

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6104800号  
(P6104800)

(45) 発行日 平成29年3月29日 (2017.3.29)

(24) 登録日 平成29年3月10日 (2017.3.10)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	31/57	(2006.01)	A 6 1 K	31/57	
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34	

請求項の数 11 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2013-526490 (P2013-526490)	(73) 特許権者	512137348
(86) (22) 出願日	平成23年9月2日 (2011.9.2)		バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
(65) 公表番号	特表2013-536828 (P2013-536828A)		Bayer Intellectual Property GmbH
(43) 公表日	平成25年9月26日 (2013.9.26)		ドイツ40789モンハイム・アム・ライン、アルフレート・ノーベル・シュトラッセ10番
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/065204		
(87) 国際公開番号	W02012/031985	(74) 代理人	100108453
(87) 国際公開日	平成24年3月15日 (2012.3.15)		弁理士 村山 靖彦
審査請求日	平成26年7月3日 (2014.7.3)	(74) 代理人	100110364
(31) 優先権主張番号	102010040299.0		弁理士 実広 信哉
(32) 優先日	平成22年9月6日 (2010.9.6)	(74) 代理人	100133400
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 阿部 達彦
前置審査			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結晶化を阻害する保護フィルムを有する経皮治療システム (剥離ライナー)

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゲストデンおよび/またはエチニルエストラジオールにより過飽和されたマトリクスポリマーを含む少なくとも1つの単層の有効成分含有マトリクスと、シリコーンまたはフルオロポリマー被膜ポリエステルの脱着可能な保護フィルムである、有効成分含有マトリクスに直接隣接する脱着可能な保護フィルムとを有する固体経皮治療システムであって、

前記マトリクスポリマーがポリイソブチレンポリマーを含み、

前記マトリクスポリマーが2.1mgのゲストデンおよび0.55mgのエチニルエストラジオールを含み、

前記ゲストデンが前記マトリクスポリマー中に溶解されており、

前記脱着可能な保護フィルムおよび前記有効成分含有マトリクス間の境界面にて、または前記有効成分含有マトリクス中で、最大200 μmの平均直径を有する溶解していない非晶質または結晶粒子の形態のゲストデンの画分を有する前記システムの表面の領域がないか、または2%未満であり、

該マトリクスが、溶解促進剤、結晶化阻害剤および分散剤を含まないこと、を特徴とする、固体経皮治療システム。

【請求項 2】

前記保護フィルムが、ポリエチレンテレフタレート (PET) またはポリプロピレン (PP) フィルムであることを特徴とする、請求項 1 に記載の固体経皮治療システム。

【請求項 3】

10

20

前記保護フィルムが、シリコーンまたはフルオロポリマー被覆をさらに有することを特徴とする、請求項2に記載の固体経皮治療システム。

【請求項4】

前記脱着可能な保護フィルムおよび前記有効成分含有マトリクス間の境界面にて、または前記有効成分含有マトリクス中で、最大100 μmの平均直径を有する溶解していない非晶質または結晶粒子の形態のゲストデンの画分を有する前記システムの表面の領域がないか、または1%未満であり、

該マトリクスが溶解促進剤、結晶化阻害剤および分散剤を含まないことを特徴とする、請求項1に記載の固体経皮治療システム。

【請求項5】

層の順序が、皮膚から最も離れた層から、バッキング層、接着層、分離層、前記有効成分含有マトリクスおよび前記脱着可能な保護フィルムの順であることを特徴とする、請求項1～4のいずれか一項記載の固体経皮治療システム。

【請求項6】

接着層がUV吸収剤を含むことを特徴とする、請求項1～5のいずれか一項記載の固体経皮治療システム。

【請求項7】

UV吸収剤がTinosorbS（登録商標、ベモトリジノール）であることを特徴とする、請求項6に記載の固体経皮治療システム。

【請求項8】

寸法が11cm<sup>2</sup>である、請求項1に記載の固体経皮治療システム。

【請求項9】

パッチであることを特徴とする、請求項1～8のいずれか一項記載の固体経皮治療システム（TTS）。

【請求項10】

7日間にわたる連続適用のための、請求項9に記載の固体経皮治療システム。

【請求項11】

各々パッチなしでの7日間を加える52、26または13週間にわたる連続適用のための、請求項9に規定された1～52、1～26、1～13のパッチを含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬製剤、特に経皮治療システムに関し、これは有効成分が脱着可能な保護フィルム（剥離ライナー）および有効成分含有マトリクス間の境界面で結晶化しないことを特徴とする。

