

(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2004-530631

(P2004-530631A)

(43) 公表日 平成16年10月7日(2004.10.7)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/437

4 C O 7 6

A 6 1 K 9/70

A 6 1 K 9/70 4 O 1

4 C O 8 1

A 6 1 L 15/58

A 6 1 P 13/02

4 C O 8 6

A 6 1 P 13/02

A 6 1 P 13/10

A 6 1 P 13/10

A 6 1 P 15/00

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-520810 (P2002-520810)

(86) (22) 出願日 平成13年8月24日 (2001.8.24)

(85) 翻訳文提出日 平成15年2月21日 (2003.2.21)

(86) 国際出願番号 PCT/EP2001/009823

(87) 国際公開番号 W02002/015889

(87) 国際公開日 平成14年2月28日 (2002.2.28)

(31) 優先権主張番号 100 43 321.9

(32) 優先日 平成12年8月24日 (2000.8.24)

(33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

(71) 出願人 503070878

ニューロバイオテク・ゲー・エム・ペー・
ハードイツ国、10115・ベルリン、シヨセ
ーシュトラッセ・94

(74) 代理人 100062007

弁理士 川口 義雄

(74) 代理人 100105131

弁理士 井上 満

(74) 代理人 100113332

弁理士 一入 章夫

(74) 代理人 100114188

弁理士 小野 誠

(74) 代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 不穏下肢症候群治療用経皮治療系

(57) 【要約】

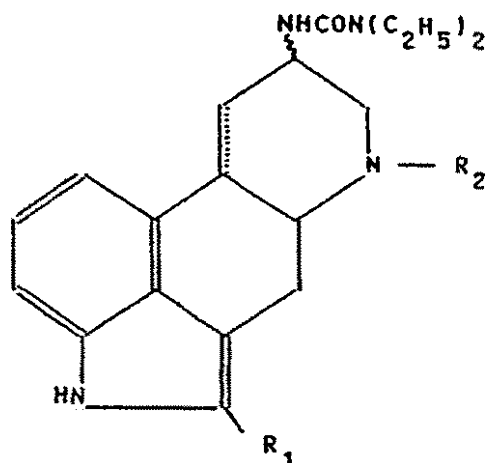
本発明は、有効成分を有している少なくとも1つのマトリックス及び/または有効成分リザーバを含有する医薬層と、有効成分リザーバの皮膚側に設けられており有効成分に透過性の拡散バリアーとを、有効成分であるエルゴリン誘導体または酸とのその生理的適合性塩に加えて含む経皮治療系(TTS)を不穏下肢症候群の治療手段を製造するために使用することに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

不穏下肢症候群の治療薬としての、有効成分を有している少なくとも 1 つのマトリックス及び / または有効成分リザーバを含有する医薬層と、有効成分透過性で有効成分リザーバの皮膚側に設けられた拡散バリアーと、式 I :

【化 1】



式 I

〔式中、点線と実線とから成る二重線は単結合または二重結合を表し、R₁はH原子またはハロゲン原子、特に臭素原子を表し、R₂はC₁-C₄アルキル、特にメチルを表す〕のエルゴリン誘導体または酸とのその生理的適合性塩を含む経皮治療系(TTS)の使用。

【請求項 2】

前記マトリックス及び / または拡散バリアーが、実施例 1 に記載のように測定したヒト皮膚を通る経皮流量 F が 0 . 1 - 5 . 0 μg / cm² / 時の範囲になるように選択されることを特徴とする請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

エルゴリン誘導体が一リスリドであるかまたはその生理的適合性酸との塩であることを特徴とする請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

マトリックス及び / または有効成分リザーバの皮膚に接面しない側に被覆層が設けられていることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 5】

マトリックス及び / または拡散バリアーが、主マトリックス成分として、“ポリアクリレート、ポリウレタン、セルロースエーテル、シリコーン、ポリビニル化合物、シリケート及びこれらの物質の混合物並びにこれらの重合化合物のコポリマー” から成るグループから選択された物質を含むことを特徴とする請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 6】

拡散バリアーが主バリアー成分として、“セルロースエステル、セルロースエーテル、シリコーン、ポリオレフィン及びそれらの混合物、並びに、これらの物質のコポリマー” から成るグループから選択された合成ポリマーを含むことを特徴とする請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 7】

マトリックス及び / または有効成分リザーバ及び / または拡散バリアーが浸透増進剤を含有し、前記浸透増進剤が好ましくは、“C₁-C₈の脂肪族、脂環式及び芳香族のアルコール、飽和及び不飽和の C₈-C₁₈脂肪アルコール、飽和及び不飽和の C₈-C₁₈脂肪酸

、炭化水素及び炭化水素混合物、C 3 - 19 脂肪酸と C 1 - 6 アルキルモノオールとの脂肪酸エステル、C 4 - 8 ジカルボン酸と C 1 - 6 のアルキルモノオールとのジカルボン酸ジエステル、及び、これらの物質の混合物” から成るグループから選択されることを特徴とする請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8】

好ましい F 値が $0.1 - 0.5 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$ の範囲であることを特徴とする月経前症候群またはその症状の治療薬または予防薬を製造するための請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の T T S の使用。

【請求項 9】

好ましい F 値が $0.1 - 0.5 \mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$ の範囲であることを特徴とする乳汁分泌阻害薬を製造するための請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の T T S の使用。 10

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、不穏下肢症候群の治療薬を製造するための、有効成分を有している少なくとも 1 つのマトリックス及び / または有効成分リザーバを含有する医薬層と、有効成分透過性で有効成分リザーバの皮膚側に設けられた拡散バリアーと、有効成分として作用するエルゴリン誘導体またはその塩とから成る経皮治療系 (T T S) に関する。

【0002】

不穏下肢症候群 (R L S) は、すべての年齢層に見られるが高齢者に多い神経性疾患である。その主な症状は、感覚不全及び感覚異常が原因の下肢の痙攣及び疼痛であり、これが運動衝動の引き金となる。これらの症状の多くは静座中または休息中のような活動の少ない時期に生じ、運動衝動によって日中の休息及び夜間の睡眠を妨げる。このような症状は罹患した患者の生活の質 (*quality of life*) を著しく損なう。 20

【0003】

リスリドのようなドパミン作用薬を夕刻一回経口投与することから成る不穏下肢症候群の治療は、症状を軽減し、患者の生活の質にプラスの効果を与えることが公知である。ドパミン作用性の医薬または併用医薬を終日投与するパーキンソン病の治療とは違って、不穏下肢症候群を治療するためにこれらの医薬品を一回経口摂取する投与方式は、(初期流の流速による) 急性のドパミン作用性副作用に対する許容薬量の増加の妨げとなる。これは、有効用量を投与する度毎に、起立障害、低血圧、めまい、嘔吐、吐き気のような既知の副作用が生じ得ることを意味する。また、予測も制御もできない睡眠発作が発生することもあり、最近はその報告例が増えている。更に、血漿中の薬剤濃度が安定せず、大きく変動する。このような変動は、速度論的な理由だけでなく薬剤服用条件 (食事の種類及び時間、など) に依存して生じる。このため、一時的な過剰量に陥る危険があり、R E M 抑制が生じたりその結果として様々な問題及び睡眠障害が生じたりする。 30

【0004】

更に、ドパミン作用薬の内服療法はしばしば、翌日のリバウンド問題や、過緊張、不安及び運動衝動のようないわゆる亢進状態につながる。

【0005】

本発明の技術的な問題は、副作用を伴わないかまたは少なくとも経口投与に比較して副作用が著しく軽減されており、初期流の流速が緩徐であり、投与量及び実効時間に関して十分にコントロールできるような不穏下肢症候群の治療薬を提案することである。 40

【0006】

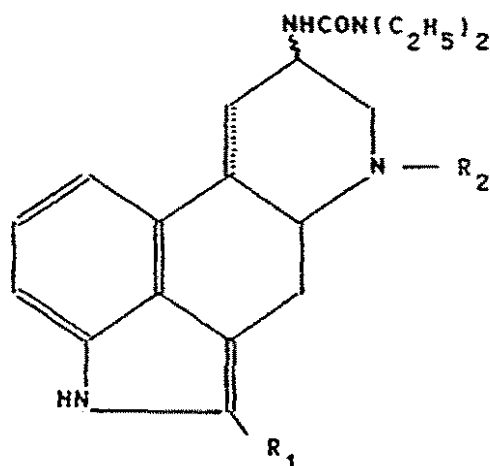
以下に開示する本発明の経皮治療系は、各人に望ましいコントロールされた実効時間を (必要ならば貼付薬を除去することによって) 確保できる。T T S は経口投与に比較して生体内利用効率が高いので、望ましい治療効果を得るために必要な合計用量を一般的に節減できる。この投与形態のリスリド及びその誘導体の抗 - アドレナリン作用は、夜間の切迫した尿意及びパーキンソン病患者に共通のその他の膀胱機能不全 (例えば前立腺過形成) を著しく軽減するという別の有益な効果を有しており、これが治療効果を更に高めることになる。

【 0 0 0 7 】

本発明は、有効成分を有している少なくとも1つのマトリックス及び/または有効成分リザーバを含有する医薬層と、有効成分透過性で有効成分リザーバの皮膚側に設けられた拡散バリアーと、式 I :

【 0 0 0 8 】

【 化 2 】



式 I

〔式中、点線と実線とから成る二重線は単結合または二重結合を表し、R₁はH原子またはハロゲン原子、特に臭素原子を表し、R₂はC₁-C₄アルキル、特にメチルを表す〕のエルゴリン誘導体または酸とのその生理的適合性塩を含む経皮治療系(TTS)を不穏下肢症候群の治療薬として使用することに関する。

