

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-520480

(P2007-520480A)

(43) 公表日 平成19年7月26日(2007.7.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4422 (2006.01)	A 6 1 K 31/4422	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 1 6 7
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-549643 (P2006-549643)	(71) 出願人	503174981
(86) (22) 出願日	平成17年1月14日 (2005. 1. 14)		ラヴィファーム・ラボラトリーズ・インク
(85) 翻訳文提出日	平成18年8月29日 (2006. 8. 29)		アメリカ合衆国・ニュージャージー・08
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/001302		520・イースト・ウィンザー・プリンス
(87) 国際公開番号	W02005/067897		トン・ハイスタウン・ロード・69
(87) 国際公開日	平成17年7月28日 (2005. 7. 28)	(74) 代理人	100064908
(31) 優先権主張番号	60/536, 344		弁理士 志賀 正武
(32) 優先日	平成16年1月14日 (2004. 1. 14)	(74) 代理人	100089037
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100108453
			弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも一つの脂肪酸を含むジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニスト用の経皮的デリバリー器具

(57) 【要約】

高血圧の治療のための、皮膚を通じたジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストのデリバリー用の経皮的デリバリー器具が提供される。前記器具は、裏張り層と接着性マトリックス貯蔵庫とを含んで良い。前記接着性マトリックス貯蔵庫は、裏張り層の一面に固着されており、少なくとも一つの脂肪酸浸透促進剤と、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストを含んで良い。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

裏張り層；及び

ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストと脂肪酸浸透促進剤とを含む、裏張り層の一面に固着された接着性マトリックス貯蔵庫を含む、経皮的デリバリー器具。

【請求項 2】

前記脂肪酸浸透促進剤が、24時間に亘り5%まで凝集物の経皮的デリバリーを増大するのに有効である、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 3】

前記脂肪酸浸透促進剤が、24時間に亘り少なくとも20%まで凝集物の経皮的デリバリーを増大するのに有効である、請求項 2 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 4】

前記接着性マトリックス貯蔵庫が、溶媒を実質的に含まない、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 5】

前記接着性マトリックス貯蔵庫が、二つ以上の別個の脂肪酸浸透促進剤を含む、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 6】

前記二つの別個の脂肪酸浸透促進剤が、不飽和の度合いが異なる、請求項 5 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 7】

前記ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストが、前記接着性マトリックス貯蔵庫の20重量%以上を含む、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 8】

前記ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストが、前記接着性マトリックス貯蔵庫の20重量%より多くを含む、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 9】

前記ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストが、前記接着性マトリックス貯蔵庫の25重量%以上を含む、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 10】

アクリレートポリマーが、前記接着性マトリックス貯蔵庫中のポリマーの50重量%以上を含む、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 11】

前記製剤が更に安定化剤を含み、前記安定化剤がジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストの分解を防止する、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 12】

前記安定化剤が BHT である、請求項 11 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 13】

前記裏張り層が不透明である、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 14】

前記ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストがフェロジピンである、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【請求項 15】

前記ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストがイスラジピンである、請求項 1 に記載の経皮的デリバリー器具。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一週間までの継続時間の高血圧の治療のための十分な時間で、皮膚を介して

10

20

30

40

50

ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストをデリバリーするための製剤に関する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0002】

一つの実施態様では、本発明は、裏張り層と接着性マトリックス貯蔵庫とを含む経皮的デリバリー器具に関する。裏張り層は不透明であっても良い。接着性マトリックス貯蔵庫は、裏張り層の一面に固着されており、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストと、少なくとも一つの脂肪酸浸透促進剤とを含む。ある実施態様では、接着性マトリックス貯蔵庫は、本質的に溶媒を含まない。本発明は、感光性薬剤について適している。

10

【0003】

脂肪酸浸透促進剤は、24時間に亘り5%まで増大した凝集物の経皮的デリバリーを生ずる。ある好ましい実施態様では、浸透促進剤は、24時間に亘り少なくとも20%まで凝集物の経皮的デリバリーを増大する。ある実施態様では、接着性マトリックス貯蔵庫は、二つ以上の別個の脂肪酸浸透促進剤を含んで良い。二つの別個の脂肪酸浸透促進剤は、分子の不飽和の度合いまたは鎖の長さが異なって良い。

【0004】

ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストは、接着性マトリックス貯蔵庫の少なくとも20重量%、または少なくとも50重量%以上を含んでも良い。

【0005】

本発明の別の特徴点では、前記製剤は安定化剤を含んでも良く、それはジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストの分解を防止する。適切な安定化剤は、BHTまたはBHAのような抗酸化剤を含むがこれらに制限されない。

20

【0006】

用語解説

以下の定義は、ここで頻繁に使用される特定の用語の理解を容易にするために提供される。

【0007】

用語「投与期間」は、デリバリー器具が被験者に活性剤または活性剤の組合せを放出する時間的な期間を意味する。

30

【0008】

ここで互換的に使用される用語「薬剤」及び「薬剤組成物」は、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストを指す。

【0009】

用語「薬剤貯蔵庫」は、経皮的デリバリー用の薬剤を保持して放出される、薬剤とマトリックス材料を組み合わせることによって生産される組成物を意味する。薬剤貯蔵庫は、薬剤貯蔵庫組成物、固体薬剤貯蔵庫層、固体薬剤貯蔵庫接着層、または液体薬剤貯蔵庫層であることができる。ある実施態様では、薬剤貯蔵庫は、マルチラミネートの経皮的薬剤デリバリー医療器具における固体薬剤貯蔵庫層であることができる。接着剤と組み合わせされると、薬剤貯蔵庫は、固体薬剤貯蔵庫接着層であることもでき、それは例えばモノリスの経皮的薬剤デリバリー医療器具において使用できる。薬剤貯蔵庫は、他に記載がなければ、浸透促進剤、可塑剤、及びいずれかの他の適切な添加剤を含むこともできる。

40

【0010】

用語「薬剤の移動に有効な関係」は、薬剤の経皮的投与に適応された器具が、薬剤の経皮的侵入を可能にするために被験者の皮膚と十分に接触を維持することを意味する。

【0011】

用語「有効量」及び「治療上の有効量」は、所望の局所的または全身的な治療効果を提供するための化合物の非毒性だが十分な量を意味する。

【0012】

用語「流動」は、32 でヒトの死体の皮膚の領域を通じた単位領域辺りの薬剤のデリバ

50

リーの速度を意味する。

【0013】

用語「モノリス」は、薬剤貯蔵庫層が、経皮的投与のための薬剤と、皮膚との接触を可能にする経皮的薬剤投与において医療器具を維持する接着剤組成物とを含む経皮的医療器具を意味する。ある実施態様では、モノリスは、薬剤組成物、接着剤組成物、及びマトリックス組成物を含む薬剤貯蔵庫接着層である。

【0014】

用語「マルチラミネート」は、薬剤貯蔵庫層を含む少なくとも二つの層を含む経皮的医療器具を指す。ある実施態様では、マルチラミネートの経皮的医療器具は、固体薬剤貯蔵庫層、速度制御膜層、裏張り層、及び接着層を含むことができる。

10

【0015】

用語「固体薬剤貯蔵庫」は、薬剤貯蔵庫組成物を生産するのに使用されるいずれかの溶媒を1% w/w未満、好ましくは1000ppm未満含む薬剤貯蔵庫を意味する。例えばある実施態様では、ヘプタンとイソプロピルアルコールを使用して生産された固体薬剤貯蔵庫は、固体薬剤貯蔵庫中に1000ppm未満のヘプタンと1000ppm未満のアルコールとを含む。

【0016】

用語「浸透促進剤」は、組織を通じた所定の活性剤または活性剤の組み合わせの吸収を容易にする天然または合成の分子を意味する。

【0017】

用語「感圧性接着剤」は、圧力の適用で基体に接着し、永久的に粘着性を維持する粘弾性物質を指す。

20

【0018】

用語「被験者」は、動物、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトを意味する。

【0019】

用語「持続放出」は、一定に期間に亘る活性剤または活性剤の組み合わせの連続的な放出を意味する。

【0020】

「厚み」は、他に記載がなければ、ミル（1ミルは1インチの千分の一）単位で測定され、本発明の経皮的デリバリー医療器具を二つの顕微鏡スライドの間に配置した際の空間を測定することによって決定できる。

30

【0021】

「経皮的」または「皮膚を通じての」デリバリーは、薬剤の局所的適用による薬剤の投与のための入り口として、皮膚及び/または他の身体表面の内部またはそれを通じた通過による薬剤のデリバリーを意味する。

