

経皮薬物送達システム向け シリコーン粘着剤

Product applications and benefits



適切な用途に 適切な粘着剤

経皮吸収型パッチは治療に有効な量の薬剤を患者皮膚に浸透させ、標的となる疾患を効率的に治療するためにデザインされています。経皮吸収型パッチは、感圧粘着剤をパッチ固定システムや薬物マトリックスとして使用するのが一般的です。

経皮吸収型パッチは通常、薬物に依存して下記のような特性が必要となります。

- ・塗布期間中の良好な粘着特性
- ・十分な薬物含有量
- ・パッチサイズの管理
- ・薬剤の十分な皮膚浸透性
- ・過剰投与を避けるための十分な送達速度の制御
- ・デザインされた投薬期間中の放出率

本パンフレットは、お客様のニーズに合った適切な粘着剤をお選びいただくためのものです。シリコン粘着剤は、現在ホルモン療法から中枢神経系関連の病態まで、幅広い医薬品用途に使用されています。

Liveo™ BIO-PSA シリコン粘着剤は化学的に非常に安定しており、非感作性、非刺激性、非細胞毒性です。

米国食品医薬品局のドラッグマスターファイルとテクニカルファイルは、医薬品向け製品に対応しています。

デュポンはシリコン粘着剤の薬事的・毒性学的な要求への合致をお客様と共に確保しています。デュポンはISO9001認証を受けており、お客様のニーズに適した薬事ガイドラインに準拠しています。また、お客様と協力し、特定のニーズに合わせてソリューションをカスタマイズします。



BIO-PSA シリコン粘着剤

経皮・局所ドラッグデリバリーシステム向けシリコン粘着剤

経皮・局所ドラッグデリバリーシステムには、パッチを皮膚に固定し、適切な薬物含有量、安定性、放出を保证するための適切な粘着剤が必要です。デュポンは、経皮吸収型パッチに向け、Liveo™ BIO-PSA 感圧粘着剤シリーズを特別に設計しました。

Liveo™ BIO-PSAは様々な液体・粉体薬剤、皮膚透過性向上剤、その他適切な賦形剤等と適合します。

Liveo™ BIO-PSAは、薬剤の皮膚への浸透率を変化させ、患者への薬剤放出をコントロールするための処方が可能です。

Liveo™ BIO-PSAは長時間の肌への粘着、耐湿性に優れ、非皮膚刺激性、非皮膚感作性です。

DuPontは様々なBIO-PSA をご提供します。

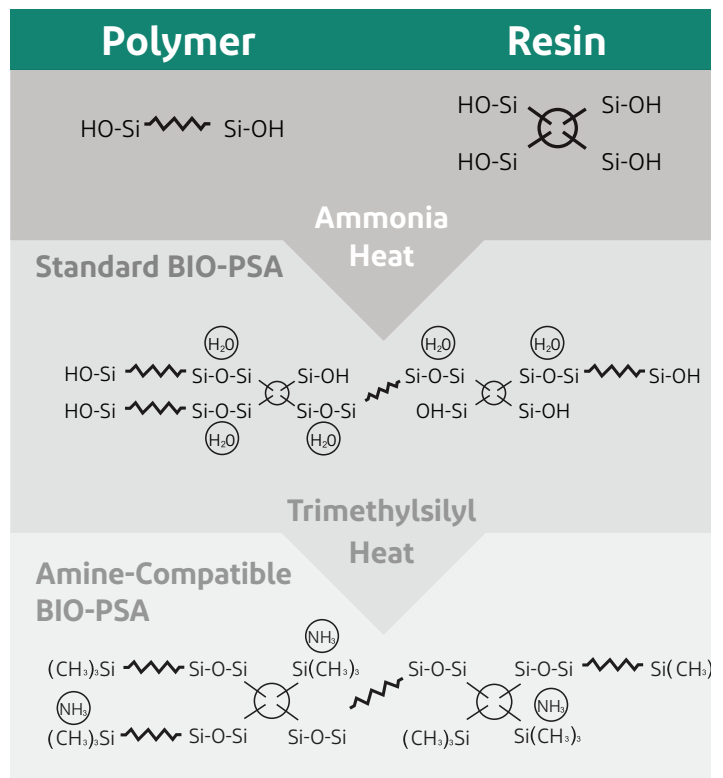
- ・アミン官能基分子との適合性
- ・極性 (シラノール含量)
- ・タック性
- ・プロセス技術、溶媒希釈タイプまたはホットメルトタイプ

