

(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2017-527540

(P2017-527540A)

(43) 公表日 平成29年9月21日 (2017.9.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 O 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4525 (2006.01)	A 6 1 K 31/4525	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)	A 6 1 K 31/4458	4 J 1 0 0
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-504768 (P2017-504768)
 (86) (22) 出願日 平成27年7月28日 (2015.7.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年3月24日 (2017.3.24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/042370
 (87) 国際公開番号 W02016/018858
 (87) 国際公開日 平成28年2月4日 (2016.2.4)
 (31) 優先権主張番号 62/031, 325
 (32) 優先日 平成26年7月31日 (2014.7.31)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500134562
 ノーヴェン ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 フロリダ州 33186
 マイアミ サウスウェスト ワンハンド
 レッドアンドフォーティフォース ストリ
 ート 11960
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

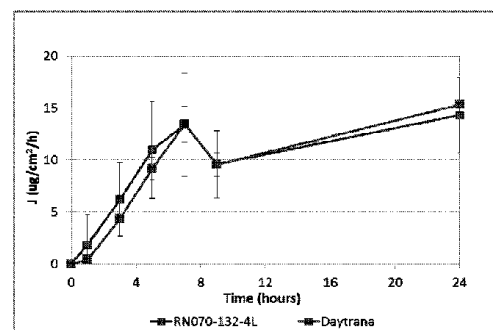
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮薬物送達組成物のためのシリコン含有アクリルポリマー

(57) 【要約】

例えば経皮薬物送達組成物において有用な、シリコン含有アクリルポリマー、それらを製造及び使用方法、それらを含む経皮薬物送達組成物、並びにそのような経皮薬物送達組成物を製造及び使用方法が、本明細書に記載される。このポリマーは、アンフェタミン、メチルフェニデート、リバステグミン、パロキセチン、及びクロニジンなどのアミン薬物を配合するのに特に適している。

FIGURE 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物及びシリコーン含有アクリルポリマーを含むポリマーマトリックスを含む、局所投与のための可撓性定形システムの形態のアミン薬物の経皮送達のための組成物。

【請求項 2】

シリコーン含有アクリルポリマーが、1 種又は複数の非反応性アクリルモノマー及び 1 種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造される非反応性シリコーン含有アクリルポリマーであり、非反応性モノマー及びポリマーがアミン薬物のアミン基と反応しない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

シリコーン含有アクリルポリマーが、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、2 - エチルブチルアクリレート、2 - エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2 - エチルヘキシルアクリレート、2 - エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、トリデシルメタクリレート、オクチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、及びビニルピロリドン、酢酸ビニルからなる群から選択される 1 種又は複数の非反応性アクリルモノマー、並びに 1 種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造され、非反応性モノマーがアミン薬物のアミン基と反応しない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

シリコーン含有アクリルポリマーが、(i) メチルアクリレートモノマー、メチルメタクリレートモノマー、2 - エチルヘキシルアクリレートモノマー、ブチルアクリレートモノマー、アミド含有モノマー、及びビニル基含有モノマーからなる群から選択される 1 種又は複数のアクリルモノマー、並びに (i i) 1 種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造され、非反応性モノマーがアミン薬物のアミン基と反応しない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

シリコーン含有アクリルポリマーが、(i) (1) メチルアクリレート及びメチルメタクリレートモノマー；(2) 2 - エチルヘキシルアクリレート及びブチルアクリレートモノマー、(3) アミド含有モノマー、並びに (4) ビニル基含有モノマーからなる群から選択される最大で 4 種類のアクリルモノマー、並びに 1 種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造され、非反応性モノマーがアミン薬物のアミン基と反応しない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

シリコーン含有アクリルポリマーが、シロキシシラン及びポリジメチルシロキサンからなる群から選択される 1 種又は複数のシリコーン含有アクリルモノマー、並びに 1 種又は複数のアクリルモノマーから製造される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

シリコーン含有アクリルポリマーが、3 - アクリルオキシプロピルトリ (トリメチルシロキシ) シラン、3 - メタクリルオキシプロピルトリ (トリメチルシロキシ) シラン、及びモノビニルを末端基とするポリジメチルシロキサンからなる群から選択される 1 種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマー、並びに 1 種又は複数の非反応性アクリルモノマーから製造され、非反応性モノマーがアミン薬物のアミン基と反応しない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

薬物が、アンフェタミン、メチルフェニデート、リバスティグミン、ロチゴチン、フェンタニル、パロキセチン、クロニジン、アミオダロン、アミトリプチリン、アトロピン、ベンズトロピン、ピペリデン、ボルナブリン、プピバカイン、クロルフェニラミン、シンナリジン、クロミプラミン、シクロペントレート、ダリフェナシン、デキセチミド、ジサ

10

20

30

40

50

イクロミン、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エトプロパジン、フラボキサート、ホマトロピン、イミプラミン、ロキサピン、マザチコール、メチキセン、オキシブチン、オキシフェンサイクリミン、フェングルタリミド、フィソスチグミン、ピペリドレート、ピレンゼピン、プロシクリジン、プロフェナミン、プロピペリン、スコボラミン、テレンゼピン、テオフィリン、トルテロジン、トリミプラミン、トリヘキシフェニジル、トロパテピン、及びトロピカミドからなる群から選択されるアミン薬物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

薬物が、アンフェタミン、メチルフェニデート、リバスティグミン、パロキセチン、及びクロニジンからなる群から選択されるアミン薬物である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 10】

裏材をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

剥離ライナーをさらに含む、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

アミン薬物の経皮送達の方法であって、請求項 1 に記載の組成物を、それを必要とする被験体の皮膚又は粘膜に局所投与するステップを含む、方法。

【請求項 13】

局所投与のための可撓性定形システムの形態のアミン薬物の経皮送達のための組成物の製造方法であって、アミン薬物及びシリコン含有アクリルポリマーを溶媒中でブレンドすることによりポリマーマトリックスブレンドを形成させるステップと、ポリマーマトリックスブレンドを支持層に塗布するステップと、残留溶媒を除去するステップとを含む、方法。

20

【請求項 14】

シリコン含有アクリルポリマーの製造方法であって、アクリルモノマーをシリコン含有アクリルモノマーと共重合させるステップを含む、方法。

【請求項 15】

アクリルモノマー及びシリコン含有アクリルモノマーがアミン基と非反応性である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

シリコン含有アクリルポリマーが、ポリマーの全乾燥質量を基準として、1 ~ 99 質量 % のアクリルモノマー及び 99 ~ 1 質量 % のシリコン含有アクリルモノマーからなる、請求項 14 に記載の方法。

30

【請求項 17】

シリコン含有アクリルポリマーが、ポリマーの全乾燥質量を基準として、50 質量 % までのアクリルモノマー及び少なくとも 50 質量 % のシリコン含有アクリルモノマーからなる、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

シリコン含有アクリルポリマーが、ポリマーの全乾燥質量を基準として、少なくとも 50 質量 % のアクリルモノマー及び 50 質量 % までのシリコン含有アクリルモノマーからなる、請求項 16 に記載の方法。

40

【請求項 19】

アミン薬物の経皮送達のための薬剤の調製におけるシリコン含有アクリルポリマーの使用。

【請求項 20】

アミン薬物の経皮送達に使用するための、薬物及びシリコン含有アクリルポリマーを含むポリマーマトリックスを含む、局所投与のための可撓性定形システムの形態の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第 1 1 9 条 (e) の下で、2 0 1 4 年 7 月 3 1 日出願の米国仮出願第 6 2 , 0 3 1 , 3 2 5 号の利益を主張するものであり、その全体の内容は参照により本明細書に完全に組み込まれている。

本発明は一般に、例えば経皮薬物送達組成物において有用な、シリコン含有アクリルポリマー、それらを製造及び使用する方法、それらを含む経皮薬物送達組成物、並びにそのような経皮薬物送達組成物を製造及び使用する方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 2 】

多くの要素が経皮薬物送達組成物の設計及び性能に影響する。これらとしては、とりわけ、個々の薬物自体、組成物の成分の物理特性及び化学特性並びに他の成分に対しての相対的なそれらの性能及び挙動、製造中及び保存中の外部条件及び環境条件、投与部位の特性、所望の薬物送達及び治療の発現の速度、所望の薬物送達プロファイル、並びに意図する送達の持続時間が挙げられる。

経皮薬物送達組成物の調製における主な設計の選択は、組成物のポリマー成分、例えば、薬物含有担体層及び / 又は任意の非薬物含有ポリマー層に使用されるポリマーに関する。典型的には、ポリマーは感圧性接着剤であるが、異なる感圧性接着剤ポリマーは異なる特性を有し、それにより、程度の差はあるが所定の組成物での使用に有利となる。経皮薬物送達組成物で使用するためのポリマーを選択する際に考慮される要素としては、例えば、ポリマー中に配合しようとする薬物 (複数可) の溶解性、ポリマーが薬物の又は組成物の他の成分の任意の反応性部位と反応し得る任意の反応性部位を含むかどうか、ポリマーと組成物の他の成分との物理的適合性、組成物の所望の物理特性 (例えば、粘着性及び摩耗特性) 、組成物の所望の薬物動態学的特性 (例えば、薬物送達の速度及び持続時間) などを挙げることができる。

【 0 0 0 3 】

経皮薬物送達組成物で広く使用される感圧性接着剤の 2 つのクラスとしては、アクリル感圧性接着剤及びシリコン感圧性接着剤が挙げられる。一般的に言えば、大部分の薬物はアクリル感圧性接着剤中で比較的高い溶解性を示し、シリコン感圧性接着剤中で比較的低い溶解性を示す。アクリル感圧性接着剤及びシリコン感圧性接着剤の混合物はこれらの特性のバランスをとるために使用されてきた。例えば、経皮送達させるために薬物を担体組成物中に可溶化させなければならないが、高い溶解性は組成物からの薬物流束 (d r u g f l u x) を阻害する場合があります、その結果、十分な (例えば、治療上有効な) 薬物流束を得るために高濃度の薬物が必要とされる場合がある。高濃度の薬物を含む経皮薬物送達組成物を配合すると、多くの薬物は可塑化効果を有するので、組成物の所望の物理特性を損ねる場合もある。さらに、比較的多量の薬物が使用後の組成物中に残留する場合がある。他方で、シリコン感圧性接着剤中の多くの薬物の溶解性は十分な薬物負荷及び薬物流束を得るのに十分ではない。しかし、シリコン感圧性接着剤は、上記で概要を述べた特性の一部のバランスをとるためにアクリル感圧性接着剤と組み合わせて使用できる。

