

(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2010-521525

(P2010-521525A)

(43) 公表日 平成22年6月24日 (2010.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1	4 C O 7 6
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	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁)

(21) 出願番号	特願2009-554528 (P2009-554528)	(71) 出願人	506053216
(86) (22) 出願日	平成20年3月11日 (2008.3.11)		マイラン・テクノロジーズ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成21年11月16日 (2009.11.16)		アメリカ合衆国ヴァーモント州05478
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/003221		, セント・アルバンズ, レイク・ストリート 110
(87) 国際公開番号	W02008/115371	(74) 代理人	100099623
(87) 国際公開日	平成20年9月25日 (2008.9.25)		弁理士 奥山 尚一
(31) 優先権主張番号	11/725, 159	(74) 代理人	100096769
(32) 優先日	平成19年3月16日 (2007.3.16)		弁理士 有原 幸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100107319
			弁理士 松島 鉄男
		(74) 代理人	100114591
			弁理士 河村 英文

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非晶質薬物の経皮系、製造方法、および安定化

(57) 【要約】

本発明は、バッキング層と、接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の活性物質を含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを含む経皮送達デバイスに関する。本発明は、実質的に非晶質形にある少なくとも1つの過飽和活性物質を含有する接着剤マトリックスを調製する方法にさらに関する。さらに、本発明は、その製造、貯蔵、輸送および取り扱いプロセス中に準安定性の非晶質薬物経皮系を安定化させる方法および再確立するための方法に関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

- a) バッキング層と、
- b) 接着剤マトリックス層であって、前記接着剤マトリックス層中で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の少なくとも 1 つの活性物質を含む、接着剤マトリックス層と、
- c) 剥離ライナーとを含む経皮送達デバイス。

【請求項 2】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックスの約 0.1 質量% ~ 約 50 質量% の量で存在している請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 3】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックスの約 1 質量% ~ 約 20 質量% の量で存在している請求項 2 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 4】

前記活性物質の濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記活性物質の溶解度の約 0.1 % ~ 約 10,000 % 超である請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5】

前記活性物質の濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記活性物質の溶解度の約 5 % ~ 約 5,000 % 超である請求項 4 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6】

前記活性物質の濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記活性物質の溶解度の約 10 % ~ 約 1,000 % 超である請求項 4 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7】

前記バッキング層および前記剥離ライナーが、実質的に非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 8】

前記バッキング層が、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、金属フィルム、金属化ポリエステルフィルム、ナイロンフィルム、ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、シリコーンコーティングされたポリエステルフィルム、シリコーンコーティングされたポリオレフィンフィルム、およびシリコーンコーティングされたエチルビニルアセテートフィルムからなる群から選択される請求項 7 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 9】

前記バッキング層が、前記接着剤マトリックス層と同一サイズである請求項 7 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 10】

前記バッキング層が、前記接着剤マトリックス層より大きい請求項 7 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 11】

前記剥離ライナーが、ポリエステルライナー、ポリウレタンライナー、シリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、シリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、シリコーンコーティングされたポリエステルライナー、シリコーンコーティングされたポリウレタンライナー、フルオロポリマーコーティングを備えるポリエステルライナー、およびフルオロポリマーコーティングを備えるポリウレタンライナーからなる群から選択される請求項 7 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 12】

前記剥離ライナーが、前記接着剤マトリックス層より大きい請求項 11 に記載の経皮送達デバイス。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記剥離ライナーが、前記接着剤マトリックス層より約 0.1 mm ~ 約 20 mm 大きい請求項 12 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 14】

前記接着剤マトリックス層が、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、アクリル接着剤、天然および合成ゴム接着剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される接着剤材料を含む請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 15】

前記接着剤材料が、前記接着剤マトリックス層の約 50 質量% ~ 約 99 質量%の量で存在している請求項 14 に記載の経皮送達デバイス。

10

【請求項 16】

前記接着剤材料が、前記接着剤マトリックス層の約 60 質量% ~ 約 99 質量%の量で存在している請求項 15 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 17】

前記接着剤マトリックス層が、1つ以上の粘着付与剤をさらに含む請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 18】

前記 1つ以上の粘着付与剤が、ポリブテン類、鉱油類、およびポリシロキサン類からなる群から選択される請求項 17 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 19】

前記接着剤マトリックス層が、1つ以上の粘着強化剤をさらに含む請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

20

【請求項 20】

前記 1つ以上の粘着強化剤が、コロイド状二酸化ケイ素、酸化亜鉛、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン - c o - ビニルアセテート、アクリレートコポリマー、クロスボビドン、ベントナイト類、粘土類、エチルセルロースおよびそれらの混合物からなる群から選択される請求項 19 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 21】

前記接着剤マトリックス層が、1つ以上の流束強化剤をさらに含む請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

30

【請求項 22】

前記 1つ以上の流束強化剤が、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコール、プロピルパルミテート、イソプロピルパルミテート、プロピルミリステート、ペンタデカノール、オクタデカノール、プロピレングリコールモノエステル類、ポリエチレングリコールモノエステル類およびグリセロールモノエステル類からなる群から選択される請求項 21 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 23】

薬物放出調節膜層およびリザーバ層をさらに含む請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 24】

前記薬物放出調節膜層および前記リザーバ層のうちの少なくとも 1つが前記活性物質を含有する請求項 23 に記載の経皮送達デバイス。

40

【請求項 25】

前記バックング層と連絡しているオーバーレイ層をさらに含む請求項 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 26】

前記オーバーレイ層が、前記バックング層より大きい請求項 25 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 27】

前記オーバーレイ層が、前記バックング層より約 0.01 mm ~ 約 20 mm 大きい請求項 26 に記載の経皮送達デバイス。

50

【請求項 28】

- a) バッキング層と、
- b) 接着剤マトリックス層であって、前記接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度のオキシブチニンを含む接着剤マトリックス層と、
- c) 剥離ライナーとを含む経皮送達デバイス。

【請求項 29】

前記オキシブチニンが、前記接着剤マトリックスの約 0.1 質量% ~ 約 50 質量% の量で存在している請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 30】

前記オキシブチニンが、前記接着剤マトリックスの約 1 質量% ~ 約 20 質量% の量で存在している請求項 29 に記載の経皮送達デバイス。

10

【請求項 31】

前記オキシブチニンの濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記オキシブチニンの溶解度の約 0.1% ~ 約 10,000% 超である請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 32】

前記オキシブチニンの濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記オキシブチニンの溶解度の約 5% ~ 約 5,000% 超である請求項 31 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 33】

前記オキシブチニンの濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記オキシブチニンの溶解度の約 10% ~ 約 1,000% 超である請求項 31 に記載の経皮送達デバイス。

20

【請求項 34】

前記バッキング層および前記剥離ライナーが、実質的に非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 35】

前記バッキング層が、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、金属フィルム、金属化ポリエステルフィルム、ナイロンフィルム、ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、シリコーンコーティングされたポリエステルフィルム、シリコーンコーティングされたポリオレフィンフィルム、およびシリコーンコーティングされたエチルビニルアセテートフィルムからなる群から選択される請求項 34 に記載の経皮送達デバイス。

30

【請求項 36】

前記バッキング層が、前記接着剤マトリックス層と同一サイズである請求項 34 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 37】

前記バッキング層が、前記接着剤マトリックス層より大きい請求項 34 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 38】

前記剥離ライナーが、ポリエステルライナー、ポリウレタンライナー、シリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、シリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、シリコーンコーティングされたポリエステルライナー、シリコーンコーティングされたポリウレタンライナー、フルオロポリマーコーティングを備えるポリエステルライナー、およびフルオロポリマーコーティングを備えるポリウレタンライナーからなる群から選択される請求項 34 に記載の経皮送達デバイス。

40

【請求項 39】

前記剥離ライナーが、前記接着剤マトリックス層より大きい請求項 34 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 40】

50

前記剥離ライナーが、前記接着剤マトリックス層より約 0.1 mm ~ 約 2.0 mm 大きい請求項 39 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 41】

前記接着剤マトリックス層が、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、アクリル接着剤、天然および合成ゴム接着剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される接着剤材料を含む請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 42】

前記接着剤材料が、前記接着剤マトリックス層の約 50 質量% ~ 約 99 質量% の量で存在している請求項 41 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 43】

前記接着剤材料が、前記接着剤マトリックス層の約 60 質量% ~ 約 99 質量% の量で存在している請求項 42 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 44】

前記接着剤マトリックス層が、1 つ以上の粘着付与剤をさらに含む請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 45】

前記 1 つ以上の粘着付与剤が、ポリブテン類、鉱油類、およびポリシロキサン類からなる群から選択される請求項 44 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 46】

前記接着剤マトリックス層が、1 つ以上の粘着強化剤をさらに含む請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 47】

前記 1 つ以上の粘着強化剤が、コロイド状二酸化ケイ素、酸化亜鉛、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン - c o - ビニルアセテート、アクリレートコポリマー、クロスポリドン、ベントナイト類、粘土類、エチルセルロースおよびそれらの混合物からなる群から選択される請求項 46 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 48】

前記接着剤マトリックス層が、1 つ以上の流束強化剤をさらに含む請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 49】

前記 1 つ以上の流束強化剤が、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコール、プロピルパルミテート、イソプロピルパルミテート、プロピルミリステート、ペンタデカノール、ペンタデカラクトン、オクタデカノール、プロピレングリコールモノエステル類、ポリエチレングリコールモノエステル類およびグリセロールモノエステル類からなる群から選択される請求項 48 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 50】

薬物放出調節膜層およびリザーバ層をさらに含む請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 51】

前記薬物放出調節膜層および前記リザーバ層のうちの少なくとも 1 つが前記オキシブチンを含む請求項 50 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 52】

前記バック層と連絡しているオーバーレイ層をさらに含む請求項 28 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 53】

前記オーバーレイ層が、前記バック層より大きい請求項 52 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 54】

前記オーバーレイ層が、前記バック層より約 0.01 mm ~ 約 2.0 mm 大きい、請

10

20

30

40

50

求項 5 3 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5 5】

a) バッキング層と、

b) 接着剤マトリックス層であって、前記接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の活性物質を含む接着剤マトリックス層と、

c) 剥離ライナーとを含む経皮送達デバイスであって、

前記活性物質はピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコブラミンおよびステロイドからなる群から選択される経皮送達デバイス。

【請求項 5 6】

前記ステロイドが、エストロゲン類、プロゲステロン類、テストステロン、ノルゲステレル、酢酸ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、レボノルゲステレル、およびノルエルゲストロミンからなる群から選択される請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

10

【請求項 5 7】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックスの約 0.1 質量% ~ 約 50 質量% の量で存在している請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5 8】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックスの約 1 質量% ~ 約 20 質量% の量で存在している請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 5 9】

前記活性物質の濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記活性物質の溶解度の約 0.1 % ~ 約 10,000 % 超である請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

20

【請求項 6 0】

前記活性物質の濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記活性物質の溶解度の約 5 % ~ 約 5,000 % 超である請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 1】

前記活性物質の濃度が、前記接着剤マトリックス内の前記活性物質の溶解度の約 10 % ~ 約 1,000 % 超である請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 2】

前記バッキング層および前記剥離ライナーが、実質的に非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

30

【請求項 6 3】

前記バッキング層が、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、金属フィルム、金属化ポリエステルフィルム、ナイロンフィルム、ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、シリコンコーティングされたポリエステルフィルム、シリコンコーティングされたポリオレフィンフィルム、およびシリコンコーティングされたエチルビニルアセテートフィルムからなる群から選択される請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 4】

前記バッキング層が、前記接着剤マトリックス層と同一サイズである請求項 6 2 に記載の経皮送達デバイス。

40

【請求項 6 5】

前記バッキング層が、前記接着剤マトリックスより大きい請求項 6 2 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 6】

前記剥離ライナーが、ポリエステルライナー、ポリウレタンライナー、シリコンコーティングを備えるポリエステルライナー、シリコンコーティングを備えるポリウレタンライナー、フルオロシリコンコーティングを備えるポリエステルライナー、フルオロシリコンコーティングを備えるポリウレタンライナー、シリコンコーティングされたポ

50

リエステルライナー、シリコンコーティングされたポリウレタンライナー、フルオロポリマーコーティングを備えるリエステルライナー、およびフルオロポリマーコーティングを備えるポリウレタンライナーからなる群から選択される請求項 6 2 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 7】

前記剥離ライナーが、前記接着剤マトリックス層より大きい請求項 6 2 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 6 8】

前記剥離ライナーが、前記接着剤マトリックス層より約 0 . 1 mm ~ 約 2 0 mm 大きい請求項 6 7 に記載の経皮送達デバイス。

10

【請求項 6 9】

前記接着剤マトリックス層が、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、アクリル接着剤、天然および合成ゴム接着剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される接着剤材料を含む請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 0】

前記接着剤材料が、前記接着剤マトリックス層の約 5 0 質量% ~ 約 9 9 質量% の量で存在している請求項 6 9 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 1】

前記接着剤材料が、前記接着剤マトリックス層の約 6 0 質量% ~ 約 9 0 質量% の量で存在している請求項 7 0 に記載の経皮送達デバイス。

20

【請求項 7 2】

前記接着剤マトリックス層が、1 つ以上の粘着付与剤をさらに含む請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 3】

前記 1 つ以上の粘着付与剤が、ポリブテン類、鉱油類、およびポリシロキサン類からなる群から選択される請求項 7 2 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 4】

前記接着剤マトリックス層が、1 つ以上の粘着強化剤をさらに含む請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 5】

30

前記 1 つ以上の粘着強化剤が、コロイド状二酸化ケイ素、酸化亜鉛、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン - c o - ビニルアセテート、アクリレートコポリマー、クロスボイドン、ベントナイト類、粘土類、エチルセルロースおよびそれらの混合物からなる群から選択される請求項 7 4 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 6】

前記接着剤マトリックス層が、1 つ以上の流束強化剤をさらに含む請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 7】

前記 1 つ以上の流束強化剤が、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコール、プロピルパルミテート、イソプロピルパルミテート、プロピルミリステート、およびグリセロールモノエステル類からなる群から選択される請求項 7 6 に記載の経皮送達デバイス。

40

【請求項 7 8】

薬物放出調節膜層およびリザーバ層をさらに含む請求項 5 5 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 7 9】

前記薬物放出調節膜層および前記リザーバ層のうちの少なくとも 1 つが前記活性物質を含有する請求項 7 8 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 8 0】

前記バックリング層と連絡しているオーバーレイ層をさらに含む請求項 5 5 に記載の経皮

50

送達デバイス。

【請求項 8 1】

前記オーバーレイが、前記バックキング層より大きい請求項 8 0 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 8 2】

前記オーバーレイ層が、前記バックキング層より約 0 . 0 1 m m ~ 約 2 0 m m 大きい請求項 8 1 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 8 3】

過飽和していて非晶質形で存在する少なくとも 1 つの活性物質を含有する接着剤マトリックスを調製する方法であって、

a) 接着剤マトリックス溶液中で亜飽和濃度にある前記少なくとも 1 つの活性物質を提供できる量で、溶媒中に前記少なくとも 1 つの活性物質および接着剤材料を溶解させる工程と、

b) 前記接着剤マトリックス溶液中の前記亜飽和活性物質を剥離ライナーおよびバックキング層の 1 つへキャストする工程と、

c) 前記少なくとも 1 つの活性物質が過飽和濃度にある乾燥接着剤マトリックスを形成するために、前記少なくとも 1 つの活性物質の融点、融点より低い、または融点より高い温度で前記溶媒を除去する工程と、

d) 前記乾燥接着剤マトリックス内の前記過飽和活性物質が前記剥離ライナーおよび前記バックキング層の間にあるように、前記乾燥接着剤マトリックス内の前記過飽和活性物質へ前記剥離ライナーおよび前記バックキングフィルムの他方を積層させる工程とを含む方法。

