

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6550337号
(P6550337)

(45) 発行日 令和1年7月24日 (2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日 (2019.7.5)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/192	(2006.01)	A 6 1 K	31/192	
A 6 1 K	9/70	(2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	

請求項の数 18 (全 24 頁)

(21) 出願番号	特願2015-550783 (P2015-550783)	(73) 特許権者	500134562
(86) (22) 出願日	平成25年12月27日 (2013.12.27)		ノーヴェン ファーマシューティカルズ
(65) 公表番号	特表2016-504367 (P2016-504367A)		インコーポレイテッド
(43) 公表日	平成28年2月12日 (2016.2.12)		アメリカ合衆国 フロリダ州 33186
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/077927		マイアミ サウスウェスト ワンハンド
(87) 国際公開番号	W02014/106009		レッドアンドフォーティフォース ストリート 11960
(87) 国際公開日	平成26年7月3日 (2014.7.3)	(74) 代理人	100094569
審査請求日	平成28年12月22日 (2016.12.22)		弁理士 田中 伸一郎
(31) 優先権主張番号	61/747,039	(74) 代理人	100088694
(32) 優先日	平成24年12月28日 (2012.12.28)		弁理士 弟子丸 健
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084663
前置審査			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 非ステロイド系の抗炎症薬を経皮的に送達するための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

局所的適用のためのモノリシックの柔軟な有限システムの形態にある、NSAIDを経皮送達するための組成物であって、(i) 治療的に有効な量のNSAID、(ii) 少なくとも約80質量%のシリコンポリマー、及び(iii) 約4~5質量%の非官能性アクリル系ポリマー又は非官能性アクリル系ブロックコポリマーを含有するポリマーマトリックスを含み、前記柔軟な有限システムが、モノリシックシステムであることを特徴とする、前記組成物。

【請求項 2】

前記ポリマーマトリックスが、スチレン-イソブレン-スチレンブロックコポリマーを更に含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

前記ポリマーマトリックスが、浸透促進剤を更に含む、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項 4】

前記NSAIDがフルルビプロフェンを含む、請求項1~3の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ポリマーマトリックスが、アクリル系ブロックコポリマーを含む、請求項1~4の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリマーマトリックスが、約3質量%~5質量%のフルルビプロフェンを含む、請求項1~5の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポリマーマトリックスが、約1質量%までのスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含む、請求項1～6の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記システムが、少なくとも8時間の期間に渡り前記NSAIDの送達を達成する、請求項1～7の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記システムが、少なくとも12時間の期間に渡り前記NSAIDの送達を達成する、請求項1～8の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記システムが、少なくとも24時間の期間に渡り前記NSAIDの送達を達成する、請求項1～9の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 11】

裏地層を更に含む、請求項1～10の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 12】

柔軟な閉塞性裏地層を更に含む、請求項1～10の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記柔軟な閉塞性裏地層が伸縮性である、請求項12に記載の組成物。

【請求項 14】

前記柔軟な閉塞性裏地層が、閉塞性塗膜で被覆された基布材料で構成されている、請求項12～13の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記閉塞性塗膜が、ポリイソブチレン及び/又はスチレン-イソプレン-スチレン(SIS)ブロックコポリマーを含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項 16】

NSAIDを経皮送達するための方法であって、請求項1～15の何れか1項に記載の組成物を、該NSAIDを必要とする非ヒト対象の皮膚又は粘膜に局所的に適用する工程を含む、前記方法。

【請求項 17】

NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に、NSAIDを経皮送達する方法において使用するための請求項1～15の何れか1項に記載の組成物。

【請求項 18】

NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に、NSAIDを経皮送達するための医薬の製造におけるNSAIDの使用であって、該医薬が、局所的適用のためのモノリシックの柔軟な有限システムの形態にあり、(i) 治療的に有効な量の該NSAID、(ii) 少なくとも約80質量%のシリコーンポリマー、及び(iii) 約4～5質量%の非官能性アクリル系ポリマー又は非官能性アクリル系ブロックコポリマーを含有するポリマーマトリックスを含み、前記柔軟な有限システムが、モノリシックシステムであることを特徴とする、前記使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本件特許出願は、2012年12月28日付で出願された米国仮特許出願第61/747,039号に対して、35 USC § 119(e)に基く利益を請求するものである。該特許出願の全内容を、言及により全体としてここに組入れる。

【0002】

本発明は、一般的には、例えば痛みおよび/または炎症を治療しまたは軽減するために望ましいことであり得る、非ステロイド系の抗炎症薬(NSAIDs)の経皮的送達およびNSAIDsを経皮的に送達するための組成物および方法に関する。本発明は、また任意の柔軟で有限の経皮薬物送達システムと共に使用するのに適した、柔軟な閉塞性裏材料にも係る。

10

20

30

40

50

【背景技術】

【0003】

NSAIDsを経口投与する場合、これらは様々な悪影響、例えば胃腸管障害、潰瘍、および出血等を示す可能性がある。更に、NSAIDsが局所的な痛みを治療するために投与される場合、経口投与は、不必要なおよび/または求められていない全身性の作用へと導く可能性がある。経皮送達は、局所的痛みを治療する可能性を与えると同時に、経口投与に関連する悪影響を回避する。

多くのファクタが経皮薬物送達組成物の設計および性能に影響を与える。これらファクタは、数ある中でも特に個々の薬物自体、該組成物の成分に係る物理的および化学的特性および該成分の他の成分に対する性能および挙動、製造および保存中の外部条件および環境条件、適用サイトの特性、所望速度の薬物送達および治療開始、所望の薬物送達プロファイル、および意図された送達の持続期間を含む。NSAIDsを経皮送達するための組成物は公知であるが、適切な物理的および薬物動態学的特性を示す組成物に対する要求が残されている。

【発明の概要】

【0004】

局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にある、NSAIDを経皮送達するための組成物が記載され、該組成物は、(i) 治療的に有効な量のNSAID、例えばフルルビプロフェン；(ii) シリコーンポリマー；および(iii) アクリル系ポリマーまたはアクリル系ブロックコポリマーを含有するポリマーマトリックスを含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、更にスチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマーを含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、更に浸透促進剤を含む。

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、非官能性アクリル系ポリマーを含む。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、アクリル系ブロックコポリマーを含む。

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、約4~5質量% (% w/w)のアクリル系ポリマー、および/または約5質量%のアクリル系ブロックコポリマーおよび/または約1質量%のスチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマー、および/または少なくとも約80質量%のシリコーンポリマーを含む。

幾つかの態様において、上記システムは、少なくとも8時間という期間に渡り、または少なくとも12時間という期間に渡り、または少なくとも24時間という期間に渡り、上記NSAIDの送達を実現する。

【0005】

幾つかの態様において、上記組成物は、更に裏地層、例えば柔軟な閉塞性(occlusive)の裏地層、場合により柔軟な閉塞性かつ伸縮性の裏地層を含む。幾つかの態様において、該柔軟な閉塞性裏地層は、ポリイソブチレン塗膜等の閉塞性塗膜で被覆された基布材料(fabric backing material)で構成されている。

同様に、NSAIDを経皮送達するための方法が記載され、該方法は該NSAIDを必要とする対象の皮膚または粘膜に、ここに記載された如き組成物を、局所的に適用する工程を含む。

また、NSAIDを必要とする対象の皮膚または粘膜に、該NSAIDを経皮的に送達する方法において使用するための、ここに記載された如き組成物が記載される。

同様に、NSAIDを必要とする対象の皮膚または粘膜に、該NSAIDを経皮的に送達するための医薬の製造における該NSAIDの使用が記載され、ここにおいて該医薬は、局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にあり、該システムは、(i) 治療的に有効な量の該NSAID、(ii) シリコーンポリマー、および(iii) アクリル系ポリマーまたはアクリル系ブロックコポリマーを含む。

同様に記載されるのは、活性薬剤を経皮送達するための柔軟な有限システムであり、該有限システムは、(i) 該活性薬剤および1種またはそれ以上のポリマーを含有するポリマーマトリックス；および(ii) 閉塞性塗膜で被覆された基布材料で構成される柔軟な閉塞性裏地層を含む。幾つかの態様において、該柔軟な閉塞性裏地層は伸縮性である。幾つか

10

20

30

40

50

の態様において、該柔軟な有限システムは伸縮性である。

【0006】

同様に記載されるのは、NSAIDを必要とする対象の皮膚または粘膜に、該NSAIDを経皮的に送達する方法において使用するための、ここにおいて記載されるような、柔軟な有限システムである。

同様に記載されるのは、NSAIDを必要とする対象の皮膚または粘膜に、該NSAIDを経皮的に送達するための医薬の製造における、該NSAIDの使用であり、ここにおいて該医薬は、(i) 該活性薬剤および1種またはそれ以上のポリマーを含有するポリマーマトリックス；および(ii) 閉塞性塗膜で被覆された基布材料で構成される柔軟な閉塞性裏地層を含む、柔軟な有限システムの形態にある。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、シリコンポリマーおよびアクリル系ポリマーを含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスおよび様々な裏地層を含むシステムからの、フルビプロフェン(flubiprofen)のインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: PIB-被覆布製裏地； : ポリオレフィン/布積層フィルム製裏地； : スコッチパック(Scotchpack(登録商標)) 9732； (網掛け) : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ(最下部ライン))。

【図2A】図2Aは、市販の製品と比較した、シリコンポリマー、アクリル系ポリマーおよびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: ここに記載の如き組成物； : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ)。

【図2B】図2Bは、市販の製品と比較した、シリコンポリマー、アクリル系ポリマーおよびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: ここに記載の如き組成物； : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ)。

【図2C】図2Cは、市販の製品と比較した、シリコンポリマー、アクリル系ポリマーおよびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: ここに記載の如き組成物； : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ； : モーラステープ(Mohrus Tape)市販ケトプロフェンパッチ)。