【 0 0 0 4 】

しかし、シリコン感圧性接着剤及びアクリル感圧性接着剤のブレンドを含む組成物は他の欠点がある。例えば、多くのシリコン感圧性接着剤及びアクリル感圧性接着剤は物理的に非相溶性であるので、ポリマーの均質なブレンドを得るのが困難であり、形成されるブレンドはさらなる加工又は保存の間に相分離を示す場合がある。さらに、シラノール基を含むシリコン感圧性接着剤は反応性アミン部位を有する薬物と反応性である場合があり、例えば時間と共に増加する剥離ライナーの剥離力などの、不十分な物理特性及び化学的安定性の問題を伴う場合がある。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 5 】

したがって、アミン基含有薬物のための経皮薬物送達組成物において有用であるポリマーを含めた、経皮薬物送達組成物において有用であるポリマーが依然として必要とされている。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

いくつかの実施形態によれば、薬物及びシリコーン含有アクリルポリマーを含むポリマーマトリックスを含む、局所投与のための可撓性定形システム (flexible finite system) の形態のアミン薬物の経皮送達のための組成物が提供される。いくつかの実施形態において、シリコーン含有アクリルポリマーは、1種又は複数の非反応性アクリルモノマー及び1種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造される非反応性シリコーン含有アクリルポリマーであり、非反応性モノマー及びポリマーはアミン薬物のアミン基と反応しない。いくつかの実施形態において、シリコーン含有アクリルポリマーは、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、2-エチルブチルアクリレート、2-エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、トリデシルメタクリレート、オクチルアクリルアミド、ヒドロキシエチルアクリレート、並びにビニル基含有モノマー、例えば酢酸ビニル及びビニルピロリドンなどからなる群から選択される1種又は複数の非反応性アクリルモノマー、並びに1種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造され、非反応性モノマーはアミン薬物のアミン基と反応しない。いくつかの実施形態において、シリコーン含有アクリルポリマーは、メチルアクリレートモノマー、メチルメタクリレートモノマー、2-エチルヘキシルアクリレートモノマー、ブチルアクリレートモノマー、アミド含有モノマー、及び/又はビニル基含有モノマーのうちの1種又は複数、並びに1種又は複数の非反応性シリコーン含有アクリルモノマーから製造され、非反応性モノマーはアミン薬物のアミン基と反応しない。

【 0 0 0 7 】

任意の実施形態によれば、薬物は、アンフェタミン、メチルフェニデート、リバスティグミン、ロチゴチン、フェンタニル、パロキセチン、クロニジン、アミオダロン、アミトリプチリン、アトロピン、ベンズトロピン、ペペリデン、ボルナブリン、プビバカイン、クロルフェニラミン、シンナリジン、クロミブラミン、シクロペントレート、ダリフェナシン、デキセチミド、ジサイクロミン、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エトプロパジン、フラボキサート、ホマトロピン、イミブラミン、ロキサピン、マザチコール、メチキセン、オキシブチン (oxybutin)、オキシフェンサイクリミン、フェングルタリミド、フィゾスチグミン、ペペリドレート、ピレンゼピン、プロシクリジン、プロフェナミン、プロピベリン、スコブラミン、テレンゼピン、テオフィリン、トルテロジン、トリミブラミン、トリヘキシフェニジル、トロパテピン、及びトロピカミドからなる群から選択されるアミン薬物であってもよい。

【 0 0 0 8 】

任意の実施形態によれば、組成物は裏材及び/又は剥離ライナーをさらに含んでもよい。

他の実施形態によれば、アミン薬物の経皮送達の方法であって、本明細書に記載の組成物を、それを必要とする被験体の皮膚又は粘膜に局所投与するステップを含む、方法が提供される。

他の実施形態によれば、アミン薬物が治療又は予防に有用である任意の疾患の治療又は予防を実現するなどのためのアミン薬物の経皮送達のための薬剤の調製におけるシリコーン含有アクリルポリマーの使用が提供される。

他の実施形態によれば、アミン薬物の経皮送達に使用するため、例えばアミン薬物が治

10

20

30

40

50

療又は予防に有用である任意の疾患の治療又は予防に使用するための、薬物及びシリコーン含有アクリルポリマーを含むポリマーマトリックスを含む、局所投与のための可撓性定形システムの形態の組成物が提供される。

他の実施形態によれば、局所投与のための可撓性定形システムの形態のアミン薬物の経皮送達のための組成物の製造方法であって、アミン薬物及びシリコーン含有アクリルポリマーを溶媒中でブレンドすることによりポリマーマトリックスブレンドを形成させるステップと、ポリマーマトリックスブレンドを支持層に塗布するステップと、残留溶媒を除去するステップとを含む、方法が提供される。

【0009】

他の実施形態によれば、シリコーン含有アクリルポリマーの製造方法であって、アクリルモノマーをシリコーン含有アクリルモノマーと共重合させるステップを含む、方法が提供される。特定の実施形態において、アクリルモノマー及びシリコーン含有アクリルモノマーはアミン基と非反応性である。いくつかの実施形態において、シリコーン含有アクリルポリマーは、ポリマーの全乾燥質量を基準として1～99質量%のアクリルモノマー及び99～1質量%のシリコーン含有アクリルモノマーからなる。いくつかの実施形態において、シリコーン含有アクリルポリマーは、ポリマーの全乾燥質量を基準として50質量%までのアクリルモノマー及び少なくとも50質量%のシリコーン含有アクリルモノマーからなる。他の実施形態において、シリコーン含有アクリルポリマーは、ポリマーの全乾燥質量を基準として少なくとも50質量%アクリルモノマー及び50質量%までのシリコーン含有アクリルモノマーからなる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】Daytrana（登録商標）と比較した、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーを含む組成物からのメチルフェニデートのインピトロの流束データ（流束、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ）を示すグラフである。

【図2】Daytrana（登録商標）と比較した、アクリル感圧性接着剤を含む組成物からのメチルフェニデートのインピトロの流束データ（流束、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ）を示すグラフである。

【図3】アクリル感圧性接着剤を含む組成物と比較した、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーを含む組成物からのアンフェタミンのインピトロの流束データ（流束、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ）を示すグラフである。

【図4】Exelon（登録商標）と比較した、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーを含む組成物からのリバステグミンのインピトロの流束データ（流束、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ）を示すグラフである。

【図5】本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーを含む組成物からのパロキセチンのインピトロの流束データ（流束、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{時間}$ ）を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0011】

例えば経皮薬物送達組成物において有用なシリコーン含有アクリルポリマーが本明細書に記載される。特定の実施形態において、このポリマーはアミン薬物と共に使用するのに適している。

【0012】

定義

本明細書において使用される技術用語及び科学用語は、別段の規定がない限り、本発明が属する技術分野の業者により一般的に理解される意味を有する。本明細書において、当業者に既知の様々な方法に言及している。言及されるそのような既知の方法を記載している出版物及び他の資料は、完全に記載されるかのごとく参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれている。本発明の実施において、当業者に既知の任意の適切な材料及び/又は方法を利用できる。しかし、特定の材料及び方法が記載されている。下記の説明及び実施例において言及される材料、試薬などは、特に断りのない限り商業的な供給源から入

手可能である。

【0013】

本明細書で使用する、単数形「a」、「an」、及び「the」は、単数のみを示すように明示されない限り、単数及び複数の両方を示す。

用語「約」及び範囲の使用は一般に、約という用語によって限定されるかどうかに関わらず、包含される数が本明細書に示される正確な数に限定されないことを意味し、本発明の範囲から逸脱せずに実質的に引用される範囲内である範囲を指すことを意図している。本明細書で使用される場合、「約」は当業者によって理解され、使用される文脈上である程度変動することになる。その用語が使用される文脈を前提として、当業者にとって明確ではない用語の使用がある場合、「約」は特定の用語のプラス又はマイナス10%までを意味することになる。

10

【0014】

本明細書で使用される「実質的に含まない」という表現は、記載される組成物（例えば、ポリマーマトリックスなど）が当の組成物の総質量を基準として約5質量%未満、約3質量%未満、又は約1質量%未満の除外される成分（複数可）を含むことを意味する。

本明細書で使用する「被験体」は、ヒトを含めた、薬物治療を必要とする任意の哺乳類を示す。例えば、被験体は、アミン薬物によって治療若しくは予防できる疾患を患っているか又はその疾患を発症する危険性がある場合がある、又は健康維持目的のアミン薬物を摂取している場合がある。

20

【0015】

本明細書で使用される場合、「局所的」及び「局所的に」という用語は哺乳類の皮膚又は粘膜の表面への投与を意味し、一方で「経皮的」及び「経皮的」という用語は皮膚又は粘膜（口腔、頬、鼻、直腸、及び膣の粘膜を含める）を通過して体循環へ入ることを含意している。したがって、本明細に記載される組成物はアミン薬物の経皮送達を実現するために被験体に局所的に投与することができる。

本明細書で使用される場合、「治療有効量」及び「治療レベル」という表現は、それぞれ、そのような治療を必要とする被験体において、投与される薬物の特定の薬理学的効果をもたらす、薬物投与量又は被験体中の血漿濃度を意味する。薬物の治療有効量又は治療レベルは、そのような投与量が当業者によって治療有効量と考えられるとしても、本明細書に記載の疾患/病気の治療において必ずしも有効とならないことが強調される。単に便宜上のために、例示的な投与量、薬物送達量、治療有効量、及び治療レベルは、成人のヒトの被験体に関して以下に示される。当業者は、特定の被験体及び/又は疾患/病気を治療するように、そのような量を必要に応じ標準的な慣例に従って調整することができる。

