

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7236389号
(P7236389)

(45)発行日 令和5年3月9日(2023.3.9)

(24)登録日 令和5年3月1日(2023.3.1)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18

請求項の数 19 (全125頁)

(21)出願番号	特願2019-554016(P2019-554016)	(73)特許権者	300005035
(86)(22)出願日	平成29年12月19日(2017.12.19)		エルテーエス ローマン テラピー - ジス
(65)公表番号	特表2020-503381(P2020-503381 A)		テーマ アーゲー
(43)公表日	令和2年1月30日(2020.1.30)		ドイツ連邦共和国5 6 6 2 6 アンダーナ
(86)国際出願番号	PCT/EP2017/083629	(74)代理人	100127926
(87)国際公開番号	WO2018/115001		弁理士 結田 純次
(87)国際公開日	平成30年6月28日(2018.6.28)	(74)代理人	100140132
審査請求日	令和2年12月9日(2020.12.9)		弁理士 竹林 則幸
(31)優先権主張番号	16205545.3	(72)発明者	パトリック・モア
(32)優先日	平成28年12月20日(2016.12.20)		ドイツ連邦共和国5 3 4 9 8 パート・ブ
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ライジク・ドロツセルヴェーク1 0
(31)優先権主張番号	17178375.6		レネ・リーチェル
(32)優先日	平成29年6月28日(2017.6.28)		ドイツ連邦共和国5 6 5 6 6 ノイヴィー
	最終頁に続く		ト・ライルシュトラッセ1 5
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 アセナピンを含有する経皮治療システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含むアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造は：

- A) バッキング層；
- B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：
 - 1. アセナピン；および
 - 2. アクリルポリマーから選択されるポリマー；

を含み、

該経皮治療システムは、5 cm²から1 0 0 cm²の放出面積を有し、0 . 7 0 mg / cm² から 4 . 0 mg / cm² のアセナピンを含有し、マトリックス層の面積重量は、9 0 g / m² から 2 3 0 g / m² を範囲とする、

10

前記経皮治療システム。

【請求項2】

少なくとも0 . 8 0 mg / cm²のアセナピンを含有する、
請求項1に記載の経皮治療システム。

【請求項3】

マトリックス層組成物は、マトリックス層組成物の5 0 重量%超の量でポリシロキサンおよびポリイソブチレンのいずれも含まない
請求項1または2に記載の経皮治療システム。

20

【請求項 4】

アセナピン含有マトリックス層は、マトリックス層組成物の 5 重量%の量でミリスチン酸イソプロピルを含まない、および/または
アセナピン含有マトリックス層は、マトリックス層組成物の 10 ~ 20 重量%の量でエチルセルロースを含まない、または
アセナピン含有マトリックス層は、塩化水素を含まない、
請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 5】

マトリックス層組成物におけるアセナピンは、遊離塩基の形態で含まれる、またはマトリックス層組成物は、遊離塩基の形態でアセナピンを組み込むことによって得られる、および/または
マトリックス層におけるアセナピンの少なくとも 90 mol% は、遊離塩基の形態で存在する、
請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

10

【請求項 6】

マトリックス層組成物におけるアセナピンの量は、マトリックス層組成物の 2 重量%から 20 重量%を範囲とする、
請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 7】

ポリマーは、官能基を含むアクリルポリマーから選択される、
請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

20

【請求項 8】

官能基は、ヒドロキシル基、カルボン酸基、中和されたカルボン酸基およびそれらの混合物から選択される、
請求項 7 に記載の経皮治療システム。

【請求項 9】

ポリマーは、ヒドロキシル基を含み、かつカルボン酸基を含まないアクリルポリマーから選択される、
請求項 8 に記載の経皮治療システム。

【請求項 10】

ポリマーは、酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー、アクリル酸メチル、2 - エチルヘキシルアクリレートおよび t - オクチルアクリルアミドに基づくコポリマー、または 2 - エチルヘキシル - アクリレートおよび酢酸ビニルに基づくコポリマーである、
請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

30

【請求項 11】

ポリマーは、酢酸ビニルおよび 2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマーである、
請求項 10 に記載の経皮治療システム。

40

【請求項 12】

ポリマーは、架橋剤によって架橋されている、
請求項 11 に記載の経皮治療システム。

【請求項 13】

ポリマーの量は、マトリックス層組成物の 60 重量%から 97 重量%の範囲である、または
マトリックス層組成物における総ポリマー含有量は、マトリックス層組成物の 75 重量%から重量 97%の範囲である、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 14】

50

マトリックス層組成物は、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、pH調節剤および保存料からなる群から選択されるさらなる賦形剤または添加剤を含む、

請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 1 5】

最初の 8 時間に $0 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ から $10 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ 、

8 時間目から 2 4 時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ 、

2 4 時間目から 3 2 時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ 、

3 2 時間目から 4 8 時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ 、

4 8 時間目から 7 2 時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$ から $15 \mu\text{g} / (\text{cm}^2\text{h})$

の、皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合のアセナピンの皮膚浸透率を提供する、

請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 1 6】

4 8 時間の時間期間にわたって $0.05 \text{mg} / \text{cm}^2$ から $1.0 \text{mg} / \text{cm}^2$ の皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合のアセナピンの累積浸透量を提供する、または 7 2 時間の時間期間にわたって $0.1 \text{mg} / \text{cm}^2$ から $2.0 \text{mg} / \text{cm}^2$ の、皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合のアセナピンの累積浸透量を提供する、

請求項 1 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 1 7】

統合失調症および/または双極性障害を処置する方法における使用のための、

請求項 1 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システム。

【請求項 1 8】

ヒト患者を処置する方法における使用のための、請求項 1 7 に記載の経皮治療システムであって、

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の低減を提供し、

該ヒト患者は、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用は、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

前記経皮治療システム。

【請求項 1 9】

請求項 1 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の経皮治療システムにおける使用のためのマトリックス層の製造の方法であって：

1) 溶媒中で、少なくとも構成成分アセナピンおよびポリマーを組み合わせることで、コーティング組成物を得る工程；

2) 該コーティング組成物をバックング層または剥離ライナーまたは任意の中間体ライナー上にコーティングする工程；ならびに

3) 該コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることで、マトリックス層を形成する工程

を含む、前記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、体循環へのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システム (TTS)、ならびに製造のプロセス、処置の方法およびその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

活性薬剤アセナピン (3 a R S , 1 2 b R S) - r e l - 5 - クロロ - 2 , 3 , 3 a ,

10

20

30

40

50

12b - テトラヒドロ - 2 - メチル - 1H - ジベンズ [2 , 3 : 6 , 7] オキセピノ [4 , 5 - c] ピロール) は、四環式構造が、オランザピン、クエチアピンまたはクロザピン (三環式構造)、リスペリドン、ジブラシドンまたはアリピプラゾール (二環式構造) など他の抗精神病薬のものに非関連であるジベンゾ - オキセピノピロールファミリーに属する非定型抗精神病薬である。アセナピンは、後者に対する高い親和性を有するドーパミン D2 およびセロトニン 5 - HT2A 受容体でのアンタゴニストであり、双極性障害に関連する統合失調症および急性躁病の処置のために Schering - Plough / Organon によって開発されてきた。

【0003】

現在、アセナピンは、商標名 Sycrest (Swissmedic) および Saphris (Schering - Plough) の下で、1日2回 (BID) 2.5mg、5mg または 10mg の投与量強度で投与される舌下錠の形態で市販されている。

10

【0004】

舌下投与経路は、経口投与の初回通過代謝を回避することで、生物学的利用能を増加させ、舌下で摂取される場合に 35% および経口摂取されるならば < 2% である。しかしながら、舌下投与は、苦いまたは不快な味、同様に局所性麻酔効果、吐き気および頭痛によって誘発される舌 / 口腔粘膜の知覚麻痺に関連する。さらに、10分間舌下投薬した直後に摂食、飲水および喫煙することは許可されていない。これらの不便さは、患者コンプライアンスの低減、および不適切な投与、例えば用量低減、用量飛び越し、不規則な薬物摂取、または意図されたアセナピン摂取からの完全な離脱に至ることがある。舌下投与は、その上、施設に収容された精神医学患者をモニタリングすることが難しく、嘔下が難しい小児、高齢および他の患者に、または自ら薬物療法を受けられない人々に適当でないことがある。

20

【0005】

アセナピンは、神経遮断薬には珍しくない副作用を示す。傾眠および不安は、非常に共通である (患者の 10% において観察された)。他の共通の (患者の 1% から < 10%) 有害作用としては、体重増加および食欲の増加、神経系障害、例えばジストニア、アカシジア、ジスキネジー、パーキンソン症、鎮静、眩暈、味覚不全; 胃腸障害、例えば口腔知覚鈍麻、吐き気、唾液分泌の増加; アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、筋強剛、および疲労 (疲労感) における増加が挙げられる。

30

【0006】

アセナピンは、主に CYP1A2 および UGT1A4 (グルクロン酸抱合) を介して肝臓に代謝される。主なヒト代謝物 N - 脱メチル - アセナピンおよびアセナピン N + グルクロニドの臨床的関連性は、依然として議論の余地がある。少なくとも、代謝物は治療効果に実質的に関与しないように見える。したがって、これらの代謝物の量の減少は一般に望ましく見える。

【0007】

舌下投与に続いて、アセナピンは、0.5時間から 1.5時間内に発生するピーク血中血漿濃度で急速に吸収され、(治療用量において) 数時間の半減期、続いて、およそ1日またはそれ以上のより長い末端処理半減期を有する、急速な初期の分布相を有する2区画薬物動態を呈する。血中血漿濃度は、したがって、投薬後約1時間にピーク、続いて、定常状態でさえ次の用量の直前に低い点をもたらす濃度減少を有する、ある特定の程度の増減を呈する。相対的に速やかな濃度減少は、その上必然的に、特に慢性状態において不十分な患者コンプライアンスに関連する複数の日用量 (現在では1日2回) に至る。

40

【0008】

こうした増減は、活性物の拡張放出を提供することによって、2つの用量間の血漿濃度減少をある程度防止するアセナピンの経皮投与によって、回避または少なくとも低減することができる。アセナピンの経皮送達は調査されてきたが、アセナピンの受動的経皮送達、および特に長時間期間にわたる一定の放出は難題であるように見える。皮膚を介する経皮治療システム (TTS) からの活性薬剤の受動的輸送は、経皮システムにおけるおよび

50

皮膚の外表面上の活性薬剤の濃度と血流における濃度との間の濃度勾配に基づく駆動力を利用する。こうした受動的輸送は、イオントフォーシスまたはマイクロレーションなどの能動的輸送手段を利用するTTSと比較して、TTSの複雑性および投与の便利性の観点から有利である。現在まで、入手可能である市販のアセナピンTTSはない。

【0009】

したがって、当技術分野において、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムの必要がある。

【0010】

その上、より少ない副作用または低い重度の副作用に至るアセナピンの適切な投与の必要がある。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

現在のアセナピン投与の上述の不利な点を克服するTTSを提供することは、本発明の目的である。

【0012】

したがって、治療有効量を達成するのに十分である浸透率を提供する、アセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明の目的である。

【0013】

20

最大7日まで（例えば3.5日）の患者の皮膚への投与期間中、最大7日間まで治療有効量のアセナピンを提供する、連続的投与におけるアセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明のさらなる目的である。

【0014】

その上、アセナピン血中血漿濃度における増減が、特に定常状態における舌下投与と比較した場合に低減される、アセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明の目的である。

【0015】

サイズおよび厚さの観点から好都合な適用の必要に応じる、ならびに/または製造するのに容易でありコスト効果的である、アセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明の別の目的である。

30

【0016】

アセナピンの生物学的利用能が改善された、アセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【0017】

治療有効量のアセナピンが、1日の患者の皮膚への投与期間中、前記経皮治療システムによって1日間提供され、24時間処置において1日1回のTTS交換を可能にする、アセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明のある特定の実施形態の目的である。

40

【0018】

治療有効量のアセナピンが、3.5日の患者の皮膚への投与期間中、前記経皮治療システムによって3.5日間提供され、24時間処置において週2回のTTS交換を可能にする、アセナピンの経皮投与のためのTTSおよび特にマトリックス型TTSを提供することは、本発明のある特定の実施形態の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0019】

これらの目的および他の目的は、一態様によると治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造が：

50

- A) バッキング層；
 B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：
 1. アセナピン；および
 2. アクリルポリマーから選択されるポリマー；

を含み、

経皮治療システムが、 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有する

経皮治療システムに関する本発明によって達成される。

【0020】

第2の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、少なくとも48時間の投与にわたり 0.5 mg/日 から 20 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

10

【0021】

第3の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、 20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h 、または 300 (ng/ml) h 超から 450 (ng/ml) h 、好ましくは 30 (ng/ml) h から 200 (ng/ml) h の AUC_{0-48} を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

【0022】

第4の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、 30 (ng/ml) h から 400 (ng/ml) h 、または 400 (ng/ml) h 超から 600 (ng/ml) h 、好ましくは 50 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h の AUC_{0-72} を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

20

【0023】

第5の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、 35 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h 、または 450 (ng/ml) h 超から 700 (ng/ml) h 、好ましくは 60 (ng/ml) h から 350 (ng/ml) h の AUC_{0-84} を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

30

【0024】

第6の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、2.0未満の、好ましくは1.5未満の、より好ましくは1.3未満の、 C_{48} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

【0025】

第7の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、3.0未満の、好ましくは2.5未満の、より好ましくは2.0未満の、 C_{72} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

40

【0026】

第8の態様によると、本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、3.5未満の、好ましくは3.0未満の、より好ましくは2.5未満、最も好ましくは2.0未満の、 C_{84} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する経皮治療システムに関する。

【0027】

第9の態様によると、本発明は、治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造が：

- A) バッキング層；

50

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1. 遊離塩基の形態におけるアセナピン；および
2. ポリマー；

を含み、

マトリックス層の面積重量が、少なくとも 90 g/m^2 であり、アセナピン含有マトリックス層が、パルミチン酸イソプロピルを含まない経皮治療システムに関する。

【0028】

本発明のある特定の実施形態によると、本発明による経皮治療システムは、特に長時間期間の間の投与中に、処置の方法における使用のため、特に統合失調症および/または双極性障害を処置する方法における使用のためのものである。

10

【0029】

したがって、本発明のある特定の実施形態によると、本発明による経皮治療システムは、約24時間から約168時間、または1日から7日の投与期間中、統合失調症および/または双極性障害を処置する方法における使用のため、特に、約24時間もしくは1日の、約48時間もしくは2日の、または約84時間もしくは3.5日の投与期間中に、統合失調症および/または双極性障害を処置する方法における使用のためのものである。

【0030】

本発明のある特定の他の実施形態によると、本発明による経皮治療システムは、特に長時間期間の投与中、例えば、約24時間から約168時間、もしくは1日から7日の投与期間中、特に、約24時間もしくは1日の、約48時間もしくは2日の、または約84時間もしくは3.5日の投与期間中に、一般に精神病を処置する方法における使用のため、特に、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つまたはそれ以上の状態を処置する方法における使用のためのものである。

20

【0031】

他の実施形態によると、本発明は、長時間期間の間、患者の皮膚へ本発明による経皮治療システムを適用することを含む、処置の方法に、特に統合失調症および/または双極性障害を処置する方法に関する。

【0032】

したがって、ある特定の他の実施形態によると、本発明は、患者の皮膚へ約24時間から約168時間の間、または1日から7日の間、または約24時間、48時間もしくは84時間の間、または1日、2日もしくは3.5日の間、本発明による経皮治療システムを適用することを含む、統合失調症および/または双極性障害を処置する方法に関する。

30

【0033】

こうした投与モードは、24時間処置において1日1回、2日毎に1回、週2回または週1回のTTS交換を必要とする。

【0034】

本発明のある特定の他の実施形態によると、本発明は、特に長時間期間の間の投与中、例えば約24時間から約168時間、もしくは1日から7日の投与期間中、および特に、約24時間もしくは1日の、約48時間もしくは2日、または約84時間もしくは3.5日の投与期間中に、一般に精神病を処置する方法に、特に、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つまたはそれ以上の状態を処置する方法に関する。

40

【0035】

特定の態様によると、本発明は、少なくとも約48時間もしくは2日の、または少なくとも約72時間もしくは3日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンに関する。

【0036】

さらなる特定の態様によると、本発明は、少なくとも約48時間もしくは2日の、また

50

は少なくとも約 7 2 時間もしくは 3 日の投薬間隔の間、ヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【 0 0 3 7 】

別の特定の態様によると、本発明は、少なくとも約 4 8 時間もしくは 2 日の、または少なくとも約 7 2 時間もしくは 3 日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法に関する。

【 0 0 3 8 】

なお別の特定の態様によると、本発明は：

1) 溶媒中で、少なくとも構成成分アセナピンおよびポリマーを組み合わせることで、コーティング組成物を得る工程；

2) コーティング組成物をバック層または剥離ライナーまたは任意の中間体ライナー上にコーティングする工程；ならびに

3) コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることで、マトリックス層を形成する工程

を含む、経皮治療システムにおける使用のためのマトリックス層の製造のプロセスに関する。

【 0 0 3 9 】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バック層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層；

1 . 遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2 . 酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー；ならびに

3 . 安定剤

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関する。

【 0 0 4 0 】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バック層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層；

1 . マトリックス層組成物の 3 % から 9 % の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2 . マトリックス層組成物の 9 0 % から 9 6 . 5 % の量で、酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー；ならびに

3 . マトリックス層組成物の 0 . 1 % から 2 % の量で安定剤；

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関し、

ここで、マトリックス層の面積重量は、 $120 \text{ g} / \text{m}^2$ から $170 \text{ g} / \text{m}^2$ を範囲とする。

【 0 0 4 1 】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バック層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層；

1 . 遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2 . 酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー；

3 . 安定剤；ならびに

4 . ポリビニルピロリドン

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関する。

10

20

30

40

50

【0042】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1. マトリックス層組成物の3%から9%の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2. マトリックス層組成物の80%から90%の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；

3. マトリックス層組成物の0.1%から2%の量で安定剤；ならびに

4. マトリックス層組成物の5%から15%の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関し、

ここで、マトリックス層の面積重量は、 120 g/m^2 から 170 g/m^2 を範囲とする。

【0043】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1. マトリックス層組成物の7%から13%の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2. マトリックス層組成物の75%から85%の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；

3. マトリックス層組成物の0.1%から2%の量で安定剤；ならびに

4. マトリックス層組成物の5%から15%の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関し、

ここで、マトリックス層の面積重量は、 120 g/m^2 から 170 g/m^2 を範囲とする。

【0044】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1. マトリックス層組成物の13%超から20%の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2. マトリックス層組成物の65%から82%の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；

3. マトリックス層組成物の0.001%から2%の量で安定剤；ならびに

4. マトリックス層組成物の5%から15%の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関し、

ここで、マトリックス層の面積重量は、 120 g/m^2 から 230 g/m^2 を範囲とする。

【0045】

ある特定の実施形態によると、本発明は：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1. マトリックス層組成物の7%から20%の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2. マトリックス層組成物の75%から85%の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタク

10

20

30

40

50

リレートに基づくコポリマー；

3．マトリックス層組成物の0.001%から2%の量で安定剤；ならびに

4．マトリックス層組成物の5%から15%の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムにも関し、

ここで、マトリックス層の面積重量は、 170 g/m^2 から 230 g/m^2 を範囲とする。

【0046】

この発明の意味内で、「経皮治療システム」(TTS)という用語は、活性薬剤(アセナピン)が経皮送達を介して体循環に投与されるシステムを指し、患者の皮膚に適用される全体的な個々の投薬単位を指し、これは、自己接着性層構造中に治療有効量のアセナピン、および場合によりアセナピン含有自己接着性層構造の上部に追加の接着剤オーバーレイを含む。自己接着性層構造は、剥離ライナー(剥脱可能な保護層)上に位置することができ、したがって、TTSは、剥離ライナーをさらに含むことができる。この発明の意味内で、「TTS」という用語は、特に、イオントフォーシスまたはマイクロポレーションを含めた方法のような能動的輸送を排除する受動的経皮送達を提供するシステムを指す。

【0047】

この発明の意味内で、「アセナピン含有自己接着性層構造」または「治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造」という用語は、投与中アセナピンのための放出面積を提供する活性薬剤含有構造を指す。接着剤オーバーレイは、TTSの全体的サイズを増やすが、放出面積を増やさない。アセナピン含有自己接着性層構造は、バッキング層および少なくとも1つのアセナピン含有層を含む。

【0048】

この発明の意味内で、「治療有効量」という用語は、TTSによって患者に投与されるならば、前に定義されている長時間期間(例えば1日、3.5日および7日)にわたって1日2回5mgの舌下アセナピンの定常状態投与で得られる血中レベルと比較した場合に同様の範囲(例えば、AUCとして測定される場合の約10%から約1000%)のアセナピン血中レベルを提供するのに十分なTTS中の活性薬剤の定量を指す。TTSは通常、皮膚および体循環に実際に提供されるよりも多くの活性物を該システムに含有する。この過剰量の活性薬剤は、通常、TTSから体循環への受動的輸送手段のための十分な駆動力を提供するために必要である。

【0049】

この発明の意味内で、「活性物」および「活性薬剤」などという用語、同様に「アセナピン」という用語は、任意の薬学的に許容される化学的および形態学的形態ならびに物理的状态におけるアセナピンを指す。これらの形態としては、限定せずに、その遊離塩基形態におけるアセナピン、プロトン化または部分プロトン化アセナピン、アセナピン塩、および特に、無機酸または有機酸の添加によって形成される酸付加塩、例えば塩酸アセナピンまたはマレイン酸アセナピン、水和物、複合体など、同様にミクロン化、結晶性および/または非晶質であってよい粒子の形態におけるアセナピン、ならびに前に記述の形態の任意の混合物が挙げられる。アセナピンは、溶媒などの媒体に含有される場合、溶解もしくは分散させるまたは一部溶解および一部分散させることができる。

【0050】

アセナピンが、TTSの製造において特別な形態で使用されると記述されている場合、これは、この形態のアセナピンとアセナピン含有自己接着性層構造の他の成分との間の相互作用、例えば、最終TTSにおける塩形成または複合体化を排除しない。これは、アセナピンがその遊離塩基形態で含まれるとしても、それは、プロトン化もしくは部分的にプロトン化された形態もしくは酸付加塩の形態で最終TTSに存在することができること、または、それが塩の形態で含まれるならば、その一部は、最終TTSに遊離塩基として存在することができることを意味する。別段に表示されていない限り、特に、自己接着性層構造におけるアセナピンの量は、TTSの製造中にTTSに含まれるアセナピンの量に関連し、遊離塩基の形態におけるアセナピンに基づいて算出される。例えば、a)0.

10

20

30

40

50

1 mmol (28.6 mg に等しい) のアセナピン塩基または b) 0.1 mmol (40.2 mg に等しい) のマレイン酸アセナピンが製造中に TTS に含まれる場合、自己接着性層構造におけるアセナピンの量は、本発明の意味内で、両方の場合 0.1 mmol または 28.6 mg である。

【0051】

TTS の製造中に TTS に含まれるアセナピン出発材料は、粒子の形態であってよい。アセナピンは、例えば、粒子の形態および/または溶解された形態で自己接着性層構造に存在することができる。

【0052】

この発明の意味内で、「粒子」という用語は、個々の粒子を含む固体の粒子状材料であって、寸法が材料と比較して無視できる粒子状材料を指す。特に、粒子は、非晶質および結晶性の材料を含めて、プラスチック/変形可能な固体を含めた固体である。

10

【0053】

この発明の意味内で、「分散させること」という用語は、出発材料(例えばアセナピン)が全体的に溶解されていない工程または工程の組合せを指す。本発明の意味における分散させることは、出発材料の可溶性(例えば、コーティング組成物におけるアセナピンの可溶性)に依存して、出発材料(例えばアセナピン粒子)の一部の溶解を含む。

【0054】

受動的活性薬剤送達を使用する TTS の 2 つの主な型、即ちマトリックス型 TTS およびリザーバー型 TTS がある。マトリックス型 TTS において、活性薬剤はマトリックスに含まれ、一方、リザーバー型 TTS において、活性薬剤は、液体または半液体リザーバーに含まれる。マトリックス型 TTS における活性薬剤の放出は、主に、活性薬剤それ自体を含めたマトリックスによって制御される。それと対照的に、リザーバー型 TTS は、活性薬剤の放出を制御する速度制御膜を必要とする。マトリックス型 TTS は、リザーバー型 TTS と比較して、通常、速度決定膜が必要でなく、膜破裂による用量ダンピングが発生し得ないことにおいて有利である。つまり、マトリックス型経皮治療システム(TTS)は、製造においてあまり複雑でなく、患者による使用に容易および好都合である。

20

【0055】

この発明の意味内で、「マトリックス型 TTS」は、活性物がポリマー担体内で均質に溶解および/または分散されているシステムまたは構造、即ち、活性薬剤および場合により残りの成分でマトリックス層を形成するマトリックスを指す。こうしたシステムにおいて、マトリックス層は、TTS からの活性薬剤の放出を制御する。マトリックス型 TTS は、速度制御膜も含むことができる。

30

【0056】

TTS の活性薬剤の放出が速度制御膜によって制御される、速度制御膜および液体または半液体の活性薬剤含有リザーバーを有する TTS は、「リザーバー型 TTS」という用語によって言及される。リザーバー型 TTS は、本発明の意味内でマトリックス型であると理解されるべきでない。特に、この発明の意味内で、当技術分野においてマトリックス型 TTS とリザーバー型 TTS との間の混合物であると考えられるマイクロリザーバーシステム(外部マトリックス相に内部の活性物含有相を有する二相システム)は、本発明の意味内でマトリックス型であると考えられる。マトリックス型 TTS は、特に、活性物が圧力感受性接着剤マトリックス内に均質に溶解および/または分散されるシステムを指す「接着剤中薬物」型 TTS の形態であってよい。

40

【0057】

この発明の意味内で、「マトリックス層」という用語は、ポリマー担体内に均質に溶解および/または分散された活性物を含有する任意の層を指す。典型的に、マトリックス層は、活性薬剤含有層としてマトリックス型 TTS に存在する。リザーバー型 TTS は、リザーバー層および速度制御膜に加えて、皮膚接触層として働く追加の接着剤層を含むことができる。こうしたリザーバー型 TTS において、追加の接着剤層は、しばしば、活性薬剤フリー層として製造される。しかしながら、濃度勾配により、活性薬剤は、平衡が達せ

50

られるまで時間をかけてリザーバーから追加の接着剤層へ移動する。そのため、こうしたリザーバー型TTSにおいて、暫時の平衡化後、追加の接着剤層は、活性薬剤を含有し、本発明の意味においてマトリックス層とみなされるべきである。

【0058】

マトリックス層は、例えば溶媒含有コーティング組成物をコーティングおよび乾燥させた後に得られる最終固化層である。マトリックス層は、所望の面積重量を提供するために同じ組成物の2つ以上のこうした固化層（例えば、乾燥させた層）を積層することによって製造することもできる。マトリックス層は自己接着性である（感圧接着剤マトリックスの形態で）、またはTTSは、十分な粘着を提供するために感圧接着剤の追加の皮膚接触層を含むことができる。特に、マトリックス層は感圧接着剤マトリックスである。

10

【0059】

この発明の意味内で、「圧力感受性接着剤」という用語は、特に指圧を用いて接着し、恒久的に粘着性であり、強い保持力を発揮し、残留物を残すことなく滑らかな表面から除去可能であるべきである材料を指す。感圧接着剤層は、皮膚と接触している場合、「自己接着性」であり、即ち、皮膚への接着を提供するので、典型的に、皮膚上の固定のためのさらなる助剤は必要とされない。「自己接着性」層構造は、感圧接着剤マトリックスの形態でまたは追加層の形態で提供することができる、皮膚接触のための感圧接着剤層、即ち感圧接着剤皮膚接触層を含む。接着剤オーバーレイもまた、接着を向上させるために用いることができる。

【0060】

この発明の意味内で、「皮膚接触層」という用語は、投与中に患者の皮膚と直接接触するために、TTSに含まれる層を指す。TTSが皮膚接触層を含む場合、他の層は皮膚に接触せず、自己接着特性を必ずしも有さない。上記で概説されている通り、皮膚接触層は、活性薬剤の一部を経時吸収することができ、そこでマトリックス層とみなすことができる。放出面積は、マトリックス層の面積によって提供される。皮膚接触層は、接着を増強するために使用することができる。追加の皮膚接触層およびマトリックス層のサイズは、通常、同延であり、放出面積に対応する。

20

【0061】

この発明の意味内で、「面積重量」という用語は、 g/m^2 で提供される、特定の層の、例えばマトリックス層の乾燥重量を指す。面積重量値は、製造変動により $\pm 10\%$ 、好ましくは $\pm 7.5\%$ の誤差を受ける。

30

【0062】

別段に示されていない限り、「%」は、重量%を指す。

【0063】

この発明の意味内で、「ポリマー」という用語は、1種またはそれ以上のモノマーを重合することによって得られるいわゆる繰り返し単位からなる任意の物質を指し、モノマーの1つの型からなるホモポリマー、およびモノマーの2つ以上の型からなるコポリマーを含む。ポリマーは、コポリマー、例えば交互コポリマー、統計コポリマー、ブロックコポリマー、またはグラフトポリマーの場合における任意のモノマー配列の、線状ポリマー、スターポリマー、コムポリマー、ブラシポリマーなど任意の構築物であってよい。最小分子量は、ポリマー型に依存して変動し、当技術者に知られている。ポリマーは、例えば、2,000ダルトン超、好ましくは5,000ダルトン超、より好ましくは10,000ダルトン超の分子量を有することができる。それに応じて、2,000ダルトン未満、好ましくは5,000ダルトン未満、またはより好ましくは10,000ダルトン未満の分子量を有する化合物は、通常、オリゴマーと称される。

40

【0064】

この発明の意味内で、「官能基」という用語は、ヒドロキシ酸基およびカルボン酸基を指す。

【0065】

この発明の意味内で、「架橋剤」という用語は、ポリマー内に含有される官能基を架橋

50

することができる物質を指す。

【0066】

この発明の意味内で、「接着剤オーバーレイ」という用語は、活性薬剤がなく、活性薬剤含有構造よりも面積が大きく、皮膚に接着する追加の面積を提供するが活性薬剤の放出面積を提供しない自己接着性層構造を指す。それによって、それはTTSの全体的接着特性を増強する。接着剤オーバーレイは、バックング層および接着剤層を含む。

【0067】

この発明の意味内で、「バックング層」という用語は、例えばアセナピン含有層を支持する層または接着剤オーバーレイのバックング物を形成する層を指す。TTSにおける少なくとも1つのバックング層および通常アセナピン含有層のバックング層は、貯蔵および投与の期間中に、層に含有されている活性薬剤に対して閉塞性、即ち実質的に不浸透性であり、したがって、規制要件に従って活性損失または相互汚染を防止する。

10

【0068】

本発明によるTTSは、インビトロ皮膚浸透試験において測定される場合のある特定のパラメータを特徴とすることができる。

【0069】

インビトロ浸透試験は、Franz拡散細胞において、ヒトまたは動物の皮膚を用いて、好ましくは800 μm の厚さを有する皮節化されたスプリット厚のヒト皮膚および無傷の表皮を用いて、ならびにレセプター媒体が、例えば、60vol-%リン酸緩衝液pH5.5、30vol-%ジプロピレングリコールおよび10vol-%アセトニトリルを含有することができるように最大40vol-%の有機溶媒、例えばエタノール、アセトニトリル、イソプロパノール、ジプロピレングリコール、PEG400の添加の有無におけるリン酸緩衝液pH5.5または7.4(0.1%生理食塩水アジ化物を有する32)をレセプター媒体として用いて行われる。

20

【0070】

別段に示されていない場合、インビトロ浸透試験は、800 μm の厚さを有する皮節化されたスプリット厚のヒト皮膚および無傷の表皮を用いて、およびレセプター媒体(0.1%生理食塩水アジ化物を有する32)としてリン酸緩衝液pH5.5を用いて行われる。レセプター媒体に浸透させた活性物の量は、サンプル体積を採取することによってUV光度検出器を用いて検証HPLC方法を使用して規則的な間隔で決定される。レセプター媒体は、サンプル体積を採取する時に新鮮な培地によって完全にまたは部分的に置き換えられ、浸透された活性物の測定量は、2つの最後のサンプル採取点の間に浸透された量に関連し、それまでに浸透された総量に関連しない。

30

【0071】

したがって、この発明の意味内で、「浸透量」というパラメータは、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で提供され、ある特定の経過時間にてサンプル間隔で浸透された活性物の量に関連する。例えば、レセプター媒体に浸透された活性物の量が例えば0時間目、2時間目、4時間目、8時間目、12時間目および24時間目で測定された、上に記載されている通りのインビトロ浸透試験において、活性物の「浸透量」は、例えば、8時間目から12時間目のサンプル間隔について示されており、12時間目の測定に対応する。

40

【0072】

浸透量は、ある特定の時点で浸透された活性物の累積量に対応する「累積浸透量」として示すこともできる。例えば、レセプター媒体に浸透された活性物の量が、例えば0時間目、2時間目、4時間目、8時間目、12時間目および24時間目に測定された、上に記載されている通りのインビトロ浸透試験において、12時間目の活性物の「累積浸透量」は、0時間目から2時間目、2時間目から4時間目、4時間目から8時間目、および8時間目から12時間目の浸透量の和に対応する。

【0073】

この発明の意味内で、ある特定の経過時間でのある特定のサンプル間隔についての「皮膚浸透率」というパラメータは、 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ で提供され、前記サンプル間隔の時

50

間で割られた、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で上に記載されている通りのインビトロ浸透試験によって測定された前記サンプル間隔における浸透量から算出される。例えば、レセプター媒体に浸透された活性物の量が、例えば0時間目、2時間目、4時間目、8時間目、12時間目および24時間目に測定される、上に記載されている通りのインビトロ浸透試験での「皮膚浸透率」において、12時間目の「皮膚浸透率」は、4時間で割られた8時間目から12時間目のサンプル間隔における浸透量として算出される。

【0074】

「累積皮膚浸透率」は、累積浸透量を経過時間で割ることによってそれぞれの累積浸透量から算出することができる。例えば、レセプター媒体に浸透された活性物の量が、例えば0時間目、2時間目、4時間目、8時間目、12時間目および24時間目に測定された、上に記載されている通りのインビトロ浸透試験において、12時間目の「累積皮膚浸透率」は、12時間で割られた12時間目についての累積浸透量（上記を参照されたい）として算出される。

10

【0075】

この発明の意味内で、浸透量および皮膚浸透率（同様に累積浸透量および累積皮膚浸透率）という上記パラメータは、3つのインビトロ浸透試験実験から算出された平均値を指す。

【0076】

本発明によるTTSは、インビボ臨床研究において測定された通りのある特定のパラメータを特徴とすることもできる。

20

【0077】

この発明の意味内で、「平均放出速度」というパラメータは、活性薬剤がヒト皮膚を介して体循環に放出される投与期間（例えば1日から7日（単数または複数））にわたる $\mu\text{g}/\text{h}$ 、 mg/h 、 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、 $\text{mg}/24\text{h}$ 、 $\mu\text{g}/\text{日}$ または $\text{mg}/\text{日}$ での平均放出速度を指し、臨床研究における前記投与期間にわたって得られたAUCに基づいている。平均放出速度は、TTSの用量または強度を識別するために使用されるパラメータである。例えば静脈内または経口投与と対照的に、ならびに（上にも記載されている通り）TTSは通常、皮膚および体循環に実際に提供されるよりも多くの活性物をシステムに含有するので、TTSに含有される活性物の量は、用量についてのパラメータとして有意義でない。こういうわけで、TTSについて、用量または強度は通常、時間をかけて対象に送達される活性物の量をより正確に記載する平均放出速度を特徴とする。

30

【0078】

この発明の意味内で、「長時間期間」という用語は、少なくとももしくはは約24時間、少なくとももしくはは約48時間、少なくとももしくはは約84時間、少なくとももしくはは約168時間、少なくとももしくはは約1日、少なくとももしくはは約3.5日、もしくはは少なくとももしくはは約7日の期間、または約24時間から約168時間もしくはは1日から7日（単数または複数）、もしくはは約24時間から約84時間もしくはは1日から3.5日（単数または複数）の期間に関する。

【0079】

連続的な薬物処置について、薬物投与の頻度は、好ましくは、治療的に有効な血中血漿濃度を維持するように十分高く保持される。言い換えると、投薬間隔とも呼ばれる2つの剤形投与の間隔は、適宜適応される必要がある。本発明の意味内で、「投薬間隔」という用語は、2つの連続したTTS投与の間の時間期間、即ち、TTSが患者の皮膚に適用される2つの連続した時点の間隔を指す。一旦適用されると、TTSは通常、全体的な投薬間隔の間、患者の皮膚上に維持され、投薬間隔の終わりに除去されるだけであり、この時点で、新たなTTSが皮膚に適用される。例えば、投薬間隔が168時間または7日であるならば、TTSは、168時間または7日の間、患者の皮膚に適用および維持される。168時間または7日後、TTSは皮膚から除去され、新たなTTSが適用される。したがって、168時間または7日の投薬間隔は、24時間処置における週1回TTS交換モードを可能にする。

40

50

【 0 0 8 0 】

この発明の意味内で、「室温」という用語は、実験が行われる実験室において室内で見出される非変更温度を指し、通常 15 から 35 、好ましくは約 18 から 25 内にある。

