

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5111710号
(P5111710)

(45) 発行日 平成25年1月9日 (2013.1.9)

(24) 登録日 平成24年10月19日 (2012.10.19)

(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	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	31/565	(2006.01)	A 6 1 K	31/565	

請求項の数 1 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願2001-566624 (P2001-566624)
 (86) (22) 出願日 平成13年3月5日 (2001.3.5)
 (65) 公表番号 特表2003-526656 (P2003-526656A)
 (43) 公表日 平成15年9月9日 (2003.9.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2001/002449
 (87) 国際公開番号 W02001/068060
 (87) 国際公開日 平成13年9月20日 (2001.9.20)
 審査請求日 平成18年11月10日 (2006.11.10)
 (31) 優先権主張番号 100 12 908.0
 (32) 優先日 平成12年3月16日 (2000.3.16)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 300005035
 エルテーエス ローマン テラピーージス
 テーメ アーゲー
 ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ
 ハ、ローマンシュトラッセ 2
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦
 (72) 発明者 ミュラー、ヴァルター
 ドイツ連邦共和国、5 6 5 6 4 ノイヴィ
 ート、エンゲルザーシュトラッセ 5 6

審査官 遠藤 広介

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定化した過飽和経皮治療吸収基材システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マトリックスタイプの経皮治療システム (T T S) であって、
 作用物質に不浸透性の層を裏打ちする層、
 取り外し可能な保護の層、及び、
 疎水性の重合体を主材料とした作用物質を含有するマトリックス、
 前記作用物質が室温より上の融点を有すること及び飽和溶解度を超過する濃度で少なく
 とも前記 T T S の適用の時間の一部の間に有ること、
 : を備える、

マトリックスタイプの経皮治療システムにおいて、

上記の T T S は、

上記の疎水性の重合体は、ポリシロキサンであると共に、

上記の作用物質を含有するマトリックスは、少なくとも一つの溶媒を備える
 ことを特徴とすると共に、

上記の T T S は、

前記疎水性の重合体を含有するマトリックスの層は、ポリアクリラートを主材料とした
 自己粘着性の親水性の皮膚接触層がさらに提供されること
 をさらに特徴とする、マトリックスタイプの経皮治療システム。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

10

20

本発明は、疎水性重合体を主材料とした反応性物質を含有する基材を含む基材タイプの経皮治療吸収システム（ＴＴＳ）に関する。より詳しくは、本発明は、少なくとも一時的に反応性物質が過飽和すると共に室温で固体である反応性物質の再結晶を予防するための尺度が採用されてきた、既に述べたタイプのＴＴＳに関する。

【０００２】

本発明は、さらに、既に述べたタイプの経皮治療吸収システムの生産に関する工程に関する。

【０００３】

経皮治療吸収システム（ＴＴＳ）は、比較的新しい医療形態であるが、様々な用途の分野でかなり確立されたものになってきた。それらの概略の利点は、いわゆる初回通過効果を
10
予防すること、及び、７日までの一周期にわたって治療に有用な血漿レベルを維持することにある。しかしながら、経皮システムの用途の可能性は、それらが主として、非常に良く効くと共に非常に少ない投与量で既に有効である薬剤を投与することに適するという事実によってしばしば制限される。これに対する理由は、皮膚を経由する薬剤の吸収を制限するか又は予防する、皮膚の角質層の遮断性にある。

【０００４】

この理由に対して、この障害を少なくとも部分的に回避するために相当な努力がなされてきた。これを、例えば、皮膚の遮断作用を弱める、浸透エンハンサー（透過エンハンサーとも呼ばれる）を用いることによって達成することができる。さらに、皮膚を通じた十分な反応性物質の流れは、また、電流によって反応性物質を活発に輸送することによって達成
20
することができる。皮膚を通じた反応性物質の吸収を促進させることができるさらなる尺度は、できるだけ高い経皮治療吸収システムにおける反応性物質の熱力学的活性にねらいを定めることに存する。

【０００５】

浸透エンハンサーは、その拡散抵抗性を減少させる、従って経皮的に投与可能な量の反応性物質を増加させるような方法で、角質層に影響を及ぼす物質である。多数の物質、例えば脂肪酸、脂肪族アルコール、ジメチルスルホキシド、部分グリセリド及びプロピレングリコールが、浸透エンハンサーとして適する。

【０００６】

反応性物質の活発な輸送を可能とする経皮システムは、いわゆる電気泳動又はイオン泳動システムとして知られている。このようなシステムは、これまで、第一に、主に局所的に
30
活性な薬剤の経皮の用途に用いられてきた。しかしながら、最近、それらを、系統的に活性な薬剤の用途に関してもまた適切にするために、実用のためにそれらのシステムの大きさを最小にすることに焦点を合わせる努力がなされている。

