

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3885233号

(P3885233)

(45) 発行日 平成19年2月21日(2007.2.21)

(24) 登録日 平成18年12月1日(2006.12.1)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/565 (2006.01)	A 6 1 K 31/565
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70
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 47/46 (2006.01)	A 6 1 K 47/46

請求項の数 22 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願平6-524860	(73) 特許権者	306043873
(86) (22) 出願日	平成6年4月25日(1994.4.25)		エルテーエス・ローマン・セラピー・ジス
(65) 公表番号	特表平8-509748		テーマ・ゲーエムペーハー・ウント・ツェ
(43) 公表日	平成8年10月15日(1996.10.15)		ーオー・カーゲー
(86) 国際出願番号	PCT/EP1994/001279		ドイツ連邦共和国D-56567ノイヴィ
(87) 国際公開番号	W01994/026257		ート、イルリッヒャー シュトラッセ55
(87) 国際公開日	平成6年11月24日(1994.11.24)	(73) 特許権者	597035528
審査請求日	平成12年2月25日(2000.2.25)		メルク パテント ゲーエムペーハー
審査番号	不服2004-10297(P2004-10297/J1)		ドイツ国, D-64293 ダルムスタッ
審査請求日	平成16年5月17日(2004.5.17)		ド フランクフルター ストラッセ 25
(31) 優先権主張番号	P4314970.7		O
(32) 優先日	平成5年5月6日(1993.5.6)	(74) 代理人	100102842
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		弁理士 葛和 清司
(31) 優先権主張番号	P4336557.4		
(32) 優先日	平成5年10月27日(1993.10.27)		
(33) 優先権主張国	ドイツ(DE)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストラジオール含有経皮治療システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

支持層、該支持層に結合された、感圧接着剤を使用して調製されている活性物質含有貯蔵体、および取り除くことができる保護層からなる、エストラジオールまたはその医薬として許容される誘導体を単独で、またはゲスタゲン類を組み合わせ、制御放出するための活性物質含有経皮治療システムの形態にある、再結晶しないエストラジオール含有貼付製剤において、このエストロゲン含有感圧接着剤が、60～92重量%の割合でロジンのエステルまたは水素添加ロジンのエステルを含有することを特徴とする、上記エストラジオール含有貼付製剤。

【請求項2】

感圧接着剤が、60～90重量%の割合でロジンのエステルまたは水素添加ロジンのエステルを含有することを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項3】

感圧接着剤が、70～88重量%の割合でロジンのエステルまたは水素添加ロジンのエステルを含有することを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

【請求項4】

活性物質としてエストラジオールおよびレボノルゲストレルを含有する製剤であって、このシステムの活性層が、上記活性物質に加えて、スチレン-イソプレンブロックコポリマーおよび水素添加した樹脂酸またはそれらの誘導体からなることを特徴とする、請求項1に記載の製剤。

10

20

【請求項 5】

ロジンのエステルまたは水素添加ロジンのエステルが、メチルエステル、グリセロールエステル、ペンタエリスリトールエステル、マレイン酸変性ペンタエリスリトールエステル、マレイン酸変性グリセロールエステルおよびトリエチレングリコールエステルからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 6】

活性層中のエストラジオールの濃度が 0.2～2 重量パーセントであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の製剤。

【請求項 7】

活性層中のレボノルゲストレルの濃度が 1～1.6 重量パーセントであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の製剤。 10

【請求項 8】

活性層の層厚さが 30～300 μm に相当することを特徴とする、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 9】

活性層中のスチレン-イソプレンブロックコポリマーの割合が 10～45 重量パーセントであることを特徴とする、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 10】

レボノルゲストレルまたはエストラジオールの組み合わせの一方または両方を部分的に懸濁液中に含有することを特徴とする、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の製剤。 20

