

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4132679号
(P4132679)

(45) 発行日 平成20年8月13日(2008.8.13)

(24) 登録日 平成20年6月6日(2008.6.6)

(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 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 P 5/24 (2006.01)	A 6 1 P 5/24

請求項の数 4 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-598144 (P2000-598144)	(73) 特許権者	503161073
(86) (22) 出願日	平成12年2月8日(2000.2.8)		シェーリング アーゲー
(65) 公表番号	特表2002-536403 (P2002-536403A)		ドイツ国 ベルリン D-13353 ミ
(43) 公表日	平成14年10月29日(2002.10.29)		ュラーシュトラッセ 178
(86) 国際出願番号	PCT/EP2000/000983	(74) 代理人	100080159
(87) 国際公開番号	W02000/047191		弁理士 渡辺 望穂
(87) 国際公開日	平成12年8月17日(2000.8.17)	(74) 代理人	100090217
審査請求日	平成13年10月15日(2001.10.15)		弁理士 三和 晴子
(31) 優先権主張番号	199 06 152.1	(72) 発明者	グレヴェ デトレフ
(32) 優先日	平成11年2月10日(1999.2.10)		ドイツ国 クラインロムシュテッツ D-
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		91510 アム コツシャウアー ヴェ
前置審査		(72) 発明者	ック 10
			ホーゼル ペーター
			ドイツ国 イエナ D-07745 シュ
			アイドラー シュトラッセ 11
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮系のための作用物質含有ラミネート

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

基材と性ホルモン含有接着性マトリックスで構成される経皮用製剤で、吸収促進剤を含有せず、該性ホルモン含有接着性マトリックスは、

ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはこれらの混合物である水溶性または水分散性の非架橋ポリマーと、20~90質量%の前記性ホルモンからなり、前記性ホルモンの50質量%超が非晶形で存在している包埋剤を分散し、ここで、該包埋剤は、性ホルモンと水溶性または水分散性の親水性非架橋ポリマーからなるフィルム of 粉砕で得られる、または噴霧乾燥技術または噴霧造粒技術により得られる、経皮用製剤。

【請求項2】

前記性ホルモンの95質量%超が非晶形で存在している請求項1に記載の経皮用製剤。

【請求項3】

前記接着性マトリックスが、ポリイソブチレン、エチレン-ビニル-コポリマー(ポリ-EVA)、ポリスチレン-ブタジエン-ブロックコポリマーまたはこれらの混合物であることを特徴とする、請求項1または2に記載の経皮用製剤。

【請求項4】

前記性ホルモンが；エストラジールであるエストロゲン；

エストラジールバレレート、エストラジール-3-ベンゾエート、エストラジール-17-バレレート、エストラジール-17-シビオネート、エストラジール-17-ウンデ

シレートおよびエストラジール - 17 - エナンテート、エストラジール - 3 - スルファメート、エチニルエストラジール - 3 - スルファメート、およびエストロン - N, N - ジメチルスルファメート、エストロン - N, N - ジエチルスルファメート、エチニルエストラジオール - 3 - N, N - ジメチルスルファメート、エチニルエストラジール - 3 - N, N - ジエチルスルファメート、エチニルエストラジール - 3 - N, N - テトラメチレンスルファメート、エストロンスルファメート、エストラジール - 3 - スルファメート、エストラジール - 3 - N, N - ジメチルスルファメート、エストラジール - 3 - N, N - ジエチルスルファメート、及びエチニルエストラジール - 3 - スルファメートであるエストロン - 3 - スルファメート、
であるエストラジールエステル；

10

ジエノゲスト、デソゲストレルおよびドロスピレノンである黄体ホルモン；
[4 - [17 - メトキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - (1E) - オキシム]、[4 - [17 - ヒドロキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - (1E) - オキシム]、[4 - [17 - メトキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - (1E) - [O - (エトキシ) カルボニル] オキシム]、[4 - [17 - メトキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - (1E) - [O - アセチル] オキシム]、[4 - [17 - メトキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - (1E) - [O - (エチルアミノ) カルボニル] オキシム]、及び [4 - [17 - メトキシ - 17 - (メトキシメチル) - 3 - オキソエストラ - 4, 9 - ジエン - 11 - イル] ベンズアルデヒド - (1E) - [O - (エチルチオ) カルボニル] オキシム]である抗黄体ホルモン；および

20

テストステロン、テストステロンウンデカノエートおよびデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) である雄性ホルモン、