【０００７】

上述の電気泳動又はイオン泳動システムを除いて、経皮治療吸収システムの反応性物質の放出は、原則として、パッチから皮膚の角質層を通じて及び角質層中への、反応性の作用物質の受動的拡散並びに続いて起こる反応性物質の全身性の吸収の原理に基づく。

【０００８】

皮膚を経由する反応性物質の摂取を改善する第三の上述の可能性は、経皮治療吸収システムにおける反応性物質の熱力学的活性をできるだけ高くすることに存する。このようにして、反応性物質の流れを増加させることが可能である。ＴＴＳの反応性物質を含有する成分に溶解した反応性物質の濃度が、関心の有る反応性物質の飽和濃度に一致するとすれば、非常に高い熱力学的活性を達成する。加えて、このようなＴＴＳは、良好な貯蔵安定性を所有する。
40

【０００９】

反応性物質の熱力学的活性のさらなる増加を、反応性物質の濃度をその飽和濃度より上に高めることによって達成することができる。しかしながら、より高い熱力学的活性の利点は、物理的に不安定であるこのようなＴＴＳの欠点、即ちこのような過飽和したシステムの貯蔵安定性が減少することに連結する。
50

【 0 0 1 0 】

貯蔵安定性における逆効果は、室温で固体状態で存在する反応性物質が、このような過飽和した T T S において再結晶する傾向を有するという事実に基づく。結晶成長又は結晶の形成によって、溶解した反応性物質の濃度は、反応性物質の熱力学的活性が減少すると共に反応性物質の放出率低下する結果として、減少する。このような場合に、結晶成長によって、溶解した反応性物質の濃度が、非常に短い時間の後に既に飽和濃度に一致するので、部分的に溶解していない反応性物質を含有する過飽和した T T S を生産することが不可能であることは、この理由のためである。

【 0 0 1 1 】

しかしながら、過飽和の状態が皮膚への T T S の塗布後にのみ起こるので、塗布より先に貯蔵安定性に悪影響を及ぼすことがない、特別な T T S の調合物がある。このようなシステムは、パッチに含有されている可溶化剤を、それぞれ、皮膚からの水分の摂取が T T S における反応性物質の飽和溶解度を減少させるという事実によって、同様にシステムから皮膚へ放出するという事実によって、過飽和の状態に達する。このようなシステムの利点は、再結晶に対するそれらの貯蔵安定性である。しかしながら、これらの場合においてもまた、反応性物質が T T S の塗布の時間の間にかなりの程度まですぐに再結晶することを予防しなければならない。これは、塗布の意図した期間の間に十分な反応性物質の放出を達成することを不可能にするかもしれない。

【 0 0 1 2 】

塗布の期間の間に過飽和した状態に達する T T S を生産する最も単純な方法は、それらをポリシロキサンに基づかせる。ポリシロキサンは、大部分の反応性物質に対して非常に乏しい溶解度のみを有する。このような T T S のポリシロキサンの基材に十分な量の溶解した反応性物質を加えることができるためには、ポリシロキサンに溶媒を加えることが必要である。ここで、それらの溶媒を、ポリシロキサンとの制限された混和性のみを所有すると共に液滴のような分散した形態で基材に存在する選択物と共に使用する。このようにして、反応性物質の基材の物理的特性における逆効果を十分に予防することは可能である。分散した溶媒の液滴は、同時に、薬学的な反応性の作用物質の主要部分を含有し、このことは、それらを、反応性物質用のマイクロ貯蔵器みなすことができる理由である。

【 0 0 1 3 】

適切な生理学的に安全な溶媒は、例えば、プロピレングリコール、1, 3 - ブタンジオール、ジプロピレングリコール、テトラヒドロフルフリルアルコール、及びジエチレングリコールのモノエチルエーテルである。これらの溶媒は、同様に、皮膚を通じて吸収され、それによって反応性物質を含有する T T S の基材における溶媒の含有量が減少する。同時に、ポリシロキサンが、それらの極度の疎水性によって非常に制限された程度にのみ水を吸収することができるので、皮膚によって放出される水は、溶媒の液滴に集中する。両方の機構は、皮膚を通じた増加した反応性物質のフラックスと共に、反応性物質を伴うシステム (T T S) の過飽和をもたらす。しかしながら、この過飽和した状態を、塗布の時間の延長した期間にわたって安定化する必要があることに注目しなければならない。

【 0 0 1 4 】

塗布の時間の間に過飽和した状態を安定化することは、特に驚くべきことに、疎水性の基材の調合物を伴う反応性物質が過飽和した T T S において、反応性物質の再結晶は、基材自体においてだけでなく、T T S の反応性物質を放出する側面と隠れた皮膚の表面との間に塗布の時間の間に形成し得る薄い湿気の膜でも、起こり得ることを見出したので、重要である。

