

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 9 月 15 日(15.09.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/111384 A1

(51) 国際特許分類:

<i>A61K 45/08</i> (2006.01)	<i>A61K 47/16</i> (2006.01)
<i>A61K 9/107</i> (2006.01)	<i>A61K 47/34</i> (2006.01)
<i>A61K 31/404</i> (2006.01)	<i>A61P 25/14</i> (2006.01)
<i>A61K 47/04</i> (2006.01)	<i>A61P 25/16</i> (2006.01)
<i>A61K 47/10</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61K 47/12</i> (2006.01)	<i>C07D 209/34</i> (2006.01)
<i>A61K 47/14</i> (2006.01)	

かがわ市西山 4 3 1 - 7 株式会社メドレックス内 Kagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2011/001381

(22) 国際出願日: 2011 年 3 月 9 日(09.03.2011)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2010-055152 2010 年 3 月 11 日(11.03.2010) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社メドレックス(MEDRx Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒7692712 香川県東かがわ市西山 4 3 1 - 7 Kagawa (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 山崎啓子 (YAMASAKI, Keiko) [JP/JP]; 〒7692712 香川県東

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

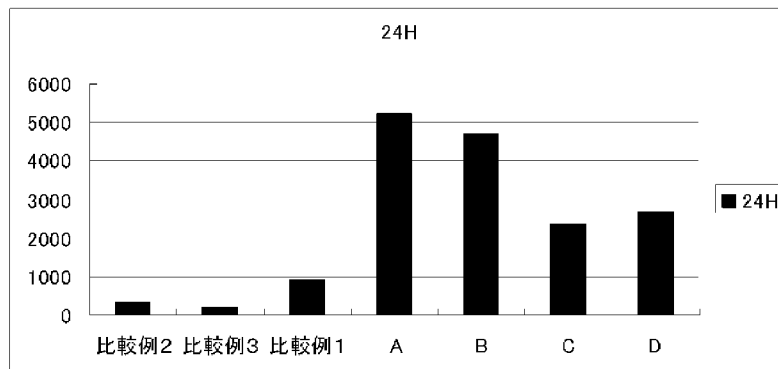
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: TRANSDERMAL COMPOSITION CONTAINING THERAPEUTIC AGENT FOR PARKINSON'S DISEASE

(54) 発明の名称: パーキンソン病治療薬を含有する経皮用組成物

[図2]



1, 2, 3: Comparative example

(57) Abstract: Disclosed is a transdermal pharmaceutical which uses non-ergot antidopaminergic D₂ receptor agonists such as ropinirole hydrochlorides or pramipexole hydrochlorides. The disclosed pharmaceutical takes into account skin safety and drug stability, exhibits excellent skin permeability, and uses the non-ergot antidopaminergic D₂ receptor agonists such as ropinirole that are currently used as oral preparations in a new manner as transdermal agents. The disclosed transdermal pharmaceutical is formed by combining a non-ergot antidopaminergic D₂ receptor agonist with a hydrophobic solvent and surfactant to form a minute micelle in a water-polyhydric alcohol solvent, and then preparing a colloidal solution containing the non-ergot antidopaminergic D₂ receptor agonist. By selecting and adjusting the pH of the colloidal solution, the non-ergot antidopaminergic D₂ receptor agonists project from the exterior of the micelle, increasing the transdermal absorbability and the initial permeability of the non-ergot antidopaminergic D₂ receptor agonists.

(57) 要約:

[続葉有]



WO 2011/111384 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、経口剤として使用されているロピニロール等の非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬を新たに経皮剤として使用すること、皮膚への安全性や薬物の安定性が考慮され、優れた皮膚透過性を示す、ロピニロール塩酸塩またはプラミペキソール塩酸塩等の非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬を用いた経皮用製剤を提供することを目的とする。本発明の経皮用製剤は、非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬を疎水性溶媒と界面活性剤と組み合わせて水—多価アルコール系溶媒中で微細なミセルを形成し、非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬が含有されたコロイド溶液を調製することにより製造される。コロイド溶液のpHを選択・調整することによって、非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬がミセルの表面に出やすくなり、非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬の経皮吸収性や初期透過性が高くなる。

明 細 書

発明の名称： パーキンソン病治療薬を含有する経皮用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、パーキンソン病治療薬を含有する経皮用組成物に関するものである。更に詳しくは、ドーパミンD₂受容体作動薬であるロピニロール塩酸塩あるいはプラミペキソール塩酸塩を含有する経皮用組成物に関するものである。

背景技術

[0002] 運動機能疾患として、パーキンソン病、下肢静止不能症候群（RLS）、本態性振戦等の神経性の難病が知られており、L-Dopaを始めとして幾つかの治療剤が使用されている。最近では、線条体シナプス後膜のドーパミンD₂受容体系を選択的に刺激するロピニロールやプラミペキソールが有望とされている。

パーキンソン病は、運動機能の実現に重要な神経伝達物質であるドーパミンをつくる中脳黒質の神経細胞の変形脱落するのが特徴で、そのために、ドーパミンが減少して発症する。その結果、運動のスムーズな遂行が障害され、「筋肉が固くなる」、「手足がふるえる」、「動作が緩慢になる」などの症状が徐々にあらわれて進行し、数年後には寝たきりになり、やがては死に至る難病である。

下肢静止不能症候群（レストレスレッグス症候群：RLS）は、一般的には患者が横になった時、下肢に感じる搔痒、疼き、単収縮、筋痙攣、またはヒリヒリした痛みなどの不快感から、これを緩和するために足を動かす衝動にかられることを特徴とする運動疾患である。また、本態性振戦は手、頭で最も頻繁に生じる非自発的震えで、脳の運動制御領域における異常によるとされている。

[0003] 有望なパーキンソン病治療薬であるロピニロールとプラミペキソールについては以下の特徴を有することが知られている。ロピニロール（即ち4-〔

2-（ジプロピルアミノ）エチル]-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン）の塩酸塩およびプラミペキソール（即ち（S）-2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-6-プロピルアミノベンゾチアゾール）の塩酸塩は、非麦角系構造の選択的な抗ドーパミンD₂受容体作動薬であり、パーキンソン病、下肢静止不能症候群（RLS）、本態性振戦等の治療に有用である（特許文献1）。