から選択されるいずれかである請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項に記載の経皮用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、経皮系のための作用物質含有ラミネートに関する。
 効き目の高い医薬品を経皮投与することによる慢性疾患の治療は、認知されかつ患者によって十分に受け入れられた治療方法である。特にエストロゲンまたはテストステロンを用いてのホルモン不足の治療は、強い鎮痛剤の適用と共に医薬品市場の急速に成長している分野である。

30

全ての経皮適用形の共通の問題は、皮膚の拡散隔壁を克服し、治療に有効な血中濃度を維持することにある。

【0002】

クリーム剤および軟膏と共に、極めて頻繁に経皮系、例えば作用物質含有の絆創膏、包帯等が使用されている。経皮的な作用物質適用の分野における当業者には、異なる工業的实施形式、例えばマトリックス系またはレザバー系で提供されている系が公知である。一般に、レザバー系は、液状の易揮発性溶剤、例えばエタノール中の製薬学的作用物質の溶液を含有し、この溶液は、無傷の皮膚への透過を向上させる。これとは異なり、“接着剤中の薬剤系”またはマトリックス系は、前記の揮発性溶剤の使用を不用とし、吸収促進剤を使用しており、この場合この吸収促進剤は、マトリックス中で溶解し、製造過程の間に逃出しない。

40

【0003】

マトリックス系のための吸収促進剤は、典型的には親油性の難揮発性液体、例えば脂肪酸エステル、中程度の鎖長のアルコールまたは長鎖状アルコール、乳化剤、テルペンまたは類似物である。この難揮発性液体の作用形式は、次の本質的な機構に基づいている：

a) この難揮発性液体は、角質層の脂質二重層の拡散妨害構造を損なうかまたは b) この

50

難揮発性液体は、角質層中の医薬品の濃度 / 飽和濃度を上昇させる。

【 0 0 0 4 】

結果として、双方の機構は、皮膚を通しての作用物質流束密度を上昇させる。殊に、皮膚構造の構成が損なわれたかまたは破壊された場合には、透過を改善させるために、皮膚は、望ましくない副作用、例えば皮膚発赤、そう痒症、炎症等と反応する。困難な場合には、むしろアレルギー性反応が起こる。市場に存在する極めて僅かな経皮系だけが吸収促進剤を含有していない。膜、例えば皮膚を通じての拡散の基礎は、フィックの拡散の法則に基づくものである。この法則の節度に相応して、膜を通じての透過は、膜の横断面に沿って拡散する物質の濃度勾配によって定められる。勾配は、供与体区分 (Donorkopartment) (経皮系) 中の作用物質と皮膚との濃度差によって形成される。この場合には、簡単に皮膚は、理想的な均一の膜と見なされる。それによって、皮膚への浸透は、なかんずく経皮系中の作用物質濃度の変動によって変化されうる。圧倒的多数の使用において必要とされる、皮膚への浸透が増加することは、

- a) 経皮系の製造に使用される接着剤 - 作用物質溶液中の当該医薬品の飽和溶解度または
- b) 感圧性接着剤マトリックス中での飽和溶解度に制限されている。

【 0 0 0 5 】

以下、2つの場合が別々に記載される：

A) 圧倒的多数の場合には、医薬品は、有機溶剤、例えば酢酸エチル、アセトン、ヘキサンまたはヘプタン中の接着剤の溶液中に直接に溶解されるかまたは適合した溶剤の添加下に溶解される。接着剤溶液に添加することができる溶剂量は、その中の作用物質を予め溶解するために、該当する接着剤溶液との認容性または接着剤固体物質含量の生じる希釈によって制限されている。実地においては、当業者に公知の被覆法により、定義された最小の粘度および固体含量を有する接着剤溶液だけが加工されうる。殊に、加工のために非極性ポリマー、例えばポリイソブチレンに使用される非極性溶剤は、作用物質、例えば性ホルモン、抗高血圧剤、鎮痛剤等に対して僅かな溶解能を有するにすぎない。一般に、溶解能は、溶剤の蒸発後に最適な作用物質添加を有する接着剤マトリックスをもたらす程には十分ではない。主に酢酸エチル含有溶剤混合物から加工されるアクリレート接着剤においてでさえ、溶解能は、例えば性ホルモンの誘導体、例えばエチニルエストラジオール、レボノルゲストレルまたは類似物を、経皮系と皮膚との間の十分な濃度勾配を発生させるために必要とされるであろう量で溶解する目的のためには十分ではない。