【 0 0 1 5 】

反応性物質が、それが T T S から放出されるほど速くは皮膚によって吸収されないで、この湿気の膜は、また反応性物質が過飽和する。結果として、反応性物質は、この湿気の膜の領域において塗布の時間の間に少なくとも部分的に再結晶し得るが、このことは、過飽和した状態に終止符を打ち反応性物質の熱力学的活性を減少させる。これは、皮膚のすぐ上に位置する湿気の膜における反応性物質の熱力学的活性を、基材に存在する条件と比

10

20

30

40

50

較して低下させることを意味する。それによって、T T S から皮膚を通じた反応性物質の摂取は減少し、反応性物質が過飽和した基材の理論上の利点は失われる。重合体の基材の層自体において、再結晶に関する傾向は、減少した拡散係数及び結晶の核の形成における重合体の一般的に阻害する作用によって相対的に弱い。

【 0 0 1 6 】

このように、本発明の根底にある問題は、過飽和した状態が塗布の時間の延長された期間の間でも維持されるように、少なくとも塗布の時間の一部分の間に過飽和した状態で存在する、基材の調合剤としての疎水性重合体を主材料とした基材タイプのT T Sにおける過飽和した状態を安定化することであった。より詳しくは、その問題は、反応性物質が、T T Sからのその放出の後で、それが皮膚を通じて吸収される前に、再結晶を受けることを

10

【 0 0 1 7 】

(1) : 反応性物質が不浸透な裏当て層、取り外し可能な保護層、及び、疎水性重合体を主材料とした反応性物質を含有する基材を含み、前記反応性物質は、室温より上の融点を有し、少なくともT T Sの塗布時間の一部分の間に飽和溶解度を超える濃度で存在する、基材タイプの経皮治療吸収システムであって、ポリアクリル酸エステルの重合体は、前記反応性物質の基材の疎水性ベースポリマーに混ぜられること、又は/及び、前記疎水性重合体を含有する前記基材の層は、ポリアクリル酸エステルを主材料とした粘着性の皮膚接触層が提供されること、を特徴とする、基材タイプの経皮治療吸収システム。

今、驚くべきことに、上記(1)の導入部分で述べる特徴を有する、反応性物質が過飽和した疎水性重合体を主材料とした基材のT T Sにおいて、塗布の時間の間における過飽和した状態の安定化は、ポリアクリル酸エステル重合体を、一つ又は複数の反応性物質の基材の疎水性ベースポリマーに混ぜることによって、又は/及び、疎水性重合体を含有する基材の層に、ポリアクリル酸エステルを主材料とした粘着性の皮膚接触層を提供することによって、達成されることを見出した。

20

【 0 0 1 8 】

上記(1)に提案する尺度によって、上述の湿気の膜の形成は、予防されるか又は抑制され、T T Sの反応性物質を放出する側面と皮膚との間の領域で起こる反応性物質の再結晶の危険を減少させるか又は除去する。このようにして、反応性物質の熱力学的活性は、時間の延長された期間にわたって、このようなT T Sにおいて高いレベルのままである(このことはそれらのT T Sが“安定化された”と呼ばれる理由である)。

30

【 0 0 1 9 】

これは、次には、T T Sが一つ又は複数の反応性物質を時間の延長された期間にわたって治療の投与量で解放することができる、及びそれによって、十分な放出率を達成しなければならないT T Sの塗布の時間が延長される、という結果を有する。本発明によって提案される安定化したT T Sで、特に、塗布の時間の間において反応性物質の十分に一定な放出を維持することが可能である。これは、例1乃至3の浸透の研究によって証明された。それらの結果を図1乃至3に示す。

【 0 0 2 0 】

これは、反応性物質のより効率的な使用だけでなく延長された塗布の時間の結果として改善された又は助長された塗布、解放の挙動の安定化を通じたより高い治療の安全性のようなさらなる利点に帰着する。反応性物質の放出を改善することによって、本発明は、受動的拡散に基づく経皮システムの適用の範囲を広げる可能性をさらに提供する。加えて、本発明は、本発明で達成することができる高い反応性物質の放出率によって比較的小さな表面積を有し得る経皮システムの製造を可能とする。これは、次には、製造及び塗布における利点である。

40

【 0 0 2 1 】

本発明は、基材タイプのT T S(基材T T S)に適用可能であり、その反応性物質を含有する基材は、主成分の疎水性重合体で造られる。ポリアクリル酸エステルの追加使用によって達成される安定効果は、原則として、全ての反応性物質が過飽和した疎水性の基材に