【 0 0 8 1 】

この発明の意味内で、「患者」という用語は、処置の必要を示唆する特別な症状（単数または複数）の臨床病態を表している、状態について防止的または予防的に処置される対象または処置されるべき状態と診断された対象を指す。

【 0 0 8 2 】

この発明の意味内で、「薬物動態学的パラメータ」という用語は、例えば、健康なヒト対象への活性薬剤 T T S、例えばアセナピン T T S の単一用量、多用量または定常状態投与によって、臨床研究において得られた血中血漿曲線、例えば C_{max} 、 C_t および $AUC_{t_1-t_2}$ を記載するパラメータを指す。個々の対象の薬物動態学的パラメータは、算術平均および相乗平均、例えば平均 C_{max} 、平均 AUC_t および平均 AUC_{INF} 、ならびに追加の統計、例えばそれぞれの標準偏差および標準誤差、最小値、最大値、および値のリストがランク付けされる場合の中心値（中央）を使用して要約される。本発明の文脈において、薬物動態学的パラメータ、例えば C_{max} 、 C_t および $AUC_{t_1-t_2}$ は、算術平均値または相乗平均値を指し、好ましくは相乗平均値を指す。臨床研究におけるある特定の T T S について得られた絶対平均値は、研究毎にある程度変動することは除外できない。研究間の絶対平均値の比較を可能にするため、参照製剤、例えば将来において、本発明に基づく任意の生成物は、内部標準として使用することができる。早期および後期の研究におけるそれぞれの参照生成物の放出面積当たりの AUC の比較は、研究毎の差異を考慮するための補正因子を得るために使用することができる。

【 0 0 8 3 】

本発明による臨床研究は、医薬品規制調和国際会議（ICH）ならびに全ての適用可能な現地の優良臨床試験基準（GCP）および規制に完全に遵守して行われる研究を指す。

【 0 0 8 4 】

この発明の意味内で、「健康なヒト対象」という用語は、55 kg から 100 kg を範囲とする体重および 18 から 29 を範囲とする肥満度指数（BMI）ならびに正常の生理学的パラメータ、例えば血圧などを有する男性または女性の対象を指す。本発明の目的のための健康なヒト対象は、ICH の推奨に基づくとともに従う包含および除外基準に従って選択される。

【 0 0 8 5 】

この発明の意味内で、「対象集団」という用語は、少なくとも 10 人の個々の健康なヒト対象を指す。

【 0 0 8 6 】

この発明の意味内で、「相乗平均」という用語は、元のスケールに逆変換された対数変換データの平均を指す。

【 0 0 8 7 】

この発明の意味内で、「算術平均」という用語は、観察の合計数で割られた観察の全ての値の和を指す。

【 0 0 8 8 】

この発明の意味内で、「AUC」というパラメータは、血漿濃度 - 時間曲線下の面積に対応する。AUC 値は、合計で血液循環に吸収された活性薬剤の量に比例し、それゆえ、生物学的利用能についての尺度である。

【 0 0 8 9 】

この発明の意味内で、「 $AUC_{t_1-t_2}$ 」というパラメータは、(ng/ml)h で提供され、 t_1 時間目から t_2 時間目の血漿濃度 - 時間曲線下の面積に関連し、線形台形方法によって算出される。

【 0 0 9 0 】

10

20

30

40

50

この発明の意味内で、「 C_{max} 」というパラメータは、(ng/ml)で提供され、活性薬剤の最大観察血中血漿濃度に関連する。

【0091】

この発明の意味内で、「 C_t 」というパラメータは、(ng/ml)で提供され、 t 時間目に観察された活性薬剤の血中血漿濃度に関連する。

【0092】

この発明の意味内で、「 t_{max} 」というパラメータは、 h で提供され、 C_{max} 値が達せられる時点に関連する。言い換えると、 t_{max} は、最大観察血漿濃度の時点である。

【0093】

この発明の意味内で、「 t_{lag} 」というパラメータは、 h で提供され、投与の時間(TTS の場合において、 TTS が皮膚に最初に適用される時、即ち $t=0$)と測定可能な血中血漿濃度の出現の時間との間の遅延に関連する。 t_{lag} は、測定可能な(即ち非ゼロ)活性薬剤血中血漿濃度が得られる最初の時点の平均算術値として近似的に算出し、中央値によって表すことができる。

10

【0094】

この発明の意味内で、「平均血漿濃度」という用語は、(ng/ml)で提供され、各時点での、活性薬剤、例えばアセナピンの個々の血漿濃度の平均である。

【0095】

この発明の意味内で、「コーティング組成物」という用語は、溶媒中にマトリックス層の全ての構成成分を含む組成物を指し、これは、バック層または剥離ライナーにコーティングされることで、乾燥にてマトリックス層を形成することができる。

20

【0096】

この発明の意味内で、「溶解する」という用語は、清澄であるとともに裸眼に見えるようないずれの粒子も含有しない溶液を得るプロセスを指す。

【0097】

この発明の意味内で、「溶媒」という用語は、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル、塩化メチレン、ヘキサン、 n -ヘプタン、トルエンおよびその混合物などの揮発性有機液体である任意の液体物質を指す。

【0098】

この発明の意味内で、および別段に特定されていない限り、「約」という用語は、開示されている量の $\pm 10\%$ である量を指す。一部の実施形態において、「約」という用語は、開示されている量の $\pm 5\%$ である量を指す。一部の実施形態において、「約」という用語は、開示されている量の $\pm 2\%$ である量を指す。

30

【図面の簡単な説明】

【0099】

【図1a】0時間目から72時間目の間の、実施例1a、1b、1cおよび1dに従って調製されたTTSのアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図1b】0時間目から168時間目の間の、実施例1a、1b、1cおよび1dに従って調製されたTTSのアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図1c】72時間後の、実施例1a、1b、1cおよび1dに従って調製されたTTSのアセナピンの利用を示す図である。

40

【図2a】0時間目から72時間目の間の、実施例2a、2b、2cおよび2dに従って調製されたTTSのアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図2b】0時間目から168時間目の間の、実施例2a、2b、2cおよび2dに従って調製されたTTSのアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図2c】72時間後の、実施例2a、2b、2cおよび2dに従って調製されたTTSのアセナピンの利用を示す図である。

【図2d】0時間目から72時間目の間の、実施例2eから2jに従って調製されたTTSのアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図2e】72時間後の、実施例2eから2jに従って調製されたTTSのアセナピンの

50

利用を示す図である。

【図 3 a】実施例 3 a、3 b、3 c、3 d および 3 e に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 3 b】5 6 時間後の、実施例 3 a、3 b、3 c、3 d および 3 e に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

【図 4 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 4 a および 4 b に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 4 b】0 時間目から 1 6 8 時間目の間の、実施例 4 a および 4 b に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 4 c】7 2 時間および 1 6 8 時間後の、実施例 4 a および 4 b に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

10

【図 5 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 5 a、5 b および 5 c に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 5 b】7 2 時間後の、実施例 5 a、5 b および 5 c に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

【図 6 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 6 a、6 b および 6 c に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 6 b】7 2 時間後の、実施例 6 a、6 b および 6 c に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

【図 7 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 7 a、7 b および 7 c に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

20

【図 7 b】7 2 時間後の、実施例 7 a、7 b および 7 c に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

【図 8 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 8 a、8 b および 8 c に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 8 b】7 2 時間後の、実施例 8 a、8 b および 8 c に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

【図 9 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 9 a および 9 b に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 9 b】7 2 時間後の、実施例 9 a および 9 b に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

30

【図 1 0 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 1 0 に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 1 0 b】7 2 時間後の、実施例 1 0 に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

【図 1 1】実施例 1 1 a、1 1 b、1 1 c および 1 1 d に従って調製された T T S のアセナピン血中血漿濃度を示す図である。

【図 1 2 a】0 時間目から 7 2 時間目の間の、実施例 1 2 a および 1 2 b に従って調製された T T S のアセナピン皮膚浸透率を示す図である。

【図 1 2 b】7 2 時間後の、実施例 1 2 a および 1 2 b に従って調製された T T S のアセナピンの利用を示す図である。

40

【図 1 3 a】0 時間目から 1 6 8 時間目の間の、実施例 1 3 a および 1 3 b に従って調製された T T S のインビボ臨床研究において得られたアセナピン血中血漿濃度（エラーバーとしての標準偏差とともに算術平均値）を示す図である。

【図 1 3 b】0 時間目から 8 4 時間目の間の、実施例 1 3 a および 1 3 b に従って調製された T T S のインビボ臨床研究において得られたアセナピン血中血漿濃度（エラーバーとしての標準偏差とともに算術平均値）を示す図である。

【図 1 3 c】0 時間目から 1 6 8 時間目の間の、実施例 1 3 a および 1 3 b に従って調製された T T S のインビボ臨床研究において得られたアセナピン - グルクロニド血中血漿濃度（エラーバーとしての幾何学的標準偏差で掛けられた / 割られた相乗平均を有する相乗

50

平均値)を示す図である。

【図13d】0時間目から96時間目の間の、実施例13aおよび13bに従って調製されたTTSのインビボ臨床研究において得られたアセナピン-グルクロニド血中血漿濃度(エラーバーとしての幾何学的標準偏差で掛けられた/割られた相乗平均を有する相乗平均値)を示す図である。

【図13e】0時間目から108時間目の間の、実施例13aおよび13bに従って調製されたTTSのインビボ臨床研究において得られたN-脱メチル-アセナピン血中血漿濃度(エラーバーとしての幾何学的標準偏差で掛けられた/割られた相乗平均を有する相乗平均値)を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0100】

TTS構造

本発明は、アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【0101】

特に、自己接着性層構造は、治療有効量のアセナピンを含むことができる。

【0102】

好ましくは、本発明による自己接着性層構造は、A)バックング層、およびB)1.アセナピンおよび2.ポリマーを含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層を含む。

【0103】

したがって、本発明のある特定の実施形態によると、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムは、治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含み、前記自己接着性層構造は：

A)バックング層；

B)以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1.アセナピン；および

2.アクリルポリマーから選択されるポリマー；

を含み、

ここで、経皮治療システムは、 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有する。

【0104】

本発明の別のある特定の実施形態によると、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムは、治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含み、前記自己接着性層構造は：

A)バックング層；

B)以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1.遊離塩基の形態におけるアセナピン；および

2.ポリマー；

を含み、

ここで、マトリックス層の面積重量は、少なくとも 90 g/m^2 であり、アセナピン含有マトリックス層は、パルミチン酸イソプロピルを含まない。

【0105】

バックング層は、特に、実質的にアセナピン不浸透性である。

【0106】

本発明によるTTSは、マトリックス型TTSまたはリザーバー型TTSであってよく、好ましくはマトリックス型TTSである。

【0107】

こうしたマトリックス型TTSにおいて、アセナピン、好ましくは治療有効量のアセナピンは、アセナピン含有マトリックス層に含まれる。こうしたマトリックス型TTSにおける自己接着性層構造は、皮膚接触層などの1つまたはそれ以上のさらなる層を含むこと

10

20

30

40

50

ができる。こうしたさらなる層において、活性薬剤が含まれることがあるまたは含まれることがない。上記で概説されている通り、皮膚接触層は、活性薬剤フリー層として製造されても、平衡化後にアセナピンを含むことができ、そこで（さらなる）マトリックス層とみなすこともできる。さらなる層およびアセナピン含有マトリックス層は、同じポリマーまたは異なるポリマーを含むことができる。アセナピン含有マトリックス層およびさらなる層（単数または複数）のいずれも、互いに直接接触しているまたは速度制御膜などの膜によって分離される。アセナピン含有層が、実質的に同じ組成物である2つのアセナピン含有マトリックス層を積層することによって調製されるならば、結果として得られた二重層は、1つのマトリックス層とみなされるべきである。

【0108】

本発明によるとリザーバー型TTSにおいて、アセナピンは、液体または半液体リザーバーに含まれる。こうしたリザーバー型TTSにおける自己接着性層構造は、皮膚接触層などの1つまたはそれ以上のさらなる層を含むことができる。こうしたさらなる層において、活性薬剤が含まれることがあるまたは含まれることがない。上記で概説されている通り、皮膚接触層は、活性薬剤フリー層として製造されても、平衡化後にアセナピンを含むことができ、そこでマトリックス層とみなすこともできる。リザーバー型TTSは、リザーバーおよび皮膚接触層を分離させる速度制御膜をさらに含む。

【0109】

したがって、ある特定の実施形態において、自己接着性層構造は、バック層とマトリックス層との間に位置される追加のリザーバー層、および追加のリザーバー層とマトリックス層との間に位置されるさらなる速度制御膜を含む。

【0110】

特定の実施形態において、本発明による自己接着性層構造は、追加の皮膚接触層を含む。追加の皮膚接触層は、自己接着性であり、投与中に自己接着性層構造と患者の皮膚との間の接着を提供する。

【0111】

こうした実施形態において、自己接着性層構造は、マトリックス層と追加の皮膚接触層との間に位置される膜を含むことがあるまたは含むことがなく、ここで、該膜は、好ましくは速度制御膜である。

【0112】

別の実施形態において、本発明による自己接着性層構造は、追加の皮膚接触層を含まない。投与中の自己接着性層構造と患者の皮膚との間の十分な接着は、そこで、他の手段、例えばアセナピン含有マトリックス層および/または接着剤層によって提供される。

【0113】

したがって、本発明のある特定の実施形態によると、TTSは、接着剤オーバーレイをさらに含むことができるまたは接着剤オーバーレイを含まず、好ましくは接着剤オーバーレイを含まない。この接着剤オーバーレイは、特に、アセナピン含有自己接着性層構造よりも大きく、全体的な経皮治療システムの接着特性を増強するためにそこに付着されている。前記接着剤オーバーレイは、バック層も含む。前記接着剤オーバーレイの面積は、TTSの全体的サイズを増やすが、放出面積を増やさない。接着剤オーバーレイは、活性薬剤含有自己接着性層構造に含まれる任意のポリマーまたはポリマー混合物と同一または異なっていてよいアクリルポリマー、ポリイソブチレン、スチレン-イソプレン-スチレンコポリマー、ポリシロキサン、およびその混合物の群から選択される自己接着性ポリマーまたは自己接着性ポリマー混合物を含む。

【0114】

本発明による自己接着性層構造は、通常、剥脱可能な保護層（剥離ライナー）上に位置され、ここから、それは患者の皮膚の表面に適用される直前に除去される。したがって、TTSは、剥離ライナーをさらに含むことができる。このやり方で保護されたTTSは、通常、継ぎ目密閉パウチに貯蔵される。包装は、子供に安全および/または高齢者に優しくあり得る。

10

20

30

40

50

【0115】

マトリックス層およびマトリックス層組成物

より詳細に上記で概説されている通り、本発明のある特定の実施形態によるTTSは、マトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層を含む自己接着性層構造を含む。

【0116】

これらの実施形態において、マトリックス層組成物は：

1. アセナピン；および
2. ポリマー

を含む。

10

【0117】

本発明の特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、アセナピンおよびアクリルポリマーから選択されるポリマーを含み、ここで、経皮治療システムは、 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有する。

【0118】

本発明のある特定の実施形態において、放出面積は、 5 cm^2 から 100 cm^2 、好ましくは 10 cm^2 から 80 cm^2 、より好ましくは 10 cm^2 から 25 cm^2 もしくは 10 cm^2 から 20 cm^2 、 25 cm^2 から 55 cm^2 もしくは 25 cm^2 から 35 cm^2 、または 55 cm^2 から 65 cm^2 を範囲とし、即ち、経皮治療システムは、 5 cm^2 から 100 cm^2 、好ましくは 10 cm^2 から 80 cm^2 、より好ましくは 10 cm^2 から 25 cm^2 もしくは 10 cm^2 から 20 cm^2 、 25 cm^2 から 55 cm^2 もしくは 25 cm^2 から 35 cm^2 、または 55 cm^2 から 65 cm^2 の放出面積を有する。

20

【0119】

本発明の別の特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、遊離塩基の形態におけるアセナピン、およびポリマーを含み、ここで、マトリックス層の面積重量は少なくとも 90 g/m^2 であり、アセナピン含有マトリックス層は、パルミチン酸イソプロピルを含まない。

【0120】

本発明のある特定の実施形態において、マトリックス層の面積重量は、 90 g/m^2 から 230 g/m^2 、好ましくは 110 g/m^2 から 210 g/m^2 、最も好ましくは 120 g/m^2 から 170 g/m^2 を範囲とする。

30

【0121】

理論によって束縛されることを望まないが、良好なインピトロ皮膚浸透など本発明によるTTSの有利な特色は、とりわけ、マトリックス層などのアセナピン含有層の濃度および/または面積重量を調整することによって双方向に制御することができる、TTSに含まれるアセナピンの量によって達成されると思われる。

【0122】

したがって、本発明のある特定の実施形態において、経皮治療システムは、放出面積当たり少なくとも 0.70 mg/cm^2 、好ましくは少なくとも 0.80 mg/cm^2 、より好ましくは少なくとも 0.82 mg/cm^2 、最も好ましくは少なくとも 0.83 mg/cm^2 のアセナピンを含有する。本発明のある特定のさらなる実施形態において、経皮治療システムは、放出面積当たり少なくとも 0.90 mg/cm^2 、少なくとも 1.00 mg/cm^2 、少なくとも 1.2 mg/cm^2 、少なくとも 1.5 mg/cm^2 、または少なくとも 2.0 mg/cm^2 のアセナピンを含有する。

40

【0123】

特に、経皮治療システムは、 0.70 mg/cm^2 から 4.0 mg/cm^2 、好ましくは 0.80 mg/cm^2 から 3.0 mg/cm^2 、より好ましくは 0.82 mg/cm^2 から 2.0 mg/cm^2 、最も好ましくは 0.83 mg/cm^2 から 1.7 mg/cm^2 のアセナピンを含有する。

【0124】

50

本発明のある特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、圧力感受性接着剤組成物である。マトリックス層組成物は、第2のポリマーを含むことができる、または2種以上のさらなるポリマーを含むことができる。

【0125】

本発明のある特定の実施形態によると、マトリックス層組成物における総ポリマー含有量は、マトリックス層組成物の75%から97%、好ましくは80%から96%、より好ましくは85%から95%を範囲とする。いかなる事象においても、マトリックス層は、十分な密着を提供するために十分な量のポリマーを含む。

【0126】

ある特定の実施形態によると、TTS、特にTTSのマトリックス層に含有されるアセナピンの量は、5mgから100mg、好ましくは10mgから80mg、最も好ましくは15mgから60mgを範囲とする。

10

【0127】

ある特定の実施形態において、経皮治療システムは、 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有し、TTSに含有されるアセナピンの量は、5mgから100mgを範囲とする。

【0128】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、マトリックス層組成物の10%の量でパルミチン酸イソプロピルを含まず、好ましくはマトリックス層組成物の5~15%の量でパルミチン酸イソプロピルを含まず、最も好ましくはパルミチン酸イソプロピルを含まない。

20

【0129】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、マトリックス層組成物の5%の量でミリスチン酸イソプロピルを含まず、好ましくはマトリックス層組成物の1~10%の量でミリスチン酸イソプロピルを含まず、最も好ましくはミリスチン酸イソプロピルを含まない。

【0130】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、マトリックス層組成物の10~20%の量でエチルセルロースを含まず、好ましくはエチルセルロースを含まない。

【0131】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、塩化水素を含まない。

30

【0132】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、酢酸ナトリウムまたは二酢酸ナトリウムを含まない。なお別の実施形態において、アセナピン含有層は、ジカルボン酸アルカリ塩を含まない。なお別の実施形態において、アセナピン含有層は、マレイン酸アルカリ塩を含まない。

【0133】

本発明のある特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、マトリックス層組成物の50%超の量でポリシロキサンおよびポリイソブチレンのいずれも含まない。

40

【0134】

ある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることによって得られ、ここで、塩酸はコーティング組成物に含まれていない。

【0135】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、トルエンを含まない。

【0136】

本発明のある特定の実施形態において、アセナピン含有マトリックス層は、トルエンを含まないコーティングされたコーティング組成物を乾燥させることによって得られる。

50

: 30 : 0.1 ; v : v : v) pH 2.5 まで調整
 B : 0.02 mol の KH_2PO_4 緩衝液 / メタノール / TEA (30 : 70 : 0.1 ; v : v : v) ; pH 2.5 まで調整 (TEA = トリエチルアミン)
 フラックス : 1.0 ml
 注入体積 : 30 μl
 カラム温度 : 40
 波長 : 225 nm、270 nm および 3D フィールド ; 評価は 225 nm で行われる
 実行時間 : 32 分
 勾配プロファイル : 0.00 分 : A : 100% B : 0%
 12.00 分 : A : 40% B : 60%
 18.00 分 : A : 0% B : 100%
 27.00 分 : A : 0% B : 100%
 27.01 分 : A : 100% B : 0%
 32.00 分 : A : 100% B : 0%

10

【0146】

ポリマー

上記で概説されている通り、本発明の特定の実施形態による TTS は、マトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層を含む自己接着性層構造を含み、ここで、マトリックス層組成物はポリマーを含む。

【0147】

このポリマーは、マトリックス層の十分な密着を提供する。ある特定の実施形態によると、ポリマーも十分な接着を提供することができる。それらの実施形態において、ポリマーは、感圧接着性ポリマーから選択される。

20

【0148】

好ましい実施形態において、ポリマーは、圧力感受性接着性ポリマーから選択される。

【0149】

本発明によるポリマーとして適当であるポリマーは、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマーおよびアクリルポリマーである。

【0150】

対応する市販製品は、例えば、Bio-PSAs (ポリシロキサン)、Oppanol B10 / B100 (ポリイソブチレンポリマー、85 : 15)、JSR-SIS (スチレン - イソブレン - スチレンコポリマー) または Duro-Tak (商標) (アクリルポリマー、詳細については下記を参照されたい) という商標名下で入手可能である。

30

【0151】

本発明による適当なポリイソブチレンは、Oppanol (登録商標) という商標下で入手可能である。高分子量ポリイソブチレン (B100 / B80) および低分子量ポリイソブチレン (B10、B11、B12、B13) の組合せが使用されることがある。低分子量ポリイソブチレン対高分子量ポリイソブチレンの適当な比は、100 : 1 から 1 : 100、好ましくは 95 : 5 から 40 : 60、より好ましくは 90 : 10 から 80 : 20 の範囲である。典型的に、低分子量ポリイソブチレンは、10,000 g/mol から 70,000 g/mol の粘度平均分子量、および / または 10,000 g/mol から 70,000 g/mol の重量平均分子量を有し、高分子量ポリイソブチレンは、1,000,000 g/mol から 1,200,000 g/mol の粘度平均分子量、および / または 1,400,000 g/mol から 1,600,000 g/mol の重量平均分子量を有する。ポリイソブチレン組合せのための好ましい例は、85 / 15 または 90 / 10 の比における B10 / B100 である。Oppanol (登録商標) B100 は、1,110,000 の粘度平均分子量 M_v 、および 1,550,000 の重量平均分子量 M_w を有する。Oppanol (登録商標) B10 は、40,000 の粘度平均分子量 M_v 、および 36,000 の重量平均分子量 M_w を有する。ある特定の実施形態において、ポリブテンは、ポリイソブチレンに添加することができる。

40

50

【 0 1 5 2 】

好ましくは、ポリマーはアクリルポリマーから選択され、ここで、アクリルポリマーは、官能基を含むまたは含まない。

【 0 1 5 3 】

対応する市販製品は、例えば、Duro-Tak (商標) 387-2287 (ヒドロキシル基を含むアクリルコポリマー)、Duro-Tak (商標) 387-2516 (ヒドロキシル基を含むアクリルコポリマー)、Duro-Tak (商標) 387-2051 (カルボン酸基を含むアクリルコポリマー)、Duro-Tak (商標) 387-2353 (カルボン酸基を含むアクリルコポリマー)、Duro-Tak (商標) 387-4098 (官能基を含まないアクリルコポリマー) および Duro-Tak (商標) 387-9301 (官能基を含まないアクリルコポリマー) という商標名で入手可能である。

10

【 0 1 5 4 】

ある特定の実施形態において、ポリマーは、官能基を含むアクリルポリマーから選択され、ここで、官能基は、ヒドロキシル基、カルボン酸基、中和されたカルボン酸基、およびその混合物から選択される。好ましくは、官能基は、ヒドロキシル基に限定される。

【 0 1 5 5 】

ある特定の実施形態において、ポリマーは、カルボン酸基もしくは中和されたカルボン酸基または両方の基を含まないアクリルポリマーから選択され、好ましくは、ポリマーは、酸性基を含まないアクリルポリマーから選択される。

【 0 1 5 6 】

さらに好ましい実施形態において、ポリマーは、ヒドロキシル基を含むとともにカルボン酸基を含まないアクリルポリマーから選択され、より好ましくは、ポリマーは、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマーである。

20

【 0 1 5 7 】

酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくこうしたコポリマーは、Duro-Tak (商標) 387-2287 (架橋剤を有さない、酢酸エチル中の溶液として提供される) および Duro-Tak (商標) 387-2516 (チタン架橋剤を有する、酢酸エチル、エタノール、n-ヘプタンおよびメタノール中の溶液として提供される) という商標名で市販されている。したがって、使用される市販のアクリルポリマーの型に依存して、および架橋剤がコーティング組成物に添加されているかどうかによって依存して、最終的なマトリックス層におけるポリマーは、架橋されている (好ましくは、チタン架橋剤によって架橋されている) または架橋剤によって架橋されていない。

30

【 0 1 5 8 】

ある特定の他の実施形態において、ポリマーは、ヒドロキシル基およびカルボン酸基を含まないアクリルポリマーから選択され、好ましくは、ポリマーは、官能基を含まないアクリルポリマーから選択される。

【 0 1 5 9 】

さらに好ましい実施形態において、ポリマーは、Duro-Tak (商標) 387-9301 (酢酸エチル中の溶液として提供される) という商標名で市販されているコポリマーであり、これは、アクリル酸メチル、2-エチルヘキシルアクリレートおよびt-オクチルアクリルアミドに基づいている。

40

【 0 1 6 0 】

さらに好ましい実施形態において、ポリマーは、Duro-Tak (商標) 387-4098 (酢酸エチル中の溶液として提供される) という商標名で市販されている、2-エチルヘキシル-アクリレートおよび酢酸ビニルに基づくコポリマーである。

【 0 1 6 1 】

ある特定の好ましい実施形態において、ポリマーの量は、マトリックス層組成物の60%から97%、好ましくは65%から80%、または70%から96%、より好ましくは

50

75%から88%、または91%から96%、最も好ましくは77%から82%、または81%から85%を範囲とする。これらの量は、マトリックス層組成物が任意のさらに追加のポリマー（単数または複数）を含まない場合において、特に好ましい。

【0162】

しかしながら、マトリックス層組成物は、第2のまたはさらに追加のポリマー（単数または複数）を含むこともでき、特に、第2のまたはさらに追加のポリマー（単数または複数）として、前に記述のポリマーの1つを含むことができる。

【0163】

追加のポリマーおよび添加剤は、密着および/または接着を増強するために添加することもできる。

【0164】

ある特定のポリマーは、特に、低温流を低減し、したがって、追加のポリマーとして特に適当である。ポリマー性マトリックスは、低温流を示すことがあり、というのは、こうしたポリマー組成物は、非常に高い粘度にもかかわらず、非常にゆっくり流れるという能力をしばしば呈するからである。したがって、貯蔵中、マトリックスは、バック層の端部をある程度流れることがある。これは、貯蔵安定性の問題であり、ある特定のポリマーの添加によって妨げることができる。塩基性アクリレートポリマー（例えば、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートに基づくコポリマーである Eudragit E100）は、例えば、低温流を低減するために使用することができる。したがって、ある特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、塩基性ポリマー、特に、例えば Eudragit E100 などのアミン官能性アクリレートを追加として含む。

【0165】

ある特定の実施形態によると、マトリックス層組成物における総ポリマー含有量は、マトリックス層組成物の60%から97%、好ましくは70%から96%、より好ましくは75%から95%、または75%から90%を範囲とする。一部の実施形態において、マトリックス層組成物における総ポリマー含有量は、マトリックス層組成物の75%から97%、好ましくは80%から96%、より好ましくは85%から95%、最も好ましくは87%から92%、または91%から95%を範囲とする。

【0166】

さらなる添加剤

上記で概説されている通り、本発明の特定の実施形態による TTS は、マトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層を含む自己接着性層構造を含む。こうした実施形態において、本発明による TTS のマトリックス層組成物は、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、即ち、活性薬剤浸透性を増加させるという意味での角質層のバリア特性に影響を及ぼす物質、pH調節剤および保存料からなる群から選択される、さらなる賦形剤または添加剤を含むことができる。特に好ましい添加剤は、粘着付与剤および安定剤である。こうした添加剤は、添加剤当たり、マトリックス層組成物の0.001%から15%の量でアセナピン含有層に存在することができる。ある特定の実施形態において、全ての添加剤の総量は、マトリックス層組成物の0.001%から25%である。後文で、特定の添加剤の量の範囲が示されている場合、こうした範囲は、個々の添加剤当たりの量を指す。

【0167】

医薬製剤において、製剤構成成分は、それらの物理化学的および生理学的特性に従って、およびそれらの機能に従ってカテゴリー化されることが留意されるべきである。これは、特に、1つのカテゴリーに入る物質または化合物が、製剤構成成分の別のカテゴリーに入るのを排除されないことを意味する。例えば、ある特定のポリマーは、結晶化阻害剤であるが、粘着付与剤でもあり得る。一部の物質は、例えば、典型的な軟化剤であるが、同時に浸透増強剤として作用することができる。当技術者は、ある特定の物質または化合物が属する製剤構成成分のカテゴリー（単数または複数）における彼の一般的な知識に基づ

10

20

30

40

50

いて決定することができる。以下において、賦形剤および添加剤に関する詳細が提供されるが、しかしながら、排他的であると理解されるべきでない。本記載に明白にリストされていない他の物質は、本発明に従って同様に使用することができ、製剤構成成分の1つのカテゴリーのために明白にリストされている物質および/または化合物は、本発明の意味において別の製剤構成成分として使用されることから排除されない。

【0168】

架橋剤は、アルミニウムアセチルアセトネート、チタンアセチルアセトネートまたはポリブチルチタネートなど、アルミニウムおよびチタン架橋剤からなる群から選択することができ、好ましくはチタン架橋剤である。架橋剤の量は、マトリックス層組成物の0.005%から1%、好ましくは0.01%から0.1%の範囲であってよい。マトリックス層組成物は、自己架橋性である、即ち、加熱することで反応するグリシジル基などの架橋性官能基を含むポリマーを含むこともできる。さらなる特定の実施形態によると、マトリックス層組成物は、上記の通りの架橋剤および自己架橋性ポリマーを含む。

10

【0169】

一実施形態において、マトリックス層組成物は、可溶化剤をさらに含む。可溶化剤は、好ましくは、アセナピン含有層におけるアセナピンの可溶性を改善する。好ましい可溶化剤としては、例えば、中鎖および/または長鎖脂肪酸のグリセリンエステル、ポリグリセリンエステル、プロピレングリコールエステルおよびポリオキシエチレンエステル、例えばモノリノール酸グリセリル塩、中鎖グリセリドおよび中鎖トリグリセリド、ヒマシ油を酸化エチレンと反応させることによって作製された非イオン性可溶化剤、ならびに脂肪酸または脂肪アルコールをさらに含有することができるその任意の混合物；セルロースおよびメチルセルロースならびにその誘導体、例えばヒドロキシプロピルセルロースおよびヒプロメロスアセテートスクシネート；様々なシクロデキストリンおよびその誘導体；ポロキサマーとして知られているポリオキシエチレンの2つの親水性鎖が側面にあるポリオキシプロピレンの中央疎水性鎖を有する非イオン性トリ-ブロックコポリマー；PVAc-PVCap-PEGとして省略されているとともにSoluplus（登録商標）として知られている、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニルおよびポリビニルカプロラクタムベースのグラフトコポリマー；天然誘導ヒマシ油の、ポリエチレングリコール400の、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート（ポリソルベート80など）のまたはプロピレングリコールの精製グレード；ジエチレングリコールモノエチルエーテル；同様に、下に記述されている可溶性ポリビニルピロリドンのいずれかだけでなく、Kollidon（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL-MおよびKollidon（登録商標）CL-SFなどクロスロピドンとしても知られている不溶性/架橋ポリビニルピロリドン、ならびにKollidon（登録商標）VA64などコピドンとしても知られているポリビニルピロリドン-ポリ酢酸ビニルコポリマーが挙げられる。

20

30

【0170】

しかしながら、その上、下に記述されている浸透増強剤は、可溶化剤として作用することができる。さらに、その上、結晶化阻害剤は、可溶化剤として作用することができる。

【0171】

シリカゲル、二酸化チタンおよび酸化亜鉛などの充填剤は、所望のやり方で、密着および結合強度などある特定の物理的パラメータに影響を及ぼすために、ポリマーと併せて使用することができる。

40

【0172】

マトリックス層が自己接着特性を有することを必要とされ、十分な自己接着特性を提供しない1種またはそれ以上のポリマーが選択される場合において、粘着付与剤が添加される。粘着付与剤は、ポリビニルピロリドン（水を吸収するというその能力により、マトリックス層の接着特性を維持することができ、したがって、広義において粘着付与剤とみなすことができる）、トリグリセリド、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール、樹脂、樹脂エステル、テルペンおよびその誘導体、エチレン酢酸ビニル接着剤、ジメチルポリシロキサン、ならびにポリブテン、好ましくはポリビニルピロリドン、より好ま

50

しくは可溶性ポリビニルピロリドンから選択することができる。ある特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、マトリックス層組成物の5%から15%の量で粘着付与剤を含む。

【0173】

「可溶性ポリビニルピロリドン」という用語は、少なくともエタノール中で、好ましくは水、ジエチレングリコール、メタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、クロロホルム、塩化メチレン、2-ピロリドン、マクロゴール400、1,2-プロピレングリコール、1,4-ブタンジオール、グリセリン、トリエタノールアミン、プロピオン酸および酢酸中でも、10%超で可溶性である、ポビドンとしても知られているポリビニルピロリドンを指す。市販されているポリビニルピロリドンの例としては、BASFによって供給されるKollidon(登録商標)12 PF、Kollidon(登録商標)17 PF、Kollidon(登録商標)25、Kollidon(登録商標)30およびKollidon(登録商標)90 F、またはポビドンK90 Fが挙げられる。Kollidon(登録商標)の異なるグレードは、ポリビニルピロリドングレードの平均分子量を反映するK値によって定義される。Kollidon(登録商標)12 PFは、12の公称K値に対応する10.2から13.8のK値範囲を特徴とする。Kollidon(登録商標)17 PFは、17の公称K値に対応する15.3から18.4のK値範囲を特徴とする。Kollidon(登録商標)25は、25の公称K値に対応する22.5から27.0のK値範囲を特徴とし、Kollidon(登録商標)30は、30の公称K値に対応する27.0から32.4のK値範囲を特徴とする。Kollidon(登録商標)90 Fは、90の公称K値に対応する81.0から97.2のK値範囲を特徴とする。好ましいKollidon(登録商標)グレードは、Kollidon(登録商標)12 PF、Kollidon(登録商標)30およびKollidon(登録商標)90 Fである。

【0174】

この発明の意味内で、「K値」という用語は、「ポビドン」についてヨーロッパ薬局方(Ph.Eur.)およびUSP研究書に従って水中のポリビニルピロリドンの相対粘度から算出される値を指す。

【0175】

ある特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸およびそのエステル誘導体、ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、例えば酢酸トコフェリルおよびリノール酸トコフェリルから、好ましくはトコフェロールおよびそのエステル誘導体、ならびにアスコルビン酸およびそのエステル誘導体から選択される安定剤を含み、より好ましくは脂肪酸のアスコルビルエステルおよびトコフェロールから選択され、最も好ましくはパルミチン酸アスコルビルまたはトコフェロールである。その上、特に好ましいのは、トコフェロールおよびパルミチン酸アスコルビルの組合せである。マトリックス層組成物が安定剤を含む場合、安定剤の量は、マトリックス層組成物の0.001%から2%である。

【0176】

一実施形態において、マトリックス層組成物は、軟化剤/可塑剤をさらに含む。例証的な軟化剤/可塑剤としては、6個から20個の炭素原子を有する線状または分岐状、飽和または不飽和のアルコール、トリグリセリドおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0177】

一実施形態において、マトリックス層組成物は、スキンケア用物質をさらに含む。こうした物質は、皮膚応答スコアを使用する皮膚の判定によって決定される通りの皮膚刺激を回避または低減するために使用することができる。スキンケア用の適当な物質としては、ステロイド化合物、例えばコレステロール、デクスパンテノール、アルファ-ピサボロールおよび抗ヒスタミン薬が挙げられる。スキンケア用物質は、好ましくは、マトリックス層組成物の1%から10%の量で使用される。

【0178】

10

20

30

40

50

ある特定の実施形態において、マトリックス層組成物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、ジメチルプロピレン尿素、ならびに脂肪酸のプロピレングリコールモノエステルおよびジエステルの混合物から選択される浸透増強剤を含む。脂肪酸のプロピレングリコールモノエステルおよびジエステルのこうした混合物は、例えば、 $> 90\%$ モノエステルおよび $< 10\%$ ジエステルの比での脂肪酸のプロピレングリコールモノエステルおよびジエステルの混合物のモノカプリル酸プロピレングリコール(II型)であるCapryolという商標名で市販されており、ここで脂肪酸は、主にカプリル酸からなる。