【 0 0 0 6 】

B) 被覆溶液中で十分な作用物質濃度を達成することができた場合には、実際に包埋された作用物質の過飽和、ひいては準安定の状態が極めて頻繁に発生する。このような準安定なマトリックス中の医薬品は、貯蔵の間に再結晶の傾向を示し、この場合この結晶化は、作用物質濃度の減少、ひいては濃度勾配の減少をまねく。更に、再結晶マトリックスの接着特性は、極めて不利に、場合によっては使用不可能になるまで変化しうる。極めて高い溶解能を有するポリマーにおいてでさえ、例えば性ホルモンは、2.5 ~ 3% を超えて安定であるようには溶解されえない。著しく過飽和の接着剤マトリックスを用いての浸透実験によれば、皮膚は安定な飽和または不飽和の経皮系が許容される場合よりも高い量のホルモンを浸透させることができることが示される。それゆえに、皮膚の浸透能力は、制限される過程にあるのではなく、安定したマトリックスの作用物質添加量にある。

【 0 0 0 7 】

ところで、経皮系中への潜在的で有害な吸収促進剤の使用を回避し、確実な血中濃度を生じる高い流束率を実現させるために、高い作用物質添加量および良好な貯蔵安定性を有する経皮系を製造することができる1つの技術が必要とされる。

放出特性の変性および制御のためにポリマー中に作用物質包埋剤を使用することは、公知技術水準である。公知技術水準において、TDS中の過飽和状態を安定化するためにポリマーを使用することは、記載されている (J. Pharmacobio-Dyn. 10, 743, 1987)。ドイツ連邦共和国特許出願公開第 4 3 3 4 5 5 3 号明細書 A 1 の場合には、過飽和状態を用いて流束率の上昇が達成される。しかし、エネルギーに富んだ構造体中での前記過飽和は、

10

20

30

40

50

長い貯蔵または長い適用時間の場合には、不安定性の危険を含んでおり、時間的に制限されている。

【0008】

欧州特許出願公開第0516141号明細書A1には、生体接着性の医薬製剤が記載されており、この場合には、作用物質を担持するマイクロユニット、とりわけポリマー包埋剤も接着性ポリマーおよび種々の他の助剤と共に圧縮され、粉碎されて顆粒に変わる。この使用は、実際に顆粒状のポリマー包埋剤を接着成分とは無関係に使用し、それによって放出の制御の際に使用に応じて大きな融通性を達成するという思想を含んでいるが、しかし、この場合に提案された技術は、目的の方向性が適当でなく、TDSのための安定したラミネートを製造する処理形式が適当でもない。

10

【0009】

欧州特許出願公開第0481443号明細書A1の場合には、化学的に架橋されたポリマーからなる微孔質粒子または微小球が作用物質および/または吸収促進剤のための担体として使用されている。しかし、製造技術的理由から制限された、作用物質を有する微小球の添加可能性および架橋されたポリマーの使用は、皮膚を通じての作用物質の制限された拡散圧力を発生させるにすぎず、したがってこの場合も付加的な吸収促進剤の使用を断念することはできない。また、ドイツ連邦共和国特許出願公開第4405898号明細書A1、欧州特許出願公開第0674900号明細書A1またはドイツ連邦共和国特許出願公開第19701949号明細書A1に記載されている系も前記欠点を有し、この場合には、作用物質は非付着性ポリマーと共に使用され、この非付着性ポリマーは、結晶化遅延剤

20

【0010】

米国特許第5656286号明細書には、作用物質の結晶化を阻止するためにポリビニルピロリドンとの混合物での可溶性PVCの使用が記載されているが、しかし、この場合には、作用物質の放出速度が改善されることはない。

【0011】

米国特許第5702721号明細書には、非浸透性の裏面層と、活性化しうる活性物質を有するマトリックスと、液体の進入を調節する層とからなるマトリックスが記載されている。このマトリックスは、水蒸気に対して浸透性であるが、それ自体は水不溶性である1つの材料からなり、作用物質を含有していない。このマトリックス中には、作用物質が添加されている水溶性または水膨潤性の材料の"島"が包埋されている。添加されていない島の添加は、半固体(fest-fluessig)の吸収によって行なわれることができるかまたは特殊な乾燥方法によって行なわれることができる。この多層系の複雑な構造および製造方法は、不利である。皮膚湿分の進入を調節するための特殊な機構が必要とされる。それというのも、もしそうでないとすれば、作用物質の沈殿または不十分な作用物質の放出が生じるからである。

30

【0012】

従って、本発明の課題は、公知技術水準の前記欠点を克服し、即ち殊に高い作用物質添加量および良好な貯蔵安定性を有する経皮系のための作用物質含有ラミネートを提供することである。