50

おける成果に到達する。特に、本発明は、湿気の吸収によって、又は溶媒の放出によって、皮膚への塗布の後にのみ反応性物質に関して過飽和した状態に達するこのようなTTSにおいて有利である。

【0022】

本発明によるTTSの構造は、反応性物質が不浸透な裏当て層、及び、既に述べた反応性物質を含有する基材から塗布より先に取り除かれる放出可能な保護層を含む。

【0023】

最も単純な場合において、本発明によるシステムの反応性物質の基材は、単層構造を有し、粘着性である。しかし、本発明は、また、多層の反応性物質の基材を有する、より複雑な構成のTTSにも関する。この場合には、基材の層の全てが、粘着性でなければならないとは限らない。加えて、本発明によるシステムは、特別な場合に、その厚さ及び/又は組成のために反応性物質の放出に上限を置く特別な制御膜を含有してもよい。

10

【0024】

本発明によるTTSにおいて、ポリシロキサン、好ましくは粘着性のポリシロキサン、若しくはポリイソブチレン、ポリイソプレン、若しくはスチレン-ジエン-スチレンブロック共重合体、又はこのような疎水性重合体の混合物を、好ましくは、反応性物質の基材のベース重合体を構成する疎水性重合体として使用する。ポリシロキサンの中で、耐アミン性ポリシロキサンが特に好ましい。

【0025】

本発明によれば、安定化したTTSは、疎水性の基材層に混ぜるポリアクリル酸エステル及び/又は疎水性の基材に重ね合わせる追加の皮膚接触層を含有し、ポリアクリル酸エステルの接着剤を主材料として製造される。使用されるポリアクリル酸エステルは、多かれ少なかれ、使用する単量体に依存する親水性を所有する重合体である。疎水性の基材に混ぜるポリアクリル酸エステルの重合体の部分は、好ましくは、基材全体に対して、せいぜい40重量%である。まだ比較的高いポリアクリル酸エステルの部分は、ポリアクリル酸エステルによって過度に決定される反応性物質の基材の特性をもたらすかもしれない。本発明による効果、即ち湿気の膜の形成に向う傾向の減少、従ってまた再結晶に向う傾向の減少を、少なくとも十分である程度に、達成するために、ポリアクリル酸エステルの量は、基材層に対して、少なくとも約10重量%、さらに良くは、少なくとも約15重量%であるべきである。また、混ぜるポリアクリル酸エステルは、粘着性のポリアクリル酸エステルであってもよい。ポリアクリル酸エステルを、粘着性の基材層へ混ぜるとすれば、それは、それ自体粘着性であることを必要とはしない。

20

30

【0026】

原則として、少なくとも、皮膚の近くにある基材層、即ち皮膚と接触する基材層（皮膚接触層）へ親水性のポリアクリル酸エステル重合体を混ぜることは、十分である。これは、特に、多層の反応性物質の基材をもつTTSに当てはまる。ポリアクリル酸エステルの部分は、皮膚接触層に対して、実質上少なくともおおよそ10重量%、さらに良くは、少なくともおおよそ15重量%に、しかし基材全体に対して最大でも40重量%に等しいべきである。

【0027】

ポリアクリル酸エステルを除けば、他の親水性重合体とのポリアクリル酸エステルの混合物を使用することもまた可能であり、それは、本発明によれば、基材の一つ又は複数の疎水性ベースポリマーに混ぜられるか又は追加の皮膚接触層を生産するために使用される。さらなる親水性重合体として、例えば、ポリビニルピロリドン及び酢酸ビニルとビニルピロリドンとの共重合体を用いることができる。

40

【0028】

上述のように一つ又は複数のポリアクリル酸エステルの他の親水性重合体との混合物を用いる場合でさえ、疎水性の基材に混ぜる親水性重合体の合計の部分は、基材全体に対して40重量%の値を超えないべきである。

【0029】

50

本発明によって使用するポリアクリル酸エステルそれ自体は、どんなアクリル及びメタクリル誘導体並びに目的に適するビニル化合物の共重合体であってもよい。次に単量体、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸のエチルエステル、アクリル酸のブチルエステル、アクリル酸のオクチルエステル、2 - エチルヘキシルアクリラート、2 - ヒドロキシエチルアクリラート、及び酢酸ビニルを例によって述べる。

【0030】

疎水性重合体を含有する基材層に、ポリアクリル酸エステルを主材料とした粘着性の皮膚接触層を提供するとすれば、この層又は膜の厚さは、明らかに、一つ又は複数の疎水性の基材層のものよりも小さいはずである。より詳しくは、前記層の厚さは、さもなければ同様に反応性物質を含有する追加の親水性の皮膚接触層の特性がシステムの特性を支配するかもしれないので、一つ又は複数の疎水性の基材層の厚さの50%に一致する値を超えないべきである。