【0022】

用語「溶媒含量」は、カールフィッシャー法（水について）または適切な分析法（ガスクロマトグラフィー等）で測定され、本発明のデリバリー器具の百万当たりの部または重量パーセントとして表される、単位投与量辺りの残余の工程溶媒（例えば水、ヘプタン、イソプロピルアルコール）のパーセントである。

【0023】

「凝集物の経皮的デリバリー」の増大は、死体の皮膚で測定され、凝集物の量は直接測定されるか、一連の流動測定曲線の下部の領域を集積することによって測定される。

40

【0024】

本発明に関する「ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニスト」は、ジヒドロピリジン環の2位と6位がメチルで置換され、3位と5位がプロピル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、またはメトキシメトキシカルボニル（CH₃OCH₂CO-）で置換され、4位がニトロまたはクロロから選択される1から2の電子吸引基で置換されているシクロペンチルまたはシクロヘキシルで置換されているものである。用語「ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニスト」は、製薬学的に許容可能なその塩、並びに薬剤の塩基形態を包含する。ある実施態様では、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアン

50

タゴニストは、フェロジピンまたはイスラジピンである。重量パーセンテージはここで、非塩形態に標準化された化合物を指す。

【0025】

「脂肪酸浸透促進剤」は、各ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストの凝集物の経皮的デリバリーを増大するのに有効である、C4-C30、好ましくはC1-C24の脂肪酸である。

【0026】

「溶媒」は、ニート形態で25 で液体である化合物である。それは製剤成分を可溶化または懸濁するのに有効である。典型的に好ましい溶媒は、穏やかな加熱により1%未満、好ましくは1000ppm未満に残余の溶媒濃度が容易に減少するため揮発性でもある。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0027】

本発明は、以下の発明の詳細な説明を通じて更に記載され、詳細な説明は本発明の好ましい実施態様を説明し、添付の特許請求の範囲に示された本発明の範囲を制限することを企図しない。以下の詳細な説明は、薬剤としてジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニスト及び鎮痛薬的に有効なその誘導体を利用する本発明の実施態様を参考にして本発明を記載しているが、他の薬剤も本発明の技術で使用するのに適していることが理解されるべきである。

【0028】

本発明の一つの実施態様では、接着性マトリックス材料を含む組成物が提供される。適切な接着性材料は、アクリレート、PIB、シリコン、及び/またはポリイソブチレンを含むがこれらに制限されない。接着性マトリックスはまた、ポリジメチルシロキサンを任意に含んで良い。

20

【0029】

裏張り材料は当該技術分野で周知であり、ポリエチレン、酢酸ビニル樹脂、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、ポリビニルクロリド、ポリウレタン等のプラスチックフィルム、金属ホイル、不織布、布、市販のラミネートを含むことができる。裏張り材料は一般的に、2から1000マイクロメートルの範囲の厚みを有する。好ましい実施態様では、裏張り材料は、薬剤貯蔵層に含まれる薬剤、並びに薬剤貯蔵層の他の含有物に対して実質的に浸透可能でない。裏張りは、アルミニウムの相を含む複層ポリマーフィルムであっても良い。例えば裏張り材料は、ポリエチレンテレフタレート(PET)とポリエチレン-(酢酸ビニル)コポリマーのマルチラミネートを含むことができる。適切な裏張り材料の数多くの例が当該技術分野で認識されている。ある実施態様では、裏張りは不透明である。裏張り材料のある非制限的な特定の例は、(1)一面に被覆されたEVA(例えば12%酢酸ビニル、VA)のシール可能な層を有するPET裏張り材料；(2)低密度PET、ナイロン(登録商標)、EVA、及びエチレンビニルアルコールの層を含むフィルム；(3)低密度ポリエチレン、ナイロン(登録商標)、及びEVAの相を含むフィルム；(4)低密度ポリエチレンとナイロン(登録商標)を含む二層フィルム；(5)ポリエチレンの単一層；または(6)PETの単一層を含む。

30

【0030】

各種の適切な切断可能な放出裏地が当該技術分野で周知であり、約3ミルの公称厚みで生産されたフルオロポリマー(例えばフルオロカーボンジアクリレート)またはシリコン(ポリシロキサンポリマー)被覆ポリエステルフィルムを含む。適切な市販の放出裏地の例は、SCOTCHPAK(登録商標)9742として市販されている3M(Minneapolis, MN)によって製造される5見るのフルオロポリマー被覆ポリエステルフィルムを含む。フルオロポリマーコーティングを有する、ポリエステルまたはポリエチレンテレフタレート(PET)以外の材料で製造されたフィルムを使用することも可能である。例えば前記フィルムは、ポリスチレンまたはポリプロピレンからも製造できる。同じ材料は、シリコンのような各種のコーティングでも使用できる。ポリシロキサンが複数ポリマー状接着システムの一部である好ましい実施態様として、放出裏地はシリコン接着剤と適合可能でなければならない

40

50

。本発明の特定の好ましい実施態様では、適切な市販の裏地は、約3ミルの厚みで生産されたフルオロポリマー被覆ポリエステルフィルムである3M社のSCOTCH PAK(登録商標)1022である。

【0031】

好ましくは本発明の医療器具は、末端の少なくとも一部、好ましくは全部が密封されていない固体薬剤貯蔵庫を含む。用語、薬剤貯蔵庫と裏張り層の「末端」は、液体またはゲルベースの薬剤貯蔵庫を規定するために共に密封されているであろう端部の周囲の領域を指す。液体またはゲル薬剤貯蔵庫を含む医療器具とは異なり、本発明の特定の実施態様の医療器具の固体薬剤貯蔵庫は、末端の周囲を密封する必要がない。液体またはゲルの薬剤貯蔵庫層の末端は、裏張り層と膜の間のシールを通じて貯蔵庫からの薬剤の遺漏を防止するために実質的に流体を封じ込めるはずである。好ましい実施態様では、固体貯蔵庫層を含む本発明の医療器具は、パッチが剥がれても薬剤の遺漏の汚染が存在せず、遺漏に対して保存するための密封が必要ない。薬剤貯蔵庫層の密封の必要を避けることは、一つ以上の更なる工業生産工程を避けることによって生産コストを下げるのが潜在的に可能である。

10

【0032】

ある実施態様では、本発明の医療器具は、更に速度制御膜を含むことができる。速度制御膜は好ましくは、0.5から10ミルの厚み、好ましくは1-5ミルの厚みであり、例えば低密度ポリエチレン(LDPE)、EVAコポリマー(例えば40% w/wまで、好ましくは約5から19% w/wの間のVA)、熱密封可能なポリエステル、エラストマー性ポリエステルブ

20

【0033】

ある実施態様では、速度制御膜は、微小孔または多孔性材料を含むことができる。微小孔材料は、約0.08から0.5ミクロン、好ましくは約0.1から0.4ミクロン、より好ましくは約0.2から0.4ミクロンの直径範囲の孔を有する別個の孔の構造を有する。適切な微小孔膜の例は、ポリエチレンとポリプロピレンのフィルム、ナイロン(登録商標)、及びニトロセルロースフィルムを含む。本発明の他の実施態様は、Hoechst-Celanese, Charlotte, N.C.社から入手可能なCelgard K-256のような微小孔ポリエチレン膜を利用するであろう。そのような材料は、織布及び不織布として入手可能である。これらの材料は、ナイロン(登録商標)、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリオレフィン等から製造できる。

30

【0034】

本発明の経皮的デリバリーシステムの形状は、必要なまたは所望のよういづれの形態またはサイズであっても良い。パッチの好ましいサイズは、5から60cm²である。所定の継続時間で必要な速度で薬剤をデリバリーするために、パッチ中の薬剤の荷重量は、薬剤の飽和を維持するのに十分であるべきである。説明として、単一の投与量単位は、一日当たり約0.5mgの薬剤をデリバリーするために、3.5cm²の範囲で表面領域を有して良い。7日間の継続時間を維持するために、前記パッチは、薬剤でパッチを飽和するのに必要とされる量を超えて、約3.5mgの薬剤(7日間×0.5mg/日)を含むべきである。本発明では、マトリックス中の薬剤の溶解性は、20-30%の間と測定されている。本発明の接着剤/薬剤層についての許容可能なコーティング重量は5-10mg/cm²である。説明の目的のため、3.5cm²のパッチは、5mg/cm²のコーティング重量で飽和のために4.4mgの薬剤を必要とし、システム中で必要とされる約7.9mg(45%)の薬剤を生ずる。別の説明例では、3.5cm²のパッチは、25%の推定溶解度で、10mg/cm²のコーティング重量で飽和のために8.8mgの薬剤を必要とし、システム中で必要とされる12.3mg(35%)の薬剤の全量を有する。同様に、6.6mgの薬剤が、7.5mg/cm²のコーティング重量で飽和のために必要とされ、システム中で必要とされる10.1mg(39%)の薬剤の全量を有する。この目的のために使用されるアクリレート接着性マトリックス中の薬剤の高い溶解度の結果として、比較的高濃度の薬剤が、システム中の薬剤の飽和と、一週間までの継続期間に亘る定常速度の薬剤デリバリーを維持するために必要とされる。