【0179】

10

ある特定の他の実施形態において、マトリックス層組成物は、オレイン酸、トリグリセリド、オレインアルコール、およびその混合物から選択される浸透増強剤を含まず、特に、マトリックス層組成物は、浸透増強剤を全く含まない。別の実施形態において、マトリックス層組成物は、酢酸ナトリウムまたは二酢酸ナトリウムを含まない。なお別の実施形態において、アセナピン含有層は、ジカルボン酸アルカリ塩を含まない。なお別の実施形態において、マトリックス層組成物は、マレイン酸アルカリ塩を含まない。

【0180】

本発明によるマトリックス層組成物は、pH調節剤を含むことができる。好ましくは、pH調節剤は、アミン誘導体、無機アルカリ誘導体、塩基性および酸性官能性をそれぞれ有するポリマーから選択される。

20

【0181】

放出特徴

本発明によるTTSは、前定義されている長時間期間の間、体循環にアセナピンを経皮投与するように設計される。

【0182】

一態様において、本発明によるTTSは、 $0.5\text{ mg}/\text{日}$ から $20\text{ mg}/\text{日}$ 、 $0.5\text{ mg}/24\text{ h}$ から $20\text{ mg}/24\text{ h}$ 、 $500\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ から $20,000\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $500\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ から $20,000\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ 、 $0.021\text{ mg}/\text{h}$ から $0.833\text{ mg}/\text{h}$ 、または $21\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ から $833\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ の、好ましくは $1.0\text{ mg}/\text{日}$ から $15\text{ mg}/\text{日}$ 、 $1.0\text{ mg}/24\text{ h}$ から $15\text{ mg}/24\text{ h}$ 、 $1,000\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ から $15,000\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $1,000\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ から $15,000\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ 、 $0.042\text{ mg}/\text{h}$ から $0.625\text{ mg}/\text{h}$ 、または $42\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ から $625\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ の、より好ましくは $2.0\text{ mg}/\text{日}$ から $10\text{ mg}/\text{日}$ 、 $2.0\text{ mg}/24\text{ h}$ から $10\text{ mg}/24\text{ h}$ 、 $2,000\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ から $10,000\text{ }\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $2,000\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ から $10,000\text{ }\mu\text{g}/24\text{ h}$ 、 $0.083\text{ mg}/\text{h}$ から $0.417\text{ mg}/\text{h}$ 、または $83\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ から $417\text{ }\mu\text{g}/\text{h}$ の平均放出速度を、投与の少なくとも24時間にわたって、好ましくは投与の少なくとも48時間にわたって、より好ましくは投与の少なくとも72時間にわたって、最も好ましくは投与の少なくとも84時間にわたって提供する。

30

【0183】

ある特定の実施形態によると、本発明によるTTSは、 $1\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $20\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ の、好ましくは $2\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $15\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ の、より好ましくは $4\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $12\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ の、皮節化ヒト皮膚を用いてFranz拡散細胞において測定される場合の48時間目または72時間目でのアセナピンの累積皮膚浸透率を提供する。

40

【0184】

本発明の特定の実施形態において、上に記載されている通りの本発明によるTTSは、最初の8時間に $0\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $10\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ 、
8時間目から24時間目に $2\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $20\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ 、
24時間目から32時間目に $3\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $20\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ 、
32時間目から48時間目に $3\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ から $20\text{ }\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{ h})$ 、

50

48時間目から72時間目に $2\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ から $15\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ の、皮節化ヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定された場合のアセナピンの皮膚浸透率を提供する。

【0185】

ある特定の実施形態において、本発明による経皮治療システムは、48時間の時間期間にわたって $0.05\text{mg}/\text{cm}^2$ から $1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ の、好ましくは $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ から $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ の、皮節化ヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定された場合のアセナピンの累積浸透量を提供する。

【0186】

ある特定の実施形態において、本発明による経皮治療システムは、72時間の時間期間にわたって $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ から $2.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 、好ましくは $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ から $1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ の、皮節化ヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定された場合のアセナピンの累積浸透量を提供する。

10

【0187】

処置/医学的使用の方法

本発明の特定の態様によると、本発明によるTTSは、処置の方法における、特にヒト患者を処置する方法における使用のためのものである。

【0188】

ある特定の実施形態において、本発明によるTTSは、好ましくは、精神病を処置する方法における使用のための、より好ましくは統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つまたはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための、特にヒト患者における統合失調症および/または双極性障害を処置する方法における使用のための、特にヒト患者における双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法における使用のためのものである。

20

【0189】

ある特定の実施形態において、本発明によるTTSは、成人または小児患者10歳から17歳における双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法における使用のためのものである。ある特定の実施形態において、本発明によるTTSは、ヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法におけるリチウムまたはバルプロエートに対する補助的処置としての使用のためのものである。ある特定の実施形態において、本発明によるTTSは、ヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法における単独治療維持処置としての使用のためのものである。

30

【0190】

本発明によるTTSは、さらに好ましくは、それを必要とする対象における統合失調症または双極性障害を処置する方法における使用のためのものであり、該方法は、対象に治療有効量のアセナピンを経皮投与することを含み、ここで、アセナピンは、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに含有され、経皮治療システムは、少なくとも48時間もしくは2日の間、または少なくとも72時間もしくは3日、もしくは約48時間もしくは約2日の間、もしくは約72時間もしくは約3日、もしくは約84時間もしくは約3.5日の間、対象の少なくとも1つの身体表面と接触している。

40

【0191】

本発明の意味内で、身体表面は、身体の任意の部分に位置することができ、ある特定の実施形態において、上部外腕、上胸部、上背部または胸部側部から選択される。

【0192】

TTSは、さらに、少なくとも24時間もしくは1日、少なくとも48時間もしくは2日、または少なくとも72時間もしくは3日の投薬間隔を用いる、および/または最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、または最大96時間もしくは4日までの投薬間隔を用いる処置の方法における使用のためのものであってよい。投薬間隔は、特に、24時間もしくは1日、48時間もしくは2日、または84時間もしくは

50

は3.5日であってよい。

【0193】

したがって、本発明は、処置の方法における使用のための、特に統合失調症および/または双極性障害、特に双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法における使用のためのTTSであって、1日1回TTS交換モード(24時間または1日の投薬間隔)、週2回TTS交換モード(84時間または3.5日の投薬間隔)または週1回TTS交換モード(168時間または7日の投薬間隔)を用いる24時間処置におけるTTSにも関する。

【0194】

本発明によるTTSは、さらに好ましくは、該経皮治療システムが舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、患者を処置する方法における使用のためのものである。

【0195】

舌下アセナピンの同等用量に相対してとは、アセナピンの同じ血中血漿曝露に実質的に至る経皮および舌下アセナピンの用量を使用する場合の臨床研究における副作用の発生率および強度における比較として理解されるべきである。

【0196】

別の実施形態において、本発明によるTTSは、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を患者において低減する方法における使用のためのものであってもよい。

【0197】

患者を処置するこうした方法においてまたは少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減するこうした方法においてだけでなく、処置の方法における使用のための全ての経皮治療システム、少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減する方法における使用のための経皮治療システム、処置の方法および少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減する方法、同様に、下に記載される通りのヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンにおいて、以下が一般にさらに適用し得る：

【0198】

(i) 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用は、特に疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである。

【0199】

(ii) これらの副作用は低減されるので、一実施形態において、本発明の方法および該方法における使用のための経皮治療システムは、こうした状態をすでに患う、即ち、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患うヒト患者に特に適当である。

【0200】

(iii) さらに、舌下アセナピンの同等用量に相対する少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率は、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減することができる、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度は低減することができる。副作用の強度は、例えば、「軽度の」、「中程度の」または「重度の」強度を示すスケールで副作用を分類することによって決定することができ、強度の低減は、中央強度を比較することによって定量化することができる。

【0201】

(iv) こうした実施形態において、少なくとも1つのアセナピン関連の副作用は疲労であり得、舌下アセナピンの同等用量に相対する疲労の発生率は、少なくとも約30%もしくは少なくとも約40%低減することができる、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度は低減することができる。

【0202】

(v) 代替として、少なくとも1つのアセナピン関連の副作用は眩暈であり得、舌下アセナピンの同等用量に相対する眩暈の発生率は、少なくとも約30%、少なくとも約40

10

20

30

40

50

％、少なくとも約 70％または少なくとも約 80％低減することができる。

【0203】

副作用の型に関して、疲労および傾眠は、臨床的に異なる条件を指定する一方で、共通および/または同様の症状を有し、そのため、特に長期的に続かないならば、区別するのが困難であり得ることが留意されるべきである。

【0204】

別の特定の態様によると、本発明は、処置の方法、特にヒト患者を処置する方法にも関する。

【0205】

本発明は、精神病を処置する方法に、特に、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つまたはそれ以上の状態を処置する方法に、好ましくはヒト患者における統合失調症および/または双極性障害、特に、ヒト患者の皮膚に本発明による経皮治療システムを適用することを含む、双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法に特に関する。

10

【0206】

ある特定の実施形態において、本発明は、成人または小児患者10歳から17歳における双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法にも関する。ある特定の実施形態において、本発明は、リチウムまたはバルプロエートに対する補助的処置としてヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法にも関する。ある特定の実施形態において、本発明は、ヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法における単独治療維持処置にも関する。

20

【0207】

本発明は、さらに好ましくは、それを必要とする対象における統合失調症または双極性障害を処置する方法にも関し、該方法は、対象に治療有効量のアセナピンを経皮投与することを含み、ここで、アセナピンはアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに含有され、経皮治療システムは、少なくとも48時間もしくは2日の間、または少なくとも72時間もしくは3日の間、または約48時間もしくは約2日、もしくは約72時間もしくは約3日、もしくは約84時間もしくは約3.5日の間、対象の少なくとも1つの身体表面(上記で定義されている通り)と接触している。

【0208】

本発明は、ヒト患者の皮膚に少なくとも24時間もしくは1日、少なくとも48時間もしくは2日、もしくは少なくとも72時間もしくは3日の間、および/または最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、もしくは最大96時間もしくは4日までの間、本発明による経皮治療システムを適用することによる処置の方法にも関する。本発明による経皮治療システムは、特に、ヒト患者の皮膚に24時間もしくは1日、48時間もしくは2日、または84時間もしくは3.5日の間、適用することができる。

30

【0209】

したがって、本発明は、1日1回TTS交換モード(24時間または1日の投薬間隔)、週2回TTS交換モード(84時間または3.5日の投薬間隔)または週1回TTS交換モード(168時間または7日の投薬間隔)を用いる24時間処置における処置の方法にも関する。

40

【0210】

こうした方法において、前に概説されている通り、経皮治療システムは、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供することができる。

【0211】

別の実施形態において、本発明は、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を患者において低減する方法にも関し、該方法は、本発明による経皮治療システムを投与することを含む。

【0212】

50

本発明は、舌下アセナピン治療で処置されている患者における少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減する方法にも関し、該方法は、

a) 舌下アセナピン治療を中断すること；および

b) 患者の皮膚に本発明による経皮治療システムを投与すること、ここで、経皮治療システムは、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供するを含む。

【0213】

こうした方法において、経皮治療システムは、舌下アセナピン治療によって元々提供されるアセナピンの量と同等のアセナピンの量を送達することができる。

10

【0214】

本発明者らは、驚くべきことに、比較的に一定のアセナピン血中血漿濃度が、アセナピンの経皮送達によって長時間期間の間維持されることができることを示した。

【0215】

したがって、1つの特定の態様によると、本発明は、少なくとも48時間もしくは2日の投薬間隔の間、または少なくとも72時間もしくは3日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンに関する。

【0216】

こうした実施形態において、投薬間隔は、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、または最大96時間もしくは4日までであってよく、特に、48時間もしくは2日、または72時間もしくは3日、または84時間もしくは3.5日であってよい。

20

【0217】

さらに、アセナピンは、好ましくは、精神病を処置する方法における使用のための、特に、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための、または統合失調症および/もしくは双極性障害、より好ましくは双極性障害、特に双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法における使用のためのものである。アセナピンは、好ましくは、成人もしくは小児患者10歳から17歳における双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法における使用のための、リチウムもしくはバルプロエートに対する補助的処置としての使用のための、またはヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法における単独治療維持処置としての使用のためのものでもある。

30

【0218】

アセナピンは、さらに好ましくは、それを必要とする対象における統合失調症または双極性障害を処置する方法における使用のためのものであり、該方法は、対象に治療有効量のアセナピンを経皮投与することを含み、ここで、アセナピンは、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに含有され、経皮治療システムは、少なくとも48時間もしくは2日の間、または少なくとも72時間もしくは3日の間、または約48時間もしくは約2日、もしくは約72時間もしくは約3日、もしくは約84時間もしくは約3.5日の間、対象の少なくとも1つの身体表面（上記で定義されている通り）と接触している。

40

【0219】

比較的に一定のアセナピン血中血漿濃度は、ヒト対象に対するインビボ臨床研究において得られる場合のいくつかの薬物動態学的パラメータによって記載することができる。

【0220】

したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、
少なくとも48時間もしくは2日の投与にわたって、0.5mg/日から20mg/日、0.5mg/24hから20mg/24h、500μg/日から20,000μg/日、500μg/24hから20,000μg/24h、0.021mg/hから0.833mg/h、もしくは21μg/hから833μg/h、好ましくは1.0mg/日か

50

ら 15 mg / 日、1.0 mg / 24 h から 15 mg / 24 h、1,000 μ g / 日から 15,000 μ g / 日、1,000 μ g / 24 h から 15,000 μ g / 24 h、0.042 mg / h から 0.625 mg / h、もしくは 42 g / h から 625 μ g / h の、より好ましくは 2.0 mg / 日から 10 mg / 日、2.0 mg / 24 h から 10 mg / 24 h、2,000 μ g / 日から 10,000 μ g / 日、2,000 μ g / 24 h から 10,000 μ g / 24 h、0.083 mg / h から 0.417 mg / h、もしくは 83 μ g / h から 417 μ g / h の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも 72 時間もしくは 3 日の投与にわたって、0.5 mg / 日から 20 mg / 日、0.5 mg / 24 h から 20 mg / 24 h、500 μ g / 日から 20,000 μ g / 日、500 μ g / 24 h から 20,000 μ g / 24 h、0.021 mg / h から 0.833 mg / h、もしくは 21 μ g / h から 833 μ g / h、好ましくは 1.0 mg / 日から 15 mg / 日、1.0 mg / 24 h から 15 mg / 24 h、1,000 μ g / 日から 15,000 μ g / 日、1,000 μ g / 24 h から 15,000 μ g / 24 h、0.042 mg / h から 0.625 mg / h、もしくは 42 μ g / h から 625 μ g / h の、より好ましくは 2.0 mg / 日から 10 mg / 日、2.0 mg / 24 h から 10 mg / 24 h、2,000 μ g / 日から 10,000 μ g / 日、2,000 μ g / 24 h から 10,000 μ g / 24 h、0.083 mg / h から 0.417 mg / h、もしくは 83 μ g / h から 417 μ g / h の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも 84 時間もしくは 3.5 日の投与にわたって、0.5 mg / 日から 20 mg / 日、0.5 mg / 24 h から 20 mg / 24 h、500 μ g / 日から 20,000 μ g / 日、500 μ g / 24 h から 20,000 μ g / 24 h、0.021 mg / h から 0.833 mg / h、もしくは 21 μ g / h から 833 μ g / h、好ましくは 1.0 mg / 日から 15 mg / 日、1.0 mg / 24 h から 15 mg / 24 h、1,000 μ g / 日から 15,000 μ g / 日、1,000 μ g / 24 h から 15,000 μ g / 24 h、0.042 mg / h から 0.625 mg / h、もしくは 42 μ g / h から 625 μ g / h の、より好ましくは 2.0 mg / 日から 10 mg / 日、2.0 mg / 24 h から 10 mg / 24 h、2,000 μ g / 日から 10,000 μ g / 日、2,000 μ g / 24 h から 10,000 μ g / 24 h、0.083 mg / h から 0.417 mg / h、もしくは 83 μ g / h から 417 μ g / h の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

上に記載されている通りのアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンに関する。

【0221】

さらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

20 (ng / ml) h から 300 (ng / ml) h、もしくは 300 (ng / ml) h 超から 450 (ng / ml) h、好ましくは 30 (ng / ml) h から 200 (ng / ml) h の AUC₀₋₄₈ を経皮送達によって提供する、または

30 (ng / ml) h から 400 (ng / ml) h、もしくは 400 (ng / ml) h 超から 600 (ng / ml) h、好ましくは 50 (ng / ml) h から 300 (ng / ml) h の AUC₀₋₇₂ を経皮送達によって提供する、または

35 (ng / ml) h から 450 (ng / ml) h、もしくは 450 (ng / ml) h 超から 700 (ng / ml) h、好ましくは 60 (ng / ml) h から 350 (ng / ml) h の AUC₀₋₈₄ を経皮送達によって提供する、

上に記載されている通りのアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンに関する。

【0222】

またさらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

2.0 未満、好ましくは 1.5 未満、より好ましくは 1.3 未満の、C₄₈ に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する、または

3.0 未満、好ましくは 2.5 未満、より好ましくは 2.0 未満の、C₇₂ に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する、または

10

20

30

40

50

3.5未満、好ましくは3.0未満、より好ましくは2.5未満、最も好ましくは2.0未満の、 C_{84} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する、上に記載されている通りのアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンに関する。

【0223】

またさらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

0.5 ng/mlから10 ng/ml、好ましくは1 ng/mlから8 ng/mlの C_{max} 値を経皮送達によって提供する上に記載されている通りのアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンに関する。

10

【0224】

さらなる実施形態において、本発明は、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が低減される、上記で概説されている通りの、ヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンにさらに関する。

【0225】

別の特定の態様によると、本発明は、少なくとも48時間もしくは2日の投薬間隔の間、または少なくとも72時間もしくは3日の投薬間隔の間、ヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【0226】

こうした実施形態において、投薬間隔は、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、または最大96時間もしくは4日までであってよく、特に、48時間もしくは2日、または72時間もしくは3日、または84時間もしくは3.5日であってよい。

20

【0227】

上に記載されている通りの、ヒト患者を処置する方法における使用のためのこうした経皮治療システムは、好ましくは、治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む。

【0228】

さらに、経皮治療システムは、好ましくは、精神病を処置する方法における使用のための、特に、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための、または統合失調症および/もしくは双極性障害より好ましくは双極性障害、特に双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法における使用のためのものである。経皮治療システムは、好ましくは、成人もしくは小児患者10歳から17歳における双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法における使用のための、リチウムもしくはバルプロエートに対する補助的処置としての使用のための、またはヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法における単独治療維持処置としての使用のためのものでもある。

30

【0229】

経皮治療システムは、さらに好ましくは、それを必要とする対象における統合失調症または双極性障害を処置する方法における使用のためのものであり、該方法は、対象に治療有効量のアセナピンを経皮投与することを含み、ここで、アセナピンはアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに含有され、経皮治療システムは、少なくとも48時間もしくは2日の間、または少なくとも72時間もしくは3日の間、または約48時間もしくは約2日、もしくは約72時間もしくは約3日、もしくは約84時間もしくは約3.5日の間、対象の少なくとも1つの身体表面(上記で定義されている通り)と接触している。

40

【0230】

したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、

少なくとも48時間もしくは2日の投与にわたって、0.5 mg/日から20 mg/日、0.5 mg/hから20 mg/24 h、500から20,000 μg/日、500か

50

ら 20,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.021 mg/h から 0.833 mg/h 、もしくは 21 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 833 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、好ましくは 1.0 $\text{mg}/\text{日}$ から 15 $\text{mg}/\text{日}$ 、1.0 $\text{mg}/24\text{h}$ から 15 $\text{mg}/24\text{h}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 15,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 15,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.042 mg/h から 0.625 mg/h 、もしくは 42 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 625 $\mu\text{g}/\text{h}$ の、より好ましくは 2.0 $\text{mg}/\text{日}$ から 10 $\text{mg}/\text{日}$ 、2.0 $\text{mg}/24\text{h}$ から 10 $\text{mg}/24\text{h}$ 、2,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 10,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、2,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 10,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.083 mg/h から 0.417 mg/h 、もしくは 83 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 417 $\mu\text{g}/\text{h}$ の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも 72 時間もしくは 3 日の投与にわたって、0.5 $\text{mg}/\text{日}$ から 20 $\text{mg}/\text{日}$ 、0.5 $\text{mg}/24\text{h}$ から 20 $\text{mg}/24\text{h}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 20,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、500 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 20,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.021 mg/h から 0.833 mg/h 、もしくは 21 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 833 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、好ましくは 1.0 $\text{mg}/\text{日}$ から 15 $\text{mg}/\text{日}$ 、1.0 $\text{mg}/24\text{h}$ から 15 $\text{mg}/24\text{h}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 15,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 15,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.042 mg/h から 0.625 mg/h 、もしくは 42 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 625 $\mu\text{g}/\text{h}$ の、より好ましくは 2.0 $\text{mg}/\text{日}$ から 10 $\text{mg}/\text{日}$ 、2.0 $\text{mg}/24\text{h}$ から 10 $\text{mg}/24\text{h}$ 、2,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 10,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、2,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 10,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.083 mg/h から 0.417 mg/h 、もしくは 83 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 417 $\mu\text{g}/\text{h}$ の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも 84 時間もしくは 3.5 日の投与にわたって、0.5 $\text{mg}/\text{日}$ から 20 $\text{mg}/\text{日}$ 、0.5 $\text{mg}/24\text{h}$ から 20 $\text{mg}/24\text{h}$ 、500 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 20,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、500 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 20,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.021 mg/h から 0.833 mg/h 、もしくは 21 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 833 $\mu\text{g}/\text{h}$ 、好ましくは 1.0 $\text{mg}/\text{日}$ から 15 $\text{mg}/\text{日}$ 、1.0 $\text{mg}/24\text{h}$ から 15 $\text{mg}/24\text{h}$ 、1,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 15,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、1,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 15,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.042 mg/h から 0.625 mg/h 、もしくは 42 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 625 $\mu\text{g}/\text{h}$ の、より好ましくは 2.0 $\text{mg}/\text{日}$ から 10 $\text{mg}/\text{日}$ 、2.0 $\text{mg}/24\text{h}$ から 10 $\text{mg}/24\text{h}$ 、2,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ から 10,000 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、2,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ から 10,000 $\mu\text{g}/24\text{h}$ 、0.083 mg/h から 0.417 mg/h 、もしくは 83 $\mu\text{g}/\text{h}$ から 417 $\mu\text{g}/\text{h}$ の平均放出速度を経皮送達によって提供する、
上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【0231】

さらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h、もしくは 300 (ng/ml) h 超から 450 (ng/ml) h、好ましくは 30 (ng/ml) h から 200 (ng/ml) h の AUC_{0-48} を経皮送達によって提供する、または

30 (ng/ml) h から 400 (ng/ml) h、もしくは 400 (ng/ml) h 超から 600 (ng/ml) h、好ましくは 50 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h の AUC_{0-72} を経皮送達によって提供する、または

35 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h、もしくは 450 (ng/ml) h 超から 700 (ng/ml) h、好ましくは 60 (ng/ml) h から 350 (ng/ml) h の AUC_{0-84} を経皮送達によって提供する、

上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【0232】

またさらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

2.0 未満、好ましくは 1.5 未満、より好ましくは 1.3 未満の、 C_{48} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する、または

10

20

30

40

50

3.0未満、好ましくは2.5未満、より好ましくは2.0未満の、 C_{72} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する、または

3.5未満、好ましくは3.0未満、より好ましくは2.5未満、最も好ましくは2.0未満の、 C_{84} に対する C_{max} 比を経皮送達によって提供する、上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【0233】

またさらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

0.5ng/mlから10ng/ml、好ましくは1ng/mlから8ng/mlの C_{max} 値を経皮送達によって提供する

上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに関する。

【0234】

全てのこうした実施形態において、すでに記載されている通り、TTSは、経皮治療システムが舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、ヒト患者を処置する方法における使用のためのものであってよい。

【0235】

なお別の特定の態様によると、本発明は、少なくとも48時間もしくは2日の投薬間隔の間、または少なくとも72時間もしくは3日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法に関する。

【0236】

こうした実施形態において、投薬間隔は、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、または最大96時間もしくは4日までであってよく、特に、48時間もしくは2日、または72時間もしくは3日、または84時間もしくは3.5日であってよい。

【0237】

上に記載されている通りのアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置するこうした方法は、好ましくは、患者の皮膚に少なくとも48時間もしくは2日の間、少なくとも72時間もしくは3日の間、48時間もしくは2日の間、72時間もしくは3日の間、または84時間もしくは3.5日の間、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムを適用することを含む。

【0238】

アセナピンの経皮投与のためのこうした経皮治療システムは、好ましくは、治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む。

【0239】

さらに、上に記載されている方法は、好ましくは、精神病を処置する方法、特に、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法、または統合失調症および/もしくは双極性障害、より好ましくは双極性障害、特に双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法である。ある特定の実施形態において、該方法は、好ましくは、成人もしくは小児患者10歳から17歳における双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法、またはリチウムもしくはバルプロエートに対する補助的処置としてもしくは単独治療維持処置としてヒト患者、特に成人における双極性障害を処置する方法でもある。

【0240】

ある特定の実施形態において、該方法は、さらに好ましくは、それを必要とする対象における統合失調症または双極性障害を処置する方法であり、該方法は、対象に治療有効量のアセナピンを経皮投与することを含み、ここで、アセナピンはアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに含有され、経皮治療システムは、少なくとも48時間もしくは2日の間、または少なくとも72時間もしくは3日の間、または約48時間もしくは約2

10

20

30

40

50

日、もしくは約72時間もしくは約3日、もしくは約84時間もしくは約3.5日の間、対象の少なくとも1つの身体表面（上記で定義されている通り）と接触している。

【0241】

比較的 to 一定のアセナピン血中血漿濃度は、ヒト対象に対するインビボ臨床研究において得られる場合のいくつかの薬物動態学的パラメータによって記載することができる。

【0242】

したがって、ある特定の実施形態において、本発明は、

少なくとも48時間もしくは2日の投与にわたって、0.5mg/日から20mg/日、0.5mg/24hから20mg/24h、500µg/日から20,000µg/日、500µg/24hから20,000µg/24h、0.021mg/hから0.833mg/h、もしくは21µg/hから833µg/h、好ましくは1.0mg/日から15mg/日、1.0mg/24hから15mg/24h、1,000µg/日から15,000µg/日、1,000µg/24hから15,000µg/24h、0.042mg/hから0.625mg/h、もしくは42µg/hから625µg/hの、より好ましくは2.0mg/日から10mg/日、2.0mg/24hから10mg/24h、2,000µg/日から10,000µg/日、2,000µg/24hから10,000µg/24h、0.083mg/hから0.417mg/h、もしくは83µg/hから417µg/hの平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

10

少なくとも72時間もしくは3日の投与にわたって、0.5mg/日から20mg/日、0.5mg/24hから20mg/24h、500µg/日から20,000µg/日、500µg/24hから20,000µg/24h、0.021mg/hから0.833mg/h、もしくは21µg/hから833µg/h、好ましくは1.0mg/日から15mg/日、1.0mg/24hから15mg/24h、1,000µg/日から15,000µg/日、1,000µg/24hから15,000µg/24h、0.042mg/hから0.625mg/h、もしくは42µg/hから625µg/hの、より好ましくは2.0mg/日から10mg/日、2.0mg/24hから10mg/24h、2,000µg/日から10,000µg/日、2,000µg/24hから10,000µg/24h、0.083mg/hから0.417mg/h、もしくは83µg/hから417µg/hの平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

20

少なくとも84時間もしくは3.5日の投与にわたって、0.5mg/日から20mg/日、0.5mg/24hから20mg/24h、500µg/日から20,000µg/日、500µg/24hから20,000µg/24h、0.021mg/hから0.833mg/h、もしくは21µg/hから833µg/h、好ましくは1.0mg/日から15mg/日、1.0mg/24hから15mg/24h、1,000µg/日から15,000µg/日、1,000µg/24hから15,000µg/24h、0.042mg/hから0.625mg/h、もしくは42µg/hから625µg/hの、より好ましくは2.0mg/日から10mg/日、2.0mg/24hから10mg/24h、2,000µg/日から10,000µg/日、2,000µg/24hから10,000µg/24h、0.083mg/hから0.417mg/h、もしくは83µg/hから417µg/hの平均放出速度を経皮送達によって提供する、

上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法に関する。

30

40

【0243】

さらに、ある特定の実施形態において、本発明は、

20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h、もしくは300 (ng/ml) h 超から450 (ng/ml) h、好ましくは30 (ng/ml) h から200 (ng/ml) h の AUC₀₋₄₈ を経皮送達によって提供する、または

30 (ng/ml) h から400 (ng/ml) h、もしくは400 (ng/ml) h 超から600 (ng/ml) h、好ましくは50 (ng/ml) h から300 (ng/ml) h の AUC₀₋₇₂ を経皮送達によって提供する、または

35 (ng/ml) h から450 (ng/ml) h、もしくは450 (ng/ml)

50

h超から700 (ng/ml) h、好ましくは60 (ng/ml) hから350 (ng/ml) hのAUC₀₋₈₄を経皮送達によって提供する、上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法、に関する。

【0244】

またさらに、ある特定の実施形態において、本発明は、
 2.0未満、好ましくは1.5未満、より好ましくは1.3未満の、C₄₈に対するC_{max}比を経皮送達によって提供する、または
 3.0未満、好ましくは2.5未満、より好ましくは2.0未満の、C₇₂に対するC_{max}比を経皮送達によって提供する、または
 3.5未満、好ましくは3.0未満、より好ましくは2.5未満、最も好ましくは2.0未満の、C₈₄に対するC_{max}比を経皮送達によって提供する、
 上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法に関する。

10

【0245】

またさらに、ある特定の実施形態において、本発明は、
 0.5 ng/mlから10 ng/ml、好ましくは1 ng/mlから8 ng/mlのC_{max}値を経皮送達によって提供する、
 上に記載されている通りのヒト患者を処置する方法に関する。

【0246】

上に記載されている通りのこうした方法において、経皮治療システムは、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供することができる。

20

【0247】

なおさらなる態様において、本発明は、ヒト患者を処置する方法における使用のための、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、
 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供し、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである
 経皮治療システムに関する。

30

【0248】

別の態様において、本発明は、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法であって、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が低減され、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである
 方法を対象とする。

【0249】

なお別の態様において、本発明は、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用をヒト患者において低減する方法であって、アセナピンの経皮投与を含み、

40

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである
 方法を対象とする。

【0250】

なおさらなる態様において、本発明は、患者、特に、舌下アセナピン治療で処置されているヒト患者における少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減する方法であって、
 a) 舌下アセナピン治療を中断すること；および

50

b) アセナピンの経皮投与

を含み、

患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

方法を対象とする。

【0251】

製造のプロセス

本発明は、経皮治療システムおよび対応するマトリックス層構造および対応する T T S における使用のためのマトリックス層の製造のプロセスにさらに関する。

10

【0252】

本発明によると、経皮治療システムにおける使用のためのマトリックス層の製造のプロセスは：

1) 溶媒中で、少なくとも構成成分アセナピンおよびポリマーを組み合わせることで、コーティング組成物を得る工程；

2) コーティング組成物をバック層または剥離ライナーまたは任意の中間体ライナー上にコーティングする工程；ならびに

3) コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることで、マトリックス層を形成する工程

を含む。

20

【0253】

製造のこのプロセスにおいて、好ましくは工程1)において、アセナピンが溶解されることで、コーティング組成物を得る。

【0254】

上に記載されているプロセスにおいて、好ましくは、溶媒は、アルコール溶媒、特にメタノール、エタノール、イソプロパノールおよびその混合物から、ならびに非アルコール性溶媒、特に酢酸エチル、ヘキサン、n-ヘプタン、石油エーテル、トルエン、およびその混合物から選択され、より好ましくは、エタノールおよび酢酸エチルから選択される。

【0255】

ある特定の実施形態において、上記プロセスにおけるポリマーは、アクリルポリマー、好ましくは酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマーであり、これは、溶液として、好ましくは酢酸エチル、n-ヘプタン、メタノールまたはエタノール中の溶液として提供され、30重量%から60重量%の固形分を有する。

30

【0256】

工程3)において、乾燥させることは、好ましくは50 から90 、より好ましくは60 から80 の温度で行われる。

【0257】

実施例

本発明はここで、添付の実施例を参照して、より詳しく記載される。以下の記載は例示的のみであることが理解されるべきであり、決して本発明の制限として解釈されるべきでない。組成物における成分の量または面積重量に関して実施例に提供されている数値は、製造変動によりわずかに変動することがある。

40

【0258】

〔実施例1A~D〕

コーティング組成物

実施例1a~dのアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表1.1に要約されている。製剤は、表1.1にも示されている通り重量パーセントに基づいている。

【0259】

50

【表 1】

表 1.1

成分(商品名)	実施例 1a		実施例 1b		実施例 1c		実施例 1d	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.34	6.72	0.93	12.34	0.93	12.26	1.97	25.93
酢酸エチル中のアクリル系 接着剤。50.5 重量%の固形 分(Duro-Tak(商標)387-2287)	9.29	93.28	12.14	81.11	12.16	81.07	11.13	74.07
ミリスチン酸イソプロピル	-	-	0.49	6.55	-	-	-	-
ジエチレングリコールモノ エチルエーテル (Transcutol)	-	-	-	-	0.51	6.67	-	-
酢酸エチル	2.06	-	3.81	-	3.83	-	3.79	-
合計	11.69	100.00	17.37	100.00	17.43	100.00	16.89	100.00
面積重量[g/m ²]	200.1		141.5		136.9		149.0	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	1.345		1.746		1.678		3.864	

10

20

【0260】

コーティング組成物の調製

実施例 1 a ~ 1 c のため、ピーカーにアセナピン塩基および溶媒（酢酸エチル）を充填し、適用可能であれば、ミリスチン酸イソプロピル（実施例 1 b）またはジエチレングリコールモノエチルエーテル（実施例 1 c）を添加した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak（商標）387-2287 を添加し、次いで、混合物を最大 500 rpm で撹拌したのち、均質な混合物を得た（撹拌時間は、別段に示されていないならば、実施例全体にわたって 60 分以上である）。

30

【0261】

実施例 1 d のため、ピーカーにおよそ 1.41 g のアセナピン塩基を充填し、溶媒（酢酸エチル）を添加した。アクリル系感圧接着剤を添加し、混合物をおよそ 200 rpm でおよそ 30 分間撹拌した。さらにおよそ 0.56 g のアセナピン塩基を 2 回に分けて添加しながら、撹拌をおよそ 500 rpm でおよそ 30 分間続けた。

【0262】

コーティング組成物のコーティング、実施例 1 a

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）上にコーティングし、およそ 10 分間室温で、および 20 分間 60

で乾燥させた。該コーティング厚さは、100.1 g/m² のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムの第 1 の部分にポリエチレンテレフタレートバック層（23 μm の厚さ）を積層することで、第 1 のアセナピン含有自己接着性層構造を提供した。乾燥フィルムの第 2 の非修飾部分は、剥離ライナーを含むがバック層を含まない第 2 のアセナピン含有自己接着性層構造として働く。

40

【0263】

第 1 の層構造のポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）を除去し、第 1 の層構造の接着剤部位を第 2 の層構造の接着剤部位上に積層した。これは、バック層および剥離ライナーを有する、200.1 g/m² のマトリックス層の面積重量を有するアセナ

50

ピン含有自己接着性層構造をもたらした。

【0264】

コーティング組成物のコーティング、実施例1b～d

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物を、ポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、100 μ mの厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）上にコーティングし、およそ15分間室温でおよび25分間60で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ141.5 g/m^2 （実施例1b）、136.9 g/m^2 （実施例1c）、および149.0 g/m^2 （実施例1d）のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層（23 μ mの厚さ）を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

10

【0265】

TTSの調製（全ての実施例に関する）

個々のシステム（TTS）を次いで、アセナピン含有自己接着性層構造から抜き出した。特定の実施形態において、上に記載されている通りのTTSは、活性薬剤がない圧力感受性接着剤マトリックス層を含む、好ましくは丸い角を有する、より大きい表面積のさらなる自己接着性層を設けることができる。これは、TTSが、その物理的特性単独に基づいて、皮膚に十分に接着しない場合および/またはアセナピン含有マトリックス層が、無駄を回避する目的で目立った角を有する（四角または長方形の形状）場合に利点である。TTSを次いで抜き出し、一次包装材料のパウチ中に密封した。

【0266】

皮膚浸透率の測定

実施例1a～dに従って調製されたTTSの浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0mlのFranz拡散細胞で実施されたOEC Dガイドライン（2004年4月13日に採用された）に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚のGoettingenミニブタ皮膚（雌性）を使用した。皮節を使用することで、全てのTTSのために無傷の表皮で800 μ mの厚さに皮膚を調製した。1.156 cm^2 の面積を有するダイカットをTTSから抜き出した。32 \pm 1の温度でFranz細胞のレセプター媒体（60%リン酸緩衝液pH5.5、30%ジプロピレングリコールおよび10%アセトニトリルを含有する溶液）におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表1.2ならびに図1aおよび1bに示されている。