40

【0013】

この課題は、親水性の架橋されていないポリマーとこのポリマー中に包埋された作用物質とからの作用物質包埋剤および高分子量接着剤マトリックスからなり、この高分子量接着剤マトリックス中に前記作用物質包埋剤が導入されている作用物含有ラミネートによって解決される。

【0014】

作用物質包埋剤の製造は、自体公知の方法、例えば作用物質と親水性ポリマーとからなるフィルムの引き伸ばし、引続く粉碎または噴霧乾燥技術もしくは噴霧造粒技術により行なわれる。本発明によれば、作用物質が噴霧乾燥技術または噴霧造粒技術により、例えばW

50

0 9 8 / 2 6 7 6 2 に記載の方法と同様に、別の通常の技術と比較して、よりいっそう高い添加量を有しかつ熱力学的に高活性の形の高分子量マトリックス中に半固体 (feste) の溶液として包埋され、担体と共にか、または担体なしに微細な粉末として製造されることは、好ましい。

【 0 0 1 5 】

本発明によれば、作用物質が包埋剤中に 5 0 質量% を超えて非晶形で存在することは、好ましい。この場合、特に好ましくは、作用物質は、包埋剤中に 9 5 質量% を超えて非晶形で存在する。作用物質の結晶化度の測定および定量化は、自体公知の方法で X 線粉末回折法 (XRPD) によって作用物質の相応する結晶性変態を用いての比較測定により行なわれる。

10

【 0 0 1 6 】

更に、本発明によれば、好ましくは、包埋剤中の作用物質の濃度は 5 ~ 9 0 質量%、特に好ましくは 2 0 ~ 4 0 質量% である。

更に、経皮系のための本発明による作用物質含有ラミネートは、作用物質包埋剤が溶解された形で接着剤マトリックス溶液中に導入されていることを示す。しかし、また、本発明によれば、作用物質包埋剤は、固体粒子として接着剤マトリックス中に微細に分散されて均一に導入されている。

【 0 0 1 7 】

本発明によるラミネート中に含有されている作用物質は、殆んど任意に選択されることができる。好ましいのは、ホルモン、局所麻酔薬、鎮痛剤、抗生物質、麻酔剤、細胞増殖抑制剤、利尿剤、胃腸薬、心臓循環薬、免疫変調剤、免疫抑制剤、およびビタミンまたはこれらの混合物である。特に好ましいのは、ホルモン、特に性ホルモン、例えばエストロゲン、例えばエストラジール、エストラジールエステル、例えばエストラジールバレレート、エストラジール - 3 - ベンゾエート、エストラジール - 1 7 - バレレート、エストラジール - 1 7 - シピオネート、エストラジール - 1 7 - ウンデシレートおよびエストラジール - 1 7 - エナンテート、エストラジール - 3 - スルファメート、エチニルエストラジール - 3 - スルファメートおよびエストロン - 3 - スルファメート、エストロン - N , N - ジメチルスルファメート、エストロン - N , N - ジエチルスルファメート、エチニルエストラジオール - 3 - N , N - ジメチルスルファメート、エチニルエストラジール - 3 - N , N - ジエチルスルファメート、エチニルエストラジール - 3 - N , N - テトラメチレンスルファメート、エストロンスルファメート、エストラジール - 3 - スルファメート、エストラジール - 3 - N , N - ジメチルスルファメート、エストラジール - 3 - N , N - ジエチルスルファメート、エチニルエストラジール - 3 - スルファメート (ドイツ連邦共和国特許出願公開第 4 4 2 9 3 9 8 号明細書 A 1 およびドイツ連邦共和国特許出願公開第 4 4 2 9 3 9 7 号明細書 A 1)、黄体ホルモン、例えばジエノゲスト、デソゲストレルおよびドロスピレノン、例えばドイツ連邦共和国特許第 4 3 3 2 2 8 4 号明細書、ドイツ連邦共和国特許第 4 3 3 2 2 8 3 号明細書およびドイツ連邦共和国特許出願第 1 9 8 0 9 8 4 5 . 6 号に記載された坑黄体ホルモン、例えば [4 - [1 7 - メトキシ - 1 7 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル] ベンズアルデヒド - (1 E) - オキシム]、[4 - [1 7 - ヒドロキシ - 1 7 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル] ベンズアルデヒド - (1 E) - オキシム]、[4 - [1 7 - メトキシ - 1 7 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル] ベンズアルデヒド - (1 E) - [O - (エトキシ) カルボニル] オキシム]、[4 - [1 7 - メトキシ - 1 7 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル] ベンズアルデヒド - (1 E) - [O - アセチル] オキシム]、[4 - [1 7 - メトキシ - 1 7 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル] ベンズアルデヒド - (1 E) - [O - (エチルアミノ) カルボニル] オキシム]、[4 - [1 7 - メトキシ - 1 7 - (メトキシメチル) - 3 - オキシエストラ - 4 , 9 - ジエン - 1 1 - イル] ベンズアルデヒド - (1 E) - [O - (エチルチオ) カルボニル] オキシム] および雄性ホルモン、例

