

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-513665

(P2016-513665A)

(43) 公表日 平成28年5月16日(2016.5.16)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/4704 (2006.01)	A 61 K 31/4704	4 C 076
A61K 9/70 (2006.01)	A 61 K 9/70	4 O 1
A61K 47/32 (2006.01)	A 61 K 47/32	
A61K 47/12 (2006.01)	A 61 K 47/12	
A61K 47/10 (2006.01)	A 61 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-502251 (P2016-502251)	(71) 出願人	501079705 テバ ファーマシューティカル インダストリーズ リミティド イスラエル国, 49131 ペターティクバ, ピー. オー. ボックス 3190, バーゼル ストリート 5
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日 (2014.3.13)	(74) 代理人	100108855 弁理士 蔵田 昌俊
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月19日 (2015.10.19)	(74) 代理人	100103034 弁理士 野河 信久
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/026807	(74) 代理人	100075672 弁理士 峰 隆司
(87) 國際公開番号	W02014/152009	(74) 代理人	100153051 弁理士 河野 直樹
(87) 國際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)		
(31) 優先権主張番号	61/781,585		
(32) 優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ラキニモドの経皮製剤

(57) 【要約】

本発明は、a) 支持層、b) ライナー、c) 任意に高多孔質膜、ならびにd) (i) 任意に、医薬組成物の約95重量%までの量の圧感接着剤、(ii) 医薬組成物の約0.1~20重量%の量のラキニモド、および(iii) 任意に、医薬組成物の約70重量%までの総量の1つ以上の透過促進剤を含む医薬組成物を含む、経皮パッチを提供する。本発明は、対象の皮膚にここで記載される経皮パッチを投与することを含む、対象の皮膚をとおしてラキニモドを送達する方法、および多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象を処置する方法も提供する。本発明は、多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象の処置において用いるための、ここで記載される経皮パッチをさらに提供する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

- a) 支持層、
- b) ライナー、
- c) 任意に、高多孔質膜、および
- d) 以下を含む医薬組成物：

(i) 任意に、前記医薬組成物の約 9.5 重量 %までの量の圧感接着剤、

(i i) 前記医薬組成物の約 0.1 ~ 2.0 重量 %の量のラキニモド、および

(i i i) 任意に、前記医薬組成物の約 7.0 重量 %までの総量の 1 つ以上の透過促進剤、
を含む経皮パッチ。

10

【請求項 2】

前記医薬組成物が、層、フィルム、または液体の形態である、請求項 1 に記載の経皮パッチ。

【請求項 3】

マトリックスパッチの形態であり、前記医薬組成物が、該医薬組成物の約 9.5 重量 %までの量の圧感接着剤をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の経皮パッチ。

【請求項 4】

リザーバーパッチの形態であり、高多孔質膜をさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の経皮パッチ。

【請求項 5】

ラキニモドがラキニモド遊離酸である、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

20

【請求項 6】

ラキニモドがラキニモドナトリウムである、請求項 1 から 4 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 7】

前記医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、最小ラキニモド飽和量である、請求項 1 から 6 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 8】

前記医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、ラキニモドの飽和量より多い、請求項 7 に記載の経皮パッチ。

30

【請求項 9】

ラキニモドが、前記医薬組成物の約 1 ~ 1.5 重量 %の量で存在する、請求項 1 から 8 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 10】

ラキニモドが、前記医薬組成物の約 2 ~ 1.0 重量 %の量で存在する、請求項 9 に記載の経皮パッチ。

【請求項 11】

ラキニモドが、前記医薬組成物の約 1 重量 %の量で存在する、請求項 10 に記載の経皮パッチ。

40

【請求項 12】

ラキニモドが、前記医薬組成物の約 3.3 重量 %の量で存在する、請求項 10 に記載の経皮パッチ。

【請求項 13】

ラキニモドが、前記医薬組成物の約 6.0 重量 %の量で存在する、請求項 10 に記載の経皮パッチ。

【請求項 14】

約 0.1 ~ 2.0 mg のラキニモドを含有する、請求項 1 から 13 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 15】

50

約 6 ~ 8 mg のラキニモドを含有する、請求項 1 4 に記載の経皮パッチ。

【請求項 1 6】

前記圧感接着剤が、前記医薬組成物の約 80 ~ 95 重量 % の量で存在する、請求項 1 から 1 5 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 1 7】

前記圧感接着剤が、アクリレートコポリマーを含む、請求項 1 から 1 6 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 1 8】

前記 1 つ以上の透過促進剤が、前記医薬組成物の約 70 重量 %までの総量で存在する、請求項 1 から 1 7 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

10

【請求項 1 9】

前記 1 つ以上の透過促進剤が、前記医薬組成物の約 20 重量 %までの総量で存在する、請求項 1 8 に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 0】

前記 1 つ以上の透過促進剤が、前記医薬組成物の約 15 重量 %までの総量で存在する、請求項 1 9 に記載の経皮パッチ。

20

【請求項 2 1】

前記 1 つ以上の透過促進剤が、脂肪酸、アルコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、 - トコフェロール、スルホキシド、アゾン、ピロリドンまたはその誘導体、テルペン、テルペノイド、酢酸メチル、酢酸ブチルおよびシクロデキストリンからなる群より選択される、請求項 1 から 2 0 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上の透過促進剤の少なくとも 1 つがオレイン酸である、請求項 2 1 に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 3】

前記 1 つ以上の透過促進剤の少なくとも 1 つがミリスチン酸イソプロピルである、請求項 2 1 に記載の経皮パッチ。

30

【請求項 2 4】

前記 1 つ以上の透過促進剤の少なくとも 1 つがアゾンである、請求項 2 1 に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 5】

前記 1 つ以上の透過促進剤の少なくとも 1 つがエタノールである、請求項 2 1 に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 6】

前記医薬組成物が、1 つ以上の酸化防止剤を前記医薬組成物の約 0.01 ~ 3 重量 % の総量で含む、請求項 1 から 2 5 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

40

【請求項 2 7】

前記 1 つ以上の酸化防止剤が、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、およびブチルヒドロキシトルエンからなる群より選択される、請求項 2 6 に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 8】

前記医薬組成物が、約 3 ~ 6 重量 % のラキニモド、約 80 ~ 95 重量 % の圧感接着剤、および約 5 ~ 10 重量 % の透過促進剤を含む、請求項 1 から 3 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 2 9】

前記医薬組成物が、約 1 重量 % のラキニモド、約 30 ~ 35 重量 % の水、および約 6.5 ~ 7.0 重量 % の透過促進剤を含む、請求項 4 に記載の経皮パッチ。

【請求項 3 0】

約 5 ~ 50 cm² の総面積を有する、請求項 1 から 2 9 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

50

【請求項 3 1】

前記ライナーが、ポリエチレンテレフタレート（P E T）ライナーである、請求項 1 から 30 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 32】

前記 P E T ライナーが、シリコン処理されているか、またはフルオロポリマーコーティングを有する、請求項 30 に記載の経皮パッチ。

【請求項 33】

前記支持層が、P E T、ポリプロピレンおよびポリウレタンからなる群より選択されるポリマーを含む、請求項 1 から 30 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【請求項 34】

対象の皮膚に、請求項 1 から 30 の何れか 1 項に記載の経皮パッチを投与することを含む、対象の皮膚をとおしてラキニモドを送達する方法。 10

【請求項 35】

多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象を処置する方法であって、前記ヒト対象に、請求項 1 から 30 の何れか 1 項に記載の経皮パッチを定期的に投与することを含む方法。

【請求項 36】

多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象の処置において用いるための、請求項 1 から 30 の何れか 1 項に記載の経皮パッチ。

【発明の詳細な説明】

【発明の概要】

【0001】

本出願は、2013年3月14日付けで出願された、米国仮出願第 61 / 781,585 号の優先権を主張し、その全内容は、ここで参照により本明細書に組み込まれる。 20

【0002】

本出願を通じて、種々の刊行物が、筆頭著者および公開の年により参照される。これらの刊行物についての全言及は、特許請求の範囲の直前の参考文献部分に提示される。列挙される文書および刊行物の開示は、ここで記載される本発明日現在の技術分野の状態をより完全に記載するために、ここで参照により全体として本出願に組み込まれる。

【背景】

【0003】

多発性硬化症

多発性硬化症（M S）は、中枢神経系（C N S）の慢性消耗性疾患である。M S は、自己免疫疾患としても分類されている。M S 疾患活性は、脳の磁気共鳴画像法（M R I）、障害の蓄積、ならびに再発の割合および重症度によりモニターされ得る。 30

【0004】

5つの主な種類の多発性硬化症がある。

【0005】

1) 良性型多発性硬化症 :

良性型多発性硬化症は、遡及的な診断であり、完全な回復を伴う 1 ~ 2 回の再燃、持続的な障害がないこと、および初発後 10 ~ 15 年間疾患の進行がないことにより特徴付けられる。しかしながら、良性型多発性硬化症は、他の種類の多発性硬化症に進行し得る。 40

【0006】

2) 再発寛解型多発性硬化症（R R M S）:

R R M S に罹患している患者は、特発性の悪化または再発、ならびに寛解期を経験する。軸索消失の病変および証拠は、R R M S を有する患者の M R I において目に見えてよいし、または見えなくてもよい。

【0007】

3) 二次性進行型多発性硬化症（S P M S）:

