮治療システム。
【０３２４】
７９．事項７８に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、前記治療的有効量の活性剤がそれに可溶化されるのに十分な量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３２５】
８０．事項７８または７９に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、前記活性剤含有層を基準として、２重量％～２０重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３２６】
８１．事項７８～８０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、前記活性剤含有層を基準として、４重量％～１５重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３２７】
８２．事項７８～８１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、前記活性剤含有層を基準として、５重量％～１２重量％の量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３２８】
８３．事項７８～８２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、C_3～C_{24}カルボン酸からなる群から選択される、前記経皮治療システム。
【０３２９】
８４．事項７８～８３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、レブリン酸、及びそれらの混合物からなる群より選択される、前記経皮治療システム。
【０３３０】
８５．事項７８～８４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、レブリン酸である、前記経皮治療システム。

【０３３１】
８６．事項７８～８５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤及び前記カルボン酸が、前記活性剤含有層を基準として、重量で異なる量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３３２】
８７．事項７８～８６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸及び前記活性剤が、０．３：１～５：１の量比で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３３３】
８８．事項７８～８７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、前記活性剤含有層を基準として、前記活性剤よりも少ない重量による量で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３３４】
８９．事項７８～８７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記カルボン酸が、レブリン酸であり、前記レブリン酸及び前記活性剤が、０．３：１～５：１の量比で含有されている、前記経皮治療システム。
【０３３５】
９０．事項１～８９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層の領域重量が２０～１６０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３３６】
９１．事項１～９０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層の領域重量が、３０～１４０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３３７】
９２．事項１～９１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層の領域重量が、４０～１４０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３３８】
９３．事項１～９２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層の領域重量が、８０ｇ／ｍ^{2}を超え１４０ｇ／ｍ^{2}までの範囲である、前記経皮治療システム。
【０３３９】
９４．事項１～９３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層の領域重量が、５～１２０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３４０】
９５．事項１～９４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層の領域重量が、５～５０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３４１】
９６．事項１～９５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層の前記領域重量が、１０～４０ｇ／ｍ２の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３４２】
９７．事項１～９６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記皮膚接触層の領域重量が、１０～３０ｇ／ｍ^{2}の範囲である、前記経皮治療システム。
【０３４３】
９８．事項１～９７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、前記活性剤含有層を基準として０．３ｍｇ／ｃｍ^2～３．０ｍ

ｇ／ｃｍ^{2}の活性剤を含有する、前記経皮治療システム。
【０３４４】
９９．事項１～９８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、前記活性剤含有層を基準として０．５ｍｇ／ｃｍ^2～１．６ｍｇ／ｃｍ^{2}の活性剤を含有する、前記経皮治療システム。
【０３４５】
１００．事項１～９９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、前記活性剤含有層を基準として０．６ｍｇ／ｃｍ^{2}超～１．８ｍｇ／ｃｍ^{2}未満の活性剤を含有する、前記経皮治療システム。
【０３４６】
１０１．事項１～１００のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、前記活性剤含有層を基準として０．６ｍｇ／ｃｍ^{2}超～１．２ｍｇ／ｃｍ^{2}未満の活性剤を含有する、前記経皮治療システム。
【０３４７】
１０２．事項１～１０１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層が、補助ポリマーをさらに含む、前記経皮治療システム。
【０３４８】
１０３．事項１０２に記載の経皮治療システムであって、
前記補助ポリマーが、前記活性剤含有層を基準として、約０．５重量％～約３０重量％の量で含まれる、前記経皮治療システム。
【０３４９】
１０４．事項１０３に記載の経皮治療システムであって、
前記補助ポリマーが、前記活性剤含有層を基準として、約２重量％～約２５重量％の量で含まれる、前記経皮治療システム。
【０３５０】
１０５．事項１０２～１０４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記補助ポリマーが、アルキルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、メタクリル酸コポリマー、メタクリル酸エステルコポリマー、アンモニオアルキルメタクリレートコポリマー、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルカプロラクタム－ポリ酢酸ビニル－ポリエチレングリコールコポリマー、及びそれらの混合物からなる群より選択される、前記経皮治療システム。
【０３５１】
１０６．事項１０２または１０３に記載の経皮治療システムであって、
前記補助ポリマーが、ポリビニルピロリドンであり、好ましくは前記活性剤含有層を基準として約０．５重量％～約８重量％の量で含まれる、前記経皮治療のシステム。
【０３５２】
１０７．事項１～１０６のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、好ましくは反転プローブ機を使用する接着剤の感圧タックのための標準的試験法（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認）に従って決定して、０．９Ｎ～８．０Ｎのタックを提供し、前記経皮治療システムのサンプルは、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化された、前記経皮治療システム。
【０３５３】
１０８．事項１～１０７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、好ましくは反転プローブ機を使用する接着剤の感圧タックのための標準的試験法（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認）に従って決定して、０．９Ｎ超～８．０Ｎまでのタックを提供し、前記経皮治療システムのサンプルが、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化された、前記経皮治療システム。
【０３５４】

