

(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2016-500086
(P2016-500086A)

(43) 公表日 平成28年1月7日(2016.1.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70 4 0 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 54 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-543338 (P2015-543338)
 (86) (22) 出願日 平成25年11月21日 (2013.11.21)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年5月15日 (2015.5.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/003515
 (87) 国際公開番号 W02014/079573
 (87) 国際公開日 平成26年5月30日 (2014.5.30)
 (31) 優先権主張番号 12193808.8
 (32) 優先日 平成24年11月22日 (2012.11.22)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 510150167
 ウーツェーバー ファルマ ゲーエムベ
 ー
 UCB PHARMA GMBH
 ドイツ連邦共和国 モンハイム アルフレ
 ートーノーベルシュトラッセ 10
 (71) 出願人 515131208
 エルターエス ローマン テラピー
 システム アーゲー
 ドイツ連邦共和国 56626 アンダー
 ナッハ、ローマンシュトラッセ 2
 (74) 代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所

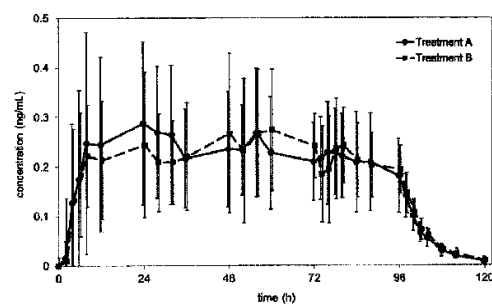
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ロチゴチンの経皮投与のための複数日用のパッチ

(57) 【要約】

本発明は、(a)裏当て層、(b)ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び(c)放出ライナーを含む経皮治療システムであって、自己粘着性マトリックス層が、約75~400g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9~25重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む上記経皮治療システム、本発明の2つの経皮治療システムを含むキット、並びに本発明の経皮治療システムを調製する方法に関する。さらに本発明は、ロチゴチンを週1回又は2回経皮投与することによる、パーキンソン病、パーキンソンプラス症候群、うつ病、線維筋痛症及び下肢静止不能症候群に罹患している患者の治療における使用のため、並びにドーパミン作動性神経の喪失又は認知障害の治療又は予防における使用のための、ロチゴチンを活性成分として含む経皮治療システムであって、裏当て層、ロチゴチンを含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、並びに放出ライナーを含み、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されている上記経皮治療シ

Figure 4a



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 裏当て層、
(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び
(c) 放出ライナー
を含む経皮治療システムであって、
自己粘着性マトリックス層が、約 $75 \sim 400 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 25$ 重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む上記経皮治療システム。

10

【請求項 2】

(a) 裏当て層、
(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び
(c) 放出ライナー
を含み、
自己粘着性マトリックス層が、約 $100 \sim 400 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 20$ 重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む、請求項 1 に記載の経皮治療システム。

20

【請求項 3】

自己粘着性マトリックス層が、皮膚粘着層の重量に対して約 $0 \sim 10$ 重量%の濃度のロチゴチンを含有する皮膚粘着層をさらに含み、皮膚粘着層が、リザーバー層と放出ライナーの間に提供され、リザーバー層よりも低いロチゴチン濃度を有する、請求項 1 から 2 までのいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 4】

リザーバー層が、約 $75 \sim 300 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは約 $75 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、より好ましくは約 $100 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 18 重量%のロチゴチンを含有する、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 5】

リザーバー層が、約 $75 \sim 300 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは約 $75 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、より好ましくは約 $100 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 18 重量%のロチゴチンを含有し、皮膚粘着層が、約 $10 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有する、請求項 4 に記載の経皮治療システム。

30

【請求項 6】

皮膚粘着層が、約 $15 \sim 120 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、皮膚粘着層の重量に対して約 $5 \sim 10$ 重量%のロチゴチンを含有する、請求項 5 に記載の経皮治療システム。

【請求項 7】

皮膚粘着層が、約 $15 \sim 50 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、皮膚粘着層の重量に対して約 $0 \sim 5$ 重量%のロチゴチンを含有する、請求項 5 に記載の経皮治療システム。

40

【請求項 8】

自己粘着性マトリックス層の表面 10 cm^2 当たり約 $10 \sim 32 \text{ mg}$ のロチゴチン、好ましくは自己粘着性マトリックス層の表面 10 cm^2 当たり約 27 mg のロチゴチンを含有する、請求項 1 から 7 までのいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 9】