S P M S は R R M S から生じ得る。S P M S に悩んでいる患者は、再発、寛解中の回復度の低減、R R M S 患者より、低い頻度の寛解および顕著な神経障害を有する。脳梗、正

中中枢 (midline center) および脊髄の萎縮マーカーである、拡大した脳室は、S P M S を有する患者のM R Iにおいて目に見える。

【0008】

4) 一次性進行型多発性硬化症 (P P M S) :

P P M Sは、明確な発作または寛解なく、増大する神経障害の一定の進行により特徴付けられる。脳の病変、広範性脊髄損傷、および軸索消失の証拠は、P P M Sを有する患者のM R Iにおいて明らかである。

【0009】

5) 進行再発型多発性硬化症 (P R M S) :

P R M Sは、寛解なく、増大する神経障害の経過に沿って進行する間に急性悪化の期間を有する。病変は、P R M Sに罹患している患者のM R Iにおいて明らかである (Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003)。

【0010】

慢性進行型多発性硬化症は、S P M S、P P M SおよびP R M Sを総称して指すために用いられる用語である (Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005)。再発する種類の多発性硬化症は、混合型の再発を伴うS P M S、R R M SおよびP R M Sである。

【0011】

臨床的に孤立した症候群 (clinically isolated syndrome: C I S) は、M Sと互換性のある1回の単一症状発作、たとえば、視神経炎、脳幹症状、および部分的脊髄炎である。2度目の臨床的発作を経験するC I Sを有する患者は、臨床的に明確な多発性硬化症 (C D M S) を有すると一般的にみなされる。C I SおよびM R I病変を有する患者の80%より多くが、続けてM Sを発症する一方、約20%が、自己限定期間を示す (Frohman et al., 2003)。

【0012】

多発性硬化症は、視神経炎、視界のぼやけ、複視、不随意急速眼球運動、盲目、バランスの喪失、振戦、運動失調、めまい、四肢のぎこちなさ、協調の欠如、1本以上の体肢の脱力、変化した筋緊張、筋硬直、攣縮、刺痛、知覚異常、熱傷感覚、筋痛、顔面痛、三叉神経痛、刺すような鋭い痛み、熱傷刺痛、発語の緩徐化、単語の不明瞭化、発語のリズムの変化、嚥下障害、疲労、膀胱の問題（緊急、頻数、不完全な排尿および失禁を含む）、腸管の問題（便秘および腸管制御の喪失を含む）、インポテンス、減弱した性的興奮、感覚の喪失、熱への感受性、短期記憶の喪失、集中の喪失、または判断もしくは推論の喪失を呈し得る。

【0013】

ラキニモド

ラキニモドは、高い経口バイオアベイラビリティを有する新規合成化合物であり、多発性硬化症 (M S) の処置用経口製剤として提案されている (Polman, 2005; Sandberg-Wollheim, 2005)。ラキニモドおよびそのナトリウム塩形態は、たとえば、米国特許第6,077,851号に記載されている。

【0014】

ラキニモドの作用機序は、完全には理解されていない。動物の研究は、ラキニモドが、抗炎症性プロファイルを有する、T h 1 (ヘルパーT細胞1、炎症性サイトカインを産生する) のT h 2 (ヘルパーT細胞2、抗炎症性サイトカインを産生する)へのシフトを引き起こすことを示す (Yang, 2004; Brueck, 2011)。別の研究は、ラキニモドが、抗原提示に関連する遺伝子、および対応する炎症経路の抑制を誘導することを（主に、N F - B 経路を介して）示した (Gurevich, 2010)。

【0015】

ラキニモドは、2回の第I I I相臨床試験において好ましい安全性および認容性プロファイルを示した (Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment; Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase 3 ALLEGRO Results)。

10

20

30

40

50

【0016】

発明の概要

本発明は、a)支持層、b)ライナー、c)任意に高多孔質膜、ならびにd)(i)任意に、医薬組成物の約95重量%までの量の圧感接着剤、(ii)医薬組成物の約0.1~20重量%の量のラキニモド、および(iii)任意に、医薬組成物の約70重量%までの総量の1つ以上の透過促進剤を含む医薬組成物を含む、経皮パッチを提供する。

【0017】

本発明は、対象の皮膚にここで記載される経皮パッチを投与することを含む、対象の皮膚をとおしてラキニモドを送達する方法を提供する。

【0018】

本発明は、ヒト対象にここで記載される経皮パッチを定期的に投与することを含む、多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象を処置する方法を提供する。

【0019】

本発明は、多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象の処置において用いるための、ここで記載される経皮パッチを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】実験1の示差走査熱量測定(DSC)結果。

【図2】実験部分で参照される拡散セル組立(Franz-Celle)。

【図3】ラキニモドナトリウムの飽和溶液からの皮膚透過(マウス皮膚)。

20

【図4】ラキニモド遊離酸の飽和溶液からの皮膚透過(マウス皮膚)。

【図5】無毛マウス皮膚におけるラキニモド遊離酸のTTSからの皮膚透過。

【図6】TTSからのラキニモド遊離酸の皮膚透過(ヒト皮膚対マウス皮膚)。

【図7】異なる薬物濃度および異なる促進剤を含有する2つのパッチからの無毛マウス皮膚を通じたインビトロ皮膚透過試験結果の比較。

【図8】ラキニモドナトリウムを含むリザーバーパッチの皮膚透過結果。

【図9】本発明によるリザーバーパッチの概略設計。

【発明の詳細な説明】

【0021】

本発明は、a)支持層、b)ライナー、c)任意に高多孔質膜、ならびにd)(i)任意に、医薬組成物の約95重量%までの量の圧感接着剤、(ii)医薬組成物の約0.1~20重量%の量のラキニモド、および(iii)任意に、医薬組成物の約70重量%までの総量の1つ以上の透過促進剤を含む医薬組成物を含む、経皮パッチを提供する。

30

【0022】

1つの態様において、医薬組成物は層の形態である。別の態様において、医薬組成物はフィルムの形態である。別の態様において、医薬組成物は液体の形態である。

【0023】

1つの態様において、経皮パッチは高多孔質膜をさらに含む。別の態様において、医薬組成物は、圧感接着剤を医薬組成物の約95重量%までの量でさらに含む。別の態様において、医薬組成物は、医薬組成物の約70重量%までの総量で存在する1つ以上の透過促進剤を含む。

40

【0024】

1つの態様において、経皮パッチはマトリックスパッチである。別の態様において、マトリックスパッチは、圧感接着剤を医薬組成物の約95重量%までの量で含む。別の態様において、マトリックスパッチは、1つ以上の透過促進剤を医薬組成物の約20重量%までの総量で含む。

40

【0025】

一態様において、経皮パッチはリザーバーパッチである。別の態様において、リザーバーパッチは高多孔質膜をさらに含む。別の態様において、リザーバーパッチは、1つ以上の透過促進剤を医薬組成物の約70重量%までの総量で含む。

50

【0026】

1つの態様において、ラキニモドはラキニモド遊離酸である。別の態様において、ラキニモドはラキニモドナトリウムである。

【0027】

1つの態様において、医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、最小ラキニモド飽和量である。別の態様において、医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、ラキニモド飽和量より多い。

【0028】

1つの態様において、ラキニモドは、医薬組成物の約1～15重量%の量で存在する。
別の態様において、ラキニモドは、医薬組成物の約2～10重量%の量で存在する。別の態様において、ラキニモドは、医薬組成物の約1重量%の量で存在する。別の態様において、ラキニモドは、医薬組成物の1重量%の量で存在する。別の態様において、ラキニモドは、医薬組成物の約3重量%の量で存在する。別の態様において、ラキニモドは、医薬組成物の約3.3重量%の量で存在する。別の態様において、ラキニモドは、医薬組成物の約6.0重量%の量で存在する。なお別の態様において、医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、少なくとも約6.0重量%である。

10

【0029】

1つの態様において、経皮パッチは、約0.1～20mgのラキニモドを含有する。別の態様において、経皮パッチは、約0.1～10mgのラキニモドを含有する。別の態様において、経皮パッチは、約6～8mgのラキニモドを含有する。別の態様において、経皮パッチは、約7mgのラキニモドを含有する。

20

【0030】

1つの態様において、圧感接着剤は、医薬組成物の約80～95重量%の量で存在する。別の態様において、圧感接着剤はアクリレートコポリマーを含む。

【0031】

別の態様において、1つ以上の透過促進剤は、医薬組成物の約20重量%までの総量で存在する。別の態様において、1つ以上の透過促進剤は、医薬組成物の約15重量%までの総量で存在する。別の態様において、1つ以上の透過促進剤は、脂肪酸、アルコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、-トコフェロール、スルホキシド、アゾン、ピロリドンまたはその誘導体、テルペン、テルペノイド、酢酸メチル、酢酸ブチルおよびシクロデキストリンからなる群より選択される。別の態様において、1つ以上の透過促進剤の少なくとも1つは、オレイン酸である。別の態様において、1つ以上の透過促進剤の少なくとも1つは、ミリスチン酸イソプロピルである。なお別の態様において、1つ以上の透過促進剤の少なくとも1つは、アゾンである。