【図2D】図2Dは、市販の製品と比較した、シリコンポリマー、アクリル系ポリマーおよびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: ここに記載の如き組成物； : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ； : モーラステープ(Mohrus Tape)市販ケトプロフェンパッチ)。

【図2E】図2Eは、市販の製品と比較した、シリコンポリマー、アクリル系ポリマーおよびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: ここに記載の如き組成物； : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ； : モーラステープ(Mohrus Tape)市販ケトプロフェンパッチ)。

【図3A】図3Aは、市販の製品と比較した、シリコンポリマーおよび異なる2種のアクリル系ブロックコポリマー(ABCs)の内の1種を含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(: 製剤4-1； : ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパ

10

20

30

40

50

ッチ)。

【図3B】図3Bは、市販の製品と比較した、シリコンポリマーおよび異なる2種のアクリル系ブロックコポリマー(ABCs)の内の1種を含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(：製剤4-2；(網掛け)：ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ；：モーラステープ(Mohrus Tape)市販ケトプロフェンパッチ)。

【図3C】図3Cは、市販の製品と比較した、シリコンポリマーおよび異なる2種のアクリル系ブロックコポリマー(ABCs)の内の1種を含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(：製剤4-2；(網掛け)：ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ；：モーラステープ(Mohrus Tape)市販ケトプロフェンパッチ)。

10

【図3D】図3Dは、市販の製品と比較した、シリコンポリマーおよび異なる2種のアクリル系ブロックコポリマー(ABCs)の内の1種を含有する、ここに記載された如きポリマーマトリックスを含むシステムからの、フルビプロフェンのインビトロ薬物フラックス研究の結果を示す(：製剤4-2；(網掛け)：ヤクバンテープ(Yakuban Tape)市販フルビプロフェンパッチ；：モーラステープ(Mohrus Tape)市販ケトプロフェンパッチ)。

【図4A】図4Aは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-1)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図4B】図4Bは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-1)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

20

【図4C】図4Cは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-1)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図4D】図4Dは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-1)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図4E】図4Eは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-1)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

30

【図4F】図4Fは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-1)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図5A】図5Aは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-2)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図5B】図5Bは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-2)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

40

【図5C】図5Cは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-2)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図5D】図5Dは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-2)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図5E】図5Eは、市販の製品であるヤクバンテープ(Yakuban Tape)(フルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した、ここに記載の組成物(製剤5-2)から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを示す。

【図6】図6は、市販のヤクバンテープ(Yakuban Tape)およびモーラステープ(Mohrus Tap

50

e)と比較した、痛みに関する酵母誘発性痛覚過敏の動物(ラット)モデルにおける、ここに記載の組成物に関する評価の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0008】

柔軟な有限形態(例えば、「パッチ」型のシステム)にあるNSAIDを経皮送達するための組成物および方法が、ここに記載される。該柔軟な有限形態にある組成物は、NSAIDまたはその製薬上許容される塩を含有するポリマーマトリックスおよび裏地層を含む。該組成物は満足な物理的特性を示し、同時に満足な薬物動態学的プロファイルをも実現する。特定の態様において、該ポリマーマトリックスは、(i) 治療的に有効な量のNSAID; (ii) シリコーンポリマー; および(iii) アクリル系ポリマーまたはアクリル系ブロックコポリマーを含む。更なる特定の態様において、該ポリマーマトリックスは、更にスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーをも含む。任意の態様によれば、該ポリマーマトリックスは、更に浸透促進剤をも含む。

10

【0009】

定義

本明細書において使用する技術的および科学的用語は、特に定義しない限り、本発明が関係している分野における当業者によって普通に理解されている意味を持つ。本明細書では、当業者にとって公知の様々な方法論を参照する。参照するこのような公知の方法論を述べている刊行物およびその他の資料は、完全に明記されているかの如く、言及によってその全体をここに組入れる。当業者にとって公知の任意の適当な材料および/または方法は、本発明の実施に際して利用することができる。しかし、特定の材料および方法は説明される。以下の説明および実施例において言及する材料、試薬等は、特に述べない限り、商業的供給元から得ることができる。

20

ここで使用する場合、単数形「ア(a)」、「アン(an)」および「ザ(the)」は、単数形のみを表すものと明確に述べられていない限り、単数形および複数形両者を示す。

用語「約」および該用語約によって修飾されていようがいまいが、範囲の使用は、含まれる数がここに示された正確な数に限定されず、また実質的に示された範囲内の範囲を言うものとするが、本発明の範囲を逸脱しない。本明細書において使用する場合、「約」とは、当業者には理解されるであろうし、またこれが使用されている文脈に従ってある程度変動するであろう。この用語が使用されている文脈が与られた場合に、当業者にとって明確でない該用語の使用がある場合、「約」は、該特定の用語 $\pm 10\%$ までを意味するであろう。

30

【0010】

本明細書において使用するような表現「実質的に含まない」とは、記載された組成物(例えば、ポリマーマトリックス等)が、問題としている該組成物の全質量を基準として、約5%未満、約3%未満、または約1質量%未満の排斥される成分(1または複数)を含むことを意味する。

本明細書において使用する場合、「対象(subject)」とは、薬物治療を必要とする、ヒトを含む任意の哺乳動物を意味する。例えば、対象は、NSAIDで治療または予防し得る状態(例えば、痛みまたは炎症)を患い、あるいはこれを発症する危険性を持つ可能性があり、または該対象は、その他の目的でNSAIDを服用することができる。

40

ここにおいて使用する場合、用語「局所的な」および「局所的に」とは、哺乳動物の皮膚または粘膜表面に適用することを意味し、一方用語「経皮的な」および「経皮的な」とは、皮膚または粘膜(口内、頬、鼻、直腸及び膣粘膜を含む)を介する体循環への移動を意味する。即ち、ここに記載の組成物は、NSAIDの経皮的送達を実現するために、対象に局所的に適用することができる。

本明細書において使用する場合、表現「治療的に有効な量」および「治療レベル」は、特定の薬理的效果を与える、対象における薬物の用量または血漿濃度を夫々意味し、該薬理的效果を求めて、このような治療を必要とする対象に、該薬物が投与される。ある薬物の治療的に有効な量または治療レベルは、このような用量が、たとえ当業者によって治療

50

的に有効な量であると見做されたとしても、ここにおいて記載される状態/疾患を治療する上で常に有効であるわけではないことを強調しておく。便宜的な目的でのみ、典型的な用量、薬物送達量、治療的に有効な量および治療レベルは、成人のヒトの対象に関連して以下に与えられる。当業者は、特定の対象および/または状態/疾患を治療することが必要となった場合に、標準的な実務に従ってこのような量を調節することができる。

【0011】

ここに記載される組成物は「柔軟な有限形態」にある。ここで使用する場合、表現「柔軟な有限形態」とは、実質的に固体形態であって、これが接触する表面と適合することができ、また局所的な適用を容易にするように接触を維持することのできる該固体形態を意味する。このようなシステムは、一般的に当分野において公知であり、また経皮薬物送達パッチ等として市場から入手できる。

10

上記組成物は、皮膚(または上述の任意の他の表面)に適用した際に、上記NSAIDを放出する薬物-含有ポリマーマトリックスを含む。柔軟な有限形態にある該組成物は、また該薬物-含有ポリマーマトリックス層に加えて裏地層をも含む。幾つかの態様において、該柔軟な有限形態にある組成物は、薬物-含有ポリマーマトリックス層および裏地層に加えて、剥離ライナー層をも含むことができる。

ここで使用する場合、「薬物-含有ポリマーマトリックス」とは、1種またはそれ以上の薬物、例えば1種またはそれ以上のNSAIDs、および感圧性接着性ポリマーまたは生体接着性ポリマー等のポリマーを含むポリマー組成物を言う。ポリマーは、それ自体接着特性を持つ場合には、「接着剤」または「生体接着剤」である。他のポリマーは、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤またはその他の賦形剤の添加により接着剤または生体接着剤として機能し得る。従って、幾つかの態様において、該ポリマーは粘着付与剤、可塑剤、架橋剤または当分野において公知の他の添加剤を場合により含む。

20

【0012】

ここで使用する場合、用語「感圧性接着剤」とは、極僅かな圧力の適用により、殆どの支持体に対して即座に接着し、また永続的な粘着性を維持する粘弾性物質を言う。上述の如く、ポリマーは、これがそれ自体感圧性接着剤の特性を持つ場合には、感圧性接着性ポリマーである。他のポリマーは、粘着付与剤、可塑剤またはその他の添加剤と混合することにより感圧性接着剤として機能し得る。該感圧性接着剤という用語は、また異なるポリマーの混合物をも含む。

30

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、室温にて感圧性接着剤であり、また所定の物理的特性、例えば皮膚に対する良好な付着性、皮膚に対して実質的な外傷の生成なしに剥離され、さもなくば除去され得る能力、老化するものの粘着性の維持、その他を呈する。幾つかの態様において、該ポリマーマトリックスは、約 -70 ~ 0 の間の示差走査熱量計を用いて測定されたガラス転移温度(T_g)を持つ。

幾つかの態様において、上記柔軟な有限形態にある組成物は、上記薬物-含有ポリマーマトリックス層が、存在する場合には、上記裏地層および上記剥離ライナー以外に存在する唯一のポリマー層であるように、「モノリシック」または「単一層」システムである。このような態様において、該ポリマーマトリックスは、薬物担体および該システムを皮膚または粘膜に貼付する手段の両者として機能する。

40

【0013】

ポリマーマトリックス

幾つかの態様によれば、ここに記載される組成物は、NSAIDおよび/または製薬上許容されるその塩(1または複数)およびシリコンポリマー、アクリル系ポリマーおよび/またはアクリル系ブロックコポリマー、および場合によりスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含み、これらから本質的になり、またはこれらからなるポリマーマトリックスを含む。これに関連して、表現「から本質的になる」とは、該ポリマーマトリックスが、他のポリマー成分(例えば、シリコンポリマー(1または複数)、アクリル系ポリマー(1または複数)、およびスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー(1または複数)以外のポリマーを実質的に含まない)および皮膚浸透促進剤を実質的に含まないこと