リザーバー層又はリザーバー層及び皮膚粘着層が、ロチゴチンを含有する場合、ポリビニルピロリドンをさらに含有し、それぞれの層におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比が、 $9 : 2 \sim 9 : 5$ 、好ましくは $9 : 3 \sim 9 : 5$ 、又はそれらの倍数である、請求項 1 から 8 までのいずれか一項に記載の経皮治療システム。

50

【請求項 10】

リザーバー層及び存在する場合には皮膚粘着層が、それぞれ少なくとも1つ、好ましくは2つのアミン耐性シリコーン感圧粘着剤（単数又は複数）を含有する、請求項1から9までのいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 11】

治療有効量のロチゴチンを少なくとも3～7日間経皮投与できるように適合されている、請求項1から10までのいずれか一項に記載の経皮治療システム。

【請求項 12】

治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている、請求項11に記載の経皮治療システム。

【請求項 13】

同じ又は異なるロチゴチン含量を有する請求項1から12までのいずれか一項に記載の2つの経皮治療システムを含むキット。

【請求項 14】

2つの経皮治療システムが、同じロチゴチン含量を有し、それらのそれぞれが、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経皮投与できるように適合されている、請求項13に記載のキット。

【請求項 15】

請求項1から12までのいずれか一項に記載の経皮治療システムを調製する方法。

【請求項 16】

2：1～9：1の比の非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系が使用される、請求項15に記載の調製方法。

【請求項 17】

2：1～6：1の比、好ましくは2：1～5：1の比、より好ましくは3：1～5：1の比、特に好ましくは3：1又は5：1の比の非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系が使用される、請求項15又は16に記載の調製方法。

【請求項 18】

カルボン酸エステル及び脂肪族アルコールからなる溶媒系が使用される、請求項15から17までのいずれか一項に記載の調製方法。

【請求項 19】

酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系が使用される、請求項15から18までのいずれか一項に記載の調製方法。

【請求項 20】

2：1～6：1の比、好ましくは2：1～5：1の比、より好ましくは3：1～5：1の比、特に好ましくは3：1又は5：1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系が使用される、請求項15から19までのいずれか一項に記載の調製方法。

【請求項 21】

室温で実施され、ロチゴチンが、2回に分けて添加され、一方がポリビニルピロリドンに添加する前に投与され、他方がポリビニルピロリドンに添加した後に添加される、請求項15から20までのいずれか一項に記載の調製方法。

【請求項 22】

室温で実施され、ロチゴチンがポリビニルピロリドン溶液及びシリコーン粘着剤混合物に一度に添加される、請求項15から21までのいずれか一項に記載の調製方法。

【請求項 23】

多形形態IIのロチゴチンが、出発材料として使用される、請求項15から22までのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 24】

1.5：1～1：1.5の比のヘプタン及びエタノールからなる溶媒系が使用される、請求項15に記載の調製方法。

【請求項 25】

10

20

30

40

50

ロチゴチンを週1回又は2回経皮投与することによる、パーキンソン病、パーキンソンプラス症候群、うつ病、不安症、AHD S、線維筋痛症、下肢静止不能症候群に罹患している患者の治療における使用のため、及びドーパミン作動性神経の喪失の治療若しくは予防、又は認知障害、認知症若しくはレビー小体病の治療若しくは予防における使用のための、ロチゴチンを活性成分として含む経皮治療システムであって、裏当て層、ロチゴチンを含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、並びに放出ライナーを含み、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されている上記経皮治療システム。

【請求項26】

週1回投与され、治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている、請求項25に記載の使用のための経皮治療システム。

10

【請求項27】

週2回投与され、1週間で投与される2つの経皮治療システムが、同じ又は異なるロチゴチン含量を有し、共に治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている、請求項25に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項28】

1週間で投与される2つの経皮治療システムが同じロチゴチン含量を有する、請求項27に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項29】

1週間で投与される2つの経皮治療システムが、異なるロチゴチン含量を有し、それらの一方が、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されており、他方が、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経皮投与できるように適合されている、請求項27に記載の使用のための経皮治療システム。

20

【請求項30】

自己粘着性マトリックス層が、約75～400g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9～25重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む、請求項25から29までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項31】

自己粘着性マトリックス層が、約100～400g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9～20重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む、請求項25から30までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