【請求項 11】

エストラジオールの一部分がエストラジオール結晶の形態で製剤に存在し、このエストラジオール結晶は沈殿したエストラジオール無水物から実質的になることを特徴とする、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 12】

感圧接着剤が水素添加したロジンのエステルを含有することを特徴とする、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 13】

感圧接着剤がポリマーを含有することを特徴とする、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の製剤。 30

【請求項 14】

感圧接着剤が 6～25 重量%の濃度でポリマーを含有しており、これらのポリマーがスチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー、スチレン-エチレン-ブチレン-スチレンブロックコポリマー、エチレン-ビニルアセテートコポリマー、ポリビニルピロリドン、およびセルロース誘導体、並びにアクリル酸およびメタアクリル酸の誘導体をベースとするポリマーからなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 15】

貯蔵体がエストラジオールまたはその医薬として許容される誘導体を単独で、またはゲスタゲンと組み合わせて、総量で 2～15 重量%の濃度で、すなわち 1:1～1:10 のモル比で含有することを特徴とする、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の製剤。 40

【請求項 16】

貯蔵体が劣化防止剤、可塑剤、酸化防止剤、および吸収改善剤からなる群からの少なくとも 1 種の成分を含有しており、可塑剤は 0～5 重量%の濃度で、そして劣化防止剤は 0～0.1 重量%の濃度で含有されていることを特徴とする、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 17】

感圧接着剤が溶液型感圧接着剤であることを特徴とする、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 18】

感圧接着剤がホットメルト型感圧接着剤であることを特徴とする、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 19】

貯蔵体が数層からなることを特徴とする、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 20】

貯蔵体が追加の感圧接着剤層を備えているか、または感圧接着剤縁端を備えていることを特徴とする、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 21】

活性物質放出を制御する膜が貯蔵体と感圧接着剤層との間に配置されていることを特徴とする、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の製剤。

10

【請求項 22】

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の製剤の製造方法であって、ロジンのエステルまたは水素添加ロジンのエステルの混合物を上昇する温度で混練して、ホモジネートを生成する工程、活性物質（単種または複数種）および少なくとも 1 種のポリマーを溶液温度で配合する工程、ホモジネートを生成させた後に、この活性物質含有接着剤塊状体を、取り除くことができる層に塗布する工程、および支持層を積層する工程からなることを特徴とする、上記製造方法。

【発明の詳細な説明】

本発明は、エストラジオールまたはその医薬として許容される誘導体を単独でまたはゲスタゲン類、例えばレボノルゲストレル（levonorgestrel）と組み合わせて、ヒトあるいは動物の皮膚に制御放出するための経皮治療システムに関する。本発明はまた、このシステムの使用およびこのシステムの製造方法に関する。

20

種々の疾患の治療において、経皮治療システム（TTS）が市場に導入されている。また、更年期障害の治療剤として、およびまた現在では時には、骨粗鬆症の治療剤として、エストロゲン系活性物質、17-β-エストラジオールを含有する経皮治療システムが市販されており、良好な治療結果を示している。

レボノルゲストレルは合成ゲスタゲン誘導体であり、主として経口有効エストロゲン類と組み合わせて、避妊に使用されている。このような製剤において、ゲスタゲン類、従ってレボノルゲストレルを包含するゲスタゲン類は、子宮を適度に刺激する予備投薬によって、できるだけ短期間の間に、かつまたできるだけ迅速に、「生理学的」出血を生じさせる機能を有する。ゲスタゲン投与はまた、子宮内膜腫瘍の危険に対する防護効果を有することが示唆されている。

30

この理由で、この製剤は閉経期後の障害に適応する反復処置に使用するのに適している、すなわち、エストロゲン類（例えば、エストラジオール）およびゲスタゲン類（例えば、レボノルゲストレル）からなる、暫定的に固定された医薬組み合わせの使用は適切である。一日一回のみ施用すればよい、あるいは一週間に二回施用すればよいことさえある、慣用の一体形態の経皮治療システムに、これら 2 種の活性物質を組み合わせることは特に興味深いことである。その高い効力および皮膚を通過する透過性によって、レボノルゲストレルは、このようなシステムに格別に適している。