製造の概要

Liveo™ 標準タイプBIO-PSAは、シラノール基含有ポリジメチルシロキサン (PDMS)とシリケートレジンとの縮合反応によって得られます。

Liveo™ アミン適合BIO-PSAを製造するには、粘着剤をトリメチルシリルとさらに反応させ、粘着剤中のシラノール含量を低減させます。標準タイプ・アミン適合Liveo™ BIO-PSAとも、酢酸エチルやn-ヘプタンなどの溶媒で希釈すると、溶媒含有タイプの製品ができます。

標準タイプBIO-PSAをホットメルトコーティング向けの溶融特性を持つ無溶剤タイプとするには、シラノール基含有PDMSとシリケートレジンに反応させて得られた粘着剤にPDMS可塑剤を添加します。



感圧粘着剤 (PSAs)のカスタマイズ

Liveo™ BIO-PSA シリコン粘着剤は、お客様のニーズに合わせたカスタム処方でも柔軟に対応できるように設計されています。デュポンの現在のBIO-PSAラインアップにより、パッチ型ドラッグデリバリーシステムの重要なパラメーター、例えば粘着性、薬剤の適合・拡散性、コーティング条件(溶剤タイプまたはホットメルト)等の調整が可能です。

ヘルスケア業界での30年以上の使用により、Liveo™ BIO-PSAの安全性、有効性、安定性が実証されています。

ドラッグデリバリーにおける Liveo™ BIO-PSA粘着剤の特長

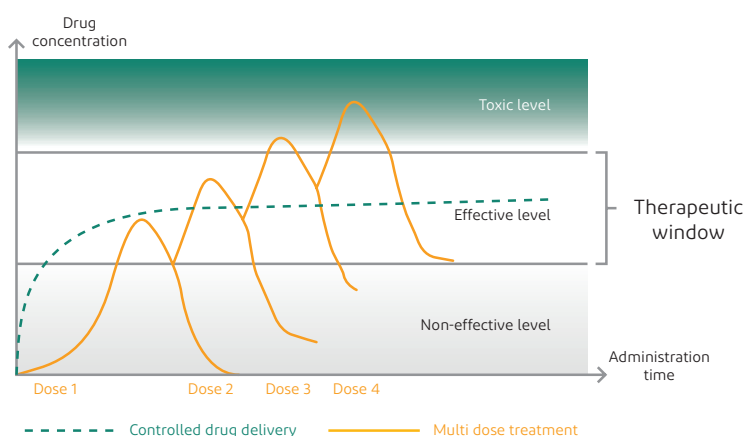
- ・長期着用において強力な粘着
- ・用途、肌のタイプ、活動・環境レベルに合わせて粘着力をカスタマイズ
- ・アミン系薬剤との適合性：薬剤との配合を容易にするため、様々な製品をご用意しています
- ・薬剤の拡散速度のコントロール
- ・皮膚からの除去が容易
- ・長時間の装着でも非刺激・非感作性

プロセス性の選択

Liveo™ BIO-PSAは希釈した状態でコーティングすることも、ホットメルトでコーティングすることも可能です。溶剤タイプには主にヘプタン含有と酢酸エチル含有があり、薬物の溶解度とコーティングの要求に基づいて溶剤が選択されます。ホットメルト接着剤は無溶媒であり、熱で軟化後、冷却するとほぼ流動性のない状態となります。

いずれの接着剤も、適切な剥離ライナー（例えば、フッ素コートライナー）にコーティングされ、その後ラミネート加工によってパッキングなどの最終的な基材に転写されます。

ドラッグデリバリー性のコントロール



BIO-PSA シリコン粘着剤

Liveo™ BIO-PSA一覧

Liveo™ BIO-PSA シリコン粘着剤	レジン/ポリマー 比率	シラノール含量	固形分(%)	溶剤
標準タイプBIO-PSA				
7-4401*	65/35	High	70	Heptane
7-4402*	65/35	High	60	Ethyl Acetate
7-4501	60/40	High	70	Heptane
7-4502	60/40	High	60	Ethyl Acetate
7-4601	55/45	High	70	Heptane
7-4602	55/45	High	60	Ethyl Acetate
SRS7-4501	60/40	Medium	70	Heptane
SRS7-4502	60/40	Medium	60	Ethyl Acetate
SRS7-4601	55/45	Medium	70	Heptane
SRS7-4602	55/45	Medium	60	Ethyl Acetate
Hot Melt 7-4560	60/40	High	100	None
アミン適合タイプ BIO-PSA				
7-4101*	65/35	Low	70	Heptane
7-4102*	65/35	Low	60	Ethyl Acetate
7-4201	60/40	Low	70	Heptane
7-4202	60/40	Low	60	Ethyl Acetate
7-4301	55/45	Low	70	Heptane
7-4302	55/45	Low	60	Ethyl Acetate