30

【0032】

本発明の態様において、医薬組成物は、1つ以上の酸化防止剤を医薬組成物の約0.01～3重量%の総量で含む。別の態様において、医薬組成物は、1つ以上の酸化防止剤を医薬組成物の約0.01～1.0重量%の総量で含む。医薬組成物は、1つ以上の酸化防止剤を医薬組成物の約0.01～0.5重量%の総量で含む。なお別の態様において、1つ以上の酸化防止剤は、トコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、およびブチルヒドロキシトルエンからなる群より選択される。

40

【0033】

本発明の1つの態様において、医薬組成物は、約3～6重量%のラキニモド、約80～95重量%の圧感接着剤、および約5～10重量%の透過促進剤を含む。

【0034】

1つの態様において、経皮パッチは、約5～50cm²の総面積を有する。別の態様において、経皮パッチは、約5～30cm²の総面積を有する。別の態様において、経皮パッチは、約5～20cm²の総面積を有する。別の態様において、経皮パッチは、約5～10cm²の総面積を有する。別の態様において、経皮パッチは、5cm²の総面積を有する。別の態様において、経皮パッチは、10cm²の総面積を有する。別の態様において

50

、経皮パッチは、 20 cm^2 の総面積を有する。

【0035】

1つの態様において、ライナーは、ポリエチレンテレフタレート(PET)ライナーである。別の態様において、PETライナーは、シリコン処理されるか、またはフルオロポリマーコーティングを有する。なお別の態様において、支持層は、PET、ポリプロピレンおよびポリウレタンからなる群より選択されるポリマーを含む。

【0036】

本発明は、対象の皮膚にここで記載される経皮パッチを投与することを含む、対象の皮膚をとおしてラキニモドを送達する方法も提供する。

【0037】

本発明は、ヒト対象にここで記載される経皮パッチを定期的に投与することを含む、多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象を処置する方法をさらに提供する。

【0038】

本発明は、多発性硬化症の一形態に悩んでいるヒト対象の処置において用いるための、ここで記載される経皮パッチをなおさらには提供する。

【0039】

前述の態様について、ここで開示されるそれぞれの態様は、他の開示される態様のそれぞれに適用可能であると考えられる。加えて、経皮パッチの態様において列挙される要素は、ここで記載される方法の態様において用いられ得るし、逆も同様である。

【0040】

ラキニモド

ラキニモド混合物、組成物、およびその製造方法は、たとえば、米国特許第6,077,851号、米国特許第7,884,208号、米国特許第7,989,473号、米国特許第8,178,127号、米国出願公開第2010-0055072号、米国出願公開第2012-0010238号、および米国出願公開第2012-0010239号に記載され、これらのそれが、ここで参照により全体として本出願に組み込まれる。

【0041】

種々の状態を処置するためのラキニモドの使用、ならびに対応する投薬量および治療計画は、米国特許第6,077,851号(多発性硬化症、インスリン依存型糖尿病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、炎症性腸疾患、乾癬、炎症性呼吸障害、アテローム性動脈硬化症、脳卒中、およびアルツハイマー病)、米国出願公開第2011-0027219号(クローン病)、米国出願公開第2010-0322900号(再発寛解型多発性硬化症)、米国出願公開第2011-0034508号(脳由来神経栄養因子(BDNF)関連疾患)、米国出願公開第2011-0218179号(活動性ループス腎炎)、米国出願公開第2011-0218203号(関節リウマチ)、米国出願公開第2011-0217295号(活動性ループス関節炎)、および米国出願公開第2012-0142730号(疲労の低減、生活の質の改善、およびMS患者における神経保護の付与)に記載され、これらのそれが、ここで参照により全体として本出願に組み込まれる。

【0042】

本出願で用いられるラキニモドの医薬として許容し得る塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、マンガン、銅、亜鉛、アルミニウム、および鉄を含む。ラキニモドの塩製剤、およびその調製方法は、たとえば、米国特許第7,589,208号、およびPCT国際出願公開第WO2005/074899号に記載され、これらは、ここで参照により本出願に組み込まれる。

【0043】

ラキニモドは、単独で投与され得るが、1つ以上の医薬として許容し得る担体と一般的に混合される。ラキニモドは、意図される投与形態(たとえば、経皮投与)と関連して適当に選択される、適当な医薬希釈剤、增量剤、賦形剤、または担体(ここで、医薬として許容し得る担体として総称して指される)と混合して、かつ従来の医薬の慣例と一致して投与され得る。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 4 】

投薬単位は、経皮投与に適當な形態とし得る。経皮投与は、経口投与される薬物の有効性の妨げになり得る、肝代謝および胃腸内分解を避ける。しかしながら、皮膚は吸収器官ではなく、投与されるべき薬物の透過は問題がある。克服されるべき他の問題は、薬物安定性、および製剤嗜好性を含む。

【 0 0 4 5 】

本発明において有用な剤形を作製するための一般的技術および組成は、以下の参考文献、Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979)、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981)、Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976)、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985)、Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992)、Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995)、Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989)、Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993)、Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.)、Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds)に記載される。これらの参考文献全体は、ここで参照により本出願に組み込まれる。10 20

【 0 0 4 6 】**用語**

ここで用いる場合、特に規定されない限り、以下の用語のそれぞれは、後述の定義を有する。

【 0 0 4 7 】

ここで用いる場合、「経皮パッチ」は、たとえば、マトリックスパッチ、およびリザーバーパッチを含み得る。マトリックスパッチは、薬物および接着剤を含む半固体マトリックスにデリバリーされるべき薬物を含有する。リザーバーパッチは、接着剤と離れ、デリバリーされるべき薬物を含有する層を含有する。1つの態様において、ここで開示される経皮パッチは、5乃至20cm²の面積を有し得る。別の態様において、ここで開示される経皮パッチは、5乃至50cm²の面積を有し得る。30

【 0 0 4 8 】

ここで用いる場合、「ニードルパッチ」は、投与されるべき薬物のバリアを通っての透過を増大させるために、皮膚に微小の穴を開ける、小さなニードルを有する経皮パッチである。ある態様において、ここで記載される経皮パッチは、ニードルパッチである。

【 0 0 4 9 】

ここで用いる場合、「高多孔質膜」は、ガス、空気および液体の高い透過性を有する膜である。透過性に影響する膜パラメーターは、たとえば、表面積当たりの総重量、厚さ、多孔度、平均流量孔径、および空気透過性ガーレー数(100立方センチメートルの空気が、1.0平方インチの所定の材料を、4.88インチの水の圧力差(0.188psi)で通るのに必要とされる秒数を記載する単位(ISO 5636-5:2003))でもよい。高多孔質膜は、Lydall, Inc. (Manchester, Connecticut)から入手可能なSOLUPOR(登録商標)膜でもよい。40

【 0 0 5 0 】

フラックスは、ガーレー数が増大し、膜の厚さが増大するにつれて低減する。フラックスに影響する他の要因は、膜の孔のサイズ、および表面積当たりの重量を含む。加えて、ガーレー数が小さいほど、より高い、リザーバー漏れのリスクと関連する。適当な膜のパラメーターは、1)膜を通じたフラックスが影響されず、かつ2)リザーバー液体が漏れ50

るのを防ぐための有効なバリアを提供するように、選択されるべきである。

【0051】

1つの態様において、高多孔質膜は、以下のパラメーター、表面積当たりの総重量1～20g/m²、厚さ8～120μm、多孔度40～99vol%、任意に、多孔度75～90vol%、ガーレー数1～200秒/50ml、および平均流量孔径最大1.1μmを有する。別の態様において、高多孔質膜は、以下のパラメーター、表面積当たりの総重量3.0～16g/m²、厚さ20～120μm、多孔度80～90vol%、ガーレー数1～5秒/50ml、および平均流量孔径0.3～1.1μmを有する。

【0052】

別の態様において、高多孔質膜は、以下のパラメーター、多孔度40～50vol%、厚さ8～35μm、坪量4～20g/m²、およびガーレー数20～200秒/50ml、および孔サイズ<0.1μmを有する。なお別の態様において、高多孔質膜は、以下のパラメーター、多孔度75～90vol%、厚さ10～120μm、坪量3～20g/m²、ガーレー数1～100秒/50ml、および孔サイズ0.05～1.0μmを有する。

【0053】

いくつかの代表的な膜のパラメーターは、1) 表面積当たりの総重量3g/m²、厚さ20μm、多孔度83%、ガーレー数1.4秒/50ml、および平均流量孔径0.7μm、2) 表面積当たりの総重量5g/m²、厚さ40μm、多孔度86%、ガーレー数2秒/50ml、および平均流量孔径1.1μm、3) 表面積当たりの総重量7g/m²、厚さ50μm、多孔度85%、ガーレー数10秒/50ml、および平均流量孔径0.3μm、4) 表面積当たりの総重量7g/m²、厚さ45μm、多孔度84%、ガーレー数3秒/50ml、および平均流量孔径0.7μm、5) 表面積当たりの総重量10g/m²、厚さ60μm、多孔度83%、ガーレー数3秒/50ml、および平均流量孔径0.5μm、6) 表面積当たりの総重量16g/m²、厚さ115μm、多孔度85%、ガーレー数5秒/50ml、および平均流量孔径0.5μm、ならびに7) 表面積当たりの総重量16g/m²、厚さ120μm、多孔度85%、ガーレー数4秒/50ml、および平均流量孔径0.9μmである。

