



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 31 785 T2** 2006.07.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 922 453 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 31 785.8**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 123 314.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **08.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.06.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **05.10.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

<b>34258297</b>	<b>12.12.1997</b>	<b>JP</b>
<b>30449898</b>	<b>26.10.1998</b>	<b>JP</b>

(73) Patentinhaber:

**Nitto Denko Corp., Ibaraki, Osaka, JP; Abbott Japan Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col., 50667 Köln**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Nakano, Yoshihisa, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP; Hori, Mitsuhiko, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP; Yamamoto, Keiji, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP; Otsuka, Saburo, Ibaraki-shi, Osaka 567-8680, JP**

(54) Bezeichnung: **Tulobuterol enthaltendes Präparat für perkutane Absorption**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Fachgebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein perkutan resorbierbares Präparat zur kontinuierlichen Verabreichung von Tulobuterol über die Haut in den Körper nach Applikation desselben auf die Hautoberfläche. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein perkutan resorbierbares Präparat mit überlegener Haftung auf der Haut und überlegener Eigenschaft bezüglich der anfänglichen Resorption von Tulobuterol, das in der Lage ist, nach der Applikation des Präparats auf die Hautoberfläche eine effektive Konzentration von Tulobuterol in Blut aufrechtzuerhalten.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Tulobuterol hat eine gefäßerweiternde Wirkung, indem es selektiv den  $\beta_2$ -Rezeptor des Sympathikus stimuliert. Daher wird es in einem Versuch, die Dyspnoe bei Patienten mit Atemwegsstriktur zu reduzieren, verbreitet zur Behandlung von chronischer Bronchitis, Bronchialasthma und dergleichen verwendet.

**[0003]** Tulobuterol wird dem Körper im Allgemeinen oral verabreicht, wobei man zum Beispiel Tabletten und dergleichen verwendet. Dieses Verfahren ist jedoch mit den Problemen verbunden, dass es Schwierigkeiten bei der Verabreichung an Säuglinge und dergleichen gibt, dass Nebenwirkungen auftreten, die durch einen steilen Anstieg der Blutkonzentration des Wirkstoffs verursacht werden, eine kurze Wirkungsdauer des Wirkstoffs und dergleichen. Um diese Probleme zu lösen, wurden perkutan resorbierbare Präparate entwickelt, die verschiedene Wirkstoffe enthalten, um den Wirkstoff durch die Hautoberfläche in den Körper zu verabreichen. Präparate für die perkutane Resorption von Tulobuterol werden vorgeschlagen in der Japanischen Offenlegungsschrift JP-A-5-194202 (LTS Lohmann Therapie Systeme), der Japanischen Offenlegungsschrift JP-A-5-238953 (Zambon Group S.p.A.), der Japanischen Offenlegungsschrift JP-A-7-285854 (Nitto Denko Corporation) und der Japanischen geprüften Patentschrift JP-A-7-25669 (Nitto Denko Corporation).

**[0004]** Diese Veröffentlichungen beziehen sich meistens auf ein Präparat, das Tulobuterol in einer Pflasterschicht in einer Konzentration von nicht weniger als der Löslichkeit des Wirkstoffs in einem Kleber enthält, wobei Tulobuterol in der Pflasterschicht partiell in kristallinem Zustand dispergiert ist. Im Allgemeinen geht man davon aus, dass eine höhere Konzentration eines in einer Pflasterschicht gelösten Wirkstoffs zu einer höheren perkutanen Resorptionsgeschwindigkeit des Wirkstoffs führt und dass ein höherer Gehalt des Wirkstoffs in der Pflasterschicht zu einer längeren Dauer der Wirkstofffreisetzung führt. Es ist jedoch im Allgemeinen schwierig, einen Wirkstoff in einem zur Bildung einer Pflasterschicht verwendeten Polymer in einer hohen Konzentration stabil in gelöstem Zustand zu halten. Um eine befriedigende perkutane Resorptionsgeschwindigkeit und nachhaltige Freisetzung des Wirkstoffs zu erhalten, ist der Wirkstoff daher in der Pflasterschicht in einer hohen Konzentration von nicht weniger als der Löslichkeit des Wirkstoffs in dem Kleber enthalten, und ein Teil des Wirkstoffs ist in der Pflasterschicht in kristallinem Zustand vorhanden, wie in den oben genannten Veröffentlichungen des Standes der Technik offenbart ist.

**[0005]** Ein Präparat, das feste Wirkstoffkristalle in der Pflasterschicht enthält, ist anfällig für ein Ausfallen der Wirkstoffkristalle auf der Oberfläche der Pflasterschicht, wo sie mit der Haut in Kontakt kommt, wodurch die Eigenschaft der Haftung auf der Haut beeinträchtigt wird. Da die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffmoleküls in dem Polymer erheblich geringer ist als in einer Flüssigkeit, fallen die Wirkstoffkristalle in der Pflasterschicht nicht schnell aus. Es wird erwartet, dass eine allmähliche Kristallisation des Wirkstoffs in der Pflasterschicht die Eigenschaft der Haftung des Präparats auf der Haut und die Eigenschaft der mit der Zeit erfolgenden Wirkstofffreisetzung beeinflusst. Wenn der Wirkstoff in einer Konzentration enthalten ist, die nicht kleiner ist als seine Löslichkeit in dem Kleber, kann es sein, dass das Präparat, das einen Teil des Wirkstoffs in der Pflasterschicht im kristallinen Zustand enthält, keine ausreichende Stabilität der Qualität des Präparats ergibt. Dies bedeutet für das Präparat eine hohe Schwelle, um eine überlegene perkutane Resorption, eine lange Wirkungsdauer und eine überlegene Haftung auf der Haut zu erreichen.