例えば、ロピニロール塩酸塩は、通常成人には一日0.75mgを開始用量とし、1日3～9mgを維持用量とすることが決められており、一日3回に分けて経口投与することが示されている（非特許文献1）。経口投与時の健康成人の血中半減期は約5時間と短く、肝臓での初回通過効果が大いことが示唆されている。また、プラミペキソール塩酸塩は、ロピニロールよりも低い投与量で治療可能であるが、経口投与時の健康成人の血中半減期は短く、約6時間となっている。

[0004] このようにロピニロールとプラミペキソールは経口投与では生体側の影響を受けやすいため、生体側の影響の少ない投与方法として経皮投与方法が適切である。即ち、一定の血中濃度を長く維持可能にするため、且つ副作用の軽減も図れるようにするため、投与方法として経皮投与が有用と考えられた。

しかし、経皮投与の問題点として、経皮投与の場合、経口投与に比べて、薬物の血中への移行速度は遅くなっている。一方、パーキンソン病の治療薬としては、薬剤持続性と共に、より早い効果発現が望まれている。そこで、ロピニロールとプラミペキソールの経皮投与製剤では、薬剤持続性ととも初期透過速度が高いことが必要になる。更には、上記パーキンソン病の特徴から見て、長期連続経皮投与になることから、皮膚への安全性、負担軽減が不可欠であり、そのために、投与面積はできるだけ小さくすることが望まれる。

[0005] 経皮投与のための貼付剤の分野においては、塩酸塩のように酸と塩基の組合せで形成される薬物の塩は、通常、プロトン化された形では水溶性が高く

なり、皮膚透過性を示さないことが知られている。それ故、多くの場合、組成中において遊離塩基とし皮膚透過性を持たせる手法が用いられている。

ジャミーソンらも、その実験において、ロピニロール塩酸塩に皮膚透過性が見いだせなかったことから、組成をpH7～8.5にもっていくことにより、ロピニロールを遊離塩基とした後初めて透過性を確認している（特許文献3）。

しかしながら、ロピニロールやプラミペキソールは塩基性の化合物であり、pH7以上では不安定で変色しやすくなっている。また、皮膚への安全性を考慮するならば、上記製剤の吸収性の良好なpH範囲（pH7～8.5）は望ましいものとは言えないものであった。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特表平11-506462

特許文献2：特表2001-518058

特許文献3：特表2009-542657

非特許文献

[0007] 非特許文献1：レキップ錠 インタビューフォーム

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明では、皮膚への安全性、薬物の安定性を考慮し、非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬（ロピニロールやプラミペキソール）の遊離塩基ではなく、それらの塩酸塩を用い、優れた皮膚透過性を示す液剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者は、in vitroラット皮膚透過性試験を指標として、非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬（ロピニロールとプラミペキソール）の塩酸塩の皮膚透過性を高める液剤の探索検討を行った。まず、ロピニロールを中心に検

討を進めた。鋭意検討の結果、ロピニロールの微小分散溶液を作成することにより、経皮吸収性が向上できることを見出した。即ち、ロピニロール塩酸塩を水溶液中で部分的に中和して遊離塩基（フリー体）を形成させ、疎水性溶媒と界面活性剤を加えて混合攪拌して、部分的にロピニロールを包含するミセルを形成させた。そのミセル水溶液を多価アルコールで希釈攪拌し、ミセルが小さく均一分散したコロイド溶液を作製した。当該コロイド溶液には、優れたロピニロールの経皮吸収性があることが示された。更に検討を進めると、上記コロイド溶液のpHが4～6であると、より良好な経皮吸収性を示すことが分かった。本発明の経皮用組成物である上記のコロイド溶液は、明確なチンダル現象を示すと共に平均粒子径が小さくなるにつれ優れた経皮吸収性を示すことが明らかとなった。

[0010] 以上のように、本発明の経皮用組成物は、水-多価アルコール系溶媒の中に平均粒子径 $1\mu\text{m}$ 以下のミセル（ロピニロール、疎水性溶媒と界面活性剤）が形成されて均一分散しているものである。優れた経皮吸収性を示すためには、更に、そのミセルの平均粒子径が 100nm 以下と小さいものであることが望ましいものである。

本発明の経皮用組成物では、溶液の液性が弱酸性であるため、ミセル中のロピニロール側鎖の3級アミン残基は、水-多価アルコール系溶媒の中に部分的に突出して、プロトン化していると考えられる。このような構造の微小ミセルが皮膚と接触すると、プロトン化していることから皮膚表面に付着し易いと考えられ、またミセルの疎水性溶媒が経皮吸収促進剤として作用し、表皮の細胞間脂質を軟化させて、ロピニロールの経皮吸収を促進させることが考えられた。同様のことは、プラミペキソールでも起きていると考えられる。

本発明者は、上記の知見に基き本発明を完成した。

[0011] 即ち、本発明の要旨は、以下の通りである。

（1）非麦角系抗ドーパミン D_2 受容体作動薬、疎水性溶媒と界面活性剤で構成されるミセルが、水-多価アルコール系溶媒の中に均一分散している液性

がpH 4～6の弱酸性であることを特徴とする、経皮用組成物。

(2) 上記経皮用組成物が、チンダル現象を示す液剤である、上記(1)に記載の経皮用組成物。

(3) 上記液剤がコロイド溶液製剤である、上記(2)に記載の経皮用組成物。

(4) 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬が、ロピニロールまたはプラミペキソールである、上記(1)～(3)のいずれかに記載の経皮用組成物。

(5) 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤またはレシチンである、上記(1)～(4)のいずれかに記載の経皮用組成物。

(6) 非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、上記(5)に記載の経皮組成物。

(7) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65またはポリソルベート80である、上記(6)に記載の経皮組成物。

(8) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリソルベート80である、上記(6)に記載の経皮組成物。

(9) 疎水性溶媒が、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド及び流動パラフィンの中から少なくとも1つ以上が選択されるものである、上記(1)～(8)のいずれかに記載の経皮用組成物。

(10) 疎水性溶媒が、クロタミトンまたは流動パラフィンである、上記(9)に記載の経皮用組成物。

(11) 多価アルコールが、プロピレングリコール、ブチレングリコールの少なくとも1種である、上記(1)～(10)のいずれかに記載の経皮用組成物。

(12) 液性をpH 4～6に設定するために使用されるpH調節剤が、クエン酸、酒石酸、高級脂肪酸の少なくとも1種類である上記(1)～(11)のいずれかに記載の経皮用組成物。

