

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5820469号
(P5820469)

(45) 発行日 平成27年11月24日 (2015. 11. 24)

(24) 登録日 平成27年10月9日 (2015. 10. 9)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/135 (2006. 01)	A 6 1 K 31/135
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
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 25/16 (2006. 01)	A 6 1 P 25/16

請求項の数 13 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-507962 (P2013-507962)	(73) 特許権者	502346286
(86) (22) 出願日	平成23年3月21日 (2011. 3. 21)		テイコク ファーマ ユーエスエー イン
(65) 公表番号	特表2013-525432 (P2013-525432A)		コーポレーテッド
(43) 公表日	平成25年6月20日 (2013. 6. 20)		アメリカ合衆国95131-1711カリ
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/029238		フォルニア州 サンノゼ、リングウッド・
(87) 国際公開番号	W02011/139420		アベニュー1718番
(87) 国際公開日	平成23年11月10日 (2011. 11. 10)	(74) 代理人	100140109
審査請求日	平成24年10月25日 (2012. 10. 25)		弁理士 小野 新次郎
(31) 優先権主張番号	61/330, 018	(74) 代理人	100075270
(32) 優先日	平成22年4月30日 (2010. 4. 30)		弁理士 小林 泰
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100092967
			弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プロピニルアミノインダンの経皮組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロピニルアミノインダン；弱塩基；及び - C O O H 官能基を含むアクリル酸 - 酢酸ビニル共重合体を含む感圧粘着剤を含むマトリックス、並びに支持体を含む経皮組成物。

【請求項 2】

該プロピニルアミノインダンが N - プロパルギル - 1 - アミノインダンである、請求項 1 に記載の経皮組成物。

【請求項 3】

該弱塩基が陽イオン性アクリル共重合体である、請求項 1 に記載の経皮組成物。

10

【請求項 4】

該陽イオン性アクリル共重合体が、メタクリル酸ジエチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル及びメタクリル酸メチルの共重合体であるアミノ化メタクリル酸共重合体である、請求項 3 に記載の経皮組成物。

【請求項 5】

該弱塩基がトリエタノールアミンである、請求項 1 に記載の経皮組成物。

【請求項 6】

該マトリックスが、

(a) R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの遊離塩基、トリエタノールアミン及び該アクリル酸 - 酢酸ビニル共重合体、又は

20

(b) R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシル酸塩、アミノ化メタク
リル酸共重合体及び該アクリル酸-酢酸ビニル共重合体からなる、請求項1に記載の経皮
組成物。

【請求項7】

該マトリックスが経皮吸収増強剤を含む、請求項1～6のいずれかに記載の経皮組成物
。

【請求項8】

該経皮組成物がある期間にわたって該プロピニルアミノインダンの一定のフラックスを
示す、請求項1～7のいずれかに記載の経皮組成物。

【請求項9】

医薬が長期間にわたって該プロピニルアミノインダンの一定のフラックスを達成するの
に十分な方法で対象の皮膚表面に適用されるものである、該医薬の製造における請求項1
～7のいずれかに記載の経皮組成物の使用。

【請求項10】

該長期間が72時間以上である、請求項9に記載の使用。

【請求項11】

請求項1～8のいずれかに記載の経皮組成物を2種以上含むキット。

【請求項12】

該プロピニルアミノインダンがN-プロパルギル-1-アミノインダン塩を含む、請求
項1～5、7及び8のいずれかに記載の経皮組成物。

【請求項13】

該経皮組成物がある期間にわたって該プロピニルアミノインダンの30%以下変化する
フラックスを示す、請求項1～7及び12のいずれかに記載の経皮組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

米国特許法第119条(e)に基づき、本出願は、2010年4月30日に出願の米国
仮特許出願第61/330,018号の優先権を主張し、その出願の開示は参照により本
明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

モノアミン酸化酵素(MAO)は、ドーパミンを包含するモノアミン作動性神経伝達物
質などの、モノアミンの酸化を触媒する酵素である。MAOが神経伝達の不活性化に機能
するため、MAOの機能不全(例えば、MAO活性が過剰である又は過小であること)は
、数多くの神経疾患に起因すると考えられている。例えば、体内でのMAOのレベルが異
常に高い又は低いことは、抑うつ状態、統合失調症、薬物乱用、注意欠陥障害、片頭痛、
及び性的成熟傷害と関連している。

【0003】

MAOには、A型のMAO(MAO-A)とB型のMAO(MAO-B)の主に2つの
型が存在する。MAO-Bは脳でより多く見られ、シナプス中に放出された後のドーパミ
ンの分解に関与している。パーキンソン病は、そのシグナル伝達にドーパミンを使う細胞
の死を特徴としている。その結果、全体的なシナプスのシグナル強度が低下し、パーキン
ソン病に関連する症状が増加する。

【0004】

ラサジリン(すなわち(R)-N-(プロパ-2-イニル)-2,3-ジヒドロ-1H
-インデン-1-アミン又はR(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダン(商標名
Azilect(登録商標))は、モノアミン酸化酵素(MAO)の不可逆的な阻害薬で
あり、かつ、A型のMAOよりもB型のMAOに対して選択的である。シナプスでのドー
パミンの分解を阻害することにより、ラサジリンは、後に再利用されるドーパミンの放出

10

20

30

40

50

よりも、再吸収されるニューロンのシグナル伝達を可能にし、これが生産されたドーパミン量の減少を補うことができる。

【0005】

ヒトの体内に、抗パーキンソン薬（例えばラサジリン）のような生理学的活性をもつ薬剤を投与することには一定の需要がある。経口投与は比較的単純な方法であるため、最も一般的に用いられている方法である。しかしながら、経口投与経路はしばしば胃腸刺激や肝臓での薬剤代謝により複雑になる。ヒトの皮膚を介した投与（経皮的薬剤送達）は経口投与の代替経路であり、かつ、初回通過代謝の回避、制御された送達、より単純な投与計画、及び患者が従うことがより容易であることのようないくつかの利点をもたらすことができる。経皮経路の1つの主要な欠点は、皮膚を通過させて輸送することができる薬剤の量の限度である。皮膚を透過する薬剤の量を増加させるために、経皮経路では通常、遊離塩基形の薬剤分子が用いられる。遊離塩基形の薬剤は一般に、塩形の薬剤ほど安定ではない。そのためしばしば、薬剤の安定性が問題となる。皮膚への透過性を高める別の方法には、製剤への化学的増強剤の使用がある。増強剤を使用することにより、しばしば、皮膚を介した送達を増加させることができるが、それらはしばしば皮膚刺激を誘導する。

10

【0006】

ラサジリンの経皮経路での送達には利点がある。ラサジリンは比較的高い効果と短い半減期をもつ。経口投与は、山（最も高い点、ピーク）と谷（最も低い点）を示す型の血漿プロファイルを生じるだろう。経口投与はしばしば、パーキンソン病患者には困難である。経皮的なラサジリンの送達は、比較のおだやかな吸収を提供することができ、経口投与に関連する副作用を回避又は減少させることができ、かつ、投与頻度を1日1回から3日に1回又は1週間に1回にまで減らすことができる。

20

【発明の概要】

【0007】

プロピニルアミノインダン（例えば、ラサジリン）の経皮組成物を提供する。経皮組成物の側面は、カルボキシル化重合体を含む感圧粘着剤中にプロピニルアミノインダンのマトリックスを含む。場合によりこのマトリックスは、陽イオン性アクリル共重合体をさらに含む。経皮組成物の使用方法及び経皮組成物を含むキットもまた提供する。

【0008】

本発明の態様では、活性薬剤の望ましい送達特性を示す、ラサジリンの経皮パッチを提供する。当該分野で知られているように、療法に有効な量のラサジリンを、持続した期間、例えば最大7日間送達するためには、ラサジリンを遊離塩基の形態で皮膚に浸透させなくてはならない。ラサジリン遊離塩基は室温で安定ではなく、室温で保管している間に迅速に分解する可能性がある。従って、ラサジリン遊離塩基の経皮組成物中での使用は実行可能な選択肢ではない。この分解の問題を解決するためには、経皮製剤には、メシル酸ラサジリンのような塩形態のラサジリンを使用すべきである。なぜならば、ラサジリン塩は通常、より高い融点をもち、より安定だからである。しかしながら、塩形態の薬剤の皮膚への透過率は非常に低い。

30

【0009】

本発明の態様は、ラサジリン塩が塩基に変換するのを促進させるために、Eudragit又はジメチルトリアミンのような弱塩基を含む、経皮組成物を含む。さらに塩から塩基への変換の平衡を保つために、例えば一過性の送達を回避するために、本発明の態様は、カルボキシル化官能基を含む感圧粘着剤を用いる。本発明の特定の態様では、感圧粘着剤中の弱塩基材料、薬剤、及びカルボキシル化された基の間の相互作用が、ラサジリンの最適な経皮送達、例えば以下に詳細を記載したような送達、を提供する。