40

【0035】

50

ある実施態様では、経皮的薬剤デリバリーシステムのマトリックス組成物は、皮膚を通じた薬剤のデリバリーを加速するために既知の試薬を任意に含むことができる。これらの試薬は、皮膚浸透促進剤、アクセラント、アジュバント、及び吸収促進剤として称されており、ここで集合的に「浸透促進剤」と称される。このクラスの試薬は、複数のポリマーの内部で薬剤の溶解性と拡散性を改良する機能を有するもの、例えば湿度を維持する角質層の能力を変更する、皮膚を軟化する、皮膚の浸透性を改良する、浸透助剤若しくは毛胞開口剤として作用する、または境界層を含む皮膚の状態を変更することにより、皮膚を介して吸収を改良するものを含む、多様な作用メカニズムを有するものを含む。これらの試薬のあるものは、一つより多い作用メカニズムを有するが、本質的にそれらは薬剤のデリバリーを促進するように機能する。

10

【0036】

浸透促進剤は、24時間に亘り5%まで増大した凝集物の経皮的デリバリーを生ずるべきである。ある実施態様では、浸透促進剤は、24時間に亘り少なくとも20%まで凝集物の経皮的デリバリーを増大する。ある実施態様では、接着性マトリックス貯蔵庫は、二つ以上の別個の脂肪酸浸透促進剤を含んで良い。二つの別個の脂肪酸浸透促進剤は、不飽和の度合いが異なっても良い。

【0037】

本発明での使用に適した浸透促進剤は、皮膚を通じた活性剤の吸収を容易にする天然または合成の分子を含むがそれらに制限されない。ある例の浸透促進剤は、薬剤の可溶性を促進する多価アルコール、例えばジプロピレングリコール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコール；オリーブオイル、スクアラン、及びラノリンのようなオイル；セチルエーテル及びオレイルエーテルのような脂肪エーテル；薬剤の拡散性を促進するイソプロピルミリステートのような脂肪酸エステル；水分を維持するケラチンの能力に影響するウレア及びアラントインのようなウレア誘導體；ケラチンの浸透性に影響する極性溶媒、例えばジメチルデシルホスホキシド、メチルオクチル-スルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトール、ジメチル-アセトニド、ジメチルスルホキシド、デシルメチル-スルホキシド、及びジメチルホルムアミド；ケラチンを軟化するサリチル酸；浸透助剤であるアミノ酸；毛胞開口剤であるベンジルニコチネート；並びに皮膚と投与される薬剤の表面状態を変化するラウリルスルフェート塩のような高分子量脂肪族界面活性剤である。他の試薬は、オレイン酸及びリノレン酸、アスコルビン酸、パンテノール、ブチル化ヒドロキシルエン、トコフェロール、トコフェリルアセタート、トコフェリルリノールエート、プロピルオレエート、イソプロピルパルミテート、及びグリセリルモノオレエートを含む。各促進剤の濃度は、0.5から20%の間であるべきである。

20

30

【0038】

本発明の医療器具は、更に各種の増粘剤、フィラー、及び皮膚組成物での使用が既知である他の添加剤と共に提供されても良い。前記組成物が水を吸収する傾向を有する場合、例えばレシチンが共溶媒として使用されている場合、親水性フィラーが特に有用である。本発明は特に、感光性薬剤に良く適している。本発明の方法は、活性成分の分解を更に最小化するための黄色光の下で容易に実施されて良い。

40

【0039】

本発明のある好ましい器具の特徴が上述されている一方で、本発明は、図面に説明され、以下に提供される特定の選ばれた実施態様に関して更に説明できる。以下に議論される選ばれた実施態様は説明の目的で含まれているものであり、一般的に記載される本発明の範囲を制限することを企図せず、いずれの態様でもそのように解釈されるべきではない。

【0040】

図1におけるデータは、本発明のための敵で網ベースポリマー、薬剤範囲、ポリマー範囲、及び促進剤を示す。本発明に適した各種のベースポリマー（接着剤）が、薬剤とベースポリマーについての適切な濃度の範囲と共に表に示されている。各ベースポリマーについて、適切な促進剤のリストが示されている。アクリレート接着剤は、最も広い範囲の促

50

進剤と適合可能であり、アクリレート接着剤で使用されて良い促進剤のリストが、表内で別個に示されている。架橋剤と共に及びなしで各種の官能基を有するアクリレート接着剤が入手可能である。本発明については、化学的に反応性の官能基または架橋剤なしのアクリレート接着剤が最も適している。これらのアクリレート接着剤の範囲内では、オレイン酸とリノレン酸が、ジヒドロピリジン薬剤での最も有効な促進剤である。いくつかの適切な溶媒も表に掲載されている。

【0041】

図2は、経皮的医療器具からのジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストフェロジピンの浸透プロファイルの一連のグラフを示す。特に図2は、アワリー単位の時間の関数としての、 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 単位の医療器具からのジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストの流動速度を表すグラフを示す。

10

【0042】

図2Aは、浸透促進剤を含まないプロトタイプの製剤から測定されたin vitro流動データを含む。前記製剤は、裏張りに結合した接着性貯蔵庫からなり、接着性貯蔵庫は、アクリレート接着剤、フェロジピン、及び安定化剤からなり、促進剤が添加されていない。この製剤から、一週間に亘り測定されたin vitroの流動は、約3日目で約 $3.5\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ のピークに増大し、継続時間に亘り減少した。図2Aに関する詳細は、実施例1に示されている。

【0043】

図2Bは、接着性貯蔵庫が浸透促進剤として3%リノレン酸と6%オレイン酸を含む点を除いて、図2Aに示されたプロトタイプと同じプロトタイプの製剤から測定されたin vitro流動データを含む。この製剤からは、一週間に亘り測定されたin vitroの流動は、約2.5日目で約 $4.5\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ のピークに増大し、継続時間に亘り減少した。

20

【0044】

図2Cは、接着性貯蔵庫が浸透促進剤として4%リノレン酸と8%オレイン酸を含む点を除いて、図2Aに示されたプロトタイプと同じプロトタイプの製剤から測定されたin vitro流動データを含む。この製剤からは、一週間に亘り測定されたin vitroの流動は、約1日未満で約 $5.5\mu\text{g}/\text{cm}^2\text{-hr}$ のピークに増大し、継続時間に亘り減少した。図2における一連のグラフは、リノレン酸とオレイン酸という浸透促進剤の製剤への添加が、in vitro流動速度を増大し、最大の流動速度に到達するラグタイムを減少することを示す。

30

【0045】

本発明の好ましい実施態様の多くが、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストを含む経皮的デリバリーパッチに関するものであるが、本発明はパッチ器具に制限されるものではない。当業者に予測できるように、各種のジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストを含む経皮的デリバリー器具が、本発明に従って調製できて使用できる。そのような経皮的デリバリー器具は物品の形態に制限はなく、テープ、パッチ、シート、包帯、または当業者に既知のいずれかの他の形態のような物品を含み、それらに制限されない。一般的に前記器具は、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニスト、または他の薬剤の事前に選択された量を皮膚を通じてデリバリーするのに適したサイズのパッチの形態であろう。

40

【0046】

本発明の各種の医療器具における固体薬剤貯蔵庫層または薬剤貯蔵庫接着層のための組成物の上述の記載を与えられた当業者は、各種の既知の加工法を使用して当該器具を生産できるであろう。好ましくは、本発明の固体薬剤貯蔵庫層及び薬剤貯蔵庫接着層を調製するための組成物は、以下に記載される工程を使用して生産される。

【0047】

好ましい実施態様では本発明は、哺乳動物の皮膚、好ましくはヒトの皮膚の領域との接着を可能にする、皮膚を介した薬剤流動にジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストを含む医療器具を配置することにより、疾患を治療する方法を提供する。本発明に係るジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストを含む器具は、例えば慢性及び