20

30

40

50

えばテストステロン、テストステロンウンデカノエートおよびデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)である。

【0018】

本発明によれば、親水性ポリマーは、架橋されていない親水性ポリマーの群から選択され、この場合ポリマーは、包埋のために殊に、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはこれらの混合物の群から選択される。

また、本発明によれば、好ましくは、接着剤マトリックスは、ポリイソブチレン、エチレン-ビニル-コポリマー(ポリ-EVA)、ポリスチレン-ブタジエン-ブロックコポリマーまたはこれらの混合物の群から選択されているか、またはアクリレートまたはシリコーンを基礎とする感圧性接着剤から選択されている。

10

【0019】

意外なことに、公知技術水準の上記問題を同時に解決することができる、非付着性ポリマー、例えばポリビニルピロリドン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたは類似物中への高濃縮された作用物質包埋剤の使用が見い出された。

【0020】

本発明による技術において、ポリマー中の特殊に状態調節された高濃縮された作用物質包埋剤は、なかんずく感圧接着性パッチマトリックス中で劣悪に溶解する作用物質の場合に高い濃度が達成されうるように使用され、この場合には、過飽和溶液の場合のような望ましくない再結晶化は起こらない。TDSと皮膚との間の濃度勾配を最大に上昇させるという目的をもった、簡単に製造することができかつ吸収促進剤なしに生じる単層のTDS中への前記種類の高度に添加された、熱力学的に高活性の作用物質-ポリマー組合せ物の使用は、これまで刊行物に記載されたことがない。

20

【0021】

欧州特許出願公開第0516141号明細書A1には、それぞれの適用に相応して遅延された放出を有する固体の生体接着性混合物が記載されているけれども、本発明による技術は、適用の前および間に接着性ラミネートマトリックス中のできるだけ高く安定した作用物質濃度を目標とするものである。

【0022】

これは、本発明によれば、2つの方法で達成されることができる。

30

A) 黄体ホルモンのゲストーデンが3%だけ酢酸エチル中に溶解される間に、例えばポリビニルピロリドン中のゲストーデンの20%の固体包埋剤を使用しながら、溶解度は、酢酸エチル/ポリマー混合物中で再結晶なしに10~15%に上昇されう。それに応じて、固体のポリマー包埋剤を使用しながら、種々のポリマーのそれぞれの最適な作用物質添加量を達成することができる。ポリマー包埋剤中の作用物質濃度は、極めて高い水準で安定化されることができ、したがって付加的な溶剤の最少量だけが必要とされる。接着剤中の医薬品の溶解度が主要な浸透を制限するファクターである場合には、B)に記載されたような製造方法が選択されなければならない。

【0023】

B) 作用物質の浸透は、高濃縮された作用物質-ポリマー包埋剤をその側で接着剤中に包埋させた場合には、高めることができ、この場合この作用物質-ポリマー包埋剤は、接着剤中で溶解しない。このようなマトリックスは、例えばポリビニルピロリドン中の超微粉砕された作用物質-ポリマー包埋剤をn-ヘプタン中のポリイソブチレン/樹脂混合物と混合することによって得られる。この場合、接着剤は、ポリマー包埋剤のための固着助剤として皮膚上に作用するにすぎない。ポリマー包埋剤中の作用物質濃度は、明らかに50質量%を超過していてもよい。

40

【0024】

適した非接着性ポリマー中への固体の作用物質包埋剤の使用は、再結晶現象の回避下に付着性の接着剤マトリックス中の高い作用物質濃度を達成するための前提条件である。非接着性ポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、エチルセルロース、

50

ヒドロキシプロピルセルロース等がこれに該当する。これら列挙したものに限定されるものではない。前記の固体の作用物質包埋剤は、接着剤マトリックス中で溶解された形または分散された固体の形で好ましくは使用されることができる。固体のポリマー包埋剤に作用物質を添加することは、上記の使用の場合および浸透の要件によって定められる。このポリマー包埋剤は、使用される作用物質 - ポリマー組合せ物の種類に応じて50%よりも大きく、完全にかまたは主に非晶形である。