レボノルゲストレルを経皮供給するための試験的システムは、刊行物 [フレンド (Fried) 等による J. Controlled Release, 7, 243 ~ 250 (1988)] に記載されている。しかしながら、この仮定によれば、十分に小さいシステム表面を有する満足な経皮治療システムを得るためには、透過改善剤（増強剤）、例えば短鎖脂肪酸のアルキルエステル類が必要である [フレンド等による J. Controlled Release, 9, 33 ~ 40 頁 (1989)]。

40

エストロゲン類およびゲスタゲン類を経皮施用するための多数のデバイスが開示されている。ナカガワ (Nakagawa) 等は、スチレン - イソプレンプロックコポリマー、水分吸収性ポリマー領域、および増強剤（および鎮痒剤）クロタミトン (crotamiton) を使用することによる、エストラジオール単独用のマトリックス型経皮治療システムを得ている (EP - A0483370)。もう一つの考案は、膜制御貯蔵システムによるエストラジオールと増強剤（エタノール）との同時施用である [キャンベル (Campbell) 等による US - PS4379454] ；

50

これはまた、ゲスタゲンノルエチステロン アセテートを含有する組み合わせ投与形態で
使用することができる〔フランクハウザー（Frankhauser）およびシュンケル（Schenkel
）によるDE3810896〕。

しかしながら、これらのエストラジオールおよび（または）ゲストゲン類放出用の経皮治
療システムは、これらがエタノールを含有しているか、あるいはその活性物質が時間の経
過に従い再結晶する潜在的危険性を示すという欠点を有する。エストラジオールとエタノ
ールとを同時に投与する貼付製剤（patch）は、DE-053205258およびEP0285563から知られ
ている。しかしながら、この貼付製剤の製造費用は高価であり、また柔軟性が失われるこ
とから施用後の装着の心地好さはよくない。

EP0285563には、エストロゲン類およびゲスタゲン類を組み合わせ投与するための経皮治
療システムが記載されている。この貯蔵層は活性物質組成物、場合により膜、および経皮
吸収改善剤としてのエタノールを含有する。活性物質の放出は、この膜により主として制
御されるから、この経皮治療システムは、本発明による活性物質含有貼付製剤とは完全に
相違している。この刊行物に記載されている貼付製剤では、接着剤は単に、当該貼付製剤
を皮膚に固定する機能のみを有する。接着剤が活性物質放出の制御に関与することがある
ということは、その主要機能ではなく、多分望ましくないこととして、その単なる副作用
である。この製剤は、活性物質調製物が不透過性支持層および接着層を有する膜からなる
ポーチ内に存在することから「ポーチ型貼付製剤」（pouch patch）と称される。その複
雑な構造の結果として、各構成部分を別々に製造しなければならないことから、かつまた次いで追加
の工程で、一緒に合わせて貼付製剤を形成しなければならないことから、この貼付製剤の
製造は非常に高価なものになる。

EP0275716には、ポリマー層中に溶解または微分散されている１種または数種のエストロ
ゲン類を同時投与するための二層経皮治療システムが記載されており、このシステムは、
本発明による単層システムとは相違する。活性物質に加えて、その感圧接着剤層は経皮吸
収を改善する物質を含有する。そのポリマーおよび感圧接着剤層は、ポリアクリレート類
、シリコン類、またはポリイソブチレン類からなることができる。

EP0072251には、屈曲性の液体吸収性医療用バンドエージが記載されている。屈曲性支持
層に結合しているその基体は、親水性高分子量多糖類および（または）ポリアクリル酸、
ポリアクリルアミド、エチレン・ビニルアセテート・コポリマーおよびその他のポリマー
を基材とする親水性マトリックス、並びに炭水化物、蛋白質、多価アルコールおよび種々
の活性物質、中でもホルモン類、の溶液またはエマルジョンを基材とする液層からなる。
この発明の主要特徴は、水分吸収性接着剤にある。

