

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7263359号

(P7263359)

(45)発行日 令和5年4月24日(2023.4.24)

(24)登録日 令和5年4月14日(2023.4.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32

請求項の数 9 (全13頁)

(21)出願番号 特願2020-533752(P2020-533752)
 (86)(22)出願日 平成30年12月13日(2018.12.13)
 (65)公表番号 特表2021-506865(P2021-506865
 A)
 (43)公表日 令和3年2月22日(2021.2.22)
 (86)国際出願番号 PCT/EP2018/084703
 (87)国際公開番号 WO2019/121297
 (87)国際公開日 令和1年6月27日(2019.6.27)
 審査請求日 令和3年11月24日(2021.11.24)
 (31)優先権主張番号 17208956.7
 (32)優先日 平成29年12月20日(2017.12.20)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 欧州特許庁(EP)

(73)特許権者 300005035
 エルテーエス ローマン テラピー - ジス
 テーメ アーゲー
 ドイツ連邦共和国 5 6 6 2 6 アンダーナ
 ッハ、ローマンシュトラッセ 2
 (74)代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74)代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72)発明者 ミカエル・リン
 ドイツ連邦共和国 5 5 5 9 6 ヴァルトベ
 ッケルハイム・リンデンシュトラッセ 2
 (72)発明者 クリストフ・シュミッツ
 ドイツ連邦共和国 5 6 5 9 8 ラインプロ
 ール・アウフ・デム・サント 3 0
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トリブタン化合物のイオントフォレーシス経皮送達のための寒冷安定性組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トリブタン化合物の塩のイオントフォレーシス経皮送達のための組成物であって、

- トリブタン化合物の塩、
- (該組成物の総重量を基準として) 1.5, 0 から 2.5, 0 重量%のポリアミンであって、約 2 : 1 : 1 の比の 3 種の異なるメタクリレートモノマー：ジメチルアミノエチルメタクリレート、メタクリル酸ブチルおよびメタクリル酸メチルから作られる前記ポリアミン、
- (該組成物の総重量を基準として) 1, 0 から 5, 0 重量%の 1 種またはそれ以上のジカルボン酸、
- (該組成物の総重量を基準として) 2, 0 から 4, 0 重量%の 1 種またはそれ以上の、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸、ミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、およびリノール酸から選択されるモノカルボン酸、および
- 水または水性溶媒混合物

を含む前記組成物。

【請求項 2】

トリブタン化合物は、2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ジメチルエタンアミン部分を含有する化合物である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

トリブタン化合物は、アルモトリブタン、フロバトリブタン、エレトリブタン、ゾルミトリブタン、リザトリブタン、スマトリブタンまたはナラトリブタン、好ましくはスマトリブタンである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

塩は、コハク酸塩である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 5】

1 種またはそれ以上のジカルボン酸は、 $C_4 \sim C_{10}$ ジカルボン酸から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

1 種またはそれ以上のジカルボン酸は、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸およびピメリン酸からなる群から、好ましくはコハク酸およびアジピン酸から選択される、請求項 5 に記載の組成物。

10

【請求項 7】

1 種またはそれ以上の添加剤をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

イオントフォレーシスパッチの一体構成要素としての、好ましくはパッチのアノードリザーバーとしての、請求項 1 に記載の組成物の使用。

【請求項 9】

トリブタン化合物の経皮投与のためのイオントフォレーシス方法に使用するための請求項 1 に記載の組成物であって、請求項 1 に記載の組成物を対象の皮膚に適用して、組成物中に含有されるトリブタン化合物が、組成物から放出され、皮膚を透過し、前記対象の血液循環に入ることを可能にする工程を含み、このプロセスが、イオントフォレーシスによって増強される、前記方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トリブタン化合物、好ましくはスマトリブタンのイオントフォレーシス経皮送達に好適な寒冷安定性組成物に関する。

【背景技術】

30

【0002】

経皮的な非経口投与経路は、他の投与経路に比べて多くの利点を提供する。皮膚を通して薬物を投与するための方法およびデバイスは、医薬品の分野で周知である。典型的には、経皮投与は、拡散プロセスによって規定の速度で皮膚を通して原薬を送達する受動的経皮システム（例えば、経皮治療システム、TTS）を使用することによって行われる。したがって、経皮薬物送達は、ある特定のタイプの原薬には非常に非効率的である。特に、イオン化された薬物は、多くの場合、治療上有効な速度で皮膚を受動的に透過することができない。