50

を意味するが、該マトリックスは、経皮組成物において有用であることが知られている他の賦形剤(例えば、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤または当分野において公知の他の賦形剤)を、これら他の賦形剤が、製薬上許容し得ないレベルにまで、該組成物の物理的および/または薬物動態学的特性を低下しない限りにおいて、含むことができる。幾つかの態様によれば、ここに記載される組成物は、NSAIDおよび/または製薬上許容されるその塩(1または複数)、シリコーンポリマー、アクリル系ポリマーおよび/またはアクリル系ブロックコポリマー、および場合によりスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーおよび場合により1種またはそれ以上の皮膚浸透促進剤を含み、これらから本質的になり、またはこれらからなるポリマーマトリックスを含有する。

【0014】

NSAID

NSAIDは当分野において公知であり、イブプロフェン、デキスイブプロフェン、ナプロキセン、フェンプロフェン、ケトプロフェン、デクスケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジン、ロキソプロフェン、インドメタシン、トルメチン、スリンドク、エトドラク、ケトロラク、ジクロフェナク、ナブメトン、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、ニフルム酸、アスピリン、ジフルニサル、およびサルサラートを包含する。

特定の態様において、上記NSAIDはフルルビプロフェンである。フルルビプロフェンは抗炎症性、沈痛性および解熱性を有する。これは、例えば慢性関節リウマチ、骨関節症の

治療、および目の手術中の瞳孔縮小を防止するために使用される。

ここに記載される組成物は、遊離酸形態にあるNSAID、またはその任意の製薬上許容されるエステルとして、またはこれらの任意の組合せを用いて処方し得る。模範的な適切な製薬上許容される塩は、無機および有機弱酸の塩および四級アンモニウム塩である。これらは、制限なしに、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、桂皮酸、酢酸、安息香酸、グルコン酸、またはアスコルビン酸等の酸との塩、または硫酸、ハロゲン化水素酸、または芳香族スルホン酸の有機エステル、例えばメチルクロリド、メチルプロミド、エチルクロリド、プロピルクロリド、ブチルクロリド、イソブチルクロリド、ベンジルクロリド、ベンジルプロミド、フェネチルプロミド、ナフチルメチルクロリド、ジメチル硫酸、メチルベンゼンスルホネート、エチルトルエンズルホネート、エチレンクロロヒドリン、プロピレンクロロヒドリン(chlorobydrin)、アリルプロミド、メチルアリルプロミドまたはクロチルプロミドエステルとの四級アンモニウム塩を含む。

【0015】

ここに記載される組成物は、治療的に有効な量のNSAIDまたはその製薬上許容される塩(1または複数)を含む。一般に、該NSAIDの量は、上記ポリマーマトリックスの全乾燥質量を基準として、約0.1%~約50%であり、これは約1%~約20%、例えば約1%~約10質量%、例えば約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9または約10質量%を包含する。特定の態様において、該ポリマーマトリックスは、該マトリックスの全乾燥質量を基準として約3~5質量%のNSAID、例えば該マトリックスの全乾燥質量を基準として約3%または約5質量%のNSAIDを含む。

上記組成物が、局所的効果のために使用される場合、これらは約20~約35mgのNSAID(例えば、フルルビプロフェン)を含むことができる。該組成物は、例えばその適用サイトにおけるあるいはその近傍の状態を治療するために、局所的効果を求めて使用された場合、特定の利点を持つ。胃腸管および関連する副作用の回避に加えて、これら組成物は、高い用量のNSAIDを、治療すべきサイトに直接送達することができ、同時に望ましからぬ全身性の作用を減じあるいは最小化する。

【0016】

シリコーンポリマー

上述の如く、幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、1種またはそれ以

10

20

30

40

50

上のシリコンポリマー、例えば1種またはそれ以上の感圧性接着性シリコンポリマーを含む。ポリマーマトリックス組成物で使用するのに適したシリコンポリマーは、公知である。

用語「シリコンを主成分とする」ポリマーは、ここにおいて使用されまた当分野において知られているようなケイ素ポリマー、シロキサン、ポリシロキサン、およびシリコンという用語と互換的に使用される。シリコンを主成分とする適当なポリマーは、また感圧性接着剤であってもよい。即ち、幾つかの態様において、該シリコンを主成分とするポリマーは、接着性ポリマーである。他の態様において、該シリコンを主成分とするポリマーは、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤またはその他の添加剤の添加によって接着剤として機能する。

10

適当なポリシロキサンは、以下のような2つの主な成分を基本とするシリコン感圧性接着剤を含む：(i) ポリマーまたはガムおよび(ii) 粘着付与樹脂。ポリシロキサン接着剤は、ガム、典型的には高分子量のポリジオルガノシロキサンを、適当な有機揮発性溶媒、例えば酢酸エチルまたはヘプタン中での縮合反応を介して樹脂で架橋して、3 - 次元シリケート構造を生成することにより製造することができる。該樹脂対ポリマーの比は、ポリシロキサン接着剤の物性を変えるために調節することができる。Sobieski等、「シリコン感圧性接着剤(Silicone Pressure Sensitive Adhesives)」, 感圧性接着剤技術に関するハンドブック(Handbook of Pressure - Sensitive Adhesive Technology), 第2版, pp. 508 - 517 (D. Satas編), ファンノストランドラインホルト(Van Nostrand Reinhold), ニューヨーク(New York)(1989)。

20

【0017】

模範的なシリコンを主成分とするポリマーは、感圧性接着剤を含む接着剤(例えば、局所適用サイトに付着し得る)である。低いシラノール濃度を持つシリコンを主成分とするポリマーの実例となる例は、シリコンを主成分とする接着剤(およびキャップされたポリシロキサン接着剤)、例えば米国特許第Re.35,474号および米国特許第6,337,086号に記載されており、またダウコーニング社[(Dow Corning Corporation)(ダウコーニング社、メディカルプロダクツ(Dow Corning Corporation, Medical Products), ミシガン州、ミッドランド(Midland, Michigan))]から、BIO - PSA (登録商標) 7 - 4100、- 4200および - 4300製品シリーズとして市場で入手できるもの、および相溶性有機揮発性溶媒(例えば、酢酸エチルまたはヘプタン)を含んだ状態で製造され、BIO - PSA (登録商標) 7 - 4400シリーズ、- 4200シリーズ、例えば - 4202および - 42 - 3、および - 4500シリーズ、例えば - 4502、例えば - 4503、および - 4600シリーズの下に市販品として入手できる非 - 増感、感圧性接着剤を含む。これら文献を、言及することにより、全体としてここに組入れる。

30

ここにおいて記載される上記ポリマーマトリックスおよび組成物並びに方法において有用なシリコン感圧性接着剤の更なる詳細およびその例は、米国特許第4,591,622号；同第4,584,355号；同第4,585,836号；および同第4,655,767号において述べられている。これら特許全てを、言及することにより、全体として、明確にここに組入れるものとする。同様に、シリコン流体も、ここに記載されるポリマーマトリックスおよび方法における使用が意図されていることを理解すべきである。

40

【0018】

アクリル系ポリマー

上述の如く、幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、1種またはそれ以上のアクリル系ポリマー、例えば1種またはそれ以上の感圧性接着性アクリル系ポリマーを含む。ポリマーマトリックス組成物において使用するのに適したアクリル系ポリマーは公知である。

ここにおいて、用語「アクリル系ポリマー」は、当分野におけるように、「ポリアクリレート」、「ポリアクリル系ポリマー」、および「アクリル系接着剤」と互換的に使用される。該アクリル酸を主成分とするポリマーは、様々なアクリル系の酸またはエステルホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等の何れかであり得る。幾つかの態様において

50

、該アクリル酸を主成分とするポリマーは、接着性ポリマーである。他の態様において、該アクリル酸を主成分とするポリマーは、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤またはその他の添加剤の添加によって接着剤として機能する。

上記アクリル系ポリマーは、コポリマー、ターポリマーおよびマルチポリマーを含むことができる。例えば、該アクリル系ポリマーは、様々なアクリル酸のホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等の何れかであり得る。幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーは、上記ポリマーマトリックスのポリマー含有量の、約2%～約95質量%を構成し、これは約3%～約90%および約5%～約85%、例えば2%～95%、3%～90%および5%～85%を含む。幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーの量および型は、使用される治療的に活性な薬剤の型および量に依存する。

10

【0019】

本発明を実施する際に有用なアクリル系ポリマーは、1種またはそれ以上のアクリル酸のモノマーおよび他の共重合性モノマーのポリマーを含む。該アクリル系ポリマーは、またアルキルアクリレートおよび/またはメタクリレートおよび/または共重合性の第二のモノマーまたは官能基を持つモノマーのコポリマーを含む。官能基に基く、アクリル酸を主成分とするポリマーの組合せも意図されている。官能基を持つアクリル酸を主成分とするポリマーは、非官能性モノマー単位に加えて、更に遊離の官能基を持つモノマー単位をも含むコポリマーおよびターポリマーを包含する。これらモノマーは、一官能性または多官能性であり得る。添加される各型のモノマーの量を変えることにより、得られるアクリル系ポリマーの凝集特性は、当分野において公知の如く変えることができる。幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーは、少なくとも50質量%のアクリレートまたはアルキルアクリレートモノマー、0～20%の該アクリレートと共重合性の官能性モノマー、および0～40%の他のモノマーで構成される。

20

使用可能なアクリレートモノマーは、アクリル酸およびメタクリル酸およびアルキルアクリル酸またはメタクリル酸エステル、例えばメチルアクリレート、エチルアクリレート、プロピルアクリレート、アミルアクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、メチルメタクリレート、ヘキシルメタクリレート、ヘプチルアクリレート、オクチルアクリレート、ノニルアクリレート、2-エチルブチルアクリレート、2-エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、トリデシルメタクリレート、グリシジルアクリレート、および対応するメタクリル酸エステルを含む。