30

【請求項32】

自己粘着性マトリックス層が、皮膚粘着層の重量に対して約0～10重量%の濃度のロチゴチンを含有する皮膚粘着層をさらに含み、皮膚粘着層が、リザーバー層と放出ライナーの間に提供され、リザーバー層よりも低いロチゴチン濃度を有する、請求項30から31までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項33】

皮膚粘着層が、リザーバー層のコーティング重量以下のコーティング重量を有する、請求項30から32までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項34】

自己粘着性マトリックス層の表面10cm²当たり約10～32mgのロチゴチン、好ましくは自己粘着性マトリックス層の表面10cm²当たり約27mgのロチゴチンを含有する、請求項25から33までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

40

【請求項35】

リザーバー層又はリザーバー層及び皮膚粘着層が、ロチゴチンを含有する場合、ポリビニルピロリドンをさらに含有し、それぞれの層におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比が、9：2～9：5、好ましくは9：3～9：5、又はそれらの倍数である、請求項30から34までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項36】

50

リザーバー層及び存在する場合には皮膚粘着層が、それぞれ少なくとも1つ、好ましくは2つのアミン耐性シリコーン感圧粘着剤（単数又は複数）を含有する、請求項30から35までのいずれか一項に記載の使用のための経皮治療システム。

【請求項37】

(a) 裏当て層、
 (b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び
 (c) 放出ライナー
 を含む、請求項1から12までのいずれか一項に記載の経皮治療システムを調製する方法であって、

i x) ポリビニルピロリドン、カルボン酸エステル及び脂肪族アルコールの混合物、好ましくは酢酸エチル及びエタノールの混合物に添加するステップと、

x) メタ重亜硫酸ナトリウム溶液を、ステップiの混合物に添加するステップと、

x i) トコフェロール及びパルミチン酸アスコルビルを、ステップi iの混合物に添加するステップと、

x i i) ステップi i iの混合物を、カルボン酸エステル、好ましくは酢酸エチル中のシリコーン粘着剤の混合物と組み合わせるステップと、

x i i i) ロチゴチンを、ステップi vの組合せに添加するステップと、

x i v) ステップvの混合物を、基材上、好ましくは放出ライナー上にコーティングし、溶媒を除去してリザーバー層を得、それによって溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層を形成するステップと、

x v) ステップv iからのリザーバー層に、被覆層、好ましくは裏当て層を積層するステップと、

x v i) ステップv i iからの積層を穿孔して、個々の経皮治療システムにするステップと

を含む上記方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

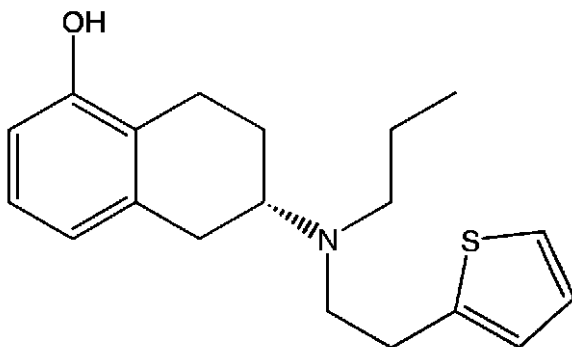
本発明は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間、少なくとも7日間まで経皮投与できるように適合されている、新規な複数日用の経皮治療システム（TTS）に関する。

【背景技術】

【0002】

ロチゴチンは、以下に示す構造を有する化合物（-）-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-6-[プロピル-[2-(2-チエニル)エチル]-アミノ]-1-ナフタレノールの国際一般名（INN）である。

【化1】



【0003】

ロチゴチンは、多形形態I及び多形形態IIの2つの異なる多形状態で存在し、これら

の形態は、それらの融点、赤外（IR）分光法、固体核磁気共鳴（SSNMR）又はラマン分光法、並びに示差走査熱量測定（DSC）及びX線粉末回折（XRD）によって区別することができる。ロチゴチンの2つの多形形態の異なる物理化学的特徴は、例えばWO 2009/068520に記載されている。

【0004】

ロチゴチンは、非エルゴリン系ドーパミンD1/D2/D3-受容体作動薬であり、これは構造的にドーパミンに類似しており、類似の受容体プロファイルを有しているが、より高い受容体親和性を有する。

【0005】

ロチゴチンは、他の非エルゴリン系ドーパミン作動薬とは対照的に、より高い生理的作用に寄与し得る、著しく高いD1活性を有している。

10

【0006】

ロチゴチンは、エルゴリン系化合物とは対照的に、5HT_{2B}受容体に対して親和性が非常に低く、したがって線維症を誘発する危険性が低い。

【0007】

非ドーパミン作動性受容体に対する作用（例えば、5-HT_{1A}受容体活性化作用及びA_{2B}拮抗作用）は、運動障害防止活性、神経保護活性及び抗うつ効果などの他の有益な効果に寄与することができる。