(13) 高級脂肪酸が炭素数4～18の飽和又は不飽和の脂肪酸である、上

記（１２）記載の経皮用組成物。

（１４）高級脂肪酸が炭素数４～１８の不飽和脂肪酸である、上記（１２）記載の経皮用組成物。

（１５）炭素数４～１８の不飽和脂肪酸がオレイン酸である、上記（１４）記載の経皮用組成物。

（１６）非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬が塩酸塩として０．１～１０％含有される、上記（１）に記載の経皮用組成物。

（１７）非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬の塩酸塩を１として、モル比で疎水性溶媒が０．４～２倍モル、界面活性剤が０．１～０．４倍モルである、上記（１６）に記載の経皮用組成物。

（１８）液性がpH 5±0.5である、上記（１）～（１７）のいずれかに記載の経皮用組成物。

（１９）ミセルの平均粒子径が20nm～1μmであり、明瞭なチンダル現象を示す、上記（１）～（１８）のいずれかに記載の経皮用組成物。

（２０）ミセルの平均粒子径が30～500nmである上記（１）～（１８）のいずれかに記載の経皮用組成物。

（２１）ミセルの平均粒子径が50～150nmである上記（１）～（１８）のいずれかに記載の経皮用組成物。

[0012]（２２）次の工程からなる非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬含有の経皮用組成物の製造方法であって、

a) 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬の塩酸塩に、水を加えて溶かした後、希釈した水酸化アルカリ金属水溶液でpHを約6.5に調整し、

b) 上記の水溶液に疎水性溶媒を加えた後、激しく攪拌する、

c) 上記溶液に界面活性剤を加え、さらに激しく攪拌し、均一な乳状の懸濁液を得る、

d) 上記懸濁液にpH調節剤を用いて液性をpH約4～6に調整し、

e) 上記d)液を、多価アルコール系溶媒中に加えて均一に分散し、

f) ミセルの平均粒子径が20nm～1μmであり、

g) 上記ミセルの均一分散液がチンダル現象を示す

ことを特徴とする、非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬含有の経皮用組成物の製造方法。

(23) 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬が、ロピニロールまたはプラミペキソールである、上記(22)に記載の経皮用組成物の製造方法。

(24) 水酸化アルカリ金属が、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムの少なくとも1種である、上記(22)または(23)の製造方法。

(25) 疎水性溶媒が、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド及び流動パラフィンの中から少なくとも1つ以上が選択されるものである、上記(22)～(24)のいずれかに記載の製造方法。

(26) 界面活性剤が非イオン性界面活性剤またはレシチンである、上記(22)～(25)のいずれかに記載の製造方法。

(27) 非イオン性界面活性剤がポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルである、上記(22)～(26)のいずれかに記載の製造方法。

(28) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65またはポリソルベート80である、上記(27)に記載の製造方法。

(29) ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルがポリソルベート80である、上記(27)に記載の製造方法。

(30) 多価アルコールが、プロピレングリコール、ブチレングリコールの少なくとも1種である、上記(22)～(29)のいずれかに記載の製造方法。

(31) 液性のpHが約5に調整される、上記(22)～(30)のいずれかに記載の製造方法。

(32) pH調節剤が、クエン酸、酒石酸、オレイン酸の少なくとも1種類である、上記(22)～(31)のいずれかに記載の製造方法。

(33) 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬が塩酸塩として0.1～10%含有される、上記(22)に記載の製造方法。

発明の効果

- [0013] 本発明の経皮用組成物は、非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬と疎水性溶媒及び界面活性剤で調製した乳濁溶液が水と多価アルコール系の溶媒に均一分散しているコロイド溶液であって、pHが4～6の液性の溶液である。本発明の経皮用組成物は、目的とする優れた皮膚透過性と、高い初期透過性を達成することができた。その結果、パーキンソン病、下肢静止不能症候群（RLS）、本態性振戦等の神経性運動疾患に対して、本願発明の経皮用組成物を投与することにより、優れた治療効果が達成できる。

図面の簡単な説明

- [0014] [図1] ロピニロール組成物実施例及び比較例の8時間までのin vitro経皮吸収性試験の結果を表した図である。
- [図2] ロピニロール組成物実施例及び比較例の24時間のin vitro経皮吸収性試験の結果を表した図である。
- [図3] ロピニロール組成物（実験No. A）のミセルの平均粒子径の測定結果（粒度分布）を表わした図である。

発明を実施するための形態

- [0015] 本発明の「非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬」とは、ドーパミンD₂受容体を刺激し、アセチルコリンを産生させ、パーキンソン病を治療する薬の中で、化学構造から麦角アルカロイド系と非麦角アルカロイド系の2つに大別されるものの一つである。例えば麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬とは、カベルゴリン、ペルゴリド、プロモクリプチンのことであり、例えば非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬とは、ロピニロール、プラミペキソール、タリペキソールのことを言う。現在、ロピニロール塩酸塩は、レキップとして市販され、プラミペキソール塩酸塩はビ・シフロールとして、タリペキソール塩酸塩はドミンとして、それぞれパーキンソン病の治療剤として市販されている。

本発明の「疎水性溶媒」とは、例えばイソステアリン酸イソプロピル、ステアリン酸メチル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ブチル、リノール酸

エチル、リノール酸イソプロピル、オリーブオレイン酸エチル、ミリスチン酸ミリスチル、イソクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸セチル、パルミチン酸レチノール、ラウリン酸メチル、ミリスチン酸メチル、カブロン酸メチル、パルミチン酸メチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジエチル等の非低級脂肪酸一価アルコールエステル類、例えばオレイン酸トリグリセリド、パナセート 800、パナセート 810 等の中鎖脂肪酸トリグリセリド、例えばオリーブ油、やし油等の植物油類、N-メチルー 2-ピロリドン等のピロリドン誘導体、流動パラフィン、クロタミトン等を挙げることができる。好ましいものとしては、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリドを挙げることができる。

[0016] 本発明の「界面活性剤」とは、親水基と疎水基を持つ物質で、ミセルを形成して、極性物質と非極性物質を均一に混合させる働きを有する物質のことを言う。界面活性剤には、化学構造から陰イオン系界面活性剤、非イオン系界面活性剤、両性イオン界面活性剤、陽イオン系界面活性剤の種類が存在する。更には、製造方法から合成界面活性剤、天然界面活性剤の種類が存在する。好ましい界面活性剤としては、合成界面活性剤では、非イオン性界面活性剤であり、天然界面活性剤では、レシチンである。