Liveo™ BIO-PSA代表特性

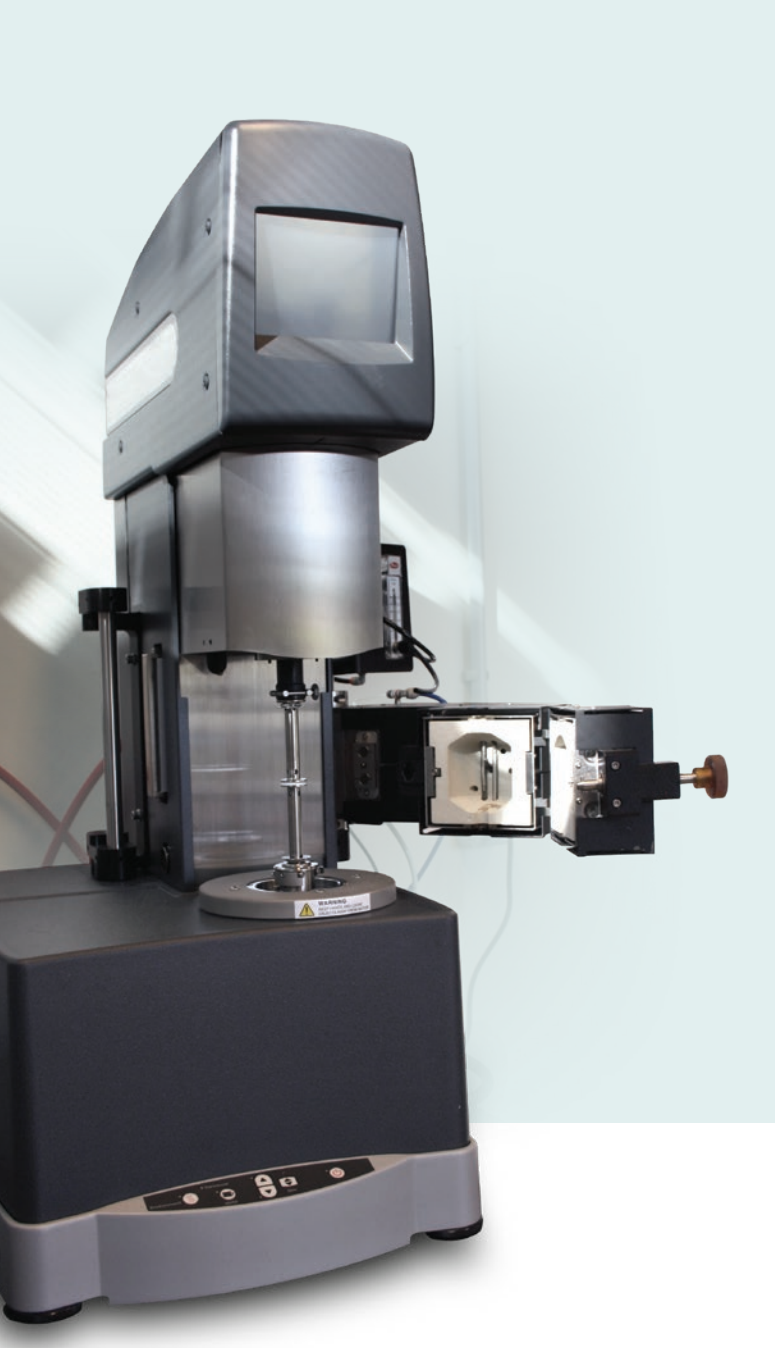
溶剤希釈タイプBIO-PSA

レジン量	タック性	ピール強度 (g/cm)		シエア強度 (kg/6.3cm ²)		複素粘度 0.01 rad/s・30°C (P)	
		標準・SRS	アミン適合	標準・SRS	アミン適合	標準・SRS	アミン適合
55	High	500	700	15	14	5.10 ⁶	5.10 ⁶
60	Medium	700	900	16	17	5.10 ⁷	1.10 ⁸
65*	Low	-	-	-	-	5.10 ⁸	1.10 ⁹

ホットメルトBIO-PSA

レジン量	タック性	ピール強度 (g/cm)	シエア強度(kg/6.3cm ²)	複素粘度 0.01 rad/s・30°C (P)
60	Very high	300	11	5.10 ⁵