【背景技術】

【0002】

経皮治療システム（TTS）は、その効果を皮膚上ではなく、皮膚を介して発揮するので、皮膚へ適用される医薬品の中では特別な位置を占める。デポ剤から、経皮治療システムは、皮膚を介して有効成分を血流へと放出し、局所的ではなく、結果として全身的な効果が達成される。TTSは、点滴と比較して、長期継続効果および有効成分レベルが一定であるのが利点である。

【0003】

経皮治療システム（TTS）は、複数層のパッチであり、主な構成成分は、以下の層から構成される：

- ・水、浸透促進剤および有効成分に対して不浸透性である被覆層、
- ・皮膚圧感受性接着剤、所望により1以上の浸透促進剤および少なくとも1つの有効成分を含むマトリクス、および
- ・脱着可能保護フィルム（剥離ライナー）。

【0004】

10

20

30

40

50

血漿中の有効成分の所望のレベルを達成するためには、皮膚からの高レベルの有効成分の移動が必要とされるが、これは経皮システムにおける浸透促進剤の使用または経皮治療システムのマトリクスに溶解した高濃度の有効成分のいずれかにより可能となる。

#### 【0005】

科学技術文献において、透過（皮膚からの通過）および浸透（皮膚内への浸透）との間に区別が為される場合がある。しかし、他の文献では、これらの用語はまた同義的に使用される。本明細書において、双方の用語は、有効成分が経皮システムから皮膚を通過して、血液に入るという意味において同義的に理解される。同様のことが、浸透促進剤および透過促進剤なる用語についてもいえる。

#### 【0006】

上部皮膚層のバリア機能を軽減させる浸透促進剤および浸透促進剤の使用は、特にホルモン含有経皮システム、例えば避妊用パッチの場合においてよく知られている。限られた受動性皮膚浸透のために、ステロイドホルモン、例えば、エストロゲンおよびゲスタゲンは、かかる避妊薬パッチ中に存在し、多くの場合、浸透促進剤を添加せねばならない(Sitruk-Ware, Transdermal application of steroid hormones for contraception, J Steroid Biochem Molec Biol, Volume 53, p247-251)。使用される浸透促進剤は、例えば、脂肪酸、アルコール、PEG 400、界面活性剤またはアゾンである。浸透促進剤として使用される別の物質の群は、当業者には良く知られており、例示としてここに挙げる(Dittgen M., Transdermale Therapeutische Systeme [経皮治療システム]. In: Mueller RH, Hildebrand GE, Ed. Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen [Pharmaceutical Technology: Modern drug forms]. Stuttgart: Wiss Verl Ges. 81-104も参照されたい)。スルホキシド(DMSO)、一価および多価アルコール(エタノール)、アルカン、脂肪酸(オレイン酸)、エーテル(ポリエチレングリコール)、エステル、アミンおよびアミド(尿素、ピロリドンおよび誘導体)、テルペン(リモネン)、シクロデキストリンおよび界面活性剤。

#### 【0007】

接着層中にゲスタゲンおよびエストロゲン、またさらに浸透促進剤を含む多くの経皮システムが知られる(WO92/07590、WO97/397443、WO01/37770、US 5,512,292、US 5,376,377、WO90/04397、US6,521,250、US5,904,931、DE199 06 152、WO02/45701)。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0008】

しかしながら、浸透促進剤の添加により、望まない様式にて生物にストレスを与える可能性が知られる。例えば、皮膚炎症またはアレルギー性喘息反応を引き起こしうる。

#### 【0009】

WO 2005/058287は、低量のホルモンを含む、特にゲストデンおよび/またはゲストデンエステルを含む有効成分含有層、およびポリマー、例えば、ポリイソブチレン、ポリブテン、ポリイソブレン、ポリスチレン、スチレン-イソブレン-スチレン・ブロックポリマー、スチレン-ブタジエン-スチレン・ブロックポリマーおよびその混合物からなる支持体を有する経皮システムを記載する。有効成分含有層は、有効成分含有層を基準にして3重量%を超えないゲストデンの溶解性を有する。この層中でゲストデンまたはゲストデンエステル含量は、0.5~3重量%である。