本発明の「非イオン系界面活性剤」とは、例えばモノオレイルポリオキシエチレンソルビタン（例えば、ポリソルベート 20、ポリソルベート 60、ポリソルベート 65、ポリソルベート 80 など）、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンセスキオレート等のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、グリセリンモノステアレート、ソルビタンモノオレート等のグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレート等のソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンセテルエーテル等のポリオキシエチレン高級アルコールエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノール、ポリオキシエチレンオキシプロ

ピレン共重合体（例えば、プルロニックなど）等を挙げることができる。好ましいものとしては、ポリソルベート80を挙げることができる。

本発明の「レシチン」とは、ホスファチジルコリン等のリン脂質を含む脂質製品のことを言う。レシチンは、更に原料に何を使用しているかで分類され、卵黄を原料とするものは「卵黄レシチン」、大豆を原料とするものは「大豆レシチン」と言われる。また、精製方法を含めて、植物レシチン、分別レシチン、卵黄レシチン、酵素処理レシチン、酵素分解レシチン、水素添加レシチン等にも分類される。好ましいものとしては、卵黄レシチンを挙げることができる。

本発明の「多価アルコール系溶媒」とは、例えば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等の2価アルコール類、グリセリン等の3価アルコール類を挙げることができる。好ましいものとしては、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等の2価アルコール類を挙げることができる。より好ましくは、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコールを挙げることができる。

[0017] 本発明の「ミセル」とは、疎水性溶媒とロピニロール、非イオン性界面活性剤の集合体が、水-多価アルコール系溶媒の中で疎水部分を内側に、親水部分を外側に向けて球状に集合したものを言う。本発明のミセルでは、水-多価アルコール系溶媒の液性（pH）を適切に調整することにより、ロピニロールの側鎖3級アミン残基をプロトン化させ、親水部分に移行させることができる。

本発明の「粒子径」とは、上記ミセルの平均粒子径を意味し、例えば光子相関法測定装置（シスメックス製、ゼータサイザナノZS）で測定することができる。好ましい粒子径としては、良好な経皮吸収性を得るためには、20nm～1μmが好ましい。更に好ましいものとしては、30～500nmを挙げることができる。より好ましいものとしては、50～150nmのものを挙げることができる。このような微小なミセルを、ミセル化ナノ粒子という。

本発明の「チンダル現象」とは、本発明のミセルが均一に分散している溶液（コロイド溶液）に赤色レーザー光線を当てると溶液中の粒子が光を散乱（ミー散乱）し、一筋のレーザー光線を見ることが出来る現象を言う。レーザー光線を照射して、溶液中にレーザーの光路が明瞭に見て取れる場合に、明瞭なチンダル現象とすることができる。なお、ミセルの平均粒子径が大きくなり、 $1\text{ }\mu\text{m}$ を超えるとチンダル現象は起こらず、溶液全体に乱反射することになる。即ち、ミセルの平均粒子径が $1\text{ }\mu\text{m}$ を超えると、溶液は透明でなく、濁ってくる。

[0018] 本発明の「液性」とは、経皮用組成物（水と多価アルコールの混合溶媒系）のpHのことを言う。pHは約4～6の範囲であることが望ましく、pHが約5付近が好適である。

本発明の「水酸化アルカリ金属」とは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのことを言い、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを挙げることができる。

本発明の経皮用組成物は液剤であり、更に目的に応じて懸濁剤又は増粘剤、安定剤、緩衝剤、pH調整剤、着色剤、香料等を添加することができる。

添加可能な懸濁剤又は増粘剤としては、アラビアゴム、ラガント、プルラン、ローカストビンガム、タマリンドガム、ペクチン、キサンタンガム、グアーガム、カラギーナン等の多糖類、メチルセルロース、カルメロース、カルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー等が挙げられる。

添加可能な安定化剤としては、例えば、保存剤、抗酸化剤等が挙げられる。前記保存剤としては例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ペンジルアルコール、フェニルエチルアルコール等のアルコール類、チメロサール、無水酢酸、ソルビン酸、EDTA等が挙げられる。前記抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸水素ナトリウム、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、酢酸ト

コフェロール、d l- α -トコフェロール等が挙げられる。

[0019] pH調節剤としては、例えば酢酸、乳酸、クエン酸、シュウ酸等の低級脂肪酸、例えばブタン酸、デカン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ステアリン酸等の炭素数4～18の飽和又は不飽和の高級脂肪酸等の有機酸を挙げることができる。好ましいものとしては、例えばデカン酸、パルミチン酸、オレイン酸等の高級脂肪酸を挙げることができる。

添加可能な湿潤剤としては、グリセリン、プロピレングリコール、ブチレングリコール（1，3-ブチレングリコール）、ソルビトール等の多価アルコール等が挙げられる。

更に、例えば、ハッカ油、l-メントール、カンファー、チモール、酢酸トコフェロール、グリチルレチン酸、ノニル酸ワニルアミド、トウガラシエキス等も添加することができる。

そして、これらの添加物の他に、本発明の外用剤における作用効果を妨げないものであ

れば、更に、その他の薬物を有する医薬品を添加することもできる。

上記のように例示した添加剤は、本発明の外用剤の剤型に応じて適宜選択され、また、

これらの添加量も、それぞれの剤型に応じて通常用いられる範囲内で適宜選択される。

[0020] 本発明の経皮用組成物の剤型は、液剤を基礎として応用でき、皮膚に対して局所投与可能なものであれば、特に限定されない。例えば軟膏剤、クリーム剤、ジェル剤、パップ剤、ローション剤、エアゾール剤等のように、基剤やマトリックスの中に、本発明の液剤を混入、含浸させることが可能な製剤であれば本発明の製剤の剤型として使用することができる。

本発明の経皮用組成物は、非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬の含量と剤型に応じて、局所投与することができる。前記経皮用組成物の使用量は、非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬の含量などに応じて選択でき、例えば、1日1回あるいは2回以上または、数日以上連続して使用する等、パーキ

ンソン病の病状に応じて使用回数を設定することができる。

実施例

[0021] 以下に実施例を挙げて本発明をより具体的に説明するが、本発明は、下記実施例によって限定されるものではなく、適宜変更して実施することも可能であり、それらはいずれも本発明の技術的範囲に包含される。