**[0006]** EP-A-0 677 290 offenbart eine Plastschicht, die 70% Acrylat, 12,5% Tulobuterol in Lösung und 2,5% Tulobuterol im kristallinen Zustand umfasst, d.h. kristallines Tulobuterol auf der Oberfläche der Pflasterschicht könnte die Klebeeigenschaften beeinträchtigen.

**[0007]** EP-A-0 439 180 betrifft ein perkutan resorbierbares Präparat mit einer Pflasterschicht, die einen Kleber auf Kautschukbasis umfasst, der Tulobuterol in einer Menge von mehr als 5 Gew.-% enthält. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann Tulobuterol vollständig gelöst sein. Es ist jedoch ungewiss, ob Tulobuterol in

der Pflasterschicht in einer Konzentration von mehr als 5 Gew.-% und in vollständig gelöstem Zustand vorhanden ist.

#### Kurzbeschreibung der Erfindung

**[0008]** Im Hinblick auf das Vorstehende stellt die vorliegende Erfindung nun ein perkutan resorbierbares Präparat bereit, das Tulobuterol enthält, welches in einer Pflasterschicht in einer hohen Konzentration von nicht weniger als 5 Gew.-% gelöst ist.

**[0009]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich also auf ein perkutan resorbierbares Präparat, das einen Träger und eine darauf laminierte Pflasterschicht umfasst, wobei die Pflasterschicht Tulobuterol im Zustand der vollständigen Auflösung in einem Anteil von nicht weniger als 5 Gew.-% sowie einen Klebstoff umfasst, wobei der Klebstoff ein Acrylkleber oder ein Kautschukkleber ist und wobei der Acrylkleber ein Polymer, welches ein Alkyl(meth)acrylat umfasst, wobei die Alkylgruppe 4 bis 12 Kohlenstoffatome aufweist, in einem Anteil von nicht weniger als 50 Gew.-% umfasst, und wobei der Kautschukkleber wenigstens ein Polymer umfasst, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyisobutylen und einem Styrol-Dien-Styrol-Blockcopolymer besteht, und die Pflasterschicht weiterhin wenigstens ein Additiv umfasst, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Ester einer Fettsäure mit 12 bis 16 Kohlenstoffatomen, einem Monoglycerid einer Fettsäure mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, einem Ester einer zweibasigen Säure mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einem Polyoxyethylenalkylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol und einem Polyoxyethylenalkylphenylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol in einem Anteil von 5 bis 50 Gew.-% besteht.

**[0010]** Bevorzugte Ausführungsformen gehen aus den beigefügten Unteransprüchen hervor.

#### Kurzbeschreibung der Zeichnung

**[0011]** [Fig. 1](#) ist eine Graphik, die die Änderungen der Blutkonzentration von Tulobuterol im Lauf der Zeit im experimentellen Beispiel 3 zeigt.

#### Ausführliche Beschreibung der Erfindung

**[0012]** Das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung enthält Tulobuterol in einer hohen Konzentration in einem gelösten Zustand in einer Pflasterschicht. Bei dem perkutan resorbierbaren Präparat der vorliegenden Erfindung werden auch bei hohen Konzentrationen keine Wirkstoffkristalle ausgefällt. Es enthält Tulobuterol in einem Zustand der vollständigen Auflösung in einer Pflasterschicht, und infolgedessen zeigt das Präparat eine überlegene perkutane Resorption des Wirkstoffs, insbesondere eine überlegene Geschwindigkeit der perkutanen Resorption im Anfangsstadium der Verabreichung, eine überlegene Dauer der Wirksamkeit, die auf ein langfristiges Aufrechterhalten einer effektiven Blutkonzentration zurückzuführen ist, und reduzierte Änderungen der Klebeeigenschaft, wie Haftung auf der Haut, im Lauf der Zeit.

**[0013]** Tulobuterol, das in dem perkutan resorbierbaren Präparat der vorliegenden Erfindung enthalten sein soll, wird in dem Klebstoff in der Pflasterschicht gelöst und sollte in einem gelösten Zustand vorliegen. Wenn sich Tulobuterol in der Pflasterschicht im kristallinen Zustand befindet, fällt es im Lauf der Zeit in Form von Kristallen aus. Dadurch wird wiederum unerwünschterweise die Klebeeigenschaft auf der Haut, die Eigenschaft der perkutanen Resorption und die Wirkstofffreisetzungseigenschaft des Präparats im Lauf der Zeit verändert.

**[0014]** "Anwesenheit von Tulobuterol im gelösten Zustand" bedeutet hier, dass in der Pflasterschicht keine Kristalle von Tulobuterol visuell oder mikroskopisch zu beobachten sind, so dass die Pflasterschicht gleichmäßig ist.

**[0015]** In einem herkömmlichen Präparat, das Tulobuterol im gelösten Zustand in einer Pflasterschicht enthält, könnte nur eine Konzentration von nicht mehr als 3 Gew.-% erreicht werden, und die vorliegende Erfindung erreicht als erste ein Präparat, das Tulobuterol im gelösten Zustand in einer Konzentration von nicht weniger als 5 Gew.-%, vorzugsweise nicht weniger als 10 Gew.-%, enthält.

**[0016]** In der vorliegenden Erfindung braucht die Konzentration von Tulobuterol lediglich nicht weniger als 5 Gew.-% in der Pflasterschicht zu betragen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

**[0017]** Der Kleber, der in der Pflasterschicht enthalten sein soll, unterliegt keiner besonderen Einschränkung,

solange er Tulobuterol in der Pflasterschicht auflösen kann und dessen Löslichkeit nicht weniger als 5 Gew.-% erreicht. Für eine bessere Haftung auf der Haut sind Acrykleber und Kautschukkleber besonders zu bevorzugen.