#### 【0010】

経皮治療システムのマトリクスに溶解した有効成分の高熱力学活性は、特に医薬品の所望の高レベルの経皮流量を促進するいわゆる過飽和システムにより達成される(K.H.ZillerおよびH.H.Rupprecht, Pharm. Ind. 52, No. 8(1990), 1017-1022)。

#### 【0011】

過飽和とは、マトリクス中に溶解した医薬の量が飽和溶解度を超える状態をさすために使用される用語である。パッチおよび血液との間の熱力学活性の勾配は、拡散に関するフリックの法則(方程式1)に従うので、ポリマー性パッチマトリクスの過飽和は、角質層

10

20

30

40

50

のバリア特性を変化させずに皮膚浸透を増加させる単純な方法である。飽和濃度以下で、該浸透は、直線的に飽和度に依存する(これは有効成分の濃度に対応する)(Davis & Hadgraft 1991, Pellett et al.1994 & 1997, Megrab et al.1995, Hadplant 1999, Schwarb et al.1999, Raghavan et al. 2000, Iervolino et al.2000 & 2001)。飽和濃度以上では、熱力学活性は、通常、公称濃度よりも増加される。医薬浸透のための別の駆動力は、ポリマーマトリクスに対する医薬親和性およびすなわちパッチからの離脱動向である。

【0012】

得られる過飽和システムは、準安定または不安定のいずれかであり、貯蔵中に結晶化する傾向を有しており、これにより経皮医薬吸収は、望ましくない方向に変化する(Stefano et al.1997, Variankaval et al.1999, Lipp et al.1999, Kim & Choi 2002)。結晶化および/または結晶成長に向かうこの傾向は、例えば、ステロイドホルモンの懸濁液および過飽和溶液の場合に知られている(M.Kuhnert-Brandstaetter et al., Sci. Pharm., 35 (1967) 4, 287-297)。

10

【0013】

この現象は、ポリイソブチレンなどの難溶性物質を含む接着性混合物中のゲストデンの過飽和溶液に影響を及ぼす。

【0014】

ゲストデンの場合において、該有効成分が、保護フィルムおよび有効成分含有マトリクスの間の保護フィルム上に直接結晶化がおこる。

【0015】

20

結晶化過程のために、溶解した有効成分と結晶化した有効成分の割合が変化する。ある場合では、該システム中の有効成分が飽和濃度であっても低下し得ることが知られている(Jian-wei Yu et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 17, 1991, 1883 ff)。さらに、結晶成長により、適用中の崩壊速度が減少する結果として、結晶容量に対する結晶表面が低下する。

【0016】

長期貯蔵後に、経皮治療システムにおける有効成分含量が、望ましくなく大きく変動するので、治療上所望の量の有効成分を連続投与できるように、かかる結晶化過程を防止するために、多くの試みが為されてきた。

【0017】

30

比較的長時間の間、結晶化阻害剤を添加する結果として、有効成分が、長期貯蔵後であっても高い割合でマトリクスに溶解したままであることが知られている(WO 02/49622、WO 93/08795、WO2006/066788)。

【0018】

しかし、結晶化阻害剤の添加は、望ましくない様式で生物にストレスを与えることが知られている。例えば、それは皮膚炎症またはアレルギー性喘息反応をもたらす得る。

【0019】

EP1490052は、この種の阻害剤を添加せずに、マトリクスからの有効成分(ここでは、ロチゴチン)の結晶化を回避するための別のアプローチを記述している。この特許文献では、結晶形態のロチゴチン塩は、ヘプタン、トルエンまたは酢酸エチル中のシリコンポリマー溶液中に攪拌されており、該混合物はフィルム上に被覆され、該溶媒は50 °Cでの乾燥により除去される。ロチゴチンの融点を超える温度で、該マトリクス上のロチゴチン結晶を溶融した後、該有効成分は、シリコンを基にしたマトリクス物質中において非晶質粒子形態または微細に分割された形態にある液滴中に存在する。

40

【0020】

この方法は、熱に安定な有効成分にのみ好適である。温度に不安定な有効成分(例えばステロイドホルモン)の場合には、例えば、分解または再構成などの反応は、該溶融温度を超えることが多い。