EP0328806には、膜を有していない経皮治療システムが記載されており、そのマトリッ
クスはポリアクリレート接着剤、溶剤、透過増強剤およびエストロゲン類、その誘導体およ
びその組み合わせからなる。

W087 / 07138には、支持層、活性物質含有マトリックスおよび取り除くことができる保護
層で覆われている感圧接着剤層からなるエストラジオール貼付製剤が記載されている。こ
のマトリックスおよび感圧接着剤は、ホモジネーション、脱気、コーティング、乾燥およ
び分離による技術的に非常に費用のかかる操作により製造される。１態様によれば、その
支持層には感圧接着剤を被覆しなければならない、その結果として追加の操作を要する。各
部品は別々の工程で接合される。このために、この貼付製剤の製造は、非常に費用がかか
り、かつまた複雑である。

US - PS4624665には、貯蔵体内にマイクロカプセル化されている形態で活性物質を含有す
るシステムが記載されている。この貯蔵体は支持層と膜との間に埋め込まれている。この
システムの外側縁端は感圧接着剤を具備している。活性物質をマイクロカプセル化し、液
相に均一に分散させ、次いで追加の工程で、支持層と膜との間に埋め込まなければならない
ことから、このシステムの構造および製造は非常に複雑である。さらにまた、このシス
テムは次いで、接着剤縁端を付与し、かつまた保護層により被覆しなければならない。

さらに、EP0186019には、水膨潤性ポリマーがゴム / 接着剤樹脂塊に添加されており、そ
こからエストラジオールを放出することができる活性物質貼付製剤が記載されている。し

10

20

30

40

50

かしながら、これらの活性物質貼付製剤からのエストラジオールの放出は、あまりにも少なく、治療上の要求を満たすものではない。

DE - 0S2006969には、システム効果を示す、貼付製剤もしくは感圧接着性包帯が記載されている。これは接着剤成分中に、または接着剤フィルム内に配合されている避妊物質を含有している。この刊行物には、その接着剤がアクリレートであることができることが開示されている。

DE - 0S3933460には、エストロゲン含有活性物質貼付製剤が記載されており、この製剤は、水膨潤性物質と組み合わせられている、少なくとも1種のアクリル酸誘導体との、あるいはメタアクリル酸誘導体とのコポリマーおよび（または）ホモポリマーを基材とするものである。

10

しかしながら、部分的にまたは完全に溶解した形態で活性物質を含有する、感圧接着性経皮治療マトリックスは、時間の経過に従い、活性物質が再結晶する潜在的危険性を有することが見出される。この結果として、この活性物質の放出は減少され、このエストロゲン含有貼付製剤は治療要件をもはや満たさなくなる。従来技術によるシステムのその他の欠点に、増強剤の使用がある。この使用は、刺激の危険を包含する基本的に望ましくない追加の皮膚に対する有害な作用をもたらす。もう一つの欠点は、これらのシステムの製造には費用がかかることにあり（数枚の活性物質含有層の使用、制御膜の使用による）、これによって一般に、使用者に受入れ難い最終製品にされる。

従って、本発明の目的は、前記欠点を回避して、安定であり、すなわち再結晶を伴わず、かつまたエストロゲンの放出が貯蔵期間にわたり変化しない、エストロゲン含有貼付製剤または経皮治療システムを提供することにあり、この製剤もしくは経皮治療システムの構造は、できるだけ薄く、その治療施用期間中、皮膚が活性物質であるエストラジオールおよびゲスタゲン以外の皮膚に有害に作用する物質（増強剤）により処置されないようにデザインされている。

