

(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2005-533795

(P2005-533795A)

(43) 公表日 平成17年11月10日(2005. 11. 10)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/12	A 6 1 K 9/12	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/192	A 6 1 K 31/192	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/216	A 6 1 K 31/216	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/439	A 6 1 K 31/439	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-514437 (P2004-514437)	(71) 出願人	504468403
(86) (22) 出願日	平成15年6月24日 (2003. 6. 24)		アクラックス ディーディーエス ピーテ
(85) 翻訳文提出日	平成17年2月3日 (2005. 2. 3)		イーワイ エルティーディー
(86) 国際出願番号	PCT/AU2003/000784		オーストラリア国 ビクトリア 3003
(87) 国際公開番号	W02004/000275		ウェスト メルボルン, スタンレー ス
(87) 国際公開日	平成15年12月31日 (2003. 12. 31)		トリート 103-113
(31) 優先権主張番号	PS3171	(74) 代理人	100095832
(32) 優先日	平成14年6月25日 (2002. 6. 25)		弁理士 細田 芳徳
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(72) 発明者	ゴンダ, イゴール
			オーストラリア国 ビクトリア 3141
			サウス ヤラ, マルヌ ストリート 2
			/58
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 経皮エアゾール組成物

(57) 【要約】

本発明は、1以上の生理的に活性な薬剤；1以上の真皮透過エンハンサー；揮発性溶媒を含有する薬学的に許容されうる担体；およびヒドロフルオロカーボン高圧ガスを含有し、担体および透過エンハンサーが合わされて1以上の生理的に活性な薬剤の単相溶液を形成する経皮送達用医薬組成物を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

1 以上の生理的に活性な薬剤；

1 以上の真皮透過エンハンサー；

揮発性溶媒を含む薬学的に許容され得るキャリア；および

ハイドロフルオロカーボン高压ガス；

を含み、キャリアおよび透過エンハンサーが 1 以上の生理的に活性な薬剤の単相溶液を提供するように組み合わせられた、経皮送達のための医薬組成物。

【請求項 2】

揮発性溶媒が大気圧および温度 32℃において 35 mmHg より高い蒸気圧を有する請求項 1 記載の医薬組成物。 10

【請求項 3】

皮膚上にフィルムを形成するための接着剤を実質的に含まない請求項 1 記載の組成物。

【請求項 4】

2 分未満、より好ましくは 1 分未満の乾燥時間を維持する請求項 1 記載の組成物。

【請求項 5】

前記高压ガスが HFC-134a、HFC-127 およびその混合物から選ばれる請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記高压ガスが HFC-134a である請求項 4 記載の組成物。 20

【請求項 7】

ハイドロフルオロカーボン高压ガスが医薬組成物全体の 15 体積%～50 体積%である請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

高压ガスが組成物の 20～40 体積%である請求項 7 記載の医薬組成物。

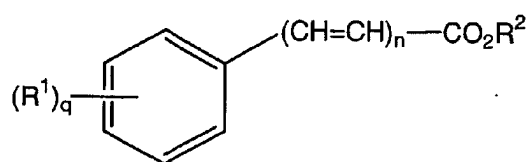
【請求項 9】

透過エンハンサーが 1 以上のサンスクリーンエステルを含む請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

1 以上のサンスクリーンエステルが式 (I)： 30

【化 1】



(I)

式中、R¹ が水素、低級アルコール、低級アルコキシ、ハロゲン化物、水酸基または NR³R⁴ であり； 40

R² は、C₈～C₁₈ アルキルであり、

R³ および R⁴ は、それぞれ独立して水素、低級アルキルであるか、または R³ および R⁴ は共に、それらが結合している窒素原子と 5 または 6 員の複素環を形成する；

n は 0 または 1 であり、

q は 1 または 2 であり、

n が 0 であり、かつ R¹ が NR³R⁴ である場合、NR³NR⁴ はパラ置換される、を有する請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

1 以上のサンスクリーンエステルが C₈～C₁₈ アルキルシンナマート、C₈～C₁₈ アルキルメトキシシンナマート、C₈～C₁₈ アルキルサリチラートおよびその混合物か 50