40

【0010】

本発明の側面は、プロピニルアミノインダン含有マトリックス；とカルボキシル化重合体を含む感圧粘着剤及び支持体を含む経皮組成物を含む。場合によりプロピニルアミノインダンは、遊離塩基又は塩として存在する可能性のある、N-プロパルギル-1-アミノインダンである。場合によりカルボキシル化重合体は、DuroTak（登録商標）87

50

- 2852 感圧粘着剤又はDuroTak (登録商標) 87-2852 感圧粘着剤と実質的に同じ組成物を含む感圧粘着剤などのカルボキシル化アクリル重合体である。場合によりマトリックスは、陽イオン性アクリル共重合体のような弱塩基、例えば、メタクリル酸ジエチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル及びメタクリル酸メチルの共重合体のような、アミノ化メタクリル酸共重合体をさらに含む。場合によりアミノ化メタクリル酸共重合体は、Eudragit (登録商標) E100 アミノ化メタクリル酸共重合体と実質的に同じである。場合により弱塩基はトリエタノールアミンである。場合によりマトリックスは、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンの遊離塩基及びDuroTak (登録商標) 87-2852 感圧粘着剤からなる。場合によりマトリックスは、R(+)-N-プロパルギル-1-アミノインダンのメシル酸塩、Eudragit (登録商標) E100 アミノ化メタクリル酸共重合体及びDuroTak (登録商標) 87-2852 感圧粘着剤からなる。必要であれば、マトリックスは増強剤を含む。場合により経皮組成物は、長期間にわたり、プロピニルアミノインダンの一定のフラックス(flux)を示す。場合によりこの組成物は、剥離ライナーをさらに含む。

10

【0011】

目的の側面はさらに、対象の皮膚表面に経皮組成物、例えば上述したような組成物を、長期間、例えば72時間以上にわたり、プロピニルアミノインダンの一定のフラックスを達成するのに十分な方法で適用する工程を含む方法を含む。

【0012】

本発明の側面はさらに、2種以上の経皮組成物、例えば上述したような経皮組成物を含むキットを含む。

20

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】図1は、本明細書に記載した経皮的に活性な製剤の一態様の断面図である。

【図2】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

【図3】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

【図4】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

30

【図5】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

【図6】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

【図7】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

【図8】図2-8は、様々な製剤について、フラックスを時間(2回の試料を採取した時の中間)の関数として表したグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

プロピニルアミノインダン(例えば、ラサジリン)の経皮組成物を提供する。経皮組成物の側面は、カルボキシル化重合体を含む感圧粘着剤中にプロピニルアミノインダンのマトリックスを含む。場合によりマトリックスは、陽イオン性アクリル共重合体をさらに含む。この経皮組成物の使用方法及びこの経皮組成物を含むキットもまた提供する。

40

【0015】

本発明を詳細に記述する前に、本発明が記述した特有的態様には限定されず、当然ながら、それらが多様になり得ることに注意されたい。当然のことながら、本明細書で使用した用語は特定の実施形態を記述する目的のためだけのものであり、限定することを意図せず、本発明の範囲は添付の請求項のみによって限定される。

【0016】

50

数値範囲が示される場合には、当然のことながら、その範囲の上限と下限の間にある各中間値（そうでないことが文脈に明確に示されていない場合には下限の単位の10分の1まで）及びその示された範囲にある任意の他の示された値又は中間値が、本発明に含まれる。これらのより小さい範囲の上限と下限は独立してそれらのより小さい範囲に含まれる場合があり、かつ、それらもまた本発明に含まれ、その示された範囲中で特に除外されたいかなる限定にも依存する。示した範囲が片方又は両方の限定を含む場合、その含まれる範囲の片方又は両方を除いた範囲もまた本発明に含まれる。

【0017】

本明細書において、特定の範囲はその前に「約」が付いている数値で表されている。本明細書において用語「約」は、それに続く正確な数字、並びにその近くの数値すなわちその近似値を字句通り支持するために用いられる。数字が具体的に記載されている数字の近くにあるか近似であるかを判断するには、近くにある又は近似の記載されていない数値が、それが示されている文脈中では、具体的に記載される数字の実質的均等物を提供する数字であり得る。

10

【0018】

別段に定義されていない限り、本明細書において使用される全ての技術用語と科学用語は、本発明が属する分野の当業者が一般的に理解するものと同義である。本明細書で記述したものと同様な又は同等ないずれの方法及び材料をも本発明の実施又は試験に用いることができるが、代表的で実例となる方法及び材料を以下に記述する。

【0019】

20

本明細書で引用した全ての出版物及び特許は、あたかも個々の出版物又は特許が具体的かつ個別に参照により組み込まれていることが示されるように参照により本明細書に組み込まれ、また開示を参照することによって引用された出版物に関連する方法及び/又は材料を開示かつ記載するために、参照により本明細書に組み込まれる。いずれの出版物の引用も、出願日より前の開示を示すためのものであり、かつ、本発明が先発明の理由でそのような出版物に先行する権限をもたないことを自白しているとして解釈されるべきではない。さらに、示された出版物の日付は実際の出版日とは異なる場合があり、個別に確認する必要がある場合がある。

【0020】

本明細書及び添付の請求項で使用する場合、単数形「1つ」、「1種」、及び「該」は、そうでないことが文脈から明かでない限り、複数を示していることをも含む。さらに、請求項はいずれか任意の構成要素を排除するように書かれる場合がある。つまりこの文言は、特許請求する構成要素の記載に関連した「ただ」、「のみ」などのような排除的な用語の使用、又は「負」の限定の使用に対する先行詞として機能することを目的としている。

30

【0021】

この開示を読んでいる当業者には明らかなように、本明細書に記載され、解説された個々の態様のそれぞれは、本発明の範囲又は精神から逸脱することなく、他の複数の態様のいずれからも容易に区別される又はそれらと組み合わせることができる個別の成分及び特徴をもつ。記載したいずれの方法も、記載した順序で又は理論的に可能な他のいかなる順序でも実施することができる。

40

【0022】

以下に記載する本発明の様々な態様では、経皮組成物の側面をまず詳細に概説し、その後、経皮送達系を用いる態様の詳細な説明、及びこの経皮送達系を含むキットについて説明する。

【0023】

プロピニルアミノインダン経皮組成物

上記で要約したように、プロピニルアミノインダンの経皮組成物を提供する。本発明の経皮組成物は、対象の皮膚表面に局所的に適用した場合に、活性薬剤、特にプロピニルアミノインダンを、対象に経皮送達するように作られている製剤である。本発明の組成物は

50

、プロピニルアミノインダンの活性薬剤層を含み、ここでプロピニルアミノインダンの活性薬剤層は、この組成物を対象に局所的に適用した場合に、数日間にわたって前記対象に療法上有効量のプロピニルアミノインダンの活性薬剤を送達するように処方されている。数日間にわたる送達とは、組成物を対象の皮膚部位に適用した場合に一定の期間、つまり1日以上、2日以上など、例えば3日以上、5日以上など、7日以上を含む、10日以上など、対象に療法上有効量が提供されるように層が処方されていることを意味する。療法上有効量とは、適用することを目的としている期間、例えば7日間以内、対象の皮膚部位に適用した場合に、この組成物が期待される療法活性を生じる全身性量のプロピニルアミノインダンを提供することを意味する。いくつかの態様では、組成物が送達する活性薬剤の目標用量は、1週間（すなわち7日又は168時間）にわたり0.5mg/日以上であり、これは、1週間にわたり1.0mg/日以上を含み、例えば、1週間にわたり10mg/日以上である。

10

【0024】

本発明の特定の態様による経皮組成物は、長期間にわたり、プロピニルアミノインダン活性薬剤の実質的に一定のフラックスを示す。実質的に一定のフラックスとは、長期間にわたって変化する任意のフラックスの程度が、フラックスの変化が100%以下、フラックスの変化が80%以下など、かつ、フラックスの変化が50%を含み、例えばフラックスの変化が40%以下、フラックスの変化が30%以下、フラックスの変化が25%以下など、フラックスの変化が20%など、フラックスの変化が15%以下を含み、例えばフラックスの変化が10%以下であることを意味する。実質的に一定のフラックスが観察される長期間は変化してもよく、場合により、24時間以上、48時間以上など、72時間以上を含み、例えば96時間以上である。実際のフラックスは変化してもよいため、場合により（例えば、以下の実施例部分で報告する皮膚透過性試験を用いて測定されるように）、組成物の皮膚への透過率は、1時間当たり0.5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上、1時間当たり1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上など、1時間当たり10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 以上を含む。場合により本発明の製剤では、皮膚に製剤を使用した直後の薬剤の一過性の送達が、例えば感圧粘着剤がカルボキシル化官能基を含まない対照製剤（以下の実施例部分で用いた対照感圧粘着剤のような）と比較して、実質的に低下する。一過性の送達の実質的な低下とは、10%以上の低下、20%以上など、例えば25%以上、33%以上、40%以上、50%以上、66%以上を含む、75%以上、90%以上を含む、を意味する。場合により製剤は、活性薬剤の実質的な0次送達を提供するように作られる。