30

【0016】

本明細書で使用される場合、「活性表面積」は、経皮薬物送達システムの薬物含有ポリマーマトリックスの表面積を意味する。

本明細書に記載の組成物は「可撓性の、定形形態」である。本明細書で使用される場合、「可撓性の、定形形態」という表現は、それが接触する表面と適合することが可能で、局所投与を容易にするために接触を維持することが可能な、実質的な固形を意味する。そのようなシステムは一般に当技術分野において既知であり市販されており、経皮薬物送達パッチなどがある。組成物は、皮膚（又は上述の任意の他の表面）に投与すると活性剤（アミン薬物など）を放出する薬物含有ポリマーマトリックスを含む。いくつかの実施形態において、可撓性、定形形態の組成物は、薬物含有ポリマーマトリックス層の他に裏材層及び/又は剥離ライナー層を含んでいてもよい。

40

本明細書で使用される場合、「薬物含有ポリマーマトリックス」とは、アミン薬物などの1種又は複数の薬物、及び感圧性接着剤ポリマー又は生体付着性ポリマーなどのポリマーを含有するポリマー組成物を指す。ポリマーは、それ自体が接着性を有する場合、「接着剤」又は「生体接着剤」である。他のポリマーは、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤、皮膚透過促進剤、又は他の賦形剤を添加することによって、接着剤又は生体接着剤として機能することができる。したがって、いくつかの実施形態において、ポリマーは当技術分野に

50

において既知の粘着付与剤、可塑剤、架橋剤、又は他の添加剤を含んでいてもよい。

【0017】

本明細書で使用される場合、「感圧性接着剤」という用語は、非常にわずかな圧力をかけることによって大部分の基材に瞬時に接着し永久的に粘着性のままである、粘弾性材料を指す。上述のように、ポリマーは、それ自体が感圧性接着剤の特性を有する場合、感圧性接着剤ポリマーである。他のポリマーは、粘着付与剤、可塑剤、又は他の添加剤との混合によって、感圧性接着剤として機能することができる。感圧性接着剤という用語は、異なるポリマーの混合物も含む。

本明細書で使用される場合、「非反応性成分」という用語は、活性水素原子を有する官能基又はアミン薬物との化学反応若しくは相互作用に利用可能な水素原子を有する官能基、例えばカルボキシル、ヒドロキシル、アミン、チオール、シラノール、スルホキシル、又はエポキシ基などを含有しない成分を認定する。本明細書で使用される場合、非反応性成分としてはアミド基含有モノマー（例えば、アミド基を有する成分）を挙げることができる。

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは室温で感圧性接着剤であり、皮膚への良好な接着性、実質的に皮膚の外傷を伴わずにはがす又は取り除くことができること、経時での粘着性の保持などの、望ましい物理特性を示す。

【0018】

本明細書で使用される場合、「アミン薬物」という用語は、第一級、第二級、及び／又は第三級アミン基を含めたアミン基を含む、任意の生理活性剤を指す。アミン薬物の非限定的な例としては、アンフェタミン、メチルフェニデート、リバスティグミン、ロチゴチン、フェンタニル、パロキセチン、及びクロニジンが挙げられる。さらなる例は以下により詳細に記載される。

【0019】

シリコーン含有アクリルポリマー

アクリルモノマーをシリコーン含有アクリルモノマーと共重合させることにより製造することができるシリコーン含有アクリルポリマーが本明細書に記載される。特定の実施形態において、以下により詳細に記載されるように、モノマーはアミン薬物と反応性である官能基を含まない。すなわち、特定の実施形態において、以下により詳細に記載されるように、モノマーは非反応性モノマーである。さらなる特定の実施形態において、ポリマーは非反応性モノマーのみからなり、そのためポリマーは非反応性である。

本明細書で使用される場合、「非反応性モノマー」及び「非反応性ポリマー」は、アミン薬物のアミン基と反応性である官能基を含まない任意のモノマー又はポリマーを含む。

【0020】

本明細書で使用される場合、「官能基」は、アクリル系ポリマーを直接修飾する又はさらなる反応のための部位を提供する、アクリル系モノマー単位上に存在する反応性化学基である。本明細書で使用される場合、「官能基」は、アミン薬物のアミン基と反応性である化学基、及びアミン薬物のアミン基と反応性ではない化学基を含む。官能基の一般例としては、カルボキシル、エポキシ、ヒドロキシル、スルホキシル、及びアミノ基が挙げられる。典型的なカルボキシル官能性モノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、及びクロトン酸が挙げられる。典型的なヒドロキシル官能性モノマーとしては、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシメチルアクリレート、ヒドロキシメチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシプロピルメタクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート、ヒドロキシブチルメタクリレート、ヒドロキシアミルアクリレート、ヒドロキシアミルメタクリレート、ヒドロキシヘキシルアクリレート、ヒドロキシヘキシルメタクリレートが挙げられる。これらの官能基のうち、「非反応性」官能基はアミン薬物のアミン基と反応性ではない基である。したがって、例えば、ヒドロキシル基及びアミノ基は、アミン薬物に関しては「非反応性」官能基である。酢酸ビニルなどのビニルエステルは、第一級アミン薬物（例えば、ア

10

20

30

40

50

ンフェタミン)及び第二級アミン薬物(例えば、メチルフェニデート)と反応性である場合があるが、一般に第三級アミン薬物(例えば、リバスティグミン及びフェンタニル)とは反応性ではない(例えば、「非反応性」である)。したがって、いくつかの実施形態において、これらの官能基を有するポリマーは、配合される薬物に応じて、「非反応性」ポリマーとして組成物中に含まれることが可能である。上述のように、いくつかの実施形態において、アクリルポリマーは一般にアミン薬物と反応性であるカルボキシル、エポキシ、及びスルホキシル基などの反応性官能基を含まない。

【0021】

適切な非反応性アクリルモノマーの例としては、アルキルアクリレート及びアルキルメタクリレート、例えばメチルアクリレート、メチルメタクリレート、ブチルアクリレート、ブチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、ヘキシルメタクリレート、2-エチルブチルアクリレート、2-エチルブチルメタクリレート、イソオクチルアクリレート、イソオクチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、デシルアクリレート、デシルメタクリレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタクリレート、トリデシルアクリレート、及びトリデシルメタクリレートなど、アミド基含有モノマー、例えばオクチルアクリルアミドなどが挙げられる。上述のように、配合される薬物に応じて、さらなる適切な非反応性アクリルモノマーとしては、ヒドロキシル含有モノマー、例えばヒドロキシエチルアクリレートなど、並びにビニル基含有モノマー、例えば酢酸ビニル及びビニルピロリドンなどを挙げるができる。

【0022】

特定の実施形態において、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーは、メチルアクリレート、メチルメタクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ブチルアクリレート、アミド含有モノマー、及びビニル基含有モノマーを含むモノマーから製造される。さらなる特定の実施形態において、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーは、(1)メチルアクリレート又はメチルメタクリレートモノマー；(2)2-エチルヘキシルアクリレート又はブチルアクリレートモノマー、(3)アミド含有モノマー、及び(4)ビニル基含有モノマーから選択される最大で4種類のモノマーから製造される。したがって、例えば、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーは、以下のモノマー：(1)メチルアクリレート又はメチルメタクリレート；(2)2-エチルヘキシルアクリレート又はブチルアクリレート、(3)任意選択により、アミド含有モノマー、及び(4)任意選択により、ビニル基含有モノマーから製造されていてもよい。

【0023】

適切なシリコーン含有アクリルモノマーの例としては、シリコーン部位を有するアクリルモノマー、例えば様々な分子量のシロキシシラン及びポリジメチルシロキサンなど、例えば3-アクリロキシプロピルトリ(トリメチルシロキシ)シラン、3-メタクリロキシプロピルトリ(トリメチルシロキシ)シラン、モノビニル末端基とするポリジメチルシロキサン、(2-アクリロキシエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシエチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシエチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1-メチルエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1-メチルエチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1-メチルエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-1-メチルエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-1-メチルエチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-1-メチルエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシプロピル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシプロピル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシプロピル)-

トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシプロピル)-ジメチル-
 (トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシプロピル)-モノメチル-ビス
 (トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシプロピル)-トリス(トリメチ
 ルシロキシ)-シラン、(3-アクリロキシプロピル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)
 -シラン、(3-アクリロキシプロピル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)
 -シラン、(3-メタクリロキシプロピル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シ
 ラン、(3-メタクリロキシプロピル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シ
 ラン、(2-アクリロキシブチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2
 -アクリロキシブチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-ア
 クリロキシブチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシブ
 チル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシブチル)-
 モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシブチル)-トリ
 ス(トリメチルシロキシ)-シラン、(3-アクリロキシブチル)-ジメチル-(トリ
 メチルシロキシ)-シラン、(3-アクリロキシブチル)-モノメチル-ビス(トリメチ
 ルシロキシ)-シラン、(3-アクリロキシブチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-
 シラン、(3-メタクリロキシブチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、
 (3-メタクリロキシブチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(3
 -メタクリロキシブチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(4-アクリロ
 キシブチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(4-アクリロキシブチル)
 -モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(4-アクリロキシブチル)-
 トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(4-メタクリロキシブチル)-ジメチル-(
 トリメチルシロキシ)-シラン、(4-メタクリロキシブチル)-モノメチル-ビス(ト
 リメチルシロキシ)-シラン、(4-メタクリロキシブチル)-トリス(トリメチルシロ
 キシ)-シラン、(2-アクリロキシ-2-メチルプロピル)-ジメチル-(トリメチル
 シロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-2-メチルプロピル)-モノメチル-ビス(
 トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-2-メチルプロピル)-トリス(
 トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-2-メチルプロピル)-ジメチ
 ル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-2-メチルプロピル)-
 モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-2-メチル
 プロピル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1,2-ジ
 メチルエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1
 ,2-ジメチルエチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-ア
 クリロキシ-1,2-ジメチルエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2
 -メタクリロキシ-1,2-ジメチルエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シ
 ラン、(2-メタクリロキシ-1,2-ジメチルエチル)-モノメチル-ビス(トリメチ
 ルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-1,2-ジメチルエチル)-トリス(ト
 リメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1,1-ジメチルエチル)-ジメチ
 ル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1,1-ジメチルエチル)
 -モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-1,1-ジ
 メチルエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-1,
 1-ジメチルエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリ
 ロキシ-1,1-ジメチルエチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、
 (2-メタクリロキシ-1,1-ジメチルエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シ
 ラン、(2-アクリロキシ-2,2-ジメチルエチル)-ジメチル-(トリメチルシロキ
 シ)-シラン、(2-アクリロキシ-2,2-ジメチルエチル)-モノメチル-ビス(ト
 リメチルシロキシ)-シラン、(2-アクリロキシ-2,2-ジメチルエチル)-トリス
 (トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-2,2-ジメチルエチル)-
 ジメチル-(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-2,2-ジメチル
 エチル)-モノメチル-ビス(トリメチルシロキシ)-シラン、(2-メタクリロキシ-
 2,2-ジメチルエチル)-トリス(トリメチルシロキシ)-シラン、(3-アクリロキ