30

【0020】

非官能性アクリル酸を主成分とするポリマーは、遊離の官能基を全くまたは実質上含まない、任意のアクリル酸を主成分とするポリマーを含むことができる。

使用することのできる、上記アルキルアクリレートまたはメタクリレートと共重合性の官能性モノマーはアクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、無水マレイン酸、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、アクリロニトリル、ジメチルアミノエチルアクリレート、ジメチルアミノエチルメタクリレート、tert-ブチルアミノエチルアクリレート、tert-ブチルアミノエチルメタクリレート、メトキシエチルアクリレートおよびメトキシエチルメタクリレートを含む。

40

ここで使用する場合、「官能性モノマーまたは基」とは、典型的に、反応性の化学基を持つアクリル酸を主成分とするポリマー中のモノマー単位であり、該反応性化学基は該アクリル酸を主成分とするポリマーを直接変性するか、あるいは更なる反応のためのサイトを与える。官能基の例はカルボキシル、エポキシ、ヒドロキシル、スルホキシルおよびアミノ基を含む。官能基を持つアクリル酸を主成分とするポリマーは、上述の非官能性モノマー単位に加えて、遊離官能基を持つ更なるモノマー単位を含む。これらモノマーは、一官能性または多官能性であり得る。これらの官能基は、カルボキシル基、ヒドロキシ基、

50

アミノ基、アミド基、エポキシ基等を含む。典型的なカルボキシル官能性モノマーは、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、およびクロトン酸を含む。典型的なヒドロキシ官能性モノマーは、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、ヒドロキシブチルメタクリレート、ヒドロキシアミルアクリレート、ヒドロキシアミルメタクリレート、ヒドロキシヘキシルアクリレート、ヒドロキシヘキシルメタクリレートを含む。上述の如く、幾つかの態様において、該アクリル系ポリマーは、このような官能基を含まない。他の態様において、該アクリル系ポリマーは、ヒドロキシ官能基を含まない。

10

【0021】

特定の態様によれば、上記ポリマーマトリックスは、そのポリマー成分として、1種またはそれ以上の非酸 - 官能性アクリル系ポリマーを含みあるいはこれらからなっている。非酸 - 官能性アクリル系ポリマーは、酸官能基を含まない他のモノマーと共重合されたアクリル酸エステルから形成されるものを含む。非酸 - 官能性アクリル系ポリマーは、アクリル系の酸またはエステルのホモポリマー、コポリマー、ターポリマー等を含む。ここにおいて使用する場合、「非酸 - 官能性アクリル系ポリマー」とは、1種またはそれ以上のアミド基を持つモノマーを含むポリマーを包含する。特定の態様において、該非酸 - 官能性アクリル系ポリマーは、メタクリレートモノマーおよび2-エチルヘキシルアクリレートモノマーを含む。特定の態様において、該非酸 - 官能性アクリル系ポリマーは、メタクリレートモノマー、2-エチルヘキシルアクリレートモノマー、およびアミド基 - 含有モノマーを含む。

20

幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスのアクリル系ポリマー成分は、単一のアクリル系ポリマーからなっている。他の態様において、該ポリマーマトリックスのアクリル系ポリマー成分は、第一のアクリル系ポリマーと第二のアクリル系ポリマーとのブレンドを含み、および場合により追加の(例えば、第三またはそれ以上の)アクリル系ポリマーを含む。

【0022】

上記アクリル系ポリマー成分が、2種以上のアクリル系ポリマーを含む場合、これらポリマーは、結果として満足な物理的および薬物動態学的特性を持つ生成物を与える任意の比で存在し得る。例えば、該アクリル系ポリマー成分は、該成分の全乾燥質量を基準として、0~100%の第一のアクリル系ポリマーおよび100~0%の第二のアクリル系ポリマーを含むことができ、該成分は、約10~約90%、約15~約85%、約20~約80%、約25~約75%、約33~約66%、および約50%の該第一のアクリル系ポリマーを含み、かつその残部は該第二(または第三、その他の)アクリル系ポリマー(1または複数)である。特定の態様において、該アクリル系ポリマー成分は、全ポリマー含有量を基準として、約80%の第一のアクリル系ポリマーおよび約20%の第二のアクリル系ポリマーを含む。

30

市場から入手し得る適当なアクリル系ポリマーは、ヘンケル(Henkel)[ドイツ、デュッセルドルフ(Dusseldorf, Germany)]により、ジュロタック(Duro-Tak(登録商標))ブランドの下に販売されているもの、例えばジュロタック(Duro-Tak) 900Aまたはジュロタック87-9900、およびモンサント(Monsanto)[ミズーリ州、セントルイス(St. Louis, Mo.)]により、ゲルバマルチポリマーソリューション(Gelva(登録商標) Multipolymer Solution)ブランドの下に市販されているもの、例えばゲルバ(Gelva) 3087およびゲルバ-3235を含む。他の適当なアクリル系ポリマーは当分野において公知である。例えば、Satas, 「アクリル系接着剤、感圧性接着剤技術に関するハンドブック(Acrylic Adhesives, HANDBOOK OF PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE TECHNOLOGY)」, 第2版, pp. 396-456 (D. Satas 編)、ファンノストランドラインホルト(Van Nostrand Reinhold), N.Y. (1989); 「アクリル酸およびメタクリル酸エステルポリマー(Acrylic and Methacrylic Ester Polymers)」, 「ポリマーサイエンス & エンジニアリング(POLYMER SCIENCE AND ENGINEERING)」, Vol. 1, 第2版, pp. 234-268, ジョン Wiley & Sons, (1984)にお

40

50

いて記載されている非酸 - 官能性アクリル系ポリマーを参照のこと。

【 0 0 2 3 】

本発明の実施において適したアクリル系接着剤の更なる詳細およびその例は、Satas, 「アクリル系接着剤 (Acrylic Adhesives)」, 感圧性接着剤技術に関するハンドブック (Hand book of Pressure - Sensitive Adhesive Technology), 第2版, pp. 396 - 456 (D. Satas 編), ファンノストランドラインホルト (Van Nostrand Reinhold), ニューヨーク (New York) (1989); 「アクリル酸およびメタクリル酸エステルポリマー (Acrylic and Methacrylic Ester Polymers)」, ポリマーサイエンス & エンジニアリング (Polymer Science and Engineering), Vol. 1, 第2版, pp 234 - 268, ジョンウイリー & サンズ (John Wiley & Sons), (1984); 米国特許第4,390,520号; および同第4,994,267号において記載されている。これら全ての文献を、全体として、言及により明確に組入れる。

10

【 0 0 2 4 】

アクリル系ブロックコポリマー

上述の如く、幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、1種またはそれ以上のアクリル系ブロックコポリマー、例えば1種またはそれ以上の感圧性接着性アクリル系ブロックコポリマーを含む。幾つかの態様によれば、該ポリマーマトリックスは、非官能性アクリル系感圧性接着剤 (例えば、上述の何れか) とシリコーン系流動性ポリジメチルシロキサン (PDMS) との複合体 (conjugate) である、アクリル系ブロックコポリマーを含む。このようなブロックコポリマーは、以下のような反応スキームによって製造し得る：

【 0 0 2 5 】

MA + 2 - EHA + CH₂=CH - - - PDMS - OSiMe₃
[(MA)x - (2 - EHA)y]p - [CH₂ - CH - - - PDMS]q
(MA/2 - EHAコポリマーとPDMSとの複合体)

ここで、p=50% ; q=50% ;

x=50% ; y=50% または x=80%、y=20% または x=100%、y= 0% ;

MA = メチルアクリレート = CH₂=CH - COOCH₃

2 - EHA = 2 - エチルヘキシルアクリレート = CH₂=CH - COO - CH₂CH(CH₂CH₃)(CH₂)₃CH₃

好ましくは上に示したようにOHを含まない、二重結合を持つPDMSは、CH₂=CH - PDMS、またはCH₂=CH - アルキレン - PDMS、またはCH₂=CH - O - PDMS、またはCH₂=CH - COO - アルキレン - PDMSであり得、ここでアルキレンはアルキレン基である。

20

30

幾つかの態様によれば、上記ポリマーマトリックスは、トリメチルシロキシシラン部分を持つ、非官能性アクリル系感圧性接着剤 (例えば、上述の何れか) である、アクリル系ブロックコポリマーを含む。このようなブロックコポリマーは、以下のような反応スキームによって製造し得る：

MA + 2 - EHA + APTMS
[(MA)x - (2 - EHA)y]p - [APTMS]q
(APTMSを持つMA/2 - EHAコポリマー)

ここで、p = 50%、q = 50% ;

x=50%、y=50% または x=80%、y=20% または x=100%、y= 0% ;

APTMS = 3 - アクリルオキシプロピルトリ (トリメチルシロキシ) シラン = CH₂=CH - COO - (CH₂)₃ - Si (O - Si (CH₃)₃)₃。

40

適当なアクリル系ブロックコポリマーは、例えばヘンケル (Henkel) から市販品として入手することができる (例えば、ヘンケル (Henkel) 14700 - 14 または ジュロタック (Duro - Tak) 87 - 9900)。

【 0 0 2 6 】

その他のポリマー

上述の如く、幾つかの態様において、上記ポリマーマトリックスは、1種またはそれ以上のゴムを主成分とするポリマー、例えば1種またはそれ以上のゴムを主成分とする感圧性接着剤、例えば天然または合成ポリイソプレン、ポリブチレン、ポリイソブチレン、スチレン - ブタジエンポリマー、スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマー、炭