20

30

【0025】

経皮組成物の大きさ（すなわち面積）は変化してもよい。特定の態様では組成物の大きさは、活性薬剤の所望される経皮的フラックス及び目標用量を考慮して選択される。例えば、経皮的フラックスが1時間当たり3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で、目標用量が1日当たり5mgの場合、約43 cm^2 の面積を有する経皮組成物が選択される。又は例えば、経皮的なフラックスが1時間当たり3.4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で、目標用量が1日当たり10mgの場合、約87 cm^2 の面積を有する経皮パッチが選択される。特定の態様では、皮膚部位に適用する場合に皮膚の面積を覆うように選択される組成物の大きさは、20~150などで40~140 cm^2 を含む、10~200 cm^2 の範囲である。

40

【0026】

組成物のプロピニルアミノインダン活性薬剤層の厚さは変化してもよい。場合により活性薬剤層（すなわちマトリックス）の厚さは、50~200などで100~150マイクロメートルの厚さを含む、25~250マイクロメートルの範囲である。

【0027】

いくつかの態様で本発明の組成物は、プロピニルアミノインダンの活性薬剤層、支持体層及び剥離ライナーを含む。例えば図1は、本発明のある態様の組成物1であり、組成物1は、支持体層2、プロピニルアミノインダンの活性薬剤層3（すなわちマトリックス）、及び剥離ライナー4を含む。これらの各層について以下に詳細に記述する。

【0028】

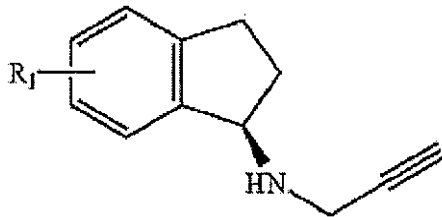
50

マトリックス

上で概説したように、本発明の経皮組成物は、支持体表面に存在する活性薬剤含有マトリックスを含む。目的のマトリックス層は、感圧粘着剤に含まれるある量のプロピニルアミノインダン活性薬剤を含む。目的のプロピニルアミノインダンは次式によって表される化合物を含む。

【0029】

【化1】



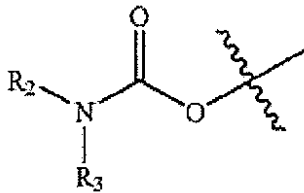
10

【0030】

式中、 R_1 は H、 $-OR_2$ 、又は

【0031】

【化2】



20

【0032】

であり、 R_2 は $C_1 - C_4$ アルキルであり、 R_3 は H 又は $C_1 - C_4$ アルキルである。場合によりプロピニルアミノインダンは、N - プロパルギル - 1 - アミノインダン（すなわちラサジリン）である。

【0033】

プロピニルアミノインダンの活性薬剤は、マトリックス中に遊離塩基又は塩として含まれ得る。薬学上許容可能な塩には、メシル酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、エシル酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩及び硫酸塩が含まれるがこれらには限定されない。さらに、プロピニルアミノインダンはラセミ混合物又は、活性薬剤の R 又は L 鏡像異性体のような純粋な鏡像異性体として存在していてもよい。

30

【0034】

場合によりマトリックス中のプロピニルアミノインダンはもっぱら、R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンの遊離塩基である。場合によりプロピニルアミノインダンはもっぱら、R (+) - N - プロパルギル - 1 - アミノインダンのメシル酸塩である。

【0035】

マトリックス中に含まれるプロピニルアミノインダンの量は変わり得る。場合によりプロピニルアミノインダンの量は、10 mg ~ 40 mg などで 15 mg ~ 30 mg を含む、5 mg ~ 50 mg の範囲になってもよい。

40

【0036】

上で概説したように、マトリックスは感圧粘着剤を含む。用語「感圧粘着剤」、「自己粘着性」及び「自己付着粘着性」とは、表面に、その粘着剤を接着させるために圧をかけた場合に付着する粘着剤を意味する。場合によりこの粘着剤は、粘着剤を活性化させるための溶剤、水、又は熱を必要としないものである。感圧粘着剤に関して、結合強度の程度は、粘着剤を表面に適用するために用いられる圧の量に比例する。

【0037】

50

目的の感圧粘着剤はカルボキシル化重合体、例えばカルボキシル化アクリル酸共重合体、を含むがこれらには限定されない。目的のアクリル酸共重合体は様々な単量体の共重合体を含み、単量体は「軟」単量体、「硬」単量体、及び任意に「機能性」単量体であってよい。目的の共重合体はまた、そのような共重合体を含む混合物である。アクリル酸共重合体は、二元重合体（すなわち2種類の単量体から形成した）、三元重合体（すなわち3種類の単量体から形成した）、若しくは四元重合体（すなわち4種類の単量体から形成した）を含む共重合体、又はより多数の種類の単量体から形成された共重合体を含む場合がある。アクリル酸共重合体は、架橋された及び架橋されていない重合体を含んでいてもよい。重合体は、所望される重合体を生じる既知の方法によって架橋することができる。

【0038】

アクリル酸共重合体を形成する単量体には、アクリル酸、アクリル酸アルキル、メタクリル酸、共重合体化が可能な第二の単量体又は官能基をもつ単量体を含む群から選択される、少なくとも2種以上の具体的な成分が含まれる。目的の単量体（「軟」及び「硬」単量体）は、アクリル酸メトキシエチル、アクリル酸エチル、アクリル酸ブチル、メタクリル酸ブチル、アクリル酸ヘキシル、メタクリル酸ヘキシル、アクリル酸2-エチルブチル、メタクリル酸2-エチルブチル、アクリル酸イソオクチル、メタクリル酸イソオクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸デシル、メタクリル酸デシル、アクリル酸ドデシル、メタクリル酸ドデシル、アクリル酸トリデシル、メタクリル酸トリデシル、アクリロニトリル、アクリル酸メトキシエチル、メタクリル酸メトキシエチルなどを含むがこれらには限定されない。アクリル酸粘着性単量体の他の例は、S a t a s、「Acrylic Adhesives」 Handbook of Pressure-Sensitive Adhesive Technology, 2nd ed., pp. 396-456 (D. Satas, ed.), Van Nostrand Reinhold, New York (1989)に記載されている。

【0039】

目的のアクリル酸共重合体は、単量体の極性官能基を含むものである。特に目的とするものは官能基-COOHを生じる単量体の基である。官能基-COOHを生じるのに有用な単量体のカルボン酸は約3~約6の炭素原子を含み、特にアクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸などであってよい。アクリル酸、メタクリル酸及びその混合物は、特定の態様で酸として用いられる。官能性の単量体は、特定の態様の共重合体中に、2重量%以上の量、3~10重量%の間などで含まれる。

【0040】

いくつかの態様で粘着剤は、D u r o T a k（登録商標）87-2852（H e n k e l、ブリッジウォーター、N J）そのもの又はこれと実質的に同じ組成物を含んでいてもよい。用語「実質的に同じ」とは、本明細書で使用する場合、アクリル酸-酢酸ビニル共重合体の有機溶媒溶液であって、本明細書に記載したような機能を生じる組成物を指す。いくつかの態様でアクリル酸感圧粘着剤は、D u r o T a k（登録商標）87-2852である。

【0041】

場合によっては、60~90などで65~85重量%を含む、50~95重量%のマトリックスで、感圧粘着剤を構成してもよい。

プロピニルアミノインダンが遊離塩基として存在する場合、このマトリックスは、活性薬剤と感圧粘着剤、例えばD u r o T a k（登録商標）87-2852感圧粘着剤、からなってもよい。

【0042】

場合によって、例えばプロピニルアミノインダンが塩として存在する場合、このマトリックスは、陽イオン性アクリル共重合体のような弱塩基をさらに含んでいてもよい。目的とする陽イオン性アクリル共重合体は、2種類以上の異なる単量体残基の重合体であり、ここで少なくとも1つの残基はアクリル性残基、例えばアクリル酸又はメタクリル酸であり、かつ、少なくとも1つの残基は陽イオン性ペンダント基、例えばアミノペンダント基を含み、これらの特徴は、共重合体を形成している同じ又は異なる単量体残基中に含まれ