【 0 0 0 9 】

本発明が与える特に有益な効果は、常用の1日1回の内服と違って、有効成分の連続流が成立し、その結果として血漿濃度を処方通りに設定でき血漿濃度の変動をコントロールできることである。このため、疲労、めまい、吐き気、便秘、などのような一回経口投与で典型的に観察される副作用をほぼ防止できる。血漿中の有効成分レベルが経口投与で自動的に生じるような大きい急激な変動を示さず、血漿中の有効成分レベルの変動が緩徐で連続的であるとき、上記の副作用を防止できることが知見された。更に、食事の種類及び時間次第で吸収速度が大きく変動し血漿中の最大濃度の時間を十分に確定できないという経口投与に伴う問題は本発明によって実質的に解消する。本発明は、過剰量(従って、REM抑制及びその他の睡眠パターンの破壊)をほぼ全面的に防止する。更に、TTSを除去するだけで投与を容易に中止し得る。経口投与した有効物質の中断と違って、血漿中の分解が速やかでコントロールされており、これもまた、後作用、リバウンドまたは亢進作用を防止する。最後に、流量F及び/または有効表面積を選択することによって正確な個別用量を容易に投与できる。F及び有効面積は、1日あたりの用量が20 µg - 2 mg、最も好ましくは50 - 200 µgの範囲の有効成分(例えばリスリド)となるように選択するのが好ましい。

【 0 0 1 0 】

マトリックス及び/または拡散バリアーは、実施例1に記載のように測定したヒト皮膚を通る経皮流量Fが0.1 - 2.0 µg / cm² / 時となるように選択するのが好ましい。

【 0 0 1 1 】

使用できるエルゴリン誘導体としては、プロモリスリド(3-(2-プロモ-9,10-ジデヒドロ-6-メチル-8-エルゴリニル)-1,1-ジエチルウレア)、テルグリド(3-(6-メチル-8-エルゴリニル)-1,1-ジエチルウレア)及びプロテル

グリド(3-(6-プロピル-8-エルゴリニル)-1,1-ジエチルウレア)が挙げられる。しかしながら、エルゴリン誘導体がリスリド(3-(9,10-ジデヒドロ-6-メチル-8-エルゴリニル)-1,1-ジエチルウレア)または酸とのその生理的適合性塩であるのが好ましい。リスリド及び本発明に適切なその他のエルゴリンの製造は、特に、米国特許US3,953,454、欧州特許EP 056 358及び米国特許US4,379,790に記載されている。エルゴリン誘導体の適切な塩としては、硫酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩及びコハク酸塩、特に、マレイン酸水素塩が挙げられる。

【0012】

“TTS”という用語は多くの場合経皮的に作用する系を意味するが、粘膜経由の系も意味する。TTSは典型的には、シート状構造を有しており、皮膚の1つの領域に貼付される。系は場合によっては、皮膚側に付加された有効成分透過性の接着剤によって皮膚に貼付される。あるいは、マトリックス自体及び/または拡散バリアー自体が粘着性を有していてもよい。最後に、接着テープまたは包帯のような別の補助手段を使用して非接着性TTSを皮膚に貼付してもよい。マトリックスは有効成分が内部に固定化されている材料である。しかしながら、有効成分リザーバ中の有効物質は必ずしも固定化されなくてもよい。従って、有効成分リザーバは閉鎖される必要がある。拡散バリアーはこのシェルの皮膚側部分を形成する。言うまでもなく、拡散通路も含めたシェルの他の部分全部が有効成分に対してできるだけ不透過性でなければならない。この場合、固定化という用語は、コントロールされない有効成分流が完全に防止されることを意味する。しかしながら、有効物質がマトリックス中に及び/または拡散バリアー中に拡散することは可能であり、またこのような拡散を意図的に生じさせることもある。拡散係数はTTSから患者の皮膚に流入する有効成分の流量を最終的に決定する。最初の概算では患者の皮膚に放出される薬量はTTSの有効面積の一次関数である。有効面積は有効成分の拡散を許容するTTS部分の接触面積である。TTSはヒト用医薬及び獣医薬として使用できる。

【0013】

上記のような設計のTTSは原則的には国際特許公開WO 92/20339から公知である。該文献は特に、流量に対するプロピレングリコールラウリン酸の効果、即ち、流量の顕著な増加を記載している。しかしながら、該文献中に明記された値は、皮膚サンプルに塗布された溶液に関する値であって、実際のTTSに関する値ではない。TTSからの流量に関する明白な記載はない。TTSによって得られる流量の値は溶液の塗布によって得られる値よりもかなり低い。

【0014】

また、リスリド含有TTSは国際特許公開WO 91/00746から公知である。該文献に明記されたヒト皮膚サンプルに対する流量の値を*in-vivo*で得られる値に直接置き換えることはできない。

【0015】

上記のような設計のTTSは、パーキンソン病を含む種々の適応症に使用される。パーキンソン病を治療するときは可能な最大用量が望ましい。患者が高齢であり複数の病気を抱えている傾向があるパーキンソン病の併用療法にはコンプライアンスが極めて重要であるが、経皮治療系はコンプライアンスも改善する。(例えば、精神障害を予防するため及び睡眠の質の改善するために)コントロールを改善し(例えば夜間または中断期間にできるだけ一定の低刺激によって)日周期プロフィールを維持できることが特に重要であるが、これが達成されたことはない。リスリド、テルグリド及びプロメルグリドのようなエルゴリン誘導体はドパミンの部分的アゴニスト作用または部分的アンタゴニスト作用を有しており、これらの作用は精神病の発症の予防に役立ち、また、既存の精神病及び同種の問題を改善し得る。

【0016】

TTSは以下のように設計できる。マトリックス及び/または有効成分リザーバの皮膚に接面しない側に被覆層を設ける。この層はポリエチレンフィルムまたはポリエステルフィルムによって形成され得る。該フィルムの厚みは典型的には10-100ミクロンである

10

20

30

40

50

。光に対する十分な防御を確保するために被覆層を着色してもよく及び／または金属メッキしてもよい。金属メッキは、アルミニウムのような金属の極めて薄い層（典型的には１ミクロン未満、大抵の場合は１０ - １００ nmの範囲）を被覆層に塗布することから成る。体質顔料（effect pigment）を含む常用のすべてのコーティング用顔料は生理的に有害でない限り使用できる。シリコン化したまたはフルオロポリマーでコートした保護フィルムのような剥離自在なライナーを貼付面に配備してもよい。

【００１７】

マトリックス及び／または拡散バリアーはそれらの主マトリックス成分として、“ポリアクリレート、ポリウレタン、セルロースエーテル、シリコーン、ポリビニル化合物、シリケート及びこれらの物質の混合物並びにこれらの重合化合物のコポリマー”から成るグループから選択された物質、好ましくはポリアクリレートを含み得る。主マトリックス成分は、マトリックスの少なくとも５０重量％、例えば少なくとも８０ - ９０重量％を構成している（マトリックスという用語が完成層を意味すること、即ち、（１種または複数の）主マトリックス成分と（１種または複数の）アジュバントと（１種または複数の）有効成分とを含むことを理解されたい）。有効成分の拡散係数に基づいて物質を選択することによって及び必要ならば皮膚表面に垂直な方向のマトリックス層の厚みを選択することによって所望の流量を設定し得る。マトリックスの厚みは典型的には１０ - ５００ミクロンの範囲である。

10

【００１８】

主マトリックス成分として好ましいポリアクリレート接着剤は、Monsanto Deutschland GmbH, Düsseldorfから商標GELVARTMのマルチポリマー溶液７８８１として市販されている。我々はこの名称で販売されている製品及び１９９６年４月２３日の改良型のデータシートを明白に参照する。別の適当な製品はRohm, Germany社から提供されているEudragitRTM E100である。

20

【００１９】

上記に列挙したポリアクリレート接着剤は、有益で優れた諸特性の組合せ、即ち、最適流量、優れた接着力、優れた皮膚適合性及び耐久性の組合せを提供する。

【００２０】

あるいは、拡散バリアーが主バリアー成分として、“セルロースエステル、セルロースエーテル、シリコーン、ポリオレフィン及びそれらの混合物並びにこれらの物質のコポリマー”から成るグループから選択されたポリマーを含み得る。主マトリックス成分という用語に関する上記の記述は主バリアー成分という用語に関しても適用する。拡散バリアーは１０ - ３００ミクロンの厚みをもつフィルムでよい。フィルムの実効膜厚は所望の流量に従って（ポリマー中の有効成分の拡散係数に関連して）選択される。

30

【００２１】

マトリックス及び／または有効成分リザーバ及び／または拡散バリアーはTTS中で常用のアジュバントを含有し得る。浸透増進剤を使用するのが好ましい。浸透増進剤は好ましくは、“C1 - C8の脂肪族、脂環式及び芳香族のアルコール、飽和及び不飽和のC8 - 18の脂肪アルコール、飽和及び不飽和のC8 - 18の脂肪酸、炭化水素及び炭化水素混合物、C3 - 19の脂肪酸とC1 - 6のアルキルモノオールとの脂肪酸エステル、C4 - 8のジカルボン酸とC1 - 6のアルキルモノオールとのジカルボン酸ジエステル、及び、これらの物質の混合物”から成るグループから選択される。浸透増進剤はTTSを貼付した皮膚を通る有効成分の流量を改善する。上記に列挙した物質の例は、１，２ - プロパンジオール、メントール、デキспанテノール、ベンジルアルコール、ラウリルアルコール、イソセチルアルコール、セチルアルコール、鉱油、ラウリン酸、イソパルミチン酸、イソステアリン酸、オレイン酸；ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸またはパルミチン酸のメチルエステル、エチルエステル、２ - ヒドロキシエチルエステル、グリセロールエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、sec.ブチルエステルまたはイソブチルエステルである。ジメチルイソソルビド、イソプロピルミリスレート及びラウリルアルコールの使用が好ましい。ラウリルアルコールの使用が最も好ま