【0054】

ここで用いる場合、医薬組成物における用語「組成物」は、有効成分、および担体を補う不活性成分を含む生成物、ならびに2つ以上の成分の組合せ、錯体形成、もしくは凝集から、または1つ以上の成分の分離から、または1つ以上の成分の他の種類の反応もしくは相互作用から、直接的または間接的に生じる、任意の生成物を包含することが意図される。

【0055】

ここで用いる場合、「圧感接着剤」または「P S A」は、圧力を加えると結合する接着剤である。圧感接着剤は、アクリレートコポリマー、たとえば、Duro-Tak 87-4098、Duro-Tak 87-4098、Duro-Tak 87-2074、Duro-Tak 87-2510、Duro-Tak 87-2677、シリコーン接着剤、スチレンゴム接着剤、およびポリイソブチレン接着剤を含むが、これらに限定されない。本発明の態様において、P S Aは、医薬組成物または層組成物の90重量%までであってよい。本発明の別の態様において、P S Aは、医薬組成物または層組成物の95重量%までであってよい。

【0056】

ここで用いる場合、「透過促進剤」は、有効成分のバイオアベイラビリティを増大させる剤である。透過促進剤は、オレイン酸を含む脂肪酸、プロピレングリコール、アロエベラオイル、ミリスチン酸イソプロピル、n-ドデシル窒素ヘテロ環ヘプタン-2-ケトン、大豆油、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標))、-トコフェロール、アルコール(たとえば、エタノールまたはイソプロパノール)、スルホキシド(たとえば、ジメチルスルホキシド)、アゾン(たとえば、ラウリルカ

10

20

30

40

50

プロラクトン)、ピロリドン(およびその誘導体)、テルペン、テルペノイド、酢酸エチル、酢酸メチル、酢酸ブチルおよびシクロデキストリンを含むが、これらに限定されない。1つの態様において、透過促進剤はオレイン酸である。別の態様において、透過促進剤はミリスチン酸イソプロピルである。なお別の態様において、透過促進剤はアゾンである。1つの態様において、透過促進剤は、医薬組成物または層組成物の15重量%までであってよい。

【0057】

ここで用いる場合、「酸化防止剤」は、他の分子の酸化を阻害する化合物を指し、トコフェロール、BHA(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、前記化合物の医薬として許容し得る塩またはエステル、およびその混合物を含むが、これらに限定されない。1つの態様において、酸化防止剤は、医薬組成物または層組成物の0.01乃至0.5重量%でもよい。別の態様において、酸化防止剤は、医薬組成物または層組成物の約3重量%までであってよい。

10

【0058】

ここで用いる場合、「支持層」は、パッチを外部環境から保護する、不透過性の柔軟なカバー層である。支持層は、材料、たとえば、PET、ポリプロピレンおよびポリウレタンを含むが、これらに限定されないポリマーを含み得る。

【0059】

ここで用いる場合、「灌流促進剤」は、毛細血管床への血流を増大させる剤である。灌流促進剤は、カプサイシンおよびアピトキシンを含み得るが、これらに限定されない。

20

【0060】

ここで用いる場合、特に特定されない限り、「ラキニモド」は、ラキニモド酸またはその医薬として許容し得る塩を意味する。

【0061】

ここで用いる場合、ミリグラムで測定されるラキニモドの「量」または「用量」は、製剤の形態にかかわらず、製剤中に存在するラキニモド酸のミリグラムを指す。「用量0.6mgのラキニモド」は、製剤の形態にかかわらず、製剤におけるラキニモド酸の量が0.6mgであることを意味する。したがって、塩、たとえば、ラキニモドナトリウム塩の形態のとき、用量0.6mgのラキニモドをもたらすのに必要な塩の重量は、さらなる塩イオンの存在に起因して、0.6mgより多いであろう(たとえば、0.64mg)。

30

【0062】

ここで用いる場合、組成物における物質の「飽和量」は、物質が組成物にもはや溶解しない量より多い量を意味し、さらなる量の物質は、分離相として現れるだろう。したがって、ここで記載される組成物が、飽和量より多いラキニモドを含有する場合、飽和量を超えたラキニモドの量は、組成物において、溶解していないラキニモドとして存在するだろう。

【0063】

本発明の経皮パッチを用いた異なる量のラキニモドの投与は、1、2、3、4、もしくはそれ以上の経皮パッチを同時にもしくは連続して適用することにより、または経皮パッチの一部を適用することにより、達成され得る。たとえば、1/2の経皮パッチは、経皮パッチを1回カットすることにより、得られ、1/4の経皮パッチは、経皮パッチを2回カットすることにより、得られ得る。約0.1~約20mgの量のラキニモドの投与は、本発明の経皮パッチを用いて達成され得る。たとえば、ラキニモド2.5mgの投与は、ラキニモド10mgを含有する経皮パッチの1/4を適用することにより、達成され、ラキニモド5mgの投与は、ラキニモド10mgを含有する経皮パッチの1/2を適用することにより、達成され得る。

40

【0064】

ここで用いる場合、数値または範囲の文脈における「約」は、列挙または要求される数値または範囲の±10%を意味し、列挙または要求される数値または範囲を含む。

【0065】

50

ここで用いる場合、「有効な」は、ラキニモドの量を指すとき、過度の有害な副作用（たとえば、毒性、刺激、またはアレルギー応答）なく、本発明のやり方で用いられるときの合理的な利点／リスク比と等しい、所望の治療応答を生じるのに十分な、ラキニモドの量を指す。

【0066】

「対象に投与すること」、または「（ヒト）患者に投与すること」は、疾患、障害、または状態、たとえば、病状と関連する症状を軽減するか、治癒させるか、または低減するための、医薬、薬物、または治療薬の対象／患者への付与、分配、または適用を意味する。

【0067】

ここで用いられる「処置すること」は、たとえば、疾患または障害の阻害、退行、または停滞を誘導すること、あるいは疾患または障害の重症度を和らげるか、抑制するか、阻害するか、低減すること、疾患または障害の症状を排除するかもしくは実質的に排除するか、または回復させることを意味する。

【0068】

対象における疾患の進行または疾患の合併症の「阻害」は、対象において、疾患の進行および／または疾患の合併症を妨げるかまたは低減することを意味する。

【0069】

疾患または障害と関連する「症状」は、疾患または障害と関連する任意の臨床または検査所見を含むが、対象が感じるか、または観察し得るものに制限されない。

【0070】

ここで用いる場合、疾患、障害、または状態「に悩んでいる対象」は、疾患、障害、または状態を有すると臨床上診断されている対象を意味する。

【0071】

ここで用いる場合、「ベースライン」の対象は、ラキニモド治療の開始前の対象である。

【0072】

「医薬として許容し得る担体」は、妥当なベネフィット／リスク比に相当する過度の有害な副作用（たとえば、毒性、刺激、またはアレルギー応答）なしに、ヒトおよび／または動物との使用に適当な担体または賦形剤を指す。医薬として許容し得る担体は、当化合物を対象にデリバリーするための、医薬として許容し得る溶媒、懸濁化剤またはビヒクルでもよい。

【0073】

パラメーター範囲が提供される場合、その範囲内の全ての整数、および整数の10分の1も、本発明により提供されることが理解される。たとえば、「0.1～20mg」は、0.1mg、0.2mg、0.3mgなど、1日当たり20.0mgまでを含む。

【0074】

本発明は、以下の実験の詳細を参照することにより、より理解されるであろうが、当業者は、特定の詳細な実験が、後述の特許請求の範囲においてより完全に記載される本発明のただの説明であることを、容易に認識するだろう。

【0075】

実験の詳細

実験1：ラキニモド遊離酸およびラキニモドナトリウム

ラキニモド遊離酸の製造

ラキニモド-Na 0.8gを、水（HPLCグレード）75mlに溶解した。攪拌しながら、さらなる沈殿が生じなくなるまで、HCL（25%）の溶液を滴下した。沈殿したラキニモド遊離酸を濾過し、次に、水を用いて3回洗浄した。白色の残渣を、層流下、室温で一晩乾燥させた。収量は0.72gであり、これは96.0%に対応した。

【0076】

示差走査熱量測定（DSC）比較：ラキニモド-Na対ラキニモド

10

20

30

40

50

DSCを、-50～240の範囲で、10K／分の温度速度を用いて測定した。結果を図1に示す。ラキニモドナトリウムの融点（下側の温度記録）は240より高いことを見出した。ラキニモド遊離酸の融点（上側の温度記録）を206.43（開始時の値）で決定した。

【0077】

ラキニモド遊離酸の検定

ラキニモド遊離酸の検定を、ラキニモドナトリウム標準に対する外部標準による校正でHPLCにより分析した。検定結果：100%。

【0078】

HPLC法

極性の埋め込まれたエーテル結合フェニル相である、Synergy Polar RPカラムを用いて、芳香族構造の高い保持力を達成した。ラキニモドは、良好なピーク対称性を示し、Rt 3.3分、k' = 3.5で溶出する。

【表1】

表1:

プレカラム:	Phenomenex C8, PN: AJ0-4297
カラム:	Phenomenex Synergy Polar RP, 150 x 4 mm ID, 4 μm,
フロー:	1.2 ml/分
カラム温度:	35°C
注入量:	検定のため5μl、皮膚透過のため皮膚5～25μl
移動相:	10mM KH ₂ PO ₄ pH6.0/メタノール、50/50
検出:	DAD@230nm、参照波長450nm
圧力:	約170bar