10

20

30

40

50

ていてもよい。必要であれば、陽イオン性アクリル共重合体はアミノ化したメタクリル酸共重合体であってもよい。アミノ化したメタクリル酸共重合体は、メタクリル酸ジエチルアミノエチル、メタクリル酸ブチル及びメタクリル酸メチルの共重合体であってもよい。目的とするアミノ化メタクリル酸共重合体は、Eudragit（登録商標）E100アミノ化メタクリル酸共重合体と実質的に同じものである。本明細書で使用する場合、用語、実質的に同じとは、このアミノ化メタクリル酸共重合体が組成物に与える機能効果が、Eudragit（登録商標）E100アミノ化メタクリル酸共重合体と同じであることを意味する。場合により、アミノ化メタクリル酸共重合体はEudragit（登録商標）E100アミノ化メタクリル酸共重合体である。陽イオン性アクリル共重合体が含まれる場合には、マトリックスの2～10などで4～8重量%を含む、1～15重量%の範囲の量で含まれていてもよい。目的の弱塩基はまた、トリエタノールアミンのような薬剤である。トリエタノールアミンを含む場合には、マトリックスの2～10などで4～8重量%を含む、1～15重量%の範囲の量で含んでいてもよい。

10

【0043】

本明細書で記載するマトリックスは、経皮吸収増強剤を含んでいてもよい。経皮吸収増強剤は、対象の皮膚による活性薬剤の吸収を促進する可能性がある。経皮吸収増強剤はまた、経皮浸透増強剤とも呼ばれる。なぜならそれらは、活性薬剤の経皮吸収だけでなく、対象の皮膚を介した活性薬剤の経皮浸透もまた促進し得るからである。

【0044】

経皮吸収増強剤としては、脂肪族アルコール（例えばオレイルアルコール及びラウリルアルコールのような12～22個の炭素原子をもつ飽和又は不飽和高級アルコールが挙げられるがこれらには限定されない）、脂肪酸（例えばリノール酸、オレイン酸、リノレン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸及びパルミチン酸が挙げられるがこれらには限定されない）、脂肪酸エステル（例えばミリスチン酸イソプロピル、アジピン酸ジイソプロピル、及びパルミチン酸イソプロピルが挙げられるがこれらには限定されない）、アルコールアミン（例えばトリエタノールアミン、トリエタノールアミン塩酸塩、及びジイソプロパノールアミンが挙げられるがこれらには限定されない）、多価アルコールのアルキルエーテル（例えばグリセロール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジグリセロール、ポリグリセロール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ソルビタン、ソルビトール、イソソルビド、メチルグルコシド、オリゴ糖及び還元オリゴ糖のような多価アルコールのアルキルエーテルであって、多価アルコールアルキルエーテル中のアルキル基部分の炭素原子の数が好ましくは6～20個のものが挙げられるがこれらには限定されない）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル（例えばポリオキシエチレンラウリルエーテル、ポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリルエーテル、及びポリオキシエチレンオレイルエーテルなどが挙げられるがこれらには限定されず、アルキル基部分の炭素原子の数が6～20個であり、かつ、ポリオキシエチレン鎖の反復単位（例えば $-O-CH_2-CH_2-$ ）の数が1～9である、ポリオキシエチレンアルキルエーテルが挙げられるがこれらには限定されない）、グリセリド（すなわちグリセロールの脂肪酸エステル）、例えば、6～18個の炭素原子をもつ脂肪酸のグリセロールエステルであって、グリセリドがモノグリセリド（すなわち、1つの脂肪酸鎖にエステル結合で共融結合しているグリセロール分子）、ジグリセリド（すなわち、2つの脂肪酸鎖にエステル結合で共融結合しているグリセロール分子）、トリグリセリド（すなわち、3つの脂肪酸鎖にエステル結合で共融結合しているグリセロール分子）、又はその組み合わせであってよく、かつ、脂肪酸成分が、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸（すなわちステアリン酸）及びオレイン酸を含むがこれらには限定されないグリセリドを形成しているものが挙げられるがこれらには限定されない）、多価アルコールの中鎖脂肪酸エステル、乳酸アルキルエステル、二塩基酸アルキルエステル、アシル化アミノ酸、ピロリドン、ピロリドン誘導体、並びにその組み合わせが含まれ得るが、これらには限定されない。

20

30

40

50

【 0 0 4 5 】

他の型の経皮吸収増強剤としては、乳酸、酒石酸、1, 2, 6 - ヘキサントリオール、ベンジルアルコール、ラノリン、水酸化カリウム (KOH)、及びトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンが挙げられるがこれらには限定されない。

【 0 0 4 6 】

特定の例の経皮吸収増強剤としては、グリセロールモノオレアート (GMO)、ソルビタンモノラウレート (SML)、ソルビタンモノオレアート (SMO)、ラウレス - 4 (LTH)、並びにその組み合わせが挙げられるがこれらには限定されない。

【 0 0 4 7 】

いくつかの例でマトリックスは、5% ~ 20% (w/w) など5% ~ 15% (w/w) 含む、2% ~ 25% (w/w) の範囲の量の経皮吸収増強剤を含む。特定の例でマトリックスは、約5% (w/w)、約10% (w/w)、約15% (w/w)、又は約20% (w/w) の量の経皮吸収増強剤を含む。

10

【 0 0 4 8 】

いくつかの態様では、マトリックス層は水に不溶性である。水に不溶性であるとは、マトリックス層が1日以上、例えば1ヶ月以上を含む1週間以上の期間水に浸漬し、かつ、ほとんど溶解を示さない、例えば目に見える溶解がないだろうことを意味する。

【 0 0 4 9 】

支持体

上に要約したように、目的の経皮組成物は支持体 (すなわち支持層) を含んでいてもよい。支持体は、対象の所望の局所位置に接近して接触することができるような程度に柔軟であってよい。支持体は活性薬剤を吸収せず、活性薬剤を支持体側から放出しない材料から製作してもよい。支持体としては、不織布、織布、フィルム (シートを含む)、多孔質な基体、発泡基体、紙、不織布又は布上にフィルムを積層することによって得られる複合材料、及びその組み合わせが挙げられるがこれらには限定されない。

20

【 0 0 5 0 】

不織布としては、ポリオレフィン樹脂 (例えばポリエチレン及びポリプロピレン); ポリエステル樹脂 (例えばポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリエチレンナフタレート); レーヨン、ポリアミド、ポリ (エステルエーテル)、ポリウレタン、ポリアクリル酸樹脂、ポリビニルアルコール、スチレン - イソプレン - スチレン共重合体、及びスチレン - エチレン - プロピレン - スチレン共重合体; 並びにその組み合わせが挙げられ得るがこれらには限定されない。布としては、綿、レーヨン、ポリアクリル酸樹脂、ポリエステル樹脂、ポリビニルアルコール、及びその組み合わせが挙げられ得るがこれらには限定されない。フィルムとしては、ポリオレフィン樹脂 (例えばポリエチレン及びポリプロピレン); ポリアクリル酸樹脂 (例えばポリメタクリル酸メチル及びポリメタクリル酸エチル); ポリエステル樹脂 (例えばポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート及びポリエチレンナフタレート); さらに、セロファン、ポリビニルアルコール、エチレン - ビニルアルコール共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリスチレン、ポリウレタン、ポリアクリロニトリル、フッ素樹脂、スチレン - イソプレン - スチレン共重合体、スチレン - ブタジエンゴム、ポリブタジエン、エチレン - 酢酸ビニル共重合体、ポリアミド、及びポリスルホン; 並びにその組み合わせが挙げられ得るがこれらには限定されない。紙としては、含浸紙、コート紙、上質紙、クラフト紙、和紙、グラシン紙、合成紙、及びその組み合わせが挙げられ得るがこれらには限定されない。複合材料としては、上述したフィルムを上述した不織布又は布の上に積層することによって得られる複合材料が挙げられ得るがこれらには限定されない。

30

40

【 0 0 5 1 】

支持体の大きさは変えてもよく、例えば支持体は、所望の局所標的部位を覆う大きさである。いくつかの態様で支持体は、2 ~ 100 cm の範囲、例えば4 ~ 60 cm の長さであり、2 ~ 100 cm の範囲、例えば4 ~ 60 cm の幅である。

【 0 0 5 2 】

50

いくつかの態様では、支持体層は水に不溶性である。水に不溶性であるとは、この支持体層が1日以上、例えば1ヶ月以上を含む1週間以上の期間、水に浸漬し、かつ、溶解をほとんどしめさない、例えば目に見える溶解が生じないだろうことを意味する。

【0053】

剥離ライナー

いくつかの態様では、活性薬剤層（すなわちマトリックス）の上、具体的には、もしあれば、支持体層の遠位にある（すなわち反対側にある）活性薬剤層の表面に、剥離ライナーが提供される。剥離ライナーは活性薬剤層の保護に有用である。剥離ライナーは、ポリエチレンでコーティングした上質紙、ポリオレフィンでコーティングしたグラシン紙、ポリエチレンテレフタレート（ポリエステル）フィルム、ポリプロピレンフィルムなどの片側を、シリコーン処理で処置することにより調製することができる。

10

【0054】

接着性被覆(adhesive overlay)