【0008】

ロチゴチンは、パーキンソン病（WO 2002/089777に記載されている）、パーキンソン病プラス症候群（WO 2005/092331に記載されている）、うつ病（WO 2005/009424に記載されている）及び下肢静止不能症候群（WO 2003/092677に記載されている）に罹患している患者の治療、並びにドーパミン作動性神経の喪失（WO 2005/063237に記載されている）の治療又は予防のための活性剤として開示されている。

20

【0009】

ロチゴチンを含有する公知の医薬組成物は、1日用の溶媒ベースの経皮治療システム（TTS）（WO 99/49852に記載されている）、デポー形態（WO 02/15903に記載されている）、イオン泳動デバイス（WO 2004/050083に記載されている）及び鼻腔内製剤（WO 2005/063236に記載されている）を含む。

30

【0010】

WO 2004/012721には、熱溶解できる粘着剤から調製された自己粘着層においてロチゴチンを含有する経皮治療システム（TTS）が記載されている。WO 2004/012721の経皮治療システムは、1日又は複数日適用するために提供されており、ロチゴチンを、インビトロ皮膚透過モデルにおいて、例えば少なくとも7日間まで連続的に放出することができる。

【0011】

WO 2004/012721の熱溶解できる粘着剤ベースの経皮治療システムと比較すると、従来技術から公知の溶媒ベースの経皮治療システムは、それらのシステムの自己粘着層にロチゴチンを充填する能力が制限されている。

40

【0012】

したがって、今までにロチゴチンを3日間以上連続的に放出する溶媒ベースの経皮治療システムを調製することは不可能であった。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって本発明の一目的は、1回の適用後に少なくとも3日間、少なくとも7日間まで治療有効量のロチゴチンを連続的に投与できる量のロチゴチンを含む、溶媒ベースの経皮治療システムを提供することである。

【課題を解決するための手段】

50

【0014】

本発明は、対応する経皮治療システムを1回適用した後に少なくとも3日間、少なくとも7日間まで治療有効量のロチゴチンを経皮投与できる多量のロチゴチンを含有する、経皮治療システムのための溶媒ベースの自己粘着性マトリックスの開発に基づくものであり、ここで経皮治療システムは、サイズ、厚さ及び皮膚耐性を考慮して、好都合な適用の必要に応じて適合され、対費用効果の高い方式で容易に調製することができる。

【0015】

さらに驚くべきことには、本発明の経皮治療システムによって治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間、少なくとも7日間まで連続投与するのに必要なロチゴチンの総量は、従来技術から公知の1日用の溶媒ベースの経皮治療システムのそれぞれの回数について予測/算出される量よりも低かったことが見出された。

10

【0016】

したがって第1の態様では、本発明は、

(a) 裏当て(backing)層、

(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び

(c) 放出ライナー

を含む経皮治療システムであって、

自己粘着性マトリックス層が、約 $75 \sim 400 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 25$ 重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む上記経皮治療システムを提供する。

20

【0017】

さらなる実施形態では、経皮治療システムは、

(a) 裏当て層、

(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び

(c) 放出ライナー

を含み、

自己粘着性マトリックス層は、約 $100 \sim 400 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 20$ 重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む。

30

【0018】

本願の文脈では、「約」という用語は、別段指定されない限り、それぞれの値の $+/-10\%$ を意味する。

【0019】

一実施形態では、経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、皮膚粘着層の重量に対して約 $0 \sim 10$ 重量%の濃度のロチゴチンを含有する皮膚粘着層をさらに含み、皮膚粘着層は、リザーバー層と放出ライナーの間に提供され、リザーバー層よりも低いロチゴチン濃度を有する。

【0020】

さらなる実施形態では、経皮治療システムのリザーバー層は、約 $75 \sim 300 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは約 $75 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、より好ましくは約 $100 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 25$ 重量%のロチゴチン、好ましくは約 18 重量%のロチゴチンを含有する。

40

【0021】

さらなる実施形態では、経皮治療システムのリザーバー層は、約 $75 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは約 $100 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 25$ 重量%のロチゴチン、好ましくは約 18 重量%のロチゴチンを含有し、皮膚粘着層は、約 $10 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有する。