50

化水素ポリマー、例えばブチルゴム、ハロゲン - 含有ポリマー、例えばポリアクリル - ニトリル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリビニリデンクロリド、およびポリクロロジエン、およびこれらの他のコポリマーを含む。特定の態様において、該ポリマーマトリックスは、1種またはそれ以上のスチレン - イソプレン - スチレンブロックコポリマーを含む。ポリマーマトリックス組成物において使用するのに適したこのようなポリマーは公知であり、また例えばクラトン(Kraton (登録商標)) D111 KTとして市場から入手し得る。

上述の如く、幾つかの態様において、ここに記載された組成物の上記ポリマーマトリックスは、上記NSAIDまたはその製薬上許容される塩(1または複数)および1種またはそれ以上の上述のポリマーから本質的になるが、このような組成物は、以下においてより詳細に論じられる如く、製薬上許容し得ないレベルにまで該組成物の物理的および/または薬物動態学的特性を低下することのない、他の非ポリマー系成分、例えば1種またはそれ以上の浸透促進剤(penetration enhancers)を含むことができる。

【0027】

浸透促進剤

上記の如く、幾つかの態様において、ここに記載される組成物の上記ポリマーマトリックスは、1種またはそれ以上の浸透促進剤を更に含む。「浸透促進剤」は、皮膚を介する上記薬物の送達を促進することが知られている薬剤である。これら薬剤は、また促進剤、佐剤、および収着促進剤とも呼ばれており、またここでは一括して「促進剤(enhancers)」と呼ぶ。この群の薬剤は、多様な作用メカニズムを持つものを含み、例えば角質層の水分保持能力を変え、皮膚を軟化し、皮膚の浸透性を改善し、浸透補助剤または毛包オープナ(hair - follicle opener)として作用し、または境界層を含む皮膚の状態を変更することにより経皮吸収性を改善する機能を持つ、このような薬剤を含む。特定の態様において、該促進剤(1または複数)は、該角質層を介する上記NSAIDの浸透の促進、および投与のための局所サイトにおける該NSAIDの保持の両者のために働く。

実例となる浸透促進剤は、多価アルコール、例えばジプロピレングリコール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコール；オイル、例えばオリーブオイル、スクアレン、およびラノリン；脂肪エーテル、例えばセチルエーテルおよびオレイルエーテル；脂肪酸エステル、例えばイソプロピルミリスレート；脂肪酸のグリセロールモノ - 、ジ - およびトリ - エステル、例えばグリセロールモノオレエート；尿素および尿素誘導体、例えばケラチンの水分保持能力に影響を及ぼすアラントイン；極性溶媒、例えばケラチンの透過性に影響を及ぼすジメチルデシルホスホキシド(dimethydecylphosphoxide)、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトニド(dimethylacetone)、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、およびジメチルホルムアミド；ケラチンを軟化するサリチル酸；浸透補助剤であるアミノ酸；毛包オープナであるベンジルニコチネート；およびより高分子量の脂肪族界面活性剤、例えば皮膚および投与される薬物の表面状態を変えるラウリル硫酸塩を含むが、これらに限定されない。その他の薬剤は、オレイン酸およびリノール酸、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、トコフェリルアセート、トコフェリルリノレエート、プロピルオレエート、およびイソプロピルパルミテートを含む。

【0028】

幾つかの態様においては、促進剤の組合せが使用される。例えば、イソプロピルミリスレートおよびオレイン酸を含有する二成分促進剤系が、フルビプロフェン等のNSAIDsを処方するのに特に有用であり得る。

一般的に言えば、上記ポリマーマトリックスは、該マトリックスの全乾燥質量を基準として、約1% ~ 約50%の量のNSAIDを含むことができ、この量は約1% ~ 約10%、例えば約1% ~ 約5%を包含し、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10質量%を包含し、約3 ~ 5%、約3%および約5%を含む。

一般的に言えば、上記シリコーン系感圧性接着剤(1または複数)は、これが存在する場

10

20

30

40

50

合には、上記ポリマーマトリックスの全乾燥質量を基準とする質量%で、約1%～約99%の範囲で存在することができ、この量は、約50%～約99%、例えば約80%～約99%を包含し、約90%～約99%を包含し、約80%、約81%、約82%、約83%、約84%、約85%、約86%、約87%、約88%、約89%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、または約99質量%を含む。

一般的に言えば、上記アクリル系ポリマー(1または複数)は、存在する場合には、上記ポリマーマトリックスの全乾燥質量を基準とする質量%で、約1%～約50%の範囲で存在することができ、この量は約1%～約20%、例えば約1%～約10%を包含し、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10%を含む。

【0029】

一般的に言えば、上記アクリル系ブロックコポリマー(1または複数)は、存在する場合には、上記ポリマーマトリックスの全乾燥質量を基準とする質量%で、約1%～約50%の範囲で存在することができ、この量は約1%～約20%、例えば約1%～約10%を包含し、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10%を含む。

一般的に言えば、上記その他のポリマー(1または複数)(例えば、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマー(1または複数)等)は、存在する場合には、上記ポリマーマトリックスの全乾燥質量を基準とする質量%で、約0.1%～約50%の範囲で存在することができ、この量は約0.1%～約10%、例えば約0.1%～約5%を包含し、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約2%、約3%、約4%、または約5%を含む。

一般的に言えば、上記浸透促進剤(1または複数)は、存在する場合には、上記ポリマーマトリックスの全乾燥質量を基準とする質量%で、約0.1%～約10%、例えば約0.1%～約5%の量で存在することができ、この量は、約0.2%、約0.4%、約0.6%、約0.8%、約1.0%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、または約10%を包含する。2種以上の促進剤を使用する態様においては、その各々が、ここに記載の任意の量(例えば、約0.1%～約10%)で存在することができ、あるいは該促進剤の全量は、ここに記載した量の範囲内(約0.1%～約10%)であり得る。

【0030】

如何なる理論にも拘泥するつもりはないが、ここに記載されるポリマーブレンドは、競合する目標と薬物溶解度および薬物送達特性との両立を図っているものと考えられる。例えば、シリコーンポリマーを主成分とするシステムは、極めて低い上記NSAID(例えば、フルルボプロフェン(flurboprofen))に対する溶解度(例えば、1%)を有し、結果として長期間に及ぶ送達を実現するために十分な量のNSAIDの配合を困難にする恐れがある。他方において、アクリル系ポリマーを主成分とするシステムは、極めて高い該NSAID(例えば、フルルボプロフェン)に対する溶解度(例えば、15%)を有し、該システムからの薬物フラックスを実現するために極めて高い配合量が必要となる。本発明者等は、シリコーンを主成分とするポリマーおよびアクリル系ポリマーおよび/またはアクリル系ブロックコポリマーおよび場合によりスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含有する、ここに記載されるポリマーブレンドが、これらの競合する特性の両立を図り、また高い薬物配合量を必要とすることなしに良好な薬物フラックスを実現することを発見した。

【0031】

裏地層

柔軟な有限形態にある上記組成物は、例えば上記した如きポリマーマトリックスおよび裏地層を含む。この裏地層は、上記薬物に対して不透過性(例えば、アンフェタミンに対して不透過性)であり、しかも該ポリマーマトリックスの一方の面に隣接している。該裏地層は、該ポリマーマトリックスをその環境から保護し、かつ使用中、環境への該薬物の喪失および/または他の成分の放出を防止する。幾つかの態様において、該裏地層は、伸縮性である。幾つかの態様において、該柔軟な有限システムは、伸縮性である。

幾つかの態様において、上記裏地層は、経皮薬物送達システムに関して当分野において知られているような従来の裏地層である。例えば、幾つかの態様において、該裏地層は、

10

20

30

40

50

3Mコトラン(3M CoTran) 9719裏地層(9.1g/m²/日のMVTRを持つポリエチレン製の1.7mm単一層)等であり得る。

幾つかの態様において、上記裏地層は、曲げられおよび/または運動を経験する、関節等の身体の領域に使用するのに特に適しており、同時にまた良好な薬物フラックスを与えるように、閉塞性でありかつ柔軟であり、その上場合によっては伸縮性である。例えば、このような裏地層は、閉塞性の塗膜、例えばポリイソブチレン(PIB)およびスチレン-イソプレン-スチレン(SIS)ブロックコポリマーを包含するゴムを主成分とするポリマーを含有する被膜を、布製裏材料上に適用することにより製造し得る。柔軟(および場合によっては伸縮性)で、閉塞性の裏地層は、従来の非閉塞性伸縮性裏地(例えば、不織布)と比較して、高いフラックスを示す。この従来の裏地は、その低い閉塞性および高い水蒸気透過率(MVTR)のために、一般的に低い薬物フラックスを呈する。

10

【0032】

例えば、ここに記載する裏地層の上記水蒸気透過率は、以下の実施例において例証されるように、上記塗膜の厚みを調節することにより制御することができる。幾つかの態様において、このような裏地層は、以下の実施例において例証される如く、プラスチック製裏地を備えた同等なシステムの値と同様な、またはそれよりも一層低い、水蒸気透過率を持つシステムを製造するのに使用し得る。

上記の柔軟(および場合によっては伸縮性)で、閉塞性の裏地層は、NSAIDsを経皮送達するための柔軟な有限システムとの関連でここにおいて議論され、かつ例証されるが、これは、任意の柔軟で有限の経皮薬物送達システム(例えば、任意の経皮薬物パッチ)に対する裏地層として使用し得る。事実、上で論じた如く、該柔軟(および場合によっては伸縮性)で、閉塞性の裏地層は、曲げられおよび/または運動を経験する、関節等の身体の領域に使用することのできるシステムにとって特に適しており、同時にまた良好な薬物フラックスを与え、その上に結果として任意の活性薬剤を用いて処方されるシステムに対して有用であり得る。

20

【0033】

剥離ライナー

上記柔軟な有限形態にある組成物は、典型的には上記裏地層に対して上記システムの反対側の面に隣接して位置する、剥離ライナーを更にも含むことができる。存在する場合、該剥離ライナーは、使用に先立って該システムから除去されて、局所的な適用の前に上記ポリマーマトリックス層を露出する。剥離ライナーとして使用するのに適した材料は、当分野において周知であり、また被覆されたポリエステル製剥離ライナーを包含するポリエステル製剥離ライナー等として市場で入手できる。