50

急性の高血圧といった、ジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストで治療が不可能ないずれかの疾患を治療するために使用されて良い。前記器具は皮膚上に配置でき、企図される治療効果を達成または維持するのに十分な投与期間持続可能である。十分な投与期間を構成する時間は、本発明の器具の流動速度と治療される疾患を考慮して、当業者により選択できる。好ましい実施態様では、本発明の医療器具は、医学的に適切な投与期間に亘り哺乳動物の皮膚の領域と接触を可能にする薬剤流動を維持する。

【0048】

薬剤の経皮的デリバリーは、従来の薬剤デリバリー手段に関連する過剰投与量及び投与量不足の問題を迂回する手段を与える。薬剤が静脈内または経口で投与される場合、血中の薬剤の初期濃度は迅速に最大値に達し、それは一般的に治療上の有効濃度の薬剤のものよりずっと高い。血中で最大濃度に到達した後、薬剤が分配、代謝、排出、または分解するため、次いで前記濃度はゆっくりと下降する。次第に薬剤の血中濃度は、治療上の有効濃度未満に下降する（即ち「投与量不足」）。この時点で、有効性を達成するために、薬剤を再投与する必要がある。薬剤の血中濃度を最小の治療上の有効濃度と毒性濃度の間に維持することが重要である。これを達成する一つの方法は、より低い薬剤投与量をより頻繁に患者に投与することである。しかしながらこれは、患者のコンプライアンスの問題のため、ほとんどの場合に許容し難い代替案である。薬剤の経皮的デリバリーは、薬剤のデリバリーの速度を患者からの薬剤のクリアランスの速度に従わせるようにデザインでき、かくして血中の薬剤濃度を一定に維持でき、薬剤の無駄と過剰投与の問題を減少できる。

10

20

【0049】

薬剤のデリバリー速度を制御できるという利点に加えて、経皮的薬剤デリバリーは、快適で簡便な非侵襲性の薬剤投与方法を提供する。経口薬剤デリバリーに関する胃腸の刺激と他の副作用は減少または除去されて良く、針のような非侵襲性の方法に関する患者の不安の軽減もまた除去される。

【実施例】

【0050】

以下の実施例は、本発明を更に説明するが、もちろん如何なる態様でも本発明の範囲を制限するとは解釈されるべきではない。

【0051】

この明細書で引用される、特許及び特許出願を含むがそれらに制限されない印刷物及び参考文献は、書くこの印刷物または参考文献が、十分に示されているようにここに参考として特定の且つ個々の取り込まれることが示されているように、引用される全範囲において完全に参考としてここに取り込まれる。本願が優先権を主張しているいずれの特許出願も、印刷物及び参考文献について上述したのと同じ態様で、ここに参考として取り込まれる。

30

【0052】

本発明は好ましい実施態様について強調して記載されているが、好ましい器具及び方法における変形例が使用されて良いこと、本発明は特にここに記載されているもの以外でも実施されて良いことは当業者に明らかであろう。従って本発明は、添付の特許請求の範囲に規定される本発明の精神及び範囲内に包含される全ての変形例を含む。

40

【0053】

実施例 1

表 1 に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、30.0% w/w のフェロジピン、69.5% w/w のアクリレート接着剤 (Gelva Multipolymer Solution 3071、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし)、及び 0.5% w/w の BHT の乾燥組成を有する製剤を生産した。フェロジピンは 35 で 30 分間ソニケートすることにより、酢酸エチルに分散した。アクリレート接着剤溶液を添加し、混合物を 35 で 30 分間ソニケートした。BHT を添加し、混合物を約 24 時間ローラーミルで回転させ、均一な分散物を得た。このコーティング溶液を、非常に低速でコーターを使用し、適切なゲージを使用

50

して、放出裏地 (Medirelease 2249、シリコーン処理ポリエステルフィルム) にキャストし、約2ミルの乾燥厚みを得た。キャストフィルムを90°の乾燥オーブンで20分間乾燥し、溶媒を除去した。裏張りフィルム (Scotchpak 1109、アルミニウム層を有する複層ポリマーフィルム) を、放出裏地の上の乾いたキャスト接着剤の露出表面にラミネートした。

【0054】

【表1】

表1：実施例1の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	15.5	30.0
マルチポリマー溶液 3071	75.1	69.5
BHT	0.27	0.5
酢酸エチル	9.1	0.0

10

【0055】

浸透試験：ヒトの死体の皮膚を通じたフェロジピンの流動を、In-Line Auto Sampling Equipmentを使用して測定した。受容溶液として 32 ± 0.5 に維持した40%エタノール水溶液を使用して、実験を7日間稼働させた。0.62-cm²の領域の円形のパッチをラミネートから切断した；放出裏地を取り出し、皮膚を含む乾いた薬剤接着層と皮膚（角質層側）の断面に製剤を載せた。薬剤接着層と受容溶液の間に存在する皮膚層を有する細胞に、パッチと共に皮膚の断片を配置した。規則的な時間間隔で、皮膚の下部の細胞を通じて流動する受容溶液を回収し、HPLCによりフェロジピン含量について分析した。実施例1の浸透の結果が表2Aに示されており、アワリー単位の時間に対する $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 単位の流動を表している。

20

【0056】

実施例2

表2に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、30.0%w/wのフェロジピン、60.5%w/wのアクリレート接着剤 (Gelva Multipolymer Solution 3071、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし)、3.0%のリノレン酸 (Crossential L98、浸透促進剤)、6.0%のオレイン酸 (Super Refined Oleic Acid、浸透助剤)、及び0.5%w/wのBHTの乾燥組成を有する製剤を生産した。フェロジピンは35°で30分間ソニケートすることにより、酢酸エチルに分散した。アクリレート接着剤溶液を添加し、混合物を35°で30分間ソニケートした。リノレン酸、オレイン酸、及びBHTを添加し、混合物を約24時間ローラーミルで回転させ、均一な分散物を得た。このコーティング溶液を、非常に低速でコーターを使用し、適切なゲージを使用して、放出裏地 (Medirelease 2249、シリコーン処理ポリエステルフィルム) にキャストし、約2ミルの乾燥厚みを得た。キャストフィルムを90°の乾燥オーブンで20分間乾燥し、溶媒を除去した。裏張りフィルム (Scotchpak 1109、アルミニウム層を有する複層ポリマーフィルム) を、放出裏地の上の乾いたキャスト接着剤の露出表面にラミネートした。

30

【0057】

【表2】

表2：実施例2の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	16.5	30.0
マルチポリマー溶液 3071	69.2	60.5
リノレン酸	1.6	3.0
オレイン酸	3.3	6.0
BHT	0.27	0.5
酢酸エチル	9.1	0.0

40

【0058】

50

浸透試験：浸透実験の方法は、実施例 1 に記載されたものであった。実施例 2 の浸透の結果が表 2 B に示されており、アワリー単位の時間に対する $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 単位の流動を表している。

【 0 0 5 9 】

実施例 3

表 3 に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、30.0% w/w のフェロジピン、57.5% w/w のアクリレート接着剤 (Gelva Multipolymer Solution 3071、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし)、4.0% のリノレン酸 (Crossential L98、浸透促進剤)、8.0% のオレイン酸 (Super Refined Oleic Acid、浸透助剤)、及び 0.5% w/w の BHT の乾燥組成を有する製剤を生産した。製造方法は、実施例 2 に記載のものと同じであった。

10

【 0 0 6 0 】

【表 3】

表 3：実施例 3 の製剤

成分	湿潤基準(% w / w)	乾燥基準(% w / w)
フェロジピン	16.8	30.0
マルチポリマー溶液 3071	67.1	57.5
リノレン酸	2.3	4.0
オレイン酸	4.5	8.0
BHT	0.27	0.5
酢酸エチル	9.1	0.0

20

【 0 0 6 1 】

浸透試験：浸透実験の方法は、実施例 1 に記載されたものであった。実施例 3 の浸透の結果が表 2 C に示されており、アワリー単位の時間に対する $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 単位の流動を表している。