【請求項 8 4】

前記少なくとも 1 つの活性物質が、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミン、および 1 つのステロイドからなる群から選択される請求項 8 3 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 8 5】

前記剥離ライナーおよび前記バックキング層が、非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 6】

前記接着剤マトリックス内の前記過飽和活性物質が、前記乾燥接着剤マトリックス内の液体もしくは固体粒子として分散している 1 つ以上の添加物をさらに含む請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 8 7】

前記 1 つ以上の添加物が、透過強化剤、結晶成長阻害剤、粘着付与剤、粘着強化剤、可塑剤、および酸化防止剤からなる群から選択される請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記 1 つ以上の添加物が、前記接着剤マトリックスの約 1 質量% ~ 約 5 0 質量% の量で存在している請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記 1 つ以上の接着剤が、前記接着剤マトリックスの約 2 質量% ~ 約 2 5 質量% の量で存在している請求項 8 8 に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記溶媒が、前記活性物質および前記接着剤を溶解させるために必要な量の約 1 % ~ 約 2 0 0 % 超の量で存在している請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記溶媒が、ヘプタン、酢酸エチル、トルエン、キシレン、エタノールおよびイソプロパノールからなる群から選択される請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックス層の約 0 . 1 質量% ~ 約 5 0 質量% の量で存

10

20

30

40

50

在している請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 9 3】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックス層の約 1 質量% ~ 約 2 0 質量% の量で存在している請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記接着剤マトリックスが、前記接着剤マトリックス層の約 5 0 質量% ~ 約 9 9 質量% の量で存在している請求項 8 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記接着剤マトリックスが、前記接着剤マトリックス層の約 6 0 質量% ~ 約 9 0 質量% の量で存在している請求項 9 4 に記載の方法。

10

【請求項 9 6】

過飽和していて非晶質形で存在する少なくとも 1 つの活性物質を含有する接着剤マトリックスを調製する方法であって、

a) 前記少なくとも 1 つの活性物質を接着剤マトリックスと過飽和濃度で混合する工程と、

b) ホットメルトを作成するために、前記接着剤マトリックス内の前記過飽和濃度の少なくとも 1 つの活性物質を、前記少なくとも 1 つの活性物質が完全に溶解されて前記接着剤マトリックス内に一様に分散することを可能にする温度へ加熱する工程と、

c) 前記ホットメルトを規定温度で剥離ライナーおよびバックング層の 1 つへキャストする工程と、

20

d) 前記ホットメルトが前記剥離ライナーおよび前記バックング層の間にあるように、前記剥離ライナーおよび前記バックング層の他方を前記ホットメルトへ積層させる工程とを含む方法。

【請求項 9 7】

前記少なくとも 1 つの活性物質が、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミン、または 1 つのステロイドからなる群から選択される請求項 9 6 に記載の経皮送達デバイス。

【請求項 9 8】

前記剥離ライナーおよび前記バックング層が、非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない請求項 9 6 に記載の方法。

30

【請求項 9 9】

前記ホットメルトが、前記接着剤マトリックス内に分散している 1 つ以上の添加物をさらに含む請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記 1 つ以上の添加物が、透過強化剤、結晶成長阻害剤、粘着付与剤、粘着強化剤、可塑剤、および酸化防止剤からなる群から選択される請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

前記 1 つ以上の添加物が、前記接着剤マトリックス層の約 1 質量% ~ 約 5 0 質量% の量で存在している請求項 9 9 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

40

前記 1 つ以上の接着剤が、前記接着剤マトリックス層の約 2 質量% ~ 約 2 5 質量% の量で存在している請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックス層の約 0 . 1 質量% ~ 約 5 0 質量% の量で存在している請求項 9 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記活性物質が、前記接着剤マトリックス層の約 1 質量% ~ 約 2 0 質量% の量で存在している請求項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

前記接着剤マトリックスが、前記接着剤マトリックス層の約 5 0 質量% ~ 約 9 9 質量%

50

の量で存在している請求項 96 に記載の方法。

【請求項 106】

前記接着剤マトリックスが、前記接着剤マトリックス層の約 60 質量% ~ 約 90 質量% の量で存在している請求項 105 に記載の方法。

【請求項 107】

結晶化核を取り除き、バック層と、接着剤マトリックス層中で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の活性物質を有する接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを有する経皮薬物送達デバイスの、好ましい内部接着剤マトリックス環境を再確立する方法であって、前記経皮送達デバイスを硬化させる工程を含む方法。

【請求項 108】

前記活性物質が、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミン、および 1 つのステロイドからなる群から選択される請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

前記硬化させる工程が、前記経皮送達デバイスを、前記活性物質が完全に溶解する温度へ加熱する工程を含む請求項 107 に記載の方法。

【請求項 110】

前記硬化させる工程が、前記経皮送達デバイスを、前記活性物質の融点の約 20 超の温度へ加熱する工程を含む請求項 107 に記載の方法。

【請求項 111】

前記硬化させる工程が、前記デバイスにオープンな赤外線ビームを受けさせる工程を含む請求項 109 または請求項 110 に記載の方法。

【請求項 112】

前記硬化させる工程が、約 1 秒間 ~ 約 10 分間の範囲内の期間実施される請求項 111 に記載の方法。

【請求項 113】

前記期間が、約 3 秒間 ~ 約 5 分間の範囲である請求項 112 に記載の方法。

【請求項 114】

バック層と、接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の少なくとも 1 つの活性物質を含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーと、を有する経皮送達デバイスを貯蔵および保護する方法であって、前記方法は前記経皮送達デバイスをパウチ内に包装する工程を含む方法。

【請求項 115】

前記パウチが、紙、ポリマーフィルム、金属箔、またはそれらの組み合わせから構成される請求項 114 に記載の方法。

【請求項 116】

前記パウチが、前記剥離ライナーと同一サイズである請求項 114 に記載の方法。

【請求項 117】

前記パウチが、前記剥離ライナーより大きい請求項 114 に記載の方法。

【請求項 118】

前記パウチが、前記剥離ライナーより約 0.1 mm ~ 約 20 mm 大きい請求項 114 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[関連出願の相互参照]

本出願は、2007 年 3 月 16 日に出願された、その開示が参照して本明細書に組み込まれる「Amorphous Drug Transdermal Systems, Manufacturing Methods, and Stabilization」と題する米国特許出願第 11/725,159 号明細書の利益を主張する。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 2 】

[発明の分野]

本発明は、経皮薬物送達系に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 3 】

皮膚を通しての薬物の送達は、多数の利点を提供する。主として、これは薬物を投与するために快適で便宜かつ非侵襲性方法である。さらに、そのような送達手段は、持続的療法および血中薬物濃度の高度の制御を提供する。

【 0 0 0 4 】

米国特許第 5 , 1 6 4 , 1 9 0 号明細書は、薬物が担体中に飽和濃度の 2 0 % ~ 8 0 % の濃度で溶解させられる拡散機序による疎水性薬物の経皮投与を開示している。しかしこの特許は、薬物が過飽和している、および薬物の過飽和部分が接着剤マトリックス内非晶質薬物 (amorphous drug-in-adhesive matrix) 中に存在する非晶質薬物経皮送達系を提案することはできていない。

10

【 0 0 0 5 】

米国特許第 4 , 4 0 9 , 2 0 6 号明細書は、その中に包埋された非晶質医薬活性成分を含むポリアクリレートフィルムの形態にある製剤を開示している。しかしこの特許は、接着剤マトリックス内の過飽和濃度の非晶質薬物を含有する経皮送達デバイスもしくは経皮送達系は開示していない。

【 0 0 0 6 】

20

米国出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 6 4 0 2 2 号明細書は、非晶質テラゾシンを含むデバイスについて記載している。より詳細には、この米国出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 6 4 0 2 2 号明細書は、皮膚へ非晶質テラゾシンを投与するための経皮治療系であって、バッキング層と、感圧接着剤リザーバ層および / またはマトリックス層と、任意で取外し可能な保護層とを含む経皮治療系を開示している。

【 0 0 0 7 】

米国出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 7 5 6 7 8 (A 1) 号明細書は、ロチゴチンを経皮投与するために適したポリマーマトリックスおよびこれを調製する方法に関する。ポリマーマトリックスは、マトリックスポリマー内には溶解されないロチゴチンの一部が非晶質粒子としてマトリックス内に分散しているように、過飽和量のロチゴチン塩基を含有している。この米国出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 7 5 6 7 8 (A 1) 号明細書は、マトリックスがロチゴチンを経皮投与するための系の成分であってよいことをさらに開示しており、このとき前記系は保護層と、バッキング層と、また別のポリマー層と、および / または、ロチゴチンの放出を制御する膜などの構成要素を有してよい。

30

【 0 0 0 8 】

米国特許第 6 , 9 0 2 , 7 4 1 号明細書は、親水性非架橋ポリマー中に性ホルモンの包含物を含有する、性ホルモン含有接着剤マトリックスを含む経皮系に関する。包含物中に含有されている活性物質は、好ましくは活性物質の 5 0 質量 % を超える程度まで非晶質である。活性物質含有ラミネートは、活性物質包含物が溶解形態もしくは分散形態にある接着剤マトリックス内に含有されていることを特徴とする。

40

【 0 0 0 9 】

薬物が過飽和している経皮系を製造する様々な方法は公知である。米国特許第 4 , 4 0 9 , 2 0 6 号明細書、米国特許第 4 , 4 9 0 , 3 2 2 号明細書、米国特許第 4 , 7 9 7 , 2 8 4 号明細書、米国特許第 4 , 8 8 0 , 6 3 3 号明細書、米国特許第 5 , 3 5 2 , 4 5 7 号明細書、米国特許第 5 , 8 6 9 , 0 8 9 号明細書、米国特許第 5 , 9 0 6 , 8 3 0 号明細書、米国特許第 6 , 1 5 3 , 2 1 6 号明細書、米国特許第 6 , 1 5 6 , 3 3 5 号明細書、および米国特許第 6 , 6 2 3 , 7 6 3 号明細書は、経皮系を製造する方法を記載している。米国特許第 4 , 4 9 0 , 3 2 2 号明細書は、溶媒中で医薬品および凍結乾燥させたラテックスポリアクリレートコポリマーの溶液を形成する工程によって長期経皮投与するためのポリアクリレートフィルムを製造する方法を開示している。米国特許第 5 , 9 0 6

50

、830号明細書は、過飽和経皮系を製造する方法であって、未溶解薬物およびリザーバマトリックス材料の混合物を規定温度まで加熱し、その後冷却する工程を含む方法を開示している。しかしこれらの参考文献は、非晶質形にある活性物質を含有する安定性経皮デバイスを作成する方法は開示できていない。

【0010】

最後に、過飽和溶液を含む薬物送達デバイスが遭遇する1つの問題は、結晶化プロセスに起因する不十分な貯蔵安定性である。そのような結晶化プロセスは、溶解薬物の量の減少、および結晶状態で存在する薬物の量の増加を生じさせるので、そこでそのような過飽和したデバイスの有効性が減少する。経皮送達デバイスにおける結晶化プロセスを防止するため、および治療的に所望の用量を継続的に投与できるようにするために、通常は結晶化阻害剤が任意の送達デバイスに加えられる。米国特許第6,465,005号明細書、米国特許第5,676,968号明細書、米国特許第6,440,454号明細書および米国特許第6,537,576号明細書は、そのような結晶化阻害剤を利用する方法について記載している。しかし、非接着性結晶化阻害剤の添加は、その接着性を減少させることによって、またはその系をより軟質にさせることによって、接着剤の接着特性を変化させる。したがって、先行技術は、接着剤マトリックス内非晶質薬物送達デバイスを安定化させる方法を提案することはできていない。さらに、先行技術は、接着剤内非晶質薬物送達デバイスを再確立する方法を提案することはできていない。

10

【発明の概要】

【0011】

本発明によると、バック層と、接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の少なくとも1つの活性物質を含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを含む経皮送達デバイスが見いだされている。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は、経皮送達デバイス内の非晶質形で提供することのできる任意の医薬活性成分であってよい。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は、接着剤マトリックス層の約0.1質量%～約50質量%、好ましくは接着剤マトリックス層の約1質量%～約20質量%の量で存在している。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質の濃度は、接着剤マトリックス内の活性物質の溶解度の約0.1%～約1,000%超である。

20

【0012】

本発明のまた別の実施形態によると、バック層および剥離ライナーは、実質的に非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない。バック層は、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、金属フィルム、金属化ポリエステルフィルム、ナイロンフィルム、ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、シリコーンコーティングされたポリエステルフィルム、シリコーンコーティングされたポリオレフィンフィルム、および、シリコーンコーティングされたエチルビニルアセテートフィルムからなる群から選択される。剥離ライナーは、ポリエステルライナー、ポリウレタンライナー、シリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、シリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、シリコーンコーティングされたポリエステルライナー、シリコーンコーティングされたポリウレタンライナー、フルオロポリマーコーティングを備えるポリエステルライナー、および、フルオロポリマーコーティングを備えるポリウレタンライナーからなる群から選択される。

30

40

【0013】

本発明のまた別の実施形態によると、バック層および/または剥離ライナーのうちの少なくとも1つは、接着剤マトリックス層より大きい。本発明のまた別の実施形態によると、バック層および/または剥離ライナーのうちの少なくとも1つは、接着剤マトリックス層と同一サイズである。

【0014】

50

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、アクリル接着剤、天然および合成ゴム接着剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される接着剤材料を含む。本発明のまた別の実施形態によると、接着剤材料は、接着剤マトリックスの約 50 質量% ~ 約 99 質量%、好ましくは接着剤マトリックス層の約 60 質量% ~ 約 90 質量% の量で存在している。

【0015】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着付与剤をさらに含む。1つ以上の粘着付与剤は、ポリブテン類、鉱油類、およびポリシロキサン類からなる群から選択される。

【0016】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着強化剤をさらに含む。1つ以上の粘着強化剤は、コロイド状二酸化ケイ素、酸化亜鉛、ポリビニルピロリドン、アクリレートコポリマー、クロスポビドン、ベントナイト類、粘土類、およびそれらの混合物からなる群から選択される。

【0017】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の流束強化剤をさらに含む。1つ以上の流束強化剤は、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコール、プロピルパルミテート、イソプロピルパルミテート、プロピルミリステート、グリセロールモノエステル類、ペンダデカノール、ペンダデカラクトン、オクタデカノール、オレイルアルコール、プロピレングリコールモノエステル類、ポリエチレングリコールモノエステル類、オレイン酸からなる群から選択される。

【0018】

本発明のまた別の実施形態によると、経皮送達デバイスは、薬物放出調節膜層およびリザーバ層をさらに含む。本発明のまた別の実施形態によると、薬物放出調節膜層および/またはリザーバ層のうちの少なくとも1つは、1つ以上の活性物質を含有している。

【0019】

本発明によると、バックング層と、接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度のオキシブチニンを含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを含む経皮送達デバイスが見いだされている。本発明のまた別の実施形態によると、オキシブチニンは、接着剤マトリックスの約 0.1 質量% ~ 約 50 質量% の量で存在しており、好ましくはその量は接着剤マトリックスの約 1 質量% ~ 約 20 質量% である。本発明のまた別の実施形態によると、オキシブチニンの濃度は接着剤マトリックス内のオキシブチニンの溶解度の約 0.1% ~ 約 10,000% 超であり、好ましくはオキシブチニンの濃度は接着剤マトリックス内のオキシブチニンの溶解度の約 5% ~ 約 5,000% 超であり、最も好ましくはオキシブチニンの濃度は接着剤マトリックス内のオキシブチニンの溶解度の約 10% ~ 約 1,000% 超である。