【0003】

イオントフォレーシスのプロセスは、最初は 1908 年に Le Duc によって記載され、さらに以前の特許文献 1（1879 年）および特許文献 2（1892 年）に記載された。それ以来、イオントフォレーシスは、イオンの荷電した治療薬分子、例えばピロカルピン、リドカイン、デキサメタゾンおよびフェンタニルの送達において商業的に使用されている。

40

【0004】

一般に、イオントフォレーシスは、電流の印加により、外部エネルギーを提供して、おそらくは皮膚の膜を通した薬物透過性を増加させることによって、皮膚を越えた薬物イオンの通過を可能にするまたは増強することができるという基本原理に依拠する送達方法である。正電荷を有するイオン（例えば、カチオン性活性薬剤）がイオントフォレーシスシステムのアノード中またはその下に配置されたとき、これらのイオンは、- 電流を印加す

50

ると - アノードから離れ、電場の方向に従って、隣接する皮膚領域に配置されているカソードに向かって強制的に移動させられる。このプロセス中に、皮膚を通したカチオン性薬物の輸送が増強または促進される。イオントフォレーシスは、異なる形態の医薬品有効成分とともに、最も好都合には、電荷を保持し、したがって、電場内でバリア（例えば、皮膚）を越えて直接移動させられるものとともに使用することができる。

【0005】

イオントフォレーシスでは、上記の拡散制御式経皮送達とは異なり、デバイスの皮膚接触面積およびデバイス内の有効成分濃度は、有効成分の皮膚フラックスのレベルに関してあまり重要でない。皮膚を通した有効成分の送達は、有効成分を強制的に皮膚内に入れることができる印加された電流に大きく依存する。

10

【0006】

典型的なイオントフォレーシス薬物送達システムは、患者の異なる - 好ましくは隣接する - 皮膚領域に粘着予定のアノードおよびカソードを含む電解電気システムを含み、各電極は、遠隔電源、一般にはマイクロプロセッサ制御式電気機器に導線によって接続されている。そのようなタイプのデバイス例えば、貧弱な (lean) 構成を有するシステム（例えば、特許文献3または特許文献4）およびより高度なシステムは公開されており、これらのシステムは、当業者に基本的に公知である。リドカインおよびフェンタニルのためのイオントフォレーシス経皮システムは、米国市場に導入されている。

【0007】

イオントフォレーシスによる経皮薬物輸送は、多様なパラメーター、例えば電解質の濃度、イオン強度、電極材料のタイプ、組成および粘度、イオントフォレーシスの持続時間、皮膚抵抗、または電極の面積サイズによって影響される複雑なプロセスである。一般に、これらのパラメーターがイオントフォレーシスプロセスに及ぼす様々な影響については、ほとんど知られていない。

20

【0008】

さらに、厳しい製剤学的要件 (galenic requirement) を満たすために、経皮イオントフォレーシスデバイスは、活性物質が所望かつ一定の速度で皮膚中に輸送されることを確実にし、また経皮投与された用量が安全かつ治療上有効であることを確実にするために、規定のイオン強度を有する規定の電解質濃度を含有しなければならない。

30

【0009】

特許文献5は、上記製剤学的要件を構成するポリアミンまたはポリアミン塩、例えば、Eudragit（登録商標）E 100を含む経皮イオントフォレーシスデバイスのための組成物を記載している。

【0010】

片頭痛の急性処置のためのスマトリプタンイオントフォレーシス経皮システムである「Zecuity（登録商標）パッチ」（TEVA Pharmaceuticals Industries, Ltd.）もまた、上記製剤学的要件を充足するようである。しかしながら、このスマトリプタン組成物は、低温で不安定である。これは、15 以上の保存および出荷条件を必要とする。スマトリプタン組成物を15 未満の温度に曝露すると、組成物の不可逆的な液化（粘度の減少、「漏出する」パッチ）およびラウリン酸の沈殿が生じる。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】US 2 2 2 , 2 7 6