40

50

しい。その他のアジュバントは例えば、結晶化阻害剤である。適当な結晶化阻害剤は、高度に分散した二酸化ケイ素であるか、または、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、デキストリン、デキストラン、ステリン、胆汁酸のような高分子量物質、特に K o l l i d o n^{R T M} V A 64 のようなビニルピロリドン酢酸ビニルコポリマーである。

【0022】

言うまでもなく、浸透増進剤は、マトリックスまたは拡散バリアーに十分な程度に拡散できる能力を有していなければならない。アジュバントとしてラウリルアルコールをマトリックスと共に使用する場合、ラウリルアルコールが好ましくはマトリックスの 10 - 30 重量%、最も好ましくはマトリックスの 15 - 20 重量%を構成する。

10

【0023】

アジュバントは基本的にはマトリックスの 0 - 50 重量%を構成し得る。有効成分はマトリックスの 0 . 2 - 20 重量%、好ましくは 1 - 10 重量%を構成し得る。主マトリックス成分とアジュバントと有効成分との総和は必ず 100 重量%である。

【0024】

T T S を貼付したヒト体内の有効成分の用量は上述の T T S の拡散関連特性に依存し、また、皮膚における T T S の有効表面積に依存する。有効表面積という用語は、マトリックスまたは拡散バリアーの皮膚接触面積を意味する。その変動は所望の薬用量次第で好ましくは 1 - 100 cm² の範囲であろう。

【0025】

本発明の範囲内で、医師は適当な貼付薬のサイズを選択することによって所与の適応症に合う調整流量が得られるように個人毎の異なる用量を容易に処方し得る。従って、異なる体重、年齢群などに合うように治療を容易に調整し得る。(かなり大きい)標準面積をもつ T T S に部分量を示す分割線を形成し、使用者が特定用量に対応する部分面積から保護フィルムを正確に除去できるようにすることは特に実用面で好ましい。分割線の各々は被覆層に容易にプリントできる。

20

【0026】

本発明の別の用途は、月経前症候群またはその症状の治療薬または予防薬を製造するために本発明の T T S を使用することである。この場合の F は好ましくは 0 . 1 - 0 . 5 μg / cm² / 時の範囲である。別の用途は、乳汁分泌阻害薬を製造するために本発明の T T S を使用することである。この場合の F は好ましくは 0 . 1 - 0 . 5 μg / cm² / 時の範囲である。

30

【0027】

本発明を種々の実施例に基づいてより詳細に以下に説明する。

【0028】

実施例 1 : 流量測定

F R A N Z の貫流型拡散セルを流量測定に使用する。測定面積は 2 cm² である。雄のヘアレスマウス (M F 1 h r / h r O l a / H s d , H a r l a n O l a c , U K から提供) の腹及び背の 4 cm² の皮膚を、皮下脂肪組織を丁寧に除去した後で皮膚サンプルとして使用する。皮膚サンプルに 2 cm² の T T S を貼付する。受容媒体を反対側に配置する。受容媒体は、5 . 96 g / リットルの H e p e s と 0 . 35 g / リットルの N a H C O₃ と 0 . 1 m l / リットルの 10 x の H B S S (G i b c o , E g g e n s t e i n , D E から提供) とを含有する希釈した H H B S S (H e p e s ハンクスの平衡塩類溶液) である。更に、1000 I . U . / m l のペニシリン (ベンジルペニシリンカリウム塩、F l u k a , N e u - U l m , D E から提供) を使用する。

40

【0029】

流量は下記のように測定する。まず、測定すべき T T S を皮膚に貼付する。その直後に皮膚を拡散セルに固定する。受容媒体のサンプルを t = 0 時間から t = 6 時間までは 2 時間おき、t = 6 時間から t = 54 時間までは 8 時間おきに採取する。蠕動ポンプを使用して毎時 1 m l の受容媒体を拡散セルに導入する。循環水浴を使用して受容媒体の温度をコン

50

トロールし、皮膚を 31 の温度に精度 1 で維持する。

【0030】

受容媒体中の有効成分濃度をラジオイムノアッセイを使用し以下の条件で測定する。

【0031】

検量線：これらは、各々が 1 mg/ml の非放射性リスリドマレイン酸水素塩を含有する 2 つの異なるメタノール溶液を使用して作成する。これらの溶液を個別に、BSA バッファ (0.05% (w/v) のアスコルビン酸を補充した 0.041 M の $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0.026 M の KH_2PO_4 , 0.154 M の NaCl , 0.015 M の NaN_3 , 0.1% (w/v) の BSA, pH 7) で希釈して、1000 - 3.9 pg/0.1 ml の範囲のリスリド - 遊離塩基濃度を得る。更に、有効成分非含有 (0 pg) のサンプルを使用する。校正サンプルを 3 回分析する。リスリド濃度を薬物動態 PC プログラム RIO 2.5 を使用して計算する (常用の別のソフトウェアを使用してもよい)。

【0032】

サンプル調製：濃度を検量線の分析可能範囲の値にするために分析の前に受容媒体を BSA バッファで希釈する。100 µl の希釈サンプルを直接に放射免疫分析する。

【0033】

抗血清：リスリド - 1 - スクシニル - BSA を免疫原として免疫感作して抗血清 (ウサギ) を得る。アッセイでは抗血清を 1 : 12500 に希釈する。

【0034】

トレーサー：比活性 4.3 GBq/mg の ^3H - リスリドマレイン酸水素塩を使用する。

【0035】

インキュベーション：有効成分を含む 0.1 ml の BSA バッファと 0.1 ml のトレーサー溶液 (0.1 ml の BSA バッファあたり約 5000 cpm) と 0.1 ml の希釈 (1 : 12500) 抗血清とを 0.7 ml の BSA バッファに加えて 4 で 18 時間インキュベートする。

【0036】

分離：0.2 ml の活性炭懸濁液 (BSA バッファ中の 1.25% (w/v) と 0.125% (w/v) のデキストラン) を添加し、0 で 30 分間インキュベーションすることによって抗体結合リスリドを遊離リスリドから分離する。3000 g で 15 分間遠心することによって活性炭を沈降させる。上清液 (抗体結合有効成分を含有している) を傾瀉し、放射分析する。

【0037】

放射分析：4 ml の Atomlight (NEN) シンチレーションカクテルを上清に加える。クエンチコントロールのない WALLAC 1409 または 1410 - シンチレーションカウンターを使用してカウントを行う。

【0038】

分析：経皮流量を以下の式で計算する：

$$F = (C \cdot R) / (A \cdot T)$$

式中の、F は経皮流量 [ng/cm²/時]、C は受容媒体中の有効成分濃度 [ng/ml]、R は受容媒体流の流速 [1 ml/時]、A は測定面積 [2 cm²]、T はサンプル採取間隔 [時] を表す。

【0039】

有効成分の最大経皮流量はデータから直接得られる。経皮流量の平均値は実験初日及び 2 日目の経過時間 t = 0 - 22 及び t = 22 - 54 に吸収された累積量に基づいて決定する。

【0040】

TT S の具体的な製造例

実施例 2 : TT S A

15 mg の Kolli don VA 64 (結晶化阻害剤) を 15 mg のイソプロパノールに溶解する。次に、5 mg のリスリドを振込む。80 mg のポリアクリレート接着剤 (

G e l v a 7 8 8 1) をビーカーに入れ、3 0 m g のイソプロパノールで洗いながら上記の懸濁液を加える。得られた無結晶の湿性ミックスを十分に混合し、5 0 0 ミクロンの塗布ナイフを使用してシリコン化ライナー上に塗り拡げる。調製物を6 0 で2 0 分間乾燥し、最後に被覆層を貼り合わせる。

【0 0 4 1】

実施例1に記載のようにして流量を測定すると、初日のF値は0 . 4 3、2日目のF値は0 . 4 4であり、Fの最大値は0 . 8 5であった(各々の単位は $\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$)。

【0 0 4 2】

実施例3 : T T S B

1 2 . 5 m g のジメチルイソソルビドを1 5 m g のイソプロパノール中で2 m g のリスリドと共に懸濁させる。8 0 m g のポリアクリレート接着剤(G e l v a 7 8 8 1) をビーカーに入れ、3 0 m g のイソプロパノールで洗いながら上記の懸濁液を加える。得られた無結晶の湿性ミックスを十分に混合し、5 0 0 ミクロンの塗布ナイフを使用してシリコン化ライナー上に塗り拡げる。調製物を6 0 で2 0 分間乾燥し、最後に被覆層を貼り合わせる。

10

【0 0 4 3】

実施例1に記載のようにして流量を測定すると、初日のF値は0 . 2 3、2日目のF値は0 . 2 8であり、Fの最大値は0 . 5 0であった(各々の単位は $\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$)。

【0 0 4 4】

実施例4 : T T S C

2 7 . 2 m g のK o l l i d o n V A 6 4 (結晶化阻害剤)と1 6 . 3 m g のラウリルアルコールとを6 0 で溶解する。次に、2 m g のリスリドをこの溶液に6 0 で溶解する。3 9 . 3 8 m g のE u d r a g i t E 1 0 0と1 3 . 4 1 m g のC i t r o f l e x 4 Aと1 . 7 1 m g のコハク酸とを1 5 0 - 2 0 0 で融解する。バッチが8 0 に冷却した後でリスリド溶液を加える。5 0 0 ミクロンの塗布ナイフを使用してシリコン化ライナー上に調製物を8 0 で塗り拡げる。調製物を6 0 で2 0 分間乾燥する。場合によっては、被覆層を貼り合せてもよい。

20

【0 0 4 5】

実施例1に記載のようにして流量を測定すると、初日のF値は0 . 9 0、2日目のF値は1 . 7 6であり、Fの最大値は2 . 5 3であった(各々の単位は $\mu\text{g} / \text{cm}^2 / \text{時}$)。

30

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/15889 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 9/70**,
31/48, A61P 25/14, 5/08, 5/24

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09823

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. August 2001 (24.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 43 321.9 24. August 2000 (24.08.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT**
[DE/DE], Corporate Patents, Müllerstr. 178, 13353 Berlin
(DE).