20

最も驚くべきことに、エストロゲン含有感圧接着剤がロジン（colophony）のエステルから主としてなるという事実によって、この目的が達成されることが見出された。

この点に関して、活性層、例えば治療必要量の活性物質エストラジオールおよびレボノルゲストレルを含有する活性層に、スチレン - イソプレンブロックコポリマーおよび水素添加した樹脂酸またはそれらの誘導体をさらに使用すると有利である。

これら2種の不活性成分、すなわち凝集成分として作用するスチレン - イソプレンブロックコポリマーおよび粘着物質として作用する水素添加した樹脂酸またはそれらの誘導体の組み合わせは、良好な粘着性および凝集性を有するゴム状接着剤を提供するばかりでなく、また優れた生体医薬的（biopharmaceutical）性質、特に良好な皮膚寛容性および透過能力を提供し、さらにまた活性物質の再結晶を回避させる。

30

従って、本発明はエストラジオールまたはその医薬として許容される誘導体を単独で、またはゲスタゲン類と組み合わせ、制御放出するための経皮治療システムに関し、このシステムは支持層、そこに結合しており、感圧接着剤を使用して調製された活性物質含有貯蔵体および取り除くことができる保護層からなり、この感圧接着剤がロジンのエステルおよび不活性成分からなるものである。

ロジンのエステルの例には、例えばメチルエステル、グリセロールエステル、ペンタエリスリトールエステル、マレイン酸変性ペンタエリスリトールエステル、マレイン酸変性グリセロールエステルおよびトリエチレングリコールエステルが包含される。エストラジオール含有感圧接着剤中のロジンエステルの割合は、55～92重量%、好ましくは60～90重量%、最も好ましくは70～88重量%である。さらに、この感圧接着剤は水素添加したロジンのエステルを含有することができる。特に好適なロジンのエステルは、トリエチレングリコールエステル、グリセロールエステルおよび水素添加したロジンのペンタエリスリトールエステルを包含する。

40

もう一つの態様において、本発明のエストラジオール含有感圧接着剤は、スチレン - ブタジエン - スチレンブロックコポリマー、スチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマー、スチレン - エチレン - ブチレン - スチレンブロックコポリマー、エチレン - ビニル

50

アセテートブロックコポリマー、ポリビニルピロリドン、セルロース誘導体、およびアクリル酸とメタアクリル酸の誘導体を基材とするポリマーからなる群から選択されるポリマーをさらに含有することができる。これらのポリマーは、エストラジオール含有感圧接着剤塊中に、6～25重量%の濃度で含有される。

本発明による再結晶化が生じない、エストラジオール含有貼付製剤の貯蔵体は、エストラジオールおよびその医薬として許容される誘導体を単独で、またはゲスタゲンと組み合わせて、2～15重量%の総濃度で、すなわち1：1～1：10のモル比で含有する。

本発明のエストラジオール含有貯蔵体は、劣化防止剤、可塑剤、酸化防止剤、および吸収改善剤を包含する群の少なくとも1種の成分を含有することができる。適当な可塑剤は当業者にとって公知であり、例えばDE3743949に記載されている。通常、エストラジオール含有貯蔵体中の可塑剤の割合は、0～5重量%である。

さらに、活性物質含有貯蔵体は、0～1重量%の割合で劣化防止剤を含有することができる。これらの劣化防止剤は当業者にとって公知であり、例えばDE3743946に記載されている。

本発明のエストラジオール含有貯蔵体は、溶液からまたは溶融物から製造することができる。

この貯蔵体が皮膚に対する充分の自己粘着性を示すことに失敗する場合には、感圧接着剤または感圧接着剤縁端を付与することができる。これにより、当該経皮貼付製剤が、全施用期間にわたり、皮膚に確実に接着される。