10

20

30

【0079】

適当な溶媒についての試験 - 溶解度

薬物の圧感接着剤（PSA）への取り込みについて典型的に用いられる溶媒において、飽和溶解度を測定した。さらなる溶解度を、水、リン酸緩衝食塩水（PBS）緩衝液（皮膚透過のための受容体溶媒）、および3つの異なる供与体溶媒において測定した。全ての溶解度を室温で測定した。結果を以下の表2に示す。

【表2】

表2:

溶媒/溶媒混合物	溶解度(μg/ml)
エタノール/ドデカノール(95:5)	4209
エタノール/オレイン酸(85:15)	4785
プロピレングリコール/水(80:20)	1281
水	24
PBS pH7.4	1296
エタノール	4098
2-プロパノール	1662
酢酸エチル	3909
アセトン	4884
n-ヘプタン	0.6

10

20

【0080】

ラキニモド経皮治療システム(TTS)の製造

2つのバッチを、2つの異なるPSAからそれぞれのバッチにおいてドデカノールを促進剤として用いて製造した。それぞれの製剤における目標用量は、ラキニモド遊離酸1.8mg / 10cm²であった。

【0081】

バッチ1

接着剤: D U R O T A K 8 7 - 2 6 7 7 (登録商標)

種類: アクリレート-酢酸ビニル

官能基: カルボキシル

30

APIおよび賦形剤の総濃度: 55mg / 10cm²

【表3】

表3

APIおよび賦形剤	[% / DF]
ラキニモド遊離酸	3.27
DT-87-2677(100%ポリマー)	90.91
ドデカノール	5.82
酢酸エチル	N/A(乾燥プロセス中に実質的に取り除かれた)

40

【0082】

バッチ2

接着剤: D U R O T A K 8 7 - 2 0 7 4 (登録商標)

種類: アクリレート

官能基: カルボキシル/ヒドロキシル

APIおよび賦形剤の総濃度: 55mg / 10cm²

【表4】

表4

APIおよび賦形剤	[% / DF]
ラキニモド遊離酸	3.27
DT-87-2074 (100%ポリマー)	90.91
ドデカノール	5.82
酢酸エチル	N/A(乾燥プロセス中に実質的に取り除かれた)

10

【0083】

バッチ3

第3のバッチを、バッチ2に基づき製造した。API濃度は2倍であった。加えて、Transcutol (登録商標) HPを製剤に加えた。したがって、目標用量は、ラキニモド遊離酸3.6mg / 10cm²であった。

【0084】

接着剤：D U R O T A K 8 7 - 2 0 7 4 (登録商標)

20

種類：アクリレート

官能基：カルボキシル／ヒドロキシル

APIおよび賦形剤の総濃度：60mg / 10cm²

【表5】

表5

APIおよび賦形剤	[% / DF]
ラキニモド遊離酸	6.02
DT-87-2074	83.61
ドデカノール	5.35
酢酸エチル	N/A(乾燥プロセス中に実質的に取り除かれた)
Transcutol HP	5.02

30

【0085】

バッチ4

リザーバーTT Sを以下の通り製造した。APIを、表6に記載のリザーバー溶液に10mg / mlの濃度レベルで溶解した。高多孔質膜(たとえば、S o l u p o r 1 0 P 0 5 A、L y d a l l I n c .)と裏打ち箔(たとえば、C o t r a n 9 7 3 3、3 M)と一緒に封着させることにより、リザーバーを作製した。リザーバー溶液をこのリザーバー内に、シリンジを用いて、注射針を小さく残る封着していない領域に挿入することにより、充填した。リザーバー溶液700μl(ラキニモドナトリウム7000μgに対応する)を注入後、針を取り除き、注射領域も封着した。封着の外側で穴あけツールを用いて、10cm²の有効な領域を打ち抜いた。

40

【表6】

表6

リザーバー溶液	%
ラキニモドナトリウム	1 %
水	31 %
エタノール	38 %
レブリン酸	10 %
ジメチルスルホキシド	20 %

10

【0086】

実験2：ラキニモドナトリウム塩およびラキニモド遊離酸の皮膚透過

ラキニモドの経皮透過を、ラミネート/TTS操作のための受容セルおよび供与セルからなるHanson Researchの拡散セルシステムにより、ヒト皮膚または無毛マウス皮膚を越えた透過を計測することにより、試験する(Franz cell、図2)。Franz cellシステムの記載は、Hanson Research(2001)により公開された製品カタログにより提供される。

【0087】

20

実験2.1 ラキニモドナトリウム塩およびラキニモド遊離酸の飽和溶液からの皮膚透過
-マウス皮膚(スクリーニングI)

【表7】

表7

セル:	拡散セルシステム、Hanson Research、液体操作のため、受容セルおよびオリジナルのHanson供与セルからなる
皮膚:	無毛マウス皮膚5~6週齢、メス
調製:	6つのプラセボ環(内径16mm、外径25mm)をプラセボラミネートから打ち抜き、放出ライナーを取り除いた後、皮膚に接着させた。マウス皮膚-プラセボ環サンドイッチを、外径でメスを用いて切り出した。
供与体組成:	EtOH/ドデカノール95/5 EtOH/オレイン酸85/15 PG/水8/2
供与体容量:	2.0ml、それぞれ未溶解のAPIを含有する
試料採取時間:	6、9、12、18、24時間
受容体溶媒:	PBS緩衝液 pH7.4
供与体容量:	10 mL
供与体当たりのセル数:	n=2
透過領域:	1.77 cm ²
セル温度:	32 °C ± 2.0°C
試料採取:	Hanson AutoPlus/ Microette Plus

10

20

30

【0088】

ラキニモドナトリウム塩の結果

ラキニモド - Na の皮膚への適用量

EtOH / ドデカノール 95 / 5 、 c = 1 . 17 mg / ml 、 固体 API を含有する飽和溶液 2 ml 。

【0089】

EtOH / オレイン酸 85 / 15 、 c = 4 . 30 mg / ml 、 固体 API を含有する飽和溶液 2 ml 。

【0090】

プロピレングリコール (PG) / 水 8 / 2 、 c = 10 . 00 mg / ml 、 固体 API を含有する飽和溶液 2 ml 。

40

【表8】

表8- $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 単位の透過量

時間 (h)	EtOH/ドデカノール 95/5	EtOH/オレイン酸 85/15	EtOH/オレイン酸 85/15	PG/水 8/2	PG/水 8/2
6	16.3	902.5	110.5	1.6	7.1
9	78.9	3287.1	589.2	4.7	3.3
12	262.3	4168.0	949.9	6.9	3.9
18	1386.6	4577.3	1445.8	10.5	4.7
24	2214.7	5015.1	2351.4	16.6	7.2

10

20

【表9】

表9- $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \times \text{時})$ 単位の勾配

EtOH/ドデカノール 95/5	EtOH/オレイン酸 85/15	EtOH/オレイン酸 85/15	PG/水 8/2	PG/水 8/2
20.9	794.9	159.6	1.0	-1.3
61.1	293.6	120.2	0.7	0.2
187.4	68.2	82.6	0.6	0.1
138.0	73.0	150.9	1.0	0.4
20.9	794.9	159.6	1.0	-1.3

30

【0091】

図3は、ラキニモドナトリウムの飽和溶液からの皮膚透過の結果を示す(マウス皮膚)。セル1の皮膚(上側の曲線)は、微小割れを有すると思われる。

【0092】

ラキニモド遊離酸の結果

ラキニモド遊離酸の皮膚への適用量

EtOH / ドデカノール 95 / 5、c = 3.49 mg / ml、固体APIを含有する飽和溶液 2 ml。

【0093】

EtOH / オレイン酸 85 / 15、c = 3.93 mg / ml、固体APIを含有する飽和溶液 2 ml。

【0094】

プロピレングリコール(PG) / 水 8 / 2、c = 1.22 mg / ml、固体APIを含有する飽和溶液 2 ml。

40

【表10】

表10- $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 単位の透過量

時間(h)	EtOH/ドデカノール95/5	EtOH/ドデカノール95/5	EtOH/オレイン酸85/15	EtOH/オレイン酸85/15	PG/水8/2	PG/水8/2
6	7.1	17.9	236.0	48.5	0.6	1.1
9	206.2	81.8	880.6	119.4	2.3	1.9
12	688.0	171.3	1095.5	401.4	3.8	2.7
18	1505.3	405.3	1417.7	1033.5	6.4	4.1
24	2858.2	1165.6	2091.7	1715.6	11.2	7.5

10

【表11】

表11- $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \times \text{時})$ 単位の勾配

EtOH/ドデカノール95/5	EtOH/ドデカノール95/5	EtOH/オレイン酸85/15	EtOH/オレイン酸85/15	PG/水8/2	PG/水8/2
66.4	21.3	214.9	23.6	0.6	0.3
160.6	29.9	71.6	94.0	0.5	0.3
136.2	39.0	53.7	105.4	0.4	0.2
225.5	126.7	112.3	113.7	0.8	0.6

20

【0095】

図4は、ラキニモド遊離酸の飽和溶液からの皮膚透過の結果を示す(マウス皮膚)。

30

【0096】

実験2.2：ラキニモドのTTSからの皮膚透過(スクリーニングII)