【 0 0 6 2 】

実施例 4

表 4 に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、35.0% w/w のフェロジピン及び 65.0% w/w のアクリレート接着剤 (Duro-Tak (登録商標) 87-7098、ポリアクリレート-酢酸ビニル、架橋剤済み、ヒドロキシシル基) の乾燥組成を有する製剤を生産した。フェロジピンをアクリレート接着剤溶液に添加し、混合物を約 24 時間ローラーミルで回転させ、均一な分散物を得た。このコーティング溶液を、非常に低速でコーターを使用し、適切なゲージを使用して、放出裏地 (Medirelease 2249、シリコーン処理ポリエステルフィルム) にキャストし、約 2 ミルの乾燥厚みを得た。キャストフィルムを 65 の乾燥オープンで 20 分間乾燥し、溶媒を除去した。裏張りフィルム (Scotchpak 9733、ポリエステルフィルムラミネート) を、放出裏地の上の乾いたキャスト接着剤の露出表面にラミネートした。

30

【 0 0 6 3 】

【表 4】

表 4：実施例 4 の製剤

成分	湿潤基準(% w / w)	乾燥基準(% w / w)
フェロジピン	17.1	35.0
マルチポリマー溶液 3071	82.9	65.0

40

【 0 0 6 4 】

フェロジピンの分析

前記製剤を、フェロジピンと分解産物の存在のアッセイのため HPLC により分析した。時間ゼロの分析は、フェロジピンの分解産物、即ちフェロジピン関連化合物 A の存在を示した。前記製剤を 40 / 75% RH で 10 日間貯蔵し、分解の量に対する効果を評価した。

50

分解産物の量の増加が、40 /75% R Hでの10日間の貯蔵の後に観察された。この結果は表 4 A に記載されている

【 0 0 6 5 】

【 表 4 A 】

	フェロジピンの含量 (%)	分解産物 (%w / 活性剤のw)
実施例 4 - アッセイ (時間 0)	95.6	3.7
実施例 4 - アッセイ (40°C / 75%RH / 10日)	85.9	9.7

10

【 0 0 6 6 】

実施例 5

表 5 に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、30.0% w/w のフェロジピン、63.5% w/w のアクリレート接着剤 (Gelva Multipolymer Solution 3071、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし)、2.0% のリノレン酸 (Crossential L98、浸透促進剤)、4.0% のオレイン酸 (Super Refined Oleic Acid、浸透助剤)、及び 0.5% w/w の BHT の乾燥組成を有する製剤を生産した。製造方法は、実施例 2 に記載のものと同じであった。

20

【 0 0 6 7 】

【 表 5 】

表 5 : 実施例 5 の製剤

成分	湿潤基準 (%w / w)	乾燥基準 (%w / w)
フェロジピン	16.2	30.0
マルチポリマー溶液 3071	71.5	63.5
リノレン酸	1.1	2.0
オレイン酸	2.2	4.0
BHT	0.4	0.5
酢酸エチル	8.6	0.0

30

【 0 0 6 8 】

フェロジピンの分析

前記製剤を、フェロジピンと分解産物の存在のアッセイのため HPLC により分析した。時間ゼロの分析は、フェロジピンの分解産物、即ちフェロジピン関連化合物 A の存在を示した。前記製剤を 40 /75% R H で 12 週日間貯蔵し、周期的に分析して、分解の量に対する効果を評価した。分解産物は、40 /75% R H での 12 週間の貯蔵の後に観察されなかった。これらのデータは、フェロジピンのフェロジピン関連化合物 A への分解を防止するのに、BHT が有効であることを示す。

【 0 0 6 9 】

実施例 6、7、8、及び 9

アクリレート接着剤 (低 T_g を有する Multipolymer Solution、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし) について、実施例 6 から 9 として 35% の薬剤と各種の割合の促進剤を含む 4 種の製剤を調製した。表 6 から 9 に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、それぞれ表 6 から 9 に特定される乾燥製剤を生産した。フェロジピンは低速でプロペラブレードを使用して 30 分間混合することにより、酢酸エチルに分散した。アクリレート接着剤溶液を添加し、混合物を再び低速で 30 分間混合した。リノレン酸 (Crossential L98、浸透促進剤)、オレイン酸 (Super Refined Oleic Acid、浸透助剤)、及び BHT (抗酸化剤) を添加 (製剤ごとに必要量で) し、混合物を再び低速で 30 分間混合した。次いで混合物を約 24 時間ローラーミルで回転させ、均一な分散物

40

50

を得た。このコーティング溶液を、非常に低速でコーターを使用し、適切なゲージを使用して、放出裏地 (Medirelease 2249、シリコン処理ポリエステルフィルム) にキャストし、約3ミルの乾燥厚みを得た。キャストフィルムを90°の乾燥オーブンで20分間乾燥し、溶媒を除去した。裏張りフィルム (Scotchpak 1109、アルミニウム層を有する複層ポリマーフィルム) を、放出裏地の上の乾いたキャスト接着剤の露出表面にラミネートした。

【0070】

【表6】

表6：実施例6の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	20.6	35.0
低T _g を有するマルチポリマー溶液	79.4	64.9
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

10

【0071】

【表7】

表7：実施例7の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	20.9	35.0
低T _g を有するマルチポリマー溶液	77.2	61.9
リノレン酸	0.6	1.0
オレイン酸	1.2	2.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

20

【0072】

【表8】

表8：実施例8の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	21.4	35.0
低T _g を有するマルチポリマー溶液	74.9	58.9
リノレン酸	1.2	2.0
オレイン酸	2.4	4.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

30

【0073】

【表9】

表9：実施例9の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	22.2	35.0
低T _g を有するマルチポリマー溶液	70.0	52.9
リノレン酸	2.6	4.0
オレイン酸	5.1	8.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

40

【0074】

浸透試験：ヒトの死体の皮膚を通じたフェロジピンの流動を、In-Line Auto Sampling Equipmentを使用して測定した。受容溶液として32±0.5に維持した40%エタノール水溶液

50

を使用して、実験を7日間稼働させた。0.62-cm²の領域の円形のパッチをラミネートから切断した；放出裏地を取り出し、皮膚を含む乾いた薬剤接着層と皮膚（角質層側）の断面に製剤を載せた。薬剤接着層と受容溶液の間に存在する皮膚層を有する細胞に、パッチと共に皮膚の断片を配置した。規則的な時間間隔で、皮膚の下部の細胞を通じて流動する受容溶液を回収し、HPLCによりフェロジピン含量について分析した。

【0075】

実施例6から9の浸透の結果が表3A、3B、3C、及び3Dに示されており、アワリ-単位の時間に対する $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 単位の流動を表している。

【0076】

実施例10、11、12、及び13

アクリレート接着剤(高T_gを有するMultipolymer Solution、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし)について、実施例10から13として35%の薬剤と各種の割合の促進剤を含む4種の製剤を調製した。表10から13に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、それぞれ表10から13に特定される乾燥製剤を生産した。製造方法は、実施例6、7、8、及び9に記載されたものに従った。

【0077】

【表10】

表10：実施例10の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	17.4	35.0
高T _g を有するマルチポリマー溶液	82.6	64.9
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

【0078】

【表11】

表11：実施例11の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	17.8	35.0
高T _g を有するマルチポリマー溶液	80.6	61.9
リノレン酸	0.5	1.0
オレイン酸	1.0	2.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

【0079】

【表12】

表12：実施例12の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	18.2	35.0
高T _g を有するマルチポリマー溶液	78.6	58.9
リノレン酸	1.1	2.0
オレイン酸	2.2	4.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

【0080】

【表 1 3】

表 1 3 : 実施例 1 3 の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	19.1	35.0
高T _g を有するマルチポリマー溶液	74.2	52.9
リノレン酸	2.2	4.0
オレイン酸	4.4	8.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

10

【0081】

浸透試験：浸透試験についての方法は、実施例 6、7、8、及び 9 に記載されたものに従った。

【0082】

実施例 10 から 13 の浸透の結果が表 4 A、4 B、4 C、及び 4 D に示されており、アワリー単位の時間に対する $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 単位の流動を表している。

【0083】

実施例 14、15、16、17、及び 18

アクリレート接着剤(中T_gを有するMultipolymer Solution、ポリアクリレート、架橋剤なし、反応基なし)について、実施例 14 から 18 として35%の薬剤と各種の割合の促進剤を含む5種の製剤を調製した。表 14 から 18 に示されたような湿潤基準で成分を混合することにより薬剤-接着剤溶液を調製し、それぞれ表 14 から 18 に特定される乾燥製剤を生産した。製造方法は、実施例 6、7、8、及び 9 に記載されたものに従った。

20

【0084】

【表 1 4】

表 1 4 : 実施例 1 4 の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	20.6	35.0
中T _g を有するマルチポリマー溶液	79.4	64.9
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