10

【0031】

本発明の特定の実施例において、粘着性の親水性の皮膚接触層は、粘着性のポリアクリル酸エステル及び親水性重合体、好ましくは膜を形成する重合体の混合物である。親水性の膜を形成する重合体として、例えば、ポリビニルピロリドン又はビニルピロリドン及び酢酸ビニルの共重合体を使用することが可能である。

【0032】

本発明の安定化したTTSの製造は、最初に、適切な溶媒に疎水性ベースポリマー及び混ぜるアクリル酸エステル重合体、同様にもしかすると補助物質を含有する溶液を調製するようにして達成され得る。反応性物質をこの基材の重合体の溶液に加えて溶解させる。必要であれば、反応性物質を、もしかすると特にこの反応性物質に適する溶媒を使用して、溶解した形態で加えることができる。次に、得られた、反応性物質を含有する基材の重合体の塊は、適切な膜にコートされ、重合体の溶媒を取り除くために、乾燥又は熱処理を受ける。乾燥させた基材層は、さらなる適切な膜で覆われ、その後、個々のTTSは、この積層物から打ち抜かれる。上述の方法の利点は、TTSに安定化特性を提供するために追加のコーティングの工程は必要でないことに存する。

20

【0033】

ポリアクリル酸エステルを主材料とした粘着性の親水性の皮膚接触層によって特徴付けられる本発明による安定化したTTSの製造において、疎水性の反応性物質を含有する基材層及び親水性の皮膚接触層は、個別のコーティング工程で生産される。その後、個々の層を互いに積層し、それは完成したシステムを与える。

30

【0034】

ここで、皮膚接触層に、製造中既に反応性物質を加えることができるか、又はそれを反応性物質無しで製造することができる。後者の場合においては、積層物を調製した後、反応性物質は、疎水性の基材層から拡散によって、皮膚接触層に入る。

【0035】

本発明を例によって以下において説明することにする。

【0036】

例1

40

エストラジオールを含むTTS

例1a

親水性の皮膚接触層無しのTTS

(比較例1)

1.0gのエストラジオール半水物を、22.75gの1,3-ブタンジオールに溶解させ、その溶液を0.7gのヒドロキシプロピルセルロースを加えることによって増粘させた。次に、60gの耐アミン性のポリシロキサンの接着剤の溶液(BIO-PSA 4301、Dow-Corning社、固形分70重量%)を、この溶液に加え、反応性物質の溶液を、攪拌することによって接着剤の溶液に分散させた。

【0037】

50

その後、その塊を、E r i c h s o nの塗布ナイフを使用して、粘着性にしてある膜（S c o t c h p a k 1022；3M社）上に200 μ mの厚さにコートし、40で20分間乾燥させる。これは、120g/m²の塗布量を伴う基材の膜を与える。乾燥させた基材の膜は、T T Sの裏当て層（S c h o t c h p a k 1220；3M社）で覆われる。

【0038】

例1b

親水性の皮膚接触層を伴うT T S

1.0gのエストラジオール半水物を、20.0gの1,3-ブタンジオールに溶解させ、その後、25重量%の固形分を有する20.0gのK o l l i d o n 90F溶液（K o l l i d o n 90Fは、ポリビニルピロリドンである；B A S F社）を、攪拌する間に加える。

10

【0039】

その後、145gのポリアクリル酸エステルの接着剤の溶液（D u r o t a k 387-2287；N a t i o n a l S t a r c h & C h e m i c a l社；固形分51重量%）を加え、その混合物を攪拌することによって均質化する。その塊を、粘着性にしてある膜（S c o t c h p a k 1022；3M社）上に50 μ mの厚さにコートし、40で15分間乾燥させる。

乾燥させた膜は、16g/m²の塗布量を有する。

【0040】

20

次に、粘着性にした膜を1aの下で調製した疎水性の基材層から取り除き、基材層を皮膚接触層上に積層させる。

【0041】

次に、仕上げたT T Sをこの積層物全体から打ち抜く。

【0042】

皮膚接触層無しの試料（1a）と親水性の皮膚接触層有りの試料（1b）との間における比較的な浸透の研究の結果を図1に表す。

【0043】

例2

エストラジオールを伴う経皮システム（T T S）

30

例2a

親水性の皮膚接触層無しのT T S

（比較例2）

5.0gのエストラジオール半水物を、38.5gのジプロピレングリコールに溶解させる。この溶液に、124gのポリシロキサンの接着剤の溶液（B I O - P S A 4301、D o w - C o r n i n g社、固形分70重量%）を加え、反応性物質の溶液を、攪拌する間に接着剤溶液に分散させる。