皮膚に適用した場合の組成物の接着性を高めるために、1種以上の接着性被覆を任意に使用することができる。接着性被覆は、支持体材料、例えば多孔質、非多孔質、閉塞性、又は通気性の支持体材料上にある接着層を含んでいてもよい。接着性被覆の構造は、期待される機能をもたらすように選択され、例えば、活性剤製剤に使用した場合に、接着性被覆が活性剤製剤の1つ以上の側面の距離を伸ばすような構造が選択される。場合により接着性被覆の面積は、活性剤製剤の面積の5%以上、例えば10%以上（20%以上を含む）大きい。使用の際に接着性被覆は、患者、介護者が使用することができ、又は、キットの中に組み入れることができる。

20

【0055】

使用方法

経皮組成物の製品の使用方法は、問題の標的症状の対象を処置するために、有効量のプロピニルアミノインダン組成物を対象に投与する工程を含む。問題の標的症状は例えば、以下の有用性部分に記載されるとおりである。「処置(する)」は、患者を苦しめている状態に関連がある症状を、少なくとも抑制する又は改善することを意味し、ここで抑制及び改善は、処置する状態に関連がある、例えば症状のような指標の度合いを少なくとも低減させることを指す、広い意味で用いられる。つまり処置は、状態が完全に阻害された状況、例えば発症の阻害又は停止、例えば対象がその状態をもう経験していないような解消、をもまた含む。したがって処置には、状態の予防及び管理の両方が含まれる。

30

【0056】

方法を実施する際には、本明細書で開示した経皮組成物を局所的に対象に投与することができる。すなわち、経皮組成物を適切な局所部位（例えば皮膚部位）のどこにでも投与することができる。目的の局所部位には、粘膜部位と角化した皮膚部分の両方が含まれるため、口、鼻、眼、直腸、膺、腕、脚、胴体、頭などが含まれるがこれらには限定されない。適用によって局所用組成物で覆われた表面積は、所望の量の薬剤を投与するのに十分であり、いくつかの態様では、1~200cm²の範囲、例えば10~180cm²であり、100~150cm²の範囲、例えば、140cm²を含む。

40

【0057】

経皮組成物は、所望の時間、例えば所望量の活性薬剤が送達されるまでの時間、適用した局所部位に維持され得る。場合により、適用した部位に組成物が維持される時間は、24時間以上、例えば48時間以上、例えば72時間以上、例えば96時間以上である。

【0058】

対象方法の実施に際しては、一定の期間、例えば疾患状態の処置期間にわたって、一定の用量の経皮組成物を1回又は複数回適用してもよく、一定の期間にわたって組成物を複数回投与する投与計画の場合には、1日1回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回などになってもよい。

【0059】

適用時に局所用組成物が覆う皮膚の面積は変化してもよい。場合により、適用時に局所

50

用組成物で覆われる皮膚の面積は、 $10 \sim 180 \text{ cm}^2$ などで $100 \sim 150 \text{ cm}^2$ を含む、 $1 \sim 200 \text{ cm}^2$ の範囲である。

【0060】

経皮的活性薬剤組成物を所望の期間（すなわち、一定期間にわたり、目標用量の活性薬剤を対象に送達するのに十分な期間）、皮膚部位に使用した後、組成物を皮膚部位から除去してもよい。新しい経皮組成物を皮膚部位の同じ場所又は別の場所に使用してもよい。先に使用した部位で皮膚刺激及び/又は皮膚感作が生じる可能性を低減させるため、新しい経皮組成物を別の皮膚部位に使用してもよい。

【0061】

特定の態様では、対象方法は診断工程を含む。任意の適切な手順を用いて、個人が対象方法を必要としていることを診断することができる。さらに例えば、個人がパーキンソン病を罹患している場合、個人が対象方法を必要としていると判断してもよい。標的状態の診断又は評価は、いずれの適切な診断手順により行うことができる。

10

【0062】

本発明の方法はさらに、局所麻酔エマルジョン組成物の投与を含む処置手順の効果を評価する工程を含んでもよい。処置効果の評価は、いかなる適切な手順によっても行うことができる。

【0063】

場合によっては、経皮組成物を、問題の標的状態に特異的な1種以上の他の療法と併用して投与してもよい。つまり、経皮組成物は標的とする疾患を処置するために単独で用いてもよく、あるいはパーキンソン病の例では、例えばそれらを標準的なL-ドーパ処置の補助に使用してもよい。

20

【0064】

本発明の経皮組成物は、様々な異なる型の対象に投与することができる。目的とする対象には、ヒト及び非ヒトの両方の哺乳類、肉食動物目（例えば、イヌ及びネコ）、齧歯目（例えば、マウス、モルモット、及びラット）、ウサギ目（例えばウサギ）及び霊長類（例えば、ヒト、チンパンジー、及びサル）が含まれるがこれらには限定されない。特定の態様において対象、例えば患者は、ヒトである。

【0065】

有用性

30

本発明の経皮組成物は、ラサジリンなどのプロピニルアミノインダンを経皮投与することで対象が恩恵を受ける、いかなる用途でも使用することができる。ラサジリン及び/又はその塩は、様々な異なる疾患状態の処置に使用することができ、このような疾患状態には、パーキンソン病、アルツハイマー病、記憶障害、発作及び他の障害、例えば、米国特許第5,387,612号、同第5,453,446号、同第5,457,133号、同第5,668,181号、同第5,576,353号、同第5,532,415号、同第5,599,991号、同第5,786,390号、同第5,519,061号、同第5,891,923号、同第5,744,500号及び同第6,316,504号（その内容は参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているような障害が含まれるがこれらには限定されない。処置とは、患者が罹患している状態に関連する症状の、少なくとも改善を意味し、ここで改善とは、処置する状態に関連する指標、例えば症状の度合いの、少なくとも低下を指す、広い意味で用いられる。つまり処置とは、病理学的な状態、又は少なくともそれに伴った症状が、完全に阻害された状況、例えば発症の予防又は停止、例えば対象がその状態、又は少なくともその状態を特徴づける症状に、もう苦しめられていないような解消、をもまた含む。

40

【0066】

キット

本明細書に記載した特定の方法を実施するためのキットもまた提供する。特定の態様でこのキットは、上述した経皮組成物を1種以上含む。特定の態様ではキットは、上述した接着性被覆を含む。いくつかの態様でキットは、薬剤を含む層並びに任意の薬剤及び他の

50

賦形剤を含んでいても又は含んでいなくてもよい層のような多層を含む。所定のキットは2種以上の組成物を含み、組成物は個別に包装されていても、共通の容器中に入っているもよい。

【0067】

特定の態様では、キットはさらに、対象方法を実施するための説明又はそれを取得するための手段（例えば、説明を提供するウェブページに使用者を誘導するウェブサイトのURL）を含み、これらの説明は基体上に印刷されていてもよく、基体は、1種以上の添付文書、包装、試薬容器などであってもよい。対象キット中では、便利にように又は必要に応じて、1種以上の要素が同じ又は別の容器に入っているもよい。

【0068】

以下の実施例は、限定する目的ではなく、説明する目的で提供される。具体的には、以下の実施例は本発明を実施するための特定の態様である。実施例は説明する目的のためだけのものであり、本発明の範囲を多少なりとも制限することを意図しない。

【実施例】

【0069】

I. 材料及び方法

A. 活性薬剤貯留層の調製

製剤を、有機溶媒中各混合物成分の保存溶液（通常、酢酸エチル、メタノール及び/又はエタノール中30～60重量%の固形成分）を、混合過程を伴って混合することにより調製した。均一な混合物が形成されたら、この溶液を剥離ライナー（2～3milのシリコーン化ポリエステルシート）上に注型し、65～80℃で10～90分間乾燥させた。接着フィルムをPET支持体上に積層させた。

【0070】

B. 経皮フラックス試験

ヒト死体皮膚を用い、表皮層（角質層と表皮）を皮膚膜として、完全な厚さの皮膚から分離した。最終的な直径が約2.0cm²になるように、試料を穿孔器で打ち抜いた。切り離した裏側を取り除き、薬剤接着層が角質層側になるようにして、系を表皮/角質層の上に置いた。接着層と角質層が十分接触するように弱い圧をかけた。フランツセルのドナー側とレセプター側を一緒に固定し、pH6.5のリン酸塩緩衝液を含むレセプター溶液をフランツセルに加えた。実験の間、セルを33℃に維持した。レセプター溶液試料を一定の間隔で回収し、HPLCで活性薬剤の濃度を測定した。除去したレセプター溶液と新しい溶液を交換し、浸漬状態を維持した。時間に対するレシーバー部分の薬剤の累積量の傾斜から、フラックスを算出した。

【0071】

C. 具体例

C1. アクリル酸粘着剤中のラサジリン塩基のフラックス：負荷効果

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なるラサジリン塩基を負荷したDuro-tak（登録商標）87-4287を含む一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図2に図示した。有意なラサジリン塩基の負荷効果が観察された。開始時点では一過的なフラックスの上昇が見られたが、その後フラックスは有意に低下した。1日当たり1mg用量のラサジリンは強い薬剤であるため、高いフラックス率の一過的な透過は望ましくない。