【0020】

本発明のまた別の実施形態によると、バックング層および剥離ライナーは、実質的に非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない。バックング層は、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、金属フィルム、金属化ポリエステルフィルム、ナイロンフィルム、ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、シリコーンコーティングされたポリエステルフィルム、シリコーンコーティングされたポリオレフィンフィルム、およびシリコーンコーティングされたエチルビニルアセテートフィルムからなる群から選択される。剥離ライナーは、ポリエステルライナー、ポリウレタンライナー、シリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、シリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、シリコーンコーティングされたポリエステルライナー、シリコーンコーティ

10

20

30

40

50

ングされたポリウレタンライナー、フルオロポリマーコーティングを備えるポリエステルライナー、およびフルオロポリマーコーティングを備えるポリウレタンライナーからなる群から選択される。

【0021】

本発明のまた別の実施形態によると、バックング層および剥離ライナーのうちの少なくとも1つは、接着剤マトリックス層より大きい。

【0022】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックスは、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、アクリル接着剤、天然および合成ゴム接着剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される接着剤材料を含む。本発明のまた別の実施形態によると、接着剤材料は、接着剤マトリックスの約50質量%～約99質量%の量で、好ましくは接着剤マトリックス層の約60質量%～約90質量%の量で存在している。

10

【0023】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着付与剤をさらに含む。

【0024】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着強化剤をさらに含む。

【0025】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の流束強化剤をさらに含む。

20

【0026】

本発明のまた別の実施形態によると、経皮デバイスは、薬物放出調節膜層および/またはリザーバ層をさらに含む。

【0027】

本発明によると、バックング層と、接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の少なくとも1つの活性物質を含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを含む経皮送達デバイスであって、このとき前記活性物質は、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミンおよびステロイドからなる群から選択される経皮送達デバイスが見いだされている。本発明のまた別の実施形態によると、ステロイドは、エストロゲン類、プロゲステロン類、テストステロン、ノルゲストレル、酢酸ノルエチンドロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、レボノルゲストレル、およびノルエルゲストロミンからなる群から選択される。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は、接着剤マトリックスの約0.1質量%～約50質量%の量で存在している。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質の濃度は、接着剤マトリックス内の活性物質の溶解度の約0.1%～約10,000%超である。

30

【0028】

本発明のまた別の実施形態によると、バックング層および剥離ライナーは、実質的に非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない。バックング層は、ポリエステルフィルム、ポリエチレンフィルム、金属フィルム、金属化ポリエステルフィルム、ナイロンフィルム、ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルに積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、シリコーンコーティングされたポリエステルフィルム、シリコーンコーティングされたポリオレフィンフィルム、およびシリコーンコーティングされたエチルビニルアセテートフィルムからなる群から選択される。剥離ライナーは、ポリエステルライナー、ポリウレタンライナー、シリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、シリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリエステルライナー、フルオロシリコーンコーティングを備えるポリウレタンライナー、シリコーンコーティングされたポリエステルライナー、シリコーンコーティングされたポリウレタンライナー、フルオロポリマーコーティングを備えるポリエステル

40

50

ライナー、およびフルオロポリマーコーティングを備えるポリウレタンライナーからなる群から選択される。

【0029】

本発明のまた別の実施形態によると、バックング層および剥離ライナーのうちの少なくとも1つは、接着剤マトリックス層より大きい。

【0030】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックスは、ポリイソブチレン、ポリシロキサン、アクリル接着剤、天然および合成ゴム接着剤、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される接着剤材料を含む。本発明のまた別の実施形態によると、接着剤材料は、接着剤マトリックスの約50質量%～約99質量%、好ましくは接着剤マトリックス層の約60質量%～約90質量%の量で存在している。

10

【0031】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着付与剤をさらに含む。

【0032】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着強化剤をさらに含む。

【0033】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス層は、1つ以上の流束強化剤をさらに含む。

20

【0034】

本発明のまた別の実施形態によると、経皮デバイスは、薬物放出調節膜層および/またはリザーバ層をさらに含む。本発明によると、過飽和して非晶質形で存在する少なくとも1つの活性物質を含有する接着剤マトリックスを調製する方法であって、a) 接着剤マトリックス溶液中で亜飽和濃度にある活性物質を提供できる量で、溶媒中に前記活性物質および接着剤ポリマーを溶解させる工程と、b) 前記接着剤マトリックス溶液中の前記亜飽和活性物質を剥離ライナーおよびバックング層の1つへキャストする工程と、c) 前記活性物質が過飽和濃度にある乾燥接着剤マトリックスを形成するために、前記活性物質の融点、融点より低い、または融点より高い温度で前記溶媒を除去する工程と、d) 前記乾燥接着剤マトリックス内の前記過飽和活性物質が前記剥離ライナーおよび前記バックング層の間にあるように、前記乾燥接着剤マトリックス内の前記過飽和活性物質へ前記剥離ライナーおよび前記バックングフィルムの他方を積層させる工程とを含む方法が見いだされている。本発明のまた別の実施形態によると、前記活性物質は、前記活性物質がテラゾシンまたはロチゴチンではないことを前提に、経皮送達デバイス内に非晶質形で含めることのできる任意の医薬活性成分から選択することができる。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコプラミン、または1つのステロイドからなる群から選択される。

30

【0035】

本発明のまた別の実施形態によると、剥離ライナーおよびバックング層は、非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない。本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス内の過飽和活性物質は、溶解している、または溶解していないが、乾燥接着剤マトリックス内の液体もしくは固体粒子として分散している1つ以上の添加物をさらに含む。本発明のまた別の実施形態によると、1つ以上の添加物は、透過強化剤、結晶成長阻害剤、粘着付与剤、粘着強化剤、可塑剤、および酸化防止剤からなる群から選択される。本発明のまた別の実施形態によると、1つ以上の添加物は、接着剤マトリックスの約1質量%～約50質量%の量で存在している。本発明のまた別の実施形態によると、1つ以上の添加物は、接着剤マトリックスの約2質量%～約25質量%の量で存在している。本発明のまた別の実施形態によると、溶媒は、活性物質および接着剤を溶解させるために必要な量の約1%～約200%超の量で存在している。

40

【0036】

50

本発明のまた別の実施形態によると、溶媒は、ヘプタン、酢酸エチル、トルエン、キシレン、イソプロパノール、およびエタノールからなる群から選択される。

【0037】

本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は接着剤マトリックス層の約0.1質量%～約50質量%の量で存在しており、好ましくは活性物質は接着剤マトリックス層の約1質量%～約20質量%の量で存在している。

【0038】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックス材料は、接着剤マトリックス層の約50質量%～約99質量%の量で存在しており、好ましくは接着剤マトリックス材料は接着剤マトリックス層の約60質量%～約90質量%の量で存在している。

10

【0039】

本発明によると、過飽和していて非晶質形で存在する少なくとも1つの活性物質を含有する接着剤マトリックスを調製する方法であって、a)前記活性物質を接着剤マトリックスと過飽和濃度で混合する工程と、b)ホットメルトを作成するために、前記接着剤マトリックス内の前記過飽和濃度の活性物質を、前記活性物質が完全に溶解されて前記接着剤マトリックス内に一様に分散することを可能にする温度へ加熱する工程と、c)前記ホットメルトを規定温度で剥離ライナーおよびバックング層の1つへキャストする工程と、d)前記ホットメルトが前記剥離ライナーおよび前記バックング層の間にあるように、前記剥離ライナーおよび前記バックング層の他方を前記ホットメルトへ積層させる工程とを含む方法が見いだされている。本発明のまた別の実施形態によると、前記活性物質は、前記活性物質がテラゾシンまたはロチゴチンではないことを前提に、経皮送達デバイス内に非晶質形で含めることのできる任意の医薬活性成分から選択することができる。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコボラミン、または1つのステロイドからなる群から選択される。

20

【0040】

本発明のまた別の実施形態によると、剥離ライナーおよびバックング層は、非晶質化誘導性であり、結晶化核もしくは結晶化種粒子を含んでいない。本発明のまた別の実施形態によると、前記ホットメルトは、接着剤マトリックス内に溶解している、または溶解していないが分散している1つ以上の添加物をさらに含む。本発明のまた別の実施形態によると、1つ以上の添加物は、透過強化剤、結晶成長阻害剤、粘着付与剤、粘着強化剤、可塑剤、および酸化防止剤からなる群から選択される。本発明のまた別の実施形態によると、1つ以上の添加物は、接着剤マトリックスの約1質量%～約50質量%の量で存在している。

30

【0041】

本発明のまた別の実施形態によると、1つ以上の添加物は、接着剤マトリックスの約2質量%～約25質量%の量で存在している。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は接着剤マトリックスの約0.1質量%～約50質量%の量で存在しており、好ましくは活性物質は接着剤マトリックスの約1質量%～約20質量%の量で存在している。

【0042】

本発明のまた別の実施形態によると、接着剤マトリックスは、接着剤マトリックス層の約50質量%～約99質量%の量で存在しており、好ましくは接着剤マトリックスは接着剤マトリックス層の約60質量%～約90質量%の量で存在している。

40

【0043】

本発明のまた別の実施形態によると、バックング層と、接着剤マトリックス層中で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の活性物質を有する接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを有する、経皮薬物送達デバイスの好ましい内部接着剤マトリックス環境を再確立する方法であって、前記経皮送達デバイスを硬化させる工程を含む方法が見いだされている。本発明のまた別の実施形態によると、活性物質は、経皮送達デバイス内に非晶質形で含めることのできる任意の医薬活性成分から選択することができる。本発明のまた別の実施

50

形態によると、活性物質は、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミン、または1つのステロイドからなる群から選択される。

【0044】

本発明のまた別の実施形態によると、熱硬化させる工程は、経皮送達デバイスを、薬物が完全に溶解する温度、または活性物質の融点の約20 超の温度へ加熱する工程を含む。

【0045】

本発明のまた別の実施形態によると、硬化させる工程は、デバイスにオープンの赤外線ビームを受けさせる工程を含む。本発明のまた別の実施形態によると、硬化させる工程は、約1秒間～約10分間の範囲内、好ましくは約3秒間～約5分間の範囲内、最も好ましくは約5秒間～約60秒間の範囲内の期間にわたって実行される。

10

【0046】

本発明のまた別の実施形態によると、バックング層と、接着剤マトリックス層中で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の少なくとも1つの活性物質を含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを有する、経皮送達デバイスを貯蔵および保護する方法であり、このとき前記方法は前記経皮送達デバイスをパウチ内に包装する工程を含む。パウチは、剥離ライナーと同一サイズまたは剥離ライナーより大きくてよい。パウチは、紙、ポリマーフィルム、金属箔、または任意のそれらの組み合わせから構成されてよい。

【0047】

貯蔵温度での活性物質の非晶質形の安定性は、前記活性物質のガラス転移温度(T_g)ならびにガラス転移温度と貯蔵温度との差に左右される。本出願人らは、高い T_g を有する活性物質の非晶質形は、低い T_g を有する活性物質の非晶質形より安定性であることを見いだした。

20

【0048】

詳細には、本出願人らは、オキシブチニン、フェンタニル、およびスコポラミンの非晶質形の T_g は極めて低い(通常の20 ~ 25 の貯蔵温度より低い)ことを見いだした。例えば、本出願人らは、オキシブチニンの非晶質形のガラス転移温度が室温より約40 ~ 約45 低い約 - 20 であることを見いだした。他方、テラゾシンおよびロチゴチンのガラス転移温度は、通常の貯蔵温度より高い。したがって、オキシブチニン、フェンタニル、およびスコポラミンの非晶質形は、テラゾシンまたはロチゴチンの非晶質形より安定化させるのが困難である。

30

【0049】

さらに、本出願人らは、接着剤内非晶質薬物は亜飽和溶液中の1つ以上の活性物質の結晶形を含有する経皮送達デバイスに比較して高い皮膚流束を提供することを見いだした。さらに、本出願人らは、経皮送達デバイス中で非晶質形で安定化させるのが典型的には極めて困難である非晶質形の活性物質を組み込んでいる経皮送達デバイスを形成する方法を見いだした。

【発明を実施するための形態】

【0050】

本発明の1つの実施形態は、バックング層と、接着剤マトリックス内で実質的に非晶質形にある過飽和濃度の少なくとも1つの活性物質を含む接着剤マトリックス層と、剥離ライナーとを含む経皮送達デバイスである。

40

【0051】

本明細書で使用する「経皮的」は、皮膚もしくは粘膜組織内への、そしてそれらを通ずる通過による薬物の送達を意味する。そこで用語「経皮的」および「経粘膜」は、他の場所で詳細に規定されない限り互換的に使用される。同様に用語「皮膚」、「真皮」、「表皮」、「粘膜」などもまた、他の場所で詳細に規定されない限り互換的に使用すべきである。

【0052】

バックング層は、薬物送達の意図される方向から離れる活性薬移動に対する障壁を提供

50

する柔軟性基質である。本発明においては、この目的を満足する任意の周知のバックキング層を使用できる。

【0053】

好ましくは、バックキング層は、実質的に非晶質化促進性であって結晶化核を含んでいない材料から構成される。そのようなバックキング層は、結晶形成を防止することによって接着剤マトリックス内非晶質薬物の貯蔵に役立つ。バックキング層が構成されてよい材料の例には、ポリエチレンテレフタレート、様々なナイロン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエステル/エチレン-ビニルアセテート、金属化ポリエステルフィルム、塩化ポリビニリデン、例えばアルミニウム箔などの金属フィルム、フッ化ポリビニリデンフィルム、またはそれらの混合物もしくはコポリマーが含まれる。

10

【0054】

その他のバックキング層には、ポリエステルへ積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、金属化ポリエステルへ積層させたエチレンビニルアセテートフィルム、Mylan Technologies社から入手できるMediflex（登録商標）1200、Mylan Technologies社から入手できるMediflex（登録商標）1501、Mylan Technologies社から入手できるMediflex（登録商標）1201、Mylan Technologies社から入手できるMediflex（登録商標）1502、DuPont社から入手できるDuPontポリエステルS型、Dow Chemical社から入手できるDow BLF（登録商標）2050、3M社から入手できる3M（商標）Scotchpak（登録商標）1109、3M社から入手できる3M（商標）Scotchpak（登録商標）9723、3M社から入手できる3M（商標）Scotchpak（登録商標）9733、3M社から入手できる3M（商標）Scotchpak（登録商標）9735および3M社から入手できる3M（商標）Scotchpak（登録商標）9730が含まれる。

20

【0055】

シリコーンコーティングされたポリエチレンバックキング、例えばシリコーン層でコーティングされたMediflex（登録商標）1000、シリコーン層でコーティングされた3M（商標）Cotran（登録商標）9722、およびシリコーン層でコーティングされた3M（商標）Cotran（商標）9720は、接着剤マトリックス内に非晶質形の薬物を貯蔵する。同様に、シリコーンコーティングされたポリエステルバックキング、例えばシリコーン層でコーティングされたMediflex（登録商標）1200もまた、接着剤内に非晶質形の薬物を貯蔵する。

30

【0056】

一部の実施形態では、バックキング層は、接着剤マトリックス層と同一サイズであってよい、および/または、剥離ライナーと同一サイズであってよい。他の実施形態では、バックキング層は、接着剤層よりサイズが大きくてよく、すなわちバックキング層は接着剤層より大きくてよい。さらに他の実施形態では、バックキング層は接着剤マトリックス層より約0.01mm～少なくとも10mm大きい範囲内、好ましくは接着剤マトリックス層より約0.05mm～約5mm大きい範囲内、および最も好ましくは接着剤マトリックス層より約0.1mm～約3mm大きい範囲内であってよい。サイズの大きなバックキング層の使用は、取扱いおよび輸送プロセス中に接着剤マトリックスが変形もしくは弛緩するのを防止するのに役立つ。そのようなサイズの大きなバックキング層は、特にデバイスが長期間にわたって貯蔵される場合、またはそれらが温度変動に曝される場合に、結晶成長を防止するのに役立つ可能性がある。