**[0018]** Der oben genannte Acrykleber umfasst ein Acrylpolymer, zum Beispiel Polymere und Copolymere, die durch Polymerisation von Alkyl(meth)acrylat erhalten werden. Die Alkylgruppe des Alkyl(meth)acrylats ist hier vorzugsweise eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe mit 4 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispiele für das Alkyl(meth)acrylat sind Butyl(meth)acrylat, t-Butyl(meth)acrylat, Pentyl(meth)acrylat, Hexyl(meth)acrylat, Heptyl(meth)acrylat, Octyl(meth)acrylat, Isooctyl(meth)acrylat, Nonyl(meth)acrylat, Isononyl(meth)acrylat, Decyl(meth)acrylat, Undecyl(meth)acrylat, Dodecyl(meth)acrylat, oder 2-Ethylhexyl(meth)acrylat. Dieses Alkyl(meth)acrylat wird vorzugsweise in einem Anteil von nicht weniger als 50 Gew.-%, besonders bevorzugt nicht weniger als 60 Gew.-%, polymerisiert.

**[0019]** Das in der vorliegenden Erfindung zu verwendende Acrylpolymer kann ein Copolymer sein, das durch Copolymerisieren des oben genannten Alkyl(meth)acrylats mit einem oder mehreren der folgenden Monomere erhalten wird.

**[0020]** Beispiele für das Monomer sind funktionelle Monomere mit wenigstens einer ungesättigten Doppelbindung in einem Molekül und einer funktionellen Gruppe, wie einer Carboxygruppe, Hydroxygruppe, Sulfonsäuregruppe, Aminogruppe, Amidogruppe, Alkoxygruppe, Cyangruppe, Acyloxygruppe und dergleichen, an der Seitenkette. Spezielle Beispiele dafür sind alkoxymodifizierte Alkyl(meth)acrylat-Monomere, bei denen die Alkylgruppe des Alkyl(meth)acrylats mit einem linearen oder verzweigten Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (z.B. Methoxy, Ethoxy und dergleichen), wie 2-Methoxyethyl(meth)acrylat und 2-Ethoxyethyl(meth)acrylat, Acrylnitril, Vinylacetat, Vinylpropionat, Vinylpyrrolidon, Vinylcaprolactam, (Meth)acrylsäure, 2-Hydroxyethyl(meth)acrylat, Styrolsulfonsäure, (Meth)acrylamid oder 2-Aminoethyl(meth)acrylat, modifiziert ist.

**[0021]** Wenn ein Copolymer, das durch Copolymerisieren eines Alkyl(meth)acrylats und des oben genannten funktionellen Monomers erhalten wird, als dieses Acrylpolymer verwendet wird, werden vorzugsweise das Alkyl(meth)acrylat (60 bis 98 Gew.-%, vorzugsweise 65 bis 97 Gew.-%) und das Monomer (2 bis 40 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 35 Gew.-%) copolymerisiert.

**[0022]** Beispiele für den Kautschukkleber sind Polyisobutylen-Polybuten-Kleber, Styrol-Dien-Styrol-Blockcopolymer, Styrol-Butadien-Kleber, Nitrilkleber, Chloroprenkleber, Vinylpyridinkleber, Polyisobutylenkleber, Butylkleber oder Isopren-Isobutylen-Kleber. Von diesen werden im Hinblick auf die Löslichkeit von Tulobuterol und die Haftung auf der Haut vorzugsweise Polyisobutylen und Styrol-Dien-Styrol-Blockcopolymer (z.B. Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymer (SBS), Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer (SIS) und dergleichen) verwendet. Diese können auch in Kombination verwendet werden.

**[0023]** Bei dem Kautschukkleber kann es sich um ein Gemisch von Bestandteilen mit denselben oder verschiedenen Komponenten und mit unterschiedlichen mittleren Molekulargewichten handeln, um eine ausreichende Klebeeigenschaft und Wirkstofflöslichkeit zu erreichen. Nimmt man Polyisobutylen als Beispiel, so ist ein Gemisch von Polyisobutylen mit einem hohen mittleren Molekulargewicht von 300 000 bis 2 500 000, Polyisobutylen mit einem mittelhohen mittleren Molekulargewicht von 10 000 bis 200 000 und/oder Polyisobutylen mit einem niedrigen mittleren Molekulargewicht von 500 bis 4000 zu bevorzugen. In diesem Fall werden vorzugsweise ein Polyisobutylen mit hohem Molekulargewicht (10 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 20 bis 50 Gew.-%), ein Polyisobutylen mit mittlerem Molekulargewicht (0 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 80 Gew.-%) und ein Polyisobutylen mit niedrigem Molekulargewicht (0 bis 80 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 60 Gew.-%) miteinander gemischt.

**[0024]** "Mittleres Molekulargewicht" bedeutet in der vorliegenden Erfindung ein Viskositätsmittel des Molekulargewichts, das aus der Viskositätsformel von Flory berechnet wird.

**[0025]** Dieser Kautschukkleber kann einen Klebrigmacher, wie Kolophonium, Polyterpenharz, Chroman-Inden-Harz, Petroleumharz, Terpen-Phenol-Harz oder Xyloharz enthalten, um eine geeignete Klebeeigenschaft zu erhalten. Eine oder mehrere Arten der Klebrigmacher können in einem Anteil von nicht mehr als 50 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-%, des Kautschukklebers zu dem Kautschukkleber gegeben werden.

