

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4874486号
(P4874486)

(45) 発行日 平成24年2月15日 (2012.2.15)

(24) 登録日 平成23年12月2日 (2011.12.2)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/137 (2006.01)

A 6 1 K 31/137

A 6 1 K 9/70 (2006.01)

A 6 1 K 9/70 4 O 1

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/32

請求項の数 21 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2001-531361 (P2001-531361)
 (86) (22) 出願日 平成12年10月6日 (2000.10.6)
 (65) 公表番号 特表2003-528037 (P2003-528037A)
 (43) 公表日 平成15年9月24日 (2003.9.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2000/009788
 (87) 国際公開番号 W02001/028531
 (87) 国際公開日 平成13年4月26日 (2001.4.26)
 審査請求日 平成19年1月29日 (2007.1.29)
 (31) 優先権主張番号 199 50 066.5
 (32) 優先日 平成11年10月16日 (1999.10.16)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 300005035
 エルテューエス ローマン テラピーージス
 テーメ アーゲー
 ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナッ
 ハ、ローマンシュトラッセ 2
 (74) 代理人 100151068
 弁理士 塩崎 進
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (74) 復代理人 100172018
 弁理士 佐藤 俊彦
 (72) 発明者 ブラッハト、シュテファン
 ドイツ連邦共和国 5 6 2 9 9 オッホテンド
 ウンク、ウンターレ グラーベンシュトラ
 ーセ 6 9 アー

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 気管支拡張剤ツロブテロールを皮膚から投与するための塩酸ツロブテロールを含む経皮治療システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水蒸気不透過性の支持層、活性物質ツロブテロールを含む少なくとも 1 つの活性物質含有マトリクス、および除去可能な保護層を含む経皮治療システムであって、該マトリクスがポリアクリレート感圧接着剤をベースに作製されており、活性物質として、ツロブテロールをその塩である塩酸ツロブテロールの形で含有し、さらに、第 2 の塩酸ツロブテロール含有マトリクス層を含むことを特徴とする、前記経皮治療システム。

【請求項 2】

水蒸気不透過性の支持層、活性物質ツロブテロールを含む少なくとも 1 つの活性物質含有マトリクス、および除去可能な保護層を含む経皮治療システムであって、該マトリクスがポリアクリレート感圧接着剤をベースに作製されており、活性物質として、ツロブテロールをその塩である塩酸ツロブテロールの形で含有し、さらに、製造直後の状態で、ポリアクリレート感圧接着剤をベースとし、活性物質を含有しない少なくとも 1 つのさらなるマトリクス層を含むことを特徴とする、前記経皮治療システム。

【請求項 3】

塩酸ツロブテロールの質量含有率が、活性物質含有マトリクスの質量に対し、2.5 ~ 20 %であることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の経皮治療システム。

【請求項 4】

塩酸ツロブテロールの質量含有率が、活性物質含有マトリクスの質量に対し、5 ~ 10 %であることを特徴とする、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

10

20

【請求項 5】

活性物質含有マトリクスが、側鎖にアミノ官能基を有するポリマーを含有し、該ポリマーの質量含有率が、活性物質含有マトリクスの質量に対し、2～20%であることを特徴とする、請求項 1～4のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 6】

活性物質含有マトリクスが、側鎖にアミノ官能基を有するポリマーを含有し、該ポリマーの質量含有率が、活性物質含有マトリクスの質量に対し、10～16%であることを特徴とする、請求項 1～5のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 7】

アミノ官能基を含むポリマーとして、ブチルメタクリレート - (2 - ジメチルアミノエチル) - メチルメタクリレートコポリマーを用いることを特徴とする、請求項 1～6のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

10

【請求項 8】

透過促進添加剤を含有することを特徴とする、請求項 1～7のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 9】

1種または2種以上の脂肪酸をマトリクス層に含有することを特徴とする、請求項 1～8のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 10】

ラウリル酸、ミリスチン酸またはオレイン酸よりなる群より選ばれる1種または2種以上の脂肪酸をマトリクス層に含有することを特徴とする、請求項 1～9のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

20

【請求項 11】

マトリクスの総質量に対して2～20%の濃度で脂肪酸を含有することを特徴とする、請求項 9または10に記載の経皮治療システム。

【請求項 12】

マトリクスの総質量に対して5～10%の濃度で脂肪酸を含有することを特徴とする、請求項 9～11のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 13】

塩酸ツロブテロールを、1日量0.5～6mgで、少なくとも3日間の適用期間にわたり経皮投与できることを特徴とする、請求項 1～12のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