【0021】

従来技術から公知のこれらの経皮治療システムの全ては、以下のいずれかの欠点を有す

50

る：

- ・結晶化阻害剤を含有すること（そのため、高レベルの有効成分画分が、長期貯蔵後でさえマトリクス中に溶解されたままである）または
- ・浸透促進剤を含有すること（そのため、血漿中の所望の有効成分レベルは、皮膚を介する高レベルの有効成分流出により達成される）。

【0022】

既知のとおり、これらの添加剤は、生物にストレスを与え、望ましくない二次反応、例えば、皮膚炎症または他のアレルギー性喘息反応をもたらす。

【0023】

それ故に、当分野では公知の従来の経皮治療システムの欠点、即ち、該システムからの有効成分の結晶化を解決することが本発明の目的である。

【発明の効果】

【0024】

この目的は、バックング層、少なくとも1つの有効成分含有マトリクスおよび脱着可能な保護フィルムを含む固体経皮治療システムにより達成される。本発明の経皮治療システムは、ポリマーマトリクス中に溶解していないゲストデンまたはゲストデンエステルの画分が、平均直径が最大で200  $\mu\text{m}$ 、好ましくは最大で100  $\mu\text{m}$ 、特に好ましくは最大で50  $\mu\text{m}$ を有する非晶質または結晶粒子の形態で、脱着可能な保護フィルムおよび有効成分含有マトリクスの境界面上または有効成分含有マトリクス中で結晶化するパッチ領域がないか、または2%未満、好ましくは1%未満であり、そして該マトリクスが、溶解促進剤、結晶化阻害剤および分散剤を含まないことを特徴とする。

【0025】

これらの有効成分の結晶は、視覚的または偏光顕微鏡検査法を用いて検出される。

【課題を解決するための手段】

【0026】

本発明の経皮治療システムは、皮膚から離れた側から、次の層の順番を有する：バックング層（=被覆膜A）、接着層（B）、分離層（C）および最後に、単層または二重層の有効成分含有マトリクス（D）、脱着可能な保護フィルム（剥離ライナーE）により被覆された圧感受性接着剤表面（図1を参照されたい）。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】図1は、パッチ構造の断面を示す： A 被覆フィルム（=バックング層）、B UV吸収剤を有する接着層 C 分離層 D 有効成分含有接着層 E シリコン化またはフッ素被覆化された脱着可能なフィルム（剥離ライナー）。

【発明を実施するための形態】

【0028】

本発明によれば、このTTSは、結晶化阻害剤（有効成分含有ポリマーマトリクスの全量を基にして）を含まないか、または多くて5%を含む。結晶化阻害剤を使用する場合、以下のものが使用される：イソプロピルミリスレート、ジメチルイソソルビド、プロピレングリコール、Kollidon VA 64（BASFから利用できる）。

【0029】

本発明によれば、好ましくは、単層の有効成分含有マトリクスを有する経皮治療システムである。

【0030】

本発明の経皮治療システムにおいて、該マトリクスは、自動接着設計(self-adhesive design)を有する。好ましくは、この自動接着マトリクスは、有効成分の放出を制御する膜をもたない。さらに、本発明の経皮治療システムのマトリクスは、ポリイソブチレン、ポリブテン、ポリアクリレート、ポリジメチルシロキサン、スチレン-イソプレンブロックポリマーまたはポリイソブレンからなる群から選択されるポリマーを含む。好ましくは、該マトリクスは、ポリイソブチレンを含む。

## 【 0 0 3 1 】

該マトリクスは、好ましくはステロイドホルモン類からなる群から選択される少なくとも1つの有効成分を含む。

## 【 0 0 3 2 】

ステロイドホルモンは、エストロゲン、ゲスタゲン、抗エストロゲン、抗ゲスタゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン、グルココルチコイドおよび鉱質コルチコイを意味すると理解されるべきである。

## 【 0 0 3 3 】

好ましい有効成分は、本発明の目的のためには、ゲスタゲンおよび/またはエストロゲンである。

10

## 【 0 0 3 4 】

好ましいゲスタゲンは、ゲストデンおよびその誘導体、例えば、ゲストデンエステルなどである。本発明の目的のために好ましいエストロゲンは、エチニルエストラジオール、エスクロシド、エスクロシド エステルである。

## 【 0 0 3 5 】

本発明の経皮治療システムのマトリクスは、1以上の有効成分を含む。例えば、それはゲスタゲン、例えば、ゲストデンまたはゲストデンエステルを含む。

## 【 0 0 3 6 】

本発明のさらなる実施形態において、該マトリクスは、エストロゲンおよびゲスタゲンの組合せを含む。例えば、本発明の経皮治療システムのマトリクスは、エチニルエストラジオールおよびゲストデンまたはゲストデンエステルを含む。