１０９．事項１～１０８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、好ましくは反転プローブ機を使用する接着剤の感圧タックのための標準的試験法（ＡＳＴＭ　Ｄ２９７９－０１；２００９年再承認）に従って決定して、１．２Ｎ超～６．０Ｎのタックを提供し、前記経皮治療システムのサンプルは、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化された、前記経皮治療システム。

【０３５５】

１１０．事項１～１０９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、好ましくはアルミニウム試験プレート及び９０°の引張角度を用いる引張強度試験機を使用して決定して、約３．５Ｎ／２５ｍｍ～約１５Ｎ／２５ｍｍという接着力を提供し、前記経皮治療システムのサンプルが、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化され、２５ｍｍの固定幅を有する断片に切断される、前記経皮治療システム。

【０３５６】

１１１．事項１～１１０のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、好ましくはアルミニウム試験プレート及び９０°の引張角度を用いる引張強度試験機を使用して決定して、約４Ｎ／２５ｍｍ～約１５Ｎ／２５ｍｍという接着力を提供し、前記経皮治療システムのサンプルが、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化され、２５ｍｍの固定幅を有する断片に切断される、前記経皮治療システム。

【０３５７】

１１２．事項１～１１１のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤含有層構造が、好ましくはアルミニウム試験プレート及び９０°の引張角度を用いる引張強度試験機を使用して決定して、約７Ｎ／２５ｍｍ～約１２Ｎ／２５ｍｍという接着力を提供し、前記経皮治療システムのサンプルが、試験の前におよそ室温（２３±２℃）及びおよそ５０％ｒｈ（相対湿度）で制御された条件下で２４時間平衡化され、２５ｍｍの固定幅を有する断片に切断される、前記経皮治療システム。

【０３５８】

１１３．事項１～１１２のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
治療に効果的である市販の活性剤参照経皮治療システムを用いた比較試験で測定した場合、前記活性剤の透過速度を提供する、前記経皮治療システム。

【０３５９】

１１４．事項１～１１３のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
治療に効果的である２４時間、３２時間、４８時間、７２時間、８４時間、９６時間、または１６８時間にわたって市販の活性剤参照経皮治療システムを用いた比較試験で測定した場合、前記活性剤の透過速度を提供し、前記経皮治療システム。

【０３６０】

１１５．事項１～１１４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
ＯＥＣＤガイドライン（２００４年４月１３日採択）に従って、抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５を３２±１℃の温度で使用した場合に、無傷の表皮を有する８００μｍの厚さを有するデルマトーム化ヒト皮膚を用いてフランツ拡散セルで測定され、投与期間のおよそ最後の３分の２にわたって、好ましくは７日の投与期間の最後の４日にわたって、２０％のポイント以内で一定である、前記活性剤の透過速度を提供する、前記経皮治療システム。