**[0026]** In der vorliegenden Erfindung wird ein Lösungsvermittler zu der Pflasterschicht gegeben, so dass das darin vorhandene Tulobuterol eine höhere Löslichkeit in der Pflasterschicht hat und eine hohe Konzentration des Tulobuterols in vollständiger Auflösung gehalten werden kann. Das zu diesem Zweck hinzuzufügende Ad-

ditiv kann ein beliebiges sein, solange es eine überlegene Verträglichkeit (Mischbarkeit) mit dem Kleber zeigt, Tulobuterol in ausreichendem Maße auflöst, keine Abtrennung des Additivs aus der Kleberkomponente im Lauf der Zeit verursacht und keinen nachteiligen Einfluss auf die Klebeeigenschaft und die Freisetzungseigenschaft ausübt. Zum Beispiel kann wenigstens ein Vertreter, der aus einem Ester einer Fettsäure mit 12 bis 16 Kohlenstoffatomen, einem Monoglycerid einer Fettsäure mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, einem Ester einer zweibasigen Säure mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einem Polyoxyethylenalkylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol und einem Polyoxyethylenalkylphenylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol ausgewählt ist, wobei die beiden letzteren nichtionische Tenside sind, verwendet werden.

**[0027]** Beispiele für den oben genannten Ester einer Fettsäure mit 12 bis 16 Kohlenstoffatomen sind  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylester von  $C_{12}$ - $C_{16}$ -Fettsäure, wie Hexyllaurat ( $C_{12}$ ), Isopropylmyristat ( $C_{14}$ ) oder Isopropylpalmitat ( $C_{16}$ ).

**[0028]** Beispiele für das oben genannte Monoglycerid einer Fettsäure mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen sind Glycerinmonocaprylat ( $C_8$ ) oder Glycerinmonocaprat ( $C_{10}$ ).

**[0029]** Beispiele für den oben genannten Ester einer zweibasigen Säure mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen sind  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylester einer zweibasigen  $C_6$ - $C_{10}$ -Säure, wie Diisopropyladipat ( $C_6$ ), Dioctyladipat oder Diethylsebacat ( $C_{10}$ ).

**[0030]** In dem oben genannten Polyoxyethylenalkylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol und dem Polyoxyethylenalkylphenylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol hat die Alkylgruppe 6 bis 18, vorzugsweise 8 bis 12, Kohlenstoffatome. Beispiele für Polyoxyethylenalkylether sind Polyoxyethylenlaurylether, Polyoxyethylenoleylether oder Polyoxyethylencetylether. Beispiele für Polyoxyethylenalkylphenylether sind Polyoxyethylennonylphenylether oder Polyoxyethylenoctylphenylether.

**[0031]** Von diesen sind Isopropylmyristat, das ein Ester einer Fettsäure mit 12 bis 16 Kohlenstoffatomen ist, Glycerinmonocaprylat, das ein Monoglycerid einer Fettsäure mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, Diisopropyladipat, das ein Ester einer zweibasigen Säure mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen ist, und ein Polyoxyethylenoctylphenylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol, bei dem es sich um einen Polyoxyethylenalkylphenylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol handelt, zu bevorzugen. Isopropylmyristat ist besonders bevorzugt.

**[0032]** Das Additiv ist in der Pflasterschicht vorzugsweise in einem Anteil von 5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-% und besonders bevorzugt 20 bis 40 Gew.-% enthalten. Wenn die Menge des Additivs kleiner als 5 Gew.-% ist, ist Tulobuterol in höherer Konzentration möglicherweise nicht in einem Zustand der vollständigen Auflösung in der Pflasterschicht vorhanden, während, wenn sie 50 Gew.-% übersteigt, die Kohäsionskraft der Pflasterschicht abnehmen kann, was dazu führt, dass beim Abziehen häufig Kleber auf der Hautoberfläche zurückbleibt.

**[0033]** Wenn die oben genannten Additive zu dem Kleber, der eine vernetzende funktionelle Gruppe aufweist, gegeben werden, ist eine Vernetzungsbehandlung durch Verwendung eines geeigneten Vernetzungsmittels erwünscht. Durch die Vernetzungsbehandlung nimmt der Kleber einen sogenannten Gelzustand an, und das Herausfließen von darin enthaltenen Additiven kann unterdrückt werden. Außerdem kann der Pflasterschicht eine geeignete Kohäsionskraft verliehen werden. Die Vernetzungsreaktion kann durch physikalische Vernetzung mit Hilfe von UV-Strahlung und Elektronenstrahlung, chemische Vernetzungsbehandlung mit Hilfe eines Vernetzungsmittels, wie einer Polyisocyanatverbindung, organischen Peroxidverbindung, eines organischen Metallsalzes, Metallalkoholats oder einer Metallchelatverbindung durchgeführt werden.

**[0034]** Die Dicke der Pflasterschicht, die den oben genannten Kleber und Tulobuterol enthält, beträgt vorzugsweise 20 bis 100  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt 20 bis 50  $\mu\text{m}$ , so dass sie die Haftung auf der Haut während einer langen Zeit aushalten kann und Kleberrückstände auf der Haut nach dem Abziehen des Präparats reduziert werden.

**[0035]** Der Träger, der für das perkutan resorbierbare Präparat in der vorliegenden Erfindung verwendet werden soll, unterliegt keiner besonderen Einschränkung, solange er die Tulobuterol enthaltende Pflasterschicht, die auf einer seiner Oberflächen gebildet wird, bilden und tragen kann, doch ist ein Material, durch das Tulobuterol nicht durchdringen kann und das insbesondere eine Flexibilität aufweist, die es dem Präparat ermöglicht, Krümmungen und Bewegungen der Hautoberfläche in einem solchen Ausmaß zu folgen, dass bei Appli-

kation auf die Hautoberfläche kein merkliches unangenehmes Gefühl auftritt, zu bevorzugen.