30

【0085】

【表 1 5】

表 1 5 : 実施例 1 5 の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	20.9	35.0
中T _g を有するマルチポリマー溶液	77.2	61.9
リノレン酸	0.6	1.0
オレイン酸	1.2	2.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

40

【0086】

【表 16】

表16：実施例16の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	21.4	35.0
中T _g を有するマルチポリマー溶液	74.9	58.9
リノレン酸	1.2	2.0
オレイン酸	2.4	4.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

10

【0087】

【表 17】

表17：実施例17の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	22.2	35.0
中T _g を有するマルチポリマー溶液	70.0	52.9
リノレン酸	2.6	4.0
オレイン酸	5.1	8.0
BHT	0.1	0.1
酢酸エチル	10.0	0.0

20

【0088】

【表 18】

表18：実施例18の製剤

成分	湿潤基準(%w/w)	乾燥基準(%w/w)
フェロジピン	18.7	35.0
中T _g を有するマルチポリマー溶液	69.8	62.8
リノレン酸	1.1	2.0
BHT	0.1	0.2
酢酸エチル	10.4	0.0

30

【0089】

浸透試験：浸透実験についての方法は、実施例6、7、8、及び9に記載されたものに従った。

【0090】

実施例14から18の浸透の結果が表5A、5B、5C、5D、及び5Eに示されており、アワリー単位の時間に対する $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$ 単位の流動を表している。

【0091】

本発明は、特定の例示的なその実施態様を参考にして記載されているが、本発明の範囲から離れることなく、本発明の記載された実施態様に対して、当業者は各種の変更を施しても良い。ここで使用される用語及び記載は、説明のためのみに示されたものであり、制限的なものとして意味するものではない。特に、本発明は実施例によって記載されているが、各種の組成物及び方法が、ここに記載された発明の概念を実施できるであろう。本発明は各種の用語及び特定の実施態様において記載され開示されているが、本発明の範囲は、それによって制限されることを企図されるものではなく、且つ制限されると考慮されるべきでもない。そのような他の変更または実施態様は、特にここに添付されている特許請求の範囲の幅と範囲内に存在するものであるため、ここでの教示によって示唆されており、特に保存されているものであるはずである。これらの及び他の変形例が、添付の特許

40

50

請求の範囲及びその均等物に定義されている本発明の範囲内で可能であることは、当業者により認識されているであろう。

【図面の簡単な説明】

【0092】

【図1A】図1Aは本発明についての適切なベースポリマー、薬剤範囲、ポリマー範囲、及び促進剤を説明するデータの表である。

【図1B】図1Bは本発明についての適切なベースポリマー、薬剤範囲、ポリマー範囲、及び促進剤を説明するデータの表である。

【図2A】図2Aは浸透促進剤を含まない経皮的医療器具からのジヒドロピリジンタイプのカルシウムアンタゴニストフェロジピンの浸透プロファイルを示すグラフである。

10

【図2B】図2Bは浸透促進剤として3%リノレン酸と6%オレイン酸とを含む経皮的医療器具からのフェロジピンの浸透プロファイルを示すグラフである。

【図2C】図2Cは浸透促進剤として4%リノレン酸と8%オレイン酸とを含む経皮的医療器具からのフェロジピンの浸透プロファイルを示すグラフである。

【図3A】図3Aは実施例6についての浸透データを説明するグラフである。

【図3B】図3Bは実施例7についての浸透データを説明するグラフである。

【図3C】図3Cは実施例8についての浸透データを説明するグラフである。

【図3D】図3Dは実施例9についての浸透データを説明するグラフである。

【図4A】図4Aは実施例10についての浸透データを説明するグラフである。

20

【図4B】図4Bは実施例11についての浸透データを説明するグラフである。

【図4C】図4Cは実施例12についての浸透データを説明するグラフである。

【図4D】図4Dは実施例13についての浸透データを説明するグラフである。

【図5A】図5Aは実施例14についての浸透データを説明するグラフである。

【図5B】図5Bは実施例15についての浸透データを説明するグラフである。

【図5C】図5Cは実施例16についての浸透データを説明するグラフである。

【図5D】図5Dは実施例17についての浸透データを説明するグラフである。

【図5E】図5Eは実施例18についての浸透データを説明するグラフである。

【 図 1 A 】

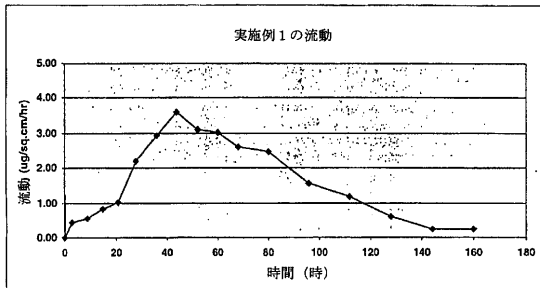
ベースポリマーの名称(*)	フェロジピン 範囲	ベースポリ マー*範囲	促進剤	溶媒
ポリイソブチレン接着剤	2-40 %	60-98 %		
ポリイソブチレン接着剤	2-40 %	40 %-80 %	軽鉱物油 - 10 %-60 % (可塑剤) (液体炭化水素)	
シリコーン接着剤、ポリジメ チルシロキサン、中粘着性	2-40 %	45-97.5 %	シリコーン流体(可塑剤) - 0.5 %-1.5 % (液体ポリジメチルシロキ サン-ジメチコンNF)	
シリコーン接着剤、ポリジメ チルシロキサン、高粘着性	2-40 %	45-97.5 %	シリコーン流体(可塑剤) - 0.5 %-1.5 % (液体ポリジメチルシロキ サン-ジメチコンNF)	
アクリレート接着剤(ポリアク リレート、架橋剤なし、反応 基なし)	2-40 %	60-98 %	促進剤*	
アクリレート接着剤(ポリアク リレート-酢酸ビニル、架橋剤 なし、ヒドロキシル基)	2-40 %	60-98 %	促進剤*	
アクリレート接着剤(ポリ酢酸 ビニル-エチルヘキシルアクリ レート、架橋剤なし)	2-40 %	60-98 %	促進剤*	
アクリレート接着剤(ポリエチ ルヘキシルアクリレート-メチ ルアクリレート、高メチルア クリレート)	2-40 %	60-98 %	促進剤*	
アクリレート接着剤(ポリエチ ルヘキシルアクリレート-メチ ルアクリレート、低メチルア クリレート)	2-40 %	60-98 %	促進剤*	
アクリレート接着剤(ポリエチ ルヘキシルアクリレート-メチ ルアクリレート、エマルショ ン/水ベース)	2-40 %	60-98 %	促進剤*	
ゴム-アクリルハイブリッド接 着剤	2-40 %	45-88 %	軽鉱物油 7 10-60 % (可塑剤)	

【 図 1 B 】

ポリイソブチレン接着剤	2-40 %	45-88 %	軽鉱物油 7 10-60 % (可塑剤)	
ポリイソブチレン接着剤	2-40 %	33-45 %	鉱物油 35 10-60 % PVP 1-30 % PGML 0.5-20 %	酢酸エ チル
ポリイソブチレン接着剤	2-40 %	28.8-38.4 %	鉱物油 35 10-60 % PVP 1-30 % PGML 0.5-20 % オレイン酸 0.5-20 %	酢酸エ チルエ タノ ール
アクリレート接着剤(ポリエチ ルヘキシルアクリレート-メチ ルアクリレート、高粘度)	2-40 %	59-95 %	促進剤*	