本発明の経皮エストラジオール含有貼付製剤の特に好適な構成は、一般的に公知であるように、該当マトリックスがヒグチ (Higuchi) による

$\sqrt{t}$ -

の法則に従い活性物質放出を制御するマトリックスシステムである。しかしながら、膜システムを要する特定の場合の可能性も排除されるものではない。この場合には、活性物質放出を制御する膜を、貯蔵体と感圧接着剤層との間に配置する。本発明の経皮貼付製剤の厚さは、治療上の必要性に依存して変わり、従って適応させることができる。通常、0.03～0.4mmの範囲である。

さらにまた、一体マトリックス型経皮治療システムは好適施用形態であり、このシステムは活性物質に対して実質的に不透過性の支持層、事実上の活性マトリックス層（この層は本発明による活性物質および不活性成分からなる）および取り除くことができる保護層からなる。

従来技術によるシステムに比較して、より単純な構成を有しかつまた安価に製造することができるこれらのシステムは、両方の活性物質に関して改善された、より一定の透過性特性を有することが例により証明されている。

驚くべきことに、主として親油性で、比較的 low 拡散性のポリマーおよび樹脂からなる本発明の製剤が、匹敵する安い費用で、従来技術によるシステムでは得ることができないレベルのヒト血中レベルをもたらすことが見出された。

今日まで、ゴム接着剤は、皮膚に対するエストラジオールの放出にはほとんど適さないものと確認されてきた。例えば、EP0186019には、ゴム接着剤を使用する考案が記載されているが（この場合には、水膨潤性物質が添加されている）、これはEP0421454（2頁、54行以降）の記載、すなわちこれらの低拡散性で、難溶性のポリリマーの場合には、エストラジオールの充分な放出が得られないという記載に反している。

本発明に従い基本物質として使用される、両物質、すなわちスチレン-イソプレンブロックコポリマーおよび水素添加した樹脂酸またはそれらの誘導体は、感圧接着性貼付製剤の古典的基材として長く成功裏に使用されており、かつまたこれらは良好な寛容性を有する。「水素添加した樹脂酸」の用語は、天然産物「ロジン」(colophony) から誘導される化合物を意味する。ロジンは天然樹脂酸の混合物として、中でも化学的に変性された形態で、消費物品、化粧品、食品包装、チューインガムなどに広く使用されている。この物質は、原産物ターペントインバルサムからテレピン油を留去した後に残る樹脂状残留物である。このターペントインバルサムは、主として亜熱帯-地中海気候地帯の各種のマツ科

10

20

30

40

50

植物から産生される。

この粗製産物は、約73～80 で軟化し、約1.07g/mlの比重を有する、脆い樹脂状塊である。経皮治療システムで使用するためには、水素添加により酸素の影響に対して安定にし、エステル化によりアルカリ安定性を改良する変性が、ロジンに対してなされる。水素添加し、およびまた必要に応じて、誘導体化することによって、ロジンは意図する用途により適する物質にされる。本発明による目的に使用することができる重要なエステルは、例えばグリセロールエステル、ペンタエリスリトールエステル、メチルエステルおよび皮膚に対して良好な寛容性を有する水素添加ロジンのその他の誘導体を包含する。

合成ゴムポリマーは、経皮治療システムおよび包帯の製造において重要な役割を演じる。それらの利点は、経皮治療システムの機械的性質を格別に改善する事実にある。この観点から、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーは特に適することが証明された。このポリマー鎖を、依然として中程度の鎖長を有するポリイソプレン単位の中央ブロックと固定部位としての2個のポリスチレン末端とに分割して、当該マトリックスに三次元ネットワークを形成することによって、貯蔵期間中においても実質的に一定の幾何学的形態が確保される。この点に関連して、分子量および実際に存在するスチレン領域とポリイソプレン領域との相対比は決定的なことではない。他方で、正確な厚さおよび凝集力を調整することは重要な因子である。例えば、樹脂の割合を増加すると、皮膚に対する粘着力は改善されるが、このマトリックスのコンシステンシーは軟化する。一般に、このブロックコポリマーの割合は約1/3に相当し、活性物質添加後に残る残りの部分は、生体適応性樹脂誘導体である。