40

【0057】

バックキング層に隣接するのは、接着剤材料中に溶解および/または分散した過飽和濃度の少なくとも1つの活性物質を含む接着剤マトリックス層である。

【0058】

「接着剤材料」もしくは「接着剤マトリックス」（互換的に使用される）は、当技術分野において公知の任意の生体適合性ポリマーもしくはポリマー材料であってよい。接着剤

50

マトリックス材料は、シリコーン、天然および合成ゴム、ポリイソブチレン（「PIB」）、ネオプレン、ポリブタジエン、ポリイソプレン、ポリシロキサン、架橋および非架橋アクリルコポリマーを含むアクリル接着剤、ビニルアセテート接着剤、ポリアクリレート、エチレンビニルアセテートコポリマー、スチレン-イソプレンコポリマー、ポリウレタン、可塑化質量ポリエーテルブロックアミドコポリマー、可塑化スチレン-ゴムブロックコポリマー、ならびにそれらの混合物から選択されてよい。

【0059】

接着剤マトリックス材料は、さらにまた米国ニュージャージー州ブリッジウォーターに所在するNational Starch and Chemical Corporation社による、商標Duro-Tak 80-1194、80-1196、80-1197、2287、2516、2852、387-2051、387-2052、387-2054、387-2287、387-2353、387-2510、387-2516、387-2620、387-2825、387-2070、87-2074、87-2097、87-2100、87-2154、87-2194、87-2196、87-2852および87-2979として販売されている、アクリル接着剤ならびにポリアクリレート接着剤から選択されてよい。その他の適切なアクリル接着剤には、米国ミズーリ州セントルイスMonsanto社によって商標Gelva-Multipolymer Solution GMS737、788、263、1151、1159、1430、1753、2450、2465、2480、2495、2497および2539として販売されている接着剤が含まれる。

10

20

【0060】

シリコーンを含有する感圧接着剤は、Dow Corning社から商標BIO-PSA（登録商標）7-4101、7-4201、7-4301、7-4102、7-4202、7-4302、7-4103、7-4203、および7-4303として入手することができ、接着剤マトリックス材料として利用できる。

【0061】

接着剤マトリックス材料は、接着剤マトリックス層中で一般に接着剤マトリックス層の約50質量%～約99質量%の範囲内、好ましくは接着剤マトリックス層の約60質量%～約90質量%の範囲内の量で存在している。

【0062】

活性物質は、接着剤マトリックス層中に溶解もしくは分散しており、実質的に非晶質形で存在している。本明細書で使用する用語「活性物質」もしくは「薬物」（互換的に使用される）は、本デバイスの装着者に治療作用、予防作用および/または生理学的作用を有する生物活性化合物もしくは化合物の混合物である、経皮送達デバイスの主要医薬活性成分を記載するために使用される。本明細書で使用する用語「実質的に」は、当業者であれば達成される利益、または所望の状態もしくは特性価値が満たされることを理解するような方法で基準を満たすことを意味する。

30

【0063】

活性物質は、前記活性物質がテラゾシンまたはロチゴチンではないことを前提に、経皮送達デバイス内に非晶質形で提供することのできる任意の医薬活性成分であってよい。

40

【0064】

活性物質の非限定的な例には、抗炎症性物質、オピオイド受容体アンタゴニスト、抗コリン作用薬、冠動脈拡張薬、脳血管拡張薬、末梢血管拡張薬、アドレナリン遮断薬、抗感染薬、向精神薬、抗躁薬、刺激薬、抗ヒスタミン薬、充血除去薬、胃腸鎮痛剤、抗狭心症薬、血管拡張薬、抗不整脈薬、血圧降下薬、血管収縮剤、偏頭痛治療薬、抗凝固剤および抗血栓薬、鎮痛剤、解熱薬、睡眠薬、鎮静薬、制吐薬、制嘔吐薬、抗痙攣薬、神経筋薬、高血糖薬および低血糖薬、甲状腺および抗甲状腺製剤、利尿薬、鎮痙薬、鎮吐薬、子宮弛緩薬、抗肥満薬、同化薬、赤血球生成薬、抗喘息薬、気管支拡張薬、去痰薬、粘液溶解薬、抗尿酸血症薬、麻酔薬、抗うつ薬、アルコール中毒もしくは依存症などを治療する薬物などが含まれる。

50

【 0 0 6 5 】

本発明の一部の実施形態では、活性物質は、オキシブチニンである。本明細書で使用する用語「オキシブチニン」は、オキシブチニン、オキシブチニンの塩、溶媒和物、および水和物、ならびにそれらの関連化合物を指定するために使用される。1つの好ましい実施形態では、活性物質は、遊離塩基の形状にあるオキシブチニンである。

【 0 0 6 6 】

本発明の他の実施形態では、活性物質は、スコポラミンである。本明細書で使用する用語「スコポラミン」は、スコポラミン、スコポラミンの塩、溶媒和物、および水和物、ならびにそれらの誘導体化合物（ブチルスコポラミンを含むがそれらに限定されない）を指定するために使用される。

10

【 0 0 6 7 】

本発明のさらに他の実施形態では、活性物質は、ナルトレキソンである。本明細書で使用する用語「ナルトレキソン」は、ナルトレキソン、ナルトレキシソンの塩、溶媒和物、および水和物、ならびにそれらの関連化合物を指定するために使用される。

【 0 0 6 8 】

本発明のさらに他の実施形態では、活性物質は、ステロイドである。本明細書において有用なステロイド類の例には、プロゲステゲン類、例えばアリルエストレノール、アナゲストン、酢酸クロマルジノン、酢酸デルマジノン、デメゲストン、デソゲストレル、3-ケトデソゲストレル、ジメチステロン、ドロスピレノン、ジドロゲステロン、エチステロン、エチノジオール、酢酸フルロゲストン、ゲストデン、カブロン酸ゲストノロン、17-ヒドロキシ-16-メチレン- -プロゲステロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロン、酢酸ヒドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、レボノルゲストレル、リネストレノール、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メレンゲストロール、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチノドレル、ノルゲステロン、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルエチステロン、ノルエチノドレル、ノルピニステロン、ペンタゲストロン、プロゲステロン、プロメゲストン、トレンゲストンが含まれる。

20

【 0 0 6 9 】

ステロイド類のその他の例には、非ステロイド性エストロゲン類などのエストロゲン類、例えばベンゼストロール、プロパロエストロール、クロロトリアニセン、ジエンストロール、ジエチルスチルボエストロール、ジプロピオン酸ジエチルスチルボエストロール、ジメストロール、フォスフェストロール、ヘキソエストロール、メタレンストリルおよびメテストロール、ならびにステロイド性エストロゲン類、例えばコルボルモン、抱合卵胞ホルモン類、エキレニン、エキリン、エストラジオールおよびそのエステル（例えば、安息香酸エストラジオール、吉草酸エストラジオール、エストラジオール c y p r i o n a t e、デカン酸エストラジオールおよび酢酸エストラジオール）、エストリオール、エストロン、エチニルエストラジオール、安息香酸エストラジオール、メストラノール、モキセストロール、ミタトリエンジオール、キネストラジオール、キネストロールが含まれる。

30

40

【 0 0 7 0 】

ステロイド類のさらに他の例には、コルチコステロイド類、例えばベタメタゾン、酢酸ベタメタゾン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、コルチコステロン、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、プレドニゾンおよびトリアムシノロン；ならびにアンドロゲン類および同化剤類、例えばアルドステロン、アンドロステロン、テストステロンおよびメチルテストステロンが含まれる。

【 0 0 7 1 】

アンドロゲン類、例えばボルデノン、クロキソテストステロン、フルオキシメステロン、メスタノロン、メステロノロン、17-メチルテストステロン、17-メチルテストステロン3-シクロペンチルエノールエーテル、ノルエタンドロン、ノルメタンドロン

50

、オキサンドロロン、オキシメステロン、オキシメトロン、プラステロン、スタノロン、スタノロゾール、テストステロン、チオメステロン。

【0072】

グルココルチコイド類、例えば21-アセトキシプレゲネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドネート、エノキソロン、フルアザコート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルブレドニネン、フルブレドニゾロン、フルランドレノリド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロメタゾン、酢酸ハロブレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、エタボン酸ロテブレドノール、マジブレドン、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、ブレドニカルベート、ブレドニゾロン、ブレドニゾロン25-ジエチルアミノアセテート、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、ブレドニゾン、ブレドニバル、ブレドニリデン、リメキシロン、チキシコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサセトニド。

10

20

【0073】

追加のステロイド類には、ノルゲストレル、levonorgestrel、ノルエルゲストロミン、およびそれらの誘導体が含まれる。

【0074】

好ましいステロイドの実施形態では、ステロイド類は、エストラジオール、ノルエルゲストラミン、およびテストステロンから選択される。

【0075】

本発明のさらに他の実施形態では、活性物質は、ピロキシカムである。本明細書で使用する用語「ピロキシカム」は、ピロキシカム、ピロキシカムの塩および水和物、ならびにそれらの関連化合物を指定するために使用される。

30

【0076】

本発明のさらに他の実施形態では、活性物質は、フェンタニルである。本明細書で使用する用語「フェンタニル」は、フェンタニル、フェンタニルの塩および水和物、ならびにそれらの関連化合物を指定するために使用される。

【0077】

活性物質は、一般に接着剤マトリックス層の約0.1質量%～約50質量%、好ましくは接着剤マトリックス層の約1質量%～約20質量%の範囲内の量で存在している。

【0078】

活性物質は、接着剤マトリックス内に過飽和濃度で存在している。1つの実施形態では、活性物質濃度は、接着剤マトリックス内において活性物質の溶解度の約0.1%～10,000%超の範囲に及ぶ。また別の実施形態では、活性物質濃度は、接着剤マトリックス内において活性物質の溶解度の約5%～約5,000%超の範囲に及ぶ。さらにまた別の実施形態では、活性物質の濃度は、接着剤マトリックス内において活性物質の溶解度の約10%～約1,000%超の範囲に及ぶ。

40

【0079】

本デバイス内に非晶質形で存在する活性物質の量は、一般に活性物質の総量の約1質量%～約100質量%の範囲内、好ましくは活性物質の総量の約20質量%～約80質量%の範囲内、および最も好ましくは活性物質の総量の約40質量%～約60質量%の範囲内の量にある。

【0080】

接着剤マトリックス層は、粘着付与剤、粘着強化剤、透過強化剤、結晶成長阻害剤、可

50

塑剤、酸化防止剤、流束強化剤、透過強化剤、および/またはその他の医薬上許容される添加物もしくは賦形剤から選択される1つ以上の添加物を含有してよい。添加物は、一般に接着剤マトリックス層の約1質量%～約50質量%の範囲内、および好ましくは接着剤マトリックス層の約2質量%～約25質量%の範囲内の量で組成物中に存在している。

【0081】

一部の実施形態では、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着付与剤を含有している。本明細書で使用する用語「粘着付与剤」は、それらの粘着性もしくは付着性を増加させるために接着剤に加えられるPIB以外の材料を意味する。粘着付与剤が含まれる場合は、粘着付与剤は、一般に接着剤マトリックス層の約1質量%～約50質量%、好ましくは接着剤マトリックス層の約5質量%～約40質量%の範囲内の量で存在している。粘着付与剤は、一般に例えば天然型樹脂性のロジン含有材料、または真に合成のポリマー材料などの材料から構成される。粘着付与剤の例には、ロジン、ポリテルペン、ポリブテン、またはポリシロキサンの水素化もしくは部分水素化グリセロールエステルが含まれる。

10

【0082】

一部の実施形態では、接着剤マトリックス層は、1つ以上の粘着強化剤を含有している。接着剤マトリックス内への粘着強化剤の添加は、接着剤マトリックスの貯蔵弾性率を増加させる。粘着強化剤は、一般に接着剤マトリックス層の約0.1質量%～約25質量%の範囲内、好ましくは接着剤マトリックス層の約1質量%～約15質量%の範囲内の量で存在している。粘着強化剤の例には、コロイド状二酸化ケイ素、酸化亜鉛、粘土、ベントナイト、ポリビニルピロリドン(「PVP」)、ポリビニルピロリドン-co-ビニルアセテート、Eudragit(登録商標)コポリマー、エチルセルロースまたはクロスボビドンが含まれる。

20

【0083】

一部の実施形態では、接着剤マトリックス層は、薬物製剤の一部として1つ以上の流束強化剤を含有している。本明細書で使用する用語「流束強化剤」は、皮膚を通して血流への薬物の透過性を増加させることに役立つ化合物を記載するために使用される。流束強化剤が含まれる場合は、流束強化剤は、一般に接着剤マトリックス層の約0.1質量%～約40質量%、好ましくは接着剤マトリックス層の約1質量%～約20質量%の範囲内の量で存在している。

30

【0084】

適切な流束強化剤には、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、デシルメチルスルホキシド(C₁₀MSO)、ポリエチレングリコールモノラウレート(PEGML)、プロピレングリコール(PG)、プロピレングリコールモノラウレート(PGML)、ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、ジエチレングリコール、プロピルパルミテート、イソプロピルパルミテート、プロピルミリステート、グリセロールモノエステル類、グリセロールモノラウレート(GML)、プロピレングリコールモノエステル類、ポリエチレングリコールモノエステル類、メチルラウレート(ML)、ラウリルラクテート(LL)、イソプロピルミリステート(IPM)、テルペン類、例えばメントン、C₂-C₆ジオール類、特に1,2-ブタンジオール、レシチン、1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、1-n-ドデシルシクラザシクロヘプタン-2-オン、C₂~C₁₈アルコール、トリアセチンなどが含まれる。米国特許第5,229,130号明細書に記載された植物油透過強化剤もまた使用できる。そのような油には、紅花油、綿実油およびコーン油が含まれる。

40

【0085】

接着剤マトリックス層に隣接するのは、剥離ライナーである。本発明においては、当技術分野において周知の剥離ライナーを使用できる。剥離ライナーを構成できる材料の例には、ポリエチレンテレフタレート/シリコン(すなわち、ポリジメチルシロキサン)(「PET/SI」)、ポリエチレンテレフタレート/シリコンコーティングされたアルミメッキポリエステル(すなわち、ポリジメチルシロキサン)(「PET/MET/SI

50

」)、シリコンコーティングされたポリエステルもしくはポリウレタンライナー、フルオロシリコンコーティングを備えるポリエステルもしくはポリウレタンライナー、またはシリコンコーティングを備えるポリエステルもしくはポリウレタンライナーが含まれる。

【0086】

好ましくは、剥離ライナーは、実質的に非晶質化促進性であって結晶化核を含んでいない材料から構成される。そのような剥離ライナーは、接着剤マトリックス内非晶質薬物の貯蔵に役立つ。特定の剥離ライナーには、Medirlease (登録商標) 2249、Medirlease (登録商標) 2226、Medirlease (登録商標) 2500、3M (商標) Scotchpak (登録商標) 1020、3M (商標) Scotchpak (登録商標) 1022、3M (商標) Scotchpak (登録商標) 9741、3M (商標) Scotchpak (登録商標) 9742、3M (商標) Scotchpak (登録商標) 9744、CPFilms社製Clearsil (登録商標) UV5AおよびCPFilms社製Clearsil (登録商標) UV510、CPFilms社製Sil (登録商標) UV5AおよびCPFilms社製Sil (登録商標) UV510が含まれる。