【0025】

このような固体の作用物質包埋剤を溶解された形で接着性のマトリックス溶液中に装入する場合には、使用されるマトリックス溶剤中、例えば酢酸エチル、エタノール等中の包埋剤ポリマーの良好な溶解度が重要である。非晶形作用物質の急速な溶解は、飽和溶解度を遙かに上廻って純粋な溶剤中で達成される。即ち、例えば酢酸エチルは、室温で黄体ホルモンのステロイド約3質量%だけを溶解する。相応する固体の作用物質溶液を使用する場合には、酢酸エチルおよび非付着性ポリマーの溶液中のステロイドの溶解度は、ほぼ15質量%に上昇されることができ、安定状態で維持されることができる。この場合には、付着性マトリックスから乾燥させることができる揮発性溶剤の酢酸エチルに対して、溶解度は30質量%に上昇されたことに注目することができる。この場合、ポリマーは、著しく過飽和の接着性溶液中および引続き乾燥後に接着性作用物質マトリックス中で結晶化を抑制する。

10

【0026】

許容される作用物質添加量の高さは、前記の抑制剤効果に依存し、この抑制剤効果は、再び包埋剤ポリマー、作用物質それ自体および使用される極性溶剤からの選択によって影響を及ぼされる。抑制効果は、作用物質含量が増大するにつれて減少する。例えば、黄体ホルモンのステロイドの場合には、ポリビニルピロリドン中で20%を超える添加量は、酢酸エチル溶液中で再結晶化現象を生じる。エストロゲンのステロイドを使用する場合には、同じ系中で本質的によりいっそう高い添加量が可能であった。もう1つの重要な点は、固体のポリマー包埋剤中の作用物質の非晶形の等級である。特に好ましくは、この等級は、ほぼ100%または100%である。それというのも、残留結晶化度を有する作用物質は、飽和溶液中で不完全にのみ溶解し、再結晶を促進しうからである。粒度分布は、この使用のためには重要ではない。

20

【0027】

固体の粒子として感圧性の接着性ポリマーが微細に分散されて均一に分布されている固体の作用物質包埋剤の場合には、別の状況が存在する。この固体の作用物質包埋剤は、接着性マトリックス溶液中で殆んど不溶性である。この接着性マトリックス溶液への作用物質の添加量は、浸透の要件に応じて調節され、作用物質ができるだけ完全にではあるが、少なくとも大部分が非晶形で存在し、この非晶形含量が貯蔵および加工の間に分散液として接着性ポリマー中に安定したままであり、即ち再結晶しないという要件によって単に制限されている。作用物質/ポリマーの使用される組合せ物の種類に応じて、一定の添加量から出発してポリマーの能力は、作用物質の安定した非晶形の状態に対して使い尽くされる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよびコリドンを用いた場合には、80%までの作用物質を有する、エストロゲンおよび黄体ホルモンのステロイドの安定した、主に非晶形の包埋剤を製造することができた。接着性ポリマー中に溶解された作用物質の再結晶に関連して抑制剤の機能は、前記使用にとっては不用であるので、ポリマーの非晶質化能力は、完全に利用尽くされうる。従って、必要に応じて、接着性パッチマトリックス中で、非晶質化されかつ微細に分散されて分布された作用物質の極めて高い濃度が可能になり、この場合再結晶の危険はない。

30

40

【0028】

更に、この方法を用いた場合には、化学的に敏感で不安定な作用物質を浸透の時点になるまで保護して包埋するかまたは多数の作用物質を異なる浸透要件で互いに個別的に、所謂”注文通りに”包埋し、パッチ中で作用させるという可能性が提供される。

【0029】

50

固体のポリマー包埋剤の平均粒径は、10 μm未満、有利に5 μm未満であり、即ち超微粉砕された作用物質の範囲内で変動する。この固体のポリマー包埋剤の製造は、製薬学的技術の通常の方法を用いて行なわれる。

【0030】

本発明によれば、固体の作用物質 - ポリマー包埋剤は、被覆溶液中の作用物質濃度を高めるために使用される。

【0031】

種々の製造業者から入手することができる（例えば、National-Starch & Chemical CorporationのDuro-Tak- 接着剤またはMonsantoの種々のGelva 型またはシリコーン接着剤、例えばDow Corning のBio-PSA 等が挙げられる）、アクリレートを基礎とする感圧性接着剤の溶液は、中程度の極性の溶剤、例えば酢酸エチルまたはアルコール中の高濃縮された作用物質溶液と均質に混合される。