単層構造の経皮治療システムは、その機能が単純であることによる利点を示すが、例えば皮膚に直接接触する薄い追加の接着剤層を有するようなマトリックスシステムも、本発明に従い容易に提供することができる。また、支持層に対する改良された固定効果を得る目的で、薄い感圧接着剤層を積層することができる。このような追加の層はゴム-樹脂-混合物からなることができるが、また例えばアクリル酸エステル含有コポリマーからなることもできる。拡散補償が完成積層体の短い中間貯蔵期間中に生じることから、これらは積層前に活性物質が添加されていなくても使用することができる。

本発明を、以下の例によりさらに詳細に説明する。

例 1

73.1gの水素添加したロジンのトリエチレングリコールエステル

[Hercules製のスタイベライト エステル (Staybelite Ester) 3E] および

9.8gの水素添加したロジンのグリセロールエステル

[Hercules製のスタイベライト エステル10E]

を、100 で5分間混練することによって混合する。次いでエストラジオール2.5gを添加する。混練を30分間継続する。140 に加熱した後に、エチルセルロースN50NF (Hercules製) 14.6gを少しづつ添加し、次いで混練を2.5時間継続する。

ホットメルトコーティング工程 (ダイコーティングシステム) で、このようにして得られた活性物質含有接着剤塊を、取り除くことができる保護層 [一方の面がシリコンで被覆されている、Kalle製のホスタファン (Hostaphan) RN100] 上に塗布し、このようにして80g/m²の活性物質含有接着剤塊/単位面積を有する活性物質含有貯蔵体を得る。この貯蔵体の上に、不透過性支持層 (ポリエステルシート、厚さ15μm) を積層する。引き続いて、16cm²の活性物質貼付製剤を打ち抜き成形する。

例 2

可塑剤をスタイベライト エステル3E及び10Eと混練して、例1に従い製造する。

例 3 ~ 9

表1 (製造組成) に記載の原料および量を使用して例1に従い製造する。

分析方法

16cm²の寸法を有する経皮貼付製剤からの活性物質放出は、USP XXIIに記載の回転ビン法 (Rotating bottle - method) に従い、37 において0.9%塩類溶液中で測定する。

マウス皮膚透過性を測定するためには、無毛マウスの皮膚をフランツ (Franz) - セルに

10

20

30

40

50

入れる。2.54cm²の面積を有するエストラジオール含有貼付製剤を、この皮膚上に積み重ね、次いで活性物質放出を37 で測定する（受容メジウム：0.9%塩類溶液）。「参考書：Umesh V. Banaka Phrmaceutical dissolution testing（第1版、1991）」。

再結晶化試験は、光に対して目で見て行う。

結果を表2に示す。

表1：製造組成（gにより表示）

例	エチルセルロース N50NF	スタイベライト エステル		可 塑 剤 ミグリオール 812	エストラ ジオール	酸 化 防 止 剤
		3E	10E			
1	14.6	73.1	9.8	---	2.5	
2	14.3	71.6	9.6	2.0	2.5	
3	10.1	75.4	10.0	2.0	2.5	
4	7.7	77.5	10.3	2.0	2.5	
5	14.3	71.6	9.5	2.0	2.5	0.1 BHT
6	14.3	71.6	9.5	2.0	2.5	0.1 BHA
7	14.3	71.6	9.5	2.0	2.5	0.1 BHT:BHA =1:1
8	14.3	71.6	9.6	2.0 イソプロピル バルミテート	2.5	
9	14.3	71.6	9.5 ⊗	2.0	2.5	