【0087】

一部の実施形態では、剥離ライナーは、接着剤マトリックス層と同一サイズであってよい、および/またはバック層と同一サイズであってよい。他の実施形態では、剥離ライナーは、接着剤マトリックス層より大きくてよい、および/またはバック層より大きくてよい。さらに他の実施形態では、剥離ライナーは円形バック層もしくは円形接着剤マトリックス層の直径より約0.1mm~少なくとも20mm大きい範囲内、好ましくはバック層もしくは接着剤マトリックス層より約0.5mm~約10mm大きい範囲内、および最も好ましくはバック層もしくは接着剤マトリックス層より約1mm~約5mm大きい範囲内であってよい。剥離ライナーはまた、長方形もしくは正方形バック層もしくは接着剤マトリックス層の各辺より約0.1mm~少なくとも約20mm大きい範囲内、好ましくはバック層もしくは接着剤マトリックス層より約0.5mm~約10mm大きい範囲内、および最も好ましくはバック層もしくは接着剤マトリックス層より約1mm~約5mm大きい範囲内であってよい。

【0088】

サイズの大きな剥離ライナーの使用は、取扱いおよび輸送プロセス中に接着剤マトリックスが変形もしくは弛緩するのを防止するのに役立つ。そのようなサイズの大きな剥離ライナーは、特に経皮送達デバイスが長期間にわたって貯蔵される、温度変動に曝露させられる、または輸送および/または移動ストレスに曝露させられる場合には、結晶成長を防止するのに役立つ可能性がある。例えば、接着剤マトリックスがバック層と接着剤マトリックスと同一サイズである剥離ライナーとの間に積層され、熱硬化させる工程により結合すると、結晶成長はパッチの辺縁から開始して中心に向かって進行することが観察される。しかし、同一接着剤マトリックスがバック層とサイズの大きな剥離ライナーとの間に積層され、熱硬化させる工程を用いて結合されると、パッチが2カ月間にわたって貯蔵されて、10サイクルの凍結および融解安定性試験を受けた後、または顕微鏡観察を繰り返して受けた後でさえ、結晶成長は観察されない。

【0089】

1つの実施形態では、接着剤マトリックス層は、サイズの大きな剥離ライナーとサイズの大きなバック層との間に積層させられる。また別の実施形態では、接着剤マトリックス層は、サイズの大きな剥離ライナーと接着剤層と同一サイズのバック層との間で積層させられる。さらにまた別の実施形態では、接着剤マトリックス層は、サイズの大きな剥離ライナーとバック層の上方のオーバーレイフィルムを備える接着剤層と同一サイズのバック層との間で積層させられる。オーバーレイフィルムが利用される場合は、オーバーレイは、剥離ライナーと同一材料であってよい、または相違する材料であってよい。

【0090】

オーバーレイは、典型的にはサイズの大きな剥離ライナーと同一サイズであるが、バックリング層よりサイズが大きい。オーバーレイ層は、円形バックリング層の直径より、または長方形もしくは正方形バックリング層の各寸法より約0.01mm～少なくとも約20mm大きくてよい。さらに、オーバーレイは、典型的にはバックリング層の辺縁を被覆する。オーバーレイフィルムの場合には、3M(商標)Scotchpak(商標)1022、Medirelease(登録商標)2249、およびMedirelease(登録商標)2226が含まれる。

【0091】

経皮送達デバイスは、1つ以上の追加の層を含むことができる。1つのそのような追加の層は、リザーバ層である。好ましくは、リザーバ層は、結晶化種粒子を含んでいない材料から構成される。リザーバ層は、1つ以上の活性物質および1つ以上の医薬上許容される添加物を含有してよい。

10

【0092】

一般に、リザーバ層は、バックリングフィルムと薬物放出調節膜層との間に配置される層である。そのような実施例では、リザーバ層は、接着剤マトリックス層(膜層と剥離ライナーとの間に位置する)中に存在する活性物質の量より多い量の活性物質を含有している。活性物質は、リザーバ層中の接着剤マトリックス内またはゲル中で非晶質形にあってよい。皮膚接触層は、活性物質を含んでいなくてよい、または実質的に非晶質形にある少なくとも1つの活性物質を含んでいてよい。

20

【0093】

経皮送達系は、薬物放出調節膜層をさらに含んでいてよい。そのような膜層は、薬物送達デバイスの下にあってよく、および典型的には薬物リザーバ層に直接隣接してよく、および一般には薬物リザーバ自体と皮膚へ本デバイスを付着させる接着剤マトリックス層との間に存在してよい。

【0094】

速度制御膜層を形成するために有用な代表的材料には、例えばポリエチレンおよびポリプロピレンなどのポリオレフィン類、ポリアミド類、ポリエステル類、エチレン-エタクリレートコポリマー、エチレン-ビニルアセテートコポリマー、エチレン-ビニルメチルアセテートコポリマー、エチレン-ビニルエチルアセテートコポリマー、エチレン-ビニルプロピルアセテートコポリマー、ポリイソブレン、ポリアクリロニトリル、エチレン-プロピレンコポリマー、エチレン-ビニルアセテートコポリマーなどが含まれる。好ましくは、薬物放出調節膜層は、非晶質化促進性であって結晶化核を含んでいない材料から構成される。

30

【0095】

薬物放出調節膜層は、1つ以上の活性物質および1つ以上の医薬上許容される添加物を含有してよい。

【0096】

経皮送達デバイス用単位剤形は、貯蔵および保護用の適切な包装、例えば紙、ポリマーフィルム、および/または金属箔パウチ中へ、それらが経皮治療に適用されるまで配置することができる。包装もしくはパウチは、寸法の1つまたは全部においてオーバーレイまたは剥離ライナーと同一サイズまたはそれらより大きくてよい。包装もしくはパウチは、オーバーレイおよび/または剥離ライナーより約0.1mm～約20mm大きい範囲内、好ましくはオーバーレイおよび/または剥離ライナーより約0.2mm～10mm大きい範囲内、最も好ましくはオーバーレイおよび/または剥離ライナーより約0.5mm～約2mm大きい範囲内でよい。パッチとパウチとの緊密な適合は、パッチがパウチの内側へ移動するのを防止するので、したがって輸送および取扱いプロセス中にパッチの接着剤側が損傷することを防止する。

40

【0097】

過飽和して非晶質形で存在する少なくとも1つの活性物質を含有する接着剤マトリ

50

ックスを調製する2つの方法が提供される。第1方法は、以下の、第1に亜飽和濃度にある接着剤マトリックス溶液中の活性物質を提供できるように活性物質および接着剤ポリマーが溶媒系中に溶解させられる（しかし、溶媒がいったん除去されると、活性物質は乾燥接着剤マトリックス内で過飽和濃度にあるであろう）工程と、第2に接着剤マトリックス溶液中の亜飽和活性物質を剥離ライナーもしくはバックング層のうちの少なくとも1つへキャストする工程と、第3に溶媒が過飽和濃度の接着剤マトリックス内非晶質薬物を特発的に形成するために、活性物質の融点、融点より低い、または融点より高い温度で接着剤マトリックス溶液から除去される工程と、第4に前記接着剤マトリックス内の過飽和活性物質が前記剥離ライナーと前記バックング層との間にあるように、前記接着剤マトリックス内の過飽和活性物質へ前記剥離ライナーまたは前記バックングフィルムの方を積層させる工程とを含む。活性物質は、前記活性物質がテラゾシンまたはロチゴチンではないことを前提に、経皮送達デバイス内に非晶質形で含めることのできる任意の医薬活性成分であってよい。好ましい実施形態では、薬物は、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミン、または1つのステロイドから選択される。

【0098】

この第1方法の1つの実施形態では、剥離ライナーおよび/またはバックング層は、非晶質化促進性であり、結晶化核を含んでいない。この第1方法のまた別の実施形態では、接着剤マトリックス内過飽和薬物は、接着剤マトリックス内に溶解している、または溶解していないが、液体もしくは固体粒子として分散している、1つ以上の添加物または賦形剤を含有している。この方法のために必要な溶媒の量は、薬物および接着剤を溶解させるために必要な溶媒の量より約1%～約200%超の範囲に及ぶ。溶媒は、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、トルエン、キシレンおよびそれらの混合物を含む有機溶媒から選択できる。接着剤系については、接着剤マトリックス溶液中に存在する溶媒のタイプが接着剤に対してより薬物に対しての方が低い溶解度を有する場合は、薬物および接着剤の両方を溶解させるために第2溶媒を加えることができる。第1溶媒対第2溶媒の比率は、接着剤および薬物の両方を完全に溶解させて単一相を形成できる比率である。接着剤および薬物の単一相溶液を形成するために必要とされる2つの溶媒各々の最適な比率および量は、薬物毎に相違し、利用される薬物の量に伴って変動する。

【0099】

過飽和していて非晶質形で存在する少なくとも1つの活性物質を含有する接着剤マトリックスを調製する第2方法は、以下の、前記活性物質を過飽和濃度で接着剤マトリックスと混合する工程と、前記接着剤マトリックスを、前記活性物質がホットメルトを作成するために接着剤溶融液中に完全に溶解する、または接着剤マトリックス内に溶融して微細に分散することを可能にする温度へ加熱する工程と、前記ホットメルトを剥離ライナーもしくはバックング層のうちの少なくとも1つへキャストする工程と、前記ホットメルトが前記剥離ライナーと前記バックング層との間にあるように、剥離ライナーもしくはバックング層の方を前記ホットメルトへ積層させる工程とを含む。ホットメルトが周囲温度へ冷却されるにつれて、接着剤マトリックス内非晶質薬物が自然に形成され、それにより固体非晶質薬物は、接着剤マトリックス内に微細に分散する。活性物質は、経皮送達デバイス内に非晶質形で含めることのできる任意の医薬活性成分であってよい。好ましい実施形態では、薬物は、オキシブチニン、ピロキシカム、フェンタニル、ナルトレキソン、スコポラミン、または1つのステロイドから選択される。

【0100】

この第1方法の1つの実施形態では、ホットメルトは、接着剤マトリックス内に溶解している、または溶解していないが分散している1つ以上の添加物または賦形剤を含有している。

【0101】

この方法のまた別の実施形態では、剥離ライナーおよびバックング層は、非晶質化促進性であり、結晶化核を含んでいない。

10

20

30

40

50

【0102】

薬物の結晶形は、最も熱力学的に安定性の形態である。結果として、薬物分子は、できる限り低いエネルギー量を備える結晶を形成できるような構造的に規則的な方法で自己組織化するであろう。熱力学的に好ましい条件下では、薬物の非晶質形または余り好ましくない結晶形は、最終的には最も安定性の結晶形へ転換するであろう。結晶化または転換が発生する可能性がある1つの方法は、結晶成長形成のための支持体を提供する、接着剤マトリックス内に存在する先在性薬物結晶もしくは他の固体粒子（核）の存在を通してである。このプロセスは、結晶播種法（*crystal seeding*）と呼ばれる。そこで、結晶成長形成を回避するために、非晶質化促進性であって結晶化核を含んでいないバックリング層および／または剥離ライナーが利用される。そのような非晶質化促進性バックリング層および／または非晶質化剥離ライナーは、接着剤マトリックス内非晶質薬物中での結晶形成および成長を防止することが証明されている。さらにパッチ内のサイズの大きなバックリング層もしくはサイズの大きな剥離ライナーを利用すると、さらに非晶質形の結晶化を回避することができる。実際に、そのようなサイズの大きな剥離ライナーもしくはサイズの大きなバックリング層の使用は、接着剤マトリックスの辺縁が取り扱いおよび輸送プロセス中に、またはデバイスが長期間にわたり貯蔵される、または温度変動に曝露せられる場合に、変形もしくは弛緩するようになることを防止するのに役立つ。

10

【0103】

固体薬物は、1つ以上の結晶形および非晶質形で存在することができる。構造的に規則的な分子は結晶を形成する。可能性のある全部の結晶形の中で、1つの結晶形は、結晶形の中で最も熱力学的に安定性である。しかし、薬物の非晶質形は準安定性であり、これは熱力学的に不安定であることを意味する。結晶形とは相違して、非晶質薬物分子は、無作為の順序で構造的に組織化されている。熱力学的に好ましい条件下では、低安定性結晶形および非晶質形は、最終的には最も安定性の結晶形へ転換するであろう。結晶化が開始する前に薬物が準安定性非晶質形を正確にどの位の期間維持するのは、内部および外部環境に左右される。好ましい外部環境条件には、低温で非晶質薬物製品を貯蔵すること、例えばその T_g より50℃超高くない温度で薬物の非晶質形を貯蔵すること、および前記非晶質薬を含有するマトリックスを侵害しないことが含まれる。非晶質形の寿命を延長できる好ましい内部環境には、疎水性会合および／またはマトリックス分子と薬物分子との水素結合を形成することによって非晶質薬分子の移動を減少させることのできる、接着剤マトリックスタイプが含まれる。

20

30

【0104】

非晶質形にある薬物が結晶化を開始できるためには、結晶化核を溶融もしくは再溶解させて内部接着剤マトリックスを再確立できることが望ましい。したがって、非晶質形のための内部接着剤マトリックス環境を再確立するための方法は、十分な時間にわたって特定温度でダイカットパッチを熱硬化させる工程を含む。好ましくは、熱硬化させる工程は、活性物質の融点より約20℃高い温度までの活性物質の融点の温度で実施される。好ましくは、熱硬化させる工程は、ダイカットする工程の後で包装の後、またはダイカットする工程の後で包装の前のいずれかに行われる。好ましくは、熱硬化させる工程は、任意の結晶が形成される前、または相当量の結晶が形成される前に実施される。熱硬化源には、オープンでの電氣的加熱および赤外線ビームが含まれる。

40

【0105】

以下の実施例では、本発明およびその独特の特徴をさらに例示する。これらの実施例は、本発明をいかなる方法でも限定することは意図されない。

【0106】

実施例1～9では、活性物質は、遊離塩基の形状にあるオキシブチニンである。pH 7.4の水中の溶解度は、約15 μg/mLである。これらの実施例では、乾燥接着剤Bio-PSA 7-4302中ならびに乾燥接着剤Bio-PSA 7-4302およびコロイド状二酸化ケイ素（CSD）の混合物中でのオキシブチニン塩基の溶解度は、3質量%未満である。接着剤マトリックスが透過強化剤として2.5%イソプロピルパルミテ

50

ートを含有する場合は、オキシブチニン塩基の溶解度は約 3 % のままである。

【表 1】

ポリシロキサンをベースとする乾燥接着剤マトリックスの組成物

	質量%								
実施例の番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9
オキシブチニン塩基	24.85	17.5	15	17.5	17.5	10	10	10	10
Bio-PSA 7-4302	69.65	77	0	77	79.5	84.5	87	86	85
Bio-PSA-4301	0	0	82.5	0	0	0	0	0	0
IPP	2.5	2.5	2.5	2.5	0	2.5	0	0	0
CSD	3	3	0	3	3	3	3	4	5
総計	100	100	100	100	100	100	100	100	100

IPP: イソプロピルパルミテート CSD: コロイド状二酸化ケイ素

10

【 0 1 0 7 】

[実施例 1]