10

20

30

40

50

シ - 1 - メチルプロピル) - ジメチル - (トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - アクリロキシ - 1 - メチルプロピル) - モノメチル - ビス(トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - アクリロキシ - 1 - メチルプロピル) - トリス(トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - メタクリロキシ - 1 - メチルプロピル) - ジメチル - (トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - メタクリロキシ - 1 - メチルプロピル) - モノメチル - ビス(トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - メタクリロキシ - 1 - メチルプロピル) - トリス(トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - アクリロキシ - 2 - メチルプロピル) - ジメチル - (トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - アクリロキシ - 2 - メチルプロピル) - モノメチル - ビス(トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - アクリロキシ - 2 - メチルプロピル) - トリス(トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - メタクリロキシ - 2 - メチルプロピル) - ジメチル - (トリメチルシロキシ) - シラン、(3 - メタクリロキシ - 2 - メチルプロピル) - モノメチル - ビス(トリメチルシロキシ) - シラン、及び(3 - メタクリロキシ - 2 - メチルプロピル) - トリス(トリメチルシロキシ) - シラン、などが挙げられる。

【0024】

特定の実施形態において、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーは、3 - トリス(トリメチルシリルオキシ)シリル)プロピルメタクリレート(T R I S)、モノビニル末端基とするポリジメチルシロキサン(P D M S)、又はそれらの組み合わせを含む。

ポリマーの接着性はモノマー及びモノマー比を選択及び制御することにより選択及び調整できる。一般に、ポリマーは任意の相対量のアクリルモノマー及びシリコーン含有アクリルモノマーから成っていてもよい。いくつかの実施形態において、ポリマーはポリマーの全乾燥質量を基準として1 ~ 99質量%のアクリルモノマー及び99 ~ 1質量%のシリコーン含有アクリルモノマーからなる。特定の実施形態において、ポリマーはポリマーの全乾燥質量を基準として50質量%までのアクリルモノマー及び少なくとも50質量%のシリコーン含有アクリルモノマーからなる。他の特定の実施形態において、ポリマーはポリマーの全乾燥質量を基準として少なくとも50質量%のアクリルモノマー及び50質量%までのシリコーン含有アクリルモノマーからなる。

【0025】

ポリマーマトリックス(薬物含有層)

本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーは、例えば、経皮薬物送達組成物のポリマーマトリックスのポリマー成分として有用である。

【0026】

いくつかの実施形態において、経皮薬物送達組成物は単体システムであり、シリコーン含有アクリルポリマー(複数可)及び活性剤(複数可)を含むポリマーマトリックスがシステムの唯一のポリマー層である(システムは裏材及び剥離ライナーをさらに含んでもよい)。他の実施形態において、経皮薬物送達組成物は多層システムであり、シリコーン含有アクリルポリマー(複数可)が薬物含有層及び非薬物含有層のうち1つ又は複数に存在する。

【0027】

これらの実施形態によれば、薬物含有層はシリコーン含有アクリルポリマー(複数可)及び活性剤(複数可)から成っていてもよく、例えば、薬物含有層はシリコーン含有アクリルポリマー(複数可)及び活性剤(複数可)のみを用いて配合される。あるいは、薬物含有層は他の成分を含んでもよい。いくつかの実施形態において、薬物含有層は、組成物の物理特性又は薬物動態学的特性、例えば薬物溶解性、薬物流束、接着性、耐結晶形成性、耐コールドフロー(c o l d f l o w)性などを改善するのに効果的であるものなどの、他のポリマー(複数可)を含む。他のポリマー(複数可)は、アクリルポリマー、シリコーンポリマー、ゴム系ポリマー、例えば1種又は複数のゴム系感圧性接着剤など、例えば天然又は合成ポリイソブレン、ポリブチレン、ポリイソブチレン、スチレンブタジエンポリマー、スチレンイソブレンスチレンブロックコポリマー(K r a t o n (登録商標) D 1 1 1 1 K Tなど)など、炭化水素ポリマー、例えばブチルゴムなど、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン含有ポリマー、例えばポリアクリルニトリル、ポリテトラフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、及びポリクロロジエンなど、並びにそれらの他のコポリマーから選択されてもよい。加えて又はあるいは、上記のように、ポリマーマトリックスはエチルセルロースなどの非接着剤ポリマーを含んでいてもよい。

【0028】

いくつかの実施形態において、薬物含有層は、典型的には経皮薬物送達組成物において使用される他の成分を含めた、1種又は複数の他の成分、例えば抗酸化剤、皮膚透過促進剤、粘着付与剤、可塑剤、架橋剤、又は当技術分野において既知の他の賦形剤などを含む。いくつかの実施形態において、上記のように、任意のそのような成分は非反応性である。

本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーがアミン薬物を配合するのに使用される場合、アクリルポリマーに基づく対応する組成物中に同量の同じ薬物を配合するのと比較して、より高い薬物流束を得ることができる。さらに、シリコーン含有アクリルポリマーを使用して製造される組成物は、良好な安定性及び経時での十分な（例えば、安定な）剥離ライナーの剥離力を示す。

【0029】

抗酸化剤

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは抗酸化剤を含む。いくつかの実施形態において、抗酸化剤はブチルヒドロキシトルエン（BHT）及び/又はブチルヒドロキシアニソール（BHA）である。他の実施形態において、抗酸化剤は、さらに又は代わりに、第三級ブチルヒドロキノン（TBHQ）、アルファトコフェロール、アスコルビン酸、アスコルビルパルミテート、没食子酸プロピル、フマル酸、リンゴ酸、アスコルビン酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウムなどである。いくつかの実施形態において、抗酸化剤は上記のように非反応性成分である。特定の実施形態において、抗酸化剤（又はそれらの組み合わせ）はポリマーマトリックスの乾燥質量を基準として全量で、約1～約1.0質量%を含めた約0～約1.0質量%で、例えば約0.1質量%、約0.25質量%、及び約0.5質量%などで使用される。

【0030】

透過促進剤

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは1種又は複数の透過促進剤（複数可）を含む。「透過促進剤」は皮膚を通した薬物の送達を促進することが知られている薬剤である。これらの薬剤は促進剤、補助剤、及び収着促進剤とも呼ばれており、集合的に本明細書において「促進剤」と呼ばれる。この薬剤のクラスは、例えば、角質層が水分を保持する能力を変化させる、皮膚を軟化させる、皮膚の透過性を改善する、浸透助剤若しくは毛包開口剤として作用する、又は境界層を含めた皮膚の状態を変化させることにより、経皮的吸収を改善する機能を有する薬剤を含めた、作用の多様なメカニズムを有する薬剤を含む。いくつかの実施形態において、透過促進剤は上記のような非反応性成分である。

【0031】

例示的な透過促進剤としては、限定はされないが、多価アルコール、例えばジプロピレングリコール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコールなど；油、例えばオリーブ油、スクアレン、及びラノリンなど；脂肪エーテル、例えばセチルエーテル及びオレイルエーテルなど；脂肪酸エステル、例えばミリスチン酸イソプロピルなど；尿素及び尿素誘導体、例えばケラチンが水分を保持する能力に影響を与えるアラントインなど；極性溶媒、例えばケラチン透過性に影響を与える、ジメチルデシルスルホキシド、メチルオクチルフスホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチルアセトニド、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、及びジメチルホルムアミドなど；ケラチンを軟化させるサリチル酸；浸透助剤であるアミノ酸；毛包開口剤であるニコチン酸ベンジル；並びに皮膚及び投与される薬物の表面状態を変化させる、ラウリル硫酸塩などの高分子量脂肪族界面活性剤が挙げられる。他の薬剤としては、

オレイン酸及びリノール酸、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシトルエン、トコフェロール、トコフェリルアセテート、トコフェリルリノレート、プロピルオレエート、及びイソプロピルパルミテートが挙げられる。

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは透過促進剤を含まない。

存在する場合、透過促進剤は典型的にはポリマーマトリックスの乾燥質量の、30質量%までを含め約30質量%まで、20質量%を含め約20質量%まで、又は約10質量%まで、10質量%まで、又は5質量%までを含め5質量%までの量で使用され、ポリマーマトリックスの乾燥質量を基準とする。