10

【0032】

この高濃縮された溶液は、固体のポリマー - 作用物質包埋剤を非接着性ポリマー中に溶解することによって得ることができ、この場合この溶液の製造は、記載された。

【0033】

得られた溶液は、場合によっては他の添加剤によって必要とされる粘度および/または固体含量に調節される。この溶液は、全ての当業者に公知の従来の被覆方法、例えばナイフ塗布、循環ロール塗布、ノズル塗布等を用いて、シリコーン処理されたフィルム、紙または類似物上に塗布されることができる。被覆された支持体は、乾燥装置中、例えばトンネル型乾燥炉または乾燥炉中で揮発性の溶剤が除去され、生じる自己接着性マトリックスは、被覆フィルム、被覆織物、被覆フリースまたは類似物で貼り合わされる。ラミネートは、巻き上げられ、狭いロール中で切断されるかまたは直接に通常の押し抜き装置または切断装置中で定義された個々の断片、経皮系、押し抜かれるかまたは切断される。本発明によれば、皮膚の液体の進入を制御しかつ皮膚に対向している層は、不必要である。

20

【0034】

保護された貯蔵のために、経皮系は、袋中に包装することができる。全ての上記ポリマー（アクリレート、シリコーン等が挙げられる）は、組成に応じて作用物質に対して異なる溶解能力を有する。本発明による製造技術を使用することによって、異なる感圧性接着剤中の当該作用物質の飽和濃度を獲得することができる。それによって、それぞれの感圧性接着剤に関連して、最適化された作用物質流束を達成することができる。

30

また、本発明によれば、固体の作用物質 - ポリマー包埋剤は、不活性の感圧性接着剤との組合せで使用される。

【0035】

作用物質含有のポリマー包埋剤は、前記されている。固体の作用物質包埋剤は、粉末状で超微粉砕された粉末になるまでの種々の粒径で使用される。粉末状の包埋剤は、非極性溶剤中、例えばヘキサンまたは類似物中に懸濁され、感圧性接着剤、例えばポリイソブチレン、ポリ-EVA、ポリスチレン-ブタジエン-ブロックコポリマーまたは類似物の非極性溶液と均一に混合される。この溶液は、他の通常の添加剤、例えば酸化防止剤、接着剤樹脂、可塑剤、溶解助剤または類似物を含有することができ、これらの薬剤は、安定した、良好な接着性で皮膚認容性の経皮系の製造のために必要とされる。固体の作用物質 - ポリマー包埋剤は、本質的には前記溶剤中で溶解しない。粉末は、均質になるまで接着剤調剤と混合される。被覆、乾燥および貼り合わせは、上記の記載と同様に行なわれる。

40

【0036】

得られたマトリックスは、皮膚上で経皮系の固着要素として作用する感圧性の接着剤ポリマーと均一に分布された作用物質 - ポリマー包埋剤粒子としての作用物質レザバーとからなる。接着性ポリマーは、理想的にはポリマー包埋剤と相互作用を生じない。

【0037】

この前提条件が記載されている場合には、本発明による経皮系からの膜を通じての作用物質の浸透は、作用物質包埋剤のポリマーの種類および包埋剤中の作用物質の濃度によって

50

定められる。それによって、経皮系（TDS）中の作用物質濃度を達成することができ、この場合この濃度は、接着剤中で直接に達成可能であるものを遙かに超えている。作用物質は接着剤中で溶解していないが、しかし、貯蔵の場合には、接着剤は、最大の溶解度に相応して作用物質だけを吸収しうるので、従来系の再結晶の危険は存在しない。

【0038】

作用物質の浸透は、異なる方法によって制御されることができる：

- 作用物質 - ポリマー包埋剤の粒径
- 作用物質 - ポリマー包埋剤中の作用物質濃度
- 接着剤の体積要素 1 個あたりの作用物質 - ポリマー包埋剤の粒子の数
- 経皮系の放出面積
- 包埋剤ポリマー中の作用物質の溶解度
- 作用物質 - ポリマー包埋剤と皮膚からの吸着質水との交互作用
- 作用物質 - ポリマー包埋剤中の作用物質の結晶化度