【０３６１】

１１６．事項１～１１５のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
ＯＥＣＤガイドライン（２００４年４月１３日採択）に従って、抗菌剤として０．１％アジ化生理食塩水を有するリン酸緩衝液ｐＨ５．５を３２±１℃の温度で使用した場合に、無傷の表皮を有する８００μｍの厚さを有するデルマトーム化ヒト皮膚を用いてフランツ拡散セルで測定され、７２時間～１６８時間にわたって２０％のポイント以内で一定であ

る、前記活性剤の透過速度を提供する、前記経皮治療システム。
【０３６２】
１１７．事項１１５または１１６に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤の透過速度は、１９％のポイント未満の範囲内で一定である、前記経皮治療システム。
【０３６３】
１１８．事項１１５～１１７のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤の透過速度が、１８％のポイント未満の範囲内で一定である、前記経皮治療システム。
【０３６４】
１１９．事項１１５～１１８のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤の透過速度が、１７％のポイント未満の範囲内で一定である、前記経皮治療システム。
【０３６５】
１２０．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
治療方法で使用するための、前記経皮治療システム。
【０３６６】
１２１．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
疼痛を治療する方法で使用するための、前記経皮治療システム。
【０３６７】
１２２．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記経皮治療システが、患者の皮膚に対して少なくとも２４時間適用される、疼痛を治療する方法で使用するための、前記経皮治療システム。
【０３６８】
１２３．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記経皮治療システムが、患者の皮膚に約３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間または約６日間適用される、疼痛を治療する方法で使用するための、前記経皮治療システム。
【０３６９】
１２４．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記経皮治療システムが、患者の皮膚に約７日間適用される、疼痛を治療する方法での使用のための、前記経皮治療システム。
【０３７０】
１２５．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムの使用であって、
医薬の製造のための前記経皮治療システムの使用。
【０３７１】
１２６．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムの使用であって、
疼痛を治療するための医薬の製造のための前記経皮治療システムの使用。
【０３７２】
１２７．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムの使用であって、
患者の皮膚に少なくとも２４時間適用される、疼痛を治療するための医薬の製造のための前記経皮治療システムの使用。
【０３７３】
１２８．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムの使用であって、
患者の皮膚に３日間超、または約３．５日間、約４日間、約５日間または約６日間適用される、疼痛を治療するための医薬の製造のための前記経皮治療システムの使用。
【０３７４】
１２９．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムの使用であって、
患者の皮膚に７日間適用される、疼痛を治療するための医薬の製造のための前記経皮治療システムの使用。

【０３７５】
１３０．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムを患者の皮膚に適用することによって治療する方法。
【０３７６】
１３１．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムを患者の皮膚に適用することによって疼痛を治療する方法。
【０３７７】
１３２．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムを患者の皮膚に少なくとも２４時間適用することによって疼痛を治療する方法。
【０３７８】
１３３．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムを患者の皮膚に３日間超、約３．５日間、約４日間、約５日間、または約６日間適用することによって疼痛を治療する方法。
【０３７９】
１３４．事項１～１１９のいずれか１項に記載の経皮治療システムを患者の皮膚に約７日間適用することによって疼痛を治療する方法。
【０３８０】
１３５．事項１～１３４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤がブプレノルフィンである、前記経皮治療システム。
【０３８１】
１３６．事項１～１３４のいずれか１項に記載の経皮治療システムであって、
前記活性剤がブプレノルフィンではない、前記経皮治療システム。
【０３８２】
１３７．事項１～１３６のいずれか１項に記載の経皮治療システムの製造方法であって、
１）活性剤含有コーティング組成物であって、
ａ）前記活性剤、及び
ｂ）必要に応じて溶媒、を含む前記活性剤含有コーティング組成物を提供する工程と、
２）前記活性剤含有コーティング組成物を、所望の領域重量を提供するための量でフィルム上にコーティングする工程と、
３）前記コーティングされた活性剤含有コーティング組成物を乾燥させて、前記活性剤含有層を提供する工程と、
４）工程２及び３による追加のコーティング組成物をコーティング及び乾燥することによって追加の皮膚接触層を提供する工程であって、前記フィルムが離型ライナーである、前記工程と、
５）前記皮膚接触層の接着面を前記活性剤含有層の接着面に積層して、所望の放出領域を有する活性剤含有層構造を提供する工程と、
６）前記活性剤含有層構造から個々のシステムを打ち抜く工程と、
７）裏地層及び活性剤非含有感圧接着剤層を同様に含み、かつ活性剤含有自己接着性層構造の前記個々のシステムよりも大きな活性剤非含有自己接着性層構造を、個々のシステムに必要に応じて接着させる工程と、を含み、
少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー組成物が、工程１で活性剤含有コーティング組成物に添加される、前記経皮治療システムの製造方法。
【０３８３】
１３８．事項１３７に記載の製造方法であって、
工程２）の前記フィルムが離型ライナーであり、
前記活性剤含有層が、工程３）の後に裏地層に積層され、
工程２）の前記離型ライナーが、工程５）の前に除去される、前記製造方法。
【０３８４】
１３９．事項１３７または１３８に記載の製造方法であって、