20

30

【0267】

40

50

【表 2】

表 1.2

皮膚浸透率およびSD[$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$]								
経過 時間[h]	実施例 1a (n=3)		実施例 1b (n=3)		実施例 1c (n=3)		実施例 1d (n=3)	
	率	SD	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0.19	0.27	0.46	0.43	0.22	0.16	0.94	0.32
8	2.04	0.9	3.37	1.4	3.17	0.71	6.11	0.99
12	4.06	1.57	6.65	2.07	5.9	0.74	11.86	1.15
16	5.61	1.94	9.36	2.19	7.89	1.08	15.54	1
20	6.8	2.16	10.95	2.34	9.27	1.03	18.09	0.98
24	7.41	2.17	11.73	2.09	9.59	0.92	18.72	0.78
32	7.04	1.87	10.8	1.71	9.62	1.08	18.51	0.3
40	7.98	1.75	12.36	1.54	10.05	0.51	19.3	1.25
48	7.91	1.6	11.92	1.49	9.89	0.67	18.92	0.69
56	7.64	1.27	11.16	1.17	9.69	0.52	18.19	1.2
64	7.4	1.1	10.74	1.01	9.25	0.52	17.88	0.44
72	6.95	0.97	10.23	0.72	8.69	0.38	17.2	0.14
96	5.29	0.14	/	/	5.33	0.34	14.6	0.65
120	4.67	0.24	/	/	6.43	0.36	13.69	0.86
144	3.99	0.17	/	/	5.49	0.13	11.7	0.51
168	3.22	0.29	/	/	4.95	0.18	9.98	0.01

【0268】

アセナピンの利用

72時間でのアセナピンの利用を、72時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表1.3および図1cに示されている。

【0269】

【表 3】

表 1.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]			
実施例 1a (n=3)	実施例 1b (n=3)	実施例 1c (n=3)	実施例 1d (n=3)
34.43	40.49	35.87	30.18

【0270】

〔実施例 2 A ~ D〕

コーティング組成物

実施例 2 a ~ d のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 2.1 に要約されている。製剤は、表 2.1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【0271】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 2.1

成分(商品名)	実施例 2a		実施例 2b		実施例 2c		実施例 2d	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.35	6.86	0.34	6.63	1.34	13.33	1.34	13.33
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。50.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2287)	8.53	85.38	-	-	14.13	71.14	14.13	71.14
石油エーテル中のポリイソブチレン接着剤、bp80~110°C。40.9%の固形分(Oppanol B10/B100, 85/15)	-	-	10.7	86.47	-	-	-	-
ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol)	0.39	7.76	-	-	1.56	15.53	1.56	15.53
ポリビニルピロリドン(Kollidon(登録商標)90F)	-	-	0.35	6.90	-	-	-	-
酢酸エチル	2.54	-	-	-	3.1	-	3.1	-
石油エーテル、bp 80~110°C	-	-	5.42	-	-	-	-	-
合計	11.81	100.00	16.81	100.00	20.13	100.00	20.13	100.00
面積重量[g/m ²]	91.3		85.7		90.15		159.6	
アセナピン含有量 [mg/cm ²]	0.627		0.568		1.201		2.127	

【0272】

コーティング組成物の調製

実施例 2 a、c および d のため、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを溶媒酢酸エチルの前に添加したことを除いて実施例 1 c に記載されている通りに、コーティング組成物を調製した。

【0273】

実施例 2 b のため、ピーカーに溶媒(石油エーテル)を最初に充填し、ポリイソブチレン接着剤を添加した。ポリビニルピロリドン(Kollidon(登録商標)90F)を添加しながら、およそ 200 rpm で攪拌した。アセナピン塩基を添加しながら、最大 1500 rpm で攪拌したのち、均質な混合物を得た。

【0274】

コーティング組成物のコーティング、実施例 2 a ~ 2 c

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物を、ポリエチレンテレフタレートフィルム(シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる)上にコーティングし、およそ 10 分間室温でおよび 20 分間 60 °C で(実施例 2 a および 2 c) または 90 °C で(実施例 2 b) 乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ 91.3 g/m² (実施例 2 a)、85.7 g/m² (実施例 2 b)、

および 90.15 g/m^2 (実施例 2c) のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層 ($23 \mu\text{m}$ の厚さ) を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【0275】

自己接着性層構造の調製、実施例 2d

実施例 2d のため、実施例 2c のために調製された通りに 2 つの層から出発し、実施例 1a のために記載された通りに二重層自己接着性層構造を調製した。これは、バック層および剥離ライナーを有する、 159.6 g/m^2 のマトリックス層の面積重量を有するアセナピン含有自己接着性層構造をもたらした。

【0276】

TTS の調製

実施例 1 を参照されたい。

【0277】

皮膚浸透率の測定

実施例 2a ~ d に従って調製された TTS の浸透量および対応する皮膚浸透率を、 7.0 ml の Franz 拡散細胞で実施された OECD ガイドライン (2004 年 4 月 13 日に採用された) に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚の Goettigen ミニブタ皮膚 (雌性) を使用した。皮節を使用することで、全ての TTS のために無傷の表皮で $800 \mu\text{m}$ の厚さに皮膚を調製した。 1.145 cm^2 の面積を有するダイカットを TTS から抜き出した。 32 ± 1 の温度で Franz 細胞のレセプター媒体 (抗細菌学的薬剤として 0.1% 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 $\text{pH} 5.5$) におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表 2.2 ならびに図 2a および 2b に示されている。

【0278】

【表 5】

表 2.2

皮膚浸透率および SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$]								
経過 時間[h]	実施例 2a (n=3)		実施例 2b (n=2)		実施例 2c (n=2)		実施例 2d (n=3)	
	率	SD	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1.28	1.28	0.39	0.39	0	0
8	0.77	0.55	4.58	2.7	5.14	1.07	2.28	0.69
12	3.2	0.76	9.34	1.12	10.37	0.47	13.55	5.27
16	5.7	1.99	10.06	1.08	12.81	1.04	15.21	2.23
20	11.49	4.18	9.1	1.65	15.16	1.44	26.1	4.67
24	10.62	2.25	9.74	0.27	11.62	0.47	25.37	2.63
32	7.73	1.47	8.07	0.44	13.67	0.82	19.02	0.41
40	7.28	1.44	7.11	0.41	14.06	0.46	21.22	2.11
48	7.25	0.55	5.83	0.19	12.77	0.51	20.42	2.13
56	6.11	0.63	4.48	0.2	11.97	0.66	19.27	1.98
64	/	/	3.85	0.44	7.42	0.34	14.54	0.88
72	3.38	0.97	2.97	0.19	9.55	0.19	15.71	0.75
96	/	/	/	/	6.45	0.13	12.98	0.4
120	/	/	/	/	4.25	0.49	11.39	0.47
144	/	/	/	/	2.38	0.44	8.55	0.23
168	/	/	/	/	1.45	0.38	6.49	0.67

【0279】

アセナピンの利用

72時間でのアセナピンの利用を、72時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表2.3および図2cに示されている。

【0280】

【表6】

表2.3

72時間後のアセナピンの利用[%]			
実施例 2a (n=3)	実施例 2b (n=2)	実施例 2c (n=2)	実施例 2d (n=3)
60.74	76.4	64.76	56.93

10

【0281】

〔実施例 2E～J〕

コーティング組成物

実施例 2e～jのアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表2.4に要約されている。製剤は、表2.4にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【0282】

【表7】

表2.4

成分(商品名)	実施例 2e、2fおよび 2g		実施例 2h、2iおよび 2j			
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]		
アセナピン塩基	2.40	5.97	4.00	10.01		
石油エーテル中のポリイソブチレン接着剤、bp80～110°C。40.8%の固形分 (Oppanol B10/B100 85/15)	82.91	84.06	78.38	79.98		
ポリビニルピロリドン (Kollidon(登録商標)90F)	4.01	9.97	4.01	10.01		
エタノール	12.03	-	12.18	-		
n-ヘプタン	8.15	-	7.47	-		
合計	109.51	-	106.04	-		
	実施例 2e	実施例 2f	実施例 2g	実施例 2h	実施例 2i	実施例 2j
面積重量[g/m ²]	52.8	129.6	188.4	51.6	128.2	185.9
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.32	0.77	1.12	0.52	1.28	1.86

20

30

40

【0283】

コーティング組成物の調製

実施例 2bのため、ピーカーにポリビニルピロリドン (Kollidon (登録商標) 90F) を最初に充填し、エタノールを添加しながら、およそ100～200rpmで撹拌した。ポリイソブチレン接着剤を次いで添加しながら、およそ400rpmで撹拌した。さらに、アセナピン塩基を添加しながら、およそ400rpmで撹拌し、最終的に、n-ヘプタンを添加しながら、およそ400～500rpmで撹拌したのち、均質な混合物を得た。

【0284】

50

コーティング組成物のコーティング、実施例 2 a ~ 2 c

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、75 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）上にコーティングし、およそ10分~20分間室温でおよび20分~25分間80 で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ52.8 g/m^2 （実施例 2 e）、129.6 g/m^2 （実施例 2 f）、188.4 g/m^2 （実施例 2 g）、51.6 g/m^2 （実施例 2 h）、128.2 g/m^2 （実施例 2 i）、および185.9 g/m^2 （実施例 2 j）のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層（23 μm の厚さ）を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【0285】

TTSの調製

実施例 1 を参照されたい。

【0286】

皮膚浸透率の測定

実施例 2 e から 2 j に従って調製された TTS の浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0 ml の Franz 拡散細胞で実施された OECD ガイドライン（2004 年 4 月 13 日に採用された）に従ったインビトロ実験によって決定した。美容外科手術からのスプリット厚のヒト皮膚（女性腹部、誕生日 1969 年）を使用した。皮節を使用することで、全ての TTS のために無傷の表皮で 800 μm の厚さに皮膚を調製した。1.151 cm^2 の面積を有するダイカットを TTS から抜き出した。32 \pm 1 の温度で Franz 細胞のレセプター媒体（抗細菌学的薬剤として 0.1% 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 pH 5.5）におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表 2.5 および 2.6 ならびに図 2 d に示されている。

【0287】

【表 8】

表 2.5

皮膚浸透率および SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]						
経過時間 [h]	実施例 2e (n = 3)		実施例 2f (n = 3)		実施例 2g (n = 3)	
	率	SD	率	SD	率	SD
0	1.04	0.11	1.28	0.16	2.25	1.50
4	5.44	0.18	6.27	0.31	8.82	3.99
8	8.15	0.09	9.93	0.19	12.31	3.68
12	8.49	0.21	10.97	0.07	13.27	2.44
16	7.62	0.18	10.68	0.12	12.15	2.30
20	6.64	0.06	10.19	0.14	12.09	1.31
24	4.59	0.15	8.10	0.24	9.59	0.87
32	3.22	0.18	7.36	0.05	8.90	0.21
40	2.14	0.13	6.14	0.11	7.53	0.19
48	1.47	0.12	5.05	0.04	6.44	0.33
56	1.01	0.06	4.11	0.07	5.65	0.55
64	0.81	0.02	3.42	0.08	5.11	0.63
72	1.04	0.11	1.28	0.16	2.25	1.50

【0288】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 2.6

皮膚浸透率および SD[$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$]						
経過時間 [h]	実施例 2h (n=3)		実施例 2i (n=3)		実施例 2j (n=3)	
	率	SD	率	SD	率	SD
0	1.51	0.28	2.47	0.27	1.68	0.12
4	8.42	0.44	10.69	0.31	10.35	0.45
8	13.86	0.77	16.43	0.48	17.79	0.68
12	15.01	0.69	17.51	0.66	20.25	0.73
16	13.69	0.50	16.90	0.51	20.42	0.56
20	12.12	0.28	16.25	0.42	19.73	0.51
24	7.81	0.17	12.65	0.25	16.11	0.14
32	6.23	0.54	12.31	0.49	15.86	0.15
40	4.23	0.67	11.20	0.26	14.03	0.16
48	2.82	0.57	9.50	0.14	12.56	0.12
56	1.91	0.45	7.45	0.77	10.90	0.28
64	1.35	0.29	7.00	0.37	9.77	0.13
72	1.51	0.28	2.47	0.27	1.68	0.12

10

20

【0289】

アセナピンの利用

72 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表 2.7 および図 2 e に示されている。

【0290】

【表 10】

表 2.7

72 時間後のアセナピンの利用[%]					
実施例 2e (n=3)	実施例 2f (n=3)	実施例 2g (n=3)	実施例 2h (n=3)	実施例 2i (n=3)	実施例 2j (n=3)
81.02	60.84	52.40	87.78	62.49	53.46

30

【0291】

〔実施例 3 A ~ E〕

コーティング組成物

実施例 3 a ~ e のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 3.1 に要約されている。製剤は、表 3.1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

40

【0292】

50

【表 1 1】

表 3.1

成分(商品名)	実施例 3a		実施例 3b		実施例 3c		実施例 3d		実施例 3e	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	4.00	16.33	1.15	16.35	1.15	16.22	1.15	16.39	1.15	16.37
酢酸エチル中のア クリル系接着剤。 50.5 重量%の固形 分(Duro-Tak(商 標)387-2287)	36.66	75.54	10.26	73.68	11.07	78.84	9.33	67.14	9.36	67.29
ジエチレングリコ ールモノエチルエ ーテル (Transcutol)	1.99	8.13	-	-	-	-	-	-	-	-
ポリエチレングリ コール 400	-	-	0.70	9.97	-	-	-	-	-	-
ポリビニルピロリ ドン(Povidone K90F)	-	-	-	-	0.35	4.94	-	-	-	-
アジピン酸ジイソ プロピル	-	-	-	-	-	-	1.16	16.47	-	-
プロピレングリ コールモノカプリ レート、II型(カプ リオール 90)	-	-	-	-	-	-	-	-	1.15	16.34
酢酸エチル	25.20	-	4.23	-	3.90	-	4.66	-	4.67	-
合計	57.03	100	16.34	100	16.47	100	16.30	100	16.32	100
面積重量[g/m ²]	137.3		144.1		146.05		152.1		147.6	
アセナピン含有量 [mg/cm ²]	2.242		2.356		2.368		2.493		2.417	

【 0 2 9 3 】

コーティング組成物の調製

実施例 3 a のコーティング組成物を実施例 1 c に記載されている通りに調製した。

【 0 2 9 4 】

実施例 3 b、3 d および 3 e のため、ビーカーに賦形剤ポリエチレングリコール 4 0 0、アジピン酸ジイソプロピルまたはモノカプリル酸プロピレングリコール II 型を、適用可能な場合および溶媒(酢酸エチル)とともに充填した。アクリル系感圧接着剤 D u r o - T a k (商 標) 3 8 7 - 2 2 8 7 を添加し、次いで、混合物を最大 5 0 0 r p m で攪拌したのち、均質な混合物を得た。アセナピン塩基を添加し、混合物を再び最大 5 0 0 r p m で攪拌したのち、均質な混合物を得た。

【 0 2 9 5 】

実施例 3 c のため、ビーカーにアクリル系感圧接着剤 D u r o - T a k (商 標) 3 8 7

- 2287を充填した。溶媒（酢酸エチル）を添加し、混合物を最大500rpmで撹拌した。ポリビニルピロリドンを追加し、次いで、混合物をおよそ500rpmで撹拌したのち、均質な混合物を得た。最終的に、アセナピン塩基を添加し、混合物を再び最大500rpmで撹拌したのち、均質な混合物を得た。

【0296】

コーティング組成物のコーティング

コーティングプロセスについて実施例1b~dを参照されたい。該コーティング厚さは、それぞれ137.3g/m²（実施例3a）、144.1g/m²（実施例3b）、146.05g/m²（実施例3c）、152.1g/m²（実施例3d）、および147.6g/m²（実施例3e）のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層（23μmの厚さ）を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造を提供した。

【0297】

TTSの調製

実施例1を参照されたい。

【0298】

皮膚浸透率の測定

実施例3a~eに従って調製されたTTSの浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0mlのFranz拡散細胞で実施されたOEC Dガイドライン（2004年4月13日に採用された）に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚のGoettlingenミニブタ皮膚を使用した。皮節を使用することで、全てのTTSのために無傷の表皮で800μmの厚さに皮膚を調製した。1.156cm²の面積を有するダイカットをTTSから抜き出した。32±1の温度でFranz細胞のレセプター媒体（抗細菌学的薬剤として0.1%生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液pH5.5）におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表3.2および図3aに示されている。

【0299】

【表12】

表3.2

皮膚浸透率およびSD[μg/(cm ² h)]										
経過時間 [h]	実施例3a (n=3)		実施例3b (n=3)		実施例3c (n=3)		実施例3d (n=3)		実施例3e (n=3)	
	率	SD	率	SD	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	2.21	0.42	0.91	0.5	0.88	0.16	2.29	1.31	1.21	0.5
8	9.7	2.52	5.95	2.31	6.25	0.93	13.72	5.98	7.75	1.98
12	16.26	4.98	9.95	3.38	11	2.01	22.9	8.39	14.2	2.45
16	15.33	4.69	11.67	3.77	15.49	1.59	27.02	8.07	17.94	2.93
20	15.42	4.82	11.69	3.25	19.09	2.81	28.47	8.1	20.22	1.84
24	22.24	3.41	20.37	3.13	18.11	1.5	28.93	6.73	20.88	1.78
32	20.32	2.04	18.94	2.54	17.8	1.71	23.74	4.95	18.65	1.3
40	20.48	1.83	18.89	1.74	17.76	1.94	22.27	3.42	18.68	1.26
48	21.67	2.97	17.89	1.06	15.98	0.99	20.53	1.76	18.06	1.12
56	18.05	0.73	16.53	0.67	15.52	1.63	18.55	1.15	17.04	0.39

【0300】

アセナピンの利用

56時間でのアセナピンの利用を、72時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表3.3および図3bに示されている。

【 0 3 0 1 】

【 表 1 3 】

表 3.3

56 時間後のアセナピンの利用[%]				
実施例 3a (n = 3)	実施例 3b (n = 3)	実施例 3c (n = 3)	実施例 3d (n = 3)	実施例 3e (n = 3)
43.19	34.80	34.64	47.10	37.60

10

【 0 3 0 2 】

〔 実施例 4 A、4 B 〕

コーティング組成物

実施例 4 a および 4 b のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、以下の表 4 . 1 に要約されている。製剤は、表 4 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 0 3 】

【 表 1 4 】

表 4.1

成分(商品名)	実施例 4a		実施例 4b	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	2.72	18.02	1.26	17.81
酢酸エチル、エタノール、n-ヘプタンおよびメタノール中のアクリル系接着剤。42.0 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2516)	29.49	81.98	-	-
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。50.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2287)	-	-	10.04	72.12
塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー(Eudragit(登録商標)E100)	-	-	0.71	10.07
酢酸エチル	2.91		4.35	
合計	35.12	100.00	16.41	100.00
面積重量[g/m ²]	146.7		126.85	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	2.644		2.259	

20

30

【 0 3 0 4 】

コーティング組成物の調製

実施例 4 a のため、ピーカーにアクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387 - 2516 およびアセナピンを充填した。溶媒酢酸エチルを添加し、次いで、混合物をおよそ 500 rpm で撹拌したのち、均質な混合物を得た。

40

【 0 3 0 5 】

実施例 4 b のため、ピーカーにアセナピンおよび溶媒酢酸エチルを充填した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387 - 2287 を添加し、次いで、混合物をおよそ 500 rpm で撹拌したのち、均質な混合物を得た。塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー Eudragit E100 を添加しながら、最大 1000 rpm で撹拌した。

【 0 3 0 6 】

コーティング組成物のコーティング

コーティングプロセスについて実施例 1 b ~ d を参照されたい。該コーティング厚さは

50

、それぞれ 146.7 g/m^2 (実施例 4 a) および 126.85 g/m^2 (実施例 4 b) のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバッキング層 ($23 \mu\text{m}$ の厚さ) を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【0307】

TTS の調製

実施例 1 を参照されたい。

【0308】

皮膚浸透率の測定

実施例 4 a および 4 b に従って調製された TTS の浸透量および対応する皮膚浸透率を、 7.0 ml の Franz 拡散細胞で実施された OECD ガイドライン (2004 年 4 月 13 日に採用された) に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚の Goettingen ミニブタ皮膚 (雌性) を使用した。皮節を使用することで、全ての TTS のために無傷の表皮で $800 \mu\text{m}$ の厚さに皮膚を調製した。 1.156 cm^2 の面積を有するダイカットを TTS から抜き出した。 32 ± 1 の温度で Franz 細胞のレセプター媒体 (抗細菌学的薬剤として 0.1% 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 $\text{pH} 5.5$) におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表 4.2 ならびに図 4 a および 4 b に示されている。

【0309】

【表 15】

表 4.2

皮膚浸透率および SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]				
経過時間 [h]	実施例 4a (n = 3)		実施例 4b (n = 3)	
	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0
4	0.57	0.04	0.62	0.23
8	3.28	0.32	3.07	0.7
12	6.78	0.59	5.97	1.09
16	9.5	0.47	7.87	1.27
20	10.21	0.22	9.01	1.17
24	11.4	0.71	9.64	1.09
32	10.6	0.21	9.67	1.02
40	12.05	0.26	10.43	0.96
48	12.09	0.36	10.52	0.89
56	12.57	0.78	10.44	0.83
64	11.36	0.52	10.53	0.83
72	10.5	1.48	10.62	0.58
96	7.41	2.26	8.96	0.42
120	7.6	1.91	8.55	0.43
144	7.23	1.67	8.06	0.46
168	6.6	1.02	7.31	0.58

【0310】

アセナピンの利用

72 時間および 168 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は表 4.3 および図 4 c に示されている。

【0311】

【表 1 6】

表 4.3

72 時間後および 168 時間後のアセナピンの利用[%]			
実施例 4a-72 時間 (n = 3)	実施例 4a-168 時間 (n = 3)	実施例 4b-72 時間 (n = 3)	実施例 4b-168 時間 (n = 3)
27.24	53.44	28.46	63.34

【 0 3 1 2】

〔実施例 5 A ~ C〕

コーティング組成物

実施例 5 a ~ c のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 5 . 1 に要約されている。製剤は、表 5 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 1 3】

【表 1 7】

表 5.1

成分(商品名)	実施例 5a		実施例 5b		実施例 5c	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.35	6.92	0.36	6.91	0.34	6.60
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。36.90 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)87~9301)	12.61	93.08	-	-	-	-
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。50.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2287)	-	-	5.82	57.10	5.78	56.98
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。39.10 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)87-4098)	-	-	3.73	28.36	-	-
石油エーテル中のポリイソブチレン接着剤、bp80~110°C。40.9%の固形分(Oppanol B10 / B100, 85/15)	-	-	-	-	4.12	28.49
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol)	-	-	0.38	7.63	0.41	7.93
酢酸エチル	1.36	-	1.96	-	2.17	-
合計	14.32	100.00	12.26	100.00	12.81	100.00
面積重量[g/m ²]	99.6		102.55		98.4	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.689		0.709		0.650	

【 0 3 1 4】

コーティング組成物の調製

実施例 5 a のため、ピーカーにアセナピンおよびアクリル系感圧接着剤 Duro - Tak (商標) 3 8 7 - 9 3 0 1 を充填した。溶媒酢酸エチルを 2 回に分けて添加し、次いで、混合物をおよそ 2 0 0 r p m で攪拌したのち、均質な混合物を得た。

【 0 3 1 5】

実施例 5 b のため、ピーカーにアクリル系感圧接着剤 Duro - Tak (商標) 3 8 7 - 2 2 8 7、アクリル系感圧接着剤 Duro - Tak (商標) 3 8 7 - 4 0 9 8、アセナ

10

20

30

40

50

ピンおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルを充填した。溶媒酢酸エチルを2回に分けて添加し、次いで、混合物をおよそ200rpmで撹拌したのち、均質な混合物を得た。

【0316】

実施例5cのため、ピーカーにポリイソブチレン接着剤Oppanol B10/B100およびアクリル系感圧接着剤Duro-Tak(商標)387-2287を充填した。溶媒酢酸エチルの最初の分量(1.50g)を添加し、次いで、混合物をおよそ100rpmで撹拌したのち、均質な混合物を得た。ジエチレングリコールモノエチルエーテルを添加し、次いで、混合物をおよそ200rpmで撹拌したのち、均質な混合物を得た。アセナピン塩基を添加し、混合物を再びおよそ1000rpmで撹拌し、溶媒酢酸エチルの残りの分量(0.67g)を添加しながら撹拌した。

10

【0317】

コーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム(シリコン処理されている、100 μ mの厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる)上にコーティングし、およそ10分間室温でおよび20分間60 $^{\circ}$ C(実施例5aおよび5b)または90 $^{\circ}$ C(実施例5c)で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ99.6g/m²(実施例5a)、102.55g/m²(実施例5b)、および98.4g/m²(実施例5c)のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層(23 μ mの厚さ)を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

20

【0318】

TTSの調製

実施例1を参照されたい。

【0319】

皮膚浸透率の測定

実施例5a~cに従って調製されたTTSの浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0mlのFranz拡散細胞で実施されたOECDガイドライン(2004年4月13日に採用された)に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚のGoettigenミニブタ皮膚を使用した。皮節を使用することで、全てのTTSのために無傷の表皮で800 μ mの厚さに皮膚を調製した。1.145cm²の面積を有するダイカットをTTSから抜き出した。32 \pm 1 $^{\circ}$ Cの温度でFranz細胞のレセプター媒体(60%リン酸緩衝液pH5.5、30%ジプロピレングリコールおよび10%アセトニトリルを含有する溶液)におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表5.2および図5aに示されている。

30

【0320】

40

50

【表 1 8】

表 5.2

皮膚浸透率およびSD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$]						
経過時間[h]	実施例 5a (n = 3)		実施例 5b (n = 3)		実施例 5c (n = 3)	
	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	1.4	0.33	1.03	0.27	1.37	0.18
8	3.7	0.59	2.45	0.47	3.85	1.06
12	5.72	1.25	4.91	0.87	6.83	1.38
16	7.23	0.97	5.7	1.07	7.88	1.59
20	8.1	0.79	6.81	0.76	8.38	1.59
24	8.58	0.22	7.14	0.38	8.18	1.59
32	7.15	0.26	6.73	0.19	7.79	1.41
40	7.39	0.33	6.91	0.38	6.89	0.84
48	7.12	0.34	6.96	0.37	6.42	0.79
56	6.56	0.6	6.51	0.5	5.65	0.31
64	5.82	0.54	5.96	0.47	5.12	0.01
72	5.32	0.49	5.61	0.46	4.34	0.05

10

20

【0 3 2 1】

アセナピンの利用

72 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表 5 . 3 および図 5 b に示されている。

【0 3 2 2】

【表 1 9】

表 5.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]		
実施例 5a (n = 3)	実施例 5b (n = 3)	実施例 5c (n = 3)
65.79	59.57	67.04

30

【0 3 2 3】

〔実施例 6 A ~ C〕

コーティング組成物

実施例 6 a ~ c のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 6 . 1 に要約されている。製剤は、表 6 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

40

【0 3 2 4】

50

【表 2 0】

表 6.1

成分(商品名)	実施例 6a		実施例 6b		実施例 6c	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.33	6.73	0.34	6.73	0.34	6.10
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。50.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2287)	2.15	22.00	4.69	46.93	7.00	72.65
n-ヘプタンにおけるポリシロキサン接着剤。72.40 重量%の固形分(DOW CORNING(登録商標)BIO-PSAQ7-4301)	4.88	71.26	3.23	46.34	1.62	21.25
石油エーテル、bp 80~110°C	2.53	-	-	-	-	-
酢酸エチル	-	-	2.31	-	4.02	-
合計	9.89	100.00	10.57	100.00	12.98	100.00
面積重量[g/m ²]	93.7		130.2		105.3	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.631		0.876		0.642	

10

20

【 0 3 2 5】

コーティング組成物の調製

ピーカーにアセナピンおよびアクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387-2287 およびポリシロキサン接着剤 Bio-PSAQ7-4301 を充填した。溶媒 (実施例 6 a には石油エーテル、ならびに実施例 6 b および 6 c には酢酸エチル) を添加し、次いで、混合物を最大 1500 rpm で撹拌したのち、均質な混合物を得た。

【 0 3 2 6】

コーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物を、ポリエステルフィルム (フルオロポリマーコーティングされている、75 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる) 上にコーティングし、およそ 10 分間室温でおよび 20 分間 90 で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ 93.7 g/m² (実施例 6 a)、130.2 g/m² (実施例 6 b)、および 105.3 g/m² (実施例 6 c) のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバックグレイ (23 μm の厚さ) を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

30

【 0 3 2 7】

TTS の調製

実施例 1 を参照されたい。

【 0 3 2 8】

皮膚浸透率の測定

実施例 6 a ~ 4 c に従って調製された TTS の浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0 ml の Franz 拡散細胞で実施された OECD ガイドライン (2004 年 4 月 13 日に採用された) に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚の Goettingen ミニブタ皮膚 (雌性) を使用した。皮節を使用することで、全ての TTS のために無傷の表皮で 800 μm の厚さに皮膚を調製した。1.145 cm² の面積を有するダイカットを TTS から抜き出した。32 ± 1 の温度で Franz 細胞のレセプター媒体 (抗細菌学的薬剤として 0.1% 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 pH 5.5) におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表 6.2 および図 6 a に示されている。

40

50

【 0 3 2 9 】

【 表 2 1 】

表 6.2

皮膚浸透率および SD[$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$]						
経過時間 [h]	実施例 6a (n = 3)		実施例 6b (n = 3)		実施例 6c (n = 3)	
	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	2.26	0.19	0	0	0	0
8	7.43	0.04	1.61	0.2	0.37	0.52
12	12.12	0.84	4.33	1.16	2.7	0.45
16	12.38	0.57	9.63	1.1	5.16	1.81
20	13.05	0.48	12.02	4.49	7.86	1.18
24	12.12	0.39	14.12	0.95	8.26	1.36
32	10.13	0.42	9.71	0.92	6.96	1.01
40	8.05	0.4	9.4	1.17	6.67	0.69
48	6.04	0.48	9.07	0.58	6.96	0.47
56	4.52	0.46	7.16	0.2	6.17	0.43
64	3.3	0.39	/	/	/	/
72	2.39	0.44	2.94	0.26	4.03	0.7

10

20

【 0 3 3 0 】

アセナピンの利用

72 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表 6 . 3 および図 6 b に示されている。

【 0 3 3 1 】

【 表 2 2 】

表 6.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]		
実施例 6a (n = 3)	実施例 6b (n = 3)	実施例 6c (n = 3)
81.21	53.92	53.57

30

【 0 3 3 2 】

〔 実施例 7 A ~ C 〕

コーティング組成物

実施例 7 a ~ c のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 7 . 1 に要約されている。製剤は、表 7 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 3 3 】

40

50

【表 2 3】

表 7.1

成分(商品名)	実施例 7a		実施例 7b		実施例 7c			
					層 1		層 2	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.67	13.35	0.67	13.41	0.68	13.58	0.67	13.15
酢酸エチル中のアクリル系 接着剤。42.0 重量%の固形 分(Duro-Tak(商標)387-2516)	10.41	86.69	-	-	-	-	-	-
酢酸エチル中のアクリル系 接着剤。50.5 重量%の固形 分(Duro-Tak(商標)387-2287)	-	-	7.93	79.67	8.55	86.42	-	-
n-ヘプタンにおけるポリシ ロキサン接着剤。72.40 重 量%の固形分(DOW CORNING(登録商標)BIO- PSAQ7-4301)	-	-	-	-	-	-	6.07	86.85
イソプロピルミリステート	-	-	0.35	6.92	-	-	-	-
酢酸エチル	0.61	-	2.72	-	2.37	-	0.58	-
合計	11.69	100.00	11.68	100.00	11.60	100.00	7.32	100.00
面積重量[g/m ²]	94.15		99.85		100.9		90.3	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	1.257		1.339		2.515			

10

20

30

【0334】

コーティング組成物の調製

実施例 7 a のため、ビーカーにアセナピン塩基を充填し、アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387-2516 を添加し、次いで、混合物をおよそ 250 rpm で攪拌したのち、均質な混合物を得た。溶媒酢酸エチルを添加し、混合物を再び最大 400 rpm で攪拌した。

【0335】

実施例 7 b のため、ビーカーにアセナピン塩基および溶媒 (酢酸エチル) を充填し、ミリスチン酸イソプロピルを添加した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387-2287 を添加し、次いで、混合物をおよそ 400 rpm で攪拌したのち、均質な混合物を得た。

40

【0336】

実施例 7 c の第 1 および第 2 の層のため、ビーカーにアセナピン塩基および溶媒 (酢酸エチル) を充填し、アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387-2287 またはポリシロキサン接着剤をそれぞれ添加し、次いで、混合物をおよそ 400 rpm で攪拌したのち、均質な混合物を得た。

【0337】

実施例 7 a および 7 b のコーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム (シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能

50

することができる)上にコーティングし、およそ10分間室温でおよび20分間60℃で(実施例7b)または90℃で(実施例7a)乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ94.15g/m²(実施例7a)および99.85g/m²(実施例7b)のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバックイング層(23μmの厚さ)を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【0338】

実施例7cのコーティング組成物のコーティング

実施例7cのため、結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム(層1について、シリコン処理されている、100μmの厚さ、または層2について、フルオロポリマーコーティングされている、75μmの厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる)上にコーティングし、およそ10分間室温でおよび20分間60℃で(層1)または90℃で(層2)乾燥させた。二重層自己接着性層構造を次いで、実施例1aのために記載されている通りに調製し、層1は皮膚に接触する層であると意図された(即ち、層2の乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバックイング層(23μmの厚さ)を積層し、層1を非修飾で使用した)。

【0339】

TTSの調製

実施例1を参照されたい。

【0340】

皮膚浸透率の測定

実施例7a~cに従って調製されたTTSの浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0mlのFranz拡散細胞で実施されたOECDガイドライン(2004年4月13日に採用された)に従ったインビトロ実験によって決定した。スプリット厚のGoettlingenミニブタ皮膚(雌性)を使用した。皮節を使用することで、全てのTTSのために無傷の表皮で800μmの厚さに皮膚を調製した。1.156cm²の面積を有するダイカットをTTSから抜き出した。32±1℃の温度でFranz細胞のレセプター媒体(60%リン酸緩衝液pH5.5、30%ジプロピレングリコールおよび10%アセトニトリルを含有する溶液)におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表7.2および図7aに示されている。

【0341】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

表 7.2

皮膚浸透率および SD[$\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{h}$]						
経過時間 [h]	実施例 7a (n = 3)		実施例 7b (n = 3)		実施例 7c (n = 3)	
	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	1.81	0.71	2.54	2.11	3.35	1.69
8	6.92	2.03	8.64	4.36	12.37	4.18
12	9.03	2.27	13.93	5.95	19.68	5.27
16	9.27	2.71	15.86	6.79	21.77	4.63
20	11.12	1.03	15.78	5.32	23.17	4.47
24	12.54	3.32	15.39	4.2	22.85	3.29
32	10.53	1.47	13.52	2.9	20.4	2.79
40	10.78	1.4	13.25	2.11	20.52	1.54
48	9.85	0.89	11.72	1.33	18.38	1.4
56	9.04	0.64	10.37	1.09	17.07	0.3
64	8.48	0.48	9.01	1.09	16.31	1.08
72	7.93	0.19	8.03	1.18	14.52	0.22

10

20

【0 3 4 2】

アセナピンの利用

72 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表 7 . 3 および図 7 b に示されている。

【0 3 4 3】

【表 2 5】

表 7.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]		
実施例 7a (n = 3)	実施例 7b (n = 3)	実施例 7c (n = 3)
52.15	60.83	50.51

30

【0 3 4 4】

〔実施例 8 A ~ C〕

コーティング組成物

実施例 8 a ~ c のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、以下の表 8 . 1 に要約されている。製剤は、表 8 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

40

【0 3 4 5】

50

【表 2 6】

表 8.1

成分(商品名)	実施例 8a		実施例 8b		実施例 8c	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.70	10.00	0.98	7.00	0.49	7.00
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。41.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2516)	15.17	90.00	31.39	93.00	14.83	87.98
ポリビニルピロリドン(Povidone K90F)	-	-	-	-	0.35	5.02
酢酸エチル	0.46	-	0.21	-	-	-
エタノール	-	-	-	-	0.56	-
合計	16.33	100.00	32.58	100.00	16.23	100.00
面積重量[g/m ²]	134.8		168.5		134.9	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	1.348		1.180		0.944	

10

【0346】

20

コーティング組成物の調製

実施例 8 a および 8 b のため、ビーカーにアセナピン塩基および溶媒酢酸エチルを充填した。アクリル系感圧接着剤 D u r o - T a k (商 標) 3 8 7 - 2 5 1 6 を 添 加 し、次いで、混合物を最大 5 0 0 r p m で (実施例 8 a) またはおよそ 3 0 0 r p m で (実施例 8 b) 攪拌したのち、均質な混合物を得た。

【0347】

実施例 8 c のため、ビーカーにアセナピン塩基を充填した。アクリル系感圧接着剤 D u r o - T a k (商 標) 3 8 7 - 2 5 1 6 を 添 加 し、次いで、混合物をおよそ 3 0 0 r p m で攪拌したのち、均質な混合物を得た。ポリビニルピロリドンおよび溶媒エタノールを連続して添加しながら、それぞれおよそ 3 0 0 r p m およびおよそ 5 0 0 r p m で攪拌した。

30

【0348】

実施例 8 a および 8 c のコーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム (シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる) 上にコーティングし、およそ 15 分間室温でおよび 25 分間 75 ° で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ 134.8 g / m² (実施例 8 a) および 134.9 g / m² (実施例 8 c) のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層 (23 μm の厚さ) を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【0349】

40

実施例 8 b のコーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム (シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる) 上にコーティングし、およそ 15 分間室温でおよび 25 分間 75 ° で、ならびに追加として 25 分間 75 ° で乾燥させた。二重層自己接着性層構造を次いで実施例 1 a のために記載されている通りに調製した。これは、バック層および剥離ライナーを有する 168.5 g / m² のマトリックス層の面積重量を有するアセナピン含有自己接着性層構造をもたらした。