溶媒法を用いたポリシロキサン接着剤マトリックス内結晶性薬物の調製

本実施例では、42.84 g の Bio-PSA 7-4302 (酢酸エチル中に溶解させた 60 % のポリシロキサン接着剤固体)、7.00 g の微粉化オキシブチニン塩基、1.00 g のイソプロピルパルミテートおよび 1.20 g のコロイド状二酸化ケイ素 (CSD) をガラス瓶に加えた。内容物を 1 分間にわたり超音波処理した後、固体を木製へらを用いて混合した。内容物は CSD を溶媒和させるために 9 分間にわたりさらに超音波処理し、3 分間にわたりメカニカルミキサーを用いて攪拌した。空気を除去するためにガラス瓶を一晩回転させた後、分散した CSD および一部の未溶解オキシブチニン塩基結晶を含有する液体混合物が得られた。混合物はフルオロポリマーをコーティングした剥離ライナーである Scotchpak (商標) 1022 にコーティングし、5 分間にわたり室温で、および 90 分間にわたり 50 で乾燥させた。ポリエステルバックグフィルム (Mediflex 1200、平滑なポリエステル側) を乾燥接着剤へ積層させた。このラミネートは、作成直後には不透明であったが、透明になり、密で微細な透明結晶を含有していた。結晶は、目視的および顕微鏡的の両方で観察された。三層パッチは、このラミネートをダイカットする工程によって作成した。接着剤マトリックス内薬物は、バックグフィルムと剥離ライナーとの間に挟んだ。乾燥接着剤マトリックスの組成物は、表 1 に記載した。接着剤マトリックス内の薬物濃度はその溶解度 (約 3 質量%) より高かったため、薬物は接着剤マトリックス内で飽和していた。そこで、接着剤マトリックスは、溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基の両方を含有していた。本実施例では、未溶解オキシブチニン塩基は、接着剤マトリックス内に分散した結晶形で存在した。したがって、パッチは接着剤マトリックス内結晶性薬物パッチであった。実施例 1 では、オキシブチニン塩基結晶は、混合物中には完全には溶解しなかった。このため、混合物は溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基結晶の両方を含有していたので、すなわち混合物はオキシブチニン塩基の飽和溶液であった。これは、オキシブチニン塩基対酢酸エチルの比率を制御する工程により実施した。結晶化核であった未溶解オキシブチニン塩基結晶は、溶媒が除去された後に溶解したオキシブチニン塩基の迅速な再結晶化を促進した。乾燥温度 (50) はオキシブチニン塩基結晶の融点より低かったため、混合物から持ち越された結晶および乾燥プロセス中に形成された結晶は融解しなかった。

20

30

40

【 0 1 0 8 】

[実施例 2]

溶媒法を用いたポリシロキサン接着剤マトリックス内結晶性薬物の調製

本実施例における接着剤マトリックスの組成物は、表 1 に記載した。実施例 2 のラミネートおよびパッチは、実施例 1 と同様に調製した。実施例 2 のパッチは、接着剤マトリックス内結晶性薬物パッチである。

50

【 0 1 0 9 】

[実施例 3]

溶媒法を用いたポリシロキサン接着剤マトリックス内結晶性薬物の調製

本実施例のための接着剤マトリックスは、実施例 1 と同様に調製したが、Bio - P S A 7 - 4 3 0 2 は Bio - P S A 7 - 4 3 0 1 と取り替えた。Bio - P S A 7 - 4 3 0 1 は、ヘプタン中のポリシロキサン接着剤の溶液である。Bio - P S A - 7 - 4 3 0 1 中のポリシロキサンは、Bio - P S A 7 - 4 3 0 2 中のポリシロキサン接着剤と正確に同一である。ヘプタンはオキシブチニン塩基に対しては貧溶媒であるので、オキシブチニン塩基結晶の大部分は混合物中に溶解しなかった。未溶解オキシブチニン塩基結晶は、事前に溶解したオキシブチニン塩基の迅速な再結晶化を播種した。入手したパッチは、接着剤マトリックス内結晶性薬物ラミネートであった。

10

【 0 1 1 0 】

[実施例 4]

溶媒法を用いたポリシロキサン接着剤マトリックス内非晶質薬物の調製

本実施例では、89.53 g の Bio - P S A 7 - 4 3 0 2 (酢酸エチル中に溶解させた 60.2 % のポリシロキサン接着剤固体)、12.25 g の微粉化オキシブチニン塩基、1.75 g のイソプロピルパルミテート、2.10 g のコロイド状二酸化ケイ素 (C S D) および 10.73 g の追加の酢酸エチルをガラス瓶に加えた。内容物を 1 分間にわたり超音波処理した後、内容物を木製へらを用いて混合した。内容物は C S D を溶媒和させるために 9 分間にわたりさらに超音波処理し、全オキシブチニン塩基を溶解させるために 3 分間にわたりメカニカルミキサーを用いて攪拌した。空気を除去するためにガラス瓶を一晩回転させた後、分散した C S D を含有するが未溶解オキシブチニン塩基結晶を含有しない液体混合物が得られた。混合物をフルオロポリマーコーティングした剥離ライナーである S c o t c h p a k (登録商標) 1022 ヘコーティングし、室温で 4 分間、および 50 で 90 分間乾燥させた、または室温で 4 分間、40 で 4 分間および 85 で 15 分間乾燥させた。ポリエステルバックリングフィルム (M e d i f l e x 1200、平滑なポリエステル側) を乾燥接着剤へ積層させた。ラミネートはそれが作成された直後には不透明でオキシブチニン結晶を含有しておらず、不透明でオキシブチニン結晶を含有していないままであった。混合物は未溶解オキシブチニン塩基結晶を含有していなかったもので、およびバックリングフィルムの接着剤接触側は非晶質化促進性ポリエステル側であるので、さらに剥離ライナーのシリコンコーティング側 (平滑なフルオロポリマーコーティング側) はポリエステル上の非晶質化促進性シリコンコーティングであるので、入手したラミネートはオキシブチニン塩基結晶を含有していなかった。接着剤マトリックス内薬物濃度はその溶解度 (約 3 質量 %) より高かったので、薬物は接着剤マトリックス内で過飽和していた。そこで、接着剤マトリックスは、溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基の両方を含有していた。本実施例では、未溶解オキシブチニン塩基は、接着剤マトリックス内に分散した非晶質形で存在した。ラミネートは、接着剤マトリックス内非晶質薬物ラミネートであった。顕微鏡観察は、接着剤マトリックス内に結晶が存在しなかったことを示している。

20

30

【 0 1 1 1 】

40

[実施例 5 ~ 9]

溶媒法を用いたポリシロキサン接着剤マトリックス内非晶質薬物の調製

実施例 5 ~ 9 のラミネートは、実施例 4 と同様に調製した。接着剤マトリックスは、バックリング M e d i f l e x (登録商標) の平滑なポリエステル側と剥離ライナーである S c o t c h p a k (商標) 1022 との間に挟んだ。実施例 4 ~ 9 のラミネートは、不透明で結晶を含有していなかった。

【表 2】

PIBをベースとする乾燥接着剤マトリックスの組成物

実施例の番号	質量%							
	10 ¹	11 ¹	12 ¹	13 ²	14 ³	15	16 ³	17
オキシブチニン塩基	17.5	17.5	17.5	23.81	19.08	17.5	14.80	17.5
PIB	31.59	31.14	30.68	50.00	32.95	38.75	37.77	45.5
ポリブテン	37.91	37.36	36.82	21.43	37.90	38.75	44.14	0
1,3-ブチレングリコール	3	3	3	1.90	0.92	0	0	0
ジプロピレングリコール	5	0	5	2.86	0.97	0	0	0
プロピレングリコール	0	6	2	0	0	0	0	32
鉱油	0	0	0	0	0	0	0	32
CSD	5	5	5	0	8.18	5	3.20	5
総計	100	100	100	100	100	100	100	100

¹ 実施例8～10についての本文に記載した乾燥条件下では、40%～50%の1, 3-ブチレン、40%～50%のジプロピレングリコール、および40%～50%のプロピレングリコールは、乾燥ラミネートのGC分析によって示されたように消失した。

² 実施例11についての本文に記載した乾燥条件下では、50%～60%の1, 3-ブチレンおよび50%～60%のジプロピレングリコールは、乾燥ラミネートのGC分析によって示されたように消失した。

³ 乾燥ラミネート中に存在する1, 3-ブチレンの量およびジプロピレングリコールの量は、GCによって得た実際量であった。

【0112】

[実施例10]

溶媒法を用いたPIB接着剤マトリックス内結晶性薬物の調製

本実施例では、49.95gのポリイソブテン溶液（ヘプタン中に溶解させた25.3%のポリイソブテン、平均分子量が1,200,000の高分子量（「HMW」）ポリイソブテン対平均分子量350,000の低分子量（「LMW」）ポリイソブテンの比率は55/45である）および15.16gのポリブテン、1.20gの1,3-ブチレングリコールおよび2.00gのジプロピレングリコールを瓶に加えた。2.00gのコロイド状二酸化ケイ素を攪拌下に加えた。7.00gの微粉化オキシブチニン塩基および追加の36.98gのヘプタンを加えた。混合物を混合した後、閉じ込められた空気を除去するために瓶を一晩回転させた。分散したCSDおよび未溶解オキシブチニン塩基結晶を含有する液体混合物を入手した。混合物はシリコンをコーティングした剥離ライナーヘコーティングし、5分間にわたり室温で、および90分間にわたり500で乾燥させた。ポリエステルバックフィルム（Mediflex（登録商標）1200、平滑なポリエステル側）を乾燥接着剤へ積層させた。このラミネートは、作成直後には透明であったが、密で微細な結晶を含有して不透明になった。結晶は、目視的および顕微鏡的に観察された。三層パッチは、このラミネートをダイカットする工程によって作成した。接着剤マトリックス内薬物は、バックフィルムと剥離ライナーとの間に挟んだ。乾燥接着剤マトリックスの組成物は、表2に記載した。接着剤マトリックス内の薬物濃度はその溶解度（3質量%）より高かったので、薬物は接着剤マトリックス内で過飽和していた。そこで、PIB接着剤マトリックスは、溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基の両方を含有していた。本実施例では、未溶解オキシブチニン塩基は、PIBマトリックス内に結晶形で存在した。パッチは、接着剤マトリックス内結晶性薬物パッチであった。実施例8では、オキシブチニン塩基結晶は、オキシブチニン塩基が低溶解度を有するヘプタンを含有する混合物中では完全には溶解しなかった。このため、混合物は溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基結晶の両方を含有していたので、す

10

20

30

40

50

なわち混合物はオキシブチニン塩基の飽和溶液である。結晶化種を構成した未溶解オキシブチニン塩基結晶は、溶媒が除去された後に溶解したオキシブチニン塩基の迅速な再結晶化を促進した。乾燥温度（500）はオキシブチニン塩基結晶の融点より低かったため、混合物から持ち越された結晶および乾燥プロセス中に形成された結晶は融解しなかった。

【0113】

[実施例11および12]

溶媒法を用いたPIB接着剤マトリックス内結晶性薬物の調製

実施例11および12の接着剤マトリックスは、実施例10と同様に調製した。実施例11および12のマトリックスの組成物は、表2に記載した。

10

【0114】

[実施例13]

加熱による接着剤マトリックス内の溶解薬物の結晶化

本実施例のラミネートは、実施例10のラミネートと同様に調製した。接着剤を剥離ライナーのMedirelease（登録商標）2249上にコーティングした後、未溶解オキシブチニン塩基結晶を含有する接着剤マトリックスを5分間にわたり室温で、および12分間にわたり85で乾燥させた。平滑なバックグフィルムであるMediflex（登録商標）1200のポリエステル側を接着剤へ積層させた。このラミネートは最初は透明で結晶を含有していなかったが、それを調製して1カ月後には密な結晶が形成された。これは、薬物が湿性接着剤混合物中に完全に溶解していない場合は、薬物の融点より高い温度で加熱する工程は、接着剤マトリックス内の微細粒子として薬物分子を均一には分散させない、または安定性の接着剤マトリックス内非晶質薬物を形成しないことを示した。

20

【0115】

[実施例14]

溶媒法を用いたポリイソブテン接着剤マトリックス内非晶質薬物の調製

本実施例では、119.02gのポリイソブテン（ヘプタン中に溶解させた25%のポリイソブテン、平均分子量（「MW」）が1,200,000の高分子量ポリイソブテン対平均MWが350,000の低分子量ポリイソブテンの比率は55/45である）、および34.77gのポリブテン、6.00gの1,3-ブテングリコールおよび4.00gのジプロピレングリコールを瓶に加えた。7.50gのコロイド状二酸化ケイ素を攪拌下に加えた。17.50gの微粉化オキシブチニン塩基および96.59gの酢酸エチルおよび追加の27.12gのヘプタンを加えた。混合物を混合し、閉じ込められた空気を除去するために瓶を一晩回転させた後、分散したCSDを含有するが未溶解オキシブチニン塩基結晶を含有しない液体混合物が得られた。この混合物をシリコンコーティングしたMedirelease（登録商標）2249剥離ライナーへコーティングし、室温で4分間、および50で90分間乾燥させた、または室温で4分間、85で15分間、および400で4分間乾燥させた。ポリエステルバックグフィルム（Mediflex（登録商標）1200、平滑なポリエステル側）を乾燥接着剤へ積層させた。ラミネートはそれが作成された後には透明でオキシブチニン結晶を含有しておらず、透明でオキシブチニン結晶を含有していないままであった。混合物は溶媒を除去した後に再結晶化を播種する未溶解オキシブチニン塩基結晶を全く含有していなかったため、およびバックグフィルムの接着剤接触側（平滑なポリエステル側）および剥離ライナーの接着剤接触側（平滑なシリコンコーティング側）は非結晶促進性であったため、入手したラミネートはオキシブチニン塩基結晶を含有していなかった。接着剤マトリックス内の薬物濃度はその溶解度（3質量%）より高かったため、薬物は接着剤マトリックス内で過飽和していた。そこで、PIB接着剤マトリックスは、溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基の両方を含有していた。本実施例では、未溶解オキシブチニン塩基は、PIBマトリックス内に非晶質形で存在した。ラミネートは、接着剤マトリックス内非晶質薬物ラミネートであった。顕微鏡観察は、接着剤マトリックス内に結晶が存在しなかったこ

30

40

50

とを示している。

【 0 1 1 6 】

実施例 1 5 ~ 1 7 は、実施例 1 4 と同様に調製した。これらの実施例では、ラミネートは接着剤マトリックス内非晶質薬物である。

【 0 1 1 7 】

[実施例 1 6]

ホットメルト押出し法を用いた P I B 接着剤内非晶質薬物の調製

本実施例では、接着剤マトリックスは、ホットメルト押出し法を用いて調製した。押出し温度は、P I B、ポリブテンおよびオキシブチニン塩基の両方が溶融した 1 , 1 0 0 であった。C S D およびグリコールは、接着剤内に分散した。全オキシブチニン塩基は、押出し温度で分子レベルで接着剤マトリックス内に溶解もしくは分散した。マトリックスの薄層フィルムは、平滑な剥離ライナーへ押出し、平滑な剥離ライナーを用いて積層させた。

10

【 0 1 1 8 】

実施例 1 6 において入手したラミネートは透明でオキシブチニン塩基結晶を含有しておらず、透明でオキシブチニン塩基結晶を含有しないままであった。接着剤マトリックス内の薬物濃度はその溶解度 (3 質量 %) より高かったため、薬物は接着剤マトリックス内で過飽和していた。そこで、P I B 接着剤マトリックスは、溶解したオキシブチニン塩基および未溶解オキシブチニン塩基の両方を含有していた。本実施例では、未溶解オキシブチニン塩基は、P I B マトリックス内に分散した非晶質形で存在した。ラミネートは、接着剤マトリックス内非晶質薬物ラミネートであった。顕微鏡観察は、接着剤マトリックス内に結晶が存在しなかったことを示している。

20

【 0 1 1 9 】

インビトロ流束データ

インビトロ流束試験は、3 2 のインキュベータ内で F r a n z 細胞およびヒト死体表皮を用いて実施した。オキシブチニン塩基は 9 6 時間までの幾つかの相違する時点に受容体相内へ皮膚を通して透過した。分析は、H P L C によって実施した。各試験は、相違する皮膚ドナーおよび 1 ドナーにつき 4 回の繰り返しから構成した。

【 0 1 2 0 】

ヒト死体表皮を通しての 9 6 時間の累積流束の結果は表 3 に示した。接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基の流束は、接着剤マトリックス内結晶性オキシブチニン塩基の流束より約 2 5 0 % ~ 約 6 0 0 % 高い。