パッチ製剤を、2つの異なるPSAから、それぞれのパッチにおいてドデカノールを促進剤として用いて製造し、それぞれの製剤における目標用量は、10cm²当たりラキニモド遊離酸1.8mgであった。ラキニモドの濃度は、3.3重量%である。特に記載されていないとしても、透過条件は、スクリーニング試験Iについて上で記載したものに従う。

【表12】

40

表12

セル:	拡散セルシステム、Hanson Research、ラミネート/TTS操作のため、受容セルおよびオリジナルのHanson供与セルからなる
調製:	6つのプラセボ環(内径16mm、外径25mm)をプラセボラミネートから打ち抜き、放出ライナーを取り除いた後、皮膚に接着させた。マウス皮膚-プラセボ環サンドイッチを、外径でメスを用いて切り出した。
供与体:	パッチ1(n=2)およびパッチ2(n=2)
試料採取時間:	1、3、6、12、18、24時間

50

【0097】

ラキニモド経皮治療システム(TTS)の皮膚透過の結果

【表13】

表13- $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 単位の透過量

時間(h)	パッチ1	パッチ1	パッチ2	パッチ2
1	0.1	0.1	0.1	0.1
3	0.6	0.2	0.5	0.4
6	1.5	0.5	1.6	1.4
12	3.5	1.2	4.2	4.1
18	6.2	2.8	7.6	8.1
24	9.5	4.4	11.4	12.2

10

【表14】

表14- $\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \times \text{時})$ 単位の勾配

パッチ1	パッチ1	パッチ2	パッチ2
0.2	0.0	0.2	0.2
0.3	0.1	0.4	0.3
0.3	0.1	0.4	0.4
0.5	0.3	0.6	0.7
0.5	0.3	0.6	0.7

20

【0098】

30

図5は、無毛マウス皮膚におけるラキニモド遊離酸のTTSからの皮膚透過の結果を示す(パッチ1および2)。

【0099】

実験2.3皮膚透過結果の相関性 - 無毛マウス皮膚 / ヒト皮膚(スクリーニングIII)

【表15】

表15

セル:	拡散セルシステム、Hanson Research、ラミネート/TTS操作のため、受容セルおよびオリジナルの供与セルからなる
皮膚:	セル1/2:バッチ3(ヒト皮膚) セル3/4:オレイン酸を添加したバッチ3***(ヒト皮膚) セル5/6:バッチ3(マウス皮膚)
供与体容量:	0.9 ml
試料採取時間:	1、3、6、72時間(6乃至72時間、自動試料採取機の故障に起因して、試料を採取しなかった)

**添加方法:TTSの両方に、オレイン酸のエタノール溶液(15%オレイン酸を含有する)100 μLを添加した。65°Cで30分間乾燥させることによりエタノールを取り除いた後、オレイン酸の薄いフィルムは接着剤表面に残ったままであった。パッチに適用したオレイン酸の量は、オレイン酸12.9mg/1.77cm²に対応する。

10

20

【0100】

結果

【表16】

表16-μg/cm²単位の透過量

時間(h)	ヒト 皮膚	ヒト 皮膚	ヒト皮膚+ 15%オレイン酸100 μl	ヒト皮膚+ 15%オレイン酸100 μl	マウス 皮膚	マウス 皮膚
1	0.4	0.5	0.4	0.2	1.3	2.3
3	0.5	0.6	0.7	1.2	5.0	7.4
6	2.4	2.4	5.3	5.5	15.8	18.3
72	46.4	39.6	99.1	61.8	141.5	134.5

30

【表17】

表17-μg/(cm²×時)単位の勾配

ヒト 皮膚	ヒト 皮膚	ヒト皮膚+15%オレイン酸100 μl	ヒト皮膚+15%オレイン酸100 μl	マウス 皮膚	マウス 皮膚
0.1	0.0	0.1	0.5	1.9	2.6
0.6	0.6	1.5	1.4	3.6	3.6
0.7	0.6	1.4	0.9	1.9	1.8

40

【0101】

図6は、TTSバッチ3からのラキニモド遊離酸についての皮膚透過(ヒト皮膚対マウ

50

ス皮膚)を示す。

【0102】

実験2.4ヒト腹部皮膚を通ったリザーバーパッチ(パッチ4)の皮膚透過

厚さ約500μmに皮膚切除した(dermatomised)、腹部ヒト皮膚を用いて、パッチ4を用いた透過研究(表6)を行った。この目的のため、表7に従い、リザーバー溶液700μlを皮膚に直接適用して、2つのセルを調製した(試料1および2)。

【0103】

それぞれ1つのリザーバーパッチを1つの皮膚に接着させることにより、さらに2つのセルを調製した(試料3および4)。結果を表18に示す。

【表18】

10

表18-透過量(μg/cm²)

時間(h)	試料1	試料2	試料3+ Solupor膜	試料4+ Solupor膜
1.00	2.24	17.86	11.24	7.77
3.00	26.59	49.10	39.45	23.23
6.00	77.39	119.81	99.74	56.42
12.00	175.26	246.96	209.74	131.44
18.00	265.54	345.41	270.06	190.86
24.00	308.98	389.16	292.01	218.81

20

【0104】

図8は、リザーバーパッチパッチ4からのラキニモドナトリウム塩についての皮膚透過(ヒト腹部皮膚、皮膚採取した)を示す。

【0105】

図9は、リザーバーパッチの構造を模式的に示す。適用前に、放出ライン(6)、ならびに接着ディスク(5)を取り除く。

【0106】

考察

ラキニモドの透過量(μg/cm²)のマウス皮膚/ヒト皮膚の相関性は、倍率が3時間後に11.3、6時間後に7.1、および72時間後に3.2であることを見出した。

【0107】

ラキニモドのフラックス(μg/cm²×時)のマウス皮膚/ヒト皮膚の相関性は、倍率が3時間後に30、6時間後に6であることを見出した。

【0108】

オレイン酸の添加は、透過量(μg/cm²)の有意な増大を示した。増大は、6時間後に因数2.2、および72時間後に1.9であった。

【0109】

スクリーニング実験I、II、およびIIIは、オレイン酸の使用が、ラキニモド濃度の増大を、特に、適用の最初の6時間内に導くことを示す。

【0110】

図7(無毛マウス皮膚の皮膚透過-TTSからのラキニモド遊離酸、パッチ1(1.6mg/10cm²)およびパッチ3(3.2mg/10cm²)は、無毛マウス皮膚を通って、異なる薬物濃度および異なる促進剤を含有する2つのパッチからのインビトロ皮膚透過試験結果の比較を示す。パッチ3のより多いフラックスは、2倍のAPI濃度により達成されるようである。

40

50

【 0 1 1 1 】

しかしながら、フィックの法則によりもたらされる予測と対照的に、フラックスの増大は、A P I 濃度の増大に比例しない。むしろ、ラキニモドの濃度を2倍にすることにより、フラックスは2倍より多くなった。この結果は予想外である。

【 0 1 1 2 】

理論によって結び付けることなく、本発明者等は、透過の増大が、ラキニモドにより過飽和させた組成物の結果であると考える。過飽和させたとき、組成物に溶解していないラキニモドの部分は、ラキニモド結晶として存在する。皮膚に接触した際、ラキニモド結晶は、既に飽和の医薬組成物中にとどまるよりむしろ、皮膚内に溶解する。したがって、本発明の1つの態様において、医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、最小ラキニモド飽和量である。別の態様において、医薬組成物中に存在するラキニモドの量は、ラキニモド飽和量より多い（医薬組成物は、ラキニモドで過飽和させる）。

10

【 0 1 1 3 】

図8（リザーバーパッチの皮膚透過 - ラキニモドナトリウム、パッチ4（7mg / 10cm²））は、単純なリザーバー溶液との比較において、ヒト皮膚を通るリザーバーパッチ（TRS）のインビトロ皮膚透過試験結果を示す。この結果は、TRSの膜は、フラックスに有意な影響を有しないことを示す。リザーバー溶液は、他の成分以外に、とりわけ38%エタノールを含有する。プラセボ製剤は、装着試験の範囲内で皮膚刺激を示さなかった。エタノール耐性圧感接着剤、たとえば、シリコーン接着剤由来の接着剤環を用いることにより、TRSを皮膚に固定することができた。有効成分のフラックスは、最大で飽和溶解度まで、リザーバー溶液中のラキニモド濃度が増大するに伴い、増大する。同時に、リザーバー溶液の容量は、TRSにおける絶対有効成分含量の制限のため低減するはずである。

20

【 0 1 1 4 】参考文献

1. Bjartmar and Fox (2002) "Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implication", Drugs of Today. 38:7-29.
2. Brex et al. (2002) "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", N Engl J Med. Jan 17, 2002 346(3):158-64.
3. Brueck (2011) "Insight into the mechanism of laquinimod action." J Neurol Sci. 2011 Jul 15; 306(1-2):173-9.
4. Brueck et al. (2012) "Reduced astrocytic NF-kappaB activation by laquinimod protects from cuprizone-induced demyelination." Acta Neuropathol. 124:411-424.
5. Brunmark et al. (2002) "The new orally active immunoregulator laquinimod (AB R-215062) effectively inhibits development and relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis." J Neuroimmunol. 130:163-172.
6. Comi et al. (2008) "Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study". Lancet. 371:2085-2092.
7. Comi et al. (2012) "Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis." N Engl J Med. 366:1000-1009.
8. De Stefano et al. (1999) "Evidence of early axonal damage in patients with multiple sclerosis", Neurology. 52(Suppl 2):A378.
9. De Stefano et al. (2003) "Evidence of early cortical atrophy in MS: relevance to white matter changes and disability." Neurology. 60:1157-1162.
10. Dunitz. M. (1999) Multiple sclerosis therapeutics, Ed. Rudick and Goodkin. London: Taylor & Francis, 1999.
11. Frohman et al. (2003) "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", Neurology. Sep 9, 2003, 61(5):602-11.