(72) Erfinder: und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HOROWSKI, Rein-**
hard [DE/DE], Spanische Allee 111a, 14129 Berlin (DE).
TACK, Johannes [DE/DE], Tharsanderweg 28, 13595
Berlin (DE), **ENGFER, Adalbert** [DE/DE], Königstein-
str. 44, 12309 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TRANSDERMAL THERAPEUTIC SYSTEM FOR TREATING RESTLESS-LEGS-SYNDROME

(54) Bezeichnung: TRANSDERMALES THERAPEUTISCHES SYSTEM ZUR BEHANDLUNG DES RESTLESS-LEGS-SYN-
DROMS

(57) Abstract: The invention relates to the use of a transdermal therapeutic system (TTS) comprising a medicinal layer, which
contains at least one matrix comprising an active ingredient and/or an active ingredient reservoir and a diffusion barrier situated on the
skin side of the active ingredient reservoir and permeable to active ingredients, in addition to, an ergoline-derivative or physiologically
compatible salt with an acid thereof, as an active ingredient, for producing a means for treating the restless-legs-syndrome.

(57) Zusammenfassung: Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht,
welche zumindest eine einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoffreservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs
eine wirkstoffpermeable Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit
einer Säure enthält, zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.

WO 02/15889 A1

WO 02/15889

PCT/EP01/09823

Transdermales therapeutisches System zur Behandlung
des Restless-Legs-Syndroms

Beschreibung

- 5 Die Erfindung betrifft eine Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht, welche zumindest eine einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoff-
- 10 reservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs eine wirkstoffpermeable Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat oder dessen Salz enthält zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.
- 15 Das Restless-Legs-Syndrom (RLS) ist eine neurologische Erkrankung, die in allen Altersstufen, jedoch gehäuft im höheren Lebensalter, auftritt und deren Beschwerden sich hauptsächlich dadurch äußern, dass infolge von
- 20 Dysästhesien und Parästhesien Krämpfe und Schmerzen in den Beinen auftreten, die einen Drang zur Bewegung auslösen. Da diese Symptome meist nachts oder in Phasen verminderter Aktivität wie beim Sitzen und Ausruhen sich bemerkbar machen, führt der
- 25 Bewegungsdrang tagsüber zu Ruhelosigkeit und nachts zu Schlafstörungen. Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen erheblich.
- Es ist bekannt, dass die Behandlung des Restless-Legs-
- 30 Syndroms mit oralen Einmalgaben dopaminerger Medikamente wie Lisurid am Abend zu einer Verbesserung der Beschwerden führt und die allgemeine Beeinträchtigung der Lebensqualität positiv

beeinflusst wird. Im Gegensatz zur Parkinson-Therapie, bei der dopaminerge Pharmaka und ihre Kombinationen über den Tag verteilt eingenommen werden, ist bei der einmaligen peroralen Einnahme zur Behandlung des
5 Restless-Legs-Syndroms die Entwicklung einer Toleranz gegen die akuten (anflutungsbedingten) dopaminergen Nebenwirkungen beeinträchtigt, d.h. mit jeder wirksamen Dosis können die bekannten Nebenwirkungen wie Orthostase, Hypotonie, Schwindel, Übelkeit und
10 Erbrechen auftreten. Auch unvorhersehbare und unkontrollierbare Schlafattacken, wie sie in letzter Zeit vermehrt berichtet werden, können auftreten. Weiterhin ist die Plasmakonzentration nicht konstant, sondern großen Schwankungen unterworfen, und zwar
15 nicht nur aus kinetischen Gründen, sondern auch abhängig von den individuellen Randbedingungen der Einnahme (Art und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, etc.). Daher besteht auch die Gefahr einer zeitweisen Überdosierung mit der Folge von beispielsweise einer
20 REM-Unterdrückung und daraus resultierenden Problemen und Schlafstörungen.

Außerdem sind bei den peroralen dopaminergen Therapien auch Rebound-Phänomene am Folgetag sowie sogenannte
25 Augmentationen, d.h. erhöhter Tonus, Unruhe und Bewegungsdrang, häufig.

Der Erfindung liegt das technische Problem zugrunde, ein Mittel zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms
30 anzugeben, welches nebenwirkungsfrei ist, zumindest jedoch gegenüber der oralen Gabe deutlich reduzierte Nebenwirkungen zeigt, insbesondere den Wirkstoff langsam anfluten lässt und in Höhe und Dauer gut steuerbar ist.
35

Hier kann ein transdermales therapeutisches System gemäß der nachfolgend beschriebenen Erfindung eine auch individuell gewünschte kontrollierte Wirkdauer (ggf. durch Entfernen des Pflasters) erreichen.

5 Gegenüber der peroralen Gabe wird mit dem TTS die Bioverfügbarkeit erhöht, was dazu führt, dass die Gesamtdosis, die zum Erreichen der therapeutisch gewünschten Wirkung erforderlich ist, reduziert werden kann. Die α -adrenolytische Wirkung von Lisurid und

10 seinen Derivaten hat bei dieser Form der Anwendung den weiteren Vorzug, dass auch nächtlicher Harndrang und andere Blasen-Funktionsstörungen, wie er bei Restless-Legs- und auch Parkinson-Patienten nicht selten ist (u. a. auch durch Prostata-Hyperplasie), deutlich

15 gebessert wird, was gleichfalls zum Therapieerfolg beiträgt.

Die Erfindung betrifft die Verwendung eines

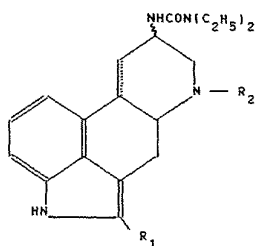
20 transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht, welche zumindest eine einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoffreservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs eine wirkstoffpermeable

25 Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat gemäß Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit einer Säure enthält,

WO 02/15889

PCT/EP01/09823

4



Formel I

- worin ----- eine Einfachbindung oder eine
 5 Doppelbindung ist, worin R1 ein H-Atom oder ein
 Halogenatom, insbesondere ein Bromatom, ist, und worin
 R2 C1-4-Alkyl, insbesondere Methyl, ist, als Mittel
 zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.
- 10 Mit der Erfindung wird als besonderer Vorteil
 erreicht, dass - im Gegensatz zur üblichen oralen
 Einmalgabe pro Tag - eine kontinuierlicher
 Wirkstoffflux eingerichtet wird und somit die
 Plasmakonzentrationen sich definiert einstellen und
 15 hinsichtlich des Verlaufes kontrollieren lassen. Dies
 verhindert weitgehend die bei oralen Einmalgaben zu
 beobachtenden dopaminergen Nebenwirkungen, wie
 Müdigkeit, Schwindel, Erbrechen, Obstipation u.a. Denn
 es hat sich herausgestellt, dass diese Nebenwirkungen
 20 sich vermeiden lassen, wenn die Plasma-Konzentrationen
 des Wirkstoffes nicht großen und schnellen
 Schwankungen unterworfen werden, wie bei oraler Gabe
 sich automatisch einstellend, sondern langsam und
 kontinuierlich eingestellt werden. Hinzu kommt, dass
 25 die Problematik oraler Gaben, wie stark veränderliche
 Absorptionsgeschwindigkeiten und wenig definierter

- Zeitpunkt der Maximalkonzentration im Plasma, beispielsweise abhängig von Art und Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, mit der Erfindung praktisch eliminiert werden. Insbesondere eine Überdosierung
- 5 (und folglich REM-Unterdrückung sowie andere Schlafmusterstörungen) wird vermieden. Weiterhin kann vergleichsweise schnell abgesetzt werden, nämlich einfach durch Entfernung des TTS. Im Gegensatz zum Absetzen eines oral verabreichten Wirkstoffs erfolgt
- 10 der Abbau im Plasma zügig und kontrolliert, wodurch auch "hang over", Rebound oder Augmentationen vermieden werden können. Schließlich ist eine individuelle Dosierung durch Auswahl des Flux F und/oder der wirksamen Fläche unschwer möglich.
- 15 Vorzugsweise werden F und wirksame Fläche so ausgewählt, dass sich eine Dosis im Bereich von 10 µg bis 2 mg Wirkstoff, vorzugsweise 50 bis 200 µg (beispielsweise Lisurid), pro Tag einstellt.
- 20 Bevorzugt ist es, wenn die Matrix und/oder die Diffusionsbarriere ausgewählt ist mit der Maßgabe, dass der transdermale Flux F durch Humanhaut, gemessen gemäß Beispiel 1, im Bereich von 0,1 bis 2,0 µg/cm²/h liegt.
- 25 Als Ergolinderivate kommen beispielsweise in Frage: Bromlisurid (3-(2-Brom-9,10-didehydro-6-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff), Tergurid (3-(6-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff) und
- 30 Protergurid (3-(6-propyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff). Bevorzugt ist es allerdings, wenn das Ergolin-Derivat Lisurid (3-(9,10-didehydro-6-methyl-8α-ergolinyl)-1,1-diethylharnstoff) oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit einer Säure ist.
- 35 Die Herstellung von Lisurid und den weiteren

erfindungsgemäß geeigneten Ergolinen wird
beispielsweise in US 3,953,454, EP 056 358 und US
4,379,790 beschrieben. In Frage kommende Salze des
Ergolin-Derivats sind beispielsweise Sulfate,
5 Phosphate, Maleate, Citrate und Succinate sowie
insbesondere Hydrogenmaleat.