[0022] (実施例 1) 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬としてロピニロール塩酸塩を含有するコロイド溶液組成物

ロピニロール塩酸塩 4 g (13.5 mM) に水 34 g を加えて溶かした。次に 0.01 N の水酸化ナトリウム溶液で pH を約 6.5 とした後、クロタミトン 3 g (14.8 mM) を加え攪拌した。さらにポリソルベート 80 を 3 g (約 2.3 mM) 加え再び攪拌した後、オレイン酸を加え、pH を調節して 5 とした。その後、多価アルコールとしてプロピレングリコール 55 g を加えて均一な分散溶液とした。この均一な溶液に赤色レーザーを照射すると、チンダル現象が生じ、溶液中に赤色の光路が見られた。このコロイド溶液の平均粒子径をシスメックス製、ゼータサイザナノ ZS で計測すると、約 79 nm であった。

更に、同様にして多価アルコールを表 1 に示すように、ブチレングリコールに交換し、コロイド溶液を作製した。得られたコロイド溶液について、試験例 1 の方法で経皮吸収性を評価し、平均粒子径の結果と共に表 1 に記載した。なお、コロイド溶液組成物の平均粒子径は、例えば図 3 (実験 No. A) のミセルの粒度分布から算出した (実験 No. A の平均粒子径は 79 nm)。他の組成物も同様にして測定し平均粒子径を算出した。

[0023]

[表1]

実験No.	A	B	C	D
ロピニロール塩酸塩	4	4	4	4
水	34	34	34	34
NaOH溶液	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整
疎水性溶媒	クロタミトン： 3 (14.8mM)	クロタミトン： 3	中鎖脂肪酸トリグリセリド(ハチート810)： 3	セバシン酸ジエチル： 3 (11.6mM)
界面活性剤： ポリソルベート80	3	3	3	3
pH調節剤： オレイン酸	pH約5に調整	pH約5に調整	pH約5に調整	pH約5に調整
多価アルコール	ブチレングリコール： 55	ブチレングリコール： 55	ブチレングリコール： 55	ブチレングリコール： 55
合計	100	100	100	100
平均粒子径(nm)	79	36	119	892
8時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	616	392	176	206
24時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	5225	4697	2370	2695

[0024] 上記表1の結果によれば、疎水性溶媒として、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリドの中でクロタミトンが優れていることが分かった。そして、コロイド溶液を形成させるための、親水性の多価アルコール系溶媒としては、ブチレングリコールよりもプロピレングリコールが良いことが分かった。

[0025] (実施例2) 疎水性溶媒の効果確認

疎水性溶媒(クロタミトン等)の寄与を確認するため、疎水性溶媒のクロタミトンが存在しない製剤(比較例1)を作製した。即ち、表2の比較例1に示されるように、ロピニロール塩酸塩4gに水34gを加えて溶かし、次に0.01Nの水酸化ナトリウム溶液でpHを約6.5とした。その後、ポリソルベート80を3g加え攪拌し、オレイン酸を加えpHを5とした。次いで、プロピレングリコール55gを加えて均一な溶液を作製した。得られた比較例1に

についても実施例 1 と同様に粒子径を測定した。比較例 1 について、試験例 1 の方法で経皮吸収性を評価し、平均粒子径の結果と共に表 2 に記載した。

[0026] [表2]

実験No.	A	比較例 1
ロピニロール塩酸塩	4	4
水	3 4	3 4
NaOH溶液	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整
疎水性溶媒	クロタミトン： 3	なし
界面活性剤： ポリソルベート80	3	3
pH調節剤： レイン酸	pH約5に調整	pH約5に調整
多価アルコール	プロピレングリコール： 5 5	プロピレングリコール： 5 8
合計	1 0 0	1 0 0
平均粒子径(nm)	7 9	1 2 2
8時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	6 1 6	1 4 0
24時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	5 2 2 5	9 2 4

[0027] 以上の表 2 に示されるように、疎水性溶媒がないとロピニロールの経皮吸収性が低下した。また、比較例 1 のサンプルは、実験 No. A のサンプルとは異なり、チンダル現象を示さず、乱反射を示した。

従って、優れた経皮吸収性を示すためには疎水性溶媒が必要であり、水溶液中にミセルを形成させることが必要である。即ち、ロピニロールを含有するミセルが均一に分散したコロイド溶液を作製すると、ロピニロールの経皮吸収性が大きく向上することが分かった。

[0028] (実施例 3) pH の効果確認

ロピニロールの pK_a は、側鎖の 3 級アミンが 10.2 であり、インドール環が 12.8 である。従って、ロピニロールに関して、溶液の pH が変化すると、水相と油相との間での分配係数が異なってくる。ロピニロールのフ

リー体量を増加させるには溶液のpHを高くする必要がある。しかし、pHを7以上にすると、ロピニロールの含有溶液は酸化されて次第に茶褐色に変色することが見られた。

そこで、溶液のpHの影響を検討するため、以下の表3のpH調節剤を添加しない製剤（比較例2）を作製した。比較例2について、試験例1の方法で経皮吸収性を評価し、平均粒子径の結果と共に表3に記載した。

[0029] [表3]

実験No.	B	比較例2
ロピニロール塩酸塩	4	4
水	34	27
NaOH溶液	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整
疎水性溶媒	クロタミトン： 3	クロタミトン： 3
界面活性剤： ポリソルベート80	3	3
pH調節剤： オレイン酸	pH約5に調整	pH調節なし
多価アルコール	ブチレングリコール： 55	ブチレングリコール： 63
合計	100	100
平均粒子径(nm)	36	1000nm以上
8時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	392	38
24時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	4697	380

[0030] 以上の表3に示されるように、溶液の最終的なpHを約5に調整することを行わなければ、ミセルの平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以上になり、ロピニロールの経皮吸収性が約1/10に低下することが示された。また、比較例2のサンプルは、チンダル現象を示さず、乱反射を起こした。

即ち、pH調節剤（オレイン酸）によるpHの液性調整は、ミセルの形成に大きな影響を与えることが示された。また、ミセルの平均粒子径が $1\mu\text{m}$ 以上になると経皮吸収性が大きく低下し、ミセルを形成しない溶液（比較例