らなる群より選択される請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

透過エンハンサーがオクチルサリチラートである請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

透過エンハンサーがバジメートー 0 である請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

0.1 重量%～10 重量%の真皮透過エンハンサーを含む請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

2 重量%～8 重量%の真皮透過エンハンサーを含有してなる請求項 14 記載の組成物。

【請求項 16】

溶媒がアセトン、低級アルコールまたはその混合物を含む請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

溶媒がクロロホルム、低級アルコールまたはその混合物を含有してなる請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

溶媒がエタノール、プロパノールまたはその混合物を含有してなり、透過エンハンサーおよび高圧ガスの単相を提供する請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 19】

溶媒が医薬組成物全体の 40 体積%～80 体積%で存在する請求項 16 記載の医薬組成物。

【請求項 20】

溶媒が医薬組成物全体の 50 体積%～70 体積%で存在する請求項 17 記載の医薬組成物。

【請求項 21】

ステロイド、ホルモン誘導体、非ステロイド性抗炎症薬剤、オピオイド鎮痛薬、抗嘔吐剤、抗エストロゲン、アロマターゼインヒビター、5- α レダクターゼインヒビター、不安緩剤、プロスタグランジン、抗-ウイルス薬剤、抗-偏頭痛化合物、抗高血圧症薬剤、抗-マラリア化合物、気管支拡張薬、抗鬱薬、抗-アルツハイマー病薬剤、抗コリン作用薬剤、神経弛緩性および抗精神病性薬剤、抗-パーキンソン病薬剤、抗アンドロゲンならびに食欲抑制剤からなる群より選択される 1 以上の生理的に活性な薬剤を含む請求項 1

【請求項 22】

1 以上の生理的に許容され得る薬剤が、テストステロン、エストラジオール、エチニルエストラジオール、レボノルゲストレル、プロゲステロン、酢酸ノルエチステロン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナク、フェンタニル、ブプレノルフィン、スコポラミン、プロクロルペラジン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、タモキシフェン、エピチオスタノール、エキセメスタン、ダリフェナシン、4-ヒドロキシ-アンドロステンジオンおよびその誘導体、フィナステライド、ドゥタステライド、トゥロステライド、LY191704、MK-386、アルプラゾラン、アルプロスタジル、プロスタシクリンおよびその誘導体、メラトニン、n-ドコサノール、トロマンタジン、アシクロビルの脂肪親和性プロドラッグ、低分子量ヘパリン、エノキサパリン、スマトリプタン、アムロジピン、ニトレンジピン、プリマキン、ミノキシジルおよびそのプロドラッグ、ピロカルピン、サルブタモール、テルブタリン、サルメテロール、イボガイン、ブプロピアン、ロリプラン、タクリン、フルフェナジン、ハロペリドール、N-0923、酢酸シプロテロン、MENT(7-メチル-19-テストステロン)、またはマジンドールあるいは前記いずれかの薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体からなる群より選択され、より好ましくは、生理的な薬剤としてアポモルヒネ、オキシブチニン、フェンタニル、ロピニロール、グラニセトロン、リバスチグミン、ブスピロン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、ラシジピン、トロピセトロン、オランザピンおよびメチルフェニデートまたは前記いずれかの薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体を含

10

20

30

40

50

む請求項 2 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

組成物をチャンバーから送達するためのバルブ、組成物をエアゾールとして分散するためのノズルおよび計量された投与量のエアゾールをノズルから提供する手段を含むスプレー塗布デバイスのチャンバー内に含まれ、高圧ガスを液体状態で保つようにチャンバー内で圧力をかけた状態で保持されている請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

スプレーが送達される被験体の皮膚に対する配置のためのスペーサーを含有してなり、それにより皮膚が、ノズルからエアゾールがスプレーされる領域にあり、かつノズルから隔てられている請求項 2 3 記載の組成物の送達のためのエアゾール塗布デバイス。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、局所適用のための経皮エアゾール組成物、エアゾール組成物の経皮送達のためのスプレーデバイスおよび治療剤の経皮送達方法に関する。