US 4 8 6 , 9 0 2

US 5 , 6 8 5 , 8 3 7

US 6 , 7 4 5 , 0 7 1

EP - A 2 2 8 5 3 6 2

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0012】

したがって、上記を考慮して、本発明の1つの主な目的は、低温で、具体的には15以下の温度で安定である（寒冷安定性）トリブタン組成物、好ましくはスマトリブタン組成物を提供することである。具体的には、1つの目的は、結晶の沈殿を回避し、元のZecuity製剤と比較して、トリブタン組成物の粘度を維持するまたはさらに増加させることである。

【課題を解決するための手段】

【0013】

上記目的を考慮して、本発明は、トリブタン化合物、好ましくはスマトリブタンのイオントフォレーシス経皮送達のための改善された組成物を提供する。

【0014】

上記の欠点を抱えるUS-A8,366,600によるスマトリブタンイオントフォレーシス経皮組成物は：

概ね3.0%から約5.0%のスマトリブタンコハク酸塩；

概ね84%から約88%の水；

概ね4.0%から約7.0%のアルキル化メタクリレートコポリマー；

概ね1.0%から約6.0%の脂肪酸（例えば、約1.0%から約5.0%のラウリン酸および概ね約0.05%から約0.75%のアジピン酸）；ならびに

概ね0.05%から約0.75%のパラ-ヒドロキシ安息香酸メチルを含む。

【0015】

US-A8,366,600による組成物は、組成物のpH値を中和するように、ポリアミン（アルキル化メタクリレートコポリマー）の塩基性基とラウリン酸およびアジピン酸の酸性官能基との間の等モル比を示す（価数1で計算）。

【0016】

本発明では、この製剤においてポリアミンの量を増加させ、ポリアミン、好ましくはEudragit（登録商標）E100の必要な中和を、増加させた量の有機酸、具体的には増加させた量のジカルボン酸、例えば、アジピン酸および/またはコハク酸によって実施する。TTSにおける使用に必要な粘度は、溶液の固形分を増加させることによって達成することができる。ポリアミンおよびジカルボン酸の量のこの変更は、驚くべきことに、トリブタン組成物の寒冷安定性を改善した。

【0017】

好ましいポリアミンEudragit E100は、約2:1:1の比の3種の異なるメタクリレートモノマー：ジメチルアミノエチルメタクリレート、メタクリル酸ブチルおよびメタクリル酸メチルから作られる。Eudragit E100は、塩基性官能基を有する。これらの塩基性官能基は、現在のpHでプロトン化されていると思われる（ポリカチオン性）、組成物のイオントフォレーシス経皮適用に十分な組成物の導電率を提供する。本組成物は、US-A8,366,600による組成物よりも高い導電率を有し、このことは利点であり、その理由は、所望の電流の流れを達成するためにより低い電圧を使用できるからである。

【0018】

物質（mass）の粘度は、溶液の固形分を調整することによって任意に調整することができる。こうして、投薬し、パッド中に移送するための物質を最適化することができる。このようにして、市販のパッチの起こり得る漏出（粘度低減に起因する）を最小限に抑えることができる；したがって、寒冷安定性が改善する。

【0019】

したがって、本発明は、トリブタン化合物の塩のイオントフォレーシス経皮送達のための組成物であって、

10

20

30

40

50

- トリブタン化合物の塩、好ましくはコハク酸塩
- ポリアミン
- ジカルボン酸
- モノカルボン酸
- 水または水性溶媒混合物；および
- 場合により、１種またはそれ以上の添加剤

を含む前記組成物に関する。

【００２０】

さらなる実施形態では、本組成物は、１０．０から６０．０重量％の間の１種またはそれ以上のアルキル化メタクリレートポリアミンコポリマー、０．５から１０重量％の間のトリブタン化合物、好ましくはスマトリブタンの塩、１．０から１０．０重量％の間の１種またはそれ以上のジカルボン酸、１．０から１０．０重量％の間のモノカルボン酸、場合により１種またはそれ以上の添加剤、および水を含む。