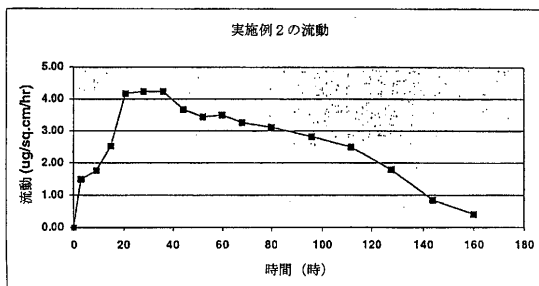
【 図 2 A 】

FIG. 2A



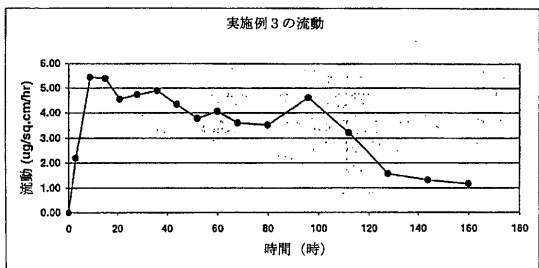
【 図 2 B 】

FIG. 2B



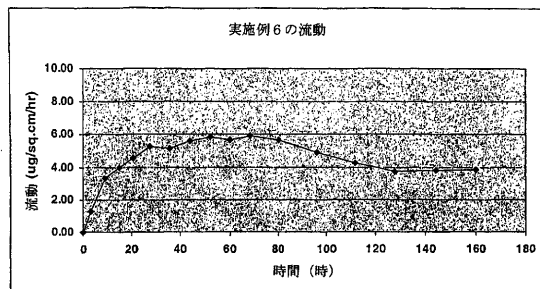
【 図 2 C 】

FIG. 2C



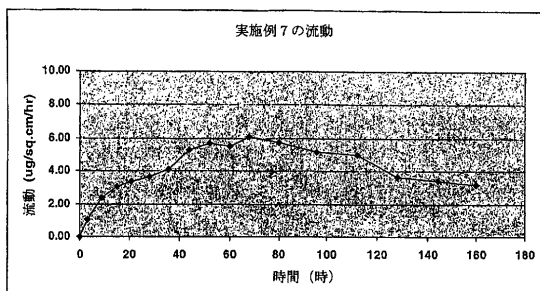
【 図 3 A 】

図 3 A : 実施例 6 の浸透データ



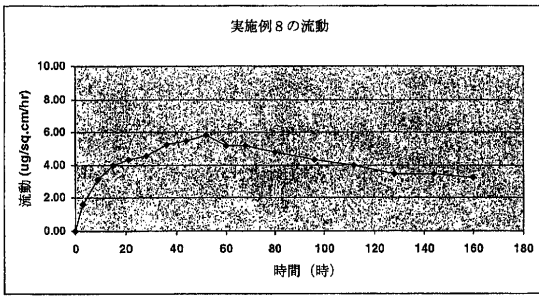
【 図 3 B 】

図 3 B : 実施例 7 の浸透データ



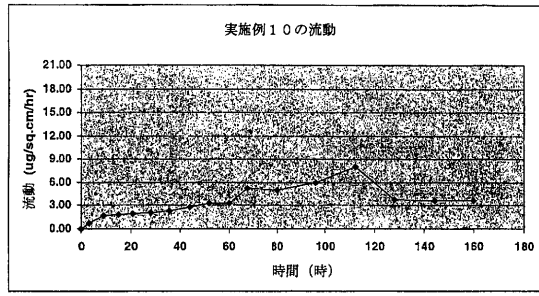
【 図 3 C 】

図 3 C : 実施例 8 の浸透データ



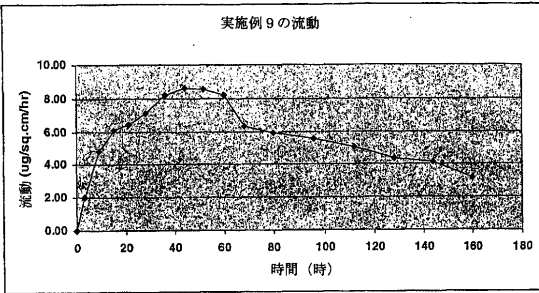
【 図 4 A 】

図 4 A : 実施例 10 の浸透データ



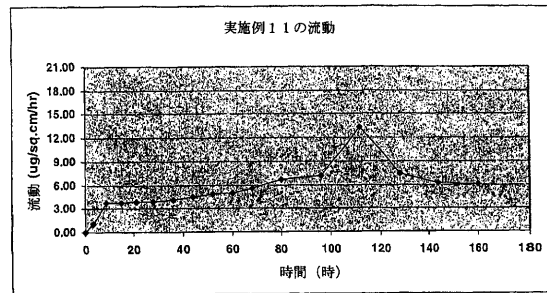
【 図 3 D 】

図 3 D : 実施例 9 の浸透データ



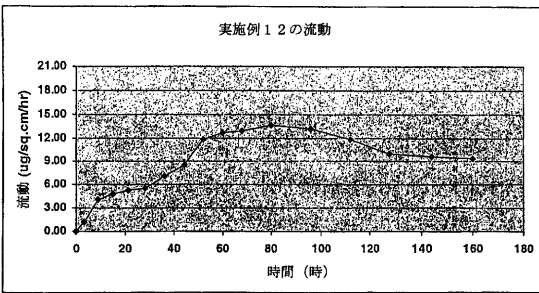
【 図 4 B 】

図 4 B : 実施例 11 の浸透データ



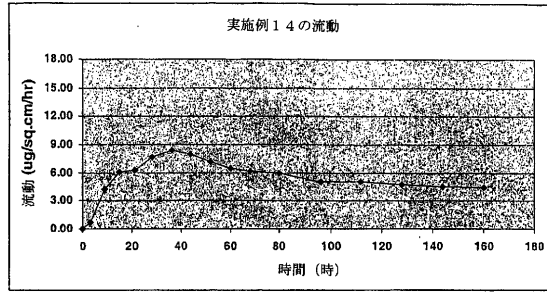
【 図 4 C 】

図 4 C : 実施例 12 の浸透データ



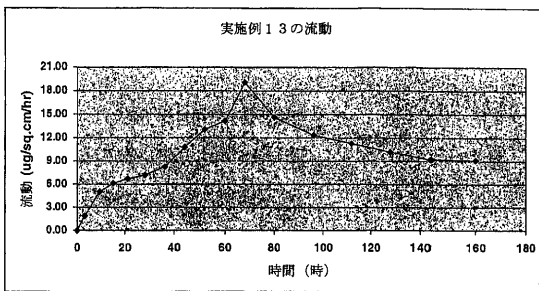
【 図 5 A 】

図 5 A : 実施例 14 の浸透データ



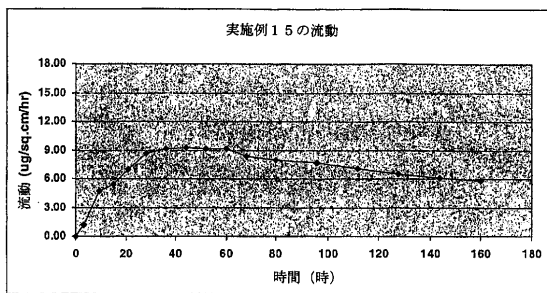
【 図 4 D 】

図 4 D : 実施例 13 の浸透データ



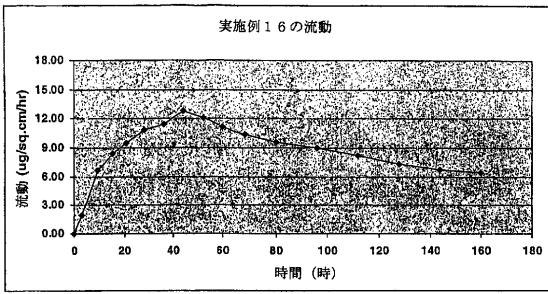
【 図 5 B 】

図 5 B : 実施例 15 の浸透データ



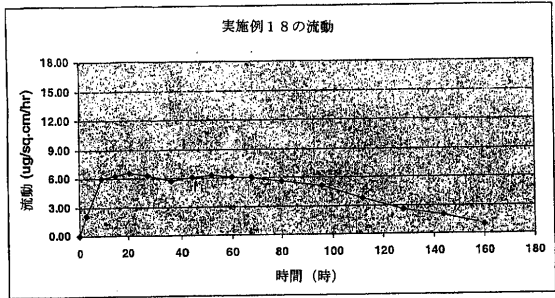
【 図 5 C 】

図 5 C : 実施例 16 の浸透データ



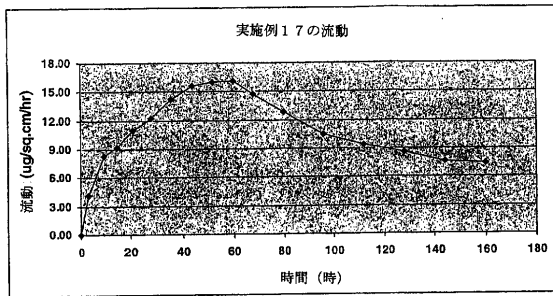
【 図 5 E 】

図 5 E : 実施例 18 の浸透データ



【 図 5 D 】

図 5 D : 実施例 17 の浸透データ



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/001302

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K9/70 A61K31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	EP 0 296 553 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD) 28 December 1988 (1988-12-28) the whole document page 2, lines 1-12 page 3, lines 12-17 examples claims 1,3,7,10; examples 5,14	1-15
X, Y	EP 0 680 759 A (THE BOARD OF GOVERNORS FOR HIGHER EDUCATION STATE OF RHODE ISLAND AND) 8 November 1995 (1995-11-08) the whole document page 2, lines 1-6 claim 1; examples 3,4	1-15
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
° Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 June 2005		22/06/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Luangkhot, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2005/001302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	SQUILLANTE E ET AL: "Optimization of in vitro nifedipine penetration enhancement through hairless mouse skin" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS 15 JUL 1998 NETHERLANDS, vol. 169, no. 2, 15 July 1998 (1998-07-15), pages 143-154, XP002331305 ISSN: 0378-5173 the whole document abstract figure 1; tables 1,2	1-15
X,Y	WO 02/34206 A (EURO-CELTIQUE, S.A; TAVARES, LINO; SHEVCHUK, IHOR; ALFONSO, MARK; MARC) 2 May 2002 (2002-05-02) the whole document page 3, paragraphs 5,6 page 22, paragraph 3 - page 23, paragraph 1; table 6A	1-15
Y	US 5 925 373 A (FOTINOS ET AL) 20 July 1999 (1999-07-20) the whole document column 3, lines 18,28 examples 4,5 column 12, lines 3-6 claims 1,15	1-15
Y	SANTUS G C ET AL: "TRANSDERMAL ENHANCER PATENT LITERATURE" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 25, no. 1 / 2, 27 May 1993 (1993-05-27), pages 1-20, XP000361364 ISSN: 0168-3659 abstract the whole document page 8; table G page 9; table 3 page 12; table I page 11, column 2, last paragraph - page 12, column 2, last paragraph	1-15
Y	US 5 854 281 A (UEKAMA ET AL) 29 December 1998 (1998-12-29) column 2, lines 59-64	5,6
Y	US 2002/028234 A1 (EASTERLING W. JERRY) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraph '0022!; claims 1,2,10	11,12
	-/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/001302

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5 391 377 A (BARNWELL ET AL) 21 February 1995 (1995-02-21) column 8, lines 4-11; claims 1,2,5,8 -----	11,12
Y	US 2002/160995 A1 (EASTERLING W. JERRY) 31 October 2002 (2002-10-31) paragraphs '0024!, '0029!, '0036!; claims 1,3,5,8,22 -----	11,12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/001302

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0296553	A	28-12-1988	AT 88092 T	15-04-1993
			AU 614291 B2	29-08-1991
			CA 1309950 C	10-11-1992
			DE 3880212 D1	19-05-1993
			DE 3880212 T2	19-08-1993
			DK 346888 A	25-12-1988
			EP 0296553 A2	28-12-1988