【0072】

10

20

30

40

【表 1】

表 1

試料	粘着剤	薬剤負荷
1	Duro-tak (登録商標) 87-4287	5%
2	Duro-tak (登録商標) 87-4287	10%
3	Duro-tak (登録商標) 87-4287	15%

10

【0073】

C2. PIB粘着剤中のラサジリンのフラックス：負荷効果

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なるラサジリン塩基を負荷したPIB粘着剤を含む一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図3に図示した。PIB粘着剤は、6：6：1の割合の、PIB Oppanol B10、Oppanol B30、及びポリブチレンH1900から調製した。

20

【0074】

【表 2】

表 2

試料	粘着剤	薬剤負荷
1	PIB	1%
2	PIB	3%
3	PIB	5%

30

【0075】

C3. シリコーン中のラサジリンのフラックス

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、シリコーン粘着剤(Bio-PSA7-4101)中ラサジリン塩基を含む経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定した。定常状態でのフラックスが1時間あたりおよそ $0.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であることが分かった。Bio-PSA7-4101は、ダウコーニングから供給される。これは、樹脂と重合体の割合が65対35の、アミン適合型の感圧粘着剤である。これは、固形成分が60%のヘプタン溶液として供給される。

40

【0076】

【表 3】

表 3

試料	粘着剤	賦形剤	薬剤負荷	定常状態での フラックス (1時間当たり $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
1	95%Bio-P SA7-4101	なし	5% ラサジリン塩基	0.1
2	80%Bio-P SA7-4101	15% シリコーン油	5% ラサジリン塩基	0.1

10

【0077】

C4. アクリル酸粘着剤中のメシル酸ラサジリンのフラックス：Eudragit E100 負荷効果

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なる Eudragit E100 を負荷したアクリル酸粘着剤を含む一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図4に図示した。データはここで、メシル酸ラサジリンと弱塩基である Eudragit の間の相互作用を示している。Eudragit E100 の使用は、メシル酸ラサジリンをパッチ系に使用した場合に、皮膚に対するフラックスを上昇させるための有意な機能を果たしている。

20

【0078】

【表 4】

表 4

試料	粘着剤	賦形剤	メシル酸ラサジリン 負荷
1	Duro-tak (登録商標) 87-4287	0% E100	8%
2	Duro-tak (登録商標) 87-4287	3% E100	8%
3	Duro-tak (登録商標) 87-4287	5% E100	8%
4	Duro-tak (登録商標) 87-4287	8% E100	8%

30

40

【0079】

C5. アクリル酸粘着剤中のメシル酸ラサジリンのフラックス：接着効果

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なるアクリル酸粘着剤を含む一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図5に図示した。これらの3種類のアクリル酸粘着剤間で主に異なるのはCOOH官能基の含量である。Duro-tak (登録商標) 87-4287はCOOH基を含まず、Duro-tak (登録商標) 87-2100及びDuro-tak (登録商標) 87-2852は異なる量のCOOH基を含む。データはここで、メシル酸ラサジリン、Eudragit E100、及び粘着剤中のCOOH基の間の相互作用を示している。COOH基を含まない粘着剤を用いた系では、開始時点で一過性の送達が見られたが、ラ

50

サジリン塩基を含む系ほど有意ではなかった。この一過性の送達は、COOH基を含む粘着剤を用いることで有意に低下させることができる。試料番号3のCOOH濃度が最も高く、最も速い送達を示している。対照の送達では、0次に近い送達プロファイルがしばしば望ましい。

【0080】

【表5】

表5 (#12)

試料	粘着剤	賦形剤	メシル酸ラサジリン 負荷
1	Duro-tak (登録商標) 87-4287	4% E100	8%
2	Duro-tak (登録商標) 87-2100	4% E100	8%
3	Duro-tak (登録商標) 87-2852	4% E100	8%

10

20

【0081】

C6. アクリル酸粘着剤中のフラックス：接着効果

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なるアクリル酸粘着剤を含む一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図6に図示した。データはここで、メシル酸ラサジリン、Eudragit E100、及び粘着剤中のCOOH基の間の相互作用を示している。

【0082】

【表6】

表6

試料	粘着剤	賦形剤	薬剤負荷
1	Gelva 2495	4% E100	10% メシル酸ラサジリン
2	Gelva 2999	4% E100	10% メシル酸ラサジリン
3	Duro-tak (登録商標) 87-2852	4% E100	10% メシル酸ラサジリン
4	Duro-tak (登録商標) 87-2852	なし	10%ラサジリン塩基

30

40

【0083】

C7. アクリル酸粘着剤中のフラックス：多層設計

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なるアクリル酸粘着剤を含み、異なる設計の一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図7に図示した。メシル酸ラサジリンとE100の両方を薬剤層に負荷した。接着層を使用することにより、皮膚への接着を制御する目的を果たすことができる。

【0084】

50

【表 7】
表 7

試料	製剤			メシル酸ラサジリン負荷
	薬剤層	粘着層	賦形剤	
1	Duro-tak (登録商標) 87-2100	なし	8% E100	14%
2	Duro-tak (登録商標) 87-2100	Gelva 2999	8% E100	14%
3	Duro-tak (登録商標) 87-2852	Gelva 2999	8% E100	14%
4	Duro-tak (登録商標) 87-2852 (50%) Gelva 2999 (50%)	なし	6% E100	10%

10

【0085】

C8. アクリル酸粘着剤中のフラックス：粘着剤と賦形剤の効果

これまでに記載されている一般的な方法で、以下の表に詳細を示したように、異なるアクリル酸粘着剤と異なる塩基性賦形剤を含む一連の経皮系を調製した。ヒト死体皮膚に対するフラックスを測定し、結果を図8に図示した。データはここで、Eudragit E 100を、同様な特性をもつ他の弱塩基で置き換えることができることを示した。

20

【0086】

【表 8】

表 8

試料	粘着剤	賦形剤	薬剤負荷
1	Duro-tak (登録商標) 87-2100	6% E100	10%メシル酸ラサジリン
2	Duro-tak (登録商標) 87-2196	6% E100	10%メシル酸ラサジリン
3	Duro-tak (登録商標) 87-2852	6% E100	10%メシル酸ラサジリン
4	Duro-tak (登録商標) 87-2196	4. 4%トリエタノールアミン	10%メシル酸ラサジリン
5	Gelva 2999	4. 4%トリエタノールアミン	10%メシル酸ラサジリン

30

40

【0087】

理解を促す目的で、説明及び実施例を通して上述の発明を詳しく記載してきたが、添付の請求項の精神又は範囲から逸脱することなく、本発明の教示を踏まえて、本発明に特定の変更及び修飾を施してもよいことは、当業者には明白である。

【0088】

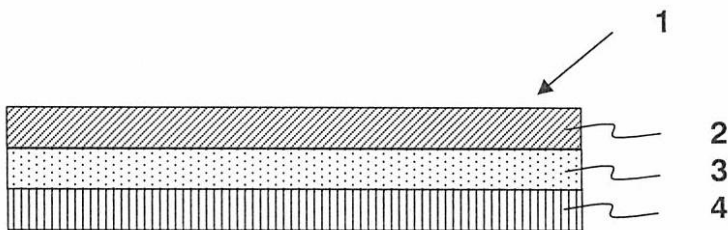
従って、前項は単に本発明の原理を説明するものである。当然のことながら当業者は、本明細書にはっきりと記載又は示されていなくても、本発明の原理を具体化する様々な変更を考案することができ、それらは精神及び範囲に含まれる。さらに、本明細書で挙げた