【0044】

その後、その塊を、E r i c h s o nの塗布ナイフによって、粘着性にしてある適切な膜（S c o t c h p a k 1022；3M社）上にコートし、その接着剤の溶媒を45°で20分間乾燥させることによって取り除く。次に、80g/m²の塗布量を有する乾燥させた膜は、適切な膜（例えば、S c h o t c h p a k 1220；3M社）で覆われる。

40

【0045】

例2b

親水性の皮膚接触層を伴うT T S

1.0gのエストラジオール半水物を、10.0gのジプロピレングリコールに溶解させ、その後、25重量%の固形分を有する20.0gのK o l l i d o n 90F溶液（K o l l i d o n 90Fは、ポリビニルピロリドンである）を、攪拌する間に加える。

【0046】

その後、164gのポリアクリル酸エステルの接着剤の溶液（D u r o t a k 387-

50

2287; National Starch & Chemical 社; 固形分 51 重量%) を加え、その混合物を攪拌する間に均質化する。その塊を、粘着性にしてあった膜 (Scotchpak 1022; 3M 社) 上に Erichson の塗布ナイフで $50\mu\text{m}$ の厚さにコートし、40 で 15 分間乾燥させる。乾燥させた膜は、 $15\text{g}/\text{m}^2$ の塗布量を有する。

【0047】

粘着性にした保護膜を 2a の下で調製した疎水性の基材層から取り除き、前記基材層を皮膚接触層上に積層させる。次に、TTS をこの積層物全体から打ち抜く。

【0048】

皮膚接触層無しの試料 (2a) と親水性の皮膚接触層有りの試料 (2b) との間における比較的な浸透の研究の結果を図 2 に表す。

10

【0049】

例 3

親水性の添加物を伴うシリコン接着剤を主材料としたモノリシック経皮システム (TTS)

1.2 g のエストラジオール半水物を、9 g のジプロピレングリコールに溶解させ、その溶液を 0.26 g のヒドロキシプロピルセルロース (Klucel NF) の添加によって増粘させる。この溶液に、88.0 g のシリコン接着剤 (BIO-PSA 4301、Dow-Corning 社、固形分 70 重量%)、10.0 g のポリアクリル酸エステルの接着剤 (Durotak 387-2287; 固形分 51 重量%; National Starch 社)、及び 1.2 g の Kollidon 90F のエタノール溶液 (固形分 25 重量%) を加え、その塊を、攪拌する間に混合する。

20

【0050】

その塊を、Erichson の塗布ナイフを使用して、粘着性にしてある膜 (Scotchpak 1022; 3M 社) 上に $250\mu\text{m}$ の厚さでコートし、40 で 15 分間乾燥させる。次に、 $115\text{g}/\text{m}^2$ の塗布量を有する乾燥させた膜は、適切な膜 (例えば、Scotchpak 1220; 3M 社) で覆われ、仕上げたパッチを、積層物全体から打ち抜く。

【0051】

例 2a は、比較例として役立つ。親水性の添加物無しの試料 (2a) と親水性の添加物有りの試料 (3) との間における比較的な浸透の研究の結果を図 3 に表す。

30

【0052】

例 1 乃至 3 によって調製したシステムを伴う浸透の研究

比較測定の結果を、図 1 乃至 3 に表す。これらの測定は、Franz 拡散セル及びヒトの表皮を使用してなされた。各点は、3 個の独立な測定値の平均である。

【0053】

図 1 乃至 3 における浸透の時間経過は、比較例の場合においては、浸透のプロファイルの目立った平坦化を 32 h 後に既に見ることができるのに対して、本発明による TTS の場合においては、一定の放出率及び従って安定化が、少なくとも 72 h の期間の間達成されることを明らかに示す。

40

[付記]

付記 (1): 反応性物質が不浸透な裏当て層、取り外し可能な保護層、及び、疎水性重合体を主材料とした反応性物質を含有する基材を含み、前記反応性物質は、室温より上の融点を有し、少なくとも TTS の塗布時間の一部分の間に飽和溶解度を超える濃度で存在する、基材タイプの経皮治療吸収システムであって、ポリアクリル酸エステルの重合体は、前記反応性物質の基材の疎水性ベースポリマーに混ぜられること、又は / 及び、前記疎水性重合体を含有する前記基材の層は、ポリアクリル酸エステルを主材料とした粘着性の皮膚接触層が提供されること、を特徴とする、基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記 (2): 前記反応性物質の基材は、疎水性ベースポリマーとして、ポリシロキサン、好ましくは粘着性のポリシロキサン、若しくはポリイソブチレン、ポリイソブレン、