Der Begriff des TTS umfasst insbesondere perkutan
wirkende, aber auch transmucosal wirkende Systeme. Ein
10 TTS ist typischerweise von flächiger Struktur und wird
beispielsweise auf der Haut flächig zum Anliegen
gebracht. Die Befestigung auf der Haut kann durch ein
ggf. zusätzliches hautseitiges (und für den Wirkstoff
permeables) Adhäsiv erfolgen. Ebenso kann die Matrix
15 und/oder die Diffusionsbarriere selbst mit adhäsiven
Eigenschaften ausgestattet sein. Schließlich kann ein
nicht adhäsives TTS mittels weiterer Hilfsmittel,
beispielsweise Klebebänder oder Bandagen, auf der Haut
zum Anliegen gebracht werden. Als Matrix ist ein Stoff
20 bezeichnet, in welchem der Wirkstoff immobilisiert
ist. Demgegenüber ist der Wirkstoff in einem
Wirkstoffreservoir nicht notwendigerweise
immobilisiert, weswegen das Wirkstoffreservoir
ummantelt sein muss. Der hautseitige Teil des Mantels
25 wird dabei von der Diffusionsbarriere gebildet. Es
versteht sich, dass der weitere Teil des Mantels
möglichst inpermeabel, auch bezüglich Diffusionspfade,
für den Wirkstoff sein sollte. Der Begriff
immobilisiert meint in diesen Zusammenhängen, dass
30 kein unkontrollierter Wirkstoff-Fluss möglich ist.
Insbesondere Diffusion eines Wirkstoffes in einer
Matrix und/oder durch eine Diffusionsbarriere ist
jedoch nicht nur möglich, sondern gezielt
eingerichtet. Die Diffusionskoeffizienten bestimmen
35 dabei letztendlich den Flux des Wirkstoffes aus dem

WO 02/15889

PCT/EP01/09823

7

TTS in die Haut eines Patienten. Die an die Haut eines Patienten abgegebene Dosis ist daher eine in erster Näherung lineare Funktion der wirksamen Fläche des TTS. Die wirksame Fläche ist die Kontaktfläche von für
5 Wirkstoffe diffusionsoffenen Bereichen des TTS. TTS sind sowohl für humane als auch für veterinärmedizinische Zwecke einsetzbar.

Ein TTS des eingangs genannten Aufbaus ist
10 grundsätzlich bekannt aus der Literaturstelle WO 92/20339. Hierin ist insbesondere der Effekt von Propylenglycol-Laurinsäure auf den Flux beschrieben, wodurch eine beachtliche Fluxerhöhung erreicht wird. Die angegebenen Werte beziehen sich dabei auf auf
15 Hautproben aufgetragene Lösungen und nicht auf die eigentlichen TTS. Zu diesen sind keinerlei Angabe hinsichtlich des Flux gemacht. In einem TTS werden gegenüber Werten aus einem Lösungsauftrag erheblich niedrigere Fluxwerte erreicht.

20 Ein Lisurid enthaltendes TTS ist weiterhin bekannt aus der Literaturstelle WO 91/00746. Die darin angegebenen Flux-Werte für menschliche Hautproben sind nicht ohne weiteres auf erzielbare in-vivo-Werte übertragbar.

25 TTS des beschriebenen Aufbaus werden für verschiedene Indikationen, u.a. Parkinson, verwendet. Im Fall einer Behandlung der Parkinsonschen Krankheit sind möglichst
30 hohe Dosen wünschenswert. Ein transdermales therapeutisches System verbessert hier zusätzlich die Compliance, die für die Kombinationstherapien dieser Krankheit und ihren meist alten und multimorbiden Patienten von sehr erheblicher Bedeutung ist. Eine
35 bessere Steuerbarkeit sowie die Möglichkeit,

circadiane Profile zu erreichen (z. B. mit geringer, möglichst konstanter Stimulation während der Nacht bzw. einer Pause) sind hier besonders günstig und bisher nicht erreicht (z. B. zur Vermeidung von

5 Psychosen sowie zur Verbesserung der Schlafqualität). Im Falle der Ergolin-Derivate Lisurid, Tergurid und Bromergurid trägt auch deren dopamin-partialagonistische bzw. partialantagonistische Wirkung dazu bei, das Entstehen von Psychosen zu

10 verhindern bzw. vorhandene Psychosen und ähnliche Probleme zu bessern.

Das TTS kann im einzelnen wie folgt ausgebildet sein. Auf der hautabgewandten Seite der Matrix und/oder des

15 Wirkstoffreservoirs kann eine Deckschicht angeordnet sein. Diese kann beispielsweise mit Folien aus Polyethylen oder Polyester gebildet sein. Die Dicke beträgt typischerweise 10 bis 100 μm . Es ist möglich, zur Erzielung eines ausreichenden Lichtschutzes, die

20 Deckschicht zu pigmentieren und/oder zu metallisieren. Als Metallisierung ist das Aufbringen einer sehr dünnen Schicht (typischerweise weniger als 1 μm , meist im 10-100 nm Bereich) eines Metalls, beispielsweise Aluminium, auf die Deckschicht bezeichnet. Pigmente

25 können alle im Rahmen der Überzugsmittel gebräuchlichen Pigmente, auch Effektpigmente, sein, sofern sie physiologisch unbedenklich sind. Auf der Applikationsseite kann ein abziehbarer Liner vorgesehen sein, beispielsweise eine silikonisierte

30 oder fluorpolymerbeschichtete polymere Schutzfolie.

Die Matrix und/oder Diffusionsbarriere kann einen Stoff, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Polyacrylat, Polyurethan, Celluloseether, Silikon,

35 Polyvinylverbindungen, Silikat und Mischungen dieser

- Stoffe sowie Copolymere dieser Polymerverbindungen", vorzugsweise Polyacrylat, als Hauptmatrixkomponente aufweisen. Eine Hauptmatrixkomponente bildet zumindest 50 Gew.-%, beispielsweise zumindest 80-90 Gew.-% der
- 5 Matrix (der Begriff der Matrix bezieht sich dabei auf die fertige Schicht, i.e. Hauptmatrixkomponente(n) mit Hilfsstoff(en) und Wirkstoff(en)). Eine Einstellung des gewünschten Flux erfolgt einerseits durch Auswahl des Stoffes in Abhängigkeit des
- 10 Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffes darin und andererseits und ggf. in Abstimmung hiermit durch Wahl der Schichtdicke der Matrix in Richtung orthogonal zur Hautoberfläche. Der Dickenbereich einer Matrix liegt typischerweise im Bereich von 10 µm bis 500 µm.
- 15 Ein besonders bevorzugter Polyacrylatkleber als Hauptmatrixkomponente ist käuflich unter der Bezeichnung GELVA® multipolymer solution 7881, erhältlich von der Firma Monsanto Deutschland GmbH,
- 20 Düsseldorf. Dabei wird ausdrücklich Bezug genommen auf das unter dieser Bezeichnung vertriebene Produkt gemäß Datenblatt in der Fassung vom 23.04.1996. Ebenfalls gut verwendbar ist Eudragit® E100, erhältlich von der Firma Röhm, Deutschland.
- 25 Mit den vorstehenden Polyacrylatklebern wird eine besonders vorteilhafte nichttriviale Eigenschaftskombination erhalten, nämlich optimaler Flux, gute Haftfähigkeit, gute Hautverträglichkeit und
- 30 gute Haltbarkeit.
- Die Diffusionsbarriere kann alternativ ein Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 35 "Celluloseester, Celluloseether, Silikon, Polyolefin und Mischungen sowie Copolymere dieser Stoffe" als

- Hauptbarrierenkomponente aufweisen. Zum Begriff der Hauptbarrierenkomponente gilt das Vorstehende zur Hauptmatrixkomponente analog. Die Diffusionsbarriere kann als Folie mit einer Dicke von 10 μm bis 300 μm ausgebildet sein, wobei die Dicke der Schicht (in Verbindung mit dem Diffusionskoeffizienten des Wirkstoffes in dem Polymer) nach Maßgabe des gewünschten Flux eingestellt wird.
- 10 In der Matrix und/oder dem Wirkstoffreservoir und/oder der Diffusionsbarriere können für TTS übliche Hilfsstoffe enthalten sein. Bevorzugterweise wird als Hilfsstoff ein penetrationsverstärkendes Mittel eingesetzt, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus
- 15 der Gruppe bestehend aus "C1-C8 aliphatische, cycloaliphatische und aromatische Alkohole, gesättigte und ungesättigte C8-18-Fettalkohole, gesättigte und ungesättigte C8-18 Fettsäuren, Kohlenwasserstoffe und Kohlenwasserstoffmischungen, Fettsäureester aus C3-19-
- 20 Fettsäuren und C1-6-Alkylmonoolen, Dicarbonsäuredieester aus C4-8-Dicarbonsäuren und C1-6-Alkyl-monoolen, und Mischungen dieser Stoffe. Penetrationsverstärkende Mittel verbessern den Flux des Wirkstoffes durch die Haut, auf welche das TTS
- 25 aufgebracht ist. Beispiele aus den vorgenannten Stoffen sind: 1,2-Propandiol, Menthol, Dexpanthenol, Benzylalkohol, Laurylalkohol, Isocetylalkohol, Cetylalkohol, Mineralöl, Laurinsäure, Isopalmitinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure;
- 30 Methylester, Ethylester, 2-Hydroxyethylester, Glycerolester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester oder Isobutylester der Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure oder Palmitinsäure. Bevorzugt ist der Einsatz von
- 35 Dimethylisosorbid, Isopropylmyristat und