20

## 【 0 0 3 7 】

有効成分は、有効成分含有マトリクスの重量を基にして0~1.9重量%の濃度で、有効成分含有マトリクス中の本発明の経皮治療システムに存在する。有効成分含有マトリクスの重量を基準にして、ゲストデンについての好ましい範囲は、1~2%、特に好ましくは1.9%である；エチニルエストラジオールについては、0~0.9%、特に好ましくは0.5%である。パッチの寸法が11cm<sup>2</sup>の場合には、パッチは、通常、2.1 mgのゲストデンおよび0.55 mgのEEを含む。

## 【 0 0 3 8 】

有効成分含有マトリクス中のGSDおよびGSDエステルの溶解度は、約2%である。

30

## 【 0 0 3 9 】

該マトリクスは、有効成分を含むか、好ましくは溶解された有効成分を含み、通常、50~100 mg/10 cm<sup>2</sup> (乾燥重量) の被覆重量、好ましくは70~100 mg/10 cm<sup>2</sup> (乾燥重量) の被覆重量にて、本明細書において使用される。

## 【 0 0 4 0 】

本発明の経皮治療システムのさらなる実施形態において、パッチは、分離層(C)および、さらなる接着層(B)を含むものであり、ここで少なくとも1つのUV吸収剤は、0.5~10% (m/m)、好ましくは1.0~5.0% (m/m)、特に好ましくは2.0~4.0% (m/m) の濃度にて溶解された形態で存在する。UV吸収剤含有接着層は、通常、本明細書で10~50 mg/10 cm<sup>2</sup> の層厚で、好ましくは20~40 mg/10 cm<sup>2</sup> の被覆重量、特に好ましくは30 mg/10 cm<sup>2</sup> 被覆重量にて使用される。

40

## 【 0 0 4 1 】

好ましいUV吸収剤は、例えばTinosorb S およびTinuvinである。

## 【 0 0 4 2 】

本発明の経皮治療システムにおいて使用されるUV吸収剤の好ましいものは、Tinosorb S およびTinuvinである。

## 【 0 0 4 3 】

特定の好ましいものは、Tinosorbである。

## 【 0 0 4 4 】

さらに、皮膚表面から最も離れた接着層および有効成分含有マトリクスの間は、有効成

50

分に対して不浸透性である少なくとも1つの放出層が存在する。そのような場合にはパッチ構造は、皮膚から最も離れた側面から以下であることを意味する：被覆フィルム、所望によりUV吸収剤を有する接着層、分離層、有効成分含有マトリクスおよび脱着可能なフィルム（剥離ライナー）。本発明の経皮治療システムの分離層は、バリアーポリマーから構成され、好ましくは4~23 μm、好ましくは4~10 μmの層の厚さを有するものである。

【0045】

さらに、経皮治療システムの分離層は、UV吸収剤に対して不浸透性である。好適なバリアーポリマーは、ポリエチレンテレフタレート、ポリアクリロニトリル、塩化ポリビニル、塩化ポリビニリデンまたはコポリマーまたはそのコラミネートである。

10

【0046】

本発明の特別な実施形態において、分離層は、UV吸収剤に対して不浸透性である。

【0047】

UV吸収剤の使用により、無色パッチを提供することができるようになり、特に使用者による製品の高い支持およびそれに関連した服薬遵守の改善をもたらす。

【0048】

バックリング層のためには、含有有効成分に対して不浸透性または浸透性のいずれかの材料を使用する。

【0049】

本発明の好ましいものは、活性成分浸透性材、例えば、ポリプロピレン、ポリエチレンまたはポリウレタンなどにより製造されるバックリング層が使用される。

20

【0050】

好適な脱着可能な保護層とは、経皮治療システムにおいて習慣的に使用される全てのフィルムである。かかるフィルムは、例えば、シリコン化されるか、またはフルオロポリマー被覆される。