*これらの製品は、他製品と組み合わせて粘着性の調整をする際に用いられます



Liveo™ BIO-PSAの粘弾性

Liveo™ BIO-PSA シリコン接着剤は、"resin-in-polymer"のコンセプトに基づいた、粘弾性を有する化合物です。動的粘弾性測定のための振動試験にて一般的に評価されます。粘性率 (G'')、弾性率 (G')、複素粘度 (Eta^*) といったレオロジーパラメータを測定し、性能を比較します。

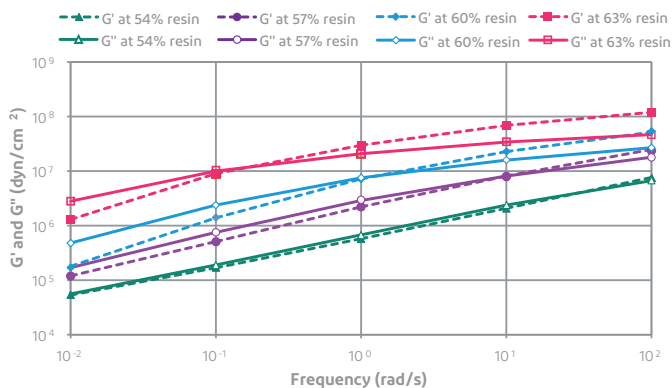
接着／剥離の原理: 粘性率が低ければ、最適な濡れ方および最適な接着が起こります。粘着剤との界面を破壊してパッチを外すには、十分な弾性が必要となります。

粘着剤中のレジン含有量が54%から63%に増加すると、周波数の全領域で弾性率 (G') と粘性率 (G'') の値が増加します。これらの物理特性は、低タックと高凝集性 (耐コールドフロー性) を達成するための最重要パラメータです。良好な粘着性能は、低周波数 (例えば 0.01rad/s) で G' 値が低い (場合によっては G'' よりも低い) 場合に得られます。また、 G' 値が急速に増加 (G'' より高い方が好ましい) するような場合、最適な耐クリープ性を示します。

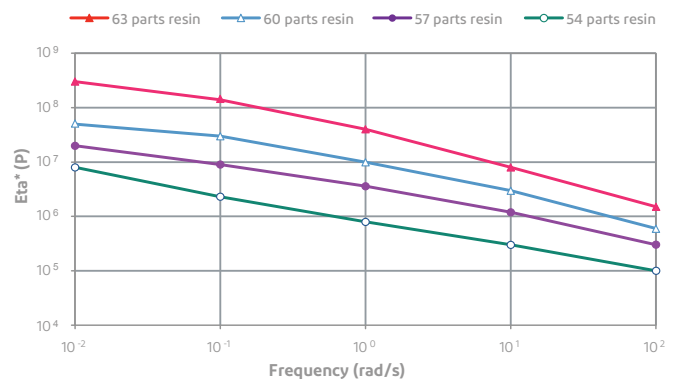
過去のデータによると、低周波領域 (例えば 0.01rad/s) での (Eta^*) が高いほど、接着剤がクリープを示しにくい傾向があります。そのため、Liveo™ BIO-PSAのレジン量を増やすと、接着剤がクリープ (コールドフロー) しにくくなります。

[Class, J.B. and Chu, S.G., *J. Appl. Polym. Sci.*, 30 (1985) 815-824 and Chu, S.G., *Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology*, Edt. Satas D., Warwick, RI, (1989) 158-203].

レジン量が粘着レオロジーに及ぼす影響 損失・貯蔵弾性率の比較



レジン添加が複素粘度に及ぼす影響



毒性試験とサマリー

デュポンの毒物学グループは、記述的な毒性研究（急性、亜慢性、生殖試験、神経毒性スクリーニング）のほか、医療材料試験（クラスI-VI）、全身オートラジオグラフィー、薬物動態学、代謝、画像解析、生化学、in vitro/in vivo経皮吸収評価など、より専門的な調査を行っています。また、お客様の研究やコンサルティングのニーズに合わせたリソースも提供しています。

また、すでに作成された安全性と毒物学の情報に基づいて、ヘルスマリー、研究報告書、およびヘルスオピニオンを提供することができます。

薬事サポート

デュポンの薬事チームは、世界中で医薬品や医療器具におけるシリコン粘着剤の使用をサポートしてきた専門性を有しています。お客様の用途にBIO-PSA製品を使用いただくために、臨床段階や販売承認審査を通じてお客様を支援します。ほとんどの製品は米国のDrug Master Filesですでにカバーされていますが、特定の用途をサポートするために新製品が追加され続けています。