**[0036]** Spezielle Beispiele dafür sind Monoschichtfilme, wie Polyethylen, Polypropylen, Polyester, Polyvinylacetat, Ethylen/Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylchlorid, Polyurethan-Kunststoffolien, Metallfilme (z.B. Aluminiumfolie und Zinnfolie), Vliesstoffe, Gewebe oder Papier sowie aus diesen hergestellte Laminatfilme.

**[0037]** Die Dicke des Trägers beträgt im Allgemeinen 5 bis 500 µm, vorzugsweise 5 bis 200 µm.

**[0038]** Die Oberfläche des Trägers, auf die die Pflasterschicht laminiert wird, erfährt vorzugsweise eine Koronaentladungsbehandlung, eine Plasmabehandlung oder eine Oxidationsbehandlung, um eine verbesserte Haftung der Pflasterschicht und eine verbesserte Ankerwirkung zu erhalten.

**[0039]** Das Herstellungsverfahren für das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung umfasst zum Beispiel das vollständige Auflösen von Tulobuterol und des Klebers in einem organischen Lösungsmittel, wie Ethylacetat, Hexan, Toluol und dergleichen, und das Gießen der erhaltenen Lösung auf eine Oberfläche des Trägers und das Trocknen unter Bildung einer Pflasterschicht auf dem Träger. Die oben genannte Lösung kann auf eine Trennschicht als Schutzfilm gegossen und getrocknet werden, so dass eine Pflasterschicht auf der Trennschicht entsteht, und anschließend wird der Träger auf die Pflasterschicht geklebt, wodurch das Präparat hergestellt werden kann.

**[0040]** Die freiliegende Oberfläche der Pflasterschicht des perkutan resorbierbaren Präparats der vorliegenden Erfindung wird vorzugsweise bis unmittelbar vor dem Heften auf die Haut mit einer Trennschicht bedeckt und geschützt, um einen unnötigen Kontakt der Pflasterschicht mit Werkzeugen, Beuteln und dergleichen während der Herstellung, des Transports und der Lagerung zu verhindern sowie eine Zersetzung des Präparats zu verhindern. Wenn das Präparat verwendet wird, wird die Trennschicht entfernt, so dass die Oberfläche der Pflasterschicht freiliegt, und das Präparat wird zur Applikation auf die Haut geheftet.

**[0041]** Die Trennschicht unterliegt keiner besonderen Einschränkung, solange sie bei Verwendung leicht von der Pflasterschicht entfernt werden kann, und Beispiele dafür sind Folien aus Polyester, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Polyethylenterephthalat und dergleichen, Papier (z.B. holzfreies Papier und Pergaminpapier), ein Laminatfilm aus holzfreiem Papier oder Pergaminpapier und Polyolefin. Sie werden vorzugsweise einer Trennbehandlung unterzogen, die das Auftragen von Silikonharz oder Fluorharz auf deren Oberfläche, die in direkten Kontakt mit der Pflasterschicht kommt, umfasst.

**[0042]** Die Dicke der Trennschicht beträgt im Allgemeinen 12 bis 200 µm, vorzugsweise 50 bis 100 µm.

**[0043]** Während die Dosis des perkutan resorbierbaren Präparats der vorliegenden Erfindung je nach Alter, Körpergewicht, Symptomen und dergleichen des Patienten variiert, erfolgt die Verabreichung gewöhnlich durch Applikation eines Präparats, das Tulobuterol in einer Menge von 0,1–5 mg/Pflaster enthält, auf eine 1–50 cm<sup>2</sup> große Hautfläche eines Erwachsenen einmal am Tag oder alle zwei Tage.

**[0044]** Die vorliegende Erfindung wird ausführlicher anhand von Beispielen und experimentellen Beispielen beschrieben. In der folgenden Beschreibung bedeuten "Teile" und "%" Gewichtsteile bzw. Gewichtsprozent.

#### Beispiel 1

**[0045]** 2-Ethylhexylacrylat (50 Teile), 2-Methoxyethylacrylat (25 Teile) und Vinylacetat (25 Teile) wurden in Ethylacetat unter einer Inertgasatmosphäre polymerisiert, was eine Acrykleberlösung ergab. Zu dieser Lösung wurde Tulobuterol gegeben, so dass sein Gehalt in der Pflasterschicht 10% betrug, und das Gemisch wurde gut gerührt. Diese Lösung wurde auf eine Trennschicht gegossen, so dass die Dicke nach dem Trocknen 40 µm betrug, und getrocknet, was eine Pflasterschicht ergab. Diese Pflasterschicht wurde auf einen Träger (12 µm dicke Polyesterfolie) geheftet, was ein perkutan resorbierbares Präparat der vorliegenden Erfindung ergab.

#### Beispiel 2

**[0046]** Zu der in Beispiel 1 erhaltenen Acrykleberlösung wurden Tulobuterol und Polyoxyethylenoctylphenylether (zugefügte Stoffmenge an Oxyethylen 3 mol, OP-3, hergestellt von Nikko Chemicals Co. Ltd.) als Additiv gegeben, so dass ihr Gehalt in der Pflasterschicht jeweils 10% betrug. Das Gemisch wurde gut gerührt, und in derselben Weise wie in Beispiel 1 wurde das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung erhalten.