【0051】

上記結晶化の影響を全体的に減少または回避するために、本発明に従って、フィルムは、フィルムグレードFL 2000 75 μm PET 1s (78CC)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT149)、FL 2000 75 μm PET 1s (RT404)、Primeliner FL PET 2000 Type 78JR、Primeliner FL PET Type 78 GY（各場合において、Loparexから入手可能）、Perlasic LF75（Perlen Convertingから入手可能）、Scotchpak 9744、Scotchpak 9742、Scotchpak 9741（各場合において、3M Drug Deliveryから入手可能）、Silphan S50 M030（Siliconatureから入手可能）、Akrosil Release Liner（Akrosilから入手可能）または490si（Adhesives Researchから入手可能）、Silex PET-Folie my siliconized（Kalico Productsから入手可能）を含むものが使用される。これらのフィルムは、元々非被覆ベースフィルムからなる。該ベースフィルムは、例えばポリエチレンテレフタレート（PET）またはポリプロピレン（PP）から構成される。製造後、このベースフィルムは、シリコンまたはフルオロポリマー被覆により、フィルム製造者により提供される。

30

【0052】

好ましい剥離ライナーは、Perlasic LF75、Loparex 78CC、Scotchpak 9741、Primeliner FL PET 2000 Type 78JR、Primeliner FL PET Type 78 GYおよびSilex PET-Folie my silikonisiertである。最も好ましい剥離ライナーは、Primeliner FL PET 2000 タイプ 78 JR、Primeliner FL PET タイプ 78 GYおよびSilex PET-Folie my siliconizedである。

40

【0053】

医薬層は、好ましくは100-150 μmの厚さの保護フィルムが隣接する層である。有効成分は、好ましくは、5~20 cm<sup>2</sup>、好ましくは7-15、特に好ましくは10-12 cm<sup>2</sup>の領域にわたり放出される。

【0054】

本発明の経皮治療システムは、好ましくはパッチである。この種のパッチは、例えば、女性における避妊法に使用され、殆どの場合、0.5~3 mg、好ましくは1~2.5 mg、特に好

50

ましくは2.1 mgの量にてデスターゲン（例えば、ゲストデン）を、0.3～0.9 mg、好ましくは0.4～0.6 mg、特に好ましくは0.55 mgの量にてエストロゲン（例えば、エチニルエストラジオール）を組合せて含有する。さらに、ホルモン、例えば、エストロゲンおよび/またはゲストアゲンを含むパッチは、ホルモン置換治療に使用され、使用する場合には、ゲストアゲン、例えばレボノルゲストレル1～3 mg、例えば市販品Climara Pro<sup>（登録商標）</sup>と組合せて、エストロゲン（例えば、エスクロシド）を、1～8、好ましくは2～7.6 mgの量、例えば市販製品Climara<sup>（登録商標）</sup>、またはエスクロシドを2～5 mg含む。腫瘍の適用のための、例えば、エスクロシド置換、乳癌の処置におけるホルモン含有パッチの使用は、さらに一般的である（0.025～8 mg、0.05～4 mg、0.1～2 mgの量）。

【0055】

10

本発明の経皮治療システムは、好ましくは避妊法のために使用される。

【0056】

避妊法のために、本発明によれば、ステロイドホルモン、好ましくはゲストデンまたはゲストデンエステル、またはゲストデンとエストロゲン、好ましくはエチニルエストラジオールの組合せのいずれかを含む経皮治療システムが使用される。

【0057】

避妊法パッチの通例のサイズは、5～20 cm<sup>2</sup>である。

【0058】

本発明の目的のためには、好ましいものは、7～15 cm<sup>2</sup>、特に好ましくは10～12 cm<sup>2</sup>の寸法のパッチを提供するものである。

20

【0059】

避妊法のために、本発明の経皮治療システムは、7日間（1週間）継続して使用される。

【0060】

本発明のパッチは、21日のサイクル（3週間）で7日間にわたり繰り返して使用され、その後パッチなしで7日間（1週間）使用される。これは、本発明のパッチが、28日のサイクル内で1、8および15日目に皮膚に適用されることを意味している。好ましくは、最初の本発明のパッチは、月経の第1日目に投与される。第2回目は、月経の第1日目から計算して8日目に皮膚に適用され、第3回目は、月経の第1日目から計算して15日目に皮膚に適用される。