- Laurylalkohol, höchstbevorzugt von Laurylalkohol. Als weitere Hilfsstoffe kommen beispielsweise Kristallisationsinhibitoren in Frage. Als Kristallisationsinhibitoren sind hochdisperses
- 5 Siliciumdioxid oder makromolekulare Stoffe wie Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Dextrine, Dextrane, Sterine, Gallensäuren und insbesondere Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere geeignet wie Kollidon® VA 64.
- 10 Es versteht sich, dass jedenfalls das penetrationsverstärkende Mittel ebenfalls ausreichend durch die Matrix bzw. die Diffusionsbarriere diffundieren muss. Im Falle des Einsatzes einer Matrix
- 15 sowie des Hilfsstoffes Laurylalkohol bildet der Laurylalkohol vorzugsweise 10 bis 30 Gew.-%, höchstvorzugsweise 15 bis 20 Gew.-%, der Matrix.
- Die Hilfsstoffe können grundsätzlich 0 bis 50 Gew.-%
- 20 der Matrix bilden. Der Wirkstoff kann 0,2 bis 20 Gew.-%, vorzugsweise 1 bis 10 Gew.-%, der Matrix bilden. Die Summe der Anteile an Matrixhauptkomponente, Hilfsstoffen und Wirkstoffen bildet dabei stets 100 Gew.-%.
- 25 Die Dosis des Wirkstoffes in einem das TTS tragenden menschlichen Körper hängt neben den vorstehenden diffusionsbezogenen Eigenschaften des TTS auch von dessen wirksamer Fläche mit der Haut ab. Wirksame
- 30 Fläche meint hierbei die Fläche, mit welcher die Matrix oder die Diffusionsbarriere an der Haut anzuliegen kommt. Vorzugsweise erfolgt die Variation nach Maßgabe der gewünschten Dosis in einem Bereich von 1 bis 100 cm².
- 35

Im Rahmen der Erfindung lassen sich dabei, bei abgestimmten Flux für eine vorgegebene Indikation, leicht patientenindividuelle Dosisvariationen von einem Arzt einrichten, nämlich durch Wahl einer geeigneten Größe. Somit kann die Behandlung beispielsweise auf unterschiedliche Körpergewichte, Altersgruppen etc. unschwer abgestellt werden. Insbesondere ist es möglich, ein TTS, welches eine (eher große) Standardfläche aufweist, mit Unterteilungsmarkierungen für Teildosen auszustatten, so dass ein Anwender lediglich einen einer bestimmten Dosis entsprechenden Teilabschnitt abtrennen und anwenden kann. Entsprechende Aufdrucke lassen sich unschwer auf der Deckschicht anbringen.

15

Eine weitere Einsatzmöglichkeit ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen TTS zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung oder Prävention des prämenstruellen Syndroms oder seiner Symptome, wobei F vorzugsweise von 0,1 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt, sowie die Verwendung zur Herstellung eines Mittels zur Lactationshemmung, wobei F vorzugsweise von 0,1 bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt.

25

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

30

35

5 Beispiel 1: Flux-Messung

Zur Flux-Messung wird eine FRANZ Durchfluss
Diffusionszelle verwendet. Die Messfläche beträgt 2
cm². Als Hautprobe werden 4 cm² ventrale und dorsale
10 Haut einer männlichen haarlosen Maus (MF1 hr/hr
Ola/Hsd, erhältlich von Harlan Olac, UK) verwendet,
wobei subkutanes Fettgewebe sorgfältig entfernt wird.
Auf die eingesetzte Haut ist ein 2 cm² TTS appliziert.
Gegenüberliegend ist das Akzeptormedium angeordnet. Es
15 ist verdünntes HHBSS (Hepes Hanks Balanced Salt
Solution) enthaltend 5,96 g/l Hepes, 0,35 g/l NaHCO₃
und 0,1 ml/l 10x HBSS (erhältlich von Gibco,
Eggenstein, DE). Weiterhin sind 1000 I.E./ml
Penicillin (Benzylpenicillin Kaliumsalt, erhältlich
20 von Fluka, Neu-Ulm, DE).

Die Messung erfolgt im einzelnen wie folgt. Das zu
messende TTS wird zunächst auf die Haut appliziert.
25 Sofort danach wird die Haut in die Diffusionszelle
montiert. Das Akzeptor Medium wird in Intervallen von
2h zwischen t=0 und t=6 h und von 8 h zwischen t=6 h
und t=54h beprobt. Pro Stunde werden 1ml
Akzeptormedium durch die Diffusionszelle mittels einer
30 peristaltischen Pumpe gepumpt. Die Temperatur des
Akzeptormediums wird mittels eines zirkulierenden
Wasserbades kontrolliert und hält die Oberfläche der
Haut auf einer Temperatur von 31 °C mit 1 °C

WO 02/15889

PCT/EP01/09823

14

Genauigkeit.

Die Wirkstoffkonzentration in dem Akzeptormedium wird gemäß folgender Details mittels eines

5 Radioimmunoassays bestimmt.

Kalibrierungskurven: Diese werden unter Verwendung von zwei unterschiedlichen Methanollösungen von nicht radioaktivem Lisuridhydrogenmaleatsalz, enthaltend je

10 1 mg/ml, konstruiert. Diese Lösungen werden unterschiedlich mit BSA-Puffer (0,041 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 0,026 M KH_2PO_4 , 0,154 M NaCl, 0,015 M NaN_3 , 0,1% (w/v)

BSA, pH 7, supplementiert mit 0,05% (w/v) Ascorbinsäure) verdünnt, um Lisurid free base

15 Konzentrationen im Bereich von 1000 - 3,9 pg/0,1ml zu erhalten. Zusätzlich wird eine wirkstofffreie Probe (0pg) eingesetzt. Die Kalibrierungsproben werden dreifach analysiert. Die Lisurid-Konzentrationen werden mittels der pharmacokinetic RIO PC Software, 20 2,5, berechnet (andere übliche Software ist ebenfalls einsetzbar).

Probenpräparation: Vor der Analyse wird das

25 Akzeptormedium mit BSA-Puffer verdünnt zwecks Einstellung von Konzentrationen im auswertbaren Bereich der Kalibrierungskurve. 100 µl verdünnte Probe werden direkt der radioimmunologischen Analyse unterzogen.

30

Antiserum: Das Antiserum (Kaninchen) ist erhältlich durch Immunisierung mit dem Immunogen Lisurid-1-

WO 02/15889

PCT/EP01/09823

15

succinyl-BSA. Die Verdünnung des Antiserums im Assay ist 1:12500.

Tracer: ³H-Lisuridhydrogenmaleat mit einer
5 spezifischen Aktivität von 4,3 GBq/mg wird verwendet.

Inkubation: zu 0,7 ml BSA-Puffer werden 0,1 ml BSA-Puffer mit Wirkstoff, 0,1 ml Tracerlösung (ca. 5000 cpm/0,1 ml BSA-Puffer) und 0,1 ml verdünntes Antiserum
10 (1:12500) gegeben und es wird für 18 h bei 4°C inkubiert.

Separierung: antikörpergebundenes Lisurid wird von freiem durch Zugabe von 0,2 ml Holzkohlesuspension
15 (1,25% (w/v) und 0,125% (w/v) Dextran in BSA-Puffer) und Inkubation für 30 min. bei 0 °C getrennt. Die Holzkohle wird durch Zentrifugation bei 3000 g für 15 min. sedimentiert. Der Überstand (enthaltend antikörpergebundenen Wirkstoff) wird dekantiert und
20 der radiometrischen Analyse zugeführt.

Radiometrische Analyse: Zum Überstand werden 4ml des Szintillations Cocktails Atomlight (NEN) gegeben. Die Zählung erfolgt mit einem WALLAC 1409 oder 1410 β-Szintillationszähler ohne quench control.
25

Auswertung: Der perkutane Haut Flux wird wie folgt berechnet:

30
$$F = (C * R) / (A * T),$$

wobei F den percutanen Flux [ng/cm²/h], C die Wirkstoffkonzentration im Akzeptormedium [ng/ml], R den Akzeptormediumsfluss [lml/h], A die Messfläche
35 [2cm²] und T das Beprobungszeitintervall [h] sind.

WO 02/15889

PCT/EP01/09823

16

Maximaler transdermaler Wirkstoffflux wird direkt von den Daten genommen. Mittlere perkutane Fluxwerte werden während Tag 1 und Tag 2 des Experiments
5 bestimmt, basierend auf der kumulativ absorbierten Dosis in dem Zeitintervall $t=0-22$ und $t=22-54$.

Angaben für die Herstellung von TTS

10 Beispiel 2: TTS A

15 15 mg Kollidon VA 64 (Kristallisationsinhibitor) werden in 15 mg Isopropanol gelöst. Dann werden 5 mg Lisurid eingestreut. 80 mg Polyacrylatkleber (Gelva 7881) werden in einem Becherglas vorgelegt und die
vorstehende Suspension, unter Nachspülen mit 30 mg Isopropanol, hinzugegeben. Nach gründlicher Durchmischung wird das erhaltene kristallfreie Wetmix mit 500 μm Rakel auf einem silikonisierten Liner
20 ausgezogen. Dann wird bei 60 °C für 20 min. getrocknet und schließlich eine Deckschicht auflaminiert.