10

【００２１】

本発明はさらに、イオントフォレーシス経皮パッチのための構成要素としての前記組成物の使用を包含する。

【００２２】

本発明はさらに、トリブタン化合物による処置を必要とする対象へのトリブタン化合物、好ましくはスマトリブタンのイオントフォレーシス経皮投与のための方法における前記組成物の使用を包含する。

20

【発明を実施するための形態】

【００２３】

本発明による組成物は、水または水性溶媒混合物を含む。好ましくは、水または溶媒混合物の割合は、組成物の総重量に対して、少なくとも３０重量％、より好ましくは４０重量％である。さらなる実施形態によれば、含水量または前記溶媒混合物の割合は、４０から８０重量％の範囲内である。

【００２４】

「水性溶媒混合物」という用語は、一般に、水と、例として、アルコール（例えば、エタノール、イソプロパノール、グリセリン）のような極性の水混和性溶媒から一般に選択される少なくとも１種のさらなる溶媒とを含有する液体混合物を含む。

30

【００２５】

本発明の好ましい実施形態によれば、ポリアミンは、Eudragit E 100であり、これは、約２：１：１の比の３種の異なるメタクリレートモノマー：ジメチルアミノエチルメタクリレート、メタクリル酸ブチルおよびメタクリル酸メチルから作られる。

【００２６】

好ましくは、ポリアミンの割合は、（組成物の総重量を基準として）１０．０から３０．０重量％の間、好ましくは１５．０から２５．０重量％の間である。

【００２７】

本発明のさらなる実施形態では、本組成物は、少なくとも１種のジカルボン酸および少なくとも１種のモノカルボン酸をさらに含む。具体的には、イオントフォレーシスデバイスのためのトリブタン組成物について、ジカルボン酸の量は、US - A 8,366,600による組成物と比較して増加させる。増加させた量のポリアミンは、増加させた量の有機酸、具体的には増加させた量のジカルボン酸、例えば、アジピン酸および／またはコハク酸とともに、組成物の寒冷安定性を改善することが見出された。

40

【００２８】

上で論じたポリアミンを１種またはそれ以上のジカルボン酸および１種またはそれ以上のモノカルボン酸と組み合わせることによって、対応するポリアミン塩が得られる。これらのポリアミン塩は、一般に水溶性であり、水に溶解すると、高分子電解質を形成する。前記ポリアミン塩を含む本発明の組成物は、イオントフォレーシスデバイスにおけるトリブタン、好ましくはスマトリブタンのための担体またはリザーバーとして特に好適である。

50

【 0 0 2 9 】

「ジカルボン酸」という用語は、一般に、2つのカルボン酸官能基で置換されている有機化合物を含み、これらの化合物は、直鎖状、分枝鎖状および環状の化合物を含み、これらの化合物は、飽和または不飽和であってよい。例として、ジカルボン酸は、 $C_4 \sim C_{10}$ ジカルボン酸から選択することができる。ジカルボン酸の例は、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸およびピメリン酸を含む；コハク酸およびアジピン酸が好ましい。

【 0 0 3 0 】

さらなる実施形態では、本組成物は、少なくとも2種のジカルボン酸を含む組み合わせを含有することができる。

【 0 0 3 1 】

好ましくは、組成物中のジカルボン酸の総量は、（組成物の総重量を基準として）0.5から10.0重量%の間、好ましくは1.0から5.0重量%の間である。

【 0 0 3 2 】

「モノカルボン酸」という用語は、一般に、1つのカルボン酸官能基で置換されている有機化合物を含み、これらの化合物は、直鎖状、分枝鎖状および環状の化合物を含み、これらの化合物は、飽和または不飽和であってよい。例として、モノカルボン酸は、 $C_6 \sim C_{22}$ モノカルボン酸から選択することができる。モノカルボン酸の例は、飽和酸、例えばカプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸およびアラキジン酸、または二重結合を含有するもの、例えばミリストレイン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、およびリノール酸を含む；ラウリン酸が好ましい。