30

【請求項 14】

塩酸ツロブテロールを、1日量2～4mgで、少なくとも3日間の適用期間にわたり経皮投与できることを特徴とする、請求項 1～13のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 15】

少なくとも1つのマトリクス層が、1つまたは2つ以上の追加の医薬活性物質を含有することを特徴とする、請求項 1～14のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 16】

活性物質含有層の単位面積あたり重量が、少なくとも120g/m²であることを特徴とする、請求項 1～15のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

40

【請求項 17】

酸化防止剤を含むことを特徴とする、請求項 1～16のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 18】

フェノール系酸化防止剤を含むことを特徴とする、請求項 1～17のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 19】

ブチルヒドロキシトルエンまたはブチルヒドロキシアニソールフェノールを酸化防止剤

50

として含む少なくとも1つの添加剤を含むことを特徴とする、請求項1～18のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項20】

金属イオン錯化剤の群から少なくとも1つのさらなる添加剤を含むことを特徴とする、請求項1～19のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項21】

クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩(Na₂EDTA)からなる群より選ばれる少なくとも1つのさらなる金属イオン錯化剤を含むことを特徴とする、請求項1～20のいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【発明の詳細な説明】

10

【0001】

本発明は、気管支拡張剤であるツロブテロールの皮膚を介した投与を可能にする、塩酸ツロブテロールを含む経皮治療システムに関する。本経皮医薬製剤は、喘息疾患の治療に好適である。

ツロブテロールは、β-交感神経刺激剤グループの医薬物質である。この医薬剤は、例えば気管支内の、横紋筋以外の筋のβ₂-レセプター対して主に活性を持つ。気管支筋の緊張を軽減し、気管支筋の弛緩をもたらす特性を有することにより、ツロブテロールは、喘息疾患の治療に用いられている。

【0002】

経口投与形態の他に、喘息治療に首尾よく用いることができる経皮適用システムもまた、文献から知られている。ツロブテロールを含む経皮治療システムは、例えば、JP 63-10716 A、US 5 254 348、US 5 312 627、US 5 571 530およびUS 5 639 472に記載されている。

20

US 5 254 348は、経皮治療システムで、そのツロブテロール含有マトリクスがスチレン-1,3-ジエン-スチレンブロックコポリマーまたはスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーをベースに作製したものを開示している。

【0003】

US 5 312 627には、気管支拡張作用を有する活性物質、例えばツロブテロールの投与に好適な経皮治療システムが記載されている。マトリクスポリマーとして、ポリイソブチレンが用いられている。

30

US 5 571 530にも同様に、活性物質のツロブテロールを含み、この活性物質がポリイソブチレンの混合物で作製したポリマーマトリクス中に存在する経皮組成物が記載されている。

【0004】

US 5 639 472によると、経皮吸収に好適なツロブテロール含有組成物が知られている。この組成物は、プラスターの感圧接着層中にツロブテロールが溶解形態および結晶形態の両方で存在することを特徴とする。

最後に、EP 0 922 453 A2には、ツロブテロールの経皮投与のための装置が開示されている。この投与形態はツロブテロールを完全な溶解条件で、遊離活性物質ベースで(as free active substance base)少なくとも5質量%含有する感圧接着アクリレートを含む。この活性物質は溶解状態で維持され、結晶化による作用の損失を生じない。

40

EP 0 922 453 A2には、ツロブテロールの塩、さらには塩酸塩を用いる可能性についての提案は見出されない。

【0005】

上記のツロブテロール含有経皮治療システムにおいて、ツロブテロールは遊離塩基として好ましく用いられており、その理由は、遊離塩基はその疎水性により容易に皮膚を介して吸収されることが可能であるが、ツロブテロールの塩(例えば塩酸ツロブテロール)はより親水性が強く、皮膚浸透能力に乏しいからである。この理由から、塩酸ツロブテロールは、従来経口治療にのみ用いられ、経皮投与には用いられなかった。US 5 254 348のみが、一般的な意味で、ツロブテロールの薬学的に許容される塩にも言及しているが、しかし