【0350】

T T S の調製

50

実施例 1 を参照されたい。

【 0 3 5 1 】

皮膚浸透率の測定

実施例 8 a ~ c に従って調製された T T S の浸透量および対応する皮膚浸透率を、7 . 0 m l の F r a n z 拡散細胞で実施された O E C D ガイドライン (2 0 0 4 年 4 月 1 3 日 に採用された) に従ったインビトロ実験によって決定した。美容外科手術からのスプリット厚のヒト皮膚 (女性腹部、出生日 1 9 5 4 年) を使用した。皮節を使用することで、全ての T T S のために無傷の表皮で 8 0 0 μ m の厚さに皮膚を調製した。1 . 1 4 8 c m ² の面積を有するダイカットを T T S から抜き出した。3 2 ± 1 の温度で F r a n z 細胞のレセプター媒体 (抗細菌学的薬剤として 0 . 1 % 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 p H 5 . 5) におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は表 8 . 2 ならびに図 8 a および 8 b に示されている。

【 0 3 5 2 】

【表 2 7】

表 8.2

皮膚浸透率および SD [μg/(cm ² h)]						
経過時間 [h]	実施例 8a (n = 3)		実施例 8b (n = 3)		実施例 8c (n = 3)	
	率	SD	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0	0	0
4	1.19	0.62	0.8	0.12	0.77	0.52
8	4.85	1.07	3.41	0.2	2.2	0.37
12	8.75	1.44	6.38	0.67	4.87	0.64
16	11.06	1.42	8.96	0.61	6.95	0.75
20	12.74	0.89	10.75	0.92	8.38	0.77
24	13.11	0.78	9.35	0.96	8.93	0.69
32	12.7	0.77	9.12	0.29	8.7	0.62
40	12.71	0.79	9.97	0.33	8.92	0.6
48	11.94	0.66	9.24	0.11	8.26	0.34
56	11.31	0.63	8.65	0.24	7.14	0.66
64	9.92	0.44	7.66	0.71	7.22	0.39
72	9.02	0.3	7.79	0.43	6.27	0.05
96	5.92	0.29	4.64	0.2	3.92	0.13
120	4.39	0.33	3.95	0.1	2.77	0.19
144	3.13	0.23	2.83	0.04	2.01	0.16

【 0 3 5 3 】

アセナピンの利用

7 2 時間でのアセナピンの利用を、7 2 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は表 8 . 3 および図 8 c に示されている。

【 0 3 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表 8.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]		
実施例 8a (n = 3)	実施例 8b (n = 3)	実施例 8c (n = 3)
55.34	48.92	52.84

【 0 3 5 5 】

〔実施例 9 A、9 B〕

コーティング組成物

実施例 9 a および 9 b のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 9 . 1 に要約されている。製剤は、表 9 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 5 6 】

【表 2 9】

表 9.1

成分(商品名)	実施例 9a		実施例 9b	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.35	7.00	1.06	7.06
酢酸エチル、エタノール、n-ヘプタンおよびメタノール中のアクリル系接着剤。41.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2516)	11.19	93.00	33.61	92.82
パルミチン酸アスコルビル	-	-	0.02	0.11
合計	11.54	100.00	34.69	100.00
面積重量[g/m ²]	85.8		149.0	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.601		1.052	

【 0 3 5 7 】

コーティング組成物の調製

ビーカーに、適用可能なならば、アセナピン塩基およびパルミチン酸アスコルビル（実施例 9 b）を充填し、アクリル系感圧接着剤 Duro - Tak（商標）387 - 2516 を添加した。次いで、混合物をおよそ 250 rpm（実施例 9 a）または最大 1000 rpm（実施例 9 b）で撹拌したのち、均質な混合物を得た。

【 0 3 5 8 】

コーティング組成物のコーティング

実施例 9 a のため、結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）上にコーティングし、およそ 10 分間室温でおよび 15 分間 70 で乾燥させた。実施例 9 b のため、結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、75 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）上にコーティングし、およそ 15 分間室温でおよび 25 分間 70 で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ 85 . 8 g / m²（実施例 9 a）および 149 . 0 g / m²（実施例 9 b）のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバックング

10

20

30

40

50

層（ $23\ \mu\text{m}$ の厚さ）を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【0359】

TTSの調製

実施例1を参照されたい。

【0360】

皮膚浸透率の測定

実施例9aおよび9bに従って調製されたTTSの浸透量および対応する皮膚浸透率を、 $7.0\ \text{ml}$ のFranz拡散細胞で実施されたOECDガイドライン（2004年4月13日に採用された）に従ったインビトロ実験によって決定した。美容外科手術からのスプリット厚のヒト皮膚（女性腹部、誕生日1981年）を使用した。皮節を使用することで、全てのTTSのために無傷の表皮で $800\ \mu\text{m}$ の厚さに皮膚を調製した。 $1.149\ \text{cm}^2$ の面積を有するダイカットをTTSから抜き出した。 32 ± 1 の温度でFranz細胞のレセプター媒体（抗細菌学的薬剤として0.1%生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液pH5.5）におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表9.2および図9aに示されている。

【0361】

【表30】

表9.2

皮膚浸透率およびSD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2\ \text{h})$]				
経過時間[h]	実施例9a (n=3)		実施例9b (n=2)	
	率	SD	率	SD
0	0	0	0	0
4	0.66	0.07	0.69	0.02
8	4.61	0.16	4.71	0.01
12	8.14	0.61	9.11	0.13
16	10.49	0.17	11.45	0.03
20	11.53	0.25	13.04	0.4
24	10.43	0.51	13.07	0.16
32	8.27	0.49	11.58	0.07
40	7.16	0.36	11.29	0.24
48	6.15	0.07	10.08	0.12
56	4.95	0.34	8.01	0.36
64	3.15	0.72	8.3	0.09
72	2.92	0.25	7.14	0.1

【0362】

アセナピンの利用

72時間でのアセナピンの利用を、72時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表9.3および図9bに示されている。

【0363】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

表 9.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]	
実施例 9a (n = 3)	実施例 9b (n = 2)
73.99	62.67

【 0 3 6 4 】

〔実施例 1 0〕

コーティング組成物

アセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 1 0 . 1 に要約されている。製剤は、表 1 0 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 6 5 】

【表 3 2】

表 10.1

成分(商品名)	実施例 10	
	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	0.50	4.96
酢酸エチル、エタノール、n-ヘプタンおよびメタノール中のアクリル系接着剤。41.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2516)	23.01	94.78
α-トコフェロール	0.03	0.26
合計	23.54	100.00
面積重量[g/m ²]	148.35	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.736	

【 0 3 6 6 】

コーティング組成物の調製

ビーカーにアセナピン塩基および α-トコフェロールを充填し、アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387-2516 を添加した。次いで、混合物を最大 500 rpm で攪拌したのち、均質な混合物を得た。

【 0 3 6 7 】

コーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム(シリコン処理されている、75 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる)上にコーティングし、およそ 15 分間室温でおよび 25 分間 70 °C で乾燥させた。該コーティング厚さは、148.35 g/m² のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層(23 μm の厚さ)を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【 0 3 6 8 】

TTS の調製

実施例 1 を参照されたい。

【 0 3 6 9 】

皮膚浸透率の測定

10

20

30

40

50

実施例 10 に従って調製された T T S の浸透量および対応する皮膚浸透率を、10.0 ml の Franz 拡散細胞で実施された OECD ガイドライン (2004 年 4 月 13 日に採用された) に従ったインビトロ実験によって決定した。美容外科手術からのスプリット厚のヒト皮膚 (男性腹部、誕生日 1955 年) を使用した。皮節を使用することで、全ての T T S のために無傷の表皮で 800 μm の厚さに皮膚を調製した。1.154 cm^2 の面積を有するダイカットを T T S から抜き出した。32 \pm 1 の温度で Franz 細胞のレセプター媒体 (抗細菌学的薬剤として 0.1% 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 pH 5.5) におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率を算出した。結果は、表 10.2 および図 10 a に示されている。

【0370】

【表 33】

10

表 10.2

皮膚浸透率および SD [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$]		
経過時間[h]	実施例 10 (n=3)	
	率	SD
0	0	0
4	0.17	0.05
8	1.8	0.65
24	4.86	1.15
32	6.32	1.24
48	5.4	0.82
72	4.32	0.51

20

【0371】

アセナピンの利用

72 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表 10.3 および図 10 b に示されている。

【0372】

【表 34】

30

表 10.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]
実施例 10 (n=3)
44.36

【0373】

〔実施例 11〕

コーティング組成物

実施例 11 a ~ d のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 11.1 に要約されている。製剤は、表 11.1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【0374】

40

50

【表 3 5】

表 11.1

成分(商品名)	実施例 11a		実施例 11b		実施例 11c		実施例 11d	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	4.00	16.38	4.00	16.48	4.00	16.33	4.00	16.48
酢酸エチル、エタノール、 n-ヘプタンおよびメタノール中のアクリル系接着剤。 41.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2516)	49.26	83.62	-	-	-	-	-	-
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。50.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2287)	-	-	40.16	83.52	36.66	75.54	35.41	73.48
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol)	-	-	-	-	1.99	8.13	-	-
塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー (Eudragit(登録商標)E100)	-	-	-	-	-	-	2.45	10.07
酢酸エチル	3.75	-	12.32	-	14.37	-	14.66	-
合計	57.02	100.00	56.48	100.00	57.03	100.00	56.52	100.00
面積重量[g/m ²]	146.0		135.7		137.3		140.3	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	2.391		2.237		2.242		2.307	

【 0 3 7 5 】

コーティング組成物の調製

実施例 1 1 a ~ 1 1 c のため、ビーカーにアセナピン塩基および溶媒（酢酸エチル）を充填し、適用可能ならば、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（実施例 1 1 c）を添加した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak（商標）387-2516（実施例 1 1 a）または Duro-Tak（商標）387-2287（実施例 1 1 b および 1 1 c）を添加し、次いで、混合物をおよそ 500 rpm（実施例 1 1 a および 1 1 b）またはおよそ 700 rpm（実施例 1 1 c）で撹拌したのち、均質な混合物を得た。

【 0 3 7 6 】

実施例 1 1 d のため、ビーカーにアセナピン塩基および溶媒（酢酸エチル）を充填した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak（商標）387-2516 を添加し、次いで、混合物をおよそ 500 rpm で撹拌したのち、均質な混合物を得た。塩基性ブチル化メタクリレートコポリマー Eudragit E100 を次いで添加しながら、およそ 500 rpm で撹拌した。

【 0 3 7 7 】

コーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム（シリコン処理されている、100 μm の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる）上にコーティングし、およそ 15 分間室温でおよび 25 分間 60（

実施例 1 1 b ~ 1 1 d) または 9 0 (実施例 1 1 a) で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ 146.0 g/m^2 (実施例 1 1 a)、 135.7 g/m^2 (実施例 1 1 b)、 137.3 g/m^2 (実施例 1 1 c)、および 140.3 g/m^2 (実施例 1 1 d) のマトリックス層の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバッキング層 ($23 \mu\text{m}$ の厚さ) を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

【 0 3 7 8 】

T T S の調製

実施例 1 を参照されたい。

【 0 3 7 9 】

Goettingen ミニブタを使用するインビボ研究

実施例 1 1 a ~ 1 1 d に従って調製された T T S のインビボ放出および対応する皮膚浸透率を、Goettingen ミニブタ (雌性、約 6 カ月、単純なランダムサンプル方法によってランダム化された) を使用するインビボ実験によって決定した。 10 cm^2 の面積を有するダイカットを T T S から抜き出し、1 つの T T S 製剤について 1 匹の Goettingen ミニブタを使用した。ミニブタ当たり、3 種の薬物含有 T T S および 1 つのプラセボ T T S (各 10 cm^2) を使用した。ミニブタ (3 つの活性物および 1 つのプラセボの) パッチ当たりの全ての 4 つのパッチの合計装着時間は、8 4 時間だった。

【 0 3 8 0 】

研究中、ミニブタを 22 ± 3 で、 $40 \pm 15\%$ の相対湿度で、6 a m から 6 p m に照明し、動物当たり約 $140 \sim 200 \text{ g}$ のカロリー低減された育種食物 s s n i f f を 1 日 2 回用い、および無制限に水を用いて保持した。

【 0 3 8 1 】

T T S (3 * 本物および 1 プラセボ、各 10 cm^2) の上記単一用量適用に続き、 3 ml の血液サンプルを 0 時間、4 時間、8 時間、1 2 時間、2 4 時間、3 2 時間、4 8 時間、5 6 時間、7 2 時間、8 4 時間および 9 6 時間に採取し、血液サンプルを $2000 \times \text{g}$ で 1 0 分遠心分離し、血中血漿を得た。アセナピン血中血漿濃度を M S / M S 検出とともに L C 方法によって決定した。A U C 値を血中血漿濃度から算出した。T T S の除去後、皮膚状態を肉眼的に決定し、D r a i z e スコアを下記のスコアスキームに基づいて得た。表皮および真皮の組織病理学的検査は、より深い組織層の刺激を示す形態学的または病理学的な変換を明らかにしなかった。組織検査結果は、角質層の病変または除去も示さなかった。アセナピンの残留量を定量的 H P L C によって除去 T T S において決定し (上記を参照されたい)、アセナピンの経皮送達量を T T S に含まれるアセナピンの初期量に対する差異として算出した。結果は、表 1 1 . 2、1 1 . 3 および図 1 1 に示されている。

【 0 3 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

表 11.2

値	実施例 11a	実施例 11b	実施例 11c	実施例 11d
前臨床サンプルのアセナピン含有量[mg]	71.8	66.3	67.5	65.9
84 時間および 96 時間での Draize*スコア(3*本物/プラセボ)	1/1/1/0	1/1/1/0	1/1/1/0	1/1/1/0
84 時間後に経皮的に送達されたアセナピンの量[%/mg]	38/27.3	35/23.4	40/27.4	44/28.8

*:Draize に従った皮膚刺激潜在性の評価のためのスコアスキーム:

0 = 紅斑なし、浮腫なし、1=非常に軽度な紅斑(かろうじて知覚可能)、非常に軽度な浮腫(かろうじて知覚可能)、2=よく定義されている紅斑、軽度の浮腫、3=中程度から重度の紅斑、中程度の浮腫、4=重度の紅斑、重度の浮腫。

【 0 3 8 3 】

【表 3 7】

表 11.3

時間[時]	アセナピン血中血漿濃度[ng/ml]			
	実施例 11a	実施例 11b	実施例 11c	実施例 11d
0	0	0	0	0
4	0.2885	0.3042	0.7746	0.5393
8	2.1691	1.8003	3.5723	3.7003
12	3.8569	3.3173	5.8001	6.8128
24	3.9563	4.4292	5.6102	6.3384
32	4.4426	4.0957	5.6204	5.8559
48	4.1034	3.6241	4.8330	5.6987
56	2.7035	2.8258	2.7434	4.2988
72	4.0017	3.0152	3.4307	4.0930
84	3.4551	2.5156	3.2065	4.2309
96	0.8566	0.8502	0.5821	1.0256
AUC ₍₀₋₂₄₎ [(ng/ml) h]	64.4	61.5	97.4	109.5
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(ng/ml) h]	166.4	157.4	226.0	250.7
AUC ₍₀₋₇₂₎ [(ng/ml) h]	247.3	229.9	305.7	357.8
AUC ₍₀₋₈₄₎ [(ng/ml) h]	292.0	263.1	345.5	407.8
AUC ₍₀₋₉₆₎ [(ng/ml) h]	317.9	283.3	368.3	439.3
C _{max} [ng/ml]	4.4	4.4	5.8	6.8

【 0 3 8 4 】

〔実施例 1 2 A、1 2 B〕

コーティング組成物

実施例 1 2 a および 1 2 b のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 1 2 . 1 に要約されている。製剤は、表 1 2 . 1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 8 5 】

10

20

30

40

50

【表 3 8】

表 12.1

成分(商品名)	実施例 12a		実施例 12b	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	27.0	6.0	45.0	10.0
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。約 41.6 重量%の固形分(Duro-Tak(商標)387-2516)	903.6	83.5	860.0	79.5
ポリビニルピロリドン(Povidone K90F)	45.1	10.0	45.0	10.0
α -トコフェロール	2.25	0.5	2.25	0.5
エタノール変性剤(1%(v/v)メチルエチルケトン)	106.8	-	132.3	-
合計	1084.8	100.0	1084.6	100.0
面積重量[g/m ²]	148.6		149.6	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.89		1.50	

10

20

【 0 3 8 6】

コーティング組成物の調製

実施例 1 2 a および 1 2 b のため、ステンレス鋼容器に α -トコフェロール、アセナピンおよびエタノールを充填した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 387-2516 を添加し、混合物を次いで攪拌した(約 20 分)のち、清澄な溶液を得た。ポリビニルピロリドンをゆっくり添加しながら攪拌し、攪拌下で溶解させたのち、清澄な溶液を得た。

【 0 3 8 7】

実施例 1 2 a および 1 2 b のコーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム(片側がシリコン処理されている、75 μ m の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる)上にコーティングし、およそ 15 分間 80 $^{\circ}$ C で乾燥させた。該コーティング厚さは、それぞれ 148.6 g/m² (実施例 1 2 a) および 149.6 g/m² (実施例 1 2 b) の面積重量を与えた。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層(23 μ m の厚さ)を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。

30

【 0 3 8 8】

TTS の調製

実施例 1 を参照されたい。

40

【 0 3 8 9】

皮膚浸透率の測定

実施例 1 2 a および 1 2 b に従って調製された TTS の浸透量および対応する皮膚浸透率を、7.0 ml の Franz 拡散細胞で実施された OECD ガイドライン(2004 年 4 月 13 日に採用された)に従ったインビトロ実験によって決定した。美容外科手術からのスプリット厚のヒト皮膚(女性腹部、誕生日 1986 年)を使用した。皮節を使用することで、全ての TTS のために無傷の表皮で 800 μ m の厚さに皮膚を調製した。1.154 cm² の面積を有するダイカットを TTS から抜き出した。32 \pm 1 $^{\circ}$ C の温度で Franz 細胞のレセプター媒体(抗細菌学的薬剤として 0.1% 生理食塩水アジ化物を有するリン酸緩衝溶液 pH 5.5)におけるアセナピン浸透量を測定し、対応する皮膚浸透率

50

を算出した。結果は、表 12.2 および図 12 a に示されている。

【 0 3 9 0 】

【表 3 9】

表 12.2

皮膚浸透率および SD* [$\mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{ h})$]				
経過時間[h]	実施例 12a (n = 3)		実施例 12b (n = 3)	
	率	SD	率	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00
4	0.42	0.01	0.42	0.04
8	1.39	0.08	1.62	0.23
12	3.81	0.17	4.86	0.46
16	6.07	0.12	7.94	0.78
20	7.19	0.42	10.24	0.72
24	7.80	0.24	11.90	1.09
32	6.98	0.36	10.78	0.85
40	7.47	0.43	12.11	0.78
48	7.79**	0.24	11.97	0.65
56	8.20**	0.70	12.25	0.60
64	6.67**	0.18	11.09	0.20
72	6.10**	0.13	9.83	0.21

*: この実施例における標準偏差は、全ての他の実施例の通り、n 方法に基づいて算出された。

** : n = 2.

【 0 3 9 1 】

アセナピンの利用

72 時間でのアセナピンの利用を、72 時間での累積浸透量および初期のアセナピン含有量に基づいて算出した。結果は、表 12.3 および図 12 b に示されている。

【 0 3 9 2 】

【表 4 0】

表 12.3

72 時間後のアセナピンの利用[%]	
実施例 12a (n = 2)	実施例 12b (n = 3)
51.30	46.20

【 0 3 9 3 】

〔実施例 13 A、13 B〕

コーティング組成物

実施例 13 a および 13 b のアセナピン含有コーティング組成物の製剤は、下記の表 13.1 に要約されている。製剤は、表 13.1 にも示されている通り、重量パーセントに基づいている。

【 0 3 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

表 13.1

成分(商品名)	実施例 13a		実施例 13b	
	量 [g]	固体 [%]	量 [g]	固体 [%]
アセナピン塩基	54.0	6.0	135	10.0
酢酸エチル中のアクリル系接着剤。 約 41.5 重量%の固形分(Duro-Tak(商 標)387-2516)	1820	83.5	2580	79.5
ポリビニルピロリドン(Povidone K90F)	90.0	10.0	135	10.0
α -トコフェロール	4.50	0.5	6.75	0.5
エタノール変性剤(1%(v/v)メチルエチ ルケトン)	211.8	-	414.2	-
合計	2180.3	100.0	3271.0	100.0
標識面積重量[g/m ²]	140		140	
アセナピン含有量[mg/cm ²]	0.88		1.47	

【 0 3 9 5 】

コーティング組成物の調製

実施例 1 3 a および 1 3 b のため、ステンレス鋼容器に α -トコフェロールを充填した。アクリル系感圧接着剤 Duro-Tak (商標) 3 8 7 - 2 5 1 6 を添加し、混合物を次いで攪拌したのち、清澄な溶液を得た。ポリビニルピロリドンをゆっくり添加しながら攪拌し、攪拌下で溶解させたのち、清澄な溶液を得た。アセナピンをエタノール中に懸濁させ、ステンレス鋼容器に移した。アセナピンの添加後、混合物を攪拌したのち、清澄なわずかに黄色の溶液を得た。

【 0 3 9 6 】

実施例 1 3 a および 1 3 b のコーティング組成物のコーティング

結果として得られたアセナピン含有コーティング組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム(片側がシリコン処理されている、75 μ m の厚さ、これは剥離ライナーとして機能することができる)上にコーティングし、およそ 1 5 分間 8 0 $^{\circ}$ C で乾燥させた。該コーティング厚さは、標識要件に従って約 1 4 0 g / m² の面積重量を与えた(後文で、標識値が参照される場合、実際の値は、標識値の $\pm 7.5\%$ の許容誤差内であると理解される)。乾燥フィルムにポリエチレンテレフタレートバック層(23 μ m の厚さ)を積層することで、アセナピン含有自己接着性層構造が提供された。残留の溶媒量は、ICH ガイドライン Q 3 C (R 3) の要件、即ちメタノール 3, 0 0 0 p p m、エタノール 5, 0 0 0 p p m、酢酸エチル 5, 0 0 0 p p m および n - ヘプタン 5, 0 0 0 p p m を満たした。

【 0 3 9 7 】

T T S の調製

1 0 c m² (実施例 1 3 a)、同様に 1 5 c m² (実施例 1 3 b) の個々のシステム (T T S) を次いで、アセナピン含有自己接着性層構造から抜き出した。

【 0 3 9 8 】

〔実施例 1 4〕

インビボ臨床研究

舌下投与と比較して、本発明の T T S (実施例 1 3 a および 1 3 b) の経皮適用後のア

セナピンの相対的生物学的利用能を調査するために、インビボ臨床試験を行った。該研究は、ヘルシンキ宣言をその起源とする倫理原理に従って行った。

【0399】

トライアル設計

3つの処置、3つの処置期間、16人の健康な男性および女性対象における固定処置順序を用いて、実施例13aおよび13bにおいて調製されたTTSの単一用量経皮適用後の血漿におけるアセナピンの相対的生物学的利用能を、現在では市場に出ている舌下錠（Sycrest（登録商標）、5mg）と比較する単一施設の第I相非盲検設計において、トライアルを行った。

【0400】

各対象について、トライアルは、以下からなっていた：

- ・インフォームドコンセントが得られたとともに対象の適格性が判定された外来のスクリーニング期間。スクリーニングの結果に依存して、対象をトライアルに含めた。
- ・3つの逐次処置期間（各々が数日の長さ）からなる処置および観察期間。
- ・最後の処置の終了後の外来の追跡調査訪問。

【0401】

3つの逐次の処置期間に関して、対象は、5mgアセナピンb.i.d.（=1日2回）（参照）の舌下錠を期間1の初日に、実施例13aにおいて調製されたTTSの単回用量（各々10cm²の3TTS）を期間2中に、および実施例13bにおいて調製されたTTSの単回用量（15cm²の1TTS）を期間3中に受けた。

【0402】

トライアル集団の選択

全ての包含基準を満たすとともに除外基準のいずれも満たさない対象のみを処置相に含めた。基準をスクリーニングで判定し、再チェックを期間1の1日目に行った。

【0403】

包含基準

対象は、処置期間における参加に適格であるための以下の基準の全てを満たしていた。

1. 研究中の指示を理解し、従うことができる対象。
2. 署名されたインフォームドコンセント。
3. 白人。
4. 年齢 18歳および 55歳。
5. 非喫煙者。
6. 医療および外科手術的病歴、理学的検査、12誘導心電図（ECG）、バイタルサイン、および臨床実験室試験によって決定される場合の全体的に良好な身体的健康。
7. 18.0kg/m²から29.4kg/m²内の肥満度指数（BMI）について認容値による正常範囲内の体重。
8. 仰臥位での安静の5分後に測定された正常血圧（収縮期血圧（SBP） 90mmHg 139mmHg；拡張期血圧 55mmHg 89mmHg）。
9. 仰臥位での安静の5分後に測定された 50b/minおよび 99b/minの脈拍数。
10. 臨床的に有意な異常を有しないECG記録。
11. 最初の投与の前に少なくとも7日間の熱性または感染性疾病を有していなかった。

【0404】

除外基準

対象が健康および匹敵する状態であることを確実にするため、以下の除外基準を適用した。

生活様式制限

1. キサンチン消費の過剰を実証している（1日当たり5杯超のコーヒーまたは同等のもの）。
2. 中程度を超えるアルコール消費（1日当たり定期的に>35gのエタノールまたは1

10

20

30

40

50

週当たり定期的に > 245 g)。

3. アルコールまたは薬物乱用の任意の病歴。

4. 菜食主義者。

5. 陽性の薬物スクリーン。

6. 陽性のアルコール呼気試験。

7. 最初の投薬の前48時間以内の、キサンチン含有食品または飲料、同様にグレープフルーツジュースまたはダイダイの消費。

8. 最初の投薬の前72時間以内の、炭焼食品、ブロッコリーまたはメキャベツの消費。

事前の薬物療法

9. 最初の投薬の前4週以内のホルモン避妊を除く任意の薬物療法（自己薬物療法または処方薬物療法）の使用（またはそれぞれの排出半減期の少なくとも10倍、どちらか長いほう）。

10

医学的および外科手術的病歴

10. 急性または慢性の任意の活動性物理的疾患を実証している。

11. 薬物過敏症、喘息、じん麻疹または他の重度のアレルギー性素因の任意の病歴、同様に現在の枯草熱。

12. 調査剤形の任意の構成成分の過敏症の任意の病歴。

13. 慢性胃炎または消化性潰瘍の任意の病歴。

14. 慢性または再発性代謝性疾患、腎性疾患、肝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経性疾患（特にてんかん性痙攣の病歴）、内分泌疾患（特に真性糖尿病）、免疫疾患、精神疾患または心血管疾患、ミオパチー、皮膚疾患、および出血傾向の任意の病歴。

20

15. ギルバート症候群。

16. 最初の投薬の前7日以内の任意の胃腸愁訴。

17. TTS適用部位での任意の癬痕、黒子、刺青、皮膚過敏または過剰な毛髪成長。

18. 過去12カ月におけるC-SSRS（コロンビア自殺重症度評価尺度）で2型から5型の任意の自殺念慮（即ち、能動的な自殺思考、方法を持つ能動的な自殺思考、意図はあるが特定の予定がない能動的な自殺思考、または予定および意図がある能動的な自殺思考）。

実験室検査

19. 殊にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、ガンマグルトミルトランスペプチダーゼ（GGT）に関して臨床的に関連する（例えば、不明な疾患を示唆し、調査者によって判定されるさらなる臨床評価を必要とする）参照範囲外の実験室値。

30

20. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体 / p24抗原についての陽性試験。

21. 陽性のB型肝炎 - ウイルス表面抗原（HBsAg）試験。

22. 陽性の抗C型肝炎ウイルス抗体（抗HCV）試験。

他

23. このトライアルに対するインフォームドコンセントに署名する前30日以内の献血。

24. このトライアルに対するインフォームドコンセントに署名する前の、臨床研究30日の処置相への参加、または前臨床試験の追跡調査期間によって遮断される。

40

25. 産児制限の高度に有効な方法を使用しない出産可能な女性。産児制限の高度に有効な方法は、一貫しておよび正しく使用される（例えば、子宮内装置およびコンドームの組合せ）場合に低い失敗率、即ち1年当たり1%未満をもたらずものとして定義されている。女性対象は、子宮摘出もしくは両側卵管結紮によって外科手術的に不妊にされていない限り、または閉経後少なくとも2年間、出産可能であると考えられる。

26. 妊娠中または授乳中の女性。

【0405】

研究中の処置

研究中に投与される処置は、下記の表14.1に要約されており、それらの特徴は、下記に詳述されている。

50

【 0 4 0 6 】

【 表 4 2 】

表 14.1

処置	用量(剤形の標識組成物に基づく活性量)	製剤	投与モード
参照(期間1)	錠剤当たり5mg	舌下錠	2つのb.i.d.投与(q12h)
実施例13aのTTS(期間2)	3*(8.4 mg/10 cm ²)	TTS	単回投与、3.5日間適用されたTTS
実施例13bのTTS(期間3)	21.0 mg/15 cm ²	TTS	単回投与、3.5日間適用されたTTS

b.i.d.=1日2回;q12h=12時間毎

10

【 0 4 0 7 】

期間1に投与された参照製剤は、活性成分マレイン酸アセナピンを含有しており、N.V. Organon、Oss、Netherlandsによって商品名Sycrest(登録商標)5mg Sublingual tablettenの下で市場に出ている。ファーマシー・セントラル・ナンバー(PZN)は07728207である。

【 0 4 0 8 】

舌下錠の投与(参照)

舌下錠を初日のみ朝夕に投与し、製品特性の摘要に与えられている投与指示に従って2つの投与の間は12時間であった。対象に、舌下錠を溶解させることを可能にするとともに舌下錠を咀嚼または嚥下しないように、少なくとも10分間舌の下に錠剤を置くように指示した。

20

【 0 4 0 9 】

TTSの適用

TTSを上胸部または上背部上の無傷な皮膚に適用した。必要ならば、適用領域上の毛を適用前に剪刀で刈った(剃らなかつた)。対象に、皮膚がTTS適用の前に洗剤、油および脂肪のないことを確認するように指示した。TTSを所望の位置に置き、少なくとも30秒間、手指または手掌で押すことで、皮膚表面にTTSを固定化した。必要の場合において、およびさらなる剥脱を回避するため、TTSを活性薬剤のない接着剤オーバーレイで追加的に固定化した。各側が接着剤オーバーレイによって同等に覆われるようなやり方で、任意選択の接着剤オーバーレイをTTSの上部に置いた。その後、TTSを固定化するため、それを再び手指または手掌で少なくとも30秒間押した。TTSを3.5日後(84時間、期間2および期間3)に除去した。除去後、使用されたTTS(適用可能ならば、接着剤オーバーレイを含める)を冷蔵庫において窒素下で取り扱うとともに貯蔵したのち、それらをさらに分析した。

30

【 0 4 1 0 】

各対象について用量のタイミング

期間1の初日、朝食を出さず;対象を朝投与の前に終夜絶食させた。標準化昼食を朝投与の4時間後に、および夕食をおよそ10時間後に与えた。朝投与および夕投与の1時間前から1時間後まで、流体摂取を許可しなかつた。食品はTTSと相互作用しないので、対象は、期間2および3中において通例時に在宅日中に標準化の食事および飲料を受けた。在宅日中、対象に、研究ユニットによって提供される食品または飲料を消費することだけを許可した。

40

【 0 4 1 1 】

制限および注意

トライアル中、対象に、体温を増加させ得る全ての活動、即ち、身体的労作、サウナ、熱が多い環境を控えるように指示した。TTSが装着されている時間中、対象に、発汗を増加させる任意の活動などTTSの接着に影響を及ぼし得る任意の活動を行うことを許可

50

しなかった。例えば除外基準に従って、食品および飲料摂取に対するさらなる制限を課した。

【0412】

サンプル回収および血中血漿濃度の決定

血中血漿におけるアセナピンおよびその代謝物の濃度の決定のための血液サンプルを、投与後の特定された時点で回収した。

【0413】

検証された内部標準化液体クロマトグラフィー-タンデム質量分光分析方法を、アセナピン、N-脱メチル-アセナピンおよびアセナピン-グルクロニドの血中血漿濃度の決定のために使用し、これは、GLP（優良実験室規範）認定された実験室によって実施した。アセナピン-グルクロニドの血漿濃度を、結果の妥当性またはトライアル結果の解釈に影響を有さない8人の対象についてのみ決定した。定量化の下限（LLOQ）は、血漿におけるアセナピンおよびN-脱メチル-アセナピンについて0.1 ng/ml、およびアセナピン-グルクロニドについて0.25 ng/mlであった。

10

【0414】

有害事象（AE）

有害事象は、非誘導質問を使用する調査者によって確定され、対象によって医療従事者に自発的に報告された場合または剤形の投与後の全ての研究日に任意の測定中に観察された場合に認められ、研究医師によって格付けされた。

【0415】

さらに、自殺リスクをモニタリングした。トライアル中の全ての肯定的報告を有害事象として文書化した。1～3型の自殺念慮を非重篤なAEとして文書化した。4型および5型の自殺念慮ならびにトライアル中の全ての自殺行動を重篤な有害事象（SAE）として文書化し、報告した。

20

【0416】

AEは、それが発生する前の処置および時点を参照とし、即ち、最初の投薬の前に発生するいかなるAEも、ベースライン愁訴/処置前AEとしてカウントし、下記分析に含まなかった。

【0417】

結果および分析

全ての16人の対象がトライアルの期間1（参照）を完了した。期間1（参照）の後および期間2（実施例13a）を開始する前、1人の対象が脱落した。別の対象は期間3（実施例13b）中に脱落したが、有害事象分析について判定された。安全性実験室パラメータ、バイタルサイン、およびECGパラメータは、医療関連の変化を示さなかった。研究の結果は、表14.2から14.9および図13aから13eに示されている。

30

【0418】

アセナピンの算術平均血中血漿濃度

期間1の間の全ての16人の対象に基づくとともに期間2および3を完了した15人および14人の対象に基づくアセナピン血中血漿濃度の算術平均値は、それぞれ、標準偏差値とともに、表14.2、同様に図13aおよび13bに表されている。AUC値を血中血漿濃度から算出した。t_{lag}を、測定可能な（即ち非ゼロ）アセナピン血中血漿濃度を得た時における最初の点の平均算術値として近似的に算出し、結果は表14.2にも示されている。

40

【0419】

50

【表 4 3】

表 14.2

時間[時]	アセナピン血中血漿濃度[ng/ml]					
	参照 (n = 16)		実施例 13a (n = 15)		実施例 13b (n = 14)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.5	2.89 (n=15)	1.86	-	-	-	-
1	3.58	1.68	-	-	-	-
2	3.07	1.10	0.02	0.07	0.02	0.07
4	2.85	1.09	0.56	0.58	0.47	0.34
6	-	-	0.92	0.70	0.86	0.44
8	1.48	0.57	1.63	1.09	1.47	0.63
12	0.73	0.28	2.13	0.98	1.95	0.67
12.5	3.76	1.65	-	-	-	-
13	4.14	1.90	-	-	-	-
14	3.27	1.56	-	-	-	-
16	2.42	1.12	2.49	1.08	2.23	0.95
20	1.62	0.80	-	-	-	-
24	1.27	0.71	2.93	1.14	2.44	0.80
36	0.39	0.18	1.81 (n=14)	0.61	1.55	0.37
48	0.30	0.15	2.11	0.59	1.81	0.46
60	0.15	0.12	1.45 (n=14)	0.34	1.31	0.29
72	0.14	0.13	1.67	0.37	1.42	0.36
84	0.06	0.09	1.21 (n=14)	0.22	1.09	0.26
86	-	-	1.19	0.24	1.02	0.23
88	-	-	1.04	0.18	0.88	0.20
96	0.06	0.09	0.79	0.16	0.68	0.13
108	-	-	0.41	0.09	0.36	0.06
120	0.03	0.06	0.37	0.11	0.30	0.07
132	-	-	0.22	0.08	0.19	0.04
144	0.01	0.04	0.20	0.06	0.17	0.04
156	-	-	0.11	0.07	0.09	0.07
168	0.01	0.03	0.11	0.07	0.09	0.07
192	-	-	0.04	0.06	0.02	0.04
216	-	-	0.01	0.03	0.01	0.03
240	-	-	0.01	0.03	0.00	0.00
AUC ₍₀₋₄₈₎ [(ng/ml) h]	-	-	95.06	37.20	82.26	25.65
AUC ₍₀₋₇₂₎ [(ng/ml) h]	-	-	135.12	46.05	117.34	33.44
AUC ₍₀₋₈₄₎ [(ng/ml) h]	178.44*	63.59	152.36	48.81	132.38	36.84

【 0 4 2 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

C _{max} [ng/ml]	4.71	1.68	2.93	1.14	2.51	0.90
C ₄₈ [ng/ml]	-	-	2.11	0.59	1.81	0.46
C ₇₂ [ng/ml]	-	-	1.67	0.37	1.42	0.36
C ₈₄ [ng/ml]	-	-	1.21	0.22	1.09	0.26
t _{lag} [h]	0.5	0	4.27	1.00	3.71	0.70
残留量** [mg/総放出面積]			12.0 (3*10 cm ²)	3.3 (3*10 cm ²)	10.3 (15 cm ²)	2.3 (15 cm ²)
平均放出速度*** [mg/日]	-	-	3.8	0.9	3.1	0.6