【0022】

50

好ましい実施形態では、経皮治療システムの皮膚粘着層は、約 $15 \sim 120 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、皮膚粘着層の重量に対して約 $5 \sim 10$ 重量%のロチゴチンを含有する。

【0023】

さらに好ましい実施形態では、経皮治療システムの皮膚粘着層は、約 $15 \sim 50 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、皮膚粘着層の重量に対して約 $0 \sim 5$ 重量%のロチゴチンを含有する。

【0024】

さらなる実施形態では、経皮システムは、自己粘着性マトリックス層の表面 10 cm^2 当たり約 $10 \sim 32 \text{ mg}$ のロチゴチン、好ましくは自己粘着性マトリックス層の表面 10 cm^2 当たり約 27 mg のロチゴチンを含有する。

【0025】

好ましい実施形態では、経皮治療システムのリザーバー層又はリザーバー層及び皮膚粘着層は、ロチゴチンを含有する場合、ポリビニルピロリドンをさらに含有し、それぞれの層におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比は、 $9:2 \sim 9:5$ 、好ましくは $9:3 \sim 9:5$ 、又はそれらの倍数である。

【0026】

さらに好ましい実施形態では、経皮治療システムのリザーバー層及び存在する場合には皮膚粘着層は、それぞれ少なくとも1つ、好ましくは2つのアミン耐性シリコーン感圧粘着剤（単数又は複数）を含有する。

【0027】

さらなる実施形態では、経皮治療システムは、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3～7日間経皮投与できるように適合されている。

【0028】

好ましい実施形態では、経皮治療システムは、治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている。

【0029】

本発明の複数日用の経皮治療システムには、毎日適用される従来の経皮治療システムと比較して、適用頻度を低減することができるという利点がある。このことは、パーキンソン病などの重症のドーパミン作動性障害に罹患している患者が、経皮パッチの頻繁な取扱い及び投与が困難になる運動障害をしばしば経験するため、こうした患者にとって特に有利である。同時に、長期間用のパッチ医薬品を適用している間は、パッチで処理すべき皮膚適用部位の数が低減される。医薬品の投与間隔を、例えば1日から少なくとも3日又はさらには少なくとも7日に延長すると、反復パッチ投与に選択された皮膚適用部位において、患者の皮膚からパッチを繰り返し剥離することに関連して皮膚病変が生じる潜在的な危険性が最小限に抑えられる。さらに、ロチゴチンの吸収に対する個人間及び個人内で異なる遅延時間の影響が、皮膚透過性が低い場合にロチゴチンを含有するパッチを毎日取り替えることに関連して生じるおそれがあり、ロチゴチンの血漿レベルの治療上望ましくない変動を引き起こすおそれがあるが、この影響は、本発明の複数日用のパッチによって排除することができる。最後に、毎日のパッチ投与を、数日間でわずか1回の投与によって、例えば週1回又は週2回の投与によって置き換えることは、材料及び生成時間を節約することによって、それぞれの医薬品の費用を低減することに寄与する。

【0030】

第2の態様では、本発明は、本発明の2つの経皮治療システムを含むキットを提供し、ここで2つの経皮治療システムは、同じ又は異なるロチゴチン含量を有することができる。一実施形態では、キットの2つの経皮治療システムは、異なるロチゴチン含量を有し、それらの一方は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されており、他方は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経皮投与できるように適合されている。好ましい実施形態では、キットの2つの経皮治療システムは、同じロチゴチン含量を有し、それらのそれぞれは、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経

10

20

30

40

50

皮投与できるように適合されている。

【0031】

第3の態様では、本発明は、本発明の経皮治療システムを調製する方法を提供する。

【0032】

本発明では、調製方法は、非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系の使用を含む。

【0033】

一実施形態では、調製方法は、2 : 1 ~ 9 : 1の比の非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系の使用を含む。

【0034】

好ましい実施形態では、溶媒系は、カルボン酸エステル及び脂肪族アルコールからなる。より好ましい実施形態では、溶媒系は、酢酸エチル及びエタノールからなる。特定の好ましい実施形態では、溶媒系は、2 : 1 ~ 6 : 1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる。

【0035】

さらなる実施形態では、調製方法は、1 . 5 : 1 ~ 1 : 1 . 5の比のヘプタン及びエタノールからなる溶媒系の使用を含む。

【0036】

別の好ましい実施形態では、調製方法は室温で実施され、ロチゴチンは、2回に分けて溶媒系に添加される。ロチゴチンが2回に分けて添加される場合、一方の部分はポリビニルピロリドンに添加する前に添加され、他方の部分はポリビニルピロリドンに添加した後に添加される。