【0002】

発明の背景

治療剤(「活性な薬剤」)をヒトまたは動物へ投与する通常の方法は、たいてい生物学的な、化学的な、および物理学的なバリアによりある程度制限されている。物理学的なバリアの例は、薬剤が標的に届く前に通過されなければならない皮膚および種々の器官膜である。化学的な障害としては、pH変化、脂質二重層、および分解酵素が挙げられる。生物学的および化学的に活性な薬剤は双方とも、特にそのような障害に対して弱い。

20

【0003】

治療剤の経皮送達は、従来の経口の錠剤およびカプセル調剤に勝る本質的な臨床上のおよび患者における利点を、特に

—例えば胃腸管における炎症性効果のために、経口的には安全に供給され得ない

—広範な所謂「初回通過」代謝を受け、従って経口投与後すぐに肝臓内で実質的に不活性化される

30

—経口投与後十分に吸収されないか、または十分に生物学的に利用されない

—副作用と関連し得る「スパイク」で送達するよりも、長期にわたる少量で一定の量で最も良く送達される

薬剤に対して提供する。

【0004】

皮膚を介した生理的に活性な薬剤の投与(「経皮薬物送達」)は、比較的単純な投薬型を提供するだけでなく、生理的に活性な薬剤の体循環中への放出に関して比較的ゆっくりで制御された経路をも提供するので、注目を高めつつある。しかしながら、経皮薬物送達は、皮膚が天然のバリアとして機能し、したがって皮膚を介した薬剤の輸送が複雑な機構であるという事実により複雑化されている。

40

【0005】

構造的に、皮膚は、比較的薄く最も外側の層(「表皮」)および厚めの内側領域(「真皮」)、の二つの主要部分からなる。表皮の最も外側の層(「角質層」)は、ケラチンで満たされた平らな死細胞からなる。角質層の平らな死細胞間領域は、皮膚の天然バリア性質を担う層板相を形成する脂質で満たされている。

【0006】

皮膚の表面に適用される生理的に活性な薬剤の効果的な経皮送達(「局所適用」)に関して、薬剤はまず媒体から角質層へ分配されなければならない、次に典型的には角質層から生存表皮、真皮および血流へと分配される前に角質層内に拡散されなければならない。

【0007】

50

真皮層を介する輸送（「経皮吸収」）に関連する経皮送達に伴う問題のいくつかを克服するために、生理的に活性な薬剤は、1以上の薬物透過エンハンサーと組み合わせて製剤化され得る。例えば含水エタノールは、局所適用の処方において媒体として使用され得る。エタノールは、溶媒牽引効果のために皮膚を介する活性な薬剤の流れを増大させ得る透過エンハンサーとして作用し得る（「J. Pharm. Sci」(Bernerら、78(5)巻、402-406頁、1989年)）。パラメトキシ桂皮酸オクチル(パジメート 0)、サリチル酸オクチルおよびアゾン(Azone)(登録商標)は、経皮吸収を改善することが示された透過エンハンサーのさらなる例である(米国特許第6299900号)。

【0008】

PCT/AU00/01419は、皮膚貼付剤組成物における高圧ガスを含まないスプレーを記載し、それは創傷治療および薬物投与を改善するための柔軟な多孔性皮膚貼付剤を形成するが、該組成物は水溶性化合物に限定される。

10

【0009】

経皮エアゾール薬物送達系の使用は、経皮貼付剤などの既存の経皮薬物送達デバイスの限界を乗り越える可能性を有する。特に皮膚の炎症を回避する可能性（「J. Pharm. Sci.」(Morganら、87巻、1226-28頁、1998年)）は、既存の貼付剤および経鼻送達方法(そのタイプの投与型式を用いた患者の50%までに適用部位反応を引き起こすことが双方で示されている)に勝る有意な利点を提供する（「Maturitas」(Lopesら、38巻、S31-39、2001年)）。

【0010】

米国特許第6325990号は、生理的に活性な分子、ポリシロキサン接着剤、吸収プロモーター、溶媒、揮発性シリコンおよび高圧ガスを含む皮膚上にスプレーするためのフィルムを形成する組成物に関する。我々は、この発明が多くの不利益な欠点を有することを見出した。