50

、塩の親水性または乏しい皮膚浸透能力の問題について詳しく扱ってはいなかった。

【 0 0 0 6 】

皮膚浸透能力の乏しさを別にすれば、塩酸ツロブテロールを遊離塩基の代わりに用いることはいくつかの顕著な利点を提供する。第一に、塩酸ツロブテロールは喘息治療にとても長い間、はるかに大きな規模で用いられてきた。これは、この活性物質の毒性学および薬理学に関する極めて膨大な資料を利用することができることを意味する。第二に、塩酸ツロブテロールは世界的に大規模で用いられているため、遊離塩基に比べ、商業的により有利な条件で、より多数の供給元から得ることができる。また、日本薬局方（ J P X I I I ）にモノグラフィ的な記載があることも利点と考えられる。したがって - ツロブテロールの場合とは対照的に - すでに世界的な承認のために利用可能な医薬品質標準が存在する。

10

【 0 0 0 7 】

従って、本発明の目的は、ツロブテロールをその塩である塩酸ツロブテロールの形で投与することが可能で、塩酸ツロブテロールを用いることに伴う利点を有する経皮投与形態を提供することである。さらに、このような経皮投与形態で、治療的適用を保証するのに十分な皮膚浸透速度を得ることを意図する。

この目的は、驚くべきことに、請求項 1 に記載の経皮治療システムにより達成された。本発明の経皮治療システムは、概ね水蒸気不透性の支持層、少なくとも 1 層の活性物質含有マトリクス層、および、除去可能な保護層を含む構造を有する。本発明の医薬製品はツロブテロールをその塩である塩酸ツロブテロールの形で含み、この活性物質は、ポリアクリレート感圧接着剤をベースに作られたポリマーマトリクス中に存在する。

20

【 0 0 0 8 】

本発明の適用システム（図 1 参照）により、塩酸ツロブテロールを用いた場合、ツロブテロールのヒト皮膚を介した *in vitro* での透過速度として、 $300 \mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{d}$ を超える透過速度を達成した。この物質が、活性剤の比較的親水性である塩の形態であるということを見ると、これは驚くべき高い透過速度である。塩酸ツロブテロールは、TTS からの放出後、ツロブテロールの遊離塩基の形で皮膚を透過すると推測される。

【 0 0 0 9 】

本発明の投与形態により、経口投与での通例である 1 日量 0 . 5 ~ 6 m g の塩酸ツロブテロールを、経皮ルートを紹介しても投与できる。経皮投与の 1 日量は 2 ~ 4 m g の範囲にあることが好ましい。適用期間は、3 日まで、およびそれを越えて延長してもよい。従って、ここに記載した塩酸ツロブテロール含有経皮治療システムは、その活性物質放出特徴により、治療的使用、例えば、喘息疾患の場合に好適である。

30

マトリクスの活性物質の内容または活性物質濃度は、広範に変えることができる。本発明の好ましい態様では、塩酸ツロブテロールの質量含有率は、活性物質含有マトリクスの総質量に対し、2 . 5 ~ 2 0 % の範囲、好ましくは 5 ~ 1 0 % の範囲にある。

【 0 0 1 0 】

1 つのマトリクス層または少なくとも 1 つが塩酸ツロブテロールを含有する 2 つ以上のマトリクス層の基剤（base structure）は、ポリアクリレート感圧接着剤をベースに作製する。この目的に好適なポリマーまたはポリマー混合物は当業者に知られている；まず最初に考えるべきことは、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸およびポリメチルメタクリル酸およびそれらの誘導体、ならびに、アクリル酸エステルコポリマーである。マトリクスの機械的特徴（例えば、粘着性、弾力性）を特別な要求に適合させるために、さらなるポリマー、例えばポリ酢酸ビニル、シリコンポリマー、ポリイソブチレン、ポリイソブレンまたはスチレン含有ブロックコポリマーを加えることが可能である。

40

【 0 0 1 1 】

活性物質含有マトリクスのポリマー組成物が、側鎖にアミノ官能基を有するポリマーを含む、本発明の態様により、特に良好な結果を得ることができた。このポリマーの質量比率（mass portion）は、活性物質含有マトリクスの質量に対し、合計で 2 ~ 2 0 % 、好ましくは 1 0 ~ 1 6 % に達する。好ましくは、アミノ官能基を含むポリマーとして、モノマーが 1 : 2 : 1 のモル比で存在するブチルメタクリレート - （ 2 - ジメチルアミノエチル）

50

- メチルメタクリレートコポリマー (= E u d r a g i t (登録商標) E - 1 0 0) を用いる。

【 0 0 1 2 】

最も単純なケースでは、本発明の経皮システムは、- 支持層および保護層の他に - ただ 1 つの活性物質含有マトリクス層を含む。しかし、とりわけ好ましい態様は、同様に塩酸ツロブテロールを含む第二のマトリクス層を特徴とする。この場合には、2 つの活性剤含有層は互いに積層されている。活性物質ロード (load) の程度は、両層で同じになるように選択してもよいが、また、異なるように選んでもよい。通常は、2 つの活性物質含有層は、同内容の添加剤を含む。しかし、ある適用においては、2 つの層が、添加剤の内容に関して互いに異なっていることが有利かもしれない。また、マトリクスに異なるポリマー組成物を選ぶことも可能である。