【0037】

別の好ましい実施形態では、調製方法は室温で実施され、ロチゴチンの総量は、ポリビニルピロリドンと一緒に一度に溶媒系に添加される。

【0038】

別の好ましい実施形態では、最初にポリビニルピロリドンに溶媒系及び粘着剤混合物に溶解し、次にこの事前溶液に、ロチゴチンを室温で添加する。

【0039】

さらなる好ましい実施形態では、多形形態IIのロチゴチンは、本発明の調製方法において出発材料として使用される。

【0040】

さらなる一態様では、本発明は、ロチゴチンを週1回又は2回経皮投与することによる、パーキンソン病、パーキンソン病プラス症候群、うつ病、線維筋痛症及び下肢静止不能症候群に罹患している患者の治療における使用のため、及びドーパミン作動性神経の喪失の治療若しくは予防、又は認知障害の治療若しくは予防における使用のための、ロチゴチンを活性成分として含む経皮治療システムであって、裏当て層、ロチゴチンを含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、並びに放出ライナーを含み、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されている上記経皮治療システムを提供する。

【0041】

一実施形態では、上記使用のための経皮治療システムは、週1回投与され、治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている。

【0042】

さらなる実施形態では、上記使用のための経皮治療システムは、週2回投与され、1週間で投与される2つの経皮治療システムは、同じ又は異なるロチゴチン含量を有し、一緒になって治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている。

【0043】

一実施形態では、1週間で投与される上記使用のための2つの経皮治療システムは、同

10

20

30

40

50

じロチゴチン含量を有する。

【0044】

別の実施形態では、1週間で投与される上記使用のための2つの経皮治療システムは、異なるロチゴチン含量を有し、それらの一方は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されており、他方は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経皮投与できるように適合されている。

【0045】

さらなる実施形態では、上記使用のための経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、約75～400g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9～25重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む。

10

【0046】

別の実施形態では、上記使用のための経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、約100～400g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9～20重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む。

【0047】

さらなる実施形態では、上記使用のための経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、皮膚粘着層の重量に対して約0～10重量%の濃度のロチゴチンを含有する皮膚粘着層をさらに含み、皮膚粘着層は、リザーバー層と放出ライナーの間に提供され、リザーバー層よりも低いロチゴチン濃度を有する。

【0048】

好ましい実施形態では、上記使用のための経皮治療システムの皮膚粘着層は、リザーバー層のコーティング重量以下のコーティング重量を有する。

20

【0049】

さらなる実施形態では、上記使用のための経皮治療システムは、自己粘着性マトリックス層の表面10cm²当たり約10～32mgのロチゴチン、好ましくは自己粘着性マトリックス層の表面10cm²当たり約27mgのロチゴチンを含有する。

【0050】

好ましい実施形態では、上記使用のための経皮治療システムのリザーバー層又はリザーバー層及び皮膚粘着層は、ロチゴチンを含有する場合、ここではポリビニルピロリドン又はPVPと略されるポリ(N-ビニル-2-ピロリドン)をさらに含有し、それぞれの層におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比は、9:2～9:5、好ましくは9:3～9:5、又はそれらの倍数である。

30

【0051】

さらに好ましい実施形態では、上記使用のための経皮治療システムのリザーバー層及び存在する場合には皮膚粘着層は、それぞれ少なくとも1つ、好ましくは2つのアミン耐性シリコーン感圧粘着剤(単数又は複数)を含有する。

【図面の簡単な説明】

【0052】

【図1】5:1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系を使用し、ロチゴチンを加熱しながら一度に添加することを含む、本発明の複数日用のロチゴチン含有パッチの調製方法のフローチャートである。

40

【図2a】5:1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系を使用し、ロチゴチンを加熱せずに室温で2回に分けて添加し、一方を、PVPを添加する前に添加し、他方を、PVPを添加した後に添加することを含む、本発明の複数日用のロチゴチン含有パッチの調製方法のフローチャートである。

【図2b】酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系を使用し、ロチゴチンを、加熱せずに室温でPVP溶液及びシリコーン粘着剤混合物に一度に添加することを含む、本発明の複数日用のロチゴチン含有パッチの調製方法のフローチャートである。