20

【0011】

薬物とエンハンサーの双方が組み合わされる経皮系においては、皮膚を介した薬物の透過時に最適の効果を生じる速度で、エンハンサーが放出されることが重要である。従って、フィルム形成系において、接着剤は薬物およびエンハンサーに対して効果的な透過性を示さねばならず、それは考慮中の薬物の送達プロファイルにより規定される。薬物またはエンハンサーのいずれかの溶解性が最適化されない場合、浸透プロファイルは影響されるであろう(Venkatramanら、1998年)。接着剤中に薬物を含む系は、より近代的な第二世代系であり、接着剤自身内において薬物が分散される。多くの化合物に関して接着剤中の飽和溶解度は低く、従って薬物の沈殿傾向はいっそう大きくなり、安全性問題へつながる(Kotiyarら、2001年)。

30

【0012】

液体賦形剤(薬剤を含む)は、接着剤をある程度「可塑化」し；このことは、皮膚上に所望されない残渣を生じうる。この「可塑化された」残渣は、しばしば粘着性であり、埃および糸くずを集め、従って美容上は許容され得ない。

【0013】

容易に皮膚へ適用されることが可能で、効果的な経皮投与を提供する、効果的な経皮組成物に対する需要がある。

40

【0014】

驚くことではないが、今日まで、選択された透過エンハンサーと共に単相溶液として存在する適切に選抜された高圧ガスおよび溶媒により経皮送達を改善し、残渣またはフィルムを残さない、計量された投与量の経皮エアゾール組成物は無かったことが見出された。

【0015】

本明細書に引用されたいずれの特許または特許文書を含むいずれの参考文献も、先行技術を構成することは容認されない。特に、本明細書中のいずれの文書の参考文献も、他に記述されない限り、これらの文書のいずれもがオーストラリアまたは他のいずれの国において当該分野における共通の一般的な知識の一部を形成することの容認を構成しないこと

50

が理解されよう。参考文献の議論は、その筆者らが主張することを述べており、出願人は本明細書中で引用されたいずれの文書の正確性および適当性を調べる権利を保有する。

【0016】

発明の要旨

本発明は、治療剤の経皮吸収を増強する透過エンハンサーを含む有限な投与量の処方に関する発明者の研究から生じる。

【0017】

本発明は、少なくとも部分的には、経皮送達の改善が、エタノールもしくはイソプロピルアルコールまたはその組み合わせなどの低級アルコール中に溶解され、選択された透過エンハンサーと単相溶液としても存在し得るハイドロフルオロカーボン高圧ガスの適切な選抜により達成され得るという認識から生じる。さらに、エアゾール組成物は、初期の間は合せて50% w/vまで、好ましくは10% w/vまでの水を含むことが出来、より好ましくは、初期の間は単相溶液のように最も好ましい形式において計量された投与量の経皮エアゾール組成物中で使用される治療剤および透過エンハンサーの所望される量を溶解する揮発性媒体の能力に不利な影響を与えることなく5% w/vまでの水を含むことが出来る。

【0018】

従って、第一の形式において本発明は：

- － 1以上の生理的に活性な薬剤；
- － 1以上の真皮透過エンハンサー；ならびに

－ 低級アルコールおよびハイドロフルオロカーボン高圧ガスを含む揮発性の薬学的に許容され得る溶媒、ならびに任意に50% w/vまでの水を含む組成物を提供し、ここでは、生理的に活性な薬剤、真皮透過エンハンサー、揮発性の薬学的に許容され得る溶媒および高圧ガスが組み合わせられて好ましくは単相溶液を形成する。

【0019】

50% w/vまでの比較的高い水含量を有する組成物は、炎症を起こした皮膚、傷ついた皮膚または粘膜に適用され得る局所媒体中に使用されることが出来、ここで該組成物は、単相溶液、エマルジョンまたはマイクロエマルジョンとして存在することが出来、その中では活性な薬剤および／または透過は、前記媒体相の1つの中に完全に溶解されるか、または代替的にはこれら媒体相の1つ中に分散されるか、もしくは組成物中に溶解された生理的に活性な薬剤および同組成物中に分散された真皮透過エンハンサーのようなそれらの組み合わせとして存在する。