30

40

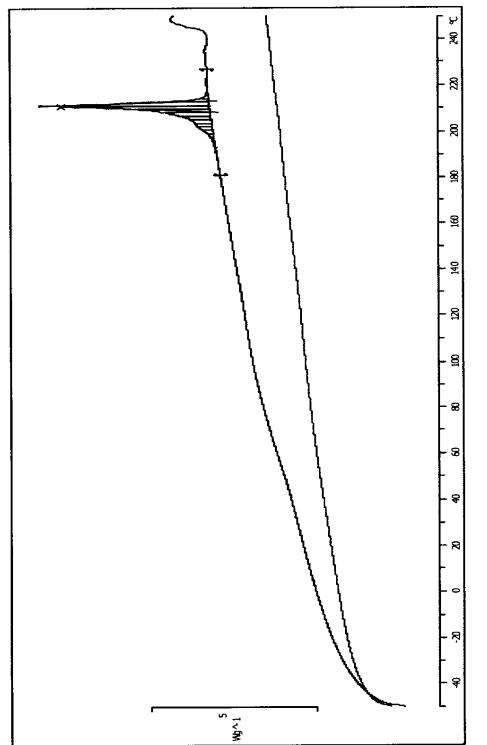
50

12. Gasperini and Ruggieri (2009) "New oral drugs for multiple sclerosis." Neurol Sci. 30(Suppl 2):S179-183.
13. Gurevich et al. (2010) "Laquinimod suppress antigen presentation in relapsing-remitting multiple sclerosis: in-vitro high-throughput gene expression study." J Neuroimmunol. 221:87-94.
14. Hohlfeld et al. (2000) "The neuroprotective effect of inflammation: implications for the therapy of multiple sclerosis", J Neuroimmunol. 107:161-166.
15. Kurtzke JF. (1983) "Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS)", Neurology 33(11):1444-1452.
16. McDonald, (2001) "Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis" Ann. Neurol. 50:121-127. 10
17. Multiple sclerosis: its diagnosis, symptoms, types and stages, 2003, albany.net/.about.tjc/multiple-sclerosis.html; What are the Types of Multiple Sclerosis ?, 2005, <imaginis.com/multiple-sclerosis/types-of-ms.asp? mode=1>.
18. National Multiple Sclerosis Society Website "What We Know About Progressive-Relapsing MS (PRMS)." 28 Jan 13 Web. <<http://www.nationalmssociety.org/about-multiple-sclerosis/progressive-ms/progressive-relapsing-ms/index.aspx>>.
19. Neuhaus et al. (2003) "Immunomodulation in multiple sclerosis: from immunosuppression to neuroprotection", Trends Pharmacol Sci. 24:131-138.
20. Noseworthy et al. (2000) "Multiple sclerosis", N Engl J Med. 343:938-952. 20
21. PCT International Application Publication No. WO 2005/074899, published August 18, 2005 (Jansson et al.).
22. Polman et al. (2005) "Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald Criteria", Annals of Neurology, 58(6):840-846.
23. Polman et al. (2005) "Treatment with laquinimod reduces development of active MRI lesions in relapsing MS." Neurology. 64:987-991.
24. Polman et al. (2006) "A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis", N Eng J Med. 354:899-910.
25. Poser et al. (1983) "New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols", Annals of Neurology, March 1983, 13(3):227-230. 30
26. Product catalog published by Hanson Research (2001) (<<http://www.prosense.net/files/MicroettePlus.pdf>>), retrieved on February 27, 2013).
27. Results of Phase III BRAVO Trial Reinforce Unique Profile of Laquinimod for Multiple Sclerosis Treatment; Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase 3 ALLEGRO Results.
28. RTT News Article dated April 12, 11, entitled "Teva Pharma, Active Biotech Post Positive Laquinimod Phase 3 ALLEGRO Results".
29. Runstrom et al. (2006) "Inhibition of the development of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis by laquinimod (ABR-215062) in IFN- γ k.o. and wild type mice" Journal of Neuroimmunology, 173(2006):69-78. 40
30. Sandberg-Wollheim et al. (2005) "48-week open safety study with high-dose oral laquinimod in patients", Mult Scler. 11:S154 (Abstract).
31. Spain et al. (2009) "Recent developments in multiple sclerosis therapeutics . ." BMC Medicine. 7:74.
32. The National MS Society (USA), The Disease Modifying Drug Brochure, October 19, 2006.
33. Types of Multiple Sclerosis (MS), 2005, <themcfox.com/multiple-sclerosis/types-of-ms/types-of-multi-ple-sclerosis.htm>.
34. U.S. Patent Application Publication No. 2010-0322900, published December 23, 2010 (Tarcic et al.). 50

35. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0027219, published February 3, 2011 (Tarcic et al.).
36. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0034508, published February 10, 2011 (Liat Hayardeny).
37. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0217295, published September 8, 2011 (Haviv and Tarcic).
38. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0218179, published September 8, 2011 (Haviv and Tarcic).
39. U.S. Patent Application Publication No. 2011-0218203, published September 8, 2011 (Joel Kaye et al.). 10
40. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0010238, published January 12, 2012 (Fristedt).
41. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0010239, published January 12, 2012 (Piryatinsky et al.).
42. U.S. Patent Application Publication No. 2012-0142730, published June 7, 2012 (Tarcic et al.).
43. U.S. Patent No. 6,077,851, issued Jun 20, 2000 (Bjork et al.).
44. U.S. Patent No. 7,589,208, issued September 15, 2009 (Jansson et al.).
45. U.S. Patent no. 7,884,208, issued February 8, 2011 (Frenkel et al.).
46. U.S. Patent No. 7,989,473, issued August 2, 2011 (Patashnik et al.). 20
47. U.S. Patent No. 8,178,127, issued May 15, 2012 (Safadi et al.).
48. U.S. Patent No. 8,252,993, issued August 28, 2012 (Gant and Shahbaz).
49. Vollmer et al. (2011) "A placebo-controlled and active comparator phase III trial (BRAVO) for relapsing-remitting multiple sclerosis. 5th Joint Triennial Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis." October 19-22, 2011; Amsterdam, The Netherlands: 148.
50. Wegner et al. (2010) "Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis." *J Neuroimmunol* 227:13 3-43. 30
51. Yang et al. (2004) "Laquinimod (ABR-215062) suppresses the development of experimental autoimmune encephalomyelitis, modulates the Th1/Th2 balance and induces the Th3 cytokine TGF-beta in Lewis rats." *J Neuroimmunol*. 156:3-9.