50

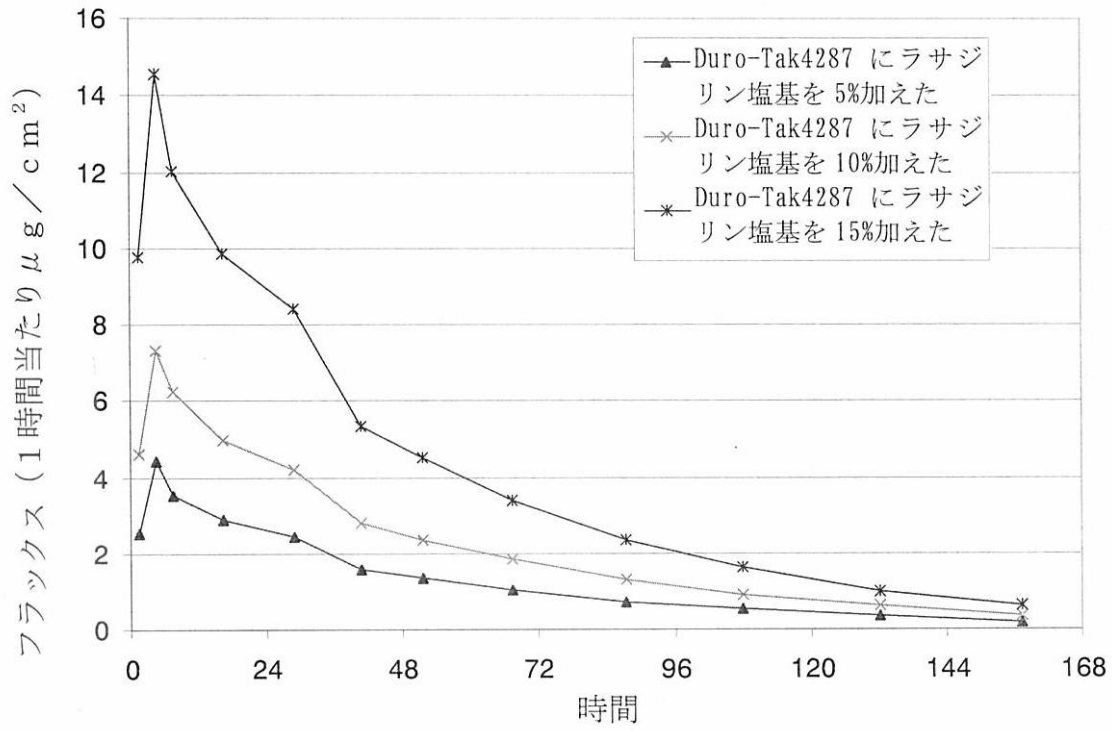
全ての実施例及び条件を含む言葉は主に、読者が、本発明の原理を理解し、発明者らによって提示された概念を当該分野に拡大することを助けることを目的とし、かつ、例示されたそのような特定の実施例及び条件に限定するものではないと解釈される。さらに、本発明の原理、側面、及び態様を記述している本明細書中の全ての文言並びにその特定の実施例は、それらの構造的及び機能的両方の均等物を包含することを目的とするものである。加えて、そのような均等物が、現在知られている均等物及び将来開発される均等物、すなわち構造にかかわらず同じ機能を実施する、開発されたいかなる構成要素、の両方を含むことを目的としている。そのため本発明の範囲が、本明細書中に示され、記載された代表的な態様に限定されることを目的としない。正確には、本発明の範囲及び精神は添付の請求項によって具現化される。