工程１）の前記活性剤含有コーティング組成物が、カルボン酸をさらに含む、前記製造方法。

【０３８５】

１４０．事項１３７に記載の製造方法であって、

前記工程２）における前記フィルムが、裏地層である、前記製造方法。

【０３８６】

１４１．事項１３７～１４０のいずれか１項に記載の製造方法であって、

前記少なくとも１つのシリコーンアクリルハイブリッドポリマー組成物が、酢酸エチルまたはｎ－ヘプタン中のシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である、前記製造方法。

【０３８７】

１４２．事項１３７～１４１のいずれか１項に記載の製造方法であって、

工程１）では、ポリシロキサンをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤が添加される、前記製造方法。

【０３８８】

１４３．事項１３７～１４２のいずれか１項に記載の製造方法であって、

工程１）では、アクリレートをベースとする非ハイブリッド感圧接着剤が添加される、前記製造方法。

【０３８９】

１４４．活性剤含有層構造を含む、活性剤の経皮投与のための経皮治療システムであって、

前記活性剤含有層構造が、

Ａ）裏地層と；

Ｂ）活性剤含有マトリックス層であって、

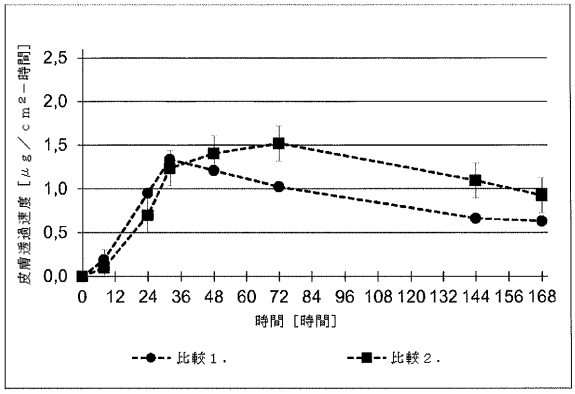
ａ）前記活性剤含有マトリックス層を基準として５～３５重量％の量の活性剤、及び

ｂ）前記活性剤含有マトリックス層に基づいて約２０％から約９５％の量のシリコーンアクリルハイブリッドポリマーであって、シリコーンアクリルハイブリッドポリマーが、４０：６０～６０：４０というシリコーン対アクリルの重量比を有するシリコーンアクリルハイブリッド感圧接着剤である、前記シリコーンアクリルハイブリッドポリマー；