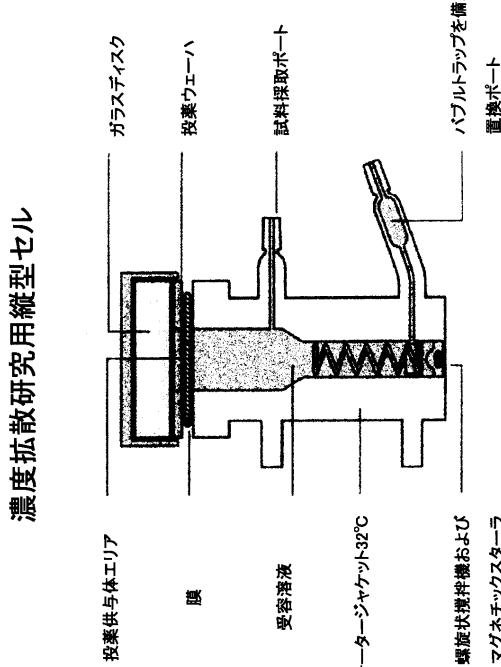
【図1】

図1



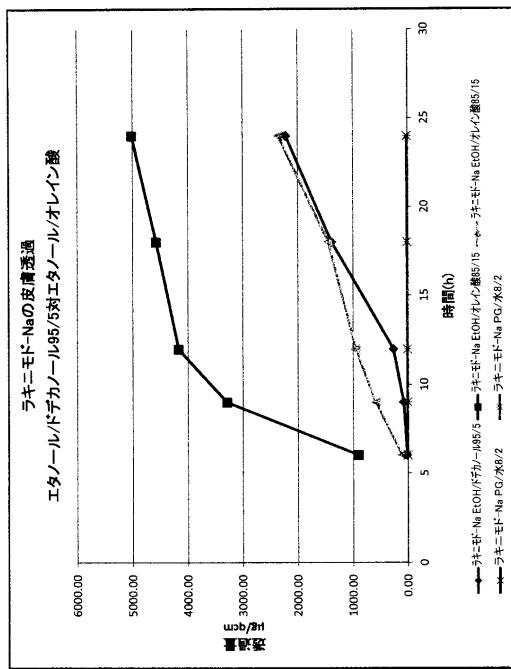
【図2】

図2



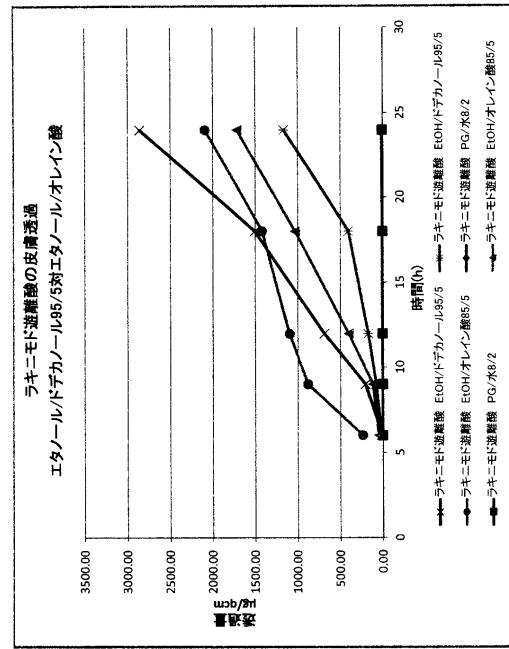
【図3】

図3



【図4】

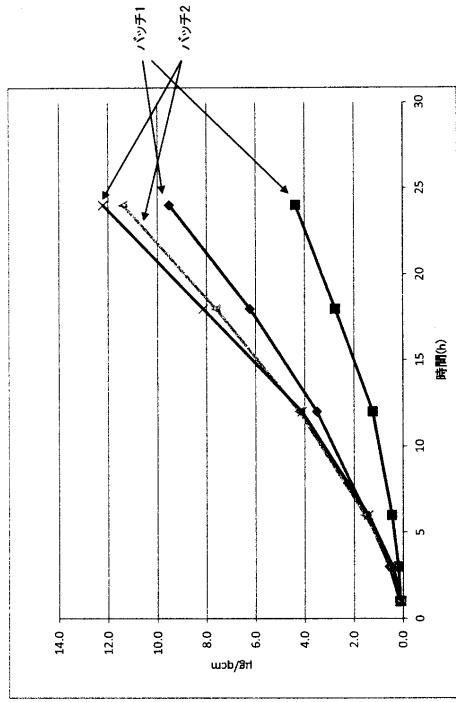
図4



【図5】

図5

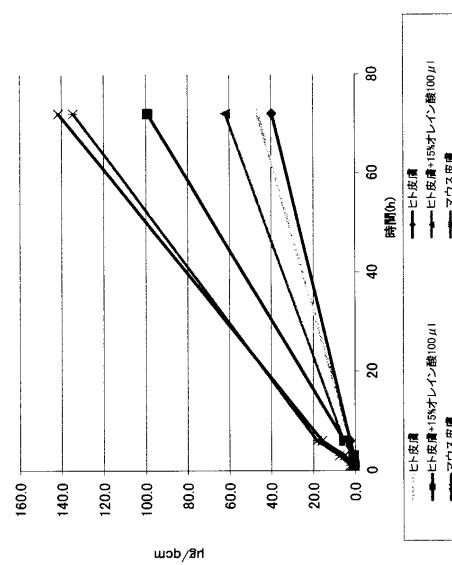
FIGURE 5



【図6】

図6

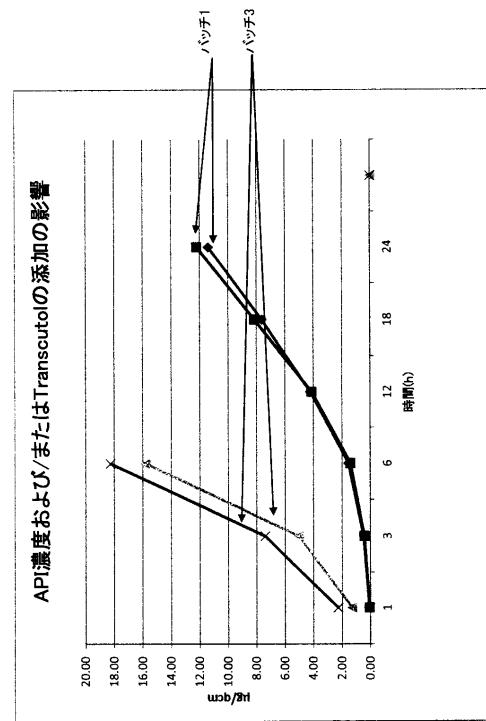
FIGURE 6



【図7】

図7

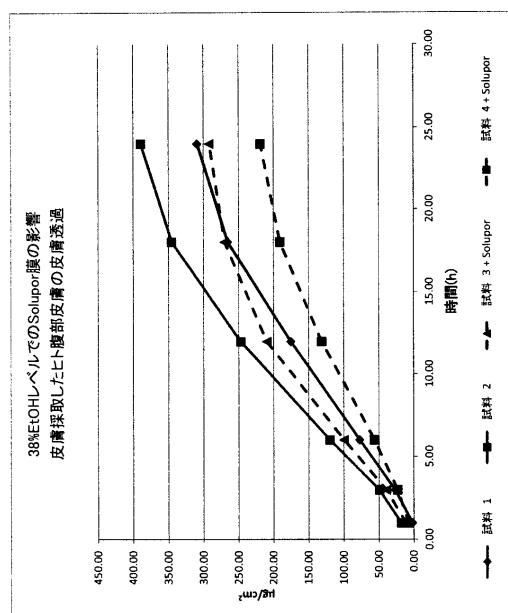
FIGURE 7



【図8】

図8

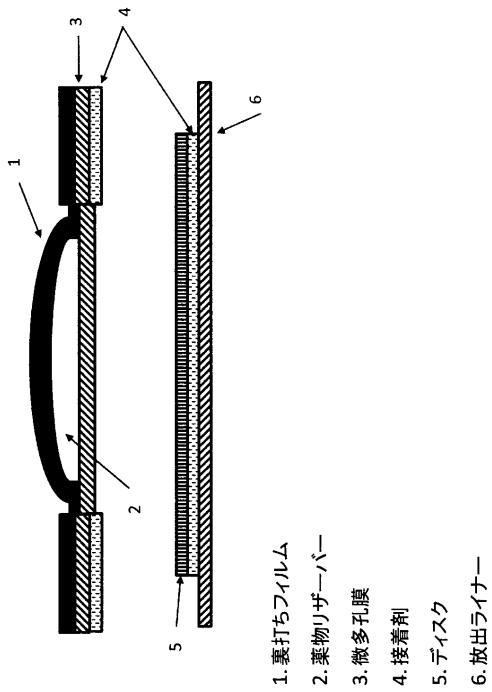
FIGURE 8



【図9】

図9

FIGURE 9



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/026897

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/70 A61K31/4704 ADD.		
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) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BIOSIS, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 10 2010 026879 A1 (AMW GMBH [DE]) 11 August 2011 (2011-08-11) examples 1,2 -----	1-36
Y	VASIL'EV A E ET AL: "DRUG SYNTHESIS METHODS AND MANUFACTURING TECHNOLOGY TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEMS FOR CONTROLLED DRUG RELEASE (A REVIEW)". PHARMACEUTICAL CHEMISTRY JOURNAL, SPRINGER NEW YORK LLC, US, vol. 35, no. 11, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 613-626, XP008012137. ISSN: 0091-150X, DOI: 10.1023/A:1015149911917 the whole document ----- -/-	1-36
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
4 June 2014	18/06/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schüle, Stefanie	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2014/026807

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VENKATRAMAN S ET AL: "Skin adhesives and skin adhesion - 1. Transdermal drug delivery systems", BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 19, no. 13, 1 June 1998 (1998-06-01), pages 1119-1136, XP004161374, ISSN: 0142-9612, DOI: 10.1016/S0142-9612(98)00020-9 the whole document -----	1-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2014/026807

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 102010026879 A1	11-08-2011	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/08	
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,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,H,R,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,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,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100140176

弁理士 砂川 克

(74)代理人 100124394

弁理士 佐藤 立志

(74)代理人 100112807

弁理士 岡田 貴志

(74)代理人 100111073

弁理士 堀内 美保子

(72)発明者 ステファン、ラルフ

ドイツ連邦共和国、8 8 3 7 0 イーベンバイラー、キルヒシュトラーセ 2 8

(72)発明者 ミカ、ハンズ - ユールゲン

ドイツ連邦共和国、5 3 2 2 9 ポン、アム・レフスブルング 2 0

(72)発明者 ブリーズ、タンヤ

ドイツ連邦共和国、8 1 4 7 5 ミュンヘン、チュールガウシュトラーセ 1 2

(72)発明者 シェンク、ディルク

ドイツ連邦共和国、8 3 6 2 3 ディートラムスツエル、ホッヘランドシュトラーセ 5

(72)発明者 プロール、サビーネ

ドイツ連邦共和国、8 1 3 7 9 ミュンヘン、マルメディーシュトラーセ 3

F ターム(参考) 4C076 AA63 AA72 AA81 BB31 CC01 DD37N DD37Q DD39N DD39S DD41N

DD45Q DD55N DD59N DD59S DD60Q EE03 EE09 EE10 EE22 EE24

EE39Q EE48 FF34 FF65 FF68

4C086 AA01 AA02 BC30 MA03 MA05 MA08 MA09 MA32 MA63 NA10

NA13 ZA02