25 Messungen des Flux gemäß Beispiel 1 ergeben für F einen Tag 1 Wert von 0,43, einen Tag 2 Wert von 0,44 und einen maximalen F von 0,85 (jeweils in $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$).

30 Beispiel 3: TTS B

12,5 mg Dimethylisosorbid werden mit 2 mg Lisurid in 15 mg Isopropanol suspendiert. 80 mg Polyacrylatkleber (Gelva 7881) werden in einem Becherglas vorgelegt und
35 die vorstehende Suspension, unter Nachspülen mit 30 mg

Isopropanol, hinzugegeben. Nach gründlicher
Durchmischung wird das erhaltene kristallfreie Wetmix
mit 500 µm Rakel auf einem silikonisierten Liner
ausgezogen. Dann wird bei 60 °C für 20 min. getrocknet
5 und schließlich eine Deckschicht auflaminiert.

Messungen des Flux gemäß Beispiel 1 ergeben für F
einen Tag 1 Wert von 0,23, einen Tag 2 Wert von 0,28
und einen maximalen F von 0,50 (jeweils in µg/cm²/h).

10

Beispiel 4: TTS C

27,2 mg Kollidon VA 64 (Kristallisationsinhibitor) und
16,3 mg Laurylalkohol werden bei 60 °C gelöst. Dann
15 werden 2 mg Lisurid in dieser Lösung bei 60 °C gelöst.
39,38 mg Eudragit E100, 13,41 mg Citroflex 4A und 1,71
mg Bernsteinsäure werden bei 150-200 °C geschmolzen.
Nach Abkühlung auf 80 °C wird die Lisuridlösung unter
Rühren hinzugegeben. Bei 80 °C wird mit 500 µm Rakel
20 auf einem silikonisierten Liner ausgezogen. Dann wird
auf 20 °C abgekühlt und schließlich ggf. eine
Deckschicht auflaminiert.

Messungen des Flux gemäß Beispiel 1 ergeben für F
25 einen Tag 1 Wert von 0,90, einen Tag 2 Wert von 1,76
und einen maximalen F von 2,53 (jeweils in µg/cm²/h).

30

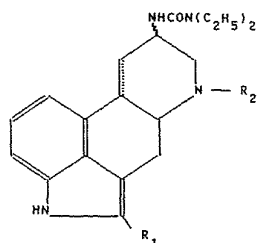
WO 02/15889

PCT/EP01/09823

18

Patentansprüche:

- 1) Verwendung eines transdermalen therapeutischen Systems (TTS) aufweisend eine Arzneimittelschicht, welche zumindest eine einen Wirkstoff enthaltende Matrix und/oder ein Wirkstoffreservoir und hautseitig des Wirkstoffreservoirs eine wirkstoffpermeable Diffusionsbarriere sowie als Wirkstoff ein Ergolin-Derivat gemäß Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Salz mit einer Säure enthält,



Formel I

- 25 worin ----- eine Einfachbindung oder eine Doppelbindung ist, worin R1 ein H-Atom oder ein Halogenatom, insbesondere ein Bromatom ist, und worin R2 C1-4-Alkyl ist,
- 30 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung des Restless-Legs-Syndroms.

- 35 2) Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Matrix

und/oder die Diffusionsbarriere ausgewählt ist mit der Maßgabe, dass der transdermale Fluss F durch Humanhaut, gemessen gemäß Beispiel 1, im Bereich von 0,1 bis 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ liegt.

5

3) Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Ergolin-Derivat Lisurid oder dessen Salz mit einer physiologisch verträglichen Säure ist.

10

4) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei auf der hautabgewandten Seite der Matrix und/oder des Wirkstoffreservoirs eine Deckschicht angeordnet ist.

15

5) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Matrix und/oder Diffusionsbarriere einen Stoff, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Polyacrylat, Polyurethan, Celluloseether, Silikon, Polyvinylverbindungen, Silikat und Mischungen dieser Stoffe sowie Copolymere dieser Polymerverbindungen", vorzugsweise Polyacrylat, als Hauptmatrixkomponente aufweist.

20

25

6) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Diffusionsbarriere ein synthetisches Polymer ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus "Celluloseester, Celluloseether, Silikon, Polyolefin und Mischungen sowie Copolymere dieser Stoffe" als Hauptbarrierenkomponente aufweist.

30

35

- 7) Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei
die Matrix und/oder das Wirkstoffreservoir und/oder
die Diffusionsbarriere ein
penetrationsverstärkendes Mittel enthält, welches
5 vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe
bestehend aus C1-C8 aliphatische,
cycloaliphatische und aromatische Alkohole,
gesättigte und ungesättigte C8-18-Fettalkohole,
gesättigte und ungesättigte C8-18 Fettsäuren,
10 Kohlenwasserstoffe und Kohlenwasserstoffmischungen,
Fettsäureester aus C3-19-Fettsäuren und C1-6-
Alkylmonoolen, Dicarbonsäuredieester aus C4-8-
Dicarbonsäuren und C1-6-Alkylmonoolen, und
Mischungen dieser Stoffe.
15
- 8) Verwendung eines TTS nach einem der Ansprüche 1 bis
7 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung oder
Prävention des prämenstruellen Syndroms bzw. seiner
20 Symptome, wobei F vorzugsweise von 0,1 bis 0,5
 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt.
- 9) Verwendung eines TTS nach einem der Ansprüche 1 bis
25 7 zur Herstellung eines Mittels zur
Lactationshemmung, wobei F vorzugsweise von 0,1
bis 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ beträgt.

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No. PCT/EP 01/09823 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/70 A61K31/48 A61P25/14 A61P5/08 A61P5/24 | | |
| 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) IPC 7 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 practical, search terms used) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| P,X | DE 199 38 823 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22 February 2001 (2001-02-22) | 1,3 |
| P,Y | claims 1,11,12 | 1-7 |
| X | EP 1 027 889 A (SCHERING) 16 August 2000 (2000-08-16) | 8,9 |
| Y | claims 1-7 | 1-9 |
| X | DE 41 16 912 A (SCHERING) 26 November 1992 (1992-11-26) | 8,9 |
| Y | claims 1-7 | 1-9 |
| Y | US 5 229 129 A (CHIA-MING CHIANG) 20 July 1993 (1993-07-20) | 1-9 |
| | claims 1-3,5 | |
| | -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt 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 ** 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 ** 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 *A* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 19 December 2001 | | Date of mailing of the international search report 03/01/2002 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Ventura Amat, A |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International Application No. PCT/EP 01/09823 |
|--|--|--|
| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | US 5 399 355 A (JUTTA RIEDL) 21 March 1995 (1995-03-21) claims 1-6 table 3 | 1-9 |
| Y | EP 0 137 278 A (SCHERING) 17 April 1985 (1985-04-17) example 4 | 1-9 |
| X | WO 99 48484 A (PHARMACIA & UPJOHN) 30 September 1999 (1999-09-30) page 13, line 18 - line 25 page 11, line 10 - line 14 | 1,3 |
| Y | claims 1,9 | 1-9 |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | | International Application No. | |
|--|---|------------------|-------------------------|-------------------------------|------------------|
| Information on patent family members | | | | PCT/EP 01/09823 | |
| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
| DE 19938823 | A | 22-02-2001 | DE 19938823 A1 | | 22-02-2001 |
| | | | AU 6836500 A | | 19-03-2001 |
| | | | WO 0113903 A2 | | 01-03-2001 |
| EP 1027889 | A | 16-08-2000 | DE 4116912 A1 | | 26-11-1992 |
| | | | AU 1637792 A | | 19-11-1992 |
| | | | CA 2068970 A1 | | 20-11-1993 |
| | | | WO 9220339 A1 | | 26-11-1992 |
| | | | EP 1027889 A2 | | 16-08-2000 |
| | | | EP 0538433 A1 | | 28-04-1993 |
| | | | HU 64227 A2 | | 28-12-1993 |
| | | | IE 921586 A1 | | 18-11-1992 |
| | | | JP 6500126 T | | 06-01-1994 |
| | | | NO 930148 A | | 15-01-1993 |
| | | | PT 100492 A , B | | 29-10-1993 |
| | | | US 5399355 A | | 21-03-1995 |
| DE 4116912 | A | 26-11-1992 | DE 4116912 A1 | | 26-11-1992 |
| | | | AU 1637792 A | | 19-11-1992 |
| | | | CA 2068970 A1 | | 20-11-1993 |
| | | | WO 9220339 A1 | | 26-11-1992 |
| | | | EP 1027889 A2 | | 16-08-2000 |
| | | | EP 0538433 A1 | | 28-04-1993 |
| | | | HU 64227 A2 | | 28-12-1993 |
| | | | IE 921586 A1 | | 18-11-1992 |
| | | | JP 6500126 T | | 06-01-1994 |
| | | | NO 930148 A | | 15-01-1993 |
| | | | PT 100492 A , B | | 29-10-1993 |
| | | | US 5399355 A | | 21-03-1995 |
| US 5229129 | A | 20-07-1993 | US 5252335 A | | 12-10-1993 |
| | | | AU 648031 B2 | | 14-04-1994 |
| | | | AU 6034090 A | | 06-02-1991 |
| | | | EP 0483213 A1 | | 06-05-1992 |
| | | | IE 902538 A1 | | 27-02-1991 |
| | | | JP 4506958 T | | 03-12-1992 |
| | | | NZ 234401 A | | 28-04-1992 |
| | | | PT 94690 A | | 20-03-1991 |
| | | | WO 9100746 A1 | | 24-01-1991 |
| US 5399355 | A | 21-03-1995 | DE 4116912 A1 | | 26-11-1992 |
| | | | AU 1637792 A | | 19-11-1992 |
| | | | CA 2068970 A1 | | 20-11-1993 |
| | | | WO 9220339 A1 | | 26-11-1992 |
| | | | EP 1027889 A2 | | 16-08-2000 |
| | | | EP 0538433 A1 | | 28-04-1993 |
| | | | HU 64227 A2 | | 28-12-1993 |
| | | | IE 921586 A1 | | 18-11-1992 |
| | | | JP 6500126 T | | 06-01-1994 |
| | | | NO 930148 A | | 15-01-1993 |
| | | | PT 100492 A , B | | 29-10-1993 |
| EP 137278 | A | 17-04-1985 | DE 3333240 A1 | | 28-03-1985 |
| | | | AT 49126 T | | 15-01-1990 |
| | | | AU 3284984 A | | 21-03-1985 |
| | | | CA 1242143 A1 | | 20-09-1988 |
| | | | DE 3480905 D1 | | 08-02-1990 |
| | | | DK 433584 A , B, | | 13-03-1985 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 information on patent family members