10

【 0 0 1 3 】

さらに好ましい態様の変形は、製造直後の状態で、少なくとも 1 つのマトリクス層が活性物質を含まないことを提供する。例えば、2 層性マトリクスの場合、皮膚に面するマトリクス層は活性剤を含まないことができるが、直接その上に位置する第二のマトリクス層 (貯蔵層) は塩酸ツロブテロールを含む。製造後および適用期間中、活性物質は、後者の層から、事前に活性物質を含まないマトリクス層に拡散し、この層から皮膚への透過が行われることができる。後者の活性物質パッチの製造は、生産ロジスティック (production logistics) に関しては有利だが、活性物質放出速度がわずかに低いことを許容しなければならない。

20

ある場合においては、ツロブテロールによる治療を、1 つまたは 2 つ以上の追加的な活性物質による治療と組み合わせることが有利かもしれない。この理由のため、少なくとも 1 つのさらなるマトリクス層が、1 つまたは 2 つ以上の薬学的活性剤を含むさらなる態様が提供される。

【 0 0 1 4 】

さらに、塩酸ツロブテロールの放出を向上させるために、マトリクス層に皮膚透過促進添加剤を加えることが可能である。この目的にとりわけ好適なのは、単体または組合せでの、飽和または不飽和脂肪酸、好ましくはラウリル酸、ミリスチン酸またはオレイン酸である。マトリクス層は、マトリクス層の総質量に対し、2 ~ 2 0 %、好ましくは 5 ~ 1 0 % の脂肪酸内容を有してもよい。異なる脂肪酸を組合せて用いることは有利かもしれない。透過促進添加剤として好適なのは、さらに、低分子の 1 価または多価アルコール、脂肪アルコール、脂肪アルコールエステル、ポリオキシエチル脂肪アルコール、脂肪酸エステル (とりわけプロピレングリコールとのモノグリセライドおよびモノエステル)、ならびに、ソルビタン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチルソルビタン脂肪酸エステルである。

30

【 0 0 1 5 】

さらに、活性物質含有マトリクス層は、可塑剤、粘着剤、粘着促進添加剤、安定剤、増量剤および類似の添加剤を含んでもよい。この目的に好適な物質は当業者に知られている。さらなる好ましい態様では、塩酸ツロブテロール含有経皮活性物質パッチの活性物質含有マトリクスは、少なくとも $120 \text{ g} / \text{m}^2$ の単位面積あたり重量を有する。このような並外れたマトリクスの層厚は、特に、24 時間を超える期間中、一定した高放出速度を保証する。

40

【 0 0 1 6 】

実質的に水不透性の支持層および剥離可能な保護層に用いることができる材料は、当業者に知られている。支持層には、特に強固で拡散抵抗性であることを特徴とするポリマーフィルム、なかでもポリエステルが好適であるが、それ以外では、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニル、酢酸ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレン、セルロース誘導体およびその他多数などの、ほとんどのその他のいかなる皮膚耐容性プラスチック (skin-tolerable plastic) も好適である。特殊なケースでは、支持層は、例えば金属、または二酸化ケイ素、二酸化アルミニウムまたは当業者に知られている同様な物質など、その他の拡散阻止添加剤の蒸着による、追加のオーバーレイと共に供給されてもよい。外観を改善するため

50

に、支持層の外面に皮膚色のワニスを塗布したり、また、支持層をその他の方法で処理してもよい。

選択した材料の強度および透過性により、フィルム様の支持層の厚さは、通常 8 ~ 80 μ m である。しかし、特殊な目的においては、支持層を、これらの数値よりも厚くまたは薄く調節してもよい。

【0017】

パッチの適用前に除去される剥離可能な保護層は、好ましくは、ポリエステル材料（例えばポリエチレンテレフタレートフィルム）で作製するが、ポリ塩化ビニル、エチレン酢酸ビニル、酢酸ビニル、ポリエチレン、ポリプロピレンまたはセルロース誘導体などの、その他のいかなる皮膚耐容性プラスチックを用いてもよい。特殊なケースでは、金属、または二酸化ケイ素、酸化アルミニウムおよびそれらと同様なものなどの、その他の拡散阻止添加剤の蒸着を行ってもよい。いずれのケースでも、化合物を剥離しやすい状態に維持するために、例えばシリコンまたはフッ素含有プラスチックなどの剥離性材料（dehesive materials）により、接着性マトリクスに面した側の表面被覆を提供する必要がある。