30

【0034】

製造方法

ここに記載される組成物は、当分野において公知の方法により製造することができる。一段階として、ここに記載されるポリマーマトリックスは、当分野において公知の方法、例えば粉末または液体形態にある上記ポリマー成分と適当な量の薬物とを、適当な溶媒、例えば揮発性有機溶媒の存在下で、場合によってはその他の賦形剤と共にブレンド(混合)することによって製造し得る。最終製品を形成するために、該薬物/ポリマー/溶媒混合物は、(場合により、周囲温度および圧力にて)剥離ライナー上に流延し、次いで例えば室温にて、僅かに高い温度にて、あるいは加熱/乾燥段階によって該揮発性溶媒(1または複数)を蒸発させ、該薬物-含有ポリマーマトリックスを剥離ライナー上に形成することができる。裏地層を適用して、最終製品を製造することができる。

40

【0035】

柔軟な有限形態にある、ここに記載された如き組成物の一単位の最終製品を製造するための、模範的な一般的方法是、以下の通りである：

1. 適当な量の1種またはそれ以上のポリマー、溶媒(1または複数)および/または補助溶媒(1または複数)、および随意的賦形剤(1または複数)を、容器内で混ぜ合わせ、かつ一緒に十分に混合する。

50

2. 上記NSAIDを該混合物に添加し、また該薬物がその中で均一に混合されるまで攪拌を行う。

3. 該組成物を被覆操作に移し、該操作において該組成物は、制御された特定の厚みにて剥離ライナー上に塗布される。次に、この塗布された組成物は、全ての揮発性処理溶媒を追出するために、オープンに通される。

4. 次いで、該剥離ライナー上に塗布された該組成物を、前もって製造された積層裏地層と接触させ、またロール状に巻取る。

5. 適切なサイズおよび形状の送達システムを、上記ロール材料から打抜き、次に袋に入れる。

上で明らかにした通り、柔軟で閉塞性の裏地層は、閉塞性塗膜を基布材料に適用することにより製造し得る。

これら段階の順序、上記成分の量、および攪拌または混合の程度および時間は、重要なプロセス変数であり得、該変数は、上記組成物において使用される特定のポリマー、活性薬剤、溶媒および/または補助溶媒、および随意的賦形剤に依存するであろうが、これらファクタは、当業者により調節され得る。上記方法の各段階を実施する順序は、必要ならば、本発明を逸脱することなしに変えることができる。

ここに記載された組成物に係る態様の何れかによれば、上記最終製品のサイズは、幾つかの態様においては、約 2cm^2 ～約 140cm^2 の範囲にあり、 5cm^2 、 10cm^2 、 20cm^2 、 25cm^2 、 30cm^2 、 40cm^2 、 50cm^2 、 60cm^2 、 70cm^2 、 75cm^2 、 80cm^2 、 90cm^2 、 100cm^2 、 110cm^2 、 120cm^2 、 130cm^2 、および 140cm^2 を含む。

【0036】

使用法

ここに記載される組成物は、慢性または永続的な痛みを含む局所的な痛みを治療する方法を包含する、NSAIDを経皮送達するための方法において有用であり、該局所的な痛みは、例えば慢性関節リウマチまたは変形性関節炎等の関節炎に関連する可能性がある。このような態様において、ここに記載したような、治療的に有効な量のNSAID、例えばフルルビプロフェンを含む組成物は、その適用を要する対象に対して局所的に適用される。幾つかの態様において、該組成物は、少なくとも約8時間～少なくとも約12時間、少なくとも約24時間またはこれを超える期間を含む、少なくとも約8時間という期間に渡るNSAIDの経皮送達を実現する。

ここに記載される組成物は、治療効果を示すのに十分な、NSAID(および/または1種またはそれ以上の製薬上許容されるその塩)の経皮フラックスを達成する。ここで使用するような、「フラックス(flux)」(同様に、透過率「permeation rate」とも呼ばれる)は、皮膚または粘膜組織を介するある薬物の吸収量として定義され、フィック(Fick)の拡散の第一法則により記載される：

$$J = -D \left(\frac{dC}{dx} \right)$$

ここで、Jは $\text{g}/\text{cm}^2/\text{秒}$ 単位での該フラックスであり、Dは $\text{cm}^2/\text{秒}$ 単位での皮膚または粘膜を介する該薬物の拡散係数であり、および dC/dx は、皮膚または粘膜を横切る該薬物の濃度勾配である。

【実施例】

【0037】

以下の特定の実施例は、ここに記載された組成物の実例として含まれる。これらの実施例は、何ら本発明の範囲を限定することを意図するものではない。その他の本発明の局面は、本発明が関係する分野における当業者には明らかであろう。

【0038】

実施例1

柔軟な閉塞性裏地層を、布製裏材料にポリイソブチレン(PIB)塗膜を適用することにより製造した。様々な量の塗膜を使用して得た裏地層の水蒸気透過率(MVTR)を評価し、またポリエステル層およびエチレン酢酸ビニルコポリマー層で構成されるポリエステルフィルム積層品である、スコッチパック(Scotchpak(登録商標)) 9732(3M社、ミネソタ州セン

10

20

30

40

50

トポール(St. Paul, MN))に係るMVTRと比較した。

MVTRは標準的な手順により、例えばMVTRの評価について指定されたカップを用いて測定した。該カップには塩化カルシウムが詰められ、これを秤量し、次に裏材料で封止した。該カップを、40 /100% RHに設定された湿度チャンバーに配置した。24時間のテストを行い、該湿潤雰囲気から該カップへと、どれ程の水分が該裏材料を通過するかを評価した。

【 0 0 3 9 】

サンプル	MVTR (g/m ² /日)
スコッチパック (Scotchpak) 9732	27.13
PIB 5mg/cm ² /織布	19.38
PIB 4mg/cm ² /織布	42.63
PIB 3mg/cm ² /織布	302.25

10

【 0 0 4 0 】

実施例2

様々な裏地を持つシステムからの薬物フラックスを評価した。

以下のポリマーを、各システムに対して使用した：

フルルビプロフェン： 3.00%

ジュロタック (Duro - Tak) 900A： 4.85%

バイオ(Bio) - PSA 4502： 92.15%

20

以下の裏地層を用いた：

RN037 72 - 5： PIB被覆布裏地；

RN037 79 - 7： ポリオレフィン/布積層フィルム裏地；

RN037 79 - 8： スコッチパック (Scotchpak (登録商標)) 9732

FP - ref： ヤクバンテープ (Yakuban Tape) (フルルビプロフェン市販パッチ)

結果を図1に示す。図1は上記PIB被覆布裏地を備えた上記システムが、スコッチパック 9732裏地層を備えた上記システムの薬物フラックスに匹敵する薬物フラックスを実現することを示している(： PIB - 被覆布裏地；： ポリオレフィン/布積層フィルム裏地；： スコッチパック 9732； (網掛け)： ヤクバンテープ市販フルルビプロフェンパッチ(最下部ライン))。

30

【 0 0 4 1 】

実施例3

以下のようにして製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを評価し、2種の市販製品、即ちヤクバンテープ(フルルビプロフェン市販パッチ)およびモーラステープ (Mohrus Tape) (ケトプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した。

フルルビプロフェン： 3.00%

ジュロタック (Duro - Tak) 87 - 900A： 4.85%

クラトン (KRATON) D1111 KT： 0.97%

バイオ(Bio) - PSA 4503： 91.18%

40

これら5種の反復試験サンプル各々に関する結果を図2A - Eに示す。これら結果は、ここに記載したようなポリマーマトリックスが、上記市販の製品よりも、より大きな持続性のある薬物フラックスを実現することを立証している(：ここに記載の如き組成物；または：ヤクバンテープ市販フルルビプロフェンパッチ；：モーラステープ市販ケトプロフェンパッチ)。

【 0 0 4 2 】

実施例4

2つの異なるアクリル系ブロックコポリマー (ABCs) の1種を用いて製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを評価し、2種の市販の製品、即ちヤクバンテープ(フルルビプロフェン市販パッチ)およびモーラステープ(ケトプロフェン市販パッチ)からのフラ

50

ックスと比較した。

製剤4 - 1

フルルビプロフェン：	3.00%
ヘンケル(Henkel) 14700 - 14(ABC)：	4.9%
バイオ(Bio) - PSA 4502：	92.2%

製剤4 - 2

フルルビプロフェン：	3.00%
ジュロタック(Duro - Tak) 87 - 9000(ABC)：	4.9%
バイオ(Bio) - PSA 4502：	92.2%

結果を図3A - Dに示す。これらの結果は、ここに記載された如きポリマーマトリックスが、上記市販の製品よりも、より大きな持続性のある薬物フラックスを実現することを立証している(：製剤4 - 1；：製剤4 - 2；または(網掛け)：ヤクバンテープ市販フルビプロフェンパッチ；：モーステープ市販ケトプロフェンパッチ)。

【0043】

実施例5

以下の製剤から製造したポリマーマトリックスからの薬物フラックスを評価し、市販品であるヤクバンテープ(フルルビプロフェン市販パッチ)からのフラックスと比較した。

【0044】

製剤5-1	
成分	%
フルルビプロフェン	5.0
バイオ(Bio) - PSA 4202	83.6
ジュロタック(Duro - Tak) 87 - 9900	4.4
イソプロピルミリステート	2.0
オレイン酸	2.0
ポビドン(Povidone)30	3.0

【0045】

製剤5-2	
成分	%
フルルビプロフェン	5.0
バイオ(Bio) - PSA 4203	82.7
ジュロタック(Duro - Tak)87 - 900A	4.4
SIS D1111	0.9
イソプロピルミリステート	2.0
オレイン酸	2.0
ポビドン30	3.0