【 0 0 3 3 】

さらなる実施形態では、本組成物は、少なくとも2種のモノカルボン酸を含む組み合わせを含有することができる。

【 0 0 3 4 】

好ましくは、組成物中のモノカルボン酸の総量は、（組成物の総重量を基準として）0.5から5.0重量%の間、好ましくは2.0から4.0重量%の間である。

【 0 0 3 5 】

一般に、モノカルボン酸およびジカルボン酸の量は、所望の特性、特に半固体の稠度および皮膚粘着特性を有するヒドロゲル組成物を得るために、ポリアミン、および/または前記組成物中に存在する他の構成要素を可溶化するのに少なくとも十分であるように調整される。

【 0 0 3 6 】

塩基性官能基（ポリアミンに由来する）対遊離酸官能基（例えば、ラウリン酸、アジピン酸、コハク酸等に由来する）の比は、好ましくは1.25以上、より好ましくは1.28以上、最も好ましくは1.30以上である。この比は、以下のように計算される：

【 0 0 3 7 】

酸の量 [グラム] / 分子量 × 価数 = 酸のモル数

（アジピン酸およびコハク酸の価数は2であり、ただし、スマトリプタンに結合している対応する量のコハク酸については価数が1であることを除く；ラウリン酸の価数は1である）。

【 0 0 3 8 】

ポリアミン：

ポリアミンの量 [グラム] × 0.18（=製造業者の仕様書による、Eudragitのアルカリ数）= KOH（塩基に相当）のグラム数。

【 0 0 3 9 】

KOHのグラム数 / 56.11（=KOHの分子量）= 塩基のモル数

【 0 0 4 0 】

塩基 / 酸比：

「塩基のモル数」対「酸のモル数」の比が、塩基 / 酸比である。

【 0 0 4 1 】

10

20

30

40

50

「トリブタン化合物」という用語は、トリブタン化合物、誘導体および塩を含む。この用語はまた、2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N , N - ジメチルエタンアミン部分を含む化合物を含む。トリブタン化合物の例は、アルモトリブタン、フロバトリブタン、エレクトリブタン、ゾルミトリブタン、リザトリブタン、スマトリブタン、ナラトリブタン、および薬学的に許容されるその塩を含むが、これらに限定されない。好ましいトリブタンは、スマトリブタンであり、好ましい塩は、コハク酸塩である。

【0042】

上記のように、本発明の組成物は、水性組成物として、特にヒドロゲル組成物として製剤化される。さらなる実施形態では、前記水性組成物は、3 から 8、好ましくは 4 . 0 から 6 . 0、または最も好ましくは 4 . 3 から 5 . 8 の pH を有する。

10

【0043】

一般に、前記水含有組成物中の pH を、組成物が（例えば、経皮またはイオントフォoresis 投与中に）皮膚に適用されたときに、皮膚の pH に実質的に影響しないように調整し、維持することが好ましい。

【0044】

本発明による組成物は、1 種またはそれ以上のさらなる添加剤を場合により含有することができる。前記添加剤は、溶解性増強剤、皮膚透過増強剤、保存剤および抗菌剤を含む群から選択される添加剤を含むが、これらに限定されない。

【0045】

これに関連して、「溶解性増強剤」という用語は、一般に、組成物内のカチオン性活性薬剤の溶解性を増加させることが可能な化合物に関する。これは、前記カチオン性活性薬剤と組成物中に存在する他の構成要素との間の生じ得る相互作用を調節することによって、または好適な賦形剤を追加で組み入れることによって達成することができる。

20

【0046】

あるいは、活性薬剤の溶解性は、その結晶変態を変化させることによって達成することができる。溶解性増強剤の例は、限定はしないが、水；ジオール、例えばプロピレングリコールおよびグリセリン；モノアルコール、例えばエタノール、プロパノールおよび高級アルコール；ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド、N , N - ジメチルアセトアミド、N - 置換アルキル - アザシクロアルキル - 2 - オンを含む。既に上記したように、ジカルボン酸の群から選択される化合物は、ポリアミンの溶解性を増強するの

30

【0047】

さらに、「皮膚透過増強剤」という用語は、特に、組成物中に含有される活性薬剤の、特にカチオン性活性薬剤の皮膚透過性を増加させることが可能な化合物を含む。この皮膚透過性の増加に起因して、活性薬剤が皮膚を透過し、血液循環に入る速度もまた増加する。前記皮膚透過増強剤の使用によってもたらされる透過の増強は、当技術分野で一般に公知である拡散セル装置を使用して動物またはヒトの皮膚を通した活性薬剤拡散の速度を測定することによってアッセイし、確認することができる。