レギュラトリー情報シート(Regulatory Information Sheets)

粘着剤を含む医薬品の登録を支援するために、「製品規制情報(Product Regulatory Information)」のサマリーの作成・提供が可能です。これらのサマリーは、国際医薬品添加物評議会(IPEC)の添加物情報パッケージ(EIP)テンプレートに準拠しており、以下のようなセクションを含んでいます。

- ・一般的な製品情報
- ・製造・包装および出荷可否判定サイト
- ・物理化学的情報
- ・薬事情報(組成および製造工程に基づく)
- ・生体適合性情報
- ・その他の製品情報

GMP (Good Manufacturing Practices)[†]

Liveo™ BIO-PSAは厳しい品質管理のもと、Healthcare Industries Materials Site (ミシガン州ヘムロック) で生産、試験、包装されます。本工場はヘルスケア用シリコン材料の生産に特化しており、米国食品医薬品局に医薬品製造施設として登録されています (CFN 1816403)。本工場の医薬品添加物の品質システムは、「The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients」の原則を利用しています。

GMP原則の例:

- ・ 製造工程管理
- ・ 異物コントロール(クリーンプラントポリシー)
- ・ 文書管理システム/記録
(バッチ記録とラベリングシステム)
- ・ 製品およびプロセスの完全なトレーサビリティ
- ・ 苦情管理および是正措置プロセス
- ・ セントラルレビュー、顧客への変更通知
- ・ 適切な建物、施設、設備の運用
- ・ 品質システム監査および第三者検査

[†] デュポンは、意図された医療用途に対して適切なレベルの医薬品の Good Manufacturing Practicesを適用します。

UNIIコード

UNII	Preferred Substance Name	PSA Solids	Identifiers	Eta* at 30°C
HQ8518S2VI	Dimethiconol/ Trimethylsiloxy silicate crosspolymer	7-4400 C ₄ H ₁₂ O ₂ Si ₂ (C ₂ H ₆ O ₂ Si) _n . (C ₃ H ₁₀ O ₄ Si ₂) _n	35/65 W/W	2E8 P
83D1907250	Dimethiconol/ Trimethylsiloxy silicate crosspolymer	7-4500 SR57-4500 C ₄ H ₁₂ O ₂ Si ₂ (C ₂ H ₆ O ₂ Si) _n . (C ₃ H ₁₀ O ₄ Si ₂) _n	40/60 W/W	1E7 P
090BX316RI	Dimethiconol/ Trimethylsiloxy silicate crosspolymer	7-4600 SR57-4600 C ₄ H ₁₂ O ₂ Si ₂ (C ₂ H ₆ O ₂ Si) _n . (C ₃ H ₁₀ O ₄ Si ₂) _n	45/55 W/W	1E6 P
0A6MDS9SLT	Trimethylsilyl treated dimethiconol/Trimethyl- siloxy silicate crosspolymer	7-4100: (C ₆ H ₁₈ O ₄ Si ₃) _n . C ₄ H ₁₂ O ₂ Si ₂ (C ₂ H ₆ O ₂ Si) _n	35/65 W/W	5E8P
9N5G1G3D3H	Trimethylsilyl treated dimethiconol/Trimethyl- siloxy silicate crosspolymer	7-4200: (C ₆ H ₁₈ O ₄ Si ₃) _n . C ₄ H ₁₂ O ₂ Si ₂ (C ₂ H ₆ O ₂ Si) _n	40/60 W/W	5E7P
5VBE2X0WGO	Trimethylsilyl treated dimethiconol/Trimethyl- siloxy silicate crosspolymer	7-4300: (C ₆ H ₁₈ O ₄ Si ₃) _n . C ₄ H ₁₂ O ₂ Si ₂ (C ₂ H ₆ O ₂ Si) _n	45/55 W/W	2E6P

参考文献:

- Noll, W. 1968. *Chemistry and technology of silicones*. Academic Press.
- Owen, M.J. 1981. Why silicones behave funny, *Chemtech*, 11, 288. (Revised and reprinted in *Chimie Nouvelle*, 85, 27, (2004).)
- Hardman, B. and Torkelson, A. 1982. Silicone compounds (Silicones). 20, 922. *Encyclopedia of Chemical Technology*, Kirk-Othmer, Wiley Interscience publ.
- Colas, A. 1990. Silicones: Preparation, properties and performance. *Chimie Nouvelle*, 8 (30), 847.
- Lee Smith, A. (Edit.) 1991. *The analytical chemistry of silicones*, John Wiley.
- Ulman K. and Thomas X. 1995. Silicone Pressure Sensitive Adhesives for Healthcare applications, in *Advances in pressure sensitive adhesive technology-2*, edited by Sates D. 1995.
- Thomas X. 2003. Silicone Adhesives in Healthcare Applications, technical literature form No. 52-1057-01.
- Wokovich A., Prodduturi S., Doub W., Hussain A. and Buhse L. 2006. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute, review article in *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 64 (2006) 1-8.
- The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients, 2006.
- Ho K.Y. and Dodou K. 2006. Rheological studies on pressure-sensitive silicone adhesives and drug-in-adhesive layers as a means to characterize adhesive performance, *International Journal of Pharmaceutics* 333 (2007) 24-33.
- Lin S., Durfee L., Ekeland R., McVie J. and Schalaus G. 2007. Recent advances in silicone pressure-sensitive adhesives, *Journal of Adhesion Science and Technology*, Vol. 21, No.7, pp. 605-623 (2007).
- Van Buskirk, Arsulowicz D., Basu P., Block L., Cai B., Cleary G., Ghosh T., Gonzalez M., Kanios D., Marques M., Noonan P., Ocheltree T., Scharz P., Shah V., Spencer T., Tavares L., Ulman K., Uppoor R. and Yeoh T. 2012. Passive transdermal systems whitepaper incorporating current chemistry, manufacturing and controls (CMC) development principles, *AAPS PharmSciTech*, Vol. 13, No. 1 (2012).



デュポンのヘルスケアソリューションの詳細はこちら:

www.dupont.com/healthcare.html

各国の情報ははこちら。

www.dupont.com/corporate-functions/our-company/global-locations.html



注意: 人体への恒久的な移植や、人体内部の体液や組織との恒久的な接触を伴う医療用途では、デュポンの材料を使用しないでください。意図された使用を明示的に認める契約がデュポンから直接提供されていない場合、人体への短時間または一時的な埋め込みを含む医療用途、または人体内部の体液または組織との恒久的な接触を伴う医療用途でデュポンの材料を使用しないでください。

ここに含まれる情報、提案、及びデータは、資料の予備的な選択を支援するための情報ガイドとしてのみ意図されており、包括的または最終的なものではありません。デュポンは、この情報、データ、提案、または資料が使用される可能性のあるさまざまな条件を予測または制御できないため、デュポンは、どんな状況でもこの情報の適用性または正確性、または情報、データ、提案、または資料の適合性を保証しません。情報、データ、または提案は、特定の目的に対する特定の材料の適合性を自分で判断するために実施する必要があるテストの代わりになることを意図したものではありません。デュポンは、結果を保証するものではなく、この情報に関連するいかなる義務または責任を負いません。このような情報、データ、または提案は、ユーザー自身の判断とリスクに基づいて使用及び信頼されます。デュポンは、明示または黙示を問わず、いかなる保証も行わず、ここに記載されている情報、提案、データ、または資料の使用に起因または関連する損害または損失に対する直接的及び間接的な責任を一切負いません。ここに記載されている製品または製剤の使用に関する記述は、特許、著作権、デザイン、またはその他の知的財産の侵害を推奨するものと解釈されるべきではなく、そのような使用から生じる侵害に対する責任はデュポンが負うものではありません。この情報は、いずれも、特許の下で運用するためのライセンス、または特許を侵害するための推奨と見なされるべきではありません。

デュポンは、特定の用途向けにスペシャルコントロール及びプレミアムコントロール製品を販売しない権利を留保します。

これらの製品は特定の USP Class VI 及び ISO10993 標準に対して試験されていますが、デュポンは、特定のヘルスケアまたは医療用途、またはそのようなテストに基づくその他の表明または保証に対する製品の適合性を表明または保証しません。

ここに記載されている情報は無償で提供されており、デュポンの信頼性のある技術データに基づいています。これは、独自の裁量とリスクで技術的なスキルを持っているお客様が使用することを目的としています。デュポンは、明示または黙示を問わず、いかなる保証も行わず、この情報の使用に関して一切の責任を負いません。特に記述がない限り、デュポン™、デュポンオーバルロゴ、及び、全ての製品は™、SM、もしくは®で表記されています。これはデュポン・デュムール及びその子会社のトレードマーク、サービスマーク、及び登録商標です。