【0018】

とりわけ長期の保存期間の後、塩酸ツロブテロール含有 TTS がわずかに黄変することがある；さらに、数ヶ月後、わずかな再結晶化が、塩酸ツロブテロールのある種の過飽和（oversaturation）の兆候として観察された。こうした不要な変化を回避するために、酸化防止剤および金属イオン錯化剤の分野の様々な添加剤を試験した。フェノール系酸化防止剤および多価酸（またはその塩）の組合せにより、黄変を特に効果的に抑制できることが見出された。酸化防止剤として、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）またはブチルヒドロキシアニソール（BHA）が好んで用いられる。酸としては、クエン酸またはエチレンジアミン四酢酸（EDTA）またはその塩、例えば EDTA 二ナトリウムなどが好んで用いられる。驚くべきことに、上記の酸化防止剤および錯化剤を加えることにより、変色が抑制されるだけでなく、同時に再結晶化も生じないことが見出された。

【0019】

この理由により、本発明の可能な最良の態様に関して、酸化防止剤の群からの少なくとも 1 つの添加剤、好ましくはフェノール化合物、より好ましくはブチルヒドロキシトルエンまたはブチルヒドロキシアニソールを含み、ならびに、さらに、金属イオン錯化剤の群からの少なくとも 1 つのさらなる添加剤、好ましくはクエン酸またはエチレンジアミン四酢酸、とりわけ好ましくはエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム塩（ Na_2EDTA ）を含む、ツロブテロール含有 TTS を提供する。

以下において、本発明を例により説明する。これらの例は如何なる意味でも本発明を限定するものではない。

【0020】

例

表 1 に列挙した本発明の経皮治療システムは、すべて、支持層、塩酸ツロブテロール含有貯蔵層（第一マトリクス層として）および随意的に活性物質を含まない、皮膚に面した感圧接着剤層を含む構造を有する。皮膚に面したマトリクスまたは感圧接着剤層は、除去可能な保護フィルムで被覆されている。

「随意的に活性物質を含まない」とは、皮膚に面した層が製造中塩酸ツロブテロールをロードされておらず（not loaded）、したがって、初期状態で活性物質を含まないことを意味する。製造後および適用中に、貯蔵層から、活性物質を含まない皮膚に面した層を通して、皮膚の方向へ向かう活性物質の拡散が起こり、ついで、活性物質が皮膚を透過する。

【0021】

活性物質含有マトリクス層を調整するために、最初に塩酸ツロブテロール（ツロブテロール - HCl）をエタノールに溶解した。次に、マトリクスポリマーを含むその他の成分を通常の有機溶剤の好適な量でこの溶液に加えた。

次に、この有機溶液をシリコン化ポリエチレンテレフタレートフィルム（厚さ 100 μ m）上に、フィルム用ハンドプルフレーム（hand pull frame for films）で塗布し、排

10

20

30

40

50

気オーブン (exhaust air oven) 内で 10 分間、80 で乾燥した。

こうして得た貯蔵層と皮膚に面する層を互いに機械的に積層し、貯蔵層の保護フィルムを除去し、この層を恒常的な支持層としてのポリエチレンテレフタレートフィルム (厚さ 15 μm) で被覆した。

【0022】

表 1 に従って調整した適用システム例の、ツロブテロールによる経皮治療における好適性は、摘出ヒト全層皮膚モデルで試験した。試験は当業者に知られたフランツ (Franz) の改良透過セル (modified permeation cells) を用いて 32 で実行した。

皮膚標本を通過したツロブテロール量の測定を HPLC で行った。結果を図 1 に示す。

表示した数値は、それぞれ $n = 3$ の皮膚標本の平均値および標準偏差を示す。

10

【0023】

例 1 および 2 は、皮膚に面する層が初期状態で活性剤を含まない構造を示している。製造後、活性物質の拡散はこの層の中にも生じる。この構造は、生産ロジスティック (production logistics) については有利だが、in vitro で得られたヒト皮膚を通しての放出速度は、システムが全体としてツロブテロール - HCl をより少ない総量でしかロード (load) できないために、比較的低くなっている。