*:AUC₍₀₋₈₄₎値は、AUC₍₀₋₂₄₎値を 3.5 で掛けることによって、参照期間について算出した。

**：残留量は、適切な溶媒を用いる使用 TTS のサンプルから活性物の抽出、続いて、UV 光度検出器とともに検証 HPLC 方法を使用する活性量の決定によって決定した。

***：平均放出速度は、適用された TTS における初期のアセナピン含有量(標識組成物に従った)に、および投与された総用量を参照して 84 時間後の TTS における残留量(表 13.1 を参照されたい)に基づいて算出した。

【 0 4 2 1】

アセナピンおよび代謝物の薬物動態学的分析

アセナピンおよび代謝物の血漿濃度時間データに基づき、非区画手順を使用して血漿薬物動態学的パラメータを算出し、結果は、表 14.3 から 14.5 に表されており、ここで、C_{av} は、関連の投薬間隔中(期間 1 / 参照について 12 時間、ならびに期間 2 および 3 / 実施例 13 a および 13 b について 84 時間)に観察された平均濃度を表し、t_{lag} は、投与後の最初の定量化可能濃度の時間を表す。参照製剤の C_{av} および t_{lag} について、単に、最初の投薬間隔(0 ~ 12 時間)を考えた。さらに、代謝物アセナピングルクロニドおよび N - 脱メチル - アセナピンの血中血漿濃度プロファイルを相乗平均値として図示し、図 13 c、13 d および 13 e におけるエラーバーとして幾何学的標準偏差で掛けたおよび割った相乗平均を示している。

【 0 4 2 2】

ウィンドウズのための SAS System の SAS ソフトウェア、バージョン 9.3 を使用して、生物測定評価を実施した。Phoenix WinNonlin バージョン 6.4 を使用して、薬物動態算出を実施した。薬物動態学的算出は、少なくとも 2 つの処置期間を完了した全ての対象、即ち、参照についてならびにアセナピンおよび N - 脱メチル - アセナピンのための実施例 13 a または 13 b の少なくとも 1 つについての評価可能なデータを有する全ての対象に基づいた。したがって、対象数は、期間 1 および 2 (参照および実施例 13 a) について n = 15、および期間 3 (実施例 13 b) について n = 14 であった。アセナピン - グルクロニドについて、対象数は、全ての期間について n = 8 であった。LLOQ より低い値を、記述統計のためのいずれの算出からも排除した。個々のデータ点の少なくとも 1 / 2 が LLOQ 以上と測定されたならば、濃度の記述統計を算出した。

【 0 4 2 3】

薬物動態学的特徴の算出は、小数 2 桁に四捨五入された実際の血液サンプル採取時間 [時] (対応する投与時間に相対して - 予定の血液サンプル採取時間からの許容偏差は 3 , 5 % 内であった) およびゼロに設定されたマイナスの用量前時間に基づいた。

【 0 4 2 4】

時間ゼロと最初の定量化可能濃度との間の時間差における時点で、LLOQ より低い濃

10

20

30

40

50

度をゼロとして算出した。2つの定量化可能濃度間のLLOQより低い濃度をLLOQの半分で算出した。LLOQより低い後続濃度は、算出に使用しなかった。

【0425】

薬物動態学的パラメータの記述統計を、期間1、2および3の各々について別々に算出した。t_{max}について、頻度表をt_{max}の公称時間に基づく処置によって描いた。

【0426】

参照ならびに実施例13aおよび13bの各々について、アセナピンおよび代謝物の薬物動態学的パラメータを、変動(ANOVA)モデルの探索的分析の手段によって比較した。処置間の差異または比など点推定量の算出のために使用される算術および相乗平均を、それぞれ最小二乗平均(LSMEANS)または指数変換LSMEANSとしてANOVAから誘導した。90%信頼区間の包含は、I型誤差について = 0.05の値を暗示する。調整を行わなかった。

10

【0427】

基本的な薬物動態学的関係に基づき、乗法的モデルを全ての濃度関連のパラメータに適用した。これは、これらの特徴が正規分布されたのよりもむしろ対数正規であることを暗示した。ANOVAは、そのため、対数転換後に行った。例証的な結果は、表14.6および7に示されている。

【0428】

アセナピンの血漿濃度プロファイルは、治療濃度が、主要な増減なくTTSの全装着期間にわたって維持されることを示した。舌下投与と比較して、最大濃度は、より低く、経皮適用後もっと後に達せられた。主要な代謝物、N-脱メチル-アセナピンおよびアセナピン-グルクロニドの形成は、舌下投与と比較して顕著に低減された。

20

【0429】

30

40

50

【表 4 5】

表 14.3

時間[時]	記述統計:アセナピン血中血漿濃度の相乗平均および 標準偏差因子[ng/ml]					
	参照 (n = 15)		実施例 13a (n = 15)		実施例 13b (n = 14)	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0.5	2.32	2.11	-	-	-	-
1	3.21	1.72	-	-	-	-
2	2.9	1.47	-	-	-	-
4	2.64	1.52	0.451	2.78	0.337	2.41
6	-	-	0.65	2.45	0.703	1.81
8	1.37	1.55	1.28	2.08	1.25	1.68
12	0.683	1.57	1.92	1.61	1.76	1.46
12.5	3.21	1.78	-	-	-	-
13	3.52	1.85	-	-	-	-
14	2.88	1.7	-	-	-	-
16	2.18	1.65	2.27	1.55	1.93	1.61
20	1.44	1.68	-	-	-	-
24	1.12	1.76	2.72	1.49	2.32	1.39
36	0.35	1.57	1.71	1.44	1.51	1.28
48	0.273	1.64	2.03	1.33	1.75	1.3
60	0.182	1.59	1.41	1.27	1.28	1.25
72	0.183	1.63	1.62	1.28	1.37	1.31
84	-	-	1.18	1.22	1.06	1.28
86	-	-	1.17	1.22	1	1.24
88	-	-	1.02	1.2	0.862	1.25
96	-	-	0.776	1.24	0.665	1.24
108	-	-	0.401	1.27	0.352	1.2
120	-	-	0.35	1.35	0.291	1.28
132	-	-	0.223	1.31	0.188	1.26
144	-	-	0.194	1.33	0.163	1.31
156	-	-	0.144	1.23	0.129	1.23
168	-	-	0.148	1.26	0.132	1.21

【 0 4 3 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

血漿におけるアセナピンの鍵となる薬物動態学的特徴			
	参照 (n = 15)	実施例 13a (n = 15)	実施例 13b (n = 14)
AUC ₍₀₋₂₄₎ * [(ng/ml) h]	47.4 (1.51) 27.3 - 89.6	38.6 (1.61) 22.3 - 77.5	35.6 (1.46) 19.7 - 72.8
AUC ₍₂₄₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	12.6 (1.66) 5.61 - 28.3	49.2 (1.41) 27.5 - 86.8	42.7 (1.31) 31.0 - 67.6
AUC ₍₄₈₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-	39.0 (1.28) 24.5 - 60.7	34.1 (1.27) 22.2 - 51.7
AUC ₍₀₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]		88.2 (1.49) 49.7 - 161	78.6 (1.36) 51.8 - 140
AUC ₍₀₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]		128 (1.42) 74.2 - 222	113 (1.33) 80.3 - 192
AUC ₍₀₋₈₄₎ * [(ng/ml) h]	-	145 (1.39) 85.5 - 245	128 (1.32) 89.4 - 215
C _{max} [ng/ml] *	3.47 (1.61) 1.43 - 6.88	2.72 (1.49) 1.46 - 5.08	2.37 (1.41) 1.56 - 4.78
C ₄₈ [ng/ml]	-	2.03 (1.33) 1.27 - 3.47	1.75 (1.30) 1.10 - 2.65
C ₇₂ [ng/ml]	-	1.62 (1.28) 1.01 - 2.26	1.37 (1.31) 0.822 - 2.13
C ₈₄ [ng/ml]	-	1.18 (1.22) 0.826 - 1.61	1.06 (1.28) 0.675 - 1.70
C _{av} [ng/ml] *	1.92 (1.52) 0.796 - 3.34	1.72 (1.39) 1.02 - 2.92	1.52 (1.32) 1.06 - 2.56
t _{max} [h] **	1.03 0.5 - 4.0	24.0 24.0 - 24.0	24.0 16.0 - 24.1
t _{lag} [h] **	0.5 0.5 - 1.1	4.0 2.0 - 6.0	4.0 2.0 - 4.0
t _{1/2λz} [h] *	16.5 (1.85) 8.18 - 55.5	28.0 (1.38) 16.0 - 42.7	27.1 (1.41) 17.5 - 52.7

*:相乗平均(標準偏差)として示された AUC、C_{max}、C_{av} および t_{1/2λz}、最小～最大;示されている標準偏差(SD)は、記述統計および鍵となる PK 特徴の両方についての幾何学的標準偏差因子である。

** :中央値(最小～最大)としての t_{max} および t_{lag}

【 0 4 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 7】

表 14.4

	血漿におけるアセナピン-グルクロニドの鍵となる 薬物動態学的特徴		
	参照 (n = 8)	実施例 13a (n = 8)	実施例 13b (n = 8)
AUC ₍₀₋₂₄₎ * [(ng/ml) h]	221 (1.41) 147 - 383	44.0 (1.68) 22.8 - 115	42.6 (1.69) 23.0 - 116
AUC ₍₂₄₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	84.4 (1.35) 51.8 - 131	92.7 (1.52) 64.0 - 226	76.6 (1.49) 54.4 - 166
AUC ₍₀₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	-	137 (1.56) 87.6 - 340	120 (1.55) 77.4 - 281
AUC ₍₀₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-	220 (1.50) 152 - 521	185 (1.50) 134 - 418
AUC ₍₀₋₈₄₎ * [(ng/ml) h]	-	259 (1.48) 183 - 593	214 (1.49) 158 - 478
C _{max} [ng/ml] *	13.4 (1.56) 7.75 - 28.0	4.66 (1.54) 3.05 - 11.1	3.84 (1.45) 2.68 - 7.71
t _{max} [h] **	4.00 4.00 - 4.05	36.0 36.0 - 83.9	36.0 36.0 - 60.0
t _{lag} [h] **	1.00 1.00 - 1.03	6.01 4.00 - 8.00	6.00 4.00 - 8.02
t _{1/2 λz} [h] *	15.9 (1.47) 8.12 - 29.2	27.9 (1.38) 17.3 - 50.0	21.6 (1.24) 14.4 - 27.4

*:相乗平均(標準偏差)として示される AUC、C_{max} および t_{1/2 λz}、最小～最大;示されている標準偏差は、幾何学的標準偏差因子である

** :中央値(最小～最大)としての t_{max} および t_{lag}

【 0 4 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

表 14.5

	血漿における N-脱メチル-アセナピンの鍵となる 薬物動態学的特徴		
	参照 (n = 15)	実施例 13a (n = 15)	実施例 13b (n = 14)
AUC ₍₀₋₂₄₎ * [(ng/ml) h]	11.5 (1.42) 6.34 - 20.1	1.67 (2.43) 0.452 - 5.79	1.27 (2.16) 0.420 - 3.87
AUC ₍₀₋₄₈₎ * [(ng/ml) h]	-	9.10 (1.69) 4.27 - 24.1	7.51 (1.54) 3.97 - 16.2
AUC ₍₀₋₇₂₎ * [(ng/ml) h]	-	16.8 (1.62) 8.27 - 42.9	14.4 (1.51) 7.79 - 30.8
AUC ₍₀₋₈₄₎ * [(ng/ml) h]	-	20.3 (1.59) 10.1 - 51.5	17.5 (1.50) 9.31 - 38.0
C _{max} [ng/ml] *	0.514 (1.43) 0.259 - 0.969	0.351 (1.58) 0.173 - 0.846	0.310 (1.49) 0.165 - 0.634
t _{max} [h] **	8.00 4.00 - 11.9	48.0 36.0 - 84.1	60.0 36.0 - 72.0
t _{lag} [h] **	2.02 1.00 - 4.05	16.0 8.00 - 24.0	16.0 12.0 - 24.1

*:相乗平均(標準偏差)として示される AUC および C_{max}、最小～最大;示されている標準偏差は、幾何学的標準偏差因子である

** :中央値(最小～最大)としての t_{max} および t_{lag}

【 0 4 3 3 】

【表 4 9】

表 14.6

アセナピン-グルクロニドの対数変換薬物動態学的特徴についての 90%信頼区間				
	比較	点推定(%)	90% CI の 下限(%)	90% CI の 上限(%)
AUC ₍₀₋₄₈₎	期間 2 / 参照	44.70	37.04	53.93
	期間 3 / 参照	39.04	32.35	47.10
	期間 2 / 期間 3	114.49	94.90	138.14
C _{max}	期間 2 / 参照	34.87	27.01	45.03
	期間 3 / 参照	28.74	22.26	37.11
	期間 2 / 期間 3	121.34	93.97	156.70

【 0 4 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 0】

表 14.7

N-脱メチル-アセナピンの対数変換薬物動態学的特徴についての90%信頼区間				
	比較	点推定(%)	90% CIの 下限(%)	90% CIの 上限(%)
AUC ₍₀₋₄₈₎	期間 2 / 参照	41.47	34.95	49.21
	期間 3 / 参照	33.13	27.80	39.47
	期間 2 / 期間 3	125.18	105.05	149.17
C _{max}	期間 2 / 参照	68.34	58.52	79.80
	期間 3 / 参照	58.77	50.14	68.90
	期間 2 / 期間 3	116.28	99.19	136.31

10

【0435】

有害事象 (A E)

表 14.8 および 14.9 は、異なるカテゴリーで報告された有害事象の数を反映している。

【0436】

舌下錠 (参照) についての処置持続期間は、3.5 日の T T S 適用 (実施例 13 a および 13 b) と比較して 12 時間 (即ち、2 回の投与) だけであったが、疲労および眩暈などアセナピン処置の共通の全身性副作用は、T T S 適用後にあまり頻繁に観察されず、疲労の場合においては軽度の強度だけであった。舌下投与処置 (参照) との比較において、疲労の頻度および強度は、経皮投与後のほうが著しく低く、眩暈はより低い頻度で発生した。

20

【0437】

参照処置の投与に続いて観察された通りの知覚鈍麻および口渇などの口腔不快症状は、T T S 適用 (実施例 13 a および 13 b) 下で観察されなかった。

【0438】

適用部位での局所耐性は良好であり、介入なく鎮静した軽度の反応だけが時折観察された (5 つの A E)。

30

【0439】

強度が中程度であった、期間 3 中に報告された月経困難症は、投与された実施例 13 b の T T S と関係がなかった。

【0440】

S A E は報告されておらず、どの対象も自殺念慮を有していなかった。

【0441】

全体的に、アセナピンの経皮適用は安全であり、忍容性が良好であった。いずれかの T T S (期間 2 および 3) の投与後に観察された A E は、大部分が軽度および一過性であり、介入なく消散され、A E の頻度は、参照期間 1 と比較して、より低かった。

40

【0442】

【表 5 1】

表 14.8

研究中に報告された有害事象(AE)および重篤な有害事象(SAE)				
	期間 1 (参照) (n=16)	期間 2 (実施例 13a) (n=15)	期間 3 (実施例 13b) (n=15)	合計
軽度(AE)	41	26	17	84
中程度(AE)	13	1	2	16
重度(AE)	3	0	1	4
重篤(SAE)	0	0	0	0
合計	57	27	20	104
転帰:回復した対象の数	57	27	20	104

10

【 0 4 4 3】

【表 5 2】

表 14.9

AE の型による有害事象(AE)				
	期間 1 (参照) (n=16)	期間 2 (実施例 13a) (n=15)	期間 3 (実施例 13b) (n=15)	合計
疲労*	21 (8/11/2)	12 (11/1/0)	11 (10/1/0)	44
眩暈	11	2	2	15
口腔知覚鈍麻	12	0	0	12
胃腸障害(上部腹痛、便秘、 下痢、口渇)	5	1	0	6
他の一般の障害および投与 部位状態	1	6	2	9
筋骨格および結合組織障害 (四肢における疼痛)	1	0	0	1
他の神経系障害(アカシジア、 頭部不快感、頭痛、錯感覚、 失神性めまい)	6	6	4	16
月経困難症	0	0	1	1
合計	57	27	20	104

20

*:括弧の中の数字は、強度(軽度/中程度/重度)による発生率を示す

30

40

【 0 4 4 4】

本発明は、特に、以下のさらなる項目に関する：

1．治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含むアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造が：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1．アセナピン；および

2．アクリルポリマーから選択されるポリマー；

を含み、

経皮治療システムが、 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有する、

50

経皮治療システム。

2. 少なくとも 0.70 mg/cm^2 、好ましくは少なくとも 0.80 mg/cm^2 、より好ましくは少なくとも 0.82 mg/cm^2 、最も好ましくは少なくとも 0.83 mg/cm^2 のアセナピンを含有する、

項目 1 に従った経皮治療システム。

3. 0.70 mg/cm^2 から 4.0 mg/cm^2 、好ましくは 0.80 mg/cm^2 から 3.0 mg/cm^2 、より好ましくは 0.82 mg/cm^2 から 2.0 mg/cm^2 、最も好ましくは 0.83 mg/cm^2 から 1.7 mg/cm^2 のアセナピンを含有する、

項目 1 または 2 に従った経皮治療システム。

4. マトリックス層の面積重量が、 90 g/m^2 から 230 g/m^2 、好ましくは 110 g/m^2 から 210 g/m^2 、最も好ましくは 120 g/m^2 から 170 g/m^2 を範囲とする、

10

項目 1 から 3 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

5. アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

少なくとも 48 時間の投与にわたって 0.5 mg/日 から 20 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

経皮治療システム。

6. 少なくとも 72 時間、好ましくは 84 時間の投与にわたって 0.5 mg/日 から 20 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

20

項目 5 に従った経皮治療システム。

7. 少なくとも 48 時間の投与にわたって 1.0 mg/日 から 15 mg/日 の、好ましくは 2.0 mg/日 から 10 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または少なくとも 72 時間の投与にわたって 1.0 mg/日 から 15 mg/日 の、好ましくは 2.0 mg/日 から 10 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または 84 時間の投与にわたって 1.0 mg/日 から 15 mg/日 の、好ましくは 2.0 mg/日 から 10 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

項目 5 または 6 に従った経皮治療システム。

8. アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

30

$20 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $300 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 、または $300 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 超から $450 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ の AUC_{0-48} を経皮送達によって提供する、

経皮治療システム。

9. $30 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $200 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ の AUC_{0-48} を経皮送達によって提供する、

項目 8 に従った経皮治療システム。

10. アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

$30 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $400 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 、または $400 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 超から $600 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ の AUC_{0-72} を経皮送達によって提供する、

40

経皮治療システム。

11. $50 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $300 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ の AUC_{0-72} を経皮送達によって提供する、

項目 10 に従った経皮治療システム。

12. アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

$35 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $450 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 、または $450 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 超から $700 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ の AUC_{0-84} を経皮送達によって提供する、

経皮治療システム。

13. $60 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $350 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ の AUC_{0-84} を経皮送達によ

50

って提供する、

項目 1 2 に従った経皮治療システム。

1 4 . アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

2 . 0 未満の、 C_{48} に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、
経皮治療システム。

1 5 . 1 . 5 未満の、好ましくは 1 . 3 未満の、 C_{48} に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、

項目 1 4 に従った経皮治療システム。

1 6 . アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

3 . 0 未満の、 C_{72} に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、
経皮治療システム。

1 7 . 2 . 5 未満の、好ましくは 2 . 0 未満の、 C_{72} に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、

項目 1 6 に従った経皮治療システム。

1 8 . アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

3 . 5 未満の、 C_{84} に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、
経皮治療システム。

1 9 . 3 . 0 未満の、好ましくは 2 . 5 未満の、より好ましくは 2 . 0 未満の、 C_{84} に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、

項目 1 8 に従った経皮治療システム。

2 0 . 治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含み、前記自己接着性層構造が：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1 . アセナピン；および

2 . ポリマー

を含む、項目 5 から 1 9 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

2 1 . アセナピン含有マトリックス層が、マトリックス層組成物の 1 0 % の量でパルミチン酸イソプロピルを含まず、好ましくは、マトリックス層組成物の 5 ~ 1 5 % の量でパルミチン酸イソプロピルを含まず、最も好ましくはパルミチン酸イソプロピルを含まない、

項目 1 から 4 および 2 0 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

2 2 . 治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造が：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1 . 遊離塩基の形態におけるアセナピン；および

2 . ポリマー；

を含み、

マトリックス層の面積重量が、少なくとも $90 \text{ g} / \text{m}^2$ であり、

アセナピン含有マトリックス層が、パルミチン酸イソプロピルを含まない、

経皮治療システム。

2 3 . 少なくとも $0.70 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、好ましくは少なくとも $0.80 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、より好ましくは少なくとも $0.82 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、最も好ましくは少なくとも $0.83 \text{ mg} / \text{cm}^2$ のアセナピンを含有する、

項目 5 から 2 2 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

2 4 . $0.70 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から $4.0 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、好ましくは $0.80 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から $3.0 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、より好ましくは $0.82 \text{ mg} / \text{cm}^2$ から $2.0 \text{ mg} / \text{cm}^2$ 、最

10

20

30

40

50

も好ましくは 0.83 mg/cm^2 から 1.7 mg/cm^2 のアセナピンを含有する、
項目 5 から 23 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

25. マトリックス層の面積重量が、 90 g/m^2 から 230 g/m^2 、好ましくは 110 g/m^2 から 210 g/m^2 、最も好ましくは 120 g/m^2 から 170 g/m^2 を範囲とする、

項目 5 から 24 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

26. マトリックス層組成物が、マトリックス層組成物の 50% 超の量でポリシロキサンおよびポリイソブチレンのいずれも含まない、

項目 1 から 4 および 20 から 25 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

27. ポリマーが、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、スチレン - イソブレン - スチレンブロックコポリマーおよびアクリルポリマーから選択される、

10

項目 20 から 26 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

28. ポリマーが、アクリルポリマーから選択される、

項目 20 から 26 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

29. 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有する、

項目 5 から 28 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

30. アセナピン含有マトリックス層が、マトリックス層組成物の 5% の量でミリスチン酸イソプロピルを含まず、好ましくはマトリックス層組成物の 1 ~ 10% の量でミリスチン酸イソプロピルを含まず、最も好ましくはミリスチン酸イソプロピルを含まない、

項目 1 から 4 および 20 から 29 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

20

31. アセナピン含有マトリックス層が、マトリックス層組成物の 10 ~ 20% の量でエチルセルロースを含まず、好ましくはエチルセルロースを含まない、

項目 1 から 4 および 20 から 30 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

32. アセナピン含有マトリックス層が、塩化水素を含まない、

項目 1 から 4 および 20 から 31 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

33. アセナピン含有マトリックス層が、トルエンを含まない、

項目 1 から 4 および 20 から 32 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

34. アセナピン含有マトリックス層が、コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることによって得られ、ここで、塩酸はコーティング組成物に含まれていない、

項目 1 から 4 および 20 から 33 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

30

35. アセナピン含有マトリックス層が、トルエンを含まないコーティングされたコーティング組成物を乾燥させることによって得られる、

項目 1 から 4 および 20 から 34 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

36. マトリックス層組成物におけるアセナピンが、遊離塩基の形態で含まれる、

項目 1 から 4 および 20 から 35 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

37. マトリックス層組成物が、遊離塩基の形態でアセナピンを組み込むことによって得られる、

項目 1 から 4 および 20 から 36 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

38. マトリックス層におけるアセナピンの少なくとも 90 mol%、好ましくは少なくとも 95 mol%、より好ましくは少なくとも 98 mol%、最も好ましくは少なくとも 99 mol% が、遊離塩基の形態で存在する、

項目 1 から 4 および 20 から 37 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

40

39. マトリックス層におけるアセナピンが、完全に溶解される、

項目 1 から 4 および 20 から 38 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

40. マトリックス層組成物が、好ましくはアセナピン遊離塩基で構成されるアセナピン粒子含有する、

項目 1 から 4 および 20 から 39 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

41. マトリックス層組成物におけるアセナピンの量が、マトリックス層組成物の 2% から 20%、好ましくは 3% から 15%、より好ましくは 4% から 12% を範囲とする、

項目 1 から 4 および 20 から 40 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

50

42. アセナピンが、定量的 HPLC によって決定される場合の少なくとも 95% の、好ましくは少なくとも 98% の、より好ましくは少なくとも 99% の純度を有する、
項目 1 から 41 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
43. マトリックス層組成物が、圧力感受性接着剤組成物である、
項目 1 から 4 および 20 から 42 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
44. ポリマーが、圧力感受性接着性ポリマーから選択される、
項目 1 から 4 および 20 から 43 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
45. ポリマーが、官能基を含むアクリルポリマーから選択される、
項目 1 から 4 および 20 から 44 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
46. 官能基が、ヒドロキシル基、カルボン酸基、中和されたカルボン酸基、およびその混合物から選択される、
項目 45 に従った経皮治療システム。 10
47. 官能基が、ヒドロキシル基に限定される、
項目 46 に従った経皮治療システム。
48. ポリマーが、カルボン酸基もしくは中和されたカルボン酸基または両方の基を含まないアクリルポリマーから選択される、
項目 1 から 4 および 20 から 47 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
49. ポリマーが、酸性基を含まないアクリルポリマーから選択される、
項目 1 から 4 および 20 から 48 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
50. ポリマーが、ヒドロキシル基を含むとともにカルボン酸基を含まないアクリルポリマーから選択される、
項目 1 から 4 および 20 から 49 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。 20
51. ポリマーが、酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマーである、
項目 50 に従った経皮治療システム。
52. ポリマーが、架橋剤によって架橋されている、好ましくはチタン架橋剤によって架橋されている、
項目 51 に従った経皮治療システム。
53. ポリマーが、架橋剤によって架橋されていない、
項目 51 に従った経皮治療システム。 30
54. ポリマーが、ヒドロキシル基およびカルボン酸基を含まないアクリルポリマーから選択される、
項目 1 から 4 および 20 から 44 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
55. ポリマーが、官能基を含まないアクリルポリマーから選択される、
項目 54 に従った経皮治療システム。
56. ポリマーが、アクリル酸メチル、2 - エチルヘキシルアクリレートおよび t - オクチルアクリルアミドに基づくコポリマー、または 2 - エチルヘキシル - アクリレートおよび酢酸ビニルに基づくコポリマーである、
項目 55 に従った経皮治療システム。
57. ポリマーの量が、マトリックス層組成物の 60% から 97%、好ましくは 70% から 96%、より好ましくは 75% から 88% または 91% から 96% を範囲とする、
項目 1 から 4 および 20 から 56 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。 40
58. マトリックス層組成物における総ポリマー含有量が、マトリックス層組成物の 75% から 97%、好ましくは 80% から 96%、より好ましくは 85% から 95% を範囲とする、
項目 1 から 4 および 20 から 57 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。
59. 5 cm^2 から 100 cm^2 、好ましくは 10 cm^2 から 80 cm^2 、より好ましくは 10 cm^2 から 20 cm^2 、 25 cm^2 から 35 cm^2 、および 55 cm^2 から 65 cm^2 の放出面積を有する、
項目 1 から 58 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。 50

60. 経皮治療システムに含有されるアセナピンの量が、5 mg から 100 mg、好ましくは 10 mg から 80 mg、最も好ましくは 15 mg から 60 mg を範囲とする、
項目 1 から 59 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

61. 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有し、経皮治療システムに含有されるアセナピンの量が 5 mg から 100 mg を範囲とする、

項目 1 から 60 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

62. マトリックス層組成物が、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、pH 調節剤および保存料からなる群から選択されるさらなる賦形剤または添加剤を含む、

項目 1 から 4 および 20 から 61 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

10

63. 粘着付与剤が、ポリビニルピロリドン、トリグリセリド、ジプロピレングリコール、樹脂、樹脂エステル、テルペンおよびその誘導体、エチレン酢酸ビニル接着剤、ジメチルポリシロキサンおよびポリブテン、好ましくはポリビニルピロリドン、より好ましくは可溶性ポリビニルピロリドンから選択される、

項目 62 に従った経皮治療システム。

64. 安定剤が、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸およびそのエステル誘導体、ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、例えば酢酸トコフェリルおよびリノール酸トコフェリル、同様にトコフェロールおよびパルミチン酸アスコルピルの組合せから、好ましくはトコフェロールおよびそのエステル誘導体ならびにアスコルビン酸およびそのエステル誘導体から選択され、より好ましくは脂肪酸のアスコルピルエステルおよびトコフェロールから選択され、最も好ましくはパルミチン酸アスコルピルもしくは - トコフェロールまたはその組合せである、

20

項目 62 に従った経皮治療システム。

65. 浸透増強剤が、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、ジメチルプロピレン尿素、ならびにプロピレングリコールモノエステルおよび脂肪酸のジエステルの混合物から選択される、

項目 62 に従った経皮治療システム。

66. マトリックス層組成物が、オレイン酸、トリグリセリド、オレインアルコール、およびその混合物から選択される浸透増強剤を含まない、

30

項目 1 から 4 および 20 から 65 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

67. マトリックス層組成物が、浸透増強剤を含まない、

項目 1 から 4 および 20 から 66 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

68. マトリックス層組成物が、ジメチルアミノエチルメタクリレート、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートに基づくコポリマーをさらに含む、

項目 1 から 4 および 20 から 67 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

69. 少なくとも 24 時間の投与にわたって、好ましくは少なくとも 48 時間の投与にわたって、より好ましくは少なくとも 72 時間の投与にわたって、0.5 mg / 日から 20 mg / 日の、好ましくは 1.0 mg / 日から 15 mg / 日の、より好ましくは 2.0 mg から 10 mg / 日の平均放出速度を提供する、

40

項目 1 から 68 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

70. $1 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ の、好ましくは $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $15 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ の、より好ましくは $4 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $12 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ の、皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合の 48 時間目または 72 時間目のアセナピンの累積皮膚浸透率を提供する、

項目 1 から 69 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

71. 最初の 8 時間に $0 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $10 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

8 時間目から 24 時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

24 時間目から 32 時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

32 時間目から 48 時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

50

48時間目から72時間目に $2\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ から $15\mu\text{g}/(\text{cm}^2\text{h})$ の、皮節化されたヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定される場合のアセナピンの皮膚浸透率を提供する、

項目1から70のいずれか1つに従った経皮治療システム。

72. 48時間の時間期間にわたって $0.05\text{mg}/\text{cm}^2$ から $1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ の、好ましくは $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ から $0.7\text{mg}/\text{cm}^2$ の、皮節化されたヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定される場合のアセナピンの累積浸透量を提供する、

項目1から71のいずれか1つに従った経皮治療システム。

73. 72時間の時間期間にわたって $0.1\text{mg}/\text{cm}^2$ から $2.0\text{mg}/\text{cm}^2$ 、好ましくは $0.2\text{mg}/\text{cm}^2$ から $1.0\text{mg}/\text{cm}^2$ の、皮節化されたヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定される場合のアセナピンの累積浸透量を提供する、

項目1から72のいずれか1つに従った経皮治療システム。

74. 剥離ライナーをさらに含む、

項目1から73のいずれか1つに従った経皮治療システム。

75. 接着剤オーバーレイをさらに含むまたは接着剤オーバーレイを含まない、好ましくは接着剤オーバーレイを含まない、

項目1から74のいずれか1つに従った経皮治療システム。

76. バッキング層が、実質的にアセナピン不浸透性である、

項目1から75のいずれか1つに従った経皮治療システム。

77. 自己接着性層構造が、追加の皮膚接触層を含まない、

項目1から76のいずれか1つに従った経皮治療システム。

78. 自己接着性層構造が、追加の皮膚接触層を含む、

項目1から76のいずれか1つに従った経皮治療システム。

79. 自己接着性層構造が、マトリックス層と追加の皮膚接触層との間に位置される膜を含み、ここで膜は、好ましくは速度制御膜である、

項目78に従った経皮治療システム。

80. 自己接着性層構造が、バッキング層とマトリックス層との間に位置される追加のリザーバー層、および追加のリザーバー層とマトリックス層との間に位置されるさらなる速度制御膜を含む、

項目1から79のいずれか1つに従った経皮治療システム。

81. マトリックス型TTSである、

項目1から80のいずれか1つに従った経皮治療システム。

82. 処置の方法における使用のための、好ましくは精神病を処置する方法における使用のための、より好ましくは統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つまたはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための

項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療システム。

83. 統合失調症および/または双極性障害を処置する方法における使用のための、

項目82に従った経皮治療システム。

84. 双極性障害、特に双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法における使用のための、

項目82に従った経皮治療システム。

85. 少なくとも24時間もしくは1日、少なくとも48時間もしくは2日、または少なくとも72時間もしくは3日の投薬間隔を用いる処置の方法における使用のための、

項目82から84のいずれか1つに従った経皮治療システム。

86. 最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、または最大96時間もしくは4日までの投薬間隔を用いる処置の方法における使用のための、

項目82から85のいずれか1つに従った経皮治療システム。

87. 24時間または1日の投薬間隔を用いる処置の方法における使用のための、

項目85に従った経皮治療システム。

10

20

30

40

50

88. 48時間または2日の投薬間隔を用いる処置の方法における使用のための、
項目85に従った経皮治療システム。

89. 84時間または3.5日の投薬間隔を用いる処置の方法における使用のための、
項目85に従った経皮治療システム。

90. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の
低減を提供する、

患者を処置する方法における使用のための、

項目82から89のいずれか1つに従った経皮治療システム。

91. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患うヒト患者である、ま
たは

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、も
しくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発
生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少な
くとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少な
くとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量
に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減され
る、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、ま
たは

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量
に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約7
0%、もしくは少なくとも約80%低減される、

患者を処置する方法における使用のための、項目90に従った経皮治療システム。

92. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を
患者において低減する方法における使用のための、

項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療システム。

93. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患うヒト患者である、ま
たは

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、も
しくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発
生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少な
くとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少な
くとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量
に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減され
る、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、ま
たは

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量
に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約7
0%、もしくは少なくとも約80%低減される、

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を患者に
おいて低減する方法における使用のための、項目92に従った経皮治療システム。

94. 処置の方法、特に精神病を処置する方法、より好ましくは統合失調症、双極性障害
、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病か
ら選択される1つまたはそれ以上の状態を処置する方法であって、

患者の皮膚に項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療システムを適用すること
を含む、

方法。

10

20

30

40

50

95 . 統合失調症および/または双極性障害を処置する方法であって、患者の皮膚に項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療システムを適用することを
含む、
方法。

96 . 双極性障害、特に双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法であ
って、
患者の皮膚に項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療システムを適用することを
含む、
方法。

97 . 患者の皮膚に少なくとも24時間もしくは1日、少なくとも48時間もしくは2日
、または少なくとも72時間もしくは3日の間、項目1から81のいずれか1つに従った
経皮治療システムを適用することを含む、
項目94から96のいずれか1つに従った処置の方法。

10

98 . 患者の皮膚に最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで
、または最大96時間もしくは4日までの間、項目1から81のいずれか1つに従った経
皮治療システムを適用することを含む、
項目94から96のいずれか1つに従った処置の方法。

99 . 患者の皮膚に24時間または1日の間、項目1から81のいずれか1つに従った経
皮治療システムを適用することを含む、
項目94から96のいずれか1つに従った処置の方法。

20

100 . 患者の皮膚に48時間または2日の間、項目1から81のいずれか1つに従った
経皮治療システムを適用することを含む、
項目94から96のいずれか1つに従った処置の方法。

101 . 患者の皮膚に84時間または3 . 5日の間、項目1から81のいずれか1つに従
った経皮治療システムを適用することを含む、
項目94から96のいずれか1つに従った処置の方法。

102 . 経皮治療システムが、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのア
セナピン関連の副作用の低減を提供する、
項目94から101のいずれか1つに従った処置の方法。

103 . 患者が、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患うヒト患者である、
項目102に従った処置の方法。

30

104 . 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻
、またはその任意の組合せである、
項目102または103に従った処置の方法。

105 . 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用
の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは
少なくとも約80%低減される、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して少
なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、
項目102から104のいずれか1つに従った処置の方法。

106 . 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等
用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減
される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される
、または

40

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量
に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約7
0%、もしくは少なくとも約80%低減される、
項目105に従った処置の方法。

107 . 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用
を患者において低減する方法であって、項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療
システムを投与することを含む、方法。

50

108 . 患者が、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患うヒト患者である、
項目107に従った方法。

109 . 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、
またはその任意の組合せである、

項目107または108に従った方法。

110 . 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用
の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは
少なくとも約80%低減される、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して少
なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、

項目107から109のいずれか1つに従った方法。

10

111 . 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等
用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減
される、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、
または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量
に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約7
0%、もしくは少なくとも約80%低減される、

項目110に従った方法。

112 . 舌下アセナピン治療で処置されている患者における少なくとも1つのアセナピン
関連の副作用を低減する方法であって：

20

a) 舌下アセナピン治療を中断すること；および

b) 患者の皮膚に項目1から81のいずれか1つに従った経皮治療システムを投与すること
を含み、

経皮治療システムが、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン
関連の副作用の低減を提供する、
方法。

113 . 経皮治療システムが、舌下アセナピン治療によって元々提供されるアセナピンの
量と同等のアセナピンの量を送達する、項目112の方法。

114 . 少なくとも48時間または2日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によって
ヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

30

115 . 少なくとも72時間または3日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によって
ヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

116 . 投薬間隔が、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日ま
で、または最大96時間もしくは4日までである、項目114または115に従ったヒト
患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