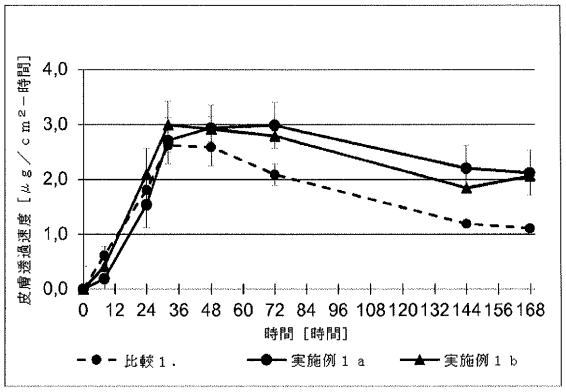
を含む、前記活性剤含有マトリックス層と；

ｃ）非ハイブリッド感圧接着剤を、皮膚接触層に基づいて約５０重量％～約１００重量％の量で、ポリシロキサンまたはアクリレートに基づいて含む前記活性剤含有マトリックス層上の皮膚接触層と、を含む、前記経皮治療システム。

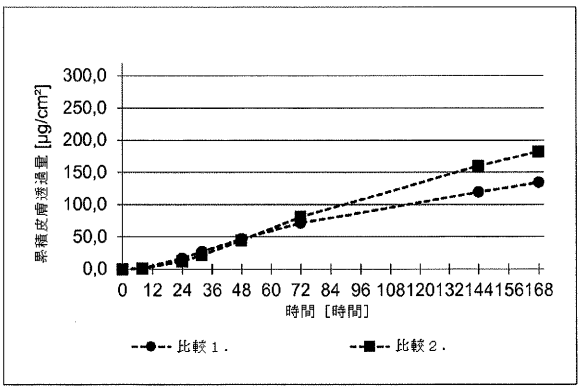
【図１ａ】



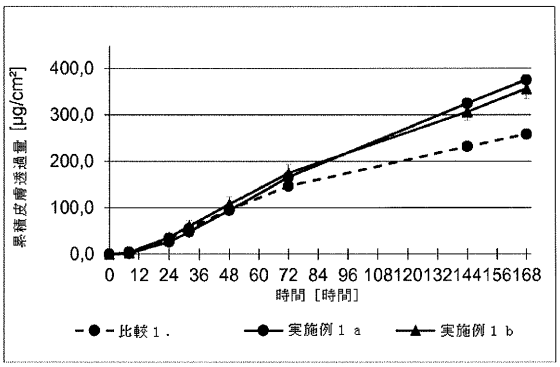
【図２ａ】



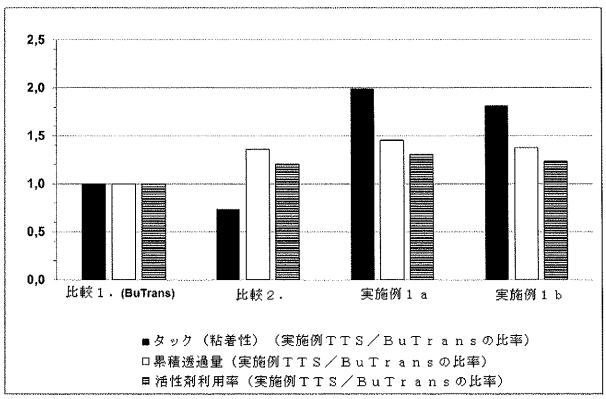
【図１ｂ】



【図２ｂ】



【図２ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/056025

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/70 A61K31/485 A61P25/04
ADD.