【0061】

30

本発明の別の実施形態は、月経開始後第1、第2、第3、第4、第5または第6日目にパッチを投与することからなる。

【0062】

本発明のさらなる実施形態に従って、本発明のパッチは、各場合において、パッチを投与しない期間を含まず、7日間1つのパッチを連続投与することにより、52週間にわたり投与される。このパッチは、例えば、月経の第1日目に適用される。その後、他のパッチは、各場合において、8、15、22、29、36、43日目などに適用される。上記したように、該パッチを、月経開始後第1、第2、第3、第4、第5または第6日目に投与できる。その後の第2の適用は、月経開始8、9、10、11、12または13日目により行う。第3の投与およびその後の別のパッチは、常に7日間隔にて、先行するパッチの適用から計算される。

40

【0063】

52週間の後、次に本発明のパッチを7日間の間投与しない。

【0064】

本発明のパッチの連続投与は、より短期間、例えば11、13または26週間、加えてその後各場合においてパッチなしで7日間、同様に行う。これは、いくつかのタイプの本発明のパッチを、下記の期間にわたり施与することを意味する：

- ・ 11 週間に続いてパッチなしで7日間、
- ・ 13 週間に続いてパッチなしで7日間、
- ・ 26 週間に続いてパッチなしで7日間、または
- ・ 52 週間に続いてパッチなしで7日間。

50



## 【 0 0 6 5 】

上記投与の改変は、ゲストデンまたはゲストデンエステル単独、またはエチニルエストラジオールとの組み合わせのいずれかを含む本発明の経皮治療システムを用いて行われる。

## 【 0 0 6 6 】

さらに、本発明は、52、26または13週間の期間にパッチなしでの7日間を各々加えた期間、使用するための請求項11に記載の1～52、1～26、1～13のパッチを含むキットに関する。

## 【 0 0 6 7 】

本発明の特に好ましい実施形態は、ポリイソブチレンを含有する単層マトリクスに溶解された、0.55 mgのエチニルエストラジオールおよび2.1 mg のゲストデンを含む経皮治療システムに関する。

10

## 【 0 0 6 8 】

この実施形態は、分離層として4～6  $\mu\text{m}$ の厚さのポリエステルフィルム、別のUV吸収剤 Tinosorbenda を有する接着層、およびポリエチレン (PE) から作成された50～80  $\mu\text{m}$ の被覆層、をさらに含む(図1を参照されたい)。有効成分含有接着層は、シリコン化またはフッ素被覆化されたポリエステル脱着可能なフィルム(剥離ライナー)により制限される。実施形態の好ましいサイズは、11  $\text{cm}^2$ である。

## 【 0 0 6 9 】

本発明の経皮治療システムの製造を、本発明を限定せずに以下の実施例に記述する。

20

## 【実施例】

## 【 0 0 7 0 】

実施例1：結晶化研究のためのサンプルの調製

結晶化に対する研究のためのサンプル調製を、3つの工程に沿って行った：

- 標準過程：有効成分含有被覆溶液を、脱着可能なフィルム上に作成し、乾燥させる。乾燥後、該バリア層を、所望によりさらなるUV吸収剤含有接着層および被覆層と共に、乾燥された接着層上に積層した；

- 逆被覆：有効成分含有接着層を、分離層上に作成し、乾燥させる。次いで、脱着可能なフィルムをその上に積層した；

- 再積層過程：有効成分含有接着層を、標準過程に従って、剥離ライナー FL 2000 100  $\mu\text{m}$  PET 1s (RT127) 上に作成し、乾燥させた。該分離層に積層後、剥離ライナー FL 2000 100  $\mu\text{m}$  PET 1s (RT127) を、取り外して、試験すべき剥離ライナーに交換した。

30

## 【 0 0 7 1 】

実施例2：サンプルの結晶化に対を試験するための方法

視覚的評価：

個々のパッチを、入射光にて視覚的に評価した。

視覚評価による結晶化のための評価システム：

0 認識できない結晶化

0.5 結晶化の徴候(一部)

2 視覚的に認識できる結晶化

40

典型的に、視覚的検査において、結晶化の徴候は、パッチ表面の0.5%を覆う結晶化を超えて検出された。パッチ表面の2%を覆う結晶化を超えると、通常、疑いなく視覚的に検知できる。

## 【 0 0 7 2 】

顕微鏡検査法：

パッチ中の結晶サイズを個々のサンプルで調査した。結晶サイズを、顕微鏡を用いて評価した (Zeiss Axio Imager M1m, lens: W-Pi 1x/23, camera: AxioCam MRc 60 N-C 1 " 1.0x)。