1) よりも低い経皮吸収性を示した。

[0031] (実施例4) 水の効果確認

本発明の組成物は、ロピニロールと疎水性溶媒が水と多価アルコールの親水性溶媒中に均一分散したコロイド溶液である。従って、水の存在はミセルを形成するためにも不可欠であると考えられる。そこで、以下の表4に示すように水が存在しない製剤処方(比較例3)を作製し、上記の製剤処方(実験No. A、B)と対比して水の関与する効果を評価した。比較例3について、試験例1の方法で経皮吸収性を評価し、平均粒子径の結果と共に表4に記載した。

[0032] [表4]

実験No.	A	B	比較例3
ロピニロール塩酸塩	4	4	4
水	34	34	なし
NaOH溶液	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整	なし
疎水性溶媒	クロタミトン： 3	クロタミトン： 3	クロタミトン： 10
界面活性剤： ポリルベート80	3	3	3
pH調節剤： リン酸	pH約5に調整	pH約5に調整	なし
多価アルコール	プロピレングリコール： 55	プロピレングリコール： 55	プロピレングリコール：16 ブチレングリコール：46
合計	100	100	100
平均粒子径(nm)	79	36	1000nm以上
8時間後の皮膚 透過量($\mu\text{g}/\text{cm}$)	616	392	49
24時間後の皮膚 透過量($\mu\text{g}/\text{cm}$)	5229	4697	184

[0033] 上記表 4 に示されるように、水が存在しないと、ロピニロールは多価アルコール系溶媒中で分散するが、粒子径が 1000 nm 以上と大きく、経皮吸収性が非常に低下することとなった。また、比較例 3 のサンプルは、チンダル現象を示さず、乱反射を起こした。

以上のことから、水がないために、ロピニロールを含有したミセルが水性溶媒に分散したコロイド溶液を形成できない場合には、経皮吸収性が非常に低下することが示された。従って、本発明の製剤では、薬剤と疎水性溶媒と水と界面活性剤が必須であることが分かる。

[0034] (実施例 5) 界面活性剤と疎水性溶媒の効果

界面活性剤と疎水性溶媒の影響を検討するため、界面活性剤としてレシチンを使用し、非イオン性界面活性剤との効果の対比を行なった。また、疎水性溶媒として、流動パラフィンを使用し、中鎖脂肪酸トリグリセリドとの対比も兼ねた。実施例 1 の方法に準じて、以下の表 5 の製剤 (実験 No. E) を作製し、非イオン性界面活性剤を用いた製剤 (実験 No. C) と比較した。ロピニロールの皮膚透過量は、試験例 1 の方法で評価し、表 5 に記載した。表 5 の製剤 (実験 No. E) に赤色レーザーを照射すると、チンダル現象が生じ、溶液中に赤色の光路が見られた。

[0035]

[表5]

実験No.	C	E
ロピニロール塩酸塩	4	4
水	34	38
NaOH溶液	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整
疎水性溶媒	中鎖脂肪酸トリグリセリド (ハネート810)： 3	流動パラフィン： 2
界面活性剤：	ポリソルベート80： 3	レシチン： 2.5
pH調節剤： リン酸	pH約5に調整	pH約5に調整
多価アルコール： プロピレングリコール	55	53.5
合計	100	100
平均粒子径(nm)	119	—
8時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	176	127
24時間後の皮膚透過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	2370	2103

[0036] 以上の表5に示されるように、界面活性剤をレシチンに換えても、疎水性溶媒を流動パラフィンに換えても、ロピニロールの経皮吸収性には、あまり大きな変化がないことが示された。

[0037] (実施例6) 非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬と経皮吸収性への効果
非麦角系抗ドーパミンD₂受容体作動薬として、ロピニロールとプラミペキソールを取り上げ、実施例1の方法に準じて、以下の表6の製剤(実験No. E、No. F)を作製し、比較した。ロピニロールとプラミペキソールの皮膚透過量は、それぞれ試験例1の方法で評価し、表6に記載した。また、表6の製剤(実験No. F)に赤色レーザーを照射すると、チンダル現象が生じ、溶液中に赤色の光路が見られた。

[0038]

[表6]

実験No.	E	F
非麦角系抗ドーパミン D ₂ 受容体作動薬	ロピニロール塩酸塩 4	プラミペキソール塩酸塩 4
水	3.8	3.8
NaOH溶液	pH約6.5に調整	pH約6.5に調整
疎水性溶媒	流動パラフィン： 2	流動パラフィン： 2
界面活性剤：	レシチン： 2.5	レシチン： 2.5
pH調節剤： クエン酸	pH約5に調整	pH約5に調整
多価アルコール： プロピレングリコール	53.5	53.5
合計	100	100
平均粒子径(nm)	—	—
4時間後の皮膚透過 過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	5.8	4.5
8時間後の皮膚透過 過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	12.7	10.2
24時間後の皮膚透過 過量($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	210.3	117.8

[0039] 以上の表6に示されるように、ロピニロールとプラミペキソールに関して、本発明のコロイド溶液製剤が優れた経皮吸収性を示すことが明らかになった。

[0040] (試験例1) フランツセルによる経皮吸収性の評価試験

上記実施例A～D及び比較例1～3のサンプルに関して、経皮吸収性を比較検討するため、各サンプルから0.7mLを分取し、試験温度32℃でフランツ拡散セル(透過面積：1cm²、レセプター液容量：8mL)を用いて以下のように経皮吸収性の評価試験を行なった。

(1) ラット皮膚： 6週令のウィスターラット(雄)の腹部摘出皮膚

(2) レセプター溶液：生理食塩水：エタノール(10：1)

(3) 透過薬物の濃度測定：HPLC法

上記ラット腹部皮膚（6週齢のウイスター系ラット）を縦型拡散セル（有効拡散面積：1 cm²）に挟み、角質層側に表1～4に記載の各サンプル0.7 mLを添加し、また、真皮層側に生理的食塩水／エタノール（10：1）溶液を適用した。実験開始後4時間目、6時間目、8時間目、24時間目に生理的食塩水を100 μLサンプリングし、皮膚を透過して溶出した薬物濃度をHPLCにより測定し、各時間における薬物の累積透過量を測定した。その結果、図1～図2に示されるようなロピニロールの経皮吸収性を評価することが出来た。