10

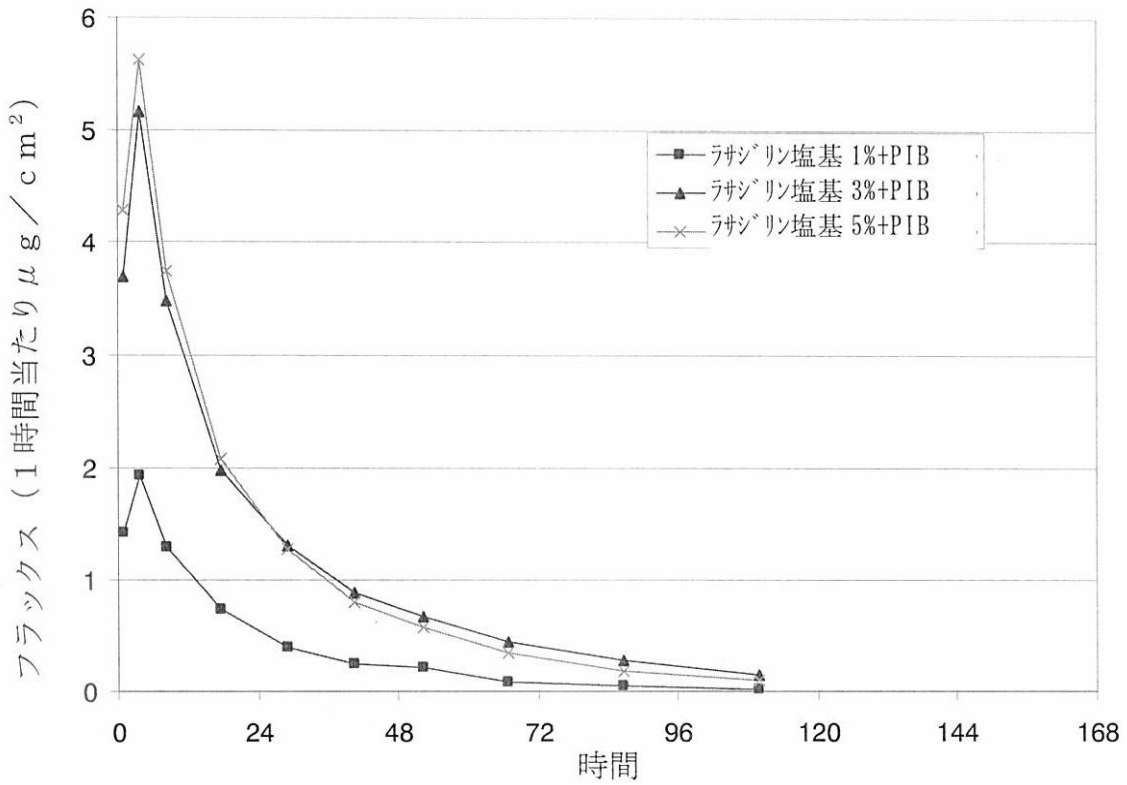
【図1】



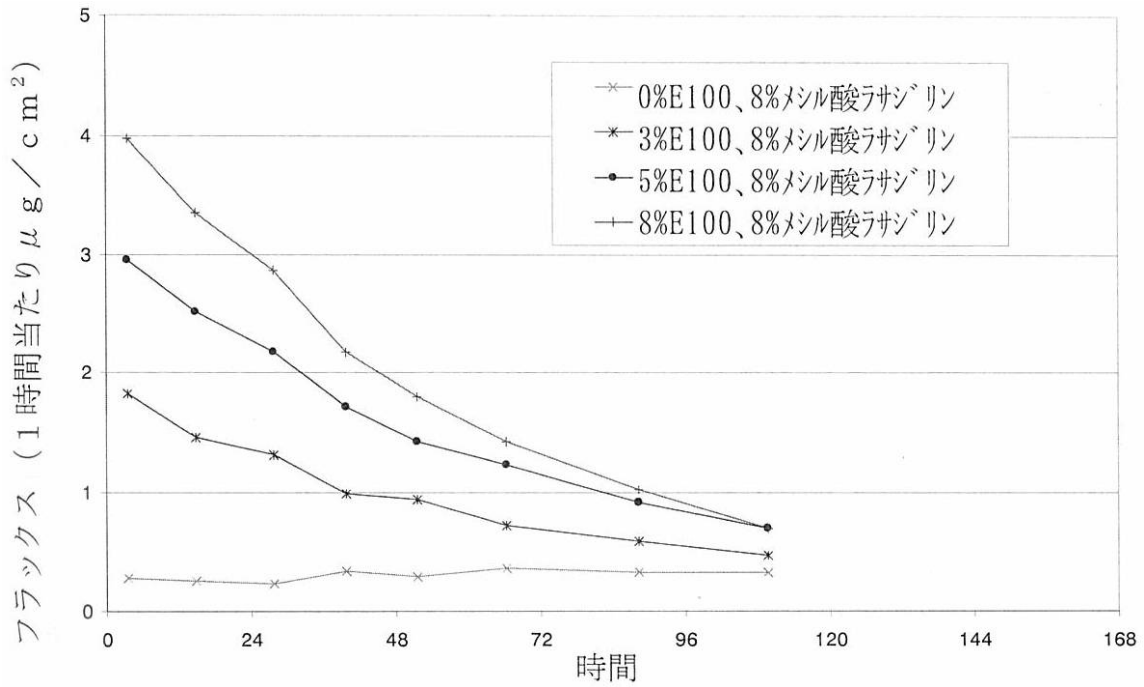
【 図 2 】



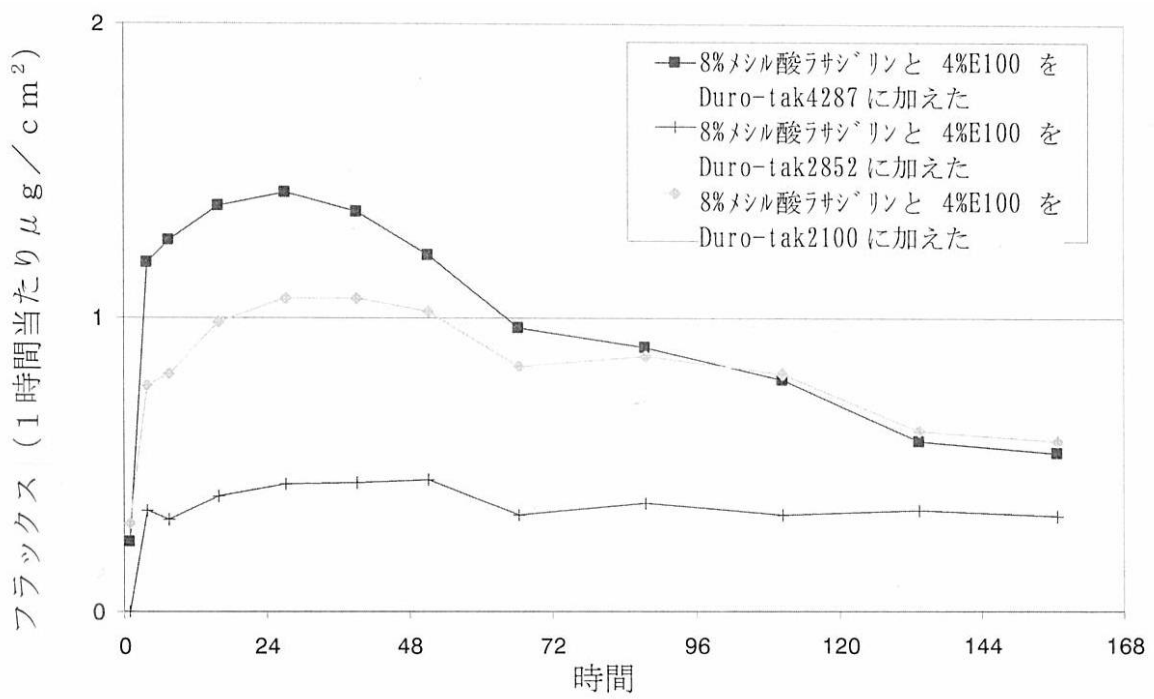
【 図 3 】



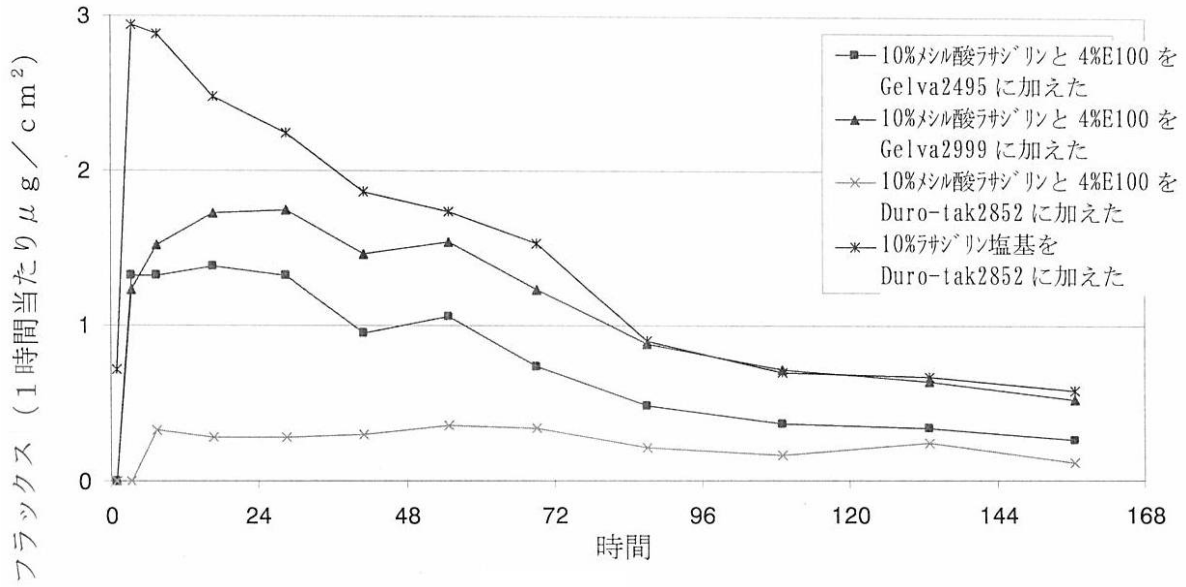
【 図 4 】



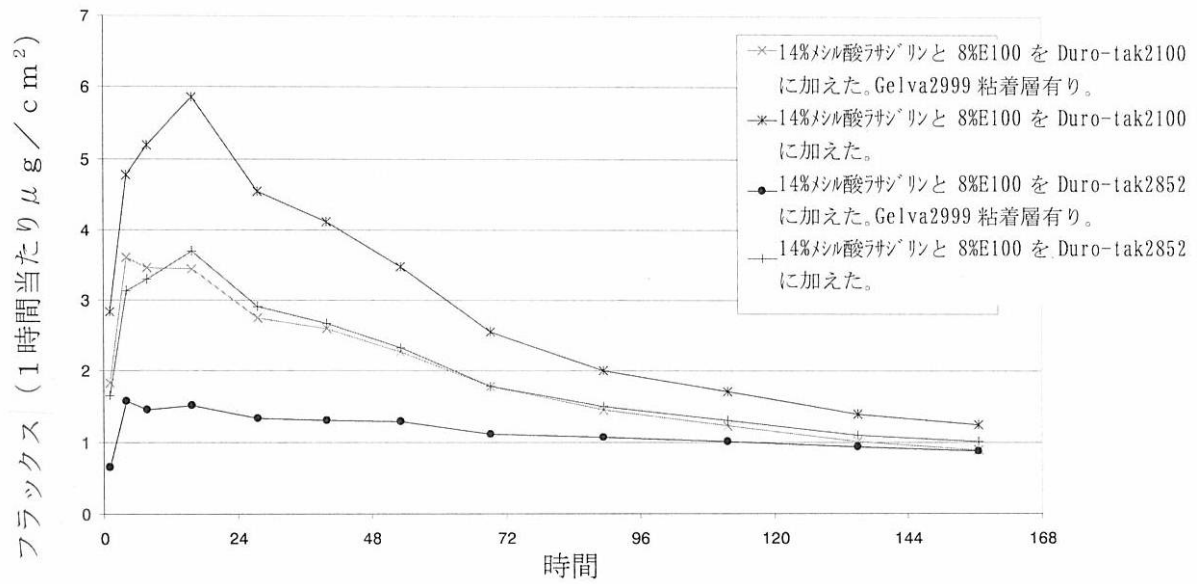
【 図 5 】



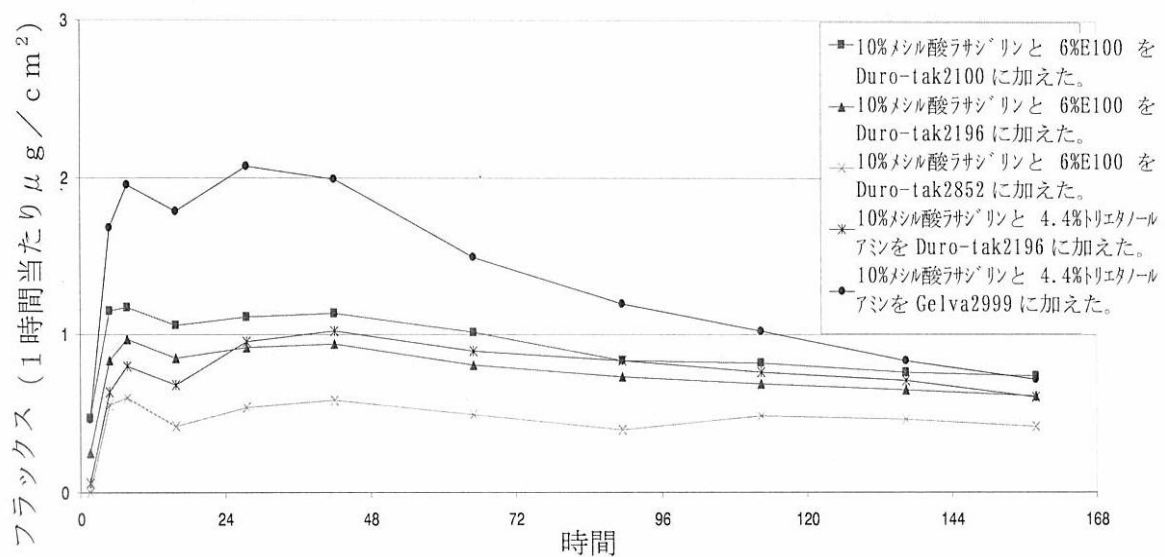
【図6】



【図7】



【図8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/14	(2006.01)	A 6 1 P 25/14
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 25/30	(2006.01)	A 6 1 P 25/30

(74)代理人 100106080

弁理士 山口 晶子

(72)発明者 ウェン, ジャニエ

アメリカ合衆国カリフォルニア州94303, パロアルト, コロラド・アベニュー 847

(72)発明者 ハムリン, リチャード

アメリカ合衆国カリフォルニア州94560, ニューアーク, ブラルドバーン・アベニュー 7471

審査官 中尾 忍

(56)参考文献 特表2009-529011(JP, A)

特開2005-023088(JP, A)

特表2008-509096(JP, A)

特開平11-152224(JP, A)

特開2011-051986(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 135

A 6 1 K 9 / 70

A 6 1 K 47 / 32

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)