## Beispiel 3

**[0047]** 2-Ethylhexylacrylat (95 Teile) und Acrylsäure (5 Teile) wurden in Ethylacetat unter einer Inertgasatmosphäre polymerisiert, was eine Acrykleberlösung ergab. Zu dieser Lösung wurden Tulobuterol und Isopropylmyristat als Additiv gegeben, so dass ihre Gehalte in der Pflasterschicht 20% bzw. 30% betrugen, und das Gemisch wurde gut gerührt. Als Vernetzungsmittel wurde eine Polyisocyanatverbindung (Handelsname CORONATE HL, hergestellt von Nippon Polyurethane Industry Co., Ltd.) in einem Anteil von 0,15% des Acryklebers hinzugefügt, und das Gemisch wurde gründlich gerührt. Diese Lösung wurde auf eine Trennschicht gegossen, so dass die Dicke nach dem Trocknen 60 µm betrug, und getrocknet, was eine Pflasterschicht ergab. Dann wurde die Pflasterschicht auf einen Träger [Laminatfilm aus einem Polyester-Vliesstoff (flächenbezogene Masse 12 g/m<sup>2</sup>) und 6 µm dicken Polyesterfilm] auf der Vliesstoffseite geheftet, was ein perkutan resorbierbares Präparat der vorliegenden Erfindung ergab.

**[0048]** Für eine beschleunigte Vernetzungsreaktion wurde das Präparat nach dem Heften auf den Träger 60 Stunden lang auf 70°C erhitzt.

## Beispiel 4

**[0049]** Zu der in Beispiel 3 erhaltenen Acrykleberlösung wurden Tulobuterol sowie Isopropylmyristat und Glycerinmonocaprylat als Additive gegeben, so dass deren Gehalte in der Pflasterschicht 10%, 40% bzw. 5% betrugen. Das Gemisch wurde gut gerührt, und in derselben Weise wie in Beispiel 3 wurde das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung erhalten.

## Beispiel 5

**[0050]** Polyisobutylen (50 Teile, Warenzeichen Vistanex MML-140, hergestellt von Exxon Chemicals Japan, Ltd.), Polyisobutylen (30 Teile, Himol 6H, hergestellt von Nippon Petrochemicals Co., Ltd.) und alicyclisches Petroleumharz (20 Teile, Erweichungspunkt 100°C, Arkon P-100, hergestellt von Arakawa Chemical Industries Ltd.) wurden in Hexan gelöst, was eine Lösung eines Kautschukpolymers ergab. Zu dieser Lösung wurden Tulobuterol und Isopropylmyristat als Additiv gegeben, so dass deren Gehalte in der Pflasterschicht 5% bzw. 40% betrugen. Das Gemisch wurde gut gerührt. Diese Lösung wurde auf eine Trennschicht gegossen, so dass die Dicke nach dem Trocknen 40 µm betrug, und getrocknet, was eine Pflasterschicht ergab. Dann wurde die Pflasterschicht auf einen Träger [Laminatfilm aus einem Polyester-Vliesstoff (flächenbezogene Masse 12 g/m<sup>2</sup>) und 6 µm dicken Polyesterfilm] auf der Vliesstoffseite geheftet, was ein perkutan resorbierbares Präparat der vorliegenden Erfindung ergab.

## Beispiel 6

**[0051]** Zu der in Beispiel 5 erhaltenen Kautschukpolymerlösung wurden Tulobuterol und Diisopropyladipat als Additiv gegeben, so dass deren Gehalte in der Pflasterschicht 5% bzw. 30% betrugen. Das Gemisch wurde gut gerührt, und in derselben Weise wie in Beispiel 5 wurde das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung erhalten.

## Beispiel 7

**[0052]** Ein Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymer (SBS) (80 Teile, Styrol/Butadien = 30/70 (Gewichtsverhältnis), Warenzeichen Cariflex TR-1101, hergestellt von Shell Chemicals), und alicyclisches Petroleumharz (20 Teile, Erweichungspunkt 105°C, Warenzeichen Escorez 5300, hergestellt von Exxon Chemicals Japan Ltd.) wurden in Toluol gelöst, was eine Lösung eines Kautschukpolymers ergab. Zu dieser Lösung wurden Tulobuterol und Isopropylmyristat als Additiv gegeben, so dass deren Gehalte in der Pflasterschicht 5% bzw. 40% betrugen. Das Gemisch wurde gut gerührt. In derselben Weise wie in Beispiel 5 wurde das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung erhalten.

## Beispiel 8

**[0053]** Ein Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymer (SIS) (70 Teile, Styrol/Isopren = 14/86 (Gewichtsverhältnis), Warenzeichen Cariflex TR-1107, hergestellt von Shell Chemicals), Polyisobutylen (10 Teile, Warenzeichen Himol 4H, hergestellt von Nippon Petrochemicals Co., Ltd.) und alicyclisches Petroleumharz (20 Teile, Erweichungspunkt 100°C, Arkon P-100, hergestellt von Arakawa Chemical Industries Ltd.) wurden in Toluol gelöst, was eine Lösung eines Kautschukpolymers ergab. Zu dieser Lösung wurden Tulobuterol und Isopropylmyristat

als Additiv gegeben, so dass deren Gehalte in der Pflasterschicht 5% bzw. 40% betrugen. Das Gemisch wurde gut gerührt. In derselben Weise wie in Beispiel 5 wurde das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung erhalten.

Vergleichsbeispiel 1

**[0054]** In derselben Weise wie in Beispiel 1, außer dass eine Acrykleberlösung, die durch Polymerisation von Tridecylacrylat (45 Teile), 2-Methoxyethylacrylat (25 Teile) und Vinylacetat (30 Teile) in Ethylacetat unter einer Inertgasatmosphäre erhalten wurde, anstelle der in Beispiel 1 verwendeten Acrykleberlösung verwendet wurde, wurde ein perkutan resorbierbares Präparat erhalten.