以上の図1～図2の結果に示されるように、本発明のロピニロール含有のコロイド溶液は、優れた皮膚透過性と、高い初期透過性を有することが分かった。

産業上の利用可能性

[0041] 本発明の非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬を含有する経皮吸収製剤及びその製造方法を使用して、ロピニロールとプラミペキソールを含有する経皮吸収性の優れた製剤を作製することができた。即ち、ロピニロールまたはプラミペキソールと共に疎水性溶媒と界面活性剤との組み合わせで、水—多価アルコール系溶媒中に微細なミセルを形成させたコロイド溶液製剤の発明である。即ち、コロイド溶液のpHを選択・調整することにより、ロピニロールまたはプラミペキソールの側鎖がミセルの表面に出やすくなるように調製することができる。このようなミセル内のロピニロールは、経皮吸収性が高くなっている。

本発明のロピニロール含有の経皮用組成物では、遊離のロピニロール塩基（フリー体）を使用する必要がなく、塩酸塩がそのまま使用でき、製剤の調製が容易である。しかも、本発明の経皮用組成物は、安定であり、皮膚への安全性及び、皮膚透過性の高いものである。

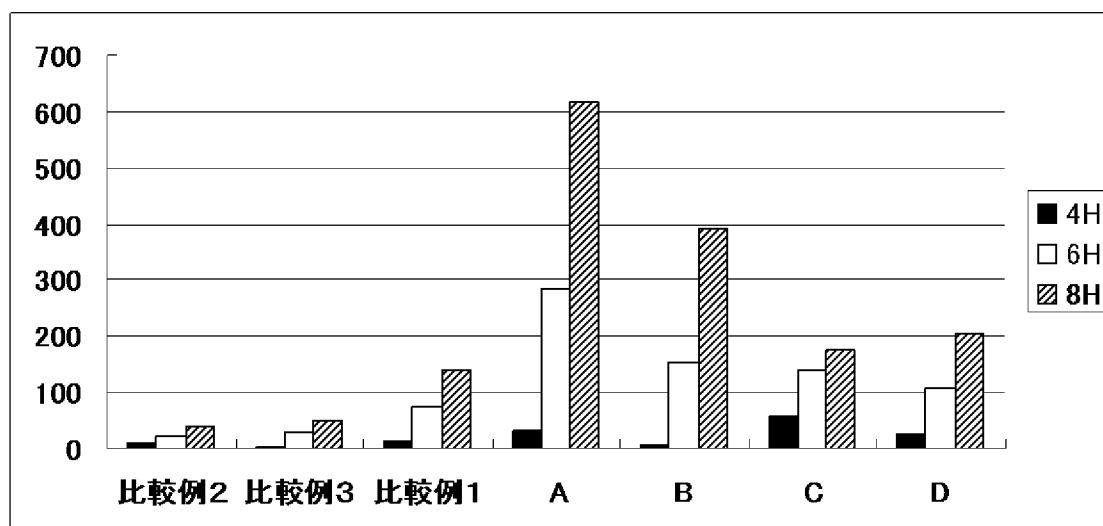
請求の範囲

- [請求項1] 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬、疎水性溶媒と界面活性剤で構成されるミセルが、水-多価アルコール系溶媒の中に均一分散している液性がpH 4～6の弱酸性である経皮用組成物。
- [請求項2] 上記経皮用組成物が、チンダル現象を示す液剤である、請求項1に記載の経皮用組成物。
- [請求項3] 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬が、ロピニロールまたはプラミペキソールである、請求項1または2に記載の経皮用組成物。
- [請求項4] 界面活性剤が、非イオン性界面活性剤またはレシチンである、請求項1～3のいずれかに記載の経皮用組成物。
- [請求項5] 非イオン性界面活性剤がポリソルベート80である、請求項4に記載の経皮組成物。
- [請求項6] 疎水性溶媒が、クロタミトン、セバシン酸ジエチル、中鎖脂肪酸トリグリセリド及び流動パラフィンの少なくとも1種である、請求項1～5のいずれかに記載の経皮用組成物。
- [請求項7] 多価アルコールが、プロピレングリコール、ブチレングリコールの少なくとも1種である、請求項1～6のいずれかに記載の経皮用組成物。
- [請求項8] 液性をpH 4～6に設定するために使用されるpH調節剤が、クエン酸、酒石酸、高級脂肪酸の少なくとも1種類である、請求項1～7のいずれかに記載の経皮用組成物。
- [請求項9] 高級脂肪酸がオレイン酸である、請求項8に記載の経皮用組成物。
- [請求項10] 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬が塩酸塩として0.1～10%含有される、請求項1に記載の経皮用組成物。
- [請求項11] 非麦角系抗ドパーミンD₂受容体作動薬の塩酸塩を1として、モル比で疎水性溶媒が0.4～2倍モル、界面活性剤が0.1～0.4倍モルである、請求項1に記載の経皮用組成物。
- [請求項12] 液性がpH 5±0.5である、請求項1～11のいずれかに記載の

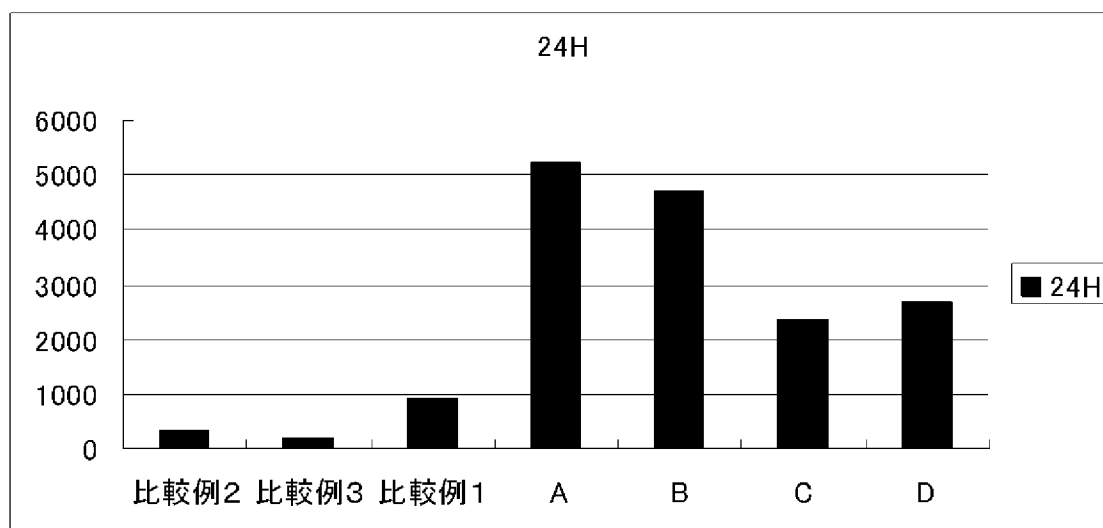
経皮用組成物。

[請求項13] ミセルの平均粒子径が $20\text{ nm} \sim 1\text{ }\mu\text{ m}$ である、請求項1～11のいずれかに記載の経皮用組成物。