【0024】

例 3 および 4 では、ツロブテロール - HCl は両層に同濃度含まれている。総ロード (load) は、例 1 および 2 よりも多い。これは、顕著に高い in vitro での放出能力に反映されている。

20

例 3 は、その放出速度に関して例 4 よりもわずかに優れている。例 4 に比べ Eudragit (登録商標) E100 の割合がわずかに低いことが、同様に明らかに、放出能力についてプラスの効果の有している。

【0025】

4 例すべてにおいて、活性剤のツロブテロールに関して線形の放出挙動が得られ、少なくとも 72 時間まで維持されていることは強調されるべきである (図 1)。

例 5 は本発明の可能な最良の態様に対応する剤形を示す。皮膚に面した層ならびに貯蔵層の両方がフェノール系酸化防止剤 (ブチルヒドロキシトルエン、BHT) およびエチレンジアミン四酢酸 (二ナトリウム塩) の組合せを含み、それにより、TTS の黄変および活性物質であるツロブテロールの保存期間中の再結晶化が確実に防止される。

30

【0026】

【表 1】

表 1

例番号	単位面積 あたり重量 [g/m ²]**	貯蔵層の成分 %	皮膚に面する層 %
1	154.3	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 13.7 Durotak® 2287* 74.7 オレイン酸 ----	ツロブテロール-HCl --- Eudragit® E100 10.0 Durotak® 2287* 77.5 オレイン酸 12.5
2	166	ツロブテロール-HCl 16.3 Eudragit® E100 19.3 Durotak® 2287* 64.4 オレイン酸 ----	ツロブテロール-HCl --- Eudragit® E100 10.0 Durotak® 2287* 72.7 オレイン酸 17.3
3	162.1	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 13.7 Durotak® 2287* 68.5 オレイン酸 6.2	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 15.1 Durotak® 2287* 67.1 オレイン酸 6.2
4	171.3	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 15.1 Durotak® 2287* 67.1 オレイン酸 6.2	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 15.1 Durotak® 2287* 67.1 オレイン酸 6.2
5	159.0	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 13.7 Durotak® 2287* 67.9 オレイン酸 6.2 BHT 0.1 Na ₂ EDTA 0.5	ツロブテロール-HCl 11.6 Eudragit® E100 15.1 Durotak® 2287* 67.1 オレイン酸 6.2 BHT 0.1 Na ₂ EDTA 0.5

* アルミニウムイオンにより架橋 (0 . 0 5 質量パーセント)

** 貯蔵層と皮膚に面した層の合計に対する。

B H T = ブチルヒドロキシトルエン ; N a ₂ E D T A = エチレンジアミン四酢酸、二ナトリウム塩

表中のパーセンテージは、それぞれのマトリクス層の総質量に対する質量比率 (mass portions) (m / m) を表す。

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の適用システムにより皮膚標本を通過したツロブテロール量の測定を H P L C で行った結果を示す。

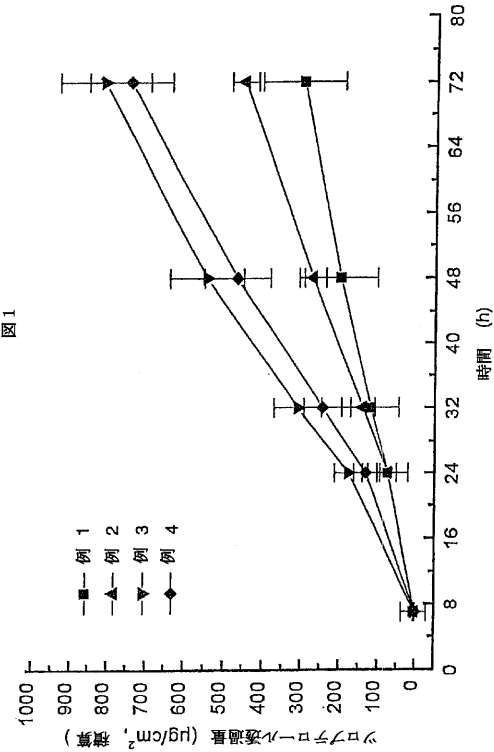
10

20

30

40

【図 1】



フロントページの続き

審査官 森井 隆信

- (56)参考文献 特開平 8 - 1 6 5 2 5 1 (J P , A)
特開平 1 0 - 1 8 2 4 3 9 (J P , A)
特開平 0 5 - 1 9 4 2 0 2 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K 31/137
A61K 9/70
A61K 47/32
CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus(JDreamII)
JMEDPlus(JDreamII)