 International Application No
 PCT/EP 01/09823

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 137278 | A | EP 0137278 A2 | 17-04-1985 |
| | | ES 535860 D0 | 01-06-1985 |
| | | ES 8505248 A1 | 01-09-1985 |
| | | FI 843580 A ,B, | 13-03-1985 |
| | | GB 2146526 A ,B | 24-04-1985 |
| | | GR 80327 A1 | 02-01-1985 |
| | | NO 843594 A | 13-03-1985 |
| | | PH 21735 A | 10-02-1988 |
| | | PT 79182 A ,B | 01-10-1984 |
| | | US 5071657 A | 10-12-1991 |
| | | ZA 8407190 A | 24-04-1985 |
| WO 9948484 | A | 30-09-1999 | |
| | | AU 3353199 A | 18-10-1999 |
| | | BR 9908953 A | 05-12-2000 |
| | | CN 1303286 T | 11-07-2001 |
| | | EP 1066038 A2 | 10-01-2001 |
| | | NO 20004799 A | 11-10-2000 |
| | | PL 343593 A1 | 27-08-2001 |
| | | SK 13312000 A3 | 10-05-2001 |
| | | WO 9948484 A2 | 30-09-1999 |
| | | US 6114326 A | 05-09-2000 |

| INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT | | Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/09823 |
|---|--|---|
| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/70 A61K31/48 A61P25/14 A61P5/08 A61P5/24 | | |
| Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK | | |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoß (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K | | |
| Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoß gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen | | |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) WPI Data, PAJ, EPO-Internal, CHEM ABS Data | | |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| P, X | DE 199 38 823 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22. Februar 2001 (2001-02-22) | 1, 3 |
| P, Y | Ansprüche 1, 11, 12 | 1-7 |
| X | EP 1 027 889 A (SCHERING) 16. August 2000 (2000-08-16) | 8, 9 |
| Y | Ansprüche 1-7 | 1-9 |
| X | DE 41 16 912 A (SCHERING) 26. November 1992 (1992-11-26) | 8, 9 |
| Y | Ansprüche 1-7 | 1-9 |
| Y | US 5 229 129 A (CHIA-MING CHIANG) 20. Juli 1993 (1993-07-20) | 1-9 |
| | Ansprüche 1-3, 5 | |
| | -/-- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie | | |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *I* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem besprochenen Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist | | |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche | | Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts |
| 19. Dezember 2001 | | 03/01/2002 |
| Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016 | | Bevollmächtigter Beauftragter Ventura Amat, A |

| INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT | | Internationales Abkürzungen PCT/EP 01/09823 |
|--|---|--|
| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| Y | US 5 399 355 A (JUTTA RIEDL) 21. März 1995 (1995-03-21) Ansprüche 1-6 Tabelle 3 | 1-9 |
| Y | EP 0 137 278 A (SCHERING) 17. April 1985 (1985-04-17) Beispiel 4 | 1-9 |
| X | WO 99 48484 A (PHARMACIA & UPJOHN) 30. September 1999 (1999-09-30) Seite 13, Zeile 18 - Zeile 25 Seite 11, Zeile 10 - Zeile 14 | 1,3 |
| Y | Ansprüche 1,9 | 1-9 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abdruckzeichen

PCT/EP 01/09823

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|---|--|
| DE 19938823 A | 22-02-2001 | DE 19938823 A1 AU 6836500 A WO 0113903 A2 | 22-02-2001 19-03-2001 01-03-2001 |
| EP 1027889 A | 16-08-2000 | DE 4116912 A1 AU 1637792 A CA 2068970 A1 WO 9220339 A1 EP 1027889 A2 EP 0538433 A1 HU 64227 A2 IE 921586 A1 JP 6500126 T NO 930148 A PT 100492 A ,B US 5399355 A | 26-11-1992 19-11-1992 20-11-1993 26-11-1992 16-08-2000 28-04-1993 28-12-1993 18-11-1992 06-01-1994 15-01-1993 29-10-1993 21-03-1995 |
| DE 4116912 A | 26-11-1992 | DE 4116912 A1 AU 1637792 A CA 2068970 A1 WO 9220339 A1 EP 1027889 A2 EP 0538433 A1 HU 64227 A2 IE 921586 A1 JP 6500126 T NO 930148 A PT 100492 A ,B US 5399355 A | 26-11-1992 19-11-1992 20-11-1993 26-11-1992 16-08-2000 28-04-1993 28-12-1993 18-11-1992 06-01-1994 15-01-1993 29-10-1993 21-03-1995 |
| US 5229129 A | 20-07-1993 | US 5252335 A AU 648031 B2 AU 6034090 A EP 0483213 A1 IE 902538 A1 JP 4506958 T NZ 234401 A PT 94690 A WO 9100746 A1 | 12-10-1993 14-04-1994 06-02-1991 06-05-1992 27-02-1991 03-12-1992 28-04-1992 20-03-1991 24-01-1991 |
| US 5399355 A | 21-03-1995 | DE 4116912 A1 AU 1637792 A CA 2068970 A1 WO 9220339 A1 EP 1027889 A2 EP 0538433 A1 HU 64227 A2 IE 921586 A1 JP 6500126 T NO 930148 A PT 100492 A ,B | 26-11-1992 19-11-1992 20-11-1993 26-11-1992 16-08-2000 28-04-1993 28-12-1993 18-11-1992 06-01-1994 15-01-1993 29-10-1993 |
| EP 137278 A | 17-04-1985 | DE 3333240 A1 AT 49126 T AU 3284984 A CA 1242143 A1 DE 3480905 D1 DK 433584 A ,B, | 28-03-1985 15-01-1990 21-03-1985 20-09-1988 08-02-1990 13-03-1985 |

Formblatt PCT/ISA/E10 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

| Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören | | Internationales Abkürzungszeichen PCT/EP 01/09823 | |
|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
| EP 137278 A | | EP 0137278 A2 | 17-04-1985 |
| | | ES 535860 D0 | 01-06-1985 |
| | | ES 8505248 A1 | 01-09-1985 |
| | | FI 843580 A ,B, | 13-03-1985 |
| | | GB 2146526 A ,B | 24-04-1985 |
| | | GR 80327 A1 | 02-01-1985 |
| | | NO 843594 A | 13-03-1985 |
| | | PH 21735 A | 10-02-1988 |
| | | PT 79182 A ,B | 01-10-1984 |
| | | US 5071657 A | 10-12-1991 |
| | | ZA 8407190 A | 24-04-1985 |
| WO 9948484 A | 30-09-1999 | AU 3353199 A | 18-10-1999 |
| | | BR 9908953 A | 05-12-2000 |
| | | CN 1303286 T | 11-07-2001 |
| | | EP 1066038 A2 | 10-01-2001 |
| | | NO 20004799 A | 11-10-2000 |
| | | PL 343593 A1 | 27-08-2001 |
| | | SK 13312000 A3 | 10-05-2001 |
| | | WO 9948484 A2 | 30-09-1999 |
| | | US 6114326 A | 05-09-2000 |

Formblatt PCTISA4210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|--------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 15/00 | A 6 1 P 25/02 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 25/02 | A 6 1 P 25/04 | |
| A 6 1 P 25/04 | A 6 1 P 25/08 | |
| A 6 1 P 25/08 | A 6 1 P 25/16 | |
| A 6 1 P 25/16 | A 6 1 P 43/00 | 1 0 1 |
| A 6 1 P 43/00 | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| | A 6 1 L 15/06 | |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

(72)発明者 ホロブスキー, ラインハルト
ドイツ国、1 4 1 2 9・ベルリン、シュパーニツシエ・アレー・1 1 1・アー

(72)発明者 タツク, ヨハネス
ドイツ国、1 3 5 9 5・ベルリン、タールザンダーベーク・2 8

(72)発明者 エングフエル, アーダルベルト
ドイツ国、1 2 3 0 9・ベルリン、ケーニヒシュタインシュトラッセ・4 4

Fターム(参考) 4C076 AA73 AA95 BB31 CC01 CC10 CC21 CC29 DD47 EE03 EE09
EE27 EE32 EE33 FF02 FF31 FF34 FF67 FF68
4C081 AA03 AA12 BB06 CA051 CA081 CA082 CA211 CA271 CD021 CE02
CE07 DA02 DC12 EA02 EA06
4C086 AA01 AA02 CB05 MA03 MA05 MA32 NA12 NA13 ZA02 ZA08
ZA21 ZA22 ZA29 ZA81 ZC02 ZC41 ZC52