【0048】

透過増強剤の例は、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N , N - ジメチルアセトアミド（DMA）、デシルメチルスルホキシド（C10MSO）、モノラウリン酸ポリエチレングリコール（PEGML）、プロピレングリコール（PG）、モノラウリン酸プロピレングリコール（PGML）、モノラウリン酸グリセリン（GML）、レシチン、1 - 置換アルキル - アザシクロアルキル - 2 - オン、特に 1 - n - ドデシルアザシクロヘプタン - 2 - オン、アルコールなどを含むが、これらに限定されない。透過増強剤はまた、植物油、例えば、サフラワー油、綿実油、またはトウモロコシ油から選択することができる。2 種またはそれ以上の異なる透過増強剤を含む組み合わせもまた使用することができる。

40

【0049】

さらに、「抗菌剤」という用語は、一般に、医薬調製物中の、特に本発明による組成物中の微生物の増殖を防止することが可能な薬剤を含む。好適な抗菌薬の例は、クロルヘキ

50

シジンの塩、例えばブチルカルバミン酸ヨードプロピニル、ジアゾリジニル尿素、ジグルコン酸クロルヘキシジン、酢酸クロルヘキシジン、イセチオン酸クロルヘキシジン、塩酸クロルヘキシジンを含むが、これらに限定されない。他のカチオン性抗菌剤もまた使用することができ、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、トリクロカルバン、ポリヘキサメチレンピグアニド、塩化セチルピリジニウム、塩化メチルベンゼトニウムである。

【 0 0 5 0 】

他の抗菌剤は、ハロゲン化フェノール化合物、例えば 2 , 4 , 4 ' - トリクロロ - 2 - ヒドロキシジフェニルエーテル (トリクロサン) 、パラクロロメタキシレノール (P C M X) ; パラ - ヒドロキシ安息香酸メチル ; および短鎖アルコール、例えばエタノール、プロパノールなどを含むが、これらに限定されない。好ましくは、前記抗菌剤の総濃度は、これが含まれる組成物の総重量に対して、0 . 0 1 から 2 重量 % の範囲内である。

10

【 0 0 5 1 】

さらなる実施形態では、本組成物は、0 . 0 1 から 1 . 0 重量 % の間、好ましくは 0 . 0 9 から 0 . 2 重量 % の間、より好ましくは約 0 . 1 0 重量 % のパラヒドロキシ安息香酸メチル (ニパギン) を含むことができる。

【 0 0 5 2 】

さらなる実施形態によれば、本発明の組成物は、経皮薬物投与の全期間中、組成物が適用部位で皮膚と直接かつ完全に接触した状態で維持されることを確実にするために、粘着特性を有する。粘着性は、1 種またはそれ以上の粘着性ポリマーを前記組成物に組み入れることによって得ることができる。この目的に好適な粘着性ポリマーは、当業者に一般に公知である。好ましくは、粘着特性を有するポリアミンまたはポリアミン塩が、前記粘着性ポリマーとして使用される。

20

【 0 0 5 3 】

好ましくは、本発明の組成物は、自己粘着性である。組成物を自己粘着性にするために、組成物は、粘着付与剤の群から選択される 1 種またはそれ以上の添加剤をさらに含有することができ、この群は、炭化水素樹脂、ロジン誘導体、グリコール (例えばグリセリン、1 , 3 - ブタンジオール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール) を含むが、これらに限定されない。

【 0 0 5 4 】

本発明はさらに、上記の実施形態の 2 つもしくはそれ以上を組み合わせることにより、または上記説明全体に記述された 1 つもしくはそれ以上の個々の構成を本発明の上記の実施形態のいずれか 1 つと組み合わせることにより得られる本発明の任意の実施形態に関する。

30

【 0 0 5 5 】

一般に、本発明の組成物は、従来の方法によって製造することができる。概して、本発明の組成物は、様々な成分 (すなわち、トリブタン、ポリアミン、酸、添加剤) を水または水性溶媒混合物に溶解または分散させることによって得ることが可能である。次いで、得られた混合物を平坦面上に広げ、または金型に注ぎ入れ、または押し出し、次いで、固化させて、所望の形状を有するヒドロゲル組成物を得ることができる。