【0020】

10% w/vまでの量の水を含む組成物が好ましい。

【0021】

本発明の組成物は、本発明の単相溶液と対峙する二相溶液またはエマルジョンを生じ得る前記米国特許第6325990号に記載される組成物の欠点の少なくともいくつかを克服し得る。

【0022】

米国特許第6325990号に記載されるもののようなポリシロキサン系における水の取込みは、水がもたらすポリマー性質の不可逆的变化のために興味深い問題である。例えば、水の浸入は系の膨張および接着性結合能力の破壊の双方を引き起こす(Cabanelasら、2003年)。米国特許第6325990号に記載されるもののような組成物の保存の間のあらゆる水の吸収は、媒体相分離という物理的性質における変化を生じる可能性があり、これは生理的に活性な分子の残存傾向の低下およびそれに伴う経皮透過の減少および／または皮膚への適用に先立って媒体を保持する容器を振る必要性につながる。

【0023】

本発明はまた、経皮投与のための上記組成物を含む計量式スプレー塗布デバイスを提供する。

【0024】

本発明はさらに、本明細書で前に記載されたような経皮組成物を患者の皮膚領域に使用

することを含む、生理的に活性な薬剤を用いて患者を治療する方法を提供する。

【0025】

好ましい態様の詳細な説明

本発明の組成物は、ハイドロフルオロカーボン高圧ガスを含む。ハイドロフルオロカーボン高圧ガスは、好ましくはHFC-134aまたはHFC 127などのハイドロフルオロアルカンである。最も好ましいハイドロフルオロカーボン高圧ガスはHFC-134aである。

【0026】

我々は、HFC-134aを用いて皮膚に適用される本発明の組成物は、ジメチルエーテルなどの他の高圧ガスと比較した場合、より高い薬剤の浸潤度を示すので、HFC-134aは経皮に投与される組成物中において特に都合がよいことを見出した。我々は、皮膚上に活性な分子および透過エンハンサーの高い浸潤度を迅速に提供すると、皮膚内の活性な分子および透過エンハンサーの蓄積を迅速に提供する皮膚への薬剤および透過エンハンサーの分配が増大されることを見出した。さらに我々は、HFC-134aの混合により生理的に活性な分子および透過エンハンサーが揮発性キャリアの蒸発時に非晶質性沈着物を形成する乾燥時間がより速まることを見出した。組成物の皮膚への送達時において2分以内に揮発性溶媒が蒸発して組成物が乾燥した感触になることが好ましく、より好ましくは1分以内に皮膚上に残渣もフィルムも残されない。

10

【0027】

本発明の組成物中の高圧ガス量は、好ましくは15～50% v/vであり、より好ましくは20～40% v/vである。

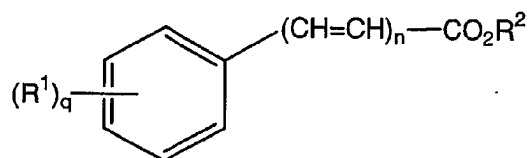
20

【0028】

本発明の組成物は、透過エンハンサーを含む。本発明の組成物中で使用するための好ましい透過エンハンサーは、式 (I)：

【0029】

【化1】



30

(I)

【0030】

式中、

R^1 は、水素、低級アルコール、低級アルコキシ、ハロゲン化物、水酸基または NR^3R^4 であり；

R^2 は、 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{18}$ アルキルであり、

R^3 および R^4 は、それぞれ独立して水素、低級アルキルであるか、または R^3 および R^4 は共に、それらが結合している窒素原子と5または6員の複素環を形成する；

n は0または1であり、

40

q は1または2であり、

n が0でありかつ R^1 が NR^3R^4 である場合、 NR^3R^4 はパラ置換される、のサンスクリーンエステルである。

【0031】

特に好ましいサンスクリーンエステルは、 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{18}$ のアルキル桂皮酸エステル、 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{18}$ のアルキルメトキシ桂皮酸エステル、 $\text{C}_8 \sim \text{C}_{18}$ のアルキルサリチル酸エステルおよびその混合物からなる群より選択されるサンスクリーンエステルである。より好ましくは、透過エンハンサーは、パジメートおよびサリチル酸オクチルから選択される。