【0032】

粘着付与剤

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは1種又は複数の粘着付与剤、例えば脂肪族炭化水素、混合の脂肪族及び芳香族炭化水素、芳香族炭化水素、置換芳香族炭化水素、水素化エステル、ポリテルペン、シリコーン流体、鉱油、並びに水素化ウッドロジンなどを含む。いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスはロジンエステル、脂肪族炭化水素樹脂、芳香族炭化水素樹脂、テルペン樹脂、ポリブテン、及び水素化ポリブテンから選択される1種又は複数の粘着付与剤を含む。

【0033】

他の賦形剤

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは1種又は複数の増粘剤、フィラー、及び/又は経皮薬物送達システムに使用するための既知の他の添加剤若しくは成分を含む。

例えば、いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは可溶性及び不溶性ポリビニルピロリドン(PVP)、エチレン酢酸ビニルコポリマー、セルロース誘導体、及び二酸化ケイ素(SiO_2)、及び他の成分のうち1種又は複数を含む。

いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスは、他の成分を「つなぐ」、レシチンなどの1種又は複数のバインダー；組成物又はコーティングの均一なコンシステンシー又は連続相を向上させるなどのための、ヒュームドシリカ、試薬グレードの砂、沈降シリカ、アモルファスシリカ、コロイド状二酸化ケイ素、溶融シリカ、シリカゲル、石英、並びにSyloid(登録商標)、Cabosil(登録商標)、Aerোসil(登録商標)、及びWhitelite(登録商標)として市販されている粒子状シリカ質材料などの、ケイ素を含有する1種又は複数のレオロジー剤(増粘剤)を含む。

他の添加剤及び賦形剤としては、希釈剤、安定化剤、フィラー、粘土、緩衝剤、殺生物剤、保湿剤、抗刺激剤、保存料、可塑化剤、架橋剤、香味剤、着色剤、顔料などが挙げられる。

【0034】

これらの物質は所望の特性を組成物に与えるのに十分な任意の量で存在していてもよく、典型的にはポリマーマトリックスの乾燥質量を基準として、約0.1質量%~約30質量%を含めた、合計で50質量%までの量で使用される。上記のように、いくつかの実施形態において、任意のそのような成分は非反応性成分である。

いくつかの実施形態において、経皮薬物送達組成物の薬物含有ポリマーマトリックス層は、薬物含有ポリマーマトリックス層の乾燥質量を基準として、以下の成分：2質量%~30質量%の薬物を含め、1質量%~50質量%の薬物；70質量%~90質量%のシリコーン含有アクリルコポリマーを含め、50質量%~90質量%のシリコーン含有アクリルコポリマー(複数可)；0質量%~50質量%の他の任意選択の成分、例えば、非反応性アクリル感圧性接着剤、粘着付与剤、抗酸化剤、吸収促進剤などを含む。

【0035】

活性剤

上記のように、本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーは、例えば、経皮薬物送達組成物のポリマーマトリックスのポリマー成分として有用である。一般に、ポリマーは任意の活性剤の経皮送達のための組成物において有用である。特定の実施形態におい

10

20

30

40

50

て、ポリマーはアミン薬物の経皮送達のための組成物において使用される。ポリマーがアミン薬物を配合するのに使用される場合、上記のような非反応性モノマー、非反応性ポリマー、及び他の非反応性成分を使用することが特に有利である場合がある。

【0036】

上記のように、「アミン薬物」という用語は、第一級、第二級、及び／又は第三級アミン基を含めたアミン基を含む任意の生理活性剤を指す。アミン薬物の非限定的な例としては、アンフェタミン、メチルフェニデート、リバスティグミン、ロチゴチン、フェンタニル、パロキセチン、及びクロニジンが挙げられる。

アンフェタミン（アルファメチルフェネチルアミン）はキラル薬物である。市販の経口アンフェタミン製品である *Adderall*（登録商標）は、アンフェタミンスルフェート、アンフェタミンサッカレート、及びアンフェタミンアスパルテート水和物を含めた数種類の異なるアンフェタミン塩を、3：1のd-アンフェタミン対l-アンフェタミンの全体比で含む。アンフェタミンは、例えば、中枢神経系の刺激を得るため、注意欠陥障害（ADD）及び／又は注意欠陥／多動性障害（ADHD）の治療のため、及び／又はナルコレプシーの治療のために使用してもよい。

【0037】

メチルフェニデート（ α -フェニル-2-ピペリジン酢酸メチルエステル）はキラル薬物である。市販のメチルフェニデート製品（経口製品の *Ritalin*（登録商標）錠剤及び経皮製品の *Daytrana*（登録商標）パッチなど）はd-及びl-threo-メチルフェニデートの50：50（ラセミ）混合物を含むが、d-threo-メチルフェニデート異性体はより高い薬理学的活性を有すると考えられている。本明細書に記載の組成物はメチルフェニデートの任意の異性体を用いて配合されてもよいが、d-及びl-threo-メチルフェニデートのラセミ混合物を含む、又はd-threo-メチルフェニデート異性体を主に含む組成物が最も商業的に適切である可能性がある。

【0038】

特にメチルフェニデート塩基を含めたメチルフェニデートは、第二級アミン部位及びメチルエステル部位を有し、ポリマー、促進剤、賦形剤、及び典型的に経皮組成物において使用される場合がある他の成分に存在する場合がある、反応性官能基の存在下で、例えば活性水素原子又はメチルフェニデートとの化学反応若しくは相互作用に利用可能な水素原子を有する官能基など、例えばカルボキシル、ヒドロキシル、アミン、チオール、シラノール、又はエポキシ基などの存在下で、不安定であり分解が起こる。メチルフェニデートの主な分解物としては、リタリン酸及びエリトール（erythol）異性体が挙げられ、その濃度は官能基の量（質量による）が増加すると共に著しく増加する。そのような分解は保存後の組成物中に存在する活性種の量を大幅に減少させることがあり、そのため薬物送達に利用可能な活性メチルフェニデートの量を減少させる。したがって、いくつかの実施形態において、本明細書に記載のメチルフェニデート組成物はそのような官能基を有する成分を使用せずに配合される。すなわち、いくつかの実施形態において、本明細書に記載の組成物は上記で定義され以下でより詳細に記載されるような非反応性成分のみを使用して配合される。

【0039】

(S)-3-[1-(ジメチルアミノ)エチル]フェニルN-エチル-N-メチルカルバメートであるリバスティグミンは第三級アミン薬物である。これは、軽度から中等度のアルツハイマー型認知症及びパーキンソン病に起因する認知症の治療のために承認された副交感神経興奮薬又はコリン作動薬である。薬物は経口投与又は経皮投与できる。市販の経皮リバスティグミン製品（*Exelon*（登録商標））は毎日の使用のために設計され、4つの層：裏材層、ポリマー-薬物マトリックス層、及び接着剤層、及び剥離ライナーを含む。*Exelon*（登録商標）パッチは、9mgのリバスティグミンを含み約4.6mgのリバスティグミンを24時間で送達させる5cm²パッチ、及び18mgのリバスティグミンを含み約9.5mgのリバスティグミンを24時間で送達させる10cm²パッチの2つのサイズで入手可能である。（9.5mg/24時間の用量を提供する10c

m²パッチが推奨される有効量である。)

【0040】

(S) - 6 - [プロピル(2 - チオフェン - 2 - イルエチル)アミノ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オールであるロチゴチンは、パーキンソン病(PD)及び不穏下肢症候群(RLS)を治療するのに使用される第三級アミン薬物である。現在の1日用パッチ製品は、パーキンソン病又は不穏下肢症候群の治療において1、2、3、4、6、及び8mg/日のロチゴチンを送達させる。

N - (1 - (2 - フェニルエチル) - 4 - ピペリジニル) - N - フェニルプロパンアミドであるフェンタニルは、疼痛を治療するのに使用される第三級アミン薬物である。現在の3日用パッチ製品は、疼痛管理において12.5、25、50、75、及び100µg/時間のフェンタニルを送達させる。

(3S, 4R) - 3 - [(2H - 1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イルオキシ)メチル] - 4 - (4 - フルオロフェニル)ピペリジンであるパロキセチンは、第二級アミン部位を有し、大鬱病、強迫性障害、パニック障害、社会不安、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害、及び閉経に付随する欠陥運動症状(例えば顔面紅潮及び寝汗)を治療するのに使用される。

【0041】

N - (2, 6 - ジクロロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - イミダゾール - 2 - アミンであるクロニジンは、高血圧、注意欠陥/多動性障害、不安障害、離脱症状(アルコール、オピオイド、又は喫煙のいずれかからの)、偏頭痛、閉経期の顔面紅潮、下痢、及び特定の疼痛状態を治療するのに使用される。市販の経皮クロニジン製品、例えばCatapres-TTS(登録商標)は、およそ一定の速度で7日間のクロニジンの連続的な全身送達を実現するように設計されている。Catapres-TTS(登録商標)は、2.5mgのクロニジンを含み1日当たり約0.1mgのクロニジンを送達させる3.5cm²パッチ、5mgのクロニジンを含み1日当たり約0.2mgのクロニジンを送達させる7.0cm²パッチ、及び7.5mgのクロニジンを含み1日当たり約0.3mgのクロニジンを送達させる10.5cm²パッチの3つのサイズで入手可能である。

【0042】

他の第三級アミン薬物としては、アミオダロン、アミトリプチリン、アトロピン、ベンズトロピン、ピペリデン、ボルナブリン、プピバカイン、クロルフェニラミン、シンナリジン、クロミブラミン、シクロペントレート、ダリフェナシン、デキセチミド、ジサイクロミン、ジルチアゼム、ジフェンヒドラミン、ドキセピン、エトプロバジン、フラボキサート、ホマトロピン、イミブラミン、ロキサピン、マザチコール、メチキセン、オキシブチン、オキシフェンサイクリミン、フェングルタリミド、フィゾスチグミン、ピペリドレート、ピレンゼピン、プロシクリジン、プロフェナミン、プロピベリン、スコボラミン、テレンゼピン、テオフィリン、トルテロジン、トリミブラミン、トリヘキシフェニジル、トロパテピン、及びトロピカミドが挙げられる。