30

【表 3】

96時間での累積皮膚(ヒト死体表皮)流束

	薬物形	開始時点累積皮膚流束 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	40°Cでの3カ月後 累積皮膚流束 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
実施例 18	ポリシロキサン接着剤中結晶性薬物、実施例 1 と同一	78 ¹	-
実施例 19	ポリシロキサン接着剤中非晶質薬物、実施例 4 と同一	210 ¹	-
実施例 20	ポリシロキサン接着剤中非晶質薬物、実施例 5 と同一	213 ²	218 ¹
実施例 21	ポリシロキサン接着剤中非晶質薬物、実施例 6 と同一	203 ¹	-
実施例 22	ポリシロキサン接着剤中非晶質薬物、実施例 7 と同一	212 ³	219 ¹
実施例 23	PIB 接着剤中結晶性薬物、実施例 10 と同一	61 ¹	-
実施例 24	PIB 接着剤中結晶性薬物、実施例 11 と同一	57 ¹	-
実施例 25	PIB 接着剤中結晶性薬物、実施例 12 と同一	35 ¹	-
実施例 26	PIB 接着剤中非晶質薬物、実施例 14 と同一	199 ¹	-
実施例 27	PIB 接着剤中非晶質薬物、実施例 16 と同一	179 ¹	198 ¹
実施例 28	PIB/鉱油接着剤中非晶質薬物、実施例 17 と同一	246 ¹	-

10

20

【表 4】

Gurley 4340自動デンソメーターによる平滑さ

バックングフィルム	内側		外側	
	平滑さ(標準 Gurley 秒)	化学	平滑さ(標準 Gurley 秒)	化学
Mediflex (登録 商標) 1000	13360	LLDPE/LDPE	13397	LLDPE/LDPE
3M Cotran (商 標) 9722	21620	ポリオレフィン	12555	ポリオレフィン
Mediflex (登録 商標) 1201	7240	PET	17871	PE/9% EVA
Mediflex (登録 商標) 1200	20719	PET	14245	PE/9% EVA
Dow Chemical BLF 2050	16783	EVA/オレフィン	17620	EVA/オレフィン

30

40

【0121】

表 4 は、Gurley 4340 デンソメーターを用いて測定したバックングフィルム

50

表面平滑性のデータを含む。表４は、様々なバックリングフィルム表面の相違する化学組成をさらに示している。本発明の発明者らは、シリコーン接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基は、マトリックスがより平滑なMediflex（登録商標）1200ポリエステル側とScotchpak（商標）1022との間に挟まれている場合は結晶化しないことを見いだした。しかし、同一の接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基が、より表面の粗いMediflex（登録商標）1000ポリオレフィン/EVAコポリマー側とScotchpak（商標）1022との間に挟まれている場合は、結晶が形成された。

【表 5 A】

接着剤マトリックス中非晶質オキシブチニン塩基の結晶化にバックリングフィルム表面が及ぼす作用

実施例	以下と同一の 接着剤マトリッ クス組成物	バックリングフィルム	剥離ライナー	ラミネート中 のバックリン グとライナー 間の接着剤 中非晶質オ キシブチニ ン塩基
実施例 29	実施例 4	Mediflex (登録商標) 1200、光沢のあるポリエステル側、平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	結晶を含んでいない
実施例 30	実施例 5	Mediflex (登録商標) 1200、光沢のあるポリエステル側、平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	結晶を含んでいない
実施例 31	実施例 6	Mediflex (登録商標) 1200、光沢のあるポリエステル側、平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	結晶を含んでいない
実施例 32	実施例 7	Mediflex (登録商標) 1200、光沢のあるポリエステル側、平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	結晶を含んでいない
実施例 33	実施例 5	Dupont ポリエステル S 型、平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	結晶を含んでいない
実施例 34	実施例 7	Dupont ポリエステル S 型、平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	結晶を含んでいない
実施例 35	実施例 5	Mediflex (登録商標) 1200、つや消しの EVA 側、粗い	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	約 1 週間で結晶が形成された
実施例 36	実施例 7	Mediflex (登録商標) 1200、つや消しの EVA 側、粗い	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	約 1 週間で結晶が形成された
実施例 37	実施例 7	Mediflex (登録商標) 1000、光沢のあるポリエチレン側、他方のつや消し側より平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	約 2 週間で結晶が形成された
実施例 38	実施例 7	Mediflex (登録商標) 1000、つや消しのポリエチレン側、他方の側より粗い	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	約 2 週間で結晶が形成された
実施例 39	実施例 8	Cotran (商標) 9722、Mediflex(登録商標) 1200 ポリエステル側と同様に平滑	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側、平滑	約 2 週間で結晶が形成された
実施例 40	実施例 8	Mediflex (登録商標) 1201、Mediflex (登録商標) 1200 より粗い	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側	結晶を含んでいない

10

20

30

40

【表 5 B】

実施例 41	実施例 8	Mediflex (登録商標) 1200、手で重度にしわを寄せた	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側	結晶を含んでいない
実施例 42	実施例 7	Dow BLF 2050	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側	結晶を含んでいない
実施例 43	実施例 8	Dow Corning 製シリコーン膜 7-4107	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側	結晶を含んでいない
実施例 44	実施例 8	Mediflex(登録商標)1000 上の Dow Corning 製シリコーンコーティング	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側	結晶を含んでいない
実施例 45	実施例 8	Mediflex(登録商標)1000 上のシリコーン 7-4302/CSD プラセボ層	Scotchpak(商標)1022 フルオロポリマー側	結晶を含んでいない
実施例 46	実施例 14	Mediflex(登録商標)1200 ポリエステル側	Medirelease (登録商標)2249	結晶を含んでいない
実施例 47	実施例 16	Mediflex(登録商標)1000	Medirelease (登録商標)2249	約 2 週間で結晶が形成された

10

20

【0122】

表 5 は、ライナーもしくはフィルムの表面化学組成が結晶化に影響を及ぼすことを示しているデータを含む。ポリエステルバックフィルム (Mediflex (登録商標) 1200 および Mediflex (登録商標) 1201) がいかに粗くても、ポリエステルバックフィルムと Scotchpak (商標) 1022 剥離ライナーとの間に挟まれた接着剤マトリックス内非晶質薬物上では結晶化は発生しなかった。しかしポリオレフィンフィルムもしくはポリエチレンバックフィルム (Mediflex (登録商標) 1000 および 3M Cotran (商標) 9722) がいかに平滑であっても、ポリオレフィンバックフィルムと Scotchpak (商標) 1022 剥離ライナーとの間に挟まれた接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基では結晶が形成された。したがって、試験の結果は、ポリエステルバックフィルムはオキシブチニン塩基の結晶化を開始させるために適正な核もしくは種粒子を有していないことを示している。しかしポリオレフィンおよびオレフィン/低レベル EVA コポリマーバックフィルムは、オキシブチニンの結晶化を開始させるために適正な核を有している。

30

【0123】

さらに、シリコーン接着剤マトリックス内の同一非晶質オキシブチニン塩基が、フルオロポリマーコーティング剥離ライナー (例えば、Scotchpak (商標) 1022) および非ポリオレフィンバックフィルム (例えば、DuPont 社製ポリエステル S タイプフィルム)、シリコーンコーティングされたポリオレフィンバックフィルム、または Bio-PSA 7-4302/コロイド状二酸化ケイ素プラセボ層の間に積層された場合は、結晶化は発生しなかった。

40

【0124】

同様に、PIB 接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基が、シリコン剥離ライナーとポリオレフィンバックフィルム、例えば Mediflex (登録商標) 1000 と Mediflex 1200 のオレフィン/EVA 側との間に積層された場合は、オキシブチニン塩基の結晶化が発生した。しかし、同一の PIB 接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基が、シリコーンコーティング剥離ライナーとポリエステルバックフィルム、例えば Mediflex (登録商標) 1200 のポリエステル側との間に積層された場合は、結晶化は発生しなかった。

【表 6 A】

ダイカットパッチを熱硬化させる工程がポリシロキサンマトリックス中オキシブチニン塩基の非晶質形の安定性に及ぼす作用(全パッチがバックینگMediflex(登録商標)1200の平滑なポリエステル側とScotchpak(登録商標)1022剥離ライナーを使用した)。

実施例 の番号	マトリックス組 成が同一の 実施例	剥離ライナー のサイズ	15 分間 にわたり 85℃で 熱硬化 させる工 程	20℃また は 40℃で 1 カ月 ¹	20℃または 40℃で 3 カ月 ²	10 サイクル の凍結およ び融解後の 安定性
実施例 48	実施例 5	接着剤マトリックス層と同一サイズ。引きはがし用剥離ライナーなし、後部の切れ目なし	いいえ	パッチの辺縁上で結晶が観察された	1 カ月よりも多くの結晶が観察された	パッチの辺縁上で結晶が形成された
実施例 49	実施例 5	接着剤マトリックス層と同一サイズ。引きはがし用剥離ライナーなし、後部の切れ目なし	はい	結晶は観察されなかった	新しく開封したパウチからのパッチでは結晶は観察されなかった。しかし以前の数カ月間に開封されたパッチからは一部の結晶が観察された	結晶は観察されなかった。
実施例 50	実施例 5	ライナーを引きはがし、サイズの大きなライナーと取り替えた	いいえ	パッチの辺縁上およびランダムに中心上での両方で結晶が形成された	-	パッチの辺縁上およびランダムに中心上での両方で結晶が形成された
実施例 51	実施例 5	ライナーを引きはがし、後部に切れ目のある、または切れ目のないサイズの大きなライナーと取り替えた	はい	結晶は観察されなかった	結晶は観察されなかった	結晶は観察されなかった

10

20

30

40

【表 6 B】

実施例 の番号	マトリックス組 成が同一の 実施例	剥離ライナー のサイズ	15 分間 にわたり 85℃で 熱硬化 させる工 程	20℃また は 40℃で 1 カ月 ¹	20℃または 40℃で 3 カ月 ²	10 サイクル の凍結およ び融解後の 安定性
実施例 52	実施例 7	接着剤マトリッ クス層と同一 サイズ。引き はがし用剥離 ライナーなし、 後部の切れ目 なし	いいえ	パッチの 辺縁上で 結晶が観 察された	1 カ月よりも多 くの結晶が観 察された	パッチの辺 縁上で結晶 が観察され た
実施例 53	実施例 7	接着剤マトリッ クス層と同一 サイズ。引き はがし用剥離 ライナーなし、 後部の切れ目 なし	はい	結晶は観 察されな かった	新しく開封し たパウチから のパッチでは 結晶は観察さ れなかった。し かし以前の 数カ月間に開 封されたパッ チからは一部 の結晶が観 察された	結晶は観察 されなかった
実施例 54	実施例 7	ライナーを引き はがし、サイズ の大きなライ ナーと取り替 えた	いいえ	パッチの 辺縁上お よびラン ダムに中 心上での 両方で結 晶が形成 された	-	パッチの辺 縁上および 中心上の両 方で結晶が 観察された
実施例 55	実施例 7	ライナーを引き はがし、後部 に切れ目のあ る、または切 れ目のないサ イズの大きな ライナーと取り 替えた	はい	結晶は観 察されな かった	結晶は観察さ れなかった	結晶は観察 されなかった

¹ パッチをダイカットし、パウチに入れ、22℃および40℃で保管して1カ月後。² パッチをダイカットし、パウチに入れ、22℃および40℃で保管して3カ月後。

【0125】

表 6 および 7 に示したように、ダイカットする工程が接着剤マトリックス内のオキシブチニン塩基の非晶質形を不安定化させることが見いだされた。そこで、結晶化はパッチの辺縁で発生し、中心に向かって進行した。層間剥離（剥離ライナーを引きはがし、それを同一剥離ライナーと、または新しい剥離ライナーと交換する）が接着剤マトリックス内のオキシブチニン塩基の非晶質形を不安定化させることもまた見いだされた。そこで、3 週間を過ぎるとパッチの約 5 % の面積に結晶が形成された。さらに、層間剥離したパッチ内で結晶が無作為に形成された。結晶の量および結晶化の速度は、剥離力に依存した。

【 0 1 2 6 】

後部の切れ目を伴う、もしくは伴わない、および層間剥離を伴う、もしくは伴わないダイカットパッチを熱硬化させる工程は、接着剤マトリックス内のオキシブチニン塩基の非晶質形を再安定化させ、非晶質薬物が結晶化するのを防止することもまた見いだされている。

【 0 1 2 7 】

表 6 および 7 では、熱硬化させたパッチの安定性を、熱硬化させなかったサイズの大きな剥離ライナーを備えるパッチの安定性と比較した。15 分間にわたるオキシブチニン塩基の融点を超える温度（約 56 ）での熱硬化させる工程は、接着剤マトリックス内のオキシブチニン塩基の非晶質形を再安定化させることが見いだされた。そこで、熱硬化させたパッチが、ポリシロキサンをベースとする接着剤マトリックスについて室温または 40 で 3 カ月間にわたり老化させた後でさえ、結晶成長は観察されなかった。

10

【 0 1 2 8 】

剥離ライナーが接着剤層と同一サイズである熱硬化させたパッチの安定性を比較した場合は、顕微鏡観察のためには、時点の各々（1、2、3、6、8 カ月後）にパウチから新しく取り出したパッチについて結晶は全く観察されなかったことが見いだされた。しかし、より早期の時点にパウチから取り出されたパッチ上では結晶が観察されたが、これは接着剤辺縁がパウチと接触しており、パウチからパッチを取り出すプロセスが接着剤の辺縁を損傷させたためであった。そこで、接着剤の辺縁の損傷が結晶化を開始させた。しかし、接着剤層と接触しているサイズの大きな剥離ライナーの使用は、接着剤の辺縁がパウチと接触することを防止した。さらに、サイズの大きな剥離ライナーが熱硬化させる工程と組み合わせて使用された場合は、取り扱いプロセス中の結晶化は防止された。さらに、熱硬化させたパッチの結晶形成は 10 サイクルの凍結および融解後には発生しなかった。これらの結果は、ダイカットしていないラミネートの接着剤マトリックス内オキシブチニン塩基の非晶質形は十分な期間にわたって安定性であることを示している。これらの結果は、後部の切れ目を伴う、もしくは伴わない、および層間剥離を伴う、もしくは伴わない熱硬化させたダイカットパッチにおける接着剤マトリックス内オキシブチニン塩基の非晶質形が、十分な期間にわたって安定性であることも示している。

20

【表 7】

ダイカットパッチを熱硬化させる工程がPIBマトリックス(バックینگMediflex(登録商標)1200および剥離ライナーMedirelease(登録商標)2249)中の非晶質形のオキシブチニン塩基の安定性に及ぼす作用

	マトリックスの組成	剥離ライナーのサイズ	15 分間にわたり 85℃で熱硬化させる工程	20℃または 40℃で 1 カ月 ¹	20℃ または 40℃で 3 カ月 ²	4 サイクルの凍結および融解後の安定性
実施例 56	実施例 12	接着剤マトリックス層と同一サイズ。引きはがし用剥離ライナーなし	いいえ	パッチの辺縁上で結晶が観察された	より多くの結晶が観察された	結晶が観察された
実施例 57	実施例 12	元のライナーをサイズの大きなライナーと取り替えた	はい	結晶は観察されなかった	結晶は観察されなかった	結晶は観察されなかった
実施例 58	実施例 14	接着剤マトリックス層と同一サイズ。引きはがし用剥離ライナーなし	いいえ	パッチの辺縁上で結晶が観察された	より多くの結晶が観察された	結晶が観察された

10

20

【0129】

偏光顕微鏡分析は、Olympus BX51を用いて実施した。示差走査熱量測定法(「DSC」)および変調DSCはTAQ-1000DSC機器を用いて実施し、接着剤マトリックス内非晶質オキシブチニン塩基を特性付けるため、および結晶がラミネートおよびパッチ中に存在するかどうかを決定するために使用した。