【0032】

本発明の組成物中に存在する透過エンハンサーの量は、好ましくは0.1～10% w/v、より

50

好ましくは2～8% w/vの範囲である。

【0033】

本発明の組成物は、低級アルコール、好ましくはエタノール、プロパノール(その異性体を含む)またはその混合物を含む。好ましくは、揮発性溶媒は少なくとも60% w/vの1以上の低級アルコールを含む。より好ましくは、揮発性溶媒成分は、本質的にエタノール、イソプロパノールまたはその混合物からなる。それは、透過エンハンサーおよび高圧ガスとともに单相を提供するために十分な量で存在する。典型的には、アルコールは40～80% v/v、より好ましくは50～70% v/v量で存在する。

【0034】

組成物中に使用される溶媒の選択は、所望される薬理学的効果を達成するために経皮透過により測定されるような所望される経皮送達プロフィールに基づいて選択され得る。揮発性溶媒の組合せは、所望される薬理学的効果を得るために使用されることが出来；例えば、重量ベースで：

エタノール ; イソプロピルアルコール (IPA)	20-80 : 20-80
エタノールまたは IPA ; アセトンまたはクロロホルム	60-90 : 10-40;

10

20

またはその混合物である。

【0035】

本発明の組成物は水を含み得る。水を存在させるかおよび水量の決断は、活性な生理的薬剤ならびにその安定性および水との相互作用ならびに組成物が炎症を起こした皮膚、傷ついた皮膚または粘膜に適用されるかということに依存するであろう。いくつかの例において、水は有用な溶媒であり得るが、他の環境においては、水の存在下における活性な分子の不安定さにより必然的に水が省かれることになり得る。実際、いくつかのケースにおいて、乾燥剤の使用などの水の存在に対する特別な予防措置が所望され得る。

【0036】

本発明の組成物は、生理的に活性な薬剤を含む。適切な生理的に活性な薬剤の例としては、ステロイド、ホルモン誘導体、非ステロイド性抗炎症薬剤、オピオイド鎮痛薬、抗嘔吐剤、抗エストロゲン、アロマターゼインヒビター、5- α フェダクターゼインヒビター、不安緩剤、プロスタグランジン、抗ウイルス薬剤、抗偏頭痛化合物、抗高血圧症薬剤、抗マラリア化合物、気管支拡張薬、抗鬱薬、抗アルツハイマー病薬剤、神経弛緩性および抗精神病性薬剤、抗コリン作用薬剤、抗パーキンソン病薬剤、抗アンドロゲンまたは食欲抑制剤が挙げられる。

30

【0037】

好ましい生理的に許容され得る薬剤としては、テストステロン、エストラジオール(oestradiol)、エチニルエストラジオール(ethinyloestradiol)、レボノルゲストレル(levonorgestrel)、プロゲステロン、酢酸ノルエチステロン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン(flurbiprofen)、ナプロキセン、ジクロフェナク(diclofenac)、フェンタニル、ブプレノルフィン(buprenorphine)、スコポラミン、プロクロルペラジン(prochlorperazine)、メトクロプラミド(metochlopramide)、オンダンセトロン(ondansetron)、タモキシフェン、エピチオスタノール(epitiostanol)、エキセメスタン(exemestane)、オキシブチニン(oxybutynin)、ダリフェナシン(darifenacin)、トルテロジン(tolterodine)、ロピニロール(ropinirole)、グラニセトロン(granisetron)、リバスチグミン(rivastigmine)、ブスピロン(buspirone)、リザトリプチン(rizatriptan)、ゾルミトリプタン(zolmitriptan)、ラシジピン(lacidipine)、トロピセトロン(tropisetron)、オランザピン(olanzapine)およびメチルフェニデート(phenidate)、4-ヒドロキシ-アンドロステジオン(4-hydroxy-androstenedione)およびその誘導体、フィナステライド(finasteride)、ド