50

若しくはスチレン - ジエン - スチレンブロック共重合体、又はこのような疎水性重合体の混合物、特に好ましい耐アミン性ポリシロキサンを含むことを特徴とする、付記（１）に記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（３）： 少なくとも、前記皮膚と接触する前記基材の層は、ポリアクリル酸エステルの重合体の一部分を含み、この部分は、前記皮膚接触層に対して、好ましくは少なくとも１０重量％、より好ましくは１５重量％、しかし前記基材全体に対して最大でも４０重量％であることを特徴とする、付記（１）又は（２）に記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（４）： ポリアクリル酸エステルは、前記反応性物質の基材の一つ又は複数の前記疎水性ベースポリマーに混ぜられ、前記疎水性ベースポリマーに混ぜられる前記ポリアクリル酸エステルの全体の部分は、それぞれ、前記基材全体に対して、好ましくは少なくとも１０重量％、より好ましくは１５重量％、しかし最大でも４０重量％であることを特徴とする、付記（１）乃至（３）のいずれか一つに記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（５）： 加えて、ポリビニルピロリドン、又はポリビニルピロリドン及び酢酸ビニルの共重合体は、前記反応性物質の基材の一つ又は複数の前記疎水性ベースポリマーに、又は少なくとも前記皮膚の近くにある前記基材の層に混ぜられ、前記疎水性ベースポリマーに混ぜられる前記重合体の全体の部分は、それぞれ、前記基材全体に対して、好ましくは少なくとも１０重量％、より好ましくは１５重量％、しかし最大でも４０重量％であることを特徴とする、付記（１）乃至（４）のいずれか一つに記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（６）： 前記皮膚接触層は、粘着性のポリアクリル酸エステル及び親水性重合体、好ましくは膜を形成する親水性重合体の混合物であることを特徴とする、付記（１）又は（２）に記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（７）： 前記膜を形成する親水性重合体は、ポリビニルピロリドン、又はビニルピロリドン及び酢酸ビニルの共重合体であることを特徴とする、付記（６）に記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（８）： 前記システムは、前記システムが前記皮膚に塗布された後にのみ、湿気の吸収によって、又は溶媒の放出によって、前記反応性物質に関して過飽和した状態に達することを特徴とする、付記（１）乃至（７）の一つのもの又は複数のものの記載の基材タイプの経皮治療吸収システム。

付記（９）： 次のステップ、a) 前記疎水性ベースポリマー及び前記混ぜられるアクリル酸エステルの重合体を含有する溶液を調整するステップ、b) 前記反応性物質を前記基材の重合体の溶液に添加すると共に溶解させるか、又は反応性物質の溶液を加えると共に前記同じものを前記基材の重合体の溶液と混合するステップ、c) この塊を膜にコートするステップ、d) 前記所望でない溶媒を加熱又は乾燥によって取り除くステップ、e) 前記乾燥させた基材の層を膜で覆うステップ、f) 個々の経皮治療吸収システムを打ち抜くステップ、を含む、付記（１）乃至（５）及び（８）の一つのもの又は複数のものの経皮治療吸収システムの生産に関する工程。

付記（１０）： 次のステップ、a) 疎水性ベースポリマー及び反応性物質を含有する溶液又は分散物を調製するステップ、b) この重合体及び反応性物質を含有する塊を、粘着性にしてある膜に、薄い層にコートすると共に引き続き乾燥させるステップ、c) ステップa) 及びb) に従って第二の層、即ち前記皮膚接触層を生産するステップ、d) ステップb) で得られる前記基材の層から前記粘着性の膜を取り外すステップ、e) ステップc) で得られる前記皮膚接触層にステップb) で得られる前記基材の層を積層するステップ、f) 個々の経皮治療吸収システムを打ち抜くステップ、を含み、使用する前記コートする塊は、アクリル酸エステルの重合体及びもしかすると加えて親水性の、膜を形成する重合体、又はアクリル酸エステルの重合体及びもしかすると加えて親水性の、膜を形成する重合体と混合される疎水性重合体を含有することによって特徴付けられる、付記（１）、（２）、（６）乃至（８）のいずれか一つに記載の親水性の皮膚接触層を含む基材タイプ