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)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 2 599 847 A1 (DOW CORNING [US]; DOW CORNING FRANCE SAS [FR]) 5 June 2013 (2013-06-05) cited in the application paragraphs [0014], [0015], [0030], [0052], [0056], [0059] - [0061], [0063]; claims 11,15; examples 1-7	1-24
Y	WO 2016/130408 A1 (DOW CORNING [US]) 18 August 2016 (2016-08-18) cited in the application paragraph [0001]; examples 1-16	1-24

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
16 April 2019	07/05/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Benbow, Susanne

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2019/056025

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 2010/124187 A2 (HENKEL CORP [US]; LIU YUXIA [US]; OUYANG JIANGBO [US]; PAUL CHARLES W) 28 October 2010 (2010-10-28) cited in the application paragraphs [0001], [0013], [0019], [0020], [0065], [0067]; examples 1-22	1-24
X	WO 2018/015424 A1 (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG [DE]) 25 January 2018 (2018-01-25)	1-24
Y	paragraphs [0001], [0016], [0030], [0036] - [0039]; examples 1-3	1-24
Y	WO 2014/090921 A1 (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]) 19 June 2014 (2014-06-19) examples 1-5	1-24
Y	US 6 974 588 B1 (MIRANDA JESUS [US] ET AL) 13 December 2005 (2005-12-13) column 2, line 1 - line 34 column 4, line 44 - line 59 example 1	1-24
Y	US 5 721 257 A (BAKER RICHARD W [US] ET AL) 24 February 1998 (1998-02-24) examples 1-8; table IV	1-24
Y	US 2007/128263 A1 (GARGIULO PAUL M [US] ET AL) 7 June 2007 (2007-06-07) example	1-24
Y	US 2017/112781 A1 (SHIMA TAKITO [US] ET AL) 27 April 2017 (2017-04-27) examples 1-2	1-24