BHT = ブチルヒドロキシトルエン

BHA = ブチルヒドロキシアニソール

⊗ = ホーラル (Foral) 105 (水素添加したロジ
ンのペンタエリスリトールエステル

表 2 : 分析結果

例	エストラジオール含有量 $\mu\text{g}/16\text{cm}^2$	インビボ放出 $\mu\text{g}/16\text{cm}^2 \cdot 24$ 時間	マウス皮膚透過性 $\mu\text{g}/16\text{cm}^2 \cdot 24$ 時間	再結晶
1	3200	614	225	ナシ
2	3200	1240	300	"
3	3200	722	235	"
4	3200	713	268	"
5	3200	624	228	"
6	3200	624	249	"
7	3200	620	205	"
8	3200	686	232	"
9				
DE 3933460	3200	2400	125	顕著

この表は、DE3933460の表示で示されている比較例により証明されているように、マウス皮膚を通る格別に改善された透過性が得られることを示している。同様に、本発明による例では、再結晶化は生じない。

例10

1.0gの17 - β - エストラジオール、

1.3gのレボノルゲストレル、

60.0gのカリフレックス (Cariflex) TR1107 (登録商標) (スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマー)、138.0gのホルアル (Foral) 85 (登録商標) (ロジン誘導体の熱可塑性エステル樹脂)、

200.0gのベンジン (沸点範囲: 80 ~ 100)

を、シリンダー状ガラス容器内で、室温において攪拌し、均一な懸濁液を得る。この懸濁液を次いで、連続コーティング工程において、 $110\text{g}/\text{m}^2$ の層厚さ (溶剤を含有していない部分に基づく) が得られるようにして、厚さ100 μm のシリコーン処理ポリエステルシート上に被覆する。このコーティングを40、60、75 および125 でそれぞれ3分間、乾燥させる。この乾燥した層の上に、ロール加圧の下に空気泡が混入しないようにして、厚さ12 μm のポリエステルシートを直ちに配置する (積層)。ウッドパンチ (wad punch) を用いて、 20cm^2 の経皮システムを打ち抜き成形する。

例11

1.5gの17 - β - エストラジオール、

1.5gのレボノルゲストレル、
70.0gのスチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマー、
150.0gのロジン誘導体の熱可塑性エステル樹脂、
を溶融し、次いで窒素雰囲気の下に150℃において24時間、加熱可能な混練機で混練することによって混合する。連続コーティング工程において、厚さ19μmのポリエステルシートに、この溶融物を被覆し、100μmの層を形成する。この被覆は、ホットメルトコーターを用いて140℃において、または押出し機を用いて約80~100℃において行うことができる。引き続いて、アクリル酸エステルコポリマー〔デュロタック (Durotak) 280 - 2516 (登録商標)〕20g/m²を予め被覆した、厚さ150μmのシリコーン処理ポリエステルシートを、ロール加圧の下に空気泡が混入しないようにして、この乾燥した層上に配置する(積層)。ウッドパンチを用いて、20cm²の経皮システムを打ち抜き成形する。

フロントページの続き

- (72)発明者 メコニ, ラインホルド
ドイツ連邦共和国D—5 6 5 6 7 ノイヴィート、アレマネンシュトラッセ7
- (72)発明者 ザイベルツ, フランク
ドイツ連邦共和国D—5 3 5 5 7 パート ヘニンゲン / アリーエンドルフ、ベルクシュトラッセ7
- (72)発明者 ホルストマン, ミハエル
ドイツ連邦共和国D—5 6 5 6 4 ノイヴィート、フルスト—フリードリッヒ—シュトラッセ9
- (72)発明者 リヒテンベルガー, ライナー
ドイツ連邦共和国D—6 4 2 8 9 ダルムシュタット、ハインリッヒ—フルダーヴェーク19

合議体

審判長 森田 ひとみ

審判官 福井 悟

審判官 谷口 博

- (56)参考文献 特表平3 - 2 2 7 9 2 0 (J P , A)
特開平3 - 5 0 3 2 8 3 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K31/565, 31/57

A61K9/70