【0046】

上記製剤を、スコッチパック(Scotchpak) 1022剥離ライナー材料に、10mg/cm²のコート質量(coat weight)にて適用し、またこれに3Mコトラン(CoTran) 9719裏地層(9.1g/m²/日のMVTRを持つポリエチレンの1.7mm単一層)が設けられた。

結果を図4A - F(製剤5 - 1)および図5A - F(製剤5 - 2)に示す。これらの結果は、ここに記載されたようなポリマーマトリックスが、上記市販品よりも、より大きな持続性のある薬物フラックスを実現することを立証している。

【0047】

実施例6

上述の製剤を用いて製造したシステムを、痛みに関する動物モデル、即ちラットにおけ

る酵母誘発性痛覚過敏症モデルにおいて使用した。該システム(1cm²または2cm²)を、酵母注射前3時間に渡り該動物の右後肢に局部的に適用した。痛覚閾値は、該酵母注射の3時間後に測定した。結果を図6に示す。各値は、動物10匹に関する平均値±S.E.を表す。フルルビプロフェン市販パッチ[ヤクバンテープ(Yakuban Tape)]およびケトプロフェン(Ketprofen)市販パッチ[モラステープ(Mohrus Tape)]も、対照として評価した。ここに記載された製剤は、該市販品に等価な、強力な鎮痛効果を示した。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

〔1〕局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にある、NSAIDを経皮送達するための組成物であって、(i) 治療的に有効な量のNSAID、(ii) シリコンポリマー、及び(iii) アクリル系ポリマー又はアクリル系ブロックコポリマーを含有するポリマーマトリックスを含むことを特徴とする、前記組成物。

10

〔2〕前記ポリマーマトリックスが、スチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを更に含む、前記〔1〕に記載の組成物。

〔3〕前記ポリマーマトリックスが、浸透促進剤を更に含む、前記〔1〕又は〔2〕に記載の組成物。

〔4〕前記NSAIDがフルルビプロフェンを含む、前記〔1〕～〔3〕の何れか1項に記載の組成物。

〔5〕前記ポリマーマトリックスが、非官能性アクリル系ポリマーを含む、前記〔1〕～〔4〕の何れか1項に記載の組成物。

〔6〕前記ポリマーマトリックスが、アクリル系ブロックコポリマーを含む、前記〔1〕～〔5〕の何れか1項に記載の組成物。

20

〔7〕前記ポリマーマトリックスが、約3質量%～5質量%のフルルビプロフェンを含む、前記〔1〕～〔6〕の何れか1項に記載の組成物。

〔8〕前記ポリマーマトリックスが、約4～5質量%のアクリル系ポリマーを含む、前記〔1〕～〔7〕の何れか1項に記載の組成物。

〔9〕前記ポリマーマトリックスが、約5質量%のアクリル系ブロックコポリマーを含む、前記〔1〕～〔8〕の何れか1項に記載の組成物。

〔10〕前記ポリマーマトリックスが、約1質量%までのスチレン-イソプレン-スチレンブロックコポリマーを含む、前記〔1〕～〔9〕の何れか1項に記載の組成物。

〔11〕前記ポリマーマトリックスが、少なくとも約80質量%のシリコンポリマーを含む、前記〔1〕～〔10〕の何れか1項に記載の組成物。

30

〔12〕前記システムが、少なくとも8時間の期間に渡り前記NSAIDの送達を達成する、前記〔1〕～〔11〕の何れか1項に記載の組成物。

〔13〕前記システムが、少なくとも12時間の期間に渡り前記NSAIDの送達を達成する、前記〔1〕～〔12〕の何れか1項に記載の組成物。

〔14〕前記システムが、少なくとも24時間の期間に渡り前記NSAIDの送達を達成する、前記〔1〕～〔13〕の何れか1項に記載の組成物。

〔15〕裏地層を更に含む、前記〔1〕～〔14〕の何れか1項に記載の組成物。

〔16〕柔軟な閉塞性裏地層を更に含む、前記〔1〕～〔15〕の何れか1項に記載の組成物。

40

〔17〕前記柔軟な閉塞性裏地層が伸縮性である、前記〔16〕に記載の組成物。

〔18〕前記柔軟な閉塞性裏地層が、閉塞性塗膜で被覆された基布材料で構成されている、前記〔16〕～〔17〕の何れか1項に記載の組成物。

〔19〕前記閉塞性塗膜が、ポリイソブチレン及び/又はスチレン-イソプレン-スチレン(SIS)ブロックコポリマーを含む、前記〔18〕に記載の組成物。

〔20〕NSAIDを経皮送達するための方法であって、前記〔1〕～〔19〕の何れか1項に記載の組成物を、該NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に局所的に適用する工程を含む、前記方法。

〔21〕NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に、NSAIDを経皮送達する方法において使用するための前記〔1〕～〔20〕の何れか1項に記載の組成物。

50

〔 2 2 〕 NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に、NSAIDを経皮送達するための医薬の製造におけるNSAIDの使用であって、該医薬が、局所的適用のための柔軟な有限システムの形態にあり、(i) 治療的に有効な量の該NSAID、(ii) シリコーンポリマー、及び(iii) アクリル系ポリマー又はアクリル系ブロックコポリマーを含有するポリマーマトリックスを含むことを特徴とする、前記使用。

〔 2 3 〕 活性薬剤を経皮送達するための柔軟な有限システムであって、(i) 該活性薬剤及び1種以上のポリマーを含有するポリマーマトリックス、並びに(ii) 閉塞性塗膜で被覆された基布材料で構成される柔軟な閉塞性裏地層を含むことを特徴とする、前記柔軟な有限システム。

〔 2 4 〕 前記柔軟な閉塞性裏地層が伸縮性である、前記〔 2 3 〕に記載の柔軟な有限システム。

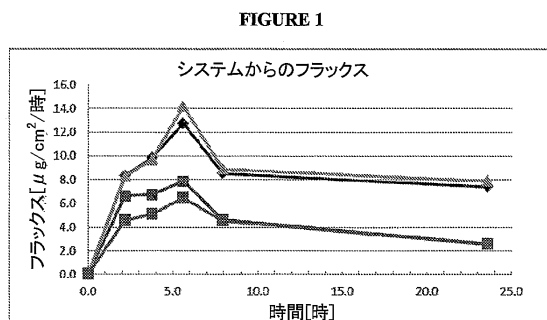
〔 2 5 〕 前記柔軟な有限システムが伸縮性である、前記〔 2 4 〕に記載の柔軟な有限システム。

〔 2 6 〕 NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に、NSAIDを経皮送達する方法において使用するための、前記〔 2 3 〕～〔 2 5 〕の何れか1項に記載の柔軟な有限システム。

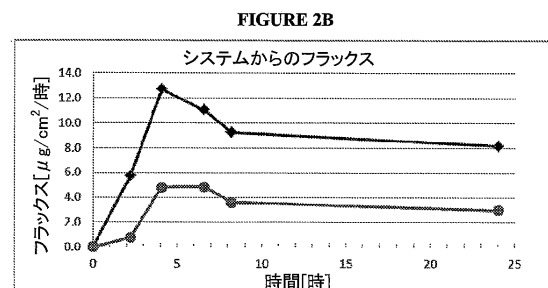
〔 2 7 〕 NSAIDを必要とする対象の皮膚又は粘膜に、NSAIDを経皮送達する医薬の製造におけるNSAIDの使用であって、該医薬が、(i) 該活性薬剤及び1種以上のポリマーを含有するポリマーマトリックス、並びに(ii) 閉塞性塗膜で被覆された基布材料で構成される柔軟な閉塞性裏地層を含む柔軟な有限システムの形態にあることを特徴とする、前記使用。

10

【 図 1 】

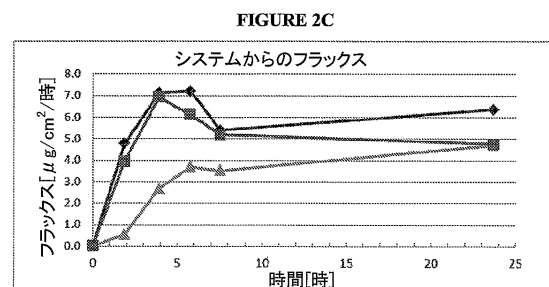
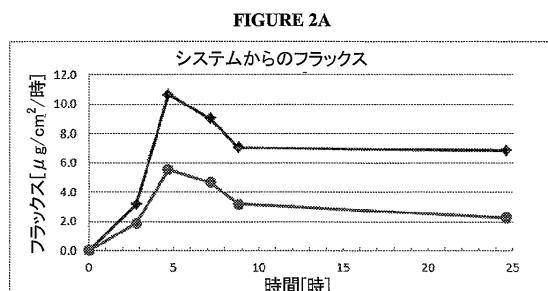