10

【0039】

本発明による経皮系は、高い作用物質流束の場合に吸収促進剤なしに、作用物質 - ポリマー包埋剤の粒子中で高い作用物質濃度を得ることができ、この濃度は、部分的に 80% を超えることができることを示す。包埋に使用されるポリマーは、高い作用物質量の最高の安定化に相応して接着剤、冷たい流れまたは類似物とは無関係に選択される。従って、望ましくない再結晶は、50 質量% を超える濃度の場合であっても回避されることができる。

20

【0040】

作用物質ポリマー包埋剤は、高分子量接着剤マトリックス中に分散され、この場合には、このマトリックス中で溶解されることはない。即ち、完成したマトリックス系中で、本質的に高濃縮されたポリマー包埋剤の性質を得ることができ、それによってポリマー包埋剤と皮膚との間で高い作用物質勾配が得られ、この作用物質勾配は、作用物質が包埋剤ポリマーと接着剤マトリックスとの混合物中で均一に分散されている場合よりも著しく大きい。例えば、80% の作用物質包埋剤 10 mg を接着剤マトリックス 90 mg 中に分散させた場合には、作用物質濃度は、作用物質包埋剤内で依然として 80% であり、これに対して、全マトリックス中に作用物質が完全に溶解した場合には、濃度は 8% にすぎない。

30

【0041】

次の実施例につき本発明を詳説する。

実施例 1

接着性マトリックス中に溶解された作用物質の濃度を上昇させるための固体の作用物質 - ポリマー包埋剤：

ゲストーデン 20%

コリドン 80%

粒度分布：

100% < 103 μm

50% < 24 μm

10% < 4.3 μm

作用物質の非晶質度：100% (XRPD)

40

【0042】

実施例 2

接着性マトリックス中の均一に微細に分散された懸濁液を製造するための固体の作用物質

- ポリマー包埋剤：

ゲストーデン 30%

コリドン 70%

粒度分布：

100% < 21 μm

50% < 3.7 μm

50

100% < 1.1 μm

作用物質の非晶質度：100% (XRPD)

【0043】

実施例3

接着性マトリックス中の均一に微細に分散された懸濁液を有する経皮系

実施例2に記載のポリマー包埋剤10gを市販のポリイソブチレン接着剤169.7g中に分散させた。この分散液を80μmの厚さのシリコーン処理されたポリエステルフィルム上に通常の被覆法、例えばナイフ塗布を用いて施し、乾燥させる。乾燥後、100g/m²の単位面積あたりの質量を有する自己接着性マトリックスが生じ、この場合には、マトリックス中にゲストーデン5.1%が含有されている。自己接着性マトリックスを、例えば19μmの厚さの被覆フィルム(裏面箔)で被覆し、このラミネートを例えば10cm²の面積を有する経皮系に加工する。この種の完成した経皮系は、裸のマウスの無傷の皮膚について核酸細胞中で測定された、ゲストーデン40.3μg/cm²/24時間のインビトロでの皮膚浸透量を有する。

10

【0044】

実施例4

次の方法により製造された固体の作用物質 - ポリマー包埋剤：

ゲストーデン100gおよびコリドン150g(VA64)をエタノール2360g中に溶解し、この溶液を64~65で乾燥ガスm³当り溶液32mlで噴霧乾燥する。次のパラメーターを有する超微細な粉末を得ることができる：

20

粒度分布：

100% < 20 μm

90% < 6.4 μm

50% < 2.8 μm

10% < 1.0 μm

XRPD：非晶質100%

エタノール：0.84%

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/56 (2006.01) A 6 1 K 31/56
A 6 1 K 31/57 (2006.01) A 6 1 K 31/57

(72)発明者 フィッシャー ウィルフライト
ドイツ国 ノウビベルク D - 8 5 5 7 9 マインシュトラッセ 1 5

審査官 上條 のぶよ

(56)参考文献 特開平 1 0 - 3 0 6 0 2 3 (J P , A)
特開昭 6 1 - 0 9 3 1 1 2 (J P , A)
特開平 0 9 - 3 2 8 4 1 8 (J P , A)
特開平 0 3 - 2 0 4 8 1 1 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 1 1 9 8 7 (J P , A)
特表平 0 9 - 5 0 8 9 1 2 (J P , A)
特表平 1 0 - 5 1 2 2 4 5 (J P , A)
国際公開第 9 7 / 0 1 0 8 1 2 (W O , A 1)
Ralph Lipp, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1 9 9 8 年, V o l . 5 0 , N o . 1 2
, p . 1 3 4 3 - 1 3 4 9

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 9/00-72
A61K 47/00-48
A61K 31/00-33/44
A61K 45/00-08
CA(STN)