			JP 1156919 A	20-06-1989
			JP 2827217 B2	25-11-1998
			US 5045553 A	03-09-1991
			ZA 8804134 A	16-11-1988
EP 0680759	A	08-11-1995	US 6106856 A	22-08-2000
			AT 219362 T	15-07-2002
			DE 69527117 D1	25-07-2002
			EP 0680759 A1	08-11-1995
WO 0234206	A	02-05-2002	AU 3275502 A	06-05-2002
			EP 1328273 A2	23-07-2003
			WO 0234206 A2	02-05-2002
			US 2003072791 A1	17-04-2003
US 5925373	A	20-07-1999	GR 1002079 B	05-12-1995
			AT 240722 T	15-06-2003
			AU 703074 B2	11-03-1999
			AU 3221495 A	22-02-1996
			BR 9506279 A	12-08-1997
			CA 2172265 A1	08-02-1996
			DE 69530832 D1	26-06-2003
			DE 69530832 T2	22-04-2004
			EP 0735867 A1	09-10-1996
			JP 3043071 B2	22-05-2000
			JP 9503229 T	31-03-1997
			NZ 291161 A	27-04-1998
			WO 9603119 A1	08-02-1996
US 5854281	A	29-12-1998	AT 220911 T	15-08-2002
			AU 713461 B2	02-12-1999
			AU 3881195 A	17-06-1996
			CA 2181364 A1	30-05-1996
			CN 1140412 A ,C	15-01-1997
			DE 69527507 D1	29-08-2002
			DE 69527507 T2	07-11-2002
			EP 0742011 A1	13-11-1996
			ES 2180658 T3	16-02-2003
			FI 962869 A	16-09-1996
			WO 9615793 A1	30-05-1996
			NO 962972 A	16-09-1996
			PT 742011 T	31-10-2002
			TW 413637 B	01-12-2000
			US 2002028234	A1
WO 02085344 A1	31-10-2002			
US 2004170674 A1	02-09-2004			
US 2002156065 A1	24-10-2002			
US 2004171684 A1	02-09-2004			
US 2004170675 A1	02-09-2004			
US 2004197368 A1	07-10-2004			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/001302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
US 2002028234	A1	US 2002004678	A1 10-01-2002	
		US 2002022664	A1 21-02-2002	
		US 2002019445	A1 14-02-2002	
		AU 765215	B2 11-09-2003	
		AU 5105599	A 28-02-2000	
		CA 2339003	A1 17-02-2000	
		EP 1105113	A1 13-06-2001	
		NO 20010593	A 02-04-2001	
		US 2002151537	A1 17-10-2002	
		US 2002160995	A1 31-10-2002	
		WO 0007587	A1 17-02-2000	
		WO 0015563	A1 23-03-2000	
		US 2001047037	A1 29-11-2001	
		US 2005020569	A1 27-01-2005	
US 2004253300	A1 16-12-2004			
US 6525100	B1 25-02-2003			
US 5391377	A	21-02-1995	AT 122881	T 15-06-1995
			AU 656924	B2 23-02-1995
			AU 8731591	A 20-05-1992
			BG 61383	B1 31-07-1997
			BG 97644	A 25-04-1994
			CA 2093206	A1 20-04-1992
			CZ 282822	B6 15-10-1997
			CZ 9300641	A3 19-01-1994
			DE 69110052	D1 29-06-1995
			DE 69110052	T2 05-10-1995
			DK 553178	T3 24-07-1995
			EP 0553178	A1 04-08-1993
			ES 2073177	T3 01-08-1995
			FI 931745	A 16-04-1993
			WO 9206680	A1 30-04-1992
			HK 85296	A 24-05-1996
			HU 64215	A2 28-12-1993
			HU 9500725	A3 28-11-1995
			JP 3276368	B2 22-04-2002
			JP 6502143	T 10-03-1994
KR 188642	B1 01-06-1999			
NO 931410	A 16-04-1993			
RO 114739	B1 30-07-1999			
RU 2121344	C1 10-11-1998			
SK 36393	A3 07-07-1993			
US 2002160995	A1	31-10-2002	US 2001047037	A1 29-11-2001
			US 6031005	A 29-02-2000
			WO 03034999	A2 01-05-2003
			US 2004253300	A1 16-12-2004
			US 2002151537	A1 17-10-2002
			US 2005020569	A1 27-01-2005
			US 6525100	B1 25-02-2003
			AU 765215	B2 11-09-2003
			AU 5105599	A 28-02-2000
			CA 2339003	A1 17-02-2000
			EP 1105113	A1 13-06-2001
			NO 20010593	A 02-04-2001
			US 2002156065	A1 24-10-2002
			WO 0007587	A1 17-02-2000
WO 0015563	A1 23-03-2000			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2005/001302

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2002160995	A1	US 2004170674 A1	02-09-2004
		US 2004171684 A1	02-09-2004
		US 2004170675 A1	02-09-2004
		US 2004197368 A1	07-10-2004
		US 2002028234 A1	07-03-2002
		US 2002004678 A1	10-01-2002
		US 2002022664 A1	21-02-2002
		US 2002019445 A1	14-02-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 M 35/00	(2006.01)	A 6 1 M	35/00	Z

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

(72) 発明者 ジェームス・オズボーン
 アメリカ合衆国・ニュージャージー・0 8 5 3 6・イースト・ウィンザー・プリンストン - ハイツ
 タウン・ロード・6 9

(72) 発明者 メーナル・チェイヴァン
 アメリカ合衆国・ニュージャージー・0 8 5 3 6・イースト・ウィンザー・プリンストン - ハイツ
 タウン・ロード・6 9

F ターム(参考) 4C076 AA81 BB31 CC11 DD41N EE09A FF68
 4C086 AA01 AA02 BC26 BC71 GA07 MA03 MA05 MA63 NA13 ZA42
 4C167 AA72 BB23 CC01 GG14 GG16