30

【0130】

結晶性オキシブチニン塩基粉末のDSCは、約56で明確な吸熱融点ピークを示し、-90～80ではガラス転移温度を示さなかった。第1回ランから入手したDSCパン中での熔融液を迅速に-90へ冷却し、次にその温度を約-90から約80へ上昇させた。この熔融液は、約-20でガラス転移温度を示したが、吸熱融点ピークは示さなかった。これはこの熔融液が非晶質形にあることを示していた。シリコーン接着剤内の結晶性オキシブチニン塩基のDSCは、吸熱融点ピークおよび一部の溶解したオキシブチニン塩基を含有するシリコーン接着剤の T_g であると考えられる約-120の T_g を示した。シリコーン接着剤内非晶質オキシブチニン塩基のDSCは、溶解したオキシブチニン塩基を含有するシリコーン接着剤の T_g であると考えられる約-120の T_g 、および分散した非晶質オキシブチニン塩基の T_g であると考えられる約-20の T_g を示した。熱硬化させなかったパッチについては、結晶はパッチの辺縁上で視覚的に、および顕微鏡検査により観察された。部分的に結晶化したパッチのDSCは、2つのガラス転移温度(各々-120および-20)および吸熱融点ピークを示した。これは、部分的に結晶化したパッチ中の結晶性オキシブチニン塩基および非晶質オキシブチニン塩基の両方の存在と一致している。

40

【0131】

[実施例59]

活性物質としてスコポラミンを含む経皮送達デバイス

23.83gの酢酸エチルを4gのスコポラミン遊離塩基へ加えた。スコポラミン結晶が完全に溶解するまでこの溶液を攪拌した。この溶液に、ヘプタン中の92.31gのP

50

I B 溶液 (2 5 % ポリマー固体) を加えた。一様な溶液を生成するために、3 分間にわたり高速でプロペラを用いてこの混合物を混合した。しかし、溶液を 1 時間にわたり回転させた後に、多数の結晶が形成された。そこで、スコポラミン結晶を完全に溶解させて一様な溶液を形成するために、2 7 . 1 1 g のより多くの酢酸エチルを加えた。この溶液は、閉じ込められた空気を除去するために一晚回転させた後に透明なままであった。粘性溶液を剥離ライナーである M e d i r e l e a s e (登録商標) 2 2 4 9 ヘコーティングし、溶媒を除去するためにオープン中で乾燥させ、バックングフィルムである M e d i f l e x (登録商標) 1 2 0 0 ポリエステル側へ積層させた。結晶を含まないラミネートが形成された。

【 0 1 3 2 】

[実施例 6 0]

活性物質としてナルトレキソンを含む経皮送達デバイス

3 . 1 5 g のナルトレキソンおよび 0 . 6 3 g のコロイド状二酸化ケイ素を含有する瓶に 2 4 . 5 g のエタノールを加えた。この混合物を混合し、茶色がかった濁った溶液を形成するために超音波処理器内で 4 4 ℃ へ加熱した。ナルトレキソン結晶の全部が溶解したが、コロイド状二酸化ケイ素は分散した。濁った溶液を約 3 0 ℃ へ冷却した後、3 8 . 1 6 g の D u r o - T a k 8 7 - 2 9 7 9 (4 5 . 1 2 % のポリマー固体) を加えた。一様な濁った溶液を生じさせるために、3 分間にわたり高速でプロペラを用いてこの混合物を混合した。再びナルトレキシソンの全部が溶解したが、コロイド状二酸化ケイ素は分散した。閉じ込められた空気を除去するために一晚回転させた後、この溶液を剥離ライナーの M e d i f l e x (登録商標) 2 2 4 9 ヘコーティングし、オープン中で乾燥させた。剥離ライナー上の接着剤側は、バックングフィルムである M e d i f l e x (登録商標) 1 2 0 0 ヘ積層させた。結果として生じたラミネートは、ナルトレキソン結晶を含有していなかった。

【 0 1 3 3 】

[実施例 6 1]

活性物質としてナルトレキソンを含む経皮送達デバイス

ガラス瓶中の 3 . 5 5 g のナルトレキソンおよび 0 . 7 1 g のコロイド状二酸化ケイ素に 8 . 3 3 g のエタノールを加えた。この混合物を水浴超音波処理器内で混合し、約 5 0 ℃ へ加熱した。濁った溶液が形成された後 (同様に、ナルトレキソン結晶の全部が溶解し、コロイド状二酸化ケイ素が分散した) 、溶液を約 3 0 ℃ へ冷却した。3 4 g の B i o - P S A 7 - 4 3 0 2 を加えた。一様な溶液を生じさせるためにこの混合物を 2 分間にわたり高速でプロペラを用いて混合した (コロイド状二酸化ケイ素だけが分散し、その他全部の成分は溶解された) 。閉じ込められた空気を除去するために溶液を一晚回転させた後、この溶液を剥離ライナーである S c o t c h p a k (登録商標) 1 0 2 2 ヘコーティングし、オープン中で乾燥させた。バックングフィルムである M e d i f l e x (登録商標) は、接着剤側へ積層させた。形成されたラミネートは、ナルトレキソン結晶を含有していなかった。

【 0 1 3 4 】

本明細書では特定の実施形態を参照しながら本発明について記載してきたが、これらの実施形態は本発明の原理および用途の一例に過ぎないことを理解されたい。このため、例示的实施形態には多数の修飾を加えることができること、および添付の特許請求の範囲によって規定された本発明の精神および範囲から逸脱せずに、他の配列を考案できることを理解されたい。

10

20

30

40

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/003221

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/70		
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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 60 550 C1 (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]) 18 April 2002 (2002-04-18) paragraph [0007] - paragraph [0016] paragraph [0030] - paragraph [0034] examples claims	1-54, 83-118
X	US 2001/031787 A1 (HSU TSUNG-MIN [US] ET AL) 18 October 2001 (2001-10-18) paragraph [0025] paragraph [0073] - paragraph [0084] example claims	1-54, 83-118
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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 "G" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 April 2009		Date of mailing of the international search report 15/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Epskamp, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2008/003221

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99/32153 A (ALZA CORP [US]) 1 July 1999 (1999-07-01) page 7, line 29 - page 9, line 7 page 19, line 15 - line 23 example 4 claims	1-54, 83-118
X	WO 96/33678 A (THERATECH INC [US]) 31 October 1996 (1996-10-31) page 5, line 39 - page 7, line 15 page 10, line 32 - page 11, line 34 examples 1,2 claims	1-54, 83-118
A	US 2005/175678 A1 (BREITENBACH ARMIN [DE]) 11 August 2005 (2005-08-11) paragraph [0001] - paragraph [0002] paragraph [0014] paragraph [0022] - paragraph [0033] examples claims	1-54, 83-118
A	INOUE ET AL: "Enhancement of skin permeation of ketotifen by supersaturation generated by amorphous form of the drug" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 108, no. 2-3, 28 November 2005 (2005-11-28), pages 306-318, XP005163073 ISSN: 0168-3659 abstract paragraph [02.1] paragraph [02.6] paragraph [03.2] - paragraph [03.4]; table 1 paragraph [03.7]; figure 7 paragraph [0004]	1-54, 83-118

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/003221**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-27 (partially), 28-54, 83-118 (part.)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2008 /003221

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-27 (partially), 28-54, 83-118 (part.)

A transdermal delivery device comprising: a) a backing layer, b) an adhesive matrix layer comprising a supersaturated concentration of oxybutynin substantially in amorphous form within said adhesive matrix, and c) a release liner.

2. claims: 1-27, 55, 57-118 (all part.)

A transdermal delivery device comprising: a) a backing layer, b) an adhesive matrix layer comprising a supersaturated concentration of piroxicam substantially in amorphous form within said adhesive matrix, and c) a release liner.

3. claims: 1-27, 55, 57-118 (all part.)

A transdermal delivery device comprising: a) a backing layer, b) an adhesive matrix layer comprising a supersaturated concentration of fentanyl substantially in amorphous form within said adhesive matrix, and c) a release liner.

4. claims: 1-27, 55, 57-118 (all part.)

A transdermal delivery device comprising: a) a backing layer, b) an adhesive matrix layer comprising a supersaturated concentration of naltrexone substantially in amorphous form within said adhesive matrix, and c) a release liner.

5. claims: 1-27, 55, 57-118 (all part.)

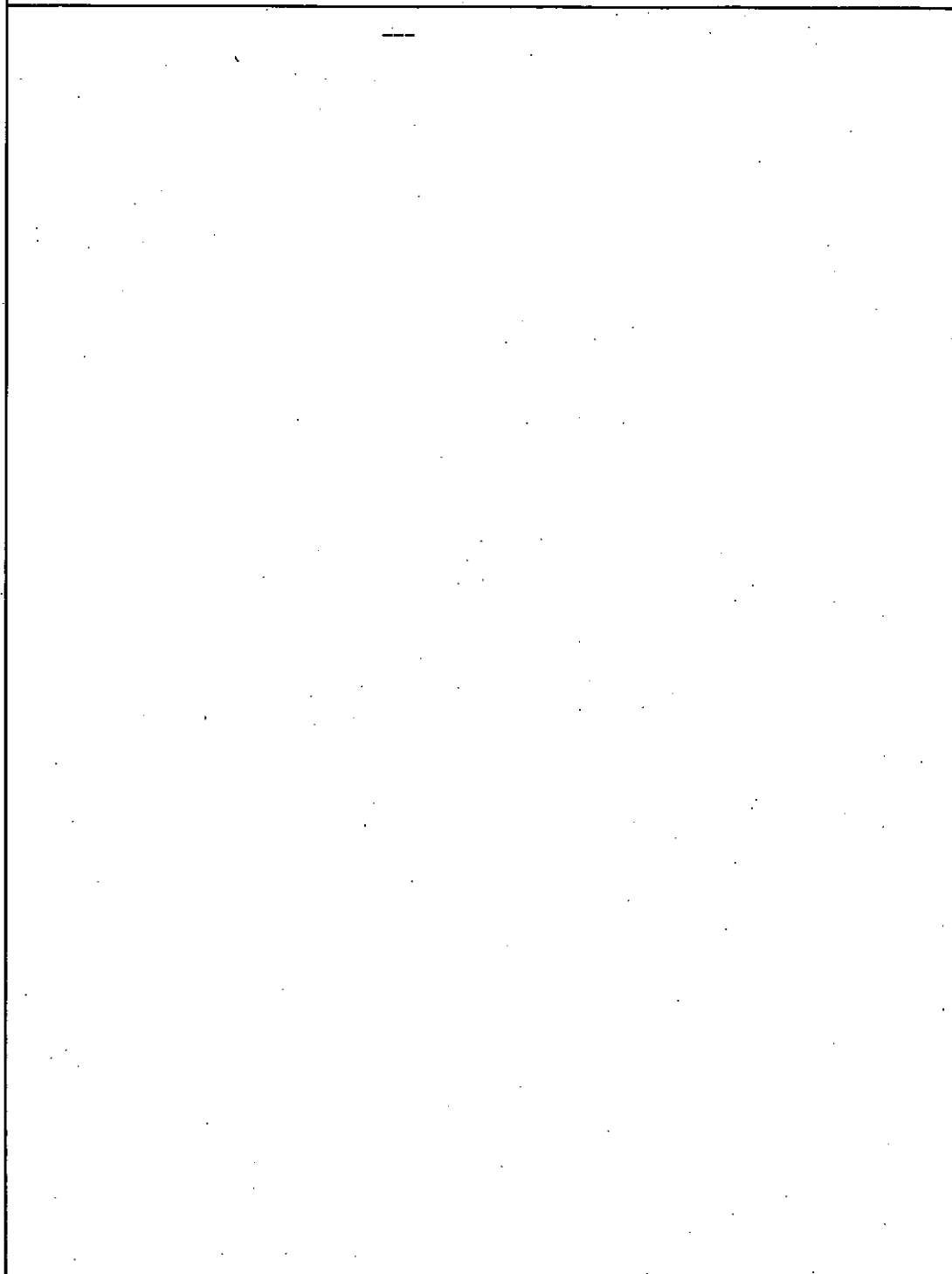
A transdermal delivery device comprising: a) a backing layer, b) an adhesive matrix layer comprising a supersaturated concentration of scopolamine substantially in amorphous form within said adhesive matrix, and c) a release liner.

6. claims: 1-27 (part), 55 (part.), 56, 57-118 (part.)

A transdermal delivery device comprising: a) a backing layer, b) an adhesive matrix layer comprising a supersaturated concentration of a steroid substantially in amorphous form within said adhesive matrix, and c) a release liner.

International Application No. PCT/US2008 /003221

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/003221

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10060550	C1	18-04-2002	AU 3452502 A	18-06-2002
			WO 0245699 A2	13-06-2002
			EP 1347749 A2	01-10-2003
			JP 2004514738 T	20-05-2004
			US 2004057985 A1	25-03-2004
US 2001031787	A1	18-10-2001	US 6565879 B1	20-05-2003
			US 2001036483 A1	01-11-2001
			US 2001038861 A1	08-11-2001
			US 2001033870 A1	25-10-2001
			US 2001051166 A1	13-12-2001
WO 9932153	A	01-07-1999	AU 1728099 A	12-07-1999
WO 9633678	A	31-10-1996	AR 001721 A1	26-11-1997
			AT 205694 T	15-10-2001
			AU 696777 B2	17-09-1998
			AU 5446796 A	18-11-1996
			CA 2217888 A1	31-10-1996
			CN 1182358 A	20-05-1998
			CN 1507918 A	30-06-2004
			CN 1714867 A	04-01-2006
			DE 69615399 D1	25-10-2001
			DE 69615399 T2	30-01-2003
			DE 122005000013 I1	23-06-2005
			DK 871420 T3	21-01-2002
			EP 0871420 A1	21-10-1998
			ES 2163012 T3	16-01-2002
			HK 1084320 A1	04-07-2008
			JP 3228341 B2	12-11-2001
			JP 10507199 T	14-07-1998
			JP 2001039865 A	13-02-2001
			KR 100275593 B1	15-12-2000
			NL 300200 I1	01-09-2005
			NZ 306249 A	27-03-2000
			PT 871420 E	28-03-2002
			US 5601839 A	11-02-1997
			US 5834010 A	10-11-1998
			ZA 9603229 A	28-01-1997
US 2005175678	A1	11-08-2005	AT 363274 T	15-06-2007
			AU 2003294007 A1	22-07-2004
			BR 0311637 A	22-02-2005
			CA 2485656 A1	15-07-2004
			CN 1731995 A	08-02-2006
			DE 10261696 A1	15-07-2004
			DK 1490052 T3	01-10-2007
			WO 2004058247 A1	15-07-2004
			EP 1490052 A1	29-12-2004
			ES 2285234 T3	16-11-2007
			JP 2006513195 T	20-04-2006
			KR 20050086373 A	30-08-2005
			MX PA04012151 A	19-04-2005
			PT 1490052 E	04-09-2007
			RU 2340339 C2	10-12-2008
			ZA 200408523 A	06-07-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100118407

弁理士 吉田 尚美

(74)代理人 100125380

弁理士 中村 綾子

(74)代理人 100125036

弁理士 深川 英里

(74)代理人 100142996

弁理士 森本 聡二

(74)代理人 100154298

弁理士 角田 恭子

(74)代理人 100156443

弁理士 松崎 隆

(74)代理人 100162330

弁理士 広瀬 幹規

(72)発明者 タン, ジャンシェン

アメリカ合衆国ヴァーモント州05403, サウス・バーリントン, キャボット・コート 12

(72)発明者 ディヴァリッチ, ジョゼフ・エム

アメリカ合衆国ヴァーモント州05452, エセックス・ジャンクション, ジョゼフ・レイン 25

(72)発明者 ミラー, ケネス・ジェイ, ザ・セカンド

アメリカ合衆国ヴァーモント州05478, セント・アルバンズ, クォリー・コート 17

(72)発明者 ベステ, ラッセル・ディー

アメリカ合衆国ヴァーモント州05401, バーリントン, オークリッジ・ドライヴ 40

Fターム(参考) 4C076 AA74 BB31 CC04 CC05 CC17 DD29 DD38 EE04 EE04A EE23

FF70