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/056025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2599847 A1	05-06-2013	CN 103130966 A	05-06-2013
		EP 2599847 A1	05-06-2013
		JP 2013139554 A	18-07-2013
		KR 20130060161 A	07-06-2013
WO 2016130408 A1	18-08-2016	CN 107406554 A	28-11-2017
		EP 3256504 A1	20-12-2017
		JP 2018511662 A	26-04-2018
		KR 20170115582 A	17-10-2017
		US 2018002583 A1	04-01-2018
		WO 2016130408 A1	18-08-2016
WO 2010124187 A2	28-10-2010	BR PI1014886 A2	19-04-2016
		CN 102803420 A	28-11-2012
		EP 2421928 A2	29-02-2012
		JP 5680061 B2	04-03-2015
		JP 2012524835 A	18-10-2012
		KR 20120026507 A	19-03-2012
		RU 2011147589 A	27-05-2013
		TW 201100469 A	01-01-2011
		US 2012095159 A1	19-04-2012
		WO 2010124187 A2	28-10-2010
WO 2018015424 A1	25-01-2018	CA 3031410 A1	25-01-2018
		CN 109475509 A	15-03-2019
		KR 20190031441 A	26-03-2019
		WO 2018015424 A1	25-01-2018
WO 2014090921 A1	19-06-2014	AR 093940 A1	01-07-2015
		AU 2013205080 A1	26-06-2014
		BR 112015013660 A2	11-07-2017
		CA 2894960 A1	19-06-2014
		CL 2015001577 A1	02-10-2015
		CN 105007906 A	28-10-2015
		CR 20150360 A	21-08-2015
		DE 112013005945 T5	27-08-2015
		EA 201591124 A1	30-11-2015
		EP 2931263 A1	21-10-2015
		GB 2523715 A	02-09-2015
		HK 1215677 A1	09-09-2016
		JP 2016502989 A	01-02-2016
		KR 20150096460 A	24-08-2015
		NZ 628092 A	27-01-2017
		PE 11472015 A1	06-08-2015
		PH 12015501169 A1	10-08-2015
		SG 11201504286V A	29-06-2015
		TN 2015000201 A1	03-10-2016
		TW 201438765 A	16-10-2014
		US 2015306093 A1	29-10-2015
		US 2018193333 A1	12-07-2018
		WO 2014090921 A1	19-06-2014
		ZA 201504964 B	29-11-2017
US 6974588 B1	13-12-2005	NONE	
US 5721257 A	24-02-1998	US 5362496 A	08-11-1994
		US 5593684 A	14-01-1997
		US 5721257 A	24-02-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2019/056025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007128263 A1	07-06-2007	AR 057152 A1	21-11-2007
		AR 097045 A2	17-02-2016
		AT 11185 U1	15-06-2010
		AU 2006320919 A1	07-06-2007
		BR PI0619758 A2	18-10-2011
		BR 122013013162 A2	30-06-2015
		CA 2563110 A1	01-06-2007
		CN 101312717 A	26-11-2008
		CN 102048713 A	11-05-2011
		DE 14163637 T1	03-06-2015
		DE 202006021172 U1	07-05-2013
		DK 2292219 T3	24-06-2013
		DK 201300014 U1	08-02-2013
		DK 201300015 U1	08-02-2013
		DK 201300059 U1	29-04-2013
		DK 201600113 U1	13-01-2017
		EC SP088469 A	30-07-2008
		EP 1959937 A1	27-08-2008
		EP 2286802 A1	23-02-2011
		EP 2292219 A1	09-03-2011
		EP 2786748 A1	08-10-2014
		EP 3235495 A1	25-10-2017
		ES 2414455 T3	19-07-2013
		GT 200800075 A	01-06-2010
		HK 1153646 A1	13-09-2013
		IL 191311 A	26-02-2015
		IL 234364 A	30-06-2016
		JP 5938612 B2	22-06-2016
		JP 6298034 B2	20-03-2018
		JP 2009517468 A	30-04-2009
		JP 2013177419 A	09-09-2013
		JP 2016104737 A	09-06-2016
		KR 20080071581 A	04-08-2008
		KR 20130143729 A	31-12-2013
		KR 20140072108 A	12-06-2014
		KR 20170033449 A	24-03-2017
		KR 20180050441 A	14-05-2018
		MA 30022 B1	01-12-2008
		MY 151020 A	31-03-2014
		MY 162986 A	31-07-2017
		NZ 568273 A	30-06-2011
		PH 12013500771 A1	18-01-2016
		PH 12013500772 A1	18-01-2016
		PT 2292219 E	24-06-2013
		SG 2014014989 A	27-06-2014
		SI 2292219 T1	30-08-2013
		TN SN08238 A1	30-10-2009
		TW I389709 B	21-03-2013
		US 2007128263 A1	07-06-2007
		US 2013266633 A1	10-10-2013
		US 2014134230 A1	15-05-2014
		WO 2007064407 A1	07-06-2007
		ZA 200803882 B	25-03-2009
US 2017112781 A1	27-04-2017	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,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,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(72)発明者 ガーブリエル・ヴァウアー
ドイツ連邦共和国５３４７４バート・ノイェンアール－アールヴァイラー．アルベルト－フェーダーレ－シュトラーセ８
(72)発明者 ミカエル・リン
ドイツ連邦共和国５５５９６ヴァルトベッケルハイム．リンデンシュトラーセ２
(72)発明者 ロルフ・ベーム
ドイツ連邦共和国５６２７１クラインマイシャイト．ヴェンデリーヌスシュトラーセ８
(72)発明者 クリストフ・シュミッツ
ドイツ連邦共和国５６５９８ラインブロール．アウフ・デム・サント３０
(72)発明者 レギーネ・カウフマン
ドイツ連邦共和国５６５６７ノイヴィート．ヘルマン－ヘッセ－シュトラーセ６
(72)発明者 ハンス－ヴェルナー・ヴォルフ
ドイツ連邦共和国５６５６６ノイヴィート．ロベルト－シュトルツ－シュトラーセ４
(72)発明者 ニコ・ロイム
ドイツ連邦共和国５６７４３メンディヒ．ゲシュヴィスター－メーリヒ－シュトラーセ１７
(72)発明者 アンナ・シュリューター
ドイツ連邦共和国５３１２１ボン．エンデニヒャー・シュトラーセ２５４

Ｆターム(参考) 4C076 AA71 BB31 EE03 EE10 EE12 EE13 EE27 FF31