## 【 0 0 7 3 】

50

実施例3：脱着可能なフィルムとしての様々な剥離ライナーの好適性の試験

様々な剥離ライナーにて製造したサンプルの結晶化の試験結果を、表1に要約する。

視覚評価による剥離ライナーの好適性の評価を、以下の基準に則して個々の評価の概略により行った：

【表1】

0	調査した全てのサンプルが結晶不含であり、非常に好適な脱着可能なフィルム
0-2	個々の場合において結晶がわずかに観察される、好適な脱着可能なフィルム (3つの調査した製造方法の1つにて最大)
2.5-4	大部分で結晶化が観察された (3つの調査した製造方法の2つにて)、多少不適切な脱着可能なフィルム
4.5-6	試験した全てのサンプル (3つの全ての製造方法にて) で結晶化が観察された完全に不適切な脱着可能なフィルム

10

【0074】

その好適性に関して本明細書で試験しなかった剥離ライナーを評価するために、少なくとも2つの上記した適用方法を用いて、パッチを、本明細書に記載した方法と同様に製造して、結晶化に関してこれらを調べた。

【0075】

20

表1：様々な剥離ライナー上のゲストデンおよびEEの結晶化の試験についての結果

【表 2】

	貯蔵時間+条件			12m 40℃/75%r. h.	6m 40℃/75%r. h.	6m 40℃/75%r. h.
	フィルムタイプ	製品	評価	標準手法	再積層化	逆被覆化
A	FL 2000 100 $\mu$ m PET 1s (RT127)	Loparex	4	2	2	n.a.
D	FL 2000 75 $\mu$ m PET 1s (78CC)	Loparex	2	0	0	2
E	FL 2000 75 $\mu$ m PET 1s (RT149)	Loparex	0.5	0	0.5	0
F	FL 2000 75 $\mu$ m PET 1s (RT404)	Loparex	2	0	0	2
G	Perlasic L75	Perlen	4	2	2	0
H	Perlasic LF75	Perlen	2	0	0	2
I	Scotchpak 9744	3M	0	0	0	n.t.
J	Scotchpak 9741	3M	0	0	0	0
K	P70b/PETP/b-75 $\mu$	Laufenberg	2.5	0	0.5	2
L	54b/PETP 75 $\mu$	Laufenberg	4.5	2	2	1/2
M	52bv/52bv-2/PETP 50 $\mu$	Laufenberg	6	2	2	2
N	Silphan S50 M030	Siliconature	2	n.t.	2	n.t.
O	Silflu 50 MD07	Siliconature	4	n.t.	2	2
P	Akrosil Release Line r	Akrosil	0	n.t.	0	n.t.
Q	490si	Adhesives Research	0	n.t.	0	0

## 【 0 0 7 6 】

最大で2の評価値を有する全ての剥離ライナーは、基本的にゲストデンおよびエチニルエストラジオールを含有する上記パッチ製剤を脱着可能なフィルムとして使用するために好適であった。これらは、特に次のものであった：FL 2000 75  $\mu$ m PET 1s (78CC)、FL 2000 75  $\mu$ m PET 1s (RT149)、FL 2000 75  $\mu$ m PET 1s (RT404)、Perlasic LF75、Scotchpak 9744およびScotchpak 9741、Silphan S50 M030、Akrosil Release Linerおよび490si。

## 【 0 0 7 7 】

上記に特定した実験条件下で、特定の剥離ライナーの領域は結晶不含であったので、Perlasic LF75、Loparex 78CCおよびScotchpak 9741は特に重要である。

【図 1】

Fig. 1



---

フロントページの続き

- (72)発明者 シュテファン・ブラヒト  
ドイツ16548 グリーニッケ・ノルトバーン、シュタークシュトラッセ29番
- (72)発明者 イルディコ・テレベシ  
ドイツ14195 ベルリン、ライヒェンシュタイナー・ヴェーク5番
- (72)発明者 トーマス・ランゲート  
ドイツ07751 イェーナ、アム・ゲーテパーク2ベ番

審査官 近藤 政克

- (56)参考文献 特表2007-513938(JP, A)  
特表2002-518434(JP, A)  
特表平09-508911(JP, A)  
Drug Delivery System, 2001年, 16-4, p.329, I-P-23

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- |      |       |
|------|-------|
| A61K | 9/70  |
| A61K | 31/57 |
| A61K | 47/32 |
| A61K | 47/34 |