ポリマーマトリックス中に取り込まれる薬物の量は、特定の薬物、所望の治療効果、及びシステムが治療を提供する時間の長さに応じて変化する。したがって、一実施形態において、組成物は、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、又はそれを超える期間を含めた、例えば12時間、24時間、1日~3日、7日、又はそれを超える期間などの、意図する投与期間にわたって、治療有効量の薬物を送達させるのに十分な薬物の量を含む。

【0043】

裏材

本明細書に記載の組成物のいずれかは、ポリマーマトリックスの1つの面に隣接した薬物不透過性の裏材又はフィルムを含んでいてもよい。(薬物に対して「不透過性」とは、裏材層を通過した相当量の薬物の損失が見られないことを意味する。)存在する場合、裏材はポリマーマトリックスを環境から保護し、使用中の薬物の損失及び/又は環境への他の成分の放出を防ぐ。裏材としての使用に適した材料は当技術分野において良く知られて

おり、ポリエステル、ポリエチレン、酢酸ビニル樹脂、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、ポリ塩化ビニル、ポリウレタンなどのフィルム、金属箔、不織布、布、及び市販の積層体を含んでいてもよい。典型的な裏材材料は2～1000マイクロメートルの範囲内の厚さを有する。適切な裏材としては、市販の裏材フィルム、例えば低い水蒸気透過率及び高い酸素透過率を特徴とする3M CoTran（商標）裏材などの通気性裏材、3M Scotchpak（登録商標）裏材（3M、St. Paul、MN）及びDow（登録商標）裏材（Dow Chemical Company、Midland、MI）などの非通気性の積層裏材などが挙げられる。

【0044】

剥離ライナー

本明細書に記載の組成物のいずれかは、典型的には裏材層と比較してシステムの反対面に隣接して位置している剥離ライナーを含んでいてもよい。存在する場合、剥離ライナーは、局所投与前にポリマーマトリックス層を露出させるために使用前にシステムから取り外される。剥離ライナーとしての使用に適している材料は当技術分野において良く知られ市販されており、シリコーン被覆ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、及びLoparex LLC（Cary、NC）より供給されるPRIME LINER（商標）ブランドのもとで販売されるポリスチレン剥離ライナー、3M（St. Paul、MN）より供給される3M Scotchpak（商標）フルオロポリマー被覆ポリエステル剥離ライナー、例えばScotchpak（商標）1020、1022、9741、9742、9744、9748、及び9755（フルオロポリマー被覆ポリエステルフィルム）など、並びに市販製品であるDow Corning Corporation指定のBio-Release（登録商標）ライナー及びSyl-off（登録商標）7610（共にシリコーン系）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリマーマトリックスが本明細書に記載のシリコーン含有アクリルポリマーを含む場合、非シリコーン含有面の接着剤はポリマーマトリックスとシリコーン被覆剥離ライナーとの間に設けられる。

【0045】

包装

経皮薬物送達システムは包装されてもよく、又は一般の経皮薬物送達システム若しくは配合される特定の第三級アミン薬物（例えば、リバステグミン、フェンタニル、又はロチゴチン）のための経皮薬物送達システムに関する先行技術において使用されるパウチストック（pouch stock）材料などの包材中で提供されてもよい。例えば、DuPont's Surllyn（登録商標）又はGraphic Packaging's Barex（登録商標）包装フィルムをパウチストック材料として使用できる。

【0046】

製造方法

ここに記載される組成物は、揮発性有機溶媒などの適切な溶媒の存在下でポリマー（複数可）及び任意の他の成分を適切な量の活性剤（薬物）とブレンドする（混合する）、ブレンドを剥離ライナー上に流延させる、続いて揮発性溶媒（複数可）を適切な乾燥条件下で蒸発させる、剥離ライナー上の乾燥させた薬物入り接着剤層を裏材フィルム上に積層させるなどの、当技術分野において既知の方法により調製できる。

【0047】

可撓性、定形形態の本明細書に記載の組成物の単位最終製品を調製するための例示的な一般的方法は、以下の通りである：

- 1．適切な量の1種又は複数のポリマー、溶媒（複数可）、及び/又は共溶媒（複数可）、及び任意選択の他の成分（複数可）を合わせ、容器中で共に完全に混合する。
- 2．薬物を混合物に加え、薬物が混合物中に均一に混合されるまで撹拌を行う。
- 3．組成物を被覆工程へ移し、ここで組成物を制御された特定の厚さで剥離ライナー上に被覆する。すべての揮発性処理溶媒を追い出すために、被覆された組成物を次いでオープンに通す。
- 4．剥離ライナー上に被覆された組成物を、次いで裏材層と接触させ、ロール状に巻き

取る。

5. 適切なサイズ及び形状の送達システムをロール材料から打ち抜き、次いで袋に入れる。

工程の順番、成分の量、攪拌又は混合の量及び時間は重要なプロセス変数である可能性があり、これらは特定のポリマー、活性剤、溶媒、及び/又は共溶媒、並びに組成物中に使用される任意選択の成分に応じて決まることになるが、これらの要素は当業者が調整できる。各工程が行われる順番は、本発明を損なうことなく必要に応じて変更できる。

本明細書に記載の組成物の実施形態のいずれかによれば、最終製品のサイズはいくつかの実施形態において、約 15 cm^2 ~ 約 30 cm^2 を含め、 12.5 cm^2 、 14.5 cm^2 、 15 cm^2 、 18.75 cm^2 、 22.5 cm^2 、 25 cm^2 、 30 cm^2 、 37.5 cm^2 、及び 45 cm^2 を含めた、約 2 cm^2 ~ 約 60 cm^2 の範囲内である。

【0048】

使用方法

本明細書に記載の組成物は、上記のように、活性剤が有用であることが知られている疾患を治療するための治療方法を含めた、アミン薬物などの活性剤の経皮送達のための方法において有用である。そのような実施形態において、本明細書に記載の治療有効量の活性剤を含む組成物が、それを必要とする被験体に局所的に投与される。

いくつかの実施形態において、組成物は、少なくとも約 8 時間 ~ 少なくとも約 12 時間、又はそれを超える時間を含め、約 24 時間までを含め、約 24 時間を含めた、少なくとも約 8 時間の時間にわたって、活性剤の経皮送達を実現する。いくつかの実施形態において、組成物は毎日の使用のために配合される。

【0049】

他の実施形態において、組成物は、少なくとも約 1 日、少なくとも約 2 日、少なくとも約 3 日、少なくとも約 7 日、又はそれを超える時間にわたって、活性剤の経皮送達を実現する。いくつかの実施形態において、組成物は週に 1 回又は 2 回の使用のために配合される。

本明細書に記載の組成物は、治療効果を得るのに十分である活性剤の経皮流束を実現する。本明細書で使用される場合、「流束」(「透過速度」とも呼ばれる)は皮膚又は粘膜の組織を通した薬物の吸収と定義され、フィックの拡散の第一法則：

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

により説明され、式中 J は μg 又は $\text{mg} / \text{cm}^2 / \text{hr}$ による流束であり、 D は cm^2 / hr による皮膚又は粘膜を通した薬物の拡散係数であり、 dC/dx は皮膚又は粘膜を横切る薬物の濃度勾配である。

他の実施形態によれば、活性剤の経皮送達において使用するため、それを必要とする被験体の皮膚又は粘膜への局所投与により使用するためなどの、本明細書に記載の組成物が提供される。

【0050】

以下の具体例は、本明細書に記載の組成物を例示するものとして含まれる。これらの実施例は決して本発明の範囲を限定することを意図していない。本発明の他の態様は、本発明が属する技術分野の業者にとって明らかとなる。

【0051】

(例 1)

シリコーン含有アクリルコポリマーは、当技術分野において既知の方法を使用して共重合により合成される。例えば、酢酸エチルなどの適切な溶媒中で 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) などの適切な開始剤により適切な温度において、アクリルモノマーをシリコーン含有アクリルモノマーと共重合させる。

シリコーン含有アクリルコポリマー A は以下のように調製される：9.7 g のメチルアクリレート (MA)、20.9 g の 2-エチルヘキシルアクリレート (2-EHA)、95.1 g の 3-(トリス(トリメチルシリルオキシ)シリル)プロピルメタクリレート (TRIS)、0.074 g の AIBN、及び 125.5 g の酢酸エチル(溶媒)を含有す

10

20

30

40

50

る最初の装入物を、温度計、コンデンサー、ステンレス鋼攪拌機、水浴、及び滴下漏斗が備えられた 2 L 丸底フラスコ中で混合する。攪拌下で、最初の装入物を 80℃まで加熱し、15 分間環流させる。次いで 29.0 g の MA、62.5 g の 2-EHA、285.3 g の TRIS、0.22 g の AIBN、及び 377.0 g の酢酸エチルの混合物を 2 時間にわたって均一に加える。加えた後、フラスコを 80℃で維持して一晚環流させる。次いでポリマー A を含有する生成溶液を冷却し容器へ注ぐ。ポリマー A 溶液の固体含量は 55.8% で試験された (w/w)。

【0052】

シリコン含有ポリマー B、C、D、及び E を製造するために同様のプロセスに従った。これらのポリマーの特性を以下の表にまとめる。ポリマーの分子量をゲル浸透クロマトグラフィー (GPC) 法により測定した。標準的な試験手順に従って接着剤の特性を試験した。

【0053】

【表 1】

	成分 (質量比)	平均分子量	プローブ タック (Probe Ta ck)(g/0.5c m ²)	剥離ライ ナーの剥 離 (g/0.5")	ステンレ ス鋼の剥 離 (g/0.5")	せん断 (分、0.75" 幅、250g)
A	MA/EHA/TRIS (7.7/16.5/75.8)	184,926	1072	11.2	1603.7	3.7
B	MA/EHA/PDMS (33.3/33.3/33.3)	460,256	14.5	0.5	86.6	78.8
C	MA/EHA/TRIS (20/5/75)	324,339	460.7	4.3	455.3	246.0
D	MA/EHA/TRIS/PDM S (40/10/30/20)	629,506	317.6	4.0	393.7	1414
E	MMA/EHA/ TRIS (12.5/7.5/80)	175,287	255	15.3	333.4	201.3