**[0055]** Als Ergebnis der visuellen oder mikroskopischen Beobachtung enthielt die Pflasterschicht des Präparats eine Kristalldispersion von Tulobuterol.

Vergleichsbeispiel 2

**[0056]** In derselben Weise wie in Beispiel 5, außer dass eine Kautschukpolymerlösung, die durch Auflösen von Polyisopren (70 Teile, IR 2200, hergestellt von Japan Synthetic Rubber Co., Ltd.) und von alicyclischem Petroleumharz (30 Teile) in Hexan erhalten wurde, anstelle der in Beispiel 5 verwendeten Kautschukpolymerlösung verwendet wurde, wurde ein perkutan resorbierbares Präparat erhalten.

**[0057]** Als Ergebnis der visuellen oder mikroskopischen Beobachtung enthielt die Pflasterschicht des Präparats eine Kristalldispersion von Tulobuterol.

**[0058]** Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzungen der Pflasterschicht des in den Beispielen 1 bis 8 und in den Vergleichsbeispielen 1 und 2 erhaltenen perkutan resorbierbaren Präparats.



Tabelle 1

		Kleber	Additiv	Wirkstoff- gehalt	Zustand des Wirkstoffs
Beispiel	1	Acrylcopolymer	keines	10%	gelöst
	2	Acrylcopolymer	Polyoxyethylen- octylphenylether 10%	10%	gelöst
	3	Acrylcopolymer	Isopropylmyristat 30%	20%	gelöst
	4	Acrylcopolymer	Isopropylmyristat 40%, Glycerinmonocaprylat 5%	10%	gelöst
	5	Kautschukpolymer (Polyisobutylen)	Isopropylmyristat 40%	5%	gelöst
	6	Kautschukpolymer (Polyisobutylen)	Diisopropyladipat 30%	5%	gelöst
	7	Kautschukpolymer (SBS)	Isopropylmyristat 40%	5%	gelöst
	8	Kautschukpolymer (SIS/Polyisobutylen)	Isopropylmyristat 40%	5%	gelöst
Vergleichs- beispiel	1	Acrylcopolymer	keines	10%	Dispersion von Kristallen
	2	Kautschukpolymer (Polyisopren)	Isopropylmyristat 40%	5%	Dispersion von Kristallen

## Experimentelles Beispiel 1

**[0059]** Die in den Beispielen 1 bis 8 und in den Vergleichsbeispielen 1 und 2 erhaltenen perkutan resorbierbaren Präparate und dieselben perkutan resorbierbaren Präparate nach 1 Monat Lagerung bei 40°C wurden auf Stabilität der Klebeeigenschaft (Haftfestigkeit) im Lauf der Zeit untersucht.

## Klebetestverfahren

**[0060]** Streifenförmige Proben, die in 12 mm Breite geschnitten wurden, wurden auf eine Bakelit-Platte (eine Testplatte aus Phenolharz) aufgetragen, und eine Walze (850 g Gewicht, 300 g Gewicht für die Proben von Beispiel 3 und 4) wurde auf den Proben hin- und herbewegt, um eine enge Haftung zu verursachen. Nach dem Stehenlassen wurde ein Zugtestgerät (Schopper-Typ-Zugtestmaschine: Ueshima Seisakusho) verwendet, um die Klebefestigkeit zu messen, wenn die Streifenproben in der Richtung, die einen Winkel von 180 Grad bildete, mit einer Geschwindigkeit von 300 mm/min bei 23°C, 60% relative Feuchtigkeit abgezogen wurden.

**[0061]** Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

		Haftfestigkeit (g/12 mm)	
		anfangs	40 °C, 1 Monat
Beispiel	1	546	554
	2	413	408
	3	78	82
	4	66	63
	5	48	52
	6	58	55
	7	61	58
	8	64	60
Vergleichs- beispiel	1	519	364
	2	57	21

**[0062]** Die Präparate der Beispiele 1–8 zeigten vom Anfangsstadium an eine stabile Klebeeigenschaft und zeigten keine Änderungen der Haftfestigkeit im Verlauf der Zeit. Dagegen zeigten die Präparate der Vergleichsbeispiele 1–2 eine Abnahme der Haftfestigkeit, vermutlich aufgrund des Ausfallens von Wirkstoffkristallen in der Pflasterschicht im Lauf der Zeit.

## Experimentelles Beispiel 2

**[0063]** Die in den Beispielen 1 und 5 und in den Vergleichsbeispielen 1 und 2 erhaltenen perkutan resorbierbaren Präparate und dieselben perkutan resorbierbaren Präparate nach 1 Monat Lagerung bei 40°C wurden auf Stabilität der Wirkstofffreisetzung aus dem Präparat im Lauf der Zeit gemäß Japan Pharmacopoeia, General Test, Dissolution Test Method 2, untersucht.

**[0064]** Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 gezeigt.

## Auflösungstestverfahren

Auflösungstester:	NTR-V36 (Toyama Sangyo Co., Ltd.)
Probengröße:	10 cm <sup>2</sup>
Testlösung:	destilliertes Wasser, 32°C, 500 ml
Drehzahl des Rührflügels:	50 U/min
Bestimmungsverfahren:	UV-Absorptionsverfahren (211 nm)

Tabelle 3

		Prozentuale Freisetzung (%)					
		anfangs			40 °C, 1 Monat		
		3 h	8 h	24 h	3 h	8 h	24 h
Beispiel	1	62,1	91,4	98,6	60,9	91,2	98,2
	5	47,6	74,7	93,9	45,8	75,3	95,1
Vergleichs- beispiel	1	54,7	82,1	96,2	35,3	53,6	81,0
	2	39,8	56,4	82,3	30,1	45,3	72,2

**[0065]** Die Präparate der Beispiele 1 und 5 zeigten vom Anfangsstadium an eine stabile Wirkstofffreisetzung und zeigten keine Änderungen der Wirkstofffreisetzung im Verlauf der Zeit. Dagegen zeigten die Präparate der Vergleichsbeispiele 1–2 eine Abnahme der Wirkstofffreisetzung, vermutlich aufgrund des Ausfallens von Wirkstoffkristallen in der Pflasterschicht im Lauf der Zeit.