【図3】1:1.5の比のヘプタン及びエタノールからなる溶媒系を使用する、本発明の複数日用のロチゴチン含有パッチの調製方法のフローチャートである。

50

【図 4 a】例 1 の 4 日間用の 1 つの単層 T T S (治療 A) を投与した後の、ロチゴチンの 4 日間にわたる血漿濃度の時間プロファイルを、比較例 1 の 1 日用の 4 つのパッチを毎日投与した場合 (治療 B) (n = 12) と比較して示す図である。

【図 4 b】例 1 の 4 日間用の 1 つの単層 T T S (治療 A、n = 12) 及び例 2 の 7 日間用の 1 つの二層 T T S (治療 C、n = 16) を投与した後の、ロチゴチンの血漿濃度の時間プロファイルを示す図である。

【図 5 a】例 1 の 4 日間用の単層 T T S を単回投与した後に得られた、4 日間にわたる個体のロチゴチン血漿濃度比を、研究 1 の比較例 1 の 1 日用の 4 つのパッチを毎日適用した場合 (n = 12) と比較して示す図である。

【図 5 b】例 2 の 7 日間用の二層 T T S を単回投与した後に得られた、7 日間にわたる個体のロチゴチン血漿濃度比を、研究 2 の比較例 1 の 1 日用の 7 つのパッチを毎日適用した場合 (n = 16) と比較して示す図である。

【図 6】例 2 の 7 日間用の二層 T T S の膜透過プロファイルを示す図である。

【図 7】例 2 の 7 日間用の二層 T T S の膜透過プロファイルを、例 6 の 7 日間用の二層 T T S と比較して示す図である。

【図 8】例 2 の 7 日間用の二層 T T S 及び例 4 の 7 日間用の単層 T T S の累積透過プロファイルを、比較例 2 の 1 日用の T T S と比較して示す図である。

【図 9】皮膚粘着層を含む例 2 の 7 日間用の二層 T T S からのロチゴチンの累積放出 (Q) を、皮膚粘着層を含まない例 3 の 7 日間用の単層 T T S と比較して示す図である。

【図 10】複数日用のパッチの可能なバリエーションの模式図である。

【発明を実施するための形態】

【0053】

本発明は、第 1 の態様では、

(a) 裏当て層、

(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び

(c) 放出ライナー

を含む経皮治療システムであって、

自己粘着性マトリックス層が、約 $75 \sim 400 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 25$ 重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む上記経皮治療システムを提供する。

【0054】

本発明のさらなる実施形態では、経皮治療システムは、

(a) 裏当て層、

(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び

(c) 放出ライナー

を含み、自己粘着性マトリックス層は、約 $100 \sim 400 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 $9 \sim 20$ 重量%のロチゴチンを含有するリザーバー層を含む。

【0055】

「経皮治療システム」(T T S) という用語は、本明細書で使用される場合、中心部分に連続的な自己粘着性マトリックス層を有する、マトリックスタイプのパッチを指す。このようなパッチは、裏当て層、自己粘着性マトリックス層、及び使用前に除去される放出ライナーからなる。本願では、「経皮治療システム」、「T T S」及び「パッチ」という用語は、本発明の経皮治療システムを説明するために同等に使用される。

【0056】

「溶媒ベースの」という用語は、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層を説明するために本明細書で使用される場合、本発明の経皮治療システムの製造方法の最中に、自己粘着性マトリックス層のロチゴチン及び他の構成成分が、有機溶媒に溶解又

10

20

30

40

50

は分散し、混合されることを意味する。

【0057】

「自己粘着性マトリックス層」という用語は、本明細書で使用される場合、図10に示されている通り、粘着剤を含有する層のすべて、例えばリザーバー層、皮膚粘着層、及びロチゴチン含有する皮膚粘着層、並びにすべてのそれらの組合せを説明するものである。経皮治療システムが1つのリザーバー層だけを含有する場合、このリザーバー層は、自己粘着性マトリックス層になる。