10

20

30

40

50

プの経皮治療吸収システムの生産に関する工程。

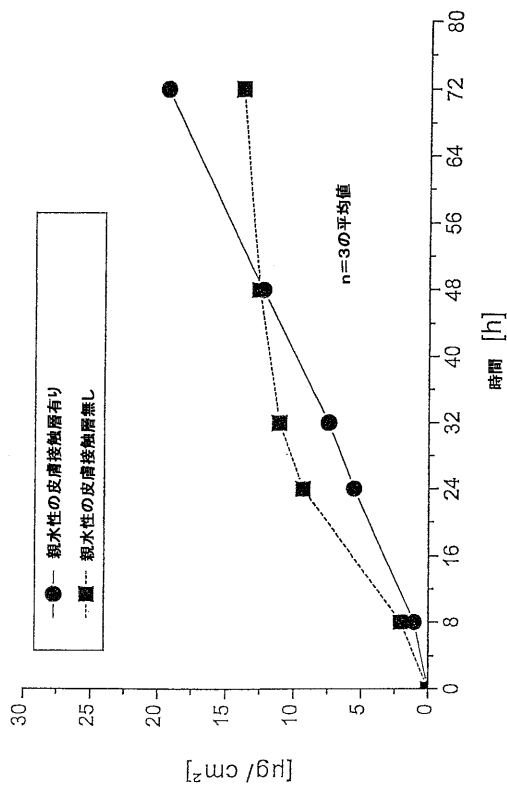
【図面の簡単な説明】

【図 1】 皮膚接触層無しの試料（1 a）と親水性の皮膚接触層有りの試料（1 b）との間における比較的な浸透の研究の結果を表す図である。

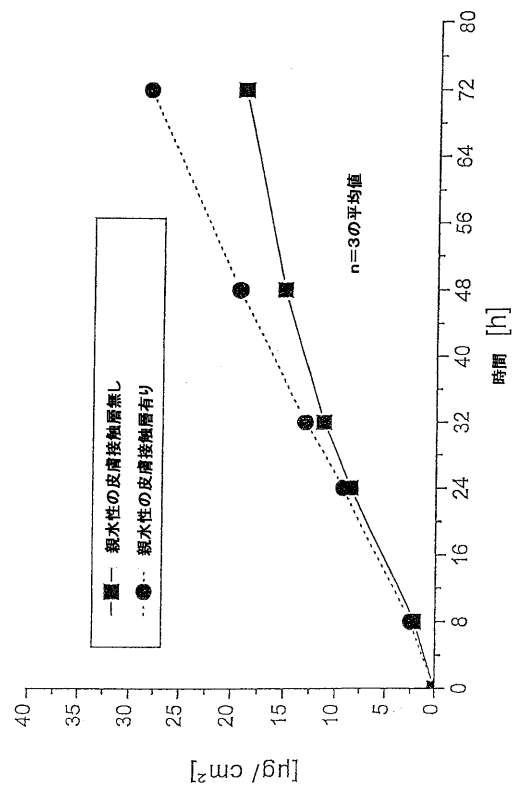
【図 2】 皮膚接触層無しの試料（2 a）と親水性の皮膚接触層有りの試料（2 b）との間における比較的な浸透の研究の結果を表す図である。

【図 3】 親水性の添加物無しの試料（2 a）と親水性の添加物有りの試料（3）との間における比較的な浸透の研究の結果を表す図である。

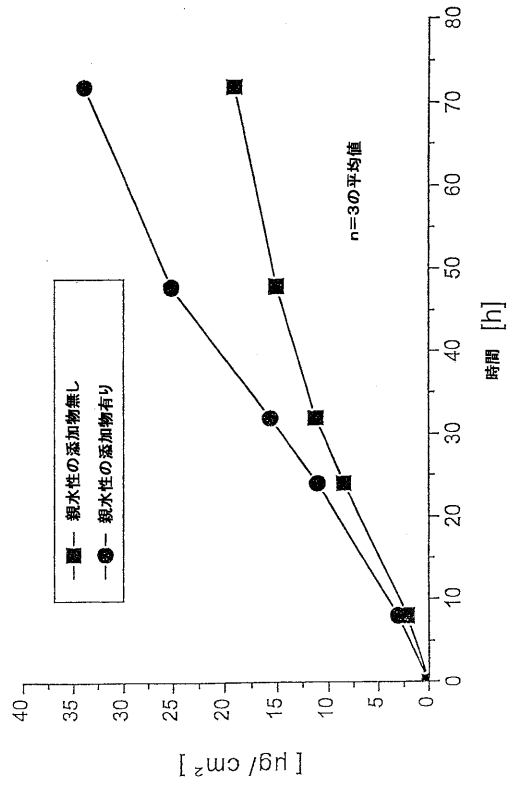
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(56)参考文献 特表平09-511987(JP,A)
特表平06-510279(JP,A)
国際公開第97/010812(WO,A1)
特開平09-301853(JP,A)
特開昭63-227517(JP,A)
特開昭60-054314(JP,A)
特表平07-506083(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 9/70
A61K 47/32
A61K 47/34
A61K 31/565