40

50

ウタステライド(dutasteride)、トゥロステライド(turosteride)、LY191704、MK-386、アルプラゾラン(alprazolam)、アルプロスタジル(alprostadil)、プロスタシクリン(prostacyclin)およびその誘導体、メラトニン、n-ドコサノール、トロマンタジン(tromantadine)、アシクロビルの脂肪親和性プロドラッグ、低分子量ヘパリン、エノキサパリン(enoxaparin)、スマトリプタン(sumatriptan)、アムロジピン(amlodipine)、ニトレンジピン(nitrendipine)、プリマキン、ミノキシジ(minoxidi)、ミノキシジルプロドラッグ、ピロカルピン、サルブタモール、テルブタリン(terbutaline)、サルメテロール(salmeterol)、イボガイン、ブプロピアン(bupropion)、ロリプラン(rolipram)、タクリン(tacrine)、フルフェナジン、ハロペリドール、N-0923、酢酸シプロテロン、MENT(7-メチル-19-テストステロン)、またはマジンドール(mazindol)あるいは前記いずれかの薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体が挙げられる。

10

【0038】

適切な抗コリン作用薬剤の例としては、オキシブチニン、ダリフェナシンおよびトルテロジンが挙げられる。

【0039】

より好ましくは、生理的に許容され得る薬剤としては、アポモルヒネ、オキシブチニン、ロピニロール、フェンタニル、グラニセトロン、リバスチグミン、ブスピロン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、ラシジピン、トロピセトロン、オランザピンおよびメチルフェニデートまたは前記いずれかの薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体が挙げられる。

20

【0040】

本発明の一面は、経皮投与のための組成物を含む計量された投与量のスプレー塗布デバイスを提供する。本発明の組成物は、通常、高压ガスの有意な割合が液体状であるように圧力がかかった状態で容器内に保持される。スプレー塗布デバイスは、ノズルおよびノズルから計量された投与量のスプレーを提供するための手段を含み得る。スプレー塗布デバイスはさらに、スプレーが送達される患者の皮膚と使用されるノズルの間に予定された距離を空けるための空間をとる方法を含み得る。

【0041】

本発明は、これから以下の実施例を参考にして記載されようとしている。実施例は本発明の実例として提供されることおよびそれらは決して本発明の範囲を限定していないことが理解されるべきである。

30

【0042】

実施例 1

鎮痛薬の経皮送達のためのエアゾール組成物を、以下の組成から調製した。

フェンタニル	5% w/v
サリチル酸オクチル	8% w/v
HFC-134a	30% v/v
IPA (95%)	容積まで

40

【0043】

実施例 2

非ステロイド性抗炎症薬剤の経皮送達のためのエアゾール組成物を、以下の成分を用いて単相溶液として調製した：

50

ケトプロフェン	5% w/v
サリチル酸オクチル	4% w/v
HFC-134a	30% v/v
エタノール (95%)	容積まで

10

【0044】

実施例 3

抗コリン作用薬剤の経皮送達のためのエアゾール組成物を、以下に記載する組成から単相溶液として調製した。

オキシブチニン	5% w/v
サリチル酸オクチル	2.5% w/v
HFC-134a	30% v/v
IPA (95%)	容積まで

20

【0045】

実施例 4

不安緩剤の経皮送達のためのエアゾール組成物を、以下の組成から単相溶液として調製した：

ブスピロン	4% w/v
サリチル酸オクチル	5% w/v
HFC-134a	30% v/v
エタノール (95%)	容積まで

40

【0046】

実施例 5

抗パーキンソン病薬剤の経皮送達のためのエアゾール組成物を、以下に記載する組成から単相溶液として調製した。

ロピニロール	5% w/v
サリチル酸オクチル	5% w/v
HFC-134a	30% v/v
IPA (95%)	容積まで

10

【0047】

実施例 6

グラニセトロン	5% w/v
サリチル酸オクチル	8% w/v
HFC-134a	30% v/v
エタノール (95%)	容積まで

20

【0048】

実施例 7

実施例 7 は、添付した図面を参考にして記載する。図面中の図 1 は、経時的なブスピロンの皮膚透過を示すグラフである。

30

【0049】

組成物中において HFC 高圧ガスを使用すると、他の高圧ガスと比較した場合により優れた薬剤浸潤を有する単相溶液が生じる。活性な分子および透過エンハンサーの皮膚への高い浸潤を提供することで、薬剤の非晶質性沈着物を角質層内に完成し得る。結果として、図 1 に示されるように、皮膚を介した薬剤の透過の増加が期待され得る。