117 . 投薬間隔が、48時間もしくは2日、または72時間もしくは3日、または84
時間もしくは3.5日である、

項目114または115に従ったヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピ
ン。

118 . 精神病を処置する方法における使用のための、特に、統合失調症、双極性障害、
心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から
選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための、または
統合失調症および/もしくは双極性障害、好ましくは双極性障害、特に双極性障害の急性
躁病もしくは混合エピソードを処置する方法における使用のための、

40

項目114から117のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のた
めのアセナピン。

119 . 少なくとも48時間もしくは2日の投与にわたって0.5mg/日から20mg
/日、好ましくは1.0mg/日から15mg/日の、より好ましくは2.0mg/日か
ら10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも72時間もしくは3日の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日、好

50

ましくは1.0 mg / 日から15 mg / 日の、より好ましくは2.0 mg / 日から10 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または
少なくとも84時間もしくは3.5日の投与にわたって0.5 mg / 日から20 mg / 日、好ましくは1.0 mg / 日から15 mg / 日の、より好ましくは2.0 mg / 日から10 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

項目114から118のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

120. 20 (ng / ml) hから300 (ng / ml) h、もしくは300 (ng / ml) h超から450 (ng / ml) h、好ましくは30 (ng / ml) hから200 (ng / ml) hのAUC₀₋₄₈を経皮送達によって提供する、または

30 (ng / ml) hから400 (ng / ml) h、もしくは400 (ng / ml) h超から600 (ng / ml) h、好ましくは50 (ng / ml) hから300 (ng / ml) hのAUC₀₋₇₂を経皮送達によって提供する、または

35 (ng / ml) hから450 (ng / ml) h、もしくは450 (ng / ml) h超から700 (ng / ml) h、好ましくは60 (ng / ml) hから350 (ng / ml) hのAUC₀₋₈₄を経皮送達によって提供する

項目114から119のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

121. 2.0未満の、好ましくは1.5未満の、より好ましくは1.3未満のC₄₈に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、または

3.0未満の、好ましくは2.5未満の、より好ましくは2.0未満の、C₇₂に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、または

3.5未満の、好ましくは3.0未満の、より好ましくは2.5未満の、最も好ましくは2.0未満の、C₈₄に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、

項目114から120のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

122. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が低減される、

項目114から121のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

123. ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される

項目122に従ったヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

124. 少なくとも48時間または2日の投薬間隔の間、ヒト患者を処置する方法における使用のための

アセナピンの経皮投与のための経皮治療システム。

125. 少なくとも72時間または3日の投薬間隔の間、ヒト患者を処置する方法における使用のための

10

20

30

40

50

アセナピンの経皮投与のための経皮治療システム。

126．投薬間隔が、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、または最大96時間もしくは4日までである、

項目124または125に従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

127．投薬間隔が、48時間もしくは2日、または72時間もしくは3日、または84時間もしくは3.5日である、

項目124または125に従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

128．治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、

10

項目124から127のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

129．精神病を処置する方法における使用のための、特に統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための、または統合失調症および/もしくは双極性障害、好ましくは双極性障害、特に双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法における使用のための、

項目124から128のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

130．少なくとも48時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日、好ましくは1.0mg/日から15mg/日の、より好ましくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

20

少なくとも72時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日、好ましくは1.0mg/日から15mg/日の、より好ましくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも84時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日、好ましくは1.0mg/日から15mg/日の、より好ましくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

項目124から129のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

30

131．20 (ng/ml) hから300 (ng/ml) h、もしくは300 (ng/ml) h超から450 (ng/ml) h、好ましくは30 (ng/ml) hから200 (ng/ml) hのAUC₀₋₄₈を経皮送達によって提供する、または

30 (ng/ml) hから400 (ng/ml) h、もしくは400 (ng/ml) h超から600 (ng/ml) h、好ましくは50 (ng/ml) hから300 (ng/ml) hのAUC₀₋₇₂を経皮送達によって提供する、または

35 (ng/ml) hから450 (ng/ml) h、もしくは450 (ng/ml) h超から700 (ng/ml) h、好ましくは60 (ng/ml) hから350 (ng/ml) hのAUC₀₋₈₄を経皮送達によって提供する、

項目124から130のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

40

132．2.0未満の、好ましくは1.5未満の、より好ましくは1.3未満の、C₄₈に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、または

3.0未満の、好ましくは2.5未満の、より好ましくは2.0未満の、C₇₂に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、または

3.5未満の、好ましくは3.0未満の、より好ましくは2.5未満の、最も好ましくは2.0未満の、C₈₄に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、

項目124から131のいずれか1つに従ったヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

133．舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用

50

の低減を提供する、

患者を処置する方法における使用のための、

項目 1 2 4 から 1 3 2 のいずれか 1 つに従った経皮治療システム。

1 3 4 . 患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患うヒト患者である、または

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 7 0 %、もしくは少なくとも約 8 0 % 低減される、および / もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

10

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約 3 0 %、もしくは少なくとも約 4 0 % 低減される、および / もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 7 0 %、もしくは少なくとも約 8 0 % 低減される、

患者を処置する方法における使用のための項目 1 3 3 に従った経皮治療システム。

1 3 5 . 少なくとも 4 8 時間もしくは 2 日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

20

1 3 6 . 少なくとも 7 2 時間または 3 日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

1 3 7 . 投薬間隔が、最大 1 6 8 時間もしくは 7 日まで、最大 1 2 0 時間もしくは 5 日まで、または最大 9 6 時間もしくは 4 日までである、

項目 1 3 5 または 1 3 6 に従ったアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

1 3 8 . 投薬間隔が、4 8 時間もしくは 2 日、または 7 2 時間もしくは 3 日、または 8 4 時間もしくは 3 . 5 日である、

項目 1 3 5 または 1 3 6 に従ったアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

1 3 9 . 患者の皮膚に少なくとも 4 8 時間もしくは 2 日の間、少なくとも 7 2 時間もしくは 3 日の間、4 8 時間もしくは 2 日の間、7 2 時間もしくは 3 日の間、または 8 4 時間もしくは 3 . 5 日の間、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムを適用することを含む、

30

項目 1 3 5 から 1 3 8 のいずれか 1 つに従ったアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

1 4 0 . アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムが、治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、

項目 1 3 5 から 1 3 9 のいずれか 1 つに従ったアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

1 4 1 . 項目 1 3 5 から 1 4 0 のいずれか 1 つに従った、精神病を処置する方法、特に統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される 1 つまたはそれ以上の状態を処置する方法、または統合失調症および / もしくは双極性障害を処置する方法。

40

1 4 2 . 項目 1 3 5 から 1 4 1 のいずれか 1 つに従った、統合失調症および / または双極性障害、好ましくは双極性障害、特に双極性障害の急性躁病または混合エピソードを処置する方法。

1 4 3 . 少なくとも 4 8 時間の投与にわたって 0 . 5 m g / 日から 2 0 m g / 日、好ましくは 1 . 0 m g / 日から 1 5 m g / 日の、より好ましくは 2 . 0 m g / 日から 1 0 m g / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも 7 2 時間の投与にわたって 0 . 5 m g / 日から 2 0 m g / 日、好ましくは 1 .

50

0 mg / 日から 15 mg / 日の、より好ましくは 2.0 mg / 日から 10 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも 84 時間の投与にわたって 0.5 mg / 日から 20 mg / 日、好ましくは 1.0 mg / 日から 15 mg / 日の、より好ましくは 2.0 mg / 日から 10 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

項目 135 から 142 のいずれか 1 つに従ったヒト患者を処置する方法。

144. 20 (ng / ml) h から 300 (ng / ml) h、もしくは 30 (ng / ml) h 超から 450 (ng / ml) h、好ましくは 30 (ng / ml) h から 200 (ng / ml) h の AUC₀₋₄₈ を経皮送達によって提供する、または

30 (ng / ml) h から 400 (ng / ml) h、もしくは 400 (ng / ml) h 超から 600 (ng / ml) h、好ましくは 50 (ng / ml) h から 300 (ng / ml) h の AUC₀₋₇₂ を経皮送達によって提供する、または

35 (ng / ml) h から 450 (ng / ml) h、もしくは 450 (ng / ml) h 超から 700 (ng / ml) h、好ましくは 60 (ng / ml) h から 350 (ng / ml) h の AUC₀₋₈₄ を経皮送達によって提供する、

項目 135 から 143 のいずれか 1 つに従ったヒト患者を処置する方法。

145. 2.0 未満の、好ましくは 1.5 未満の、より好ましくは 1.3 未満の、C₄₈ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.0 未満の、好ましくは 2.5 未満の、より好ましくは 2.0 未満の、C₇₂ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.5 未満の、好ましくは 3.0 未満の、より好ましくは 2.5 未満の、最も好ましくは 2.0 未満の、C₈₄ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、

項目 135 から 144 のいずれか 1 つに従ったヒト患者を処置する方法。

146. 経皮治療システムが、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、

項目 135 から 145 のいずれか 1 つに従ったヒト患者を処置する方法。

147. ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患う、

項目 146 に従ったヒト患者を処置する方法。

148. 少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである、

項目 146 または 147 に従ったヒト患者を処置する方法。

149. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 70%、もしくは少なくとも約 80% 低減される、および / または舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、

項目 146 から 148 のいずれか 1 つに従ったヒト患者を処置する方法。

150. 少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約 30%、もしくは少なくとも約 40% 低減される、および / もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 70%、もしくは少なくとも約 80% 低減される、

項目 149 に従ったヒト患者を処置する方法。

151. ヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の低減を提供し、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および / または少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、

10

20

30

40

50

もしくはその任意の組合せである、
経皮治療システム。

152. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

ヒト患者を処置する方法における使用のための項目151に従った経皮治療システム。

153. アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法であって、

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が低減され、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

方法。

154. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

項目153に従ったヒト患者を処置する方法。

155. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用をヒト患者において低減する方法であって、アセナピンの経皮投与を含み、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

方法。

156. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

10

20

30

40

50

項目 1 5 5 に従ったヒト患者を処置する方法。

1 5 7 . 舌下アセナピン治療で処置されている患者において少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用を低減する方法であって：

- a) 舌下アセナピン治療を中断すること；および
- b) アセナピンの経皮投与

を含み、

患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

方法。

1 5 8 . 経皮治療システムが、舌下アセナピン治療によって元々提供されるアセナピンの量と同等のアセナピンの量を送達する、項目 1 5 7 の方法。

1 5 9 . 項目 1 から 4、および 2 0 から 8 9、および 1 2 4 から 1 3 4 のいずれか 1 つに従った経皮治療システムにおける使用のためのマトリックス層の製造のプロセスであって：

1) 溶媒中で、少なくとも構成成分アセナピンおよびポリマーを組み合わせることで、コーティング組成物を得る工程；

2) コーティング組成物をバックング層または剥離ライナーまたは任意の中間体ライナー上にコーティングする工程；ならびに

3) コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることで、マトリックス層を形成する工程

を含む、

マトリックス層の製造のプロセス。

1 6 0 . 工程 1 において、アセナピンが溶解されることで、コーティング組成物を得る、項目 1 5 9 に従ったマトリックス層の製造プロセス。

1 6 1 . 好ましくは、溶媒が、アルコール溶媒、特にメタノール、エタノール、イソプロパノールおよびその混合物から、ならびに非アルコール性溶媒、特に酢酸エチル、ヘキサン、n - ヘプタン、石油エーテル、トルエン、およびその混合物から選択され、より好ましくは、エタノールおよび酢酸エチルから選択される、

項目 1 5 9 または 1 6 0 に従ったプロセス。

1 6 2 . ポリマーが、アクリルポリマー、好ましくは、酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマーであり、これが、溶液として、好ましくは酢酸エチル、n - ヘプタン、メタノール、エタノール、またはその任意の混合物中の溶液として提供され、3 0 重量% から 6 0 重量% の固形分を有する、項目 1 5 9 から 1 6 1 のいずれか 1 つに従ったプロセス。

1 6 3 . 乾燥させることが、5 0 から 9 0、より好ましくは 6 0 から 8 0 の温度で行われる、項目 1 5 9 から 1 6 2 のいずれか 1 つに従ったプロセス。

1 6 4 . アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バックング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1 . 遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2 . 酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー；ならびに

3 . 安定剤

を含む自己接着性層構造を含む、

経皮治療システム。

1 6 5 . アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バックング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1 . マトリックス層組成物の 3 % から 9 % の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセ

10

20

30

40

50

ナピン；

2．マトリックス層組成物の90％から96.5％の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；ならびに

3．マトリックス層組成物0.1％から2％の量で安定剤；

を含む自己接着性層構造を含み、

マトリックス層の面積重量が、120g/m²から170g/m²を範囲とする、
経皮治療システム。

166．アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1．遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2．酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；

3．安定剤；ならびに

4．ポリビニルピロリドン

を含む自己接着性層構造を含む、

経皮治療システム。

167．アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1．マトリックス層組成物の3％から9％の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2．マトリックス層組成物の80％から90％の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；

3．マトリックス層組成物の0.1％から2％の量で安定剤；ならびに

4．マトリックス層組成物の5％から15％の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含み、

マトリックス層の面積重量が、120g/m²から170g/m²を範囲とする、
経皮治療システム。

168．アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1．マトリックス層組成物の7％から13％の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2．マトリックス層組成物の75％から85％の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー；

3．マトリックス層組成物の0.1％から2％の量で安定剤；ならびに

4．マトリックス層組成物の5％から15％の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含み、

マトリックス層の面積重量が、120g/m²から170g/m²を範囲とする、
経皮治療システム。

169．アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

1．マトリックス層組成物の13％超から20％の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2．マトリックス層組成物の65％から82％の量で、酢酸ビニル、2-エチルヘ

10

20

30

40

50

キシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー；

3 . マトリックス層組成物の 0 . 0 0 1 % から 2 % の量で安定剤；ならびに

4 . マトリックス層組成物の 5 % から 1 5 % の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含み、

マトリックス層の面積重量が、 120 g/m^2 から 230 g/m^2 を範囲とする、
経皮治療システム。

170 . アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって：

A) バッキング層；

B) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層；

1 . マトリックス層組成物の 7 % から 2 0 % の量で、遊離塩基の形態で含まれるアセナピン；

2 . マトリックス層組成物の 7 5 % から 8 5 % の量で、酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレートおよびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー；

3 . マトリックス層組成物の 0 . 0 0 1 % から 2 % の量で安定剤；ならびに

4 . マトリックス層組成物の 5 % から 1 5 % の量でポリビニルピロリドン；

を含む自己接着性層構造を含み、

マトリックス層の面積重量が、 170 g/m 超から 230 g/m^2 を範囲とする、
経皮治療システム。

【0445】

本発明は、特に以下のさらなる実施形態に関する：

1 . 治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含むアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造が：

a) バッキング層；

b) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層；

i) アセナピン；および

ii) 少なくとも 1 種のアクリルポリマー；

を含み、

経皮治療システムが、 5 cm^2 から 100 cm^2 の放出面積を有する、
経皮治療システム。

2 . アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

少なくとも 4 8 時間の投与にわたって 0.5 mg/日 から 20 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

経皮治療システム。

3 . 少なくとも 7 2 時間もしくは 8 4 時間の投与にわたって 0.5 mg/日 から 20 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、および/または

少なくとも 4 8 時間の投与にわたって 1.0 mg/日 から 15 mg/日 の、もしくは 2.0 mg/日 から 10 mg/日 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、

実施形態 2 による経皮治療システム。

4 . アセナピンを含有する自己接着性層構造を含む、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

$20 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $300 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 、または $300 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 超から $450 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ のアセナピン AUC_{0-48} 、

$30 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $400 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 、または $400 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 超から $600 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ のアセナピン AUC_{0-72} 、

$35 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ から $450 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 、または $450 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ 超から $700 (\text{ng/ml}) \text{ h}$ のアセナピン AUC_{0-84} 、

2 . 0 未満の、アセナピンの C_{48} に対する C_{max} の比、

10

20

30

40

50

3.0未満の、アセナピンの C_{72} に対する C_{max} の比、
 3.5未満の、アセナピンの C_{84} に対する C_{max} の比、および
 0.5から10ng/mlの、アセナピン C_{max} 値
 からなる群から選択される1つまたはそれ以上の薬物動態学的パラメータ（単数または複数）を経皮送達によって提供する、
 経皮治療システム。

5. 治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含み、前記自己接着性層構造が：

- a) バッキング層；
- b) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：
 - i) アセナピン；および
 - ii) ポリマー

10

を含む、

実施形態2から4のいずれか1つによる経皮治療システム。

6. 治療有効量のアセナピンを含有する自己接着性層構造を含むアセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、前記自己接着性層構造が：

- a) バッキング層；
- b) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：
 - i) アセナピン遊離塩基；および
 - ii) ポリマー；

20

を含み、

アセナピン含有マトリックス層が、少なくとも90g/m²である面積重量を有し、
 アセナピン含有マトリックス層が、パルミチン酸イソプロピルを含まない、
 経皮治療システム。

7. 少なくとも0.70mg/cm²、少なくとも0.80mg/cm²、少なくとも0.82mg/cm²もしくは少なくとも0.83mg/cm²のアセナピンを含有する、
 および/または

0.70mg/cm²から4.0mg/cm²、0.80mg/cm²から3.0mg/cm²、0.82mg/cm²から2.0mg/cm²、もしくは0.83mg/cm²から1.7mg/cm²のアセナピンを含有する、および/または

30

アセナピン含有マトリックス層が、90g/m²から230g/m²、110g/m²から210g/m²、もしくは120g/m²から170g/m²を範囲とする面積重量を有する、

実施形態1から6のいずれか1つによる経皮治療システム。

8. アセナピン含有マトリックス層組成物が、アセナピン含有マトリックス層組成物の50%超の量でポリシロキサンおよびポリイソブチレンのいずれも含まない、

実施形態1および5から7のいずれか1つによる経皮治療システム。

9. アセナピン含有マトリックス層が、アセナピン含有マトリックス層組成物の5%の量でミリスチン酸イソプロピルを含まない、アセナピン含有マトリックス層組成物の1~10%の量でミリスチン酸イソプロピルを含まない、もしくはミリスチン酸イソプロピルを

40

含まない、および/または
 アセナピン含有マトリックス層が、アセナピン含有マトリックス層組成物の10~20%の量でエチルセルロースを含まない、もしくはエチルセルロースを含まない、または
 アセナピン含有マトリックス層が、塩化水素を含まない、

実施形態1および5から8のいずれか1つによる経皮治療システム。

10. アセナピン含有マトリックス層組成物におけるアセナピンが、遊離塩基の形態で含まれる、または

アセナピン含有マトリックス層組成物が、アセナピン遊離塩基を組み込むことによって得られる、および/または

アセナピン含有マトリックス層におけるアセナピンの少なくとも90mol%、好ましく

50

は少なくとも95mol%、より好ましくは少なくとも98mol%、最も好ましくは少なくとも99mol%が、遊離塩基の形態で存在する、および/またはアセナピン含有マトリックス層組成物におけるアセナピンの量が、アセナピン含有マトリックス層組成物の2%から20%、3%から15%、もしくは4%から12%の範囲である、

実施形態1および5から9のいずれか1つによる経皮治療システム。

11. アクリルポリマーが、酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー、アクリル酸メチル、2-エチルヘキシルアクリレートおよびt-オクチルアクリルアミドに基づくコポリマー、または2-エチルヘキシル-アクリレートおよび酢酸ビニルに基づくコポリマーから選択される、

10

実施形態1から3のいずれか1つによる経皮治療システム。

12. ポリマーが、アクリルポリマーから、または酢酸ビニル、2-エチルヘキシル-アクリレート、2-ヒドロキシエチル-アクリレートおよびグリシジル-メタクリレートに基づくコポリマー、アクリル酸メチル、2-エチルヘキシルアクリレートおよびt-オクチルアクリルアミドに基づくコポリマー、もしくは2-エチルヘキシル-アクリレートおよび酢酸ビニルに基づくコポリマーから選択される、

実施形態5から10のいずれか1つによる経皮治療システム。

13. ポリマーの量が、アセナピン含有マトリックス層組成物の60%から97%、70%から96%、75%から88%、もしくは91%から96%を範囲とする、またはアセナピン含有マトリックス層組成物における総ポリマー含有量が、アセナピン含有マトリックス層組成物の75%から97%、80%から96%、もしくは85%から95%を範囲とする、

20

実施形態1および5から12のいずれか1つによる経皮治療システム。

14. アセナピン含有マトリックス層組成物が、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、pH調節剤および保存料からなる群から選択されるさらなる賦形剤または添加剤を含む、

実施形態1および5から13のいずれか1つによる経皮治療システム。

15. 粘着付与剤が、ポリビニルピロリドン、トリグリセリド、ジブロピレングリコール、樹脂、樹脂エステル、テルペンおよびその誘導体、エチレン酢酸ビニル接着剤、ジメチルポリシロキサンおよびポリブテン、好ましくはポリビニルピロリドン、より好ましくは可溶性ポリビニルピロリドンから選択される、

30

安定剤が、メタ亜亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸およびそのエステル誘導体、ブチルヒドロキシトルエン、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、例えば酢酸トコフェリルおよびリノール酸トコフェリル、同様にトコフェロールおよびパルミチン酸アスコルビルの組合せから、好ましくはトコフェロールおよびそのエステル誘導体、ならびにアスコルビン酸およびそのエステル誘導体から選択され、より好ましくは、脂肪酸のアスコルビルエステルおよびトコフェロールから選択され、最も好ましくはパルミチン酸アスコルビルもしくは - トコフェロール、もしくはその組合せである、または

浸透増強剤が、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、ジメチルプロピレン尿素、ならびにプロピレングリコールモノエステルおよび脂肪酸のジエステルの混合物から選択される、

40

実施形態14による経皮治療システム。

- 16. 最初の8時間に $0 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $10 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、
- 8時間目から24時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、
- 24時間目から32時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、
- 32時間目から48時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、
- 48時間目から72時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $15 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$

の、皮節化されたヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定される場合のアセナ

50

ピンの皮膚浸透率を提供する、または

48時間の時間期間にわたって 0.05 mg/cm^2 から 1.0 mg/cm^2 、もしくは 0.1 mg/cm^2 から 0.7 mg/cm^2 の、皮節化されたヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定される場合のアセナピンの累積浸透量を提供する、または72時間の時間期間にわたって 0.1 mg/cm^2 から 2.0 mg/cm^2 の、もしくは 0.2 mg/cm^2 から 1.0 mg/cm^2 の、皮節化されたヒト皮膚を用いるFranz拡散細胞において測定される場合のアセナピンの累積浸透量を提供する、

実施形態1から15のいずれか1つによる経皮治療システム。

17. 処置の方法における使用のための、精神病を処置する方法における使用のための、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法における使用のための、統合失調症および/もしくは双極性障害を処置する方法における使用のための、または双極性障害を処置する方法、特に双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードにおける使用のための、

10

実施形態1から16のいずれか1つによる経皮治療システム。

18. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、

患者を処置する方法における使用のための

実施形態17による経皮治療システム。

19. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患うヒト患者である、または

20

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

30

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

患者を処置する方法における使用のための、実施形態18による経皮治療システム。

20. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を患者において低減する方法における使用のための、

実施形態17による経皮治療システム。

21. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患うヒト患者である、または

40

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

50

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を患者において低減する方法における使用のための、実施形態20による経皮治療システム。

22. 処置の方法、精神病を処置する方法、統合失調症、双極性障害、心的外傷後ストレス症候群、大うつ病性障害、認知症関連の精神病、激越および躁病から選択される1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法、統合失調症および/もしくは双極性障害を処置する方法、または双極性障害、特に双極性障害の急性躁病もしくは混合エピソードを処置する方法であって、

患者の皮膚に実施形態1から16のいずれか1つによる経皮治療システムを適用することを含む、

方法。

23. 経皮治療システムが、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、

実施形態22による処置の方法。

24. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患うヒト患者である、

実施形態23による処置の方法。

25. 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである、

実施形態23による処置の方法。

26. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、

実施形態23による処置の方法。

27. 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%または少なくとも約80%低減される、

実施形態26による処置の方法。

28. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を患者において低減する方法であって、実施形態1から16のいずれか1つによる経皮治療システムを投与することを含む、方法。

29. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患うヒト患者である、

実施形態28による方法。

30. 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである、

実施形態28または29による方法。

31. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、

実施形態28から30のいずれか1つによる方法。

32. 少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、

10

20

30

40

50

または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

実施形態31による方法。

33. 舌下アセナピン治療で処置されている患者における少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減する方法であって：

a) 舌下アセナピン治療を中断すること；および

b) 患者の皮膚に実施形態1から16のいずれかによる経皮治療システムを投与すること、ここで、経皮治療システムは、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する

10

を含む、

方法。

34. 経皮治療システムが、舌下アセナピン治療によって元々提供されるアセナピンの量と同等のアセナピンの量を送達する、実施形態33の方法。

35. 少なくとも48時間または2日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

36. 投薬間隔が、少なくとも72時間もしくは3日、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、もしくは最大96時間もしくは4日までである、または

20

投薬間隔が、48時間もしくは2日、もしくは72時間もしくは3日、もしくは84時間もしくは3.5日である、および/または

少なくとも48時間もしくは2日の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも72時間もしくは3日の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも84時間もしくは3.5日の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

30

20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h、300 (ng/ml) h 超から 450 (ng/ml) h、もしくは30 (ng/ml) h から 200 (ng/ml) h の AUC₀₋₄₈ を経皮送達によって提供する、または

30 (ng/ml) h から 400 (ng/ml) h、400 (ng/ml) h 超から 600 (ng/ml) h、もしくは50 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h の AUC₀₋₇₂ を経皮送達によって提供する、または

35 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h、450 (ng/ml) h 超から 700 (ng/ml) h、もしくは60 (ng/ml) h から 350 (ng/ml) h の AUC₀₋₈₄ を経皮送達によって提供する、または

40

2.0 未満、1.5 未満もしくは1.3 未満の、C₄₈ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.0 未満、2.5 未満もしくは2.0 未満の、C₇₂ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.5 未満、3.0 未満、2.5 未満もしくは2.0 未満の、C₈₄ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

0.5 ng/ml から 10 ng/ml、もしくは1 ng/ml から 8 ng/ml の C_{max} 値を経皮送達によって提供する、

実施形態35によるヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

37. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が

50

低減される、

実施形態 35 または 36 によるヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

38 . ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

10

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

実施形態 37 によるヒト患者を処置する方法における使用のためのアセナピン。

39 . 少なくとも48時間もしくは2日の投薬間隔の間、ヒト患者を処置する方法における使用のための、

アセナピンの経皮投与のための経皮治療システム。

20

40 . 少なくとも72時間もしくは3日、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、もしくは最大96時間もしくは4日までの投薬間隔の、または投薬間隔が、48時間もしくは2日、または72時間もしくは3日、もしくは84時間もしくは3.5日である、および/または

少なくとも48時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも72時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

30

少なくとも84時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h、300 (ng/ml) h 超から 450 (ng/ml) h、もしくは30 (ng/ml) h から 200 (ng/ml) h の AUC₀₋₄₈ を経皮送達によって提供する、または

30 (ng/ml) h から 400 (ng/ml) h、400 (ng/ml) h 超から 600 (ng/ml) h、もしくは50 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h の AUC₀₋₇₂ を経皮送達によって提供する、または

35 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h、450 (ng/ml) h 超から 700 (ng/ml) h、もしくは60 (ng/ml) h から 350 (ng/ml) h の AUC₀₋₈₄ を経皮送達によって提供する、または

40

2.0 未満、1.5 未満もしくは1.3 超の、C₄₈ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.0 未満、2.5 未満もしくは2.0 未満の、C₇₂ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.5 未満、3.0 未満、2.5 未満もしくは2.0 未満の、C₈₄ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

0.5 ng/ml から 10 ng/ml、もしくは1 ng/ml から 8 ng/ml の C_{max} 値を経皮送達によって提供する、

50

実施形態 39 によるヒト患者を処置する方法における使用のための経皮治療システム。

41. 経皮治療システムは、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、

患者を処置する方法における使用のための、

実施形態 39 または 40 による経皮治療システム。

42. 患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患うヒト患者である、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、または

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

10

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

20

患者を処置する方法における使用のための、実施形態 41 による経皮治療システム。

43. 少なくとも48時間もしくは2日の投薬間隔の間、アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

44. 少なくとも72時間もしくは3日、最大168時間もしくは7日まで、最大120時間もしくは5日まで、もしくは最大96時間もしくは4日までの投薬間隔の間、または投薬間隔が、48時間もしくは2日、もしくは72時間もしくは3日、もしくは84時間もしくは3.5日である、および/または

少なくとも48時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

30

少なくとも72時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

少なくとも84時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の、1.0mg/日から15mg/日、もしくは2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、または

20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h、300 (ng/ml) h 超から 450 (ng/ml) h、もしくは30 (ng/ml) h から 200 (ng/ml) h の AUC₀₋₄₈ を経皮送達によって提供する、または

30 (ng/ml) h から 400 (ng/ml) h、400 (ng/ml) h 超から 600 (ng/ml) h、もしくは50 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h の AUC₀₋₇₂ を経皮送達によって提供する、または

40

35 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h、450 (ng/ml) h 超から 700 (ng/ml) h、もしくは60 (ng/ml) h から 350 (ng/ml) h の AUC₀₋₈₄ を経皮送達によって提供する、または

2.0 未満、1.5 未満もしくは1.3 未満の、C₄₈ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.0 未満、2.5 未満もしくは2.0 未満の、C₇₂ に対する C_{max} の比を経皮送達によって提供する、または

3.5 未満、3.0 未満、2.5 未満もしくは2.0 未満の、C₈₄ に対する C_{max} の比

50

を経皮送達によって提供する、または

0.5 ng/ml から 10 ng/ml、もしくは 1 ng/ml から 8 ng/ml の C_{max} 値を経皮送達によって提供する、

実施形態 43 によるアセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法。

45. アセナピンの経皮投与が、舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の低減を提供する、

実施形態 43 または 44 によるヒト患者を処置する方法。

46. ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、またはその任意の組合せを患っている、

実施形態 45 によるヒト患者を処置する方法。

47. 少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである、

10

実施形態 45 または 46 によるヒト患者を処置する方法。

48. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 70%、もしくは少なくとも約 80% 低減される、および/または舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、

実施形態 45 から 47 のいずれか 1 つによるヒト患者を処置する方法。

49. 少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約 30%、もしくは少なくとも約 40% 低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、

20

または

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 70%、もしくは少なくとも約 80% 低減される、

実施形態 48 によるヒト患者を処置する方法。

50. ヒト患者を処置する方法における使用のための、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムであって、

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の低減を提供し、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、またはその任意の組合せである、

30

経皮治療システム。

51. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 70%、もしくは少なくとも約 80% 低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約 30%、もしくは少なくとも約 40% 低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、

40

または

少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 70%、もしくは少なくとも約 80% 低減される、

ヒト患者を処置する方法における使用のための、実施形態 50 による経皮治療システム。

52. アセナピンの経皮投与によってヒト患者を処置する方法であって、

舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が低減され、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも 1 つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、

50

もしくはその任意の組合せである、
方法。

53. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

実施形態52によるヒト患者を処置する方法。

54. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用をヒト患者において低減する方法であって、アセナピンの経皮投与を含み、

ヒト患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用は、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

方法。

55. 舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して少なくとも1つのアセナピン関連の副作用の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が疲労であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の発生率が、少なくとも約30%、もしくは少なくとも約40%低減される、および/もしくは舌下アセナピンの同等用量に相対して疲労の強度が低減される、または

少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が眩暈であり、舌下アセナピンの同等用量に相対して眩暈の発生率が、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約70%、もしくは少なくとも約80%低減される、

実施形態54によるヒト患者を処置する方法。

56. 舌下アセナピン治療で処置されている患者における少なくとも1つのアセナピン関連の副作用を低減する方法であって：

a) 舌下アセナピン治療を中断すること；および

b) アセナピンの経皮投与

を含み、

患者が、疲労、傾眠、眩暈、もしくはその任意の組合せを患っている、および/または少なくとも1つのアセナピン関連の副作用が、疲労、傾眠、眩暈、口腔知覚鈍麻、もしくはその任意の組合せである、

方法。

57. 実施形態1および5から16のいずれか1つによる経皮治療システムにおける使用のためのマトリックス層の製造のプロセスであって：

1) 溶媒中で、少なくとも構成成分アセナピンおよびポリマーを組み合わせることで、コーティング組成物を得る工程；

2) コーティング組成物をバック層または剥離ライナーまたは任意の中間体ライナー上にコーティングする工程；ならびに

3) コーティングされたコーティング組成物を乾燥させることで、マトリックス層を形成する工程

を含む、

10

20

30

40

50

マトリックス層の製造のプロセス。

58. マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基 3 重量% から 9 重量% ；

ii) 酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレート、およびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー 80 重量% から 90 重量% ；

iii) トコフェロール 0.1 重量% から 2 重量% ；ならびに

iv) ポリビニルピロリドン 5 重量% から 15 重量%

を含む、実施形態 1、5 ~ 17、および 22 のいずれか 1 つによる経皮治療システム。

59. マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基 約 6 重量% ；

ii) アクリルポリマー 約 83.5 重量% ；

iii) トコフェロール 約 0.5 重量% ；および

iv) ポリビニルピロリドン 約 10 重量%

を含む、実施形態 1、5 ~ 17、22、および 58 のいずれか 1 つによる経皮治療システム。

60. マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基 7 重量% から 13 重量% ；

ii) 酢酸ビニル、2 - エチルヘキシル - アクリレート、2 - ヒドロキシエチル - アクリレート、およびグリシジル - メタクリレートに基づくコポリマー 75 重量% から 85 重量% ；

iii) トコフェロール 0.1 重量% から 2 重量% ；ならびに

iv) ポリビニルピロリドン 5 重量% から 15 重量%

を含む、実施形態 1、5 ~ 17、および 22 のいずれか 1 つによる経皮治療システム。

61. マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基 約 10 重量% ；

ii) アクリルポリマー 77 重量% から 82 重量% ；

iii) トコフェロール 約 0.5 重量% ；および

iv) ポリビニルピロリドン 約 10 重量%

を含む、実施形態 1、5 ~ 17、22、および 60 のいずれか 1 つによる経皮治療システム。

62. それを必要とする患者における統合失調症を処置する方法であって、自己接着性層構造を含む経皮治療システムを患者に投与することを含み、自己接着性層構造が：

a) バッキング層；

b) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：

i) 治療有効量のアセナピン；および

ii) アクリルポリマー

を含む、

方法。

63. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間の投与にわたって 0.5 mg / 日から 20 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 62 による方法。

64. 経皮治療システムが、少なくとも 84 時間の投与にわたって 0.5 mg / 日から 20 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 62 または 63 のいずれかによる方法。

65. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間の投与にわたって 1.0 mg / 日から 15 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 62 ~ 64 のいずれかによる方法。

66. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間の投与にわたって 2.0 mg / 日から 10 mg / 日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 62 ~ 65 のいずれかによる方法。

10

20

30

40

50

67. 経皮治療システムが、
 20 (ng/ml) h から 300 (ng/ml) h、または 300 (ng/ml) h 超から 450 (ng/ml) h のアセナピン AUC₀₋₄₈、
 30 (ng/ml) h から 400 (ng/ml) h、または 400 (ng/ml) h 超から 600 (ng/ml) h のアセナピン AUC₀₋₇₂、
 35 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h、または 450 (ng/ml) h 超から 700 (ng/ml) h のアセナピン AUC₀₋₈₄、
 2.0 未満の、アセナピンの C₄₈ に対する C_{max} の比、
 3.0 未満の、アセナピンの C₇₂ に対する C_{max} の比、
 3.5 未満の、アセナピンの C₈₄ に対する C_{max} の比、および
 0.5 ng/ml から 10 ng/ml のアセナピン C_{max} 値

からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の薬物動態学的パラメータ (単数または複数) を経皮送達によって提供する、実施形態 62 ~ 66 のいずれか 1 つによる方法。

68. アセナピン含有マトリックス層が、少なくとも 90 g/m² である面積重量を有する、実施形態 62 ~ 67 のいずれか 1 つによる方法。

69. 経皮治療システムが、少なくとも 0.70 mg/cm² のアセナピンを含有する、実施形態 62 ~ 68 のいずれか 1 つによる方法。

70. アセナピン含有マトリックス層が、90 g/m² から 230 g/m² を範囲とする面積重量を有する、実施形態 62 ~ 69 のいずれか 1 つによる方法。

71. アセナピン含有マトリックス層組成物におけるアセナピンが、アセナピン遊離塩基である、実施形態 62 ~ 70 のいずれか 1 つによる方法。

72. アセナピン含有マトリックス層におけるアセナピンの少なくとも 90 mol % が、アセナピン遊離塩基である、実施形態 62 ~ 71 のいずれか 1 つによる方法。

73. マトリックス層組成物が、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、pH 調節剤および保存料からなる群から選択されるさらなる賦形剤または添加剤を含み、
 ここで、

粘着付与剤は、ポリビニルピロリドン、トリグリセリド、ジプロピレングリコール、樹脂、樹脂エステル、テルペンおよびその誘導体、エチレン酢酸ビニル接着剤、ジメチルポリシロキサン、ならびにポリブテンから選択され；

安定剤は、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、ならびにアスコルビン酸およびそのエステル誘導体から選択され；

浸透増強剤は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、ジメチルプロピレン尿素、ならびにプロピレングリコールモノエステルおよび脂肪酸のジエステルの混合物から選択される、

実施形態 62 ~ 72 のいずれか 1 つによる方法。

74. 経皮治療システムが、

最初の 8 時間に 0 μg/(cm²h) から 10 μg/(cm²h)、

8 時間目から 24 時間目に 2 μg/(cm²h) から 20 μg/(cm²h)、

24 時間目から 32 時間目に 3 μg/(cm²h) から 20 μg/(cm²h)、

32 時間目から 48 時間目に 3 μg/(cm²h) から 20 μg/(cm²h)、ま

たは

48 時間目から 72 時間目に 2 μg/(cm²h) から 15 μg/(cm²h)