PDMS:モノビニル末端基とするポリジメチルシロキサン

MMA:メチルメタクリレート

【0054】

モノマー成分及びポリマー特性の比較から分かるように、モノマー及びモノマー比を選択することによって、ポリマーの特性を選択、調整、及び制御できる。さらに、上記のように、アクリルポリマーよりもシリコンポリマー中で溶解性が低い薬物 (例えば大部分の薬物) に関して、ポリマー中のシリコン含有モノマー (複数可) の相対量を増加させると薬物の溶解性を低下させることが予想され、薬物の所定の濃度における薬物流束が増加することにつながる。

【0055】

(例 2)

メチルフェニデートをシリコン含有アクリルポリマー B (上記) 中に配合して、20% のメチルフェニデート及び 80% のポリマー B を含む組成物を調製した。ヒトの死体皮膚を通した 24 時間にわたる薬物流束をインビトロで評価した。市販の Daytrana (登録商標) 製品 (20% のメチルフェニデート、80% のアクリル感圧性接着剤ポリマー及びシリコン感圧性接着剤ポリマーのブレンド) のポリマーマトリックスにより得られる結果と比較した結果を図 1 に示し、以下にまとめる。

【表 2】

ロット番号	配合(SP 9732裏材)	94時間の流束 (mcg/cm ² /h)	流束比
65654	Daytrana	9.10	1.0
RN070-132-4L	20%MPH+80%コポリマーB	10.48	1.15

【0056】

結果は、ポリマーBに基づく組成物がDaytrana（登録商標）の薬物流束に匹敵する薬物流束を実現したことを示す。

比較のため、80%のアクリル感圧性接着剤（Gelva（登録商標）3087）中の20%メチルフェニデートを使用して調製された組成物から、及びDaytrana（登録商標）からのインピトロの流束を図2にプロットし、以下にまとめる。

【表 3】

ロット番号	配合(SP 9732裏材)	94時間の流束 (mcg/cm ² /h)	流束比
40794	Daytrana	31.7	1.0
RN007-141-2L	20%MPH+80%Gelva 3087	17.6	0.56

結果は、アクリル感圧性接着剤がDaytrana（登録商標）製品のポリマーマトリックスよりも著しく低い流束を実現することを示す。

【0057】

（例 3）

上記のメチルフェニデート / ポリマーBの組成物を裏材及び剥離ライナーに塗布し、剥離ライナーからの剥離力を4か月にわたって評価した。市販のDaytrana（登録商標）製品により得られる結果と比較した結果を以下に示す。

【表 4】

ロット番号	配合(w/w)	剥離ライナーからの剥離(g/0.5"、n=3)			
		1M	2M	3M	4M
RN056-32-4L	製造直後のDaytrana	9.2	22.4	39.9	80.6
RN070-132-4L	20%MPH+80%コポリマーB	23.3	25.0	22.4	18.7

結果は、ポリマーB組成物の剥離力が安定で低いままであり一方でDaytrana（登録商標）製品の剥離力は時間と共に増加したことを示す。

【0058】

（例 4）

アンフェタミンをシリコーン含有アクリルポリマーB（上記）中に配合して、15%のアンフェタミン及び85%のポリマーBを含む組成物を調製した。ヒトの死体皮膚を通した24時間にわたる薬物流束をインピトロで評価した。シリコーン部位を含まないアクリル感圧性接着剤ポリマー中の15%アンフェタミンを使用して調製されたポリマーマトリックス組成物からの流束と比較した結果を図3に示す。

上記のアンフェタミン / ポリマーBの組成物を裏材及び剥離ライナーに塗布し、剥離ライナーからの剥離力を4か月にわたって評価した。アクリル感圧性接着剤ポリマーマトリックスにより得られる結果と比較した結果を以下に示す。

【表 5】

ロット番号	配合(w/w)	剥離ライナーからの剥離(g/0.5"、n=3)			
		1M	2M	3M	4M
RN049-64-4L	15%アンフェタミン+42.5% Gelva 3087+42.5% BioPSA 4102	13.9	62.1	51.8	91.5
RN076-39-3L	15%アンフェタミン+85.0%コポリマーB		14.8	7.6	4.4

【 0 0 5 9 】

10

(例 5)

リバスティグミンをシリコーン含有アクリルポリマー B (上記) 中に配合して、20%のリバスティグミン及び80%のポリマー B を含む組成物を調製した。ヒトの死体皮膚を通した24時間にわたる薬物流束をインビトロで評価した。20%のリバスティグミンを含む市販の Exelon (登録商標) 製品からの流束と比較した結果を図4に示す。結果は、ポリマー B 組成物からの流束が市販の Exelon (登録商標) 製品からの流束よりも著しく高かったことを示す。

【表 6】

ロット番号	配合(SP 9732裏材)	24時間流束 (mcg/cm ² /h)	流束比
Exelon	Exelon	19.11	1.0
RN083-44-3L	20%リバスティグミン+80%コポリマーB	33.25	1.74

20

【 0 0 6 0 】

上記のリバスティグミン / ポリマー B の組成物を裏材及び剥離ライナーに塗布し、剥離ライナーからの剥離力を4か月にわたって評価した。

【表 7】

30

ロット番号	配合(w/w)	剥離ライナーからの剥離(g/0.5"、n=3)			
		1M	2M	3M	4M
RN083-44-3L	20%リバスティグミン+80.0%コポリマーB	8.8	21.8	31.9	20.8

結果は、周囲条件で4か月の保存後にポリマー B 組成物の剥離ライナーからの剥離力が安定で低いままであったことを示す。

【 0 0 6 1 】

40

(例 6)

パロキセチンをシリコーン含有アクリルポリマー E (上記) 中に配合して、2.5%のパロキセチン及び97.5%のポリマー E を含む組成物並びに5%のパロキセチン及び95%のポリマー E を含む組成物を調製した。ヒトの死体皮膚を通した72時間にわたる薬物流束をインビトロで評価した。結果を図5に示す。結果は、ポリマー E 組成物からの流束が薬物負荷濃度と直接相関していたことを示す。

【 0 0 6 2 】

上記のパロキセチン / ポリマー E の組成物を裏材及び剥離ライナーに塗布し、剥離ライナーからの剥離力を周囲温度で4か月にわたって評価した。結果を以下に示す。

【表 8】

ロット番号	配合(w/w)	剥離ライナーからの剥離(g/0.5"、n=3)		
		0	2M	4M
RN100-122-1L	2.5%パロキセチン+97.5%コポリマーE	37.5	29.3	21.7
RN100-122-2L	5%パロキセチン+95%コポリマーE	42.4	19.2	17.0

結果は、周囲条件で4か月の保存後にポリマーEの組成物の剥離ライナーからの剥離力が低いままであったことを示す。 10

【0063】

(例7)

クロニジンをシリコン含有アクリルポリマーB、C、又はD(上記)中に配合して、2%のクロニジン及び98%のポリマーB、C、又はDを含む組成物を調製した。組成物を裏材及び剥離ライナーに塗布し、剥離ライナーからの剥離力を周囲温度で4か月にわたって評価した。

【表 9】

ロット番号	配合(w/w)	剥離ライナーからの剥離(g/0.5"、n=3)			
		1M	2M	3M	4M
RN090-90-1L	2%クロニジン+98.0%コポリマーB	10.4	14.6	12.4	13.6
RN090-90-2L	2%クロニジン+98.0%コポリマーC	10.8	14.3	14.4	16.6
RN090-90-3L	クロニジン+98.0%コポリマーD	10.9	14.3	17.1	22.5