#### Experimentelles Beispiel 3

**[0066]** Die in den Beispielen 1 und 5 und in den Vergleichsbeispielen 1 und 2 erhaltenen perkutan resorbierbaren Präparate wurden auf den vorrasierten Rücken von Kaninchen appliziert, und Änderungen der Tulobuterol-Blutkonzentration nach der Applikation wurden untersucht.

**[0067]** Die Ergebnisse sind in [Fig. 1](#) gezeigt.

#### Blutkonzentration-Testverfahren

Probengröße:	10 cm <sup>2</sup>
Applikationsstelle:	vorrasierter Rücken von Kaninchen
Applikationszeit:	24 Stunden
Blutkonzentration-Messverfahren:	gaschromatographisches Verfahren (Elektroneneinfang-Ionisationsdetektor)

**[0068]** Die Präparate der Beispiele 1 und 5 zeigten einen ausgezeichneten Anstieg der Blutkonzentration im Anfangsstadium der Applikation und eine ausgezeichnete Dauer. Dagegen zeigten die Präparate der Vergleichsbeispiele 1 und 2 der Applikation einen unbefriedigenden Anstieg der Blutkonzentration im Anfangsstadium, zeigten jedoch eine überlegene Dauer derselben.

**[0069]** Das perkutan resorbierbare Präparat der vorliegenden Erfindung hält den Wirkstoff Tulobuterol in einer hohen Konzentration im Zustand der vollständigen Auflösung in einer Pflasterschicht. Daher zeigt es keine Änderungen der Wirkstofffreisetzungseigenschaft und Klebeeigenschaft im Lauf der Zeit, die durch ein Ausfallen von Wirkstoffkristallen im Lauf der Zeit verursacht wären. Das erfindungsgemäße Präparat zeigt eine überlegene perkutane Resorption des Wirkstoffs, insbesondere eine überlegene perkutane Resorptionsgeschwindigkeit im Anfangsstadium der Verabreichung, zeigt eine überlegene Dauer der Wirkung, indem es eine effektive Blutkonzentration während einer langen Zeit aufrechterhält, und ist mit weniger Änderungen der Klebeeigenschaft, wie Haftung auf der Haut, im Lauf der Zeit verbunden.

#### Patentansprüche

1. Perkutan resorbierbares Präparat, das einen Träger und eine darauf laminierte Pflasterschicht umfasst, wobei die Pflasterschicht Tulobuterol im Zustand der vollständigen Auflösung in einem Anteil von nicht weniger als 5 Gew.-% sowie einen Klebstoff umfasst, wobei der Klebstoff ein Acrykleber oder ein Kautschukkleber ist und wobei der Acrykleber ein Polymer, welches ein Alkyl(meth)acrylat umfasst, wobei die Alkylgruppe 4 bis 12 Kohlenstoffatome aufweist, in einem Anteil von nicht weniger als 50 Gew.-% umfasst, wobei der Kautschukkleber wenigstens ein Polymer umfasst, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Polyisobutylen und einem Styrol-Dien-Styrol-Blockcopolymer besteht, und die Pflasterschicht weiterhin wenigstens ein Additiv umfasst, das aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einem Ester einer Fettsäure mit 12 bis 16 Kohlenstoffatomen, einem Monoglycerid einer Fettsäure mit 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, einem Ester einer zweibasigen Säure mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einem Polyoxyethylenalkylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol und einem Polyoxyethylenalkylphenylether mit einer zugefügten Stoffmenge an Oxyethylen von 2 bis 5 mol in einem Anteil von 5 bis 50 Gew.-% besteht.

2. Perkutan resorbierbares Präparat gemäß Anspruch 1, wobei der Acrykleber ein Copolymer, welches ein Alkyl(meth)acrylat umfasst, wobei die Alkylgruppe 4 bis 12 Kohlenstoffatome aufweist, in einem Anteil von nicht weniger als 60 bis 98 Gew.-% und ein funktionelles Monomer, das wenigstens eine ungesättigte Doppelbindung in einem Molekül und eine funktionelle Gruppe an einer Seitenkette aufweist, in einem Anteil von 2 bis 40 Gew.-% umfasst.

3. Perkutan resorbierbares Präparat gemäß Anspruch 2, wobei die funktionelle Gruppe des funktionellen Monomers ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus einer Carboxygruppe, Hydroxygruppe, Sulfonsäuregruppe, Aminogruppe, Amidogruppe, Alkoxygruppe, Cyangruppe und Acyloxygruppe besteht.

4. Perkutan resorbierbares Präparat gemäß Anspruch 2, wobei das funktionelle Monomer ein Vertreter ist, der aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus (Meth)acrylsäure, 2-Hydroxyethyl(meth)acrylat, Styrolsulfonsäure, (Meth)acrylamid, Vinylpyrrolidon, 2-Aminoethyl(meth)acrylat, Acrylnitril, 2-Methoxyethyl(meth)acrylat und Vinylacetat besteht.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

**Fig. 1**