【 図 2 B 】

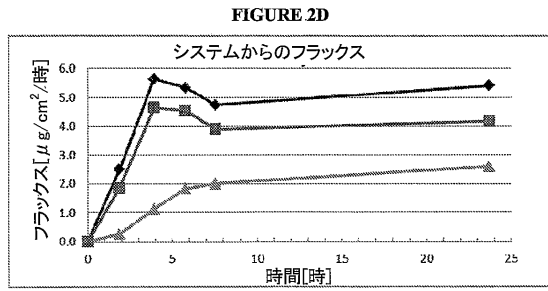


【 図 2 C 】

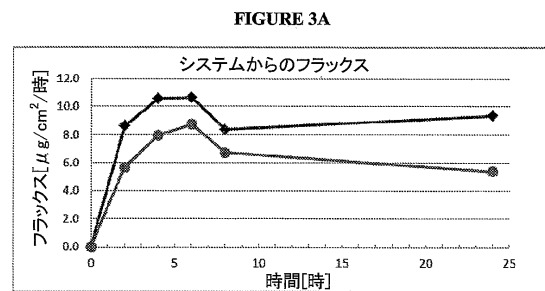
【 図 2 A 】



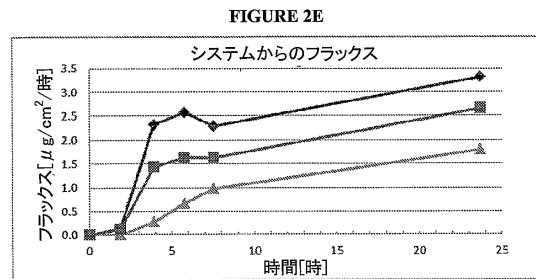
【図 2 D】



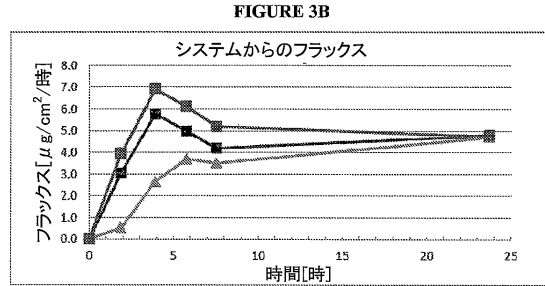
【図 3 A】



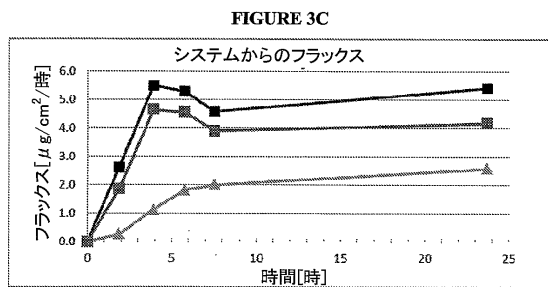
【図 2 E】



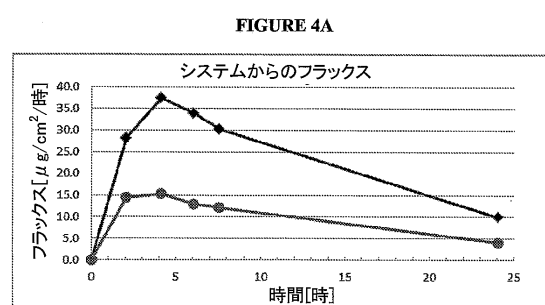
【図 3 B】



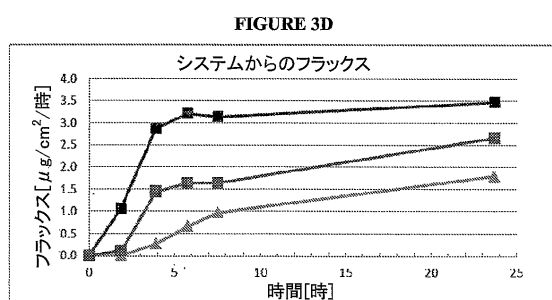
【図 3 C】



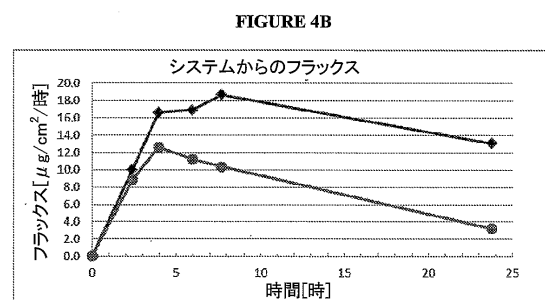
【図 4 A】



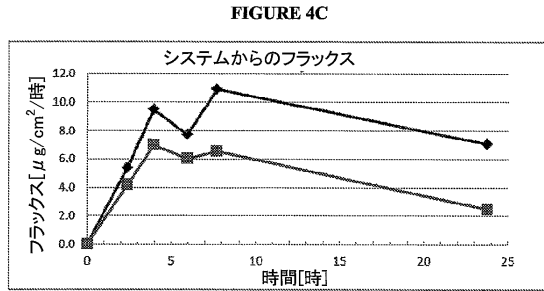
【図 3 D】



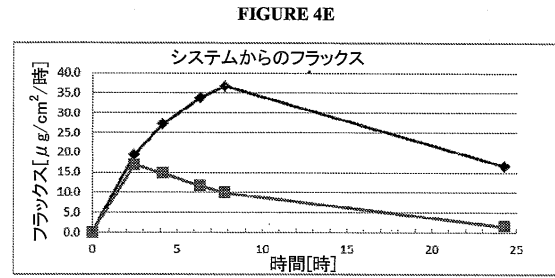
【図 4 B】



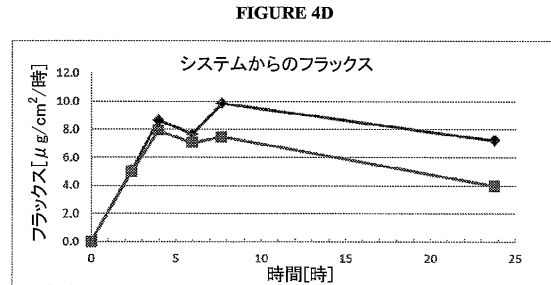
【図 4 C】



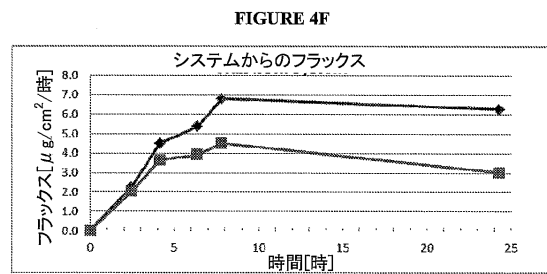
【図 4 E】



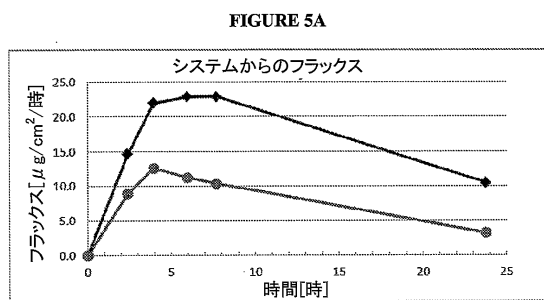
【図 4 D】



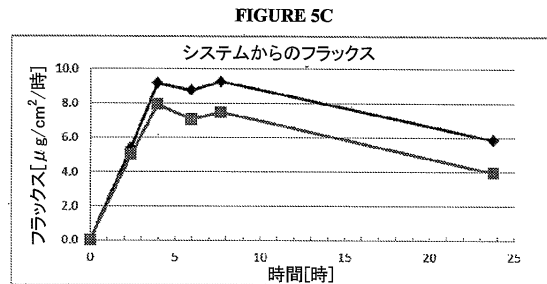
【図 4 F】



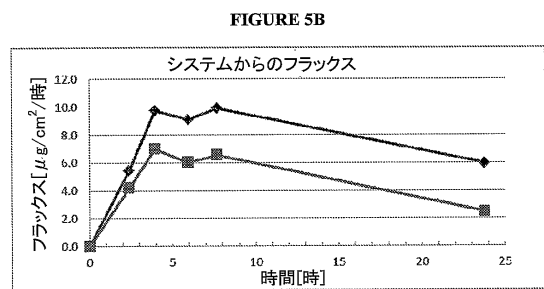
【図 5 A】



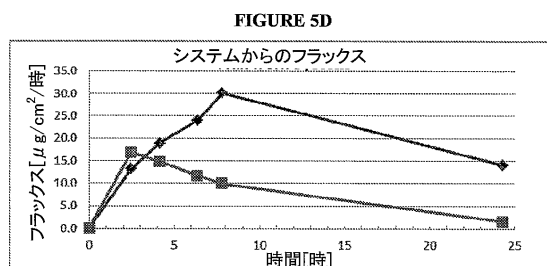
【図 5 C】



【図 5 B】

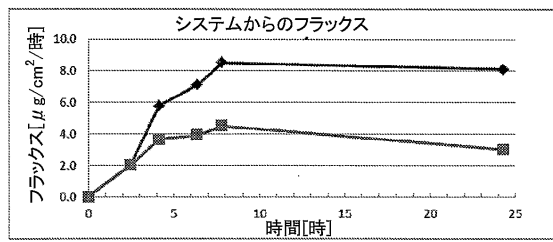


【図 5 D】



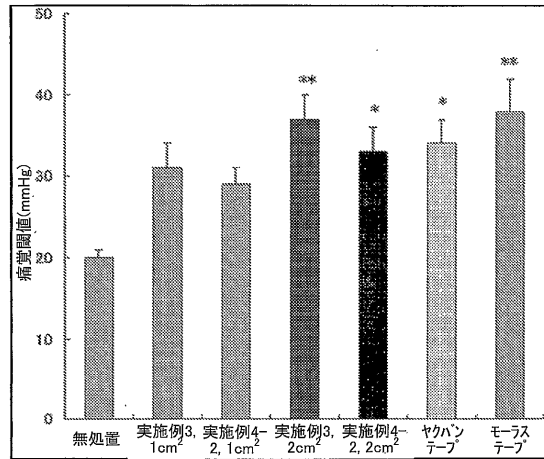
【図 5 E】

FIGURE 5E



【図 6】

FIGURE 6



フロントページの続き

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 モリ ケイタ

アメリカ合衆国 フロリダ州 33186 マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 11960

(72)発明者 リュウ プチュン

アメリカ合衆国 フロリダ州 33186 マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 11960

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 国際公開第2003/086370(WO, A1)

国際公開第2008/057780(WO, A1)

国際公開第2005/042055(WO, A1)

特開2000-281570(JP, A)

特開平08-295624(JP, A)

特開平06-256183(JP, A)

特開2010-241030(JP, A)

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2005年, Vol.60, pp.61-66

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/192

A61K 9/70

A61K 47/32

A61K 47/34

A61P 29/00

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)