の、皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合のアセナピンの皮膚浸透率を提供する、実施形態 62 ~ 73 のいずれか 1 つによる方法。

75. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間もしくは 2 日の投薬間隔で投与される、実施形態 62 ~ 74 のいずれか 1 つによる方法。

76. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間もしくは 2 日の投与にわたって 0.5 mg/日から 20 mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 62 ~ 7

10

20

30

40

50

5のいずれか1つによる方法。

77. 経皮治療システムが、20 (ng/ml) hから300 (ng/ml) h、または300 (ng/ml) h超から450 (ng/ml) hのAUC₀₋₄₈を経皮送達によって提供する、実施形態62~76のいずれか1つによる方法。

78. 経皮治療システムが、2.0未満の、C₄₈に対するC_{max}の比を経皮送達によって提供する、実施形態62~77のいずれか1つによる方法。

79. マトリックス層組成物が：

- i) アセナピン遊離塩基4重量%から12重量%；
- ii) アクリルポリマー75重量%から88重量%；
- iii) トコフェロール0.01重量%から1.0重量%；および
- iv) ポリビニルピロリドン7重量%から13重量%

10

を含む、実施形態62~78のいずれか1つによる方法。

80. マトリックス層組成物が：

- i) アセナピン遊離塩基約6重量%；
- ii) アクリルポリマー81重量%から85重量%；
- iii) トコフェロール約0.5重量%；および
- iv) ポリビニルピロリドン約10重量%

を含む、実施形態62~79のいずれか1つによる方法。

81. マトリックス層組成物が：

- i) アセナピン約10重量%；
- ii) アクリルポリマー77から82重量%；
- iii) トコフェロール約0.5重量%；および
- iv) ポリビニルピロリドン約10重量%

20

を含む、実施形態62~80のいずれか1つによる方法。

82. それを必要とする患者における双極性障害を処置する方法であって、自己接着性層構造を含む経皮治療システムを患者に投与することを含み、前記自己接着性層構造が：

- a) バッキング層；ならびに
- b) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：
 - i) 治療有効量のアセナピン；および
 - ii) アクリルポリマー

30

を含む、

方法。

83. 双極性障害が、双極性障害の急性躁病エピソードである、実施形態82による方法。

84. 双極性障害が、双極性障害の混合エピソードである、実施形態82による方法。

85. 経皮治療システムが、少なくとも48時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態82~84のいずれかによる方法。

86. 経皮治療システムが、少なくとも84時間の投与にわたって0.5mg/日から20mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態82~85のいずれかによる方法。

40

87. 経皮治療システムが、少なくとも48時間の投与にわたって1.0mg/日から15mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態82~86のいずれかによる方法。

88. 経皮治療システムが、少なくとも48時間の投与にわたって2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態82~87のいずれかによる方法。

89. 経皮治療システムが、

20 (ng/ml) hから300 (ng/ml) h、または300 (ng/ml) h超から450 (ng/ml) hのアセナピンAUC₀₋₄₈、

30 (ng/ml) hから400 (ng/ml) h、または400 (ng/ml) h超か

50

ら 600 (ng/ml) h のアセナピン AUC_{0-72} 、
 350 (ng/ml) h から 450 (ng/ml) h、または 450 (ng/ml) h 超か
 ら 700 (ng/ml) h のアセナピン AUC_{0-84} 、
 2.0 未満の、アセナピンの C_{48} に対する C_{max} の比、
 3.0 未満の、アセナピンの C_{72} に対する C_{max} の比、
 3.5 未満の、アセナピンの C_{84} に対する C_{max} の比、および
 0.5 から 10 ng/ml のアセナピン C_{max} 値

からなる群から選択される 1 つまたはそれ以上の薬物動態学的パラメータ (単数または複
 数) を経皮送達によって提供する、実施形態 82 ~ 88 のいずれか 1 つによる方法。

90. アセナピン含有マトリックス層が、少なくとも 90 g/m^2 である面積重量を有す
 る、実施形態 82 ~ 89 のいずれか 1 つによる方法。 10

91. 経皮治療システムが、少なくとも 0.70 mg/cm^2 のアセナピンを含有する、
 実施形態 82 ~ 90 のいずれか 1 つによる方法。

92. アセナピン含有マトリックス層が、 90 g/m^2 から 230 g/m^2 を範囲とする
 面積重量を有する、実施形態 82 ~ 91 のいずれか 1 つによる方法。

93. アセナピン含有マトリックス層組成物におけるアセナピンが、アセナピン遊離塩基
 である、実施形態 82 ~ 92 のいずれか 1 つによる方法。

94. アセナピン含有マトリックス層におけるアセナピンの少なくとも 90 mol % が、
 アセナピン遊離塩基である、実施形態 82 ~ 93 のいずれか 1 つによる方法。

95. マトリックス層組成物が、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定
 剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、pH 調節剤および保存料からなる群から選
 択されるさらなる賦形剤または添加剤を含み、 20

ここで、

粘着付与剤は、ポリビニルピロリドン、トリグリセリド、ジブロピレングリコール、
 樹脂、樹脂エステル、テルペンおよびその誘導体、エチレン酢酸ビニル接着剤、ジメチル
 ポリシロキサン、ならびにポリブテンから選択され；

安定剤は、トコフェロールおよびそのエステル誘導体、ならびにアスコルビン酸およ
 びそのエステル誘導体から選択され；

浸透増強剤は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピ
 ル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、乳酸ラウリル、ジメチルプ
 ロピレン尿素、ならびにプロピレングリコールモノエステルおよび脂肪酸のジエステルの
 混合物から選択される、 30

実施形態 82 ~ 94 のいずれか 1 つによる方法。

96. 経皮治療システムが、

最初の 8 時間に $0 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ から $10 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ 、

8 時間目から 24 時間目に $2 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ 、

24 時間目から 32 時間目に $3 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ 、

32 時間目から 48 時間目に $3 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ 、ま
 たは

48 時間目から 72 時間目に $2 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ から $15 \mu\text{g}/(\text{cm}^2 \text{h})$ 40

の、皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合のアセナ
 ピンの皮膚浸透率を提供する、実施形態 82 ~ 95 のいずれか 1 つによる方法。

97. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間の投与にわたって 0.5 mg/日 から 20 mg/日
 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 82 ~ 96 のいずれか
 1 つによる方法。

98. 経皮治療システムが、少なくとも 84 時間の投与にわたって 0.5 mg/日 から 20 mg/日
 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 82 ~ 97 のいずれか
 1 つによる方法。

99. 経皮治療システムが、少なくとも 48 時間の投与にわたって 1.0 mg/日 から 15 mg/日
 の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態 82 ~ 98 のいずれか 50

1つによる方法。

100．経皮治療システムが、少なくとも48時間の投与にわたって2.0mg/日から10mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態82～99のいずれか1つによる方法。

101．マトリックス層組成物が：

- i) アセナピン遊離塩基4重量%から12重量%；
- ii) アクリルポリマー75重量%から88重量%；
- iii) トコフェロール0.01重量%から1.0重量%；および
- iv) ポリビニルピロリドン7重量%から13重量%

を含む、実施形態82～100のいずれか1つによる方法。

10

102．マトリックス層組成物が：

- i) アセナピン遊離塩基約6重量%；
- ii) アクリルポリマー81重量%から85重量%；
- iii) トコフェロール約0.5重量%；および
- iv) ポリビニルピロリドン約10重量%

を含む、実施形態82～101のいずれか1つによる方法。

103．マトリックス層組成物が：

- i) アセナピン遊離塩基約10重量%；
- ii) アクリルポリマー77重量%から82重量%；
- iii) トコフェロール約0.5重量%；および
- iv) ポリビニルピロリドン約10重量%

を含む、実施形態82～102のいずれか1つによる方法。

20

104．それを必要とする対象における統合失調症または双極性障害を処置する方法であって、対象に治療有効量のアセナピンを経皮投与することを含み、アセナピンが、アセナピンの経皮投与のための経皮治療システムに含有され、経皮治療システムが、約84時間の間、対象の少なくとも1つの身体表面と接触している、方法。

105．経皮治療システムが、

20 (ng/ml) hから300 (ng/ml) h、または300 (ng/ml) h超から450 (ng/ml) hのアセナピンAUC₀₋₄₈、

30 (ng/ml) hから400 (ng/ml) h、または400 (ng/ml) h超から600 (ng/ml) hのアセナピンAUC₀₋₇₂、

35 (ng/ml) hから450 (ng/ml) h、または450 (ng/ml) h超から700 (ng/ml) hのアセナピンAUC₀₋₈₄、

2.0未満の、アセナピンのC₄₈に対するC_{max}の比、

3.0未満の、アセナピンのC₇₂に対するC_{max}の比、

3.5未満の、アセナピンのC₈₄に対するC_{max}の比、および

0.5から10 ng/mlのアセナピンC_{max}値

からなる群から選択される1つまたはそれ以上の薬物動態学的パラメータ（単数または複数）を経皮送達によって提供する、実施形態104による方法。

30

106．経皮治療システムが、0.5mg/日から20mg/日の平均放出速度を経皮送達によって提供する、実施形態104または105のいずれかによる方法。

40

107．経皮治療システムが、自己接着性層構造を含み、前記自己接着性層構造が：

- a) パッキング層；ならびに
- b) 以下を含むマトリックス層組成物からなるアセナピン含有マトリックス層：
 - i) 治療有効量のアセナピン；および
 - ii) アクリルポリマー

を含む、実施形態104～106のいずれかによる方法。

108．アセナピン含有マトリックス層におけるアセナピンが、アセナピン遊離塩基である、実施形態107の方法。

109．アセナピン含有マトリックス層におけるアセナピンの少なくとも90mol%が

50

、アセナピン遊離塩基である、実施形態 107 または 108 による方法。

110 . マトリックス層組成物が、架橋剤、可溶化剤、充填剤、粘着付与剤、可塑剤、安定剤、軟化剤、スキンケア用物質、浸透増強剤、pH 調節剤および保存料からなる群から選択されるさらなる賦形剤または添加剤を含む、実施形態 107 ~ 109 のいずれか 1 つによる方法。

111 . 経皮治療システムが、

最初の 8 時間に $0 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $10 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

8 時間目から 24 時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

24 時間目から 32 時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、

32 時間目から 48 時間目に $3 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $20 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ 、ま

たは

48 時間目から 72 時間目に $2 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$ から $15 \mu\text{g} / (\text{cm}^2 \text{h})$

の、皮節化されたヒト皮膚を用いる Franz 拡散細胞において測定される場合のアセナピンの皮膚浸透率を提供する、実施形態 107 ~ 110 のいずれか 1 つによる方法。

112 . マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基 4 重量% から 12 重量% ；

ii) アクリルポリマー 75 重量% から 88 重量% ；

iii) トコフェロール 0.01 重量% から 1.0 重量% ；および

iv) ポリビニルピロリドン 7 重量% から 13 重量%

を含む、実施形態 107 ~ 111 のいずれか 1 つによる方法。

113 . マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基約 6 重量% ；

ii) アクリルポリマー 81 重量% から 85 重量% ；

iii) トコフェロール約 0.5 重量% ；および

iv) ポリビニルピロリドン約 10 重量%

を含む、実施形態 107 ~ 112 のいずれか 1 つによる方法。

114 . マトリックス層組成物が：

i) アセナピン遊離塩基約 10 重量% ；

ii) アクリルポリマー 77 重量% から 82 重量% ；

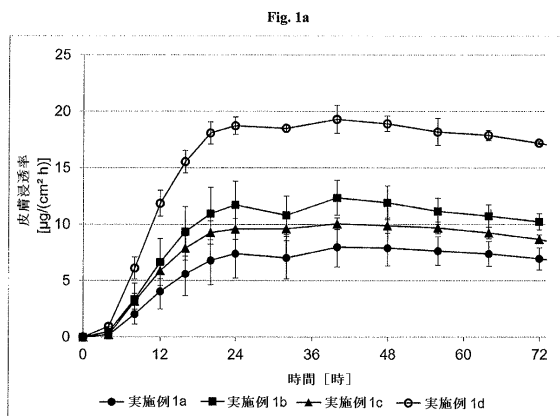
iii) トコフェロール約 0.5 重量% ；および

iv) ポリビニルピロリドン約 10 重量%

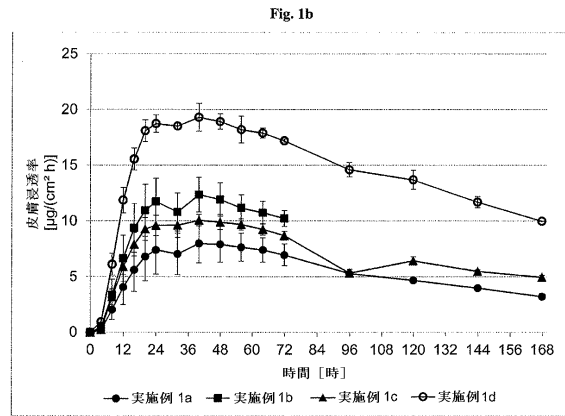
を含む、実施形態 107 ~ 113 のいずれか 1 つによる方法。

【図面】

【図 1 a】



【図 1 b】



10

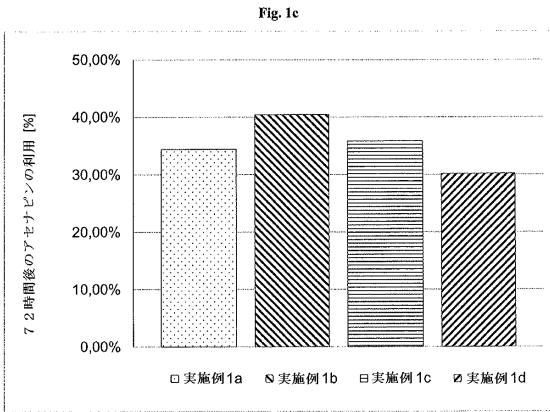
20

30

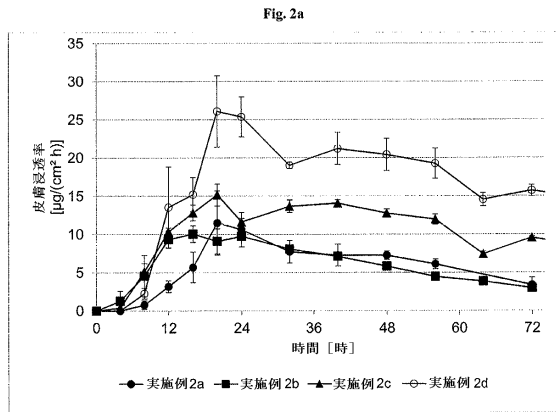
40

50

【 図 1 c 】

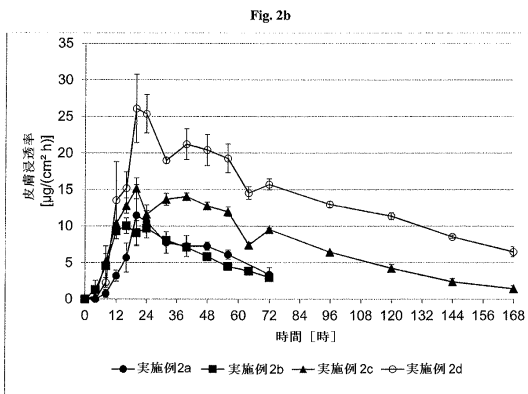


【 図 2 a 】

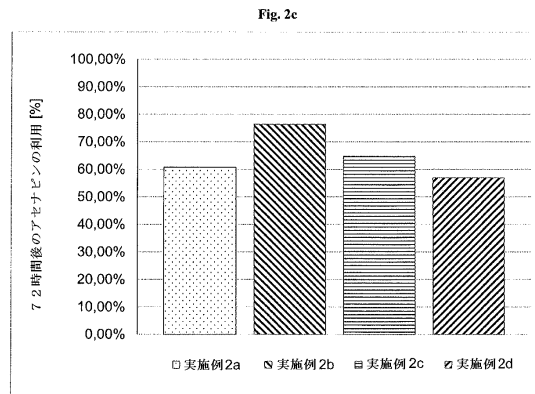


10

【 図 2 b 】



【 図 2 c 】



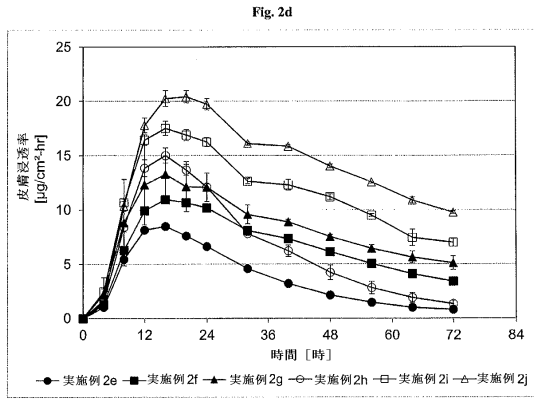
20

30

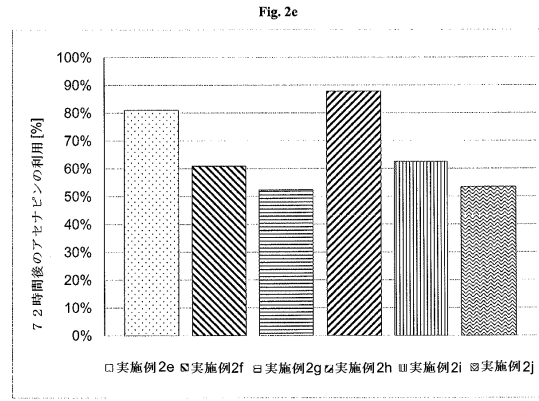
40

50

【 2 d 】

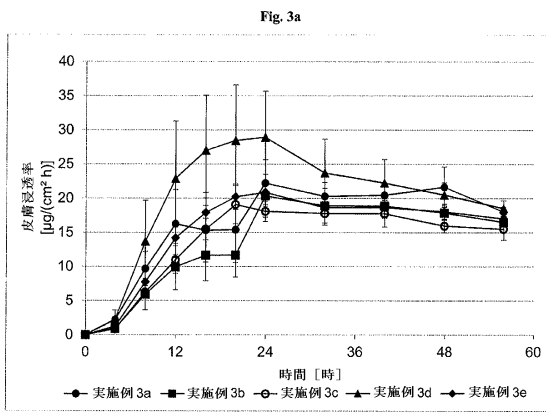


【 2 e 】

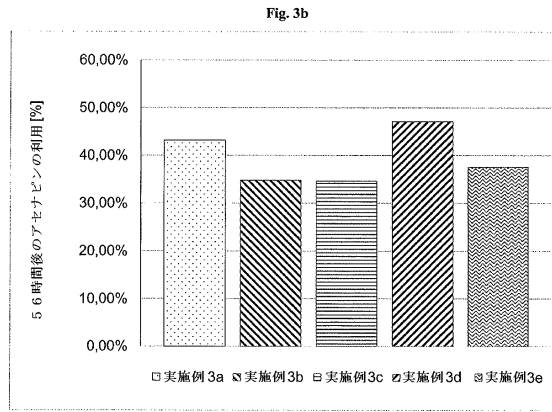


10

【 3 a 】



【 3 b 】



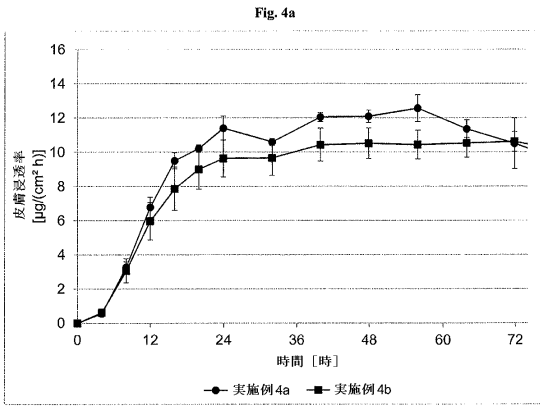
20

30

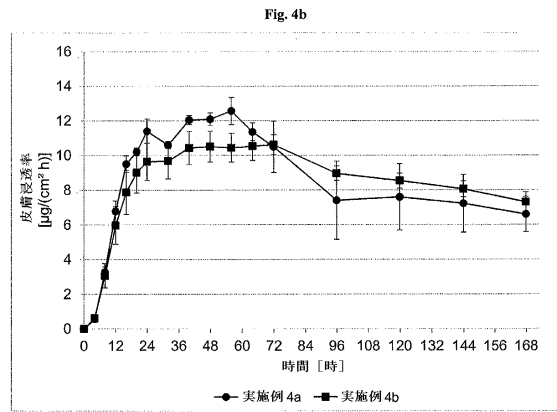
40

50

【 4 a 】

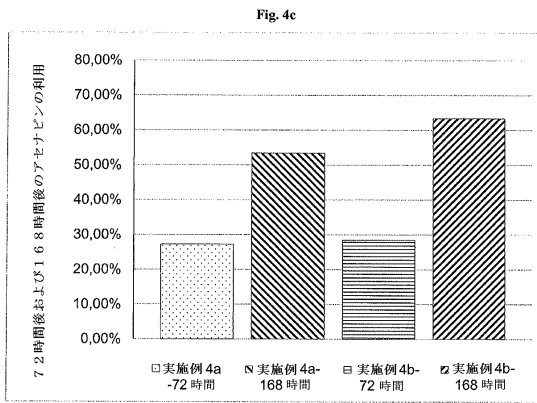


【 4 b 】

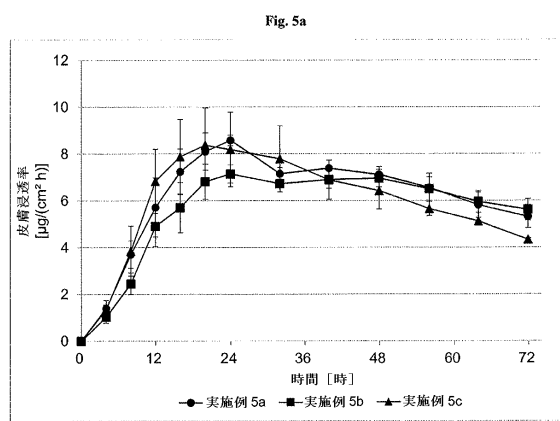


10

【 4 c 】



【 5 a 】



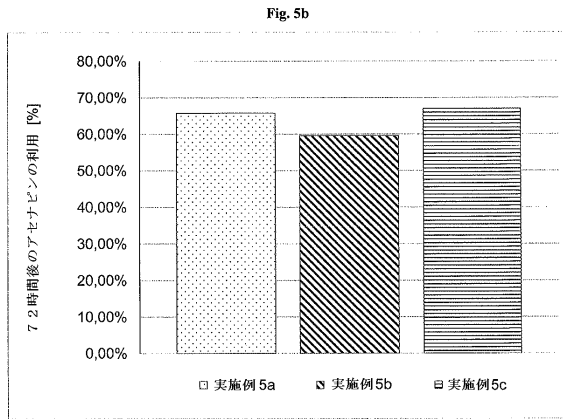
20

30

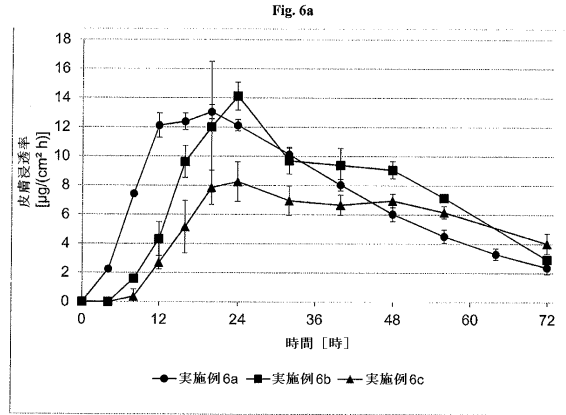
40

50

【 5 b 】

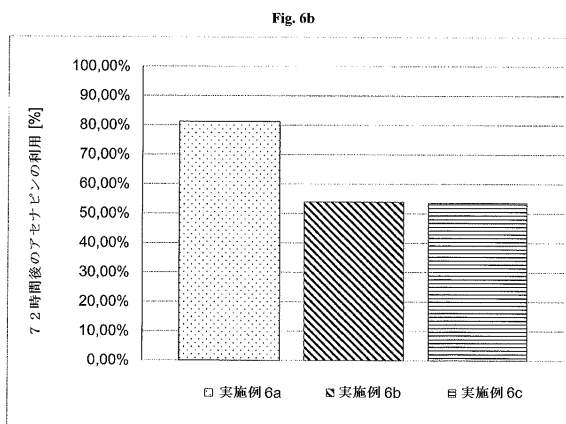


【 6 a 】

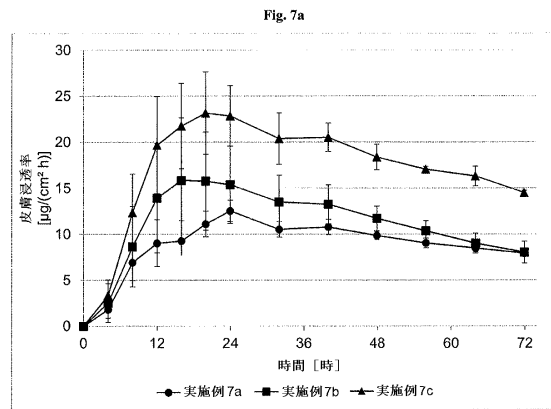


10

【 6 b 】



【 7 a 】



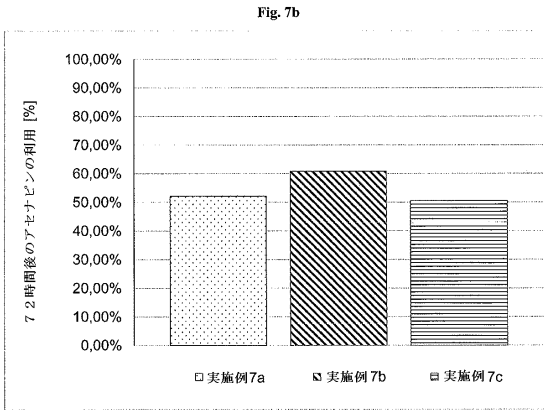
20

30

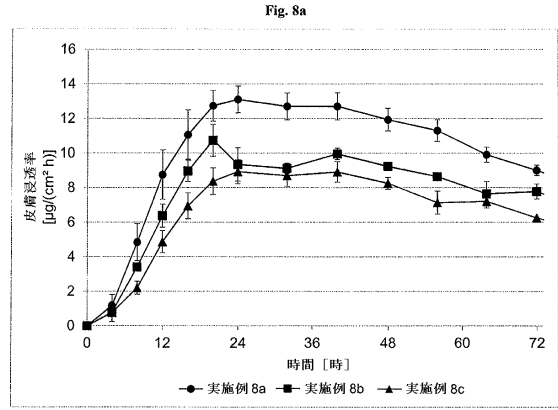
40

50

【 7 b 】

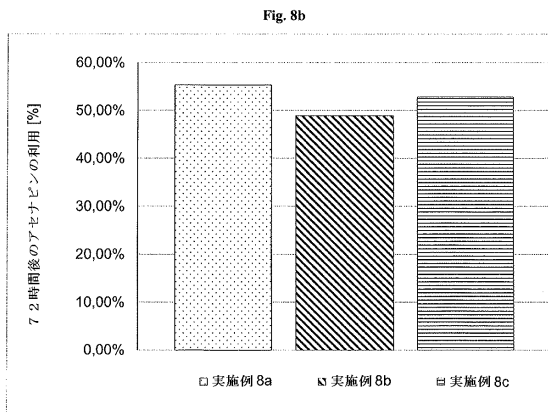


【 8 a 】

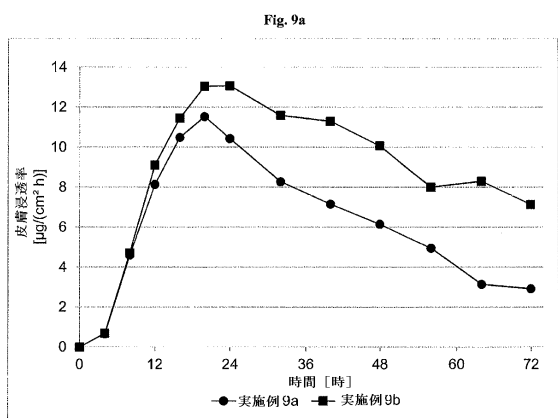


10

【 8 b 】



【 9 a 】



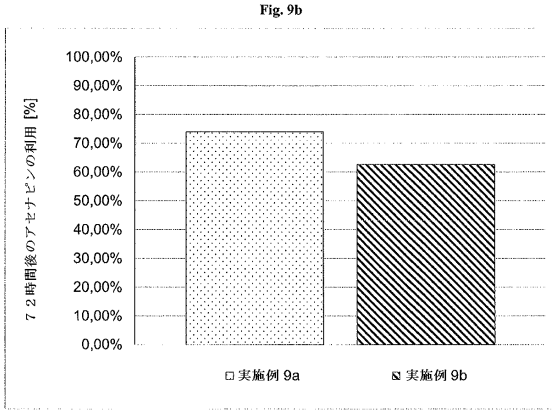
20

30

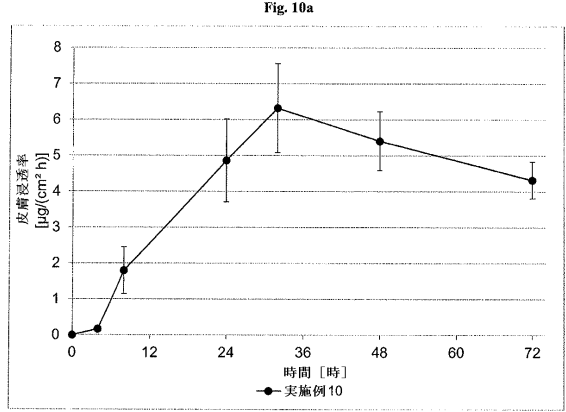
40

50

【 9 b 】

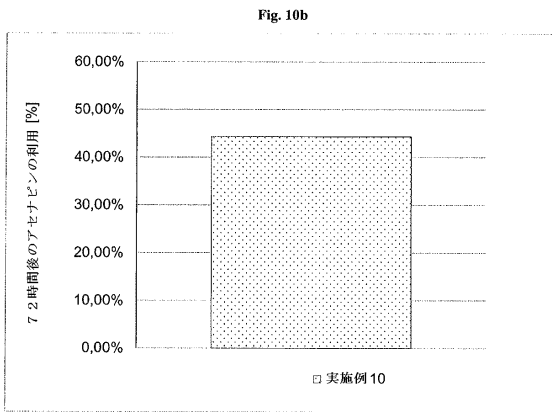


【 10 a 】

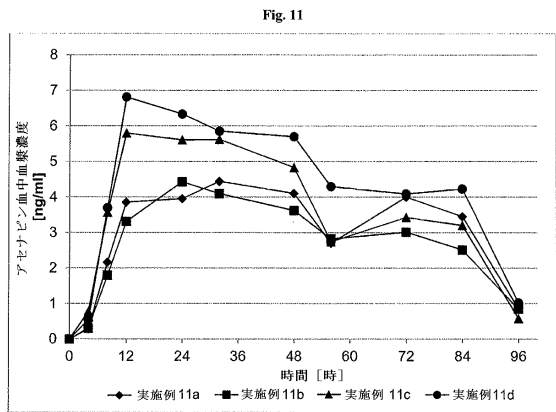


10

【 10 b 】



【 11 】



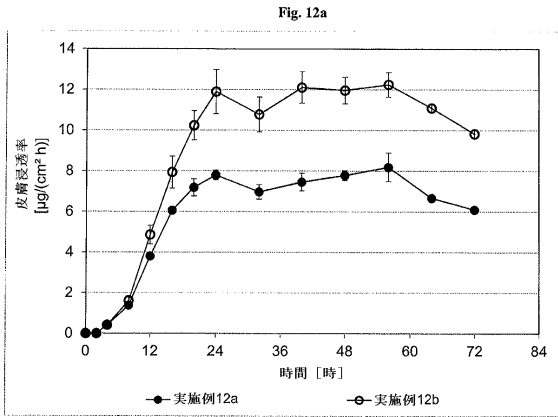
20

30

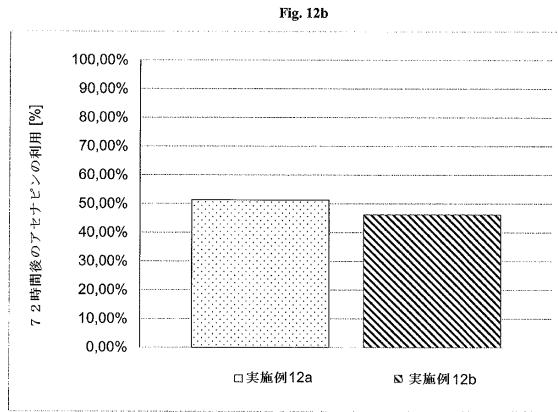
40

50

【 1 2 a 】

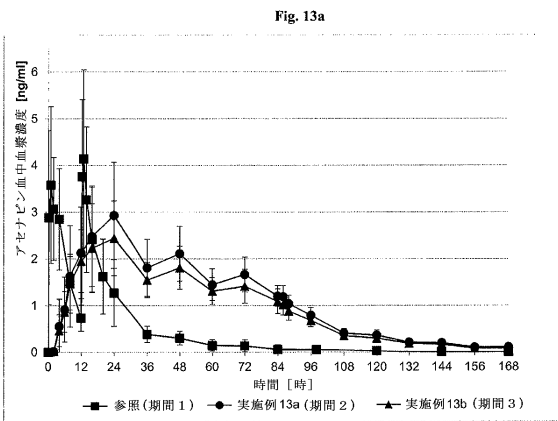


【 1 2 b 】

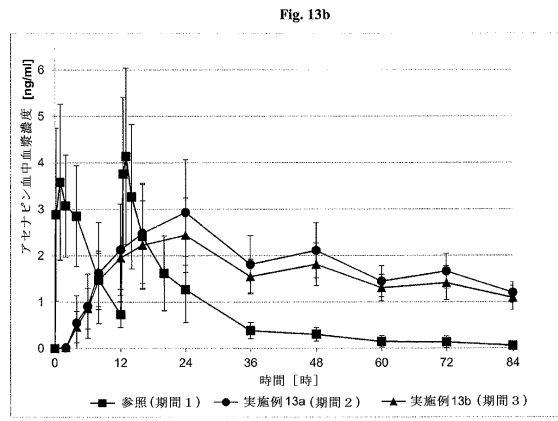


10

【 1 3 a 】



【 1 3 b 】



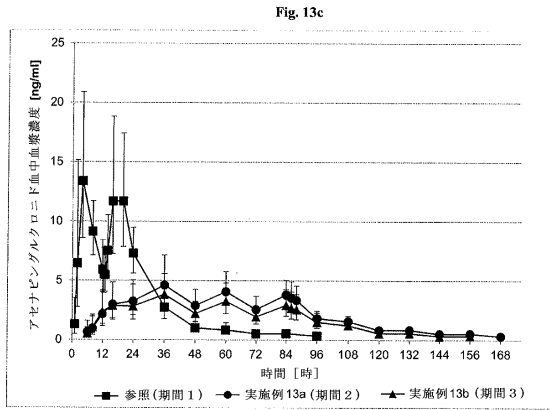
20

30

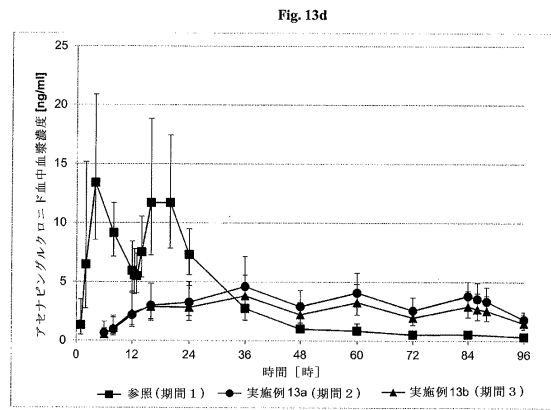
40

50

【 13 c 】

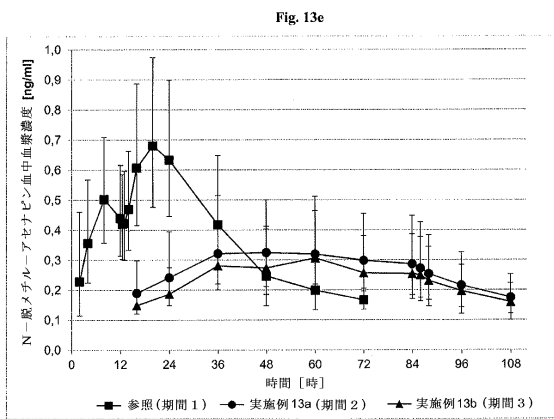


【 13 d 】



10

【 13 e 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

前置審査

(72)発明者 レネ・アイフラー
ドイツ連邦共和国 5 6 0 7 2 コブレンツ・トレヴェラーシュトラッセ 8

(72)発明者 オールガ・ブルクアイン
ドイツ連邦共和国 5 6 3 0 7 デュルホルツ・ミューレンシュトラッセ 5

審査官 新留 素子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 7 6 7 4 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 3 / 0 2 7 0 5 2 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 6 / 1 4 0 0 8 7 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 8 3 2 2 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 7 / 0 1 8 3 2 1 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)