40

【 0 0 5 6 】

本発明はさらに、イオントフォレーシスパッチの一体構成要素としての、好ましくはパッチのアノードリザーバーとしての、上記の組成物の使用を包含する。好ましくは、そのような組成物を、製造中に前記イオントフォレーシスパッチに組み入れて、パッチのアノードリザーバーを形成する。上述の投与形態は、当技術分野で一般に公知の製造方法によって得ることが可能である。特許文献 5 は、上記組成物をイオントフォレーシスデバイスに含めることができる方法を示している。

【 0 0 5 7 】

本方法は、経皮投与のためのイオントフォレーシス方法をさらに含む。一般に、上述の方法は、本発明による組成物を前記対象の皮膚に適用して、組成物中に含有される活性薬

50

剤、例えば、スマトリプタンが組成物から放出され、皮膚を透過し、前記対象の血液循環に入ることを可能にする工程を含む。このプロセスは、イオントフォレーシスによって増強される。

【実施例】

【0058】

以下では、本発明およびその有効性を、添付の図面とともに、実施例を用いて説明する。

【0059】

図1は、4 および15 でのUS - A 8 , 3 6 6 , 6 0 0 による組成物の経時的な粘度低下を示す。

【0060】

10

方法

導電率測定は、VWR EC 300 導電率計によって実施した。

【0061】

pHは、Seven Compact pH / イオンメーターS220によって測定した。

【0062】

粘度測定は、Thermo Scientific Haake RheoStress 6000 レオメーターによって実施した。

【0063】

実験手順

組成物は、標準的な実験器具（攪拌機、水浴、ガラス器具）を用いて製造した。組成物は、以下のように製造した：

20

1. 反応容器に水を充填した
2. パラ - ヒドロキシ安息香酸メチル（ニパギン）を連続攪拌下で添加した
3. Eudragit E 100、ラウリン酸およびアジピン酸のプレミックスを容器中に添加した
4. 溶液を連続攪拌しながら80 に2時間加熱した
5. 溶液を25 まで冷却した。

【0064】

最終組成および測定された主要なパラメーターを、表1（US - A 8 , 3 6 6 , 6 0 0 による組成物）ならびに表2（増加させた量のEudragit E 100およびアジピン酸を含む組成物）にまとめる。

30

【0065】

40

50

【表 1】

表1: US-A 8,366,600による組成物の組成およびパラメーター
比較例(US-A 8,366,600 段落[0063])

原料	量
スマトリプタンコハク酸塩	4.00 %
ラウリン酸	3.40 %
アジピン酸	0.27 %
Eudragit E 100	5.86 %
ニパギン	0.10 %
精製水	86.37 %
導電率	4.03 mS/cm
pH	5.2
粘度	221 mPas
塩基/酸比	0.66
寒冷安定性*	-

* 表 2 下の説明参照

【 0 0 6 6 】

増加させた量の E u d r a g i t E 1 0 0 およびアジピン酸を含む寒冷安定性組成物（
実施例 1 ～ 7 ）

寒冷安定性組成物は、アジピン酸および E u d r a g i t E 1 0 0 の量を増加させる
ことによって得た。得られた製剤およびその主要なパラメーターを表 2 に示す。

【 0 0 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2: Eudragit E 100 ならびにアジピン酸およびラウリン酸を含む寒冷安定性組成物

原料	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	実施例 7
スマトリプタン コハク酸塩	4.00 %	4.00 %	4.00 %	4.00 %	4.00 %	4.00 %	4.00 %
アジピン酸	2.78 %	2.64 %	2.59 %	2.53 %	2.48 %	2.43 %	2.53 %
ラウリン酸	3.82 %	3.63 %	3.55 %	3.48 %	3.41 %	3.34 %	3.48 %
Eudragit E 100	19.08 %	18.13 %	17.74 %	17.39 %	17.03 %	16.68 %	18.00 %
精製水	70.22 %	71.50 %	72.02 %	72.50 %	72.97 %	73.45 %	71.89 %
ニパギン	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %	0.10 %
固形分[%]	29.78	28.50	27.98	27.50	27.03	26.55	28.11 %
導電率[mS/cm]	5.72		5.78	5.78			5.95
pH	5.74		5.69	5.81			5.73
粘度[mPas]	2331	1236	809.9	510	396.4	303.6	828.5
塩基/酸比	1.28	1.27	1.26	1.25	1.25	1.24	>1.30
寒冷安定性*	++	++	++	+	+	+	+++