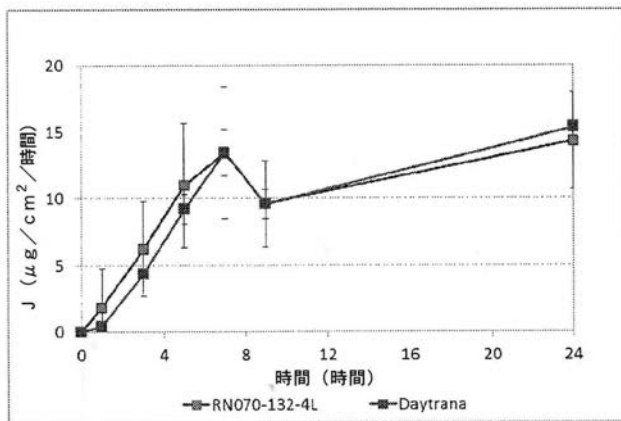
20

【0064】

結果は、周囲条件で4か月の保存後にシリコン含有アクリルポリマーの組成物の剥離ライナーからの剥離力が安定で低いままであったことを示す。 30

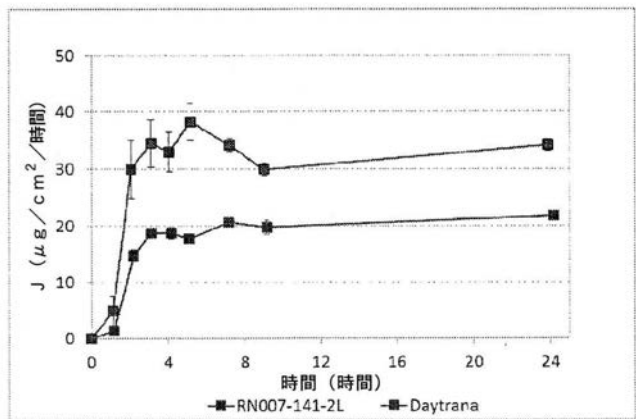
【 図 1 】

FIGURE 1



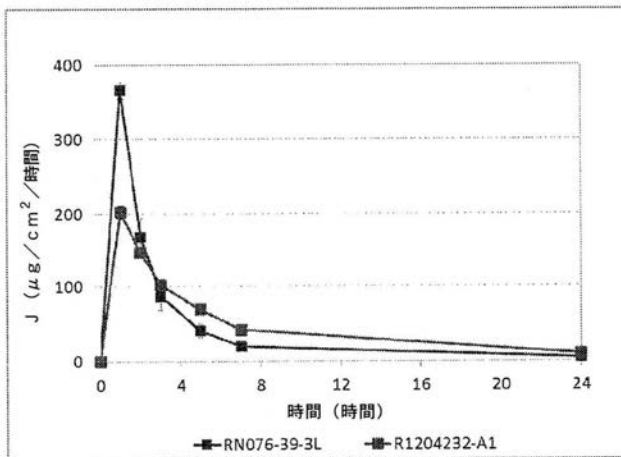
【 図 2 】

FIGURE 2



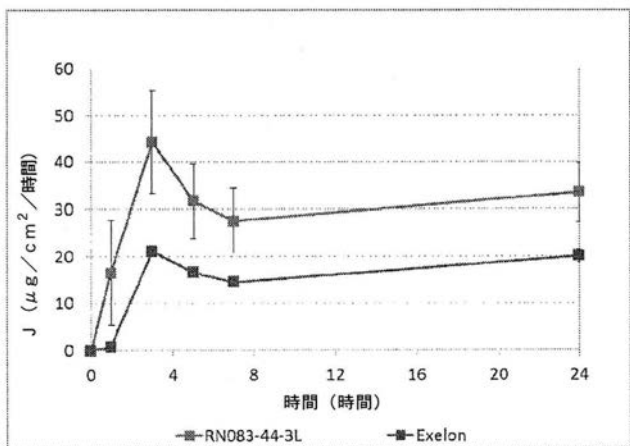
【 図 3 】

FIGURE 3



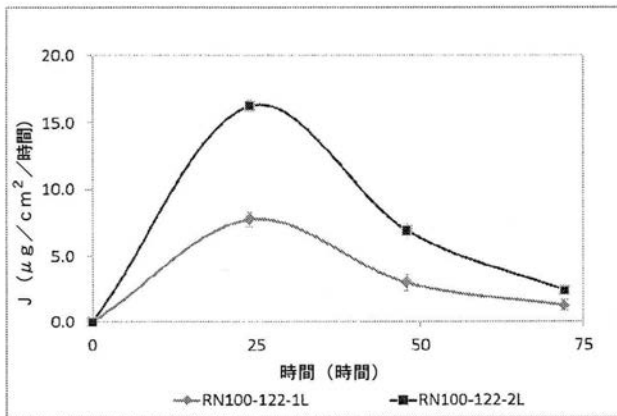
【 図 4 】

FIGURE 4



【 図 5 】

FIGURE 5



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/042370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/70 A61K31/137
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, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/188056 A1 (MORI KEITA [US] ET AL) 3 July 2014 (2014-07-03) paragraphs [0059] - [0074], [0088] claims -----	1-20
X	US 2006/078603 A1 (NGUYEN VIET [US]) 13 April 2006 (2006-04-13) claims; examples paragraphs [0020] - [0023], [0040], [0068] - [0080], [0090] - [0095] -----	1-20
X	US 5 474 783 A (MIRANDA JESUS [US] ET AL) 12 December 1995 (1995-12-12) claims; figures; tables column 7 - column 15 ----- -/--	1-20

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 October 2015

Date of mailing of the international search report

23/10/2015

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

Ceyte, Mathilde

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/042370

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007/212410 A1 (KANIOS DAVID P [US] ET AL) 13 September 2007 (2007-09-13) claims; examples paragraphs [0050] - [0065], [0070] - [0077], [0080] - [0085] -----	1,13,14, 19,20
A	US 2005/169977 A1 (KANIOS DAVID P [US] ET AL) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document -----	1-20
A,P	WO 2014/151492 A1 (NOVEN PHARMA [US]) 25 September 2014 (2014-09-25) the whole document -----	1-20
A,P	WO 2014/159582 A1 (NOVEN PHARMA [US]) 2 October 2014 (2014-10-02) the whole document -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/042370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014188056 A1	03-07-2014	AU 2013370290 A1	16-07-2015
		CA 2896336 A1	03-07-2014
		EP 2938334 A1	04-11-2015
		IL 239602 A	31-08-2015
		KR 20150103077 A	09-09-2015
		TW 201438767 A	16-10-2014
		US 2014188056 A1	03-07-2014
		WO 2014106009 A1	03-07-2014
US 2006078603 A1	13-04-2006	AR 051585 A1	24-01-2007
		PE 09732006 A1	08-11-2006
		US 2006078603 A1	13-04-2006
		US 2011091511 A1	21-04-2011
		WO 2006041908 A2	20-04-2006
US 5474783 A	12-12-1995	AT 223185 T	15-09-2002
		AU 670033 B2	04-07-1996
		BR 1100747 A	06-06-2000
		BR 9206208 A	22-11-1994
		CA 2110914 A1	07-01-1993
		DE 69232762 D1	10-10-2002
		DE 69232762 T2	30-04-2003
		DK 0591432 T3	06-01-2003
		EP 0591432 A1	13-04-1994
		ES 2180536 T3	16-02-2003
		FI 935833 A	23-12-1993
		HU 227497 B1	28-07-2011
		IL 102277 A	16-07-2000
		JP 4170385 B2	22-10-2008
		JP 4474375 B2	02-06-2010
		JP H06510279 A	17-11-1994
		JP 2006232841 A	07-09-2006
		KR 100391229 B1	01-11-2003
		KR 20030096424 A	31-12-2003
		NO 934523 A	10-02-1994
		NZ 243200 A	25-11-1993
		RU 2124340 C1	10-01-1999
		SG 49164 A1	18-05-1998
		US 5474783 A	12-12-1995
		US 5958446 A	28-09-1999
		US 6235306 B1	22-05-2001
		US 2001053383 A1	20-12-2001
		WO 9300058 A1	07-01-1993
US 2007212410 A1	13-09-2007	AU 2007221117 A1	07-09-2007
		CA 2643037 A1	07-09-2007
		CN 101431988 A	13-05-2009
		EP 1998756 A2	10-12-2008
		JP 2009528357 A	06-08-2009
		RU 2008138595 A	10-04-2010
		US 2007212410 A1	13-09-2007
		WO 2007100757 A2	07-09-2007
		ZA 200807408 A	30-09-2009
US 2005169977 A1	04-08-2005	AU 2004285505 A1	12-05-2005
		BR P10416063 A	02-01-2007
		CA 2542778 A1	12-05-2005
		CN 1901861 A	24-01-2007

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/042370

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		EP 1682061 A2	26-07-2006
		GE P20084561 B	10-12-2008
		JP 2007509951 A	19-04-2007
		JP 2013237691 A	28-11-2013
		KR 20060114338 A	06-11-2006
		ME P23508 A	10-06-2010
		NZ 546992 A	31-07-2009
		RS 20060332 A	04-04-2008
		RU 2356580 C2	27-05-2009
		UA 84303 C2	10-10-2008
		US 2005169977 A1	04-08-2005
		US 2010310610 A1	09-12-2010
		US 2014243764 A1	28-08-2014
		WO 2005042055 A2	12-05-2005
		ZA 200603300 A	25-07-2007

WO 2014151492 A1	25-09-2014	TW 201521796 A	16-06-2015
		US 2014276478 A1	18-09-2014
		WO 2014151492 A1	25-09-2014

WO 2014159582 A1	02-10-2014	US 2014271865 A1	18-09-2014
		WO 2014159582 A1	02-10-2014

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 31/4168 (2006.01)	A 6 1 K 31/4168	
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/27 (2006.01)	A 6 1 K 31/27	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
C 0 8 F 220/10 (2006.01)	C 0 8 F 220/10	
C 0 8 F 246/00 (2006.01)	C 0 8 F 246/00	
C 0 8 F 230/08 (2006.01)	C 0 8 F 230/08	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/26 (2006.01)	A 6 1 P 25/26	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/20 (2006.01)	A 6 1 P 25/20	
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P 25/30	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,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,RS,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,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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 100093300
弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
弁理士 服部 博信

(72)発明者 リャオ ジュン
アメリカ合衆国 フロリダ州 33186 マイアミ サウスウエスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 11960 ノーヴェン ファーマシューティカルズ インコ
ーポレイテッド内

(72)発明者 チャン ジーリン
アメリカ合衆国 フロリダ州 33186 マイアミ サウスウエスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 11960 ノーヴェン ファーマシューティカルズ インコ
ーポレイテッド内

(72)発明者 リュウ プチュン
アメリカ合衆国 フロリダ州 33186 マイアミ サウスウエスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 11960 ノーヴェン ファーマシューティカルズ インコ
ーポレイテッド内

(72)発明者 ディン スティーヴン

アメリカ合衆国 フロリダ州 33186 マイアミ サウスウェスト ワンハンドレッドアンド
フォーティフォース ストリート 11960 ノーヴェン ファーマシューティカルズ インコ
ーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA74 AA94 BB31 CC01 EE07 EE07A EE07E EE07M EE10 EE10A
EE10E EE10M EE12 EE12A EE12E EE12M EE13 EE13A EE13E EE13M
EE16 EE16A EE16E EE16M EE27 EE27A EE27M FF02 FF31 FF36
FF68 GG01
4C084 AA17 MA32 MA63 NA02 NA03 NA12 ZA051 ZA081 ZA111 ZA121
ZA151 ZA161 ZA181 ZA421 ZA731
4C086 AA01 AA02 BC21 BC38 GA02 GA07 MA02 MA05 MA32 MA63
NA02 NA03 NA12 ZA05 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA42 ZA73
4C206 AA01 AA02 FA09 HA24 KA01 MA02 MA05 MA52 MA83 NA02
NA03 NA12 ZA05 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA42
ZA73
4J100 AH35P AL03Q AL03R AL04Q AL04R AL08P BA77P BA81P JA53