【0050】

最後に、種々の他の修正および/または改変が、本明細書中で概略が示されたような本発明の精神を逸脱することなくなされ得ることが理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【0051】

40

【図 1】

【図 1】

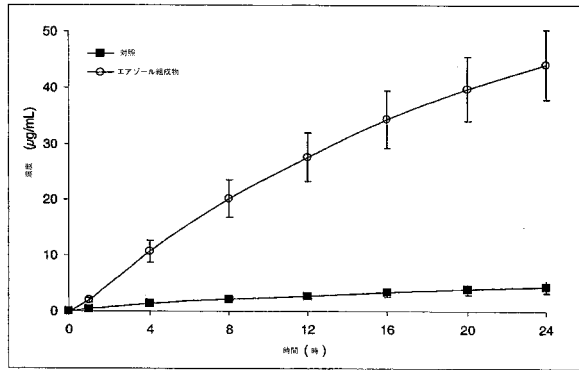


FIGURE 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU03/00784
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : A61K 9/12		
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)		
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) WPAT: transdermal, percutaneous, skin, topical, aerosol, hydrofluorocarbons, HFC, hydrofluoroalkanes, penetration enhancers, sunscreen esters, octyl salicylate, padimate. CA: same keywords as above.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/29735 A (MONASH UNIVERSITY) 21 August 1997, Whole document.	1-24
X	WO 00/45795 A (CIPLA LIMITED) 10 August 2000, Whole document.	1-24
X	US 6004969 A (Hu) 21 December 1999, Whole document	1
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 August 2003		Date of mailing of the international search report 28 AUG 2003
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. (02) 6285 3929		Authorized officer SHUBHRA CHANDRA Telephone No : (02) 6283 2264

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU03/00784

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/17923 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 7 March 2002, Whole document.	1
A	US 5082866 A (WONG ET AL) 21 January 1992, Whole document.	1
X	MORGAN T. M ET AL, Transdermal Delivery of Estradiol in Postmenopausal Woman with a Novel Topical Aerosol, Journal of Pharmaceutical Sciences, October 1998, Vol. 87, No. 10, 1226-1228.	1-24
X	MORGAN T.M ET AL, Transdermal Delivery of Sex Hormones in Swine with a Novel Topical Aerosol, Journal of Pharmaceutical Sciences, October 1998, Vol. 87, No. 10, 1219-1225.	1-24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU03/00784

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
WO 9729735		AU 17134/97		EP 901368	NZ 330942
	US 6299900		US 2002028235		
WO 200045795	AU 200024472	BR 200007997	CA 2359640		
	EP 1150661	HU 200105336	NO 20013815		
	NZ 513208	PL 350186	ZA 200005727		
US 6004969	NONE				
WO 200217923	AU 200184321	CA 2420804	EP 1315500		
	WO 2003035080				
US 5082866	NONE				
END OF ANNEX					

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 K 31/4468	A 6 1 K 31/4468	
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 47/06	A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/46	A 6 1 K 47/46	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,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,DE,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,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM ,ZW

(72)発明者 モルガン, ティモシー, マティアス
オーストラリア国 ビクトリア 3 0 5 4 カールトン ノース, キーリー レーン 2 / 8 0

(72)発明者 ウィルキンス, ニナ, フランセス
オーストラリア国 ビクトリア 3 0 3 1 ケンジントン, スピークメン ストリート 4 0 8 /
6 0

F ターム(参考) 4C076 AA24 BB31 CC01 CC04 DD41A FF32
4C084 AA17 NA13 ZA081 ZB111
4C086 AA01 BC13 BC21 BC50 CB16 GA07 GA12 MA03 MA05 MA13
MA63 NA10 ZA08 ZB11
4C206 AA01 DA25 FA02 MA03 MA05 MA33 MA83 NA10 ZA05 ZB11