*

- 悪い(4°Cで3日後またはそれ以内に不可逆的な沈殿;低減した粘度)
- + 良い(4°Cで3日後に可逆的な沈殿;安定な粘度)
- ++ 非常に良い(4°Cで数週間後に非常に少量の可逆的な沈殿、非常に小さな結晶;安定な粘度)
- +++ 優れている(4°Cで数週間後に沈殿なし;安定な粘度)

【0068】

実施例3の寒冷安定性を図2に示す。

【0069】

前臨床研究

製剤ごとに3匹の雌のゲッチングンSPFミニブタにおいて、US - A 8, 366, 600の段落[0063]の比較例による組成物(表1参照)および本発明の実施例4による組成物(表2参照)の使用によって、前臨床研究を実施した。同じ製剤を含有する2つのイオントフォーシス経皮パッチ(活性化されたものおよび不活性化されたもの)を、各動物の皮膚に4時間の期間配置した。パッチ中の全ての薬物パッドは、スマトリプタンコハク酸塩104mgを含有していた。曝露期間は、4時間であった。採血を以下の時点:処置前、ならびに処置後15分、30分、60分、90分、2、3、4、4.5、5、6、8、10、12および16時間で実施した。サンプル調製のための固相抽出に続いて、LC-MS/MSを使用して、血漿サンプル中のスマトリプタンの濃度を決定した。研究の結果を図3に示す。

【0070】

図3は、比較例による組成物および実施例4による組成物を使用したスマトリプタンの時間依存的血漿濃度を示す。

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】図1は、4および15でのUS - A 8, 366, 600による組成物の経時的な粘度低下を示す。

【図2】図2は、実施例3の寒冷安定性を示す。

【図 3】図 3 は、比較例による組成物および実施例 4 による組成物を使用したスマトリブタンの時間依存的血漿濃度を示す。

【図面】

【図 1】

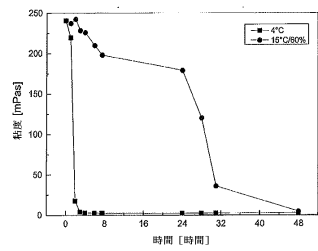


図 1：比較例（US-A 8,366,600 段落 [0063]）の寒冷安定性

【図 2】

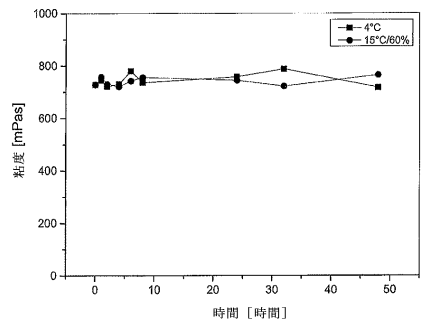


図 2：実施例 3 の寒冷安定性

【図 3】

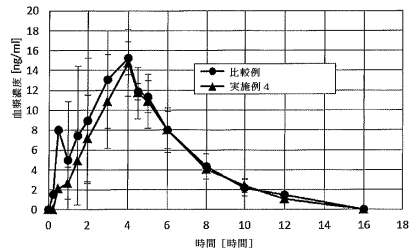


図 3：比較例および実施例 4 の時間依存的血漿濃度

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(72)発明者 ハンスヘルマン・フランケ

ドイツ連邦共和国 2 2 2 9 ハンブルグ . ウルメンシュトラッセ 1 8

審査官 辰己 雅夫

(56)参考文献 特開 2 0 1 4 - 2 3 7 6 7 5 (J P , A)

特開 2 0 0 4 - 0 8 3 5 2 3 (J P , A)

国際公開第 0 1 / 5 4 6 7 4 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 1 / 0 4 6 9 2 7 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

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)