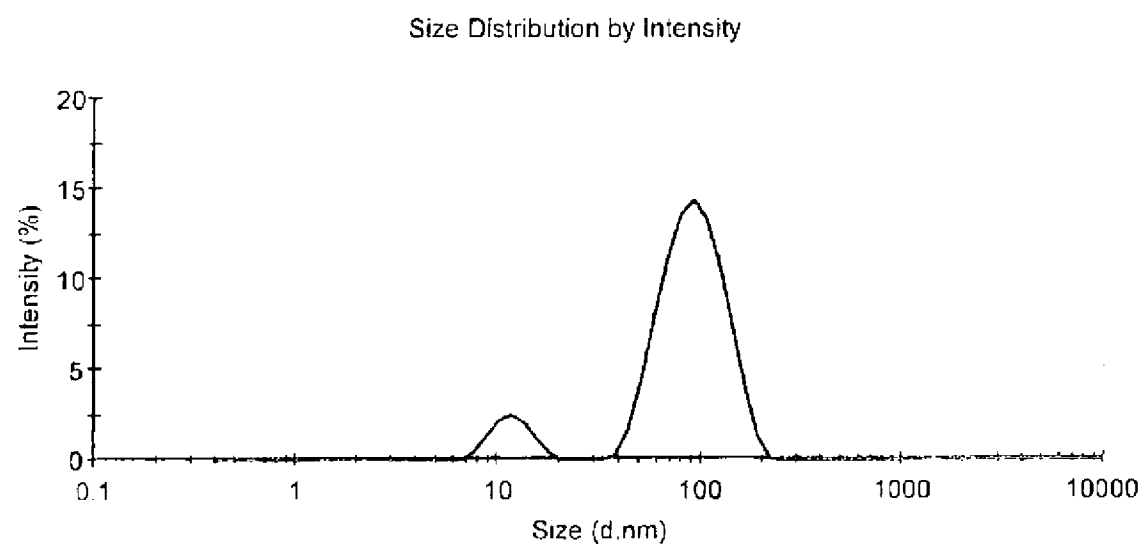
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K45/08, A61K9/107, A61K31/404, A61K47/04, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/34, A61P25/14, A61P25/16, A61P43/00, C07D209/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Azeem A. et al., Nanocarrier for the transdermal delivery of an antiparkinsonian drug., AAPS PharmSciTech, 2009, Vol.10, No.4, pages 1093 to 1103, ISSN: 1530-9932	1-10, 11, 13 12
Y	Azeem A. et al., Nanoemulsion components screening and selection: a technical note., AAPS PharmSciTech, 2009, Vol.10, No.1, pages 69 to 76, ISSN: 1530-9932	12
A	Dixit N. et al., Nanoemulsion system for the transdermal delivery of a poorly soluble cardiovascular drug., PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2008, Vol.62, No.1, pages 46 to 55, ISSN: 1079-7440	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 May, 2011 (20.05.11)

Date of mailing of the international search report
07 June, 2011 (07.06.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001381

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Kumar D. et al., Investigation of a nanoemulsion as vehicle for transdermal delivery of amlodipine., Pharmazie, 2009, Vol.64, No.2, pages 80 to 85, ISSN: 0031-7144	1-13
A	Baboota S. et al., Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib., Acta Pharmaceutica, 2007, Vol.57, No.3, pages 315 to 332, ISSN: 1330-0075	1-13
A	Shakeel F. et al., Preparation and In Vivo Evaluation of Indomethacin Loaded True Nanoemulsions., Scientia Pharmaceutica, 2009.11, Vol.78, No.1, pages 47 to 56, ISSN: 0036-8709	1-13
A	WO 2008/108286 A1 (Teika Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 September 2008 (12.09.2008), paragraphs [0032], [0046] & EP 2123274 A1 & US 2010/0074943 A1	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/001381

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61K45/08(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K47/04(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i,
A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i,
A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D209/34(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K45/08, A61K9/107, A61K31/404, A61K47/04, A61K47/10, A61K47/12, A61K47/14, A61K47/16, A61K47/34, A61P25/14, A61P25/16, A61P43/00, C07D209/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X ----- Y	Azeem A. et al., Nanocarrier for the transdermal delivery of an antiparkinsonian drug., AAPS PharmSciTech, 2009, Vol.10, No.4, pages 1093 to 1103, ISSN: 1530-9932	1-10, 11, 13 ----- 12

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 0 . 0 5 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

0 7 . 0 6 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

小森 潔

4 C

3 7 6 2

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	Azeem A. et al., Nanoemulsion components screening and selection: a technical note., AAPS PharmSciTech, 2009, Vol.10, No.1, pages 69 to 76, ISSN: 1530-9932	12
A	Dixit N. et al., Nanoemulsion system for the transdermal delivery of a poorly soluble cardiovascular drug., PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2008, Vol.62, No.1, pages 46 to 55, ISSN: 1079-7440	1-13
A	Kumar D. et al., Investigation of a nanoemulsion as vehicle for transdermal delivery of amlodipine., Pharmazie, 2009, Vol.64, No.2, pages 80 to 85, ISSN: 0031-7144	1-13
A	Baboota S. et al., Design, development and evaluation of novel nanoemulsion formulations for transdermal potential of celecoxib., Acta Pharmaceutica, 2007, Vol.57, No.3, pages 315 to 332, ISSN: 1330-0075	1-13
A	Shakeel F. et al., Preparation and In Vivo Evaluation of Indomethacin Loaded True Nanoemulsions., Scientia Pharmaceutica, 2009.11, Vol.78, No.1, pages 47 to 56, ISSN: 0036-8709	1-13
A	WO 2008/108286 A1 (テイカ製薬株式会社) 2008.09.12, [0032] [0046] & EP 2123274 A1 & US 2010/0074943 A1	1-13

発明の属する分野の分類

A61K45/08(2006.01)i, A61K9/107(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K47/04(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/12(2006.01)i, A61K47/14(2006.01)i, A61K47/16(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P25/14(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/34(2006.01)i