【0058】

「放出ライナー」という用語は、保護性の箔又はシートと同義に使用される。

【0059】

これは、経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層の構成成分が、任意の溶媒（単数又は複数）なしに熱溶解状態で混合される熱溶解による製造方法とは対照的である。熱溶解による製造方法において使用するのに適した粘着剤は、160の温度で、60 Pa・s以下、80 Pa・s以下、100 Pa・s以下、120 Pa・s以下、又は最大150 Pa・sの動的粘度を呈する。熱溶解による製造方法の最中には、粘着剤（単数又は複数）の粘度、特にシリコン粘着剤（単数又は複数）の粘度を適切な方式で調整するために、160で用いられる粘着剤（単数又は複数）の動的粘度に応じて、軟化剤、例えばワックス、シリコン油、グリセリン、グリセリンと脂肪酸若しくはポリオールに由来する縮合物、又は酢酸ラウリル、又は特にグリセロールモノラウラート、酢酸ラウリル、式R-C(O)-OR'のワックス、アルキルメチルシロキサンワックス、シロキサンを付加した(siloxated)ポリエーテルワックス、有機ワックス又はグリセリンの添加が必要になる場合がある。

【0060】

任意の添加剤（単数又は複数）なしに本発明の経皮治療システムの溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層を調製するのに適したシリコン粘着剤は、160の温度で150 Pa・s超の動的粘度を呈し、したがって、熱溶解による製造方法に適したものにするためには、軟化剤の添加が必要になる。

【0061】

したがって一実施形態では、本発明の経皮治療システムの溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層は、160の温度で60 Pa・s以下、80 Pa・s以下、100 Pa・s以下、120 Pa・s以下、又は最大150 Pa・sの動的粘度を有する粘着剤を含有していない。

【0062】

別の実施形態では、本発明の経皮治療システムの溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層を調製するために使用される粘着剤（単数又は複数）は、粘着剤を添加した後、前記粘着剤の粘度を、160の温度で60 Pa・s以下、80 Pa・s以下、100 Pa・s以下、120 Pa・s以下又は最大150 Pa・sまで低減する軟化剤を含有していない。前記軟化剤は、ワックス、シリコン油、グリセリン、グリセリンと脂肪酸若しくはポリオールに由来する縮合物、及び酢酸ラウリルからなる群から選択することができ、又は特にグリセロールモノラウラート、酢酸ラウリル、式R-C(O)-OR'のワックス、アルキルメチルシロキサンワックス、シロキサンを付加したポリエーテルワックス、有機ワックス及びグリセリンからなる群から選択することができる。

【0063】

溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層を含む本発明の経皮治療システムと、熱溶解による製造方法によって得られた経皮治療システムは、たとえそれぞれの経皮治療システムの質的及び量的な組成が同一であっても、異なる薬物放出特性などの異なる物理化学的特性を特徴とする。

【0064】

1つ又は複数の軟化剤を粘着剤に添加することによって、熱溶解状態の粘着剤の動的粘度は低くなるが、それと同時に、こうして調製された最終的なTTSの自己粘着性マトリ

10

20

30

40

50

ックス層の粘着も低くなり、それによって、粘着層の冷却流が増大することに起因して、構造的完全性の喪失が引き起こされる。この制約は、本発明の経皮治療システムをもたらす溶媒ベースの製造方法によって回避できる。

【0065】

本発明の経皮治療システムの裏当て層は、自己粘着性マトリックス層の構成成分に対して不活性である。この裏当て層は、ロチゴチンに対して不透過性のフィルムである。このようなフィルムは、ポリエステル、ポリアミド、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル又は前述の材料の組合せからなり得る。これらのフィルムは、例えばアルミニウムフィルム又はアルミニウム蒸気又はシリコン層でコーティングしてもしなくてもよい。裏当て層の厚さは、10～100 μm 、好ましくは15～40 μm であ

10

【0066】

一実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、分散化剤、及び分散化剤と不混和性の分散相からなる固体分散体によって形成される。

【0067】

固体分散体の分散化剤は、任意の固体又は半固体の半透過性のポリマー又はコポリマーであってもよい。分散化剤は、固体分散体に十分な活性及び安定性を付与し、ロチゴチンを十分に放出するものであるべきである。通常、このポリマーは、感圧粘着剤(PSA)又はこのような粘着剤の混合物である。

【0068】

本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層を形成する固体分散体は、分散相中に分散化剤としての粘着剤又は粘着剤の混合物、及びロチゴチン並びにポリビニルピロリドンを含む。

20

【0069】

好ましい実施形態では、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、自己粘着性マトリックス層の表面10 cm^2 当たり約10～32 mg のロチゴチン、好ましくは自己粘着性マトリックス層の表面10 cm^2 当たり約13.5 mg 又は約27 mg のロチゴチンを含有する。

【0070】

好ましくは、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、自己粘着性マトリックス層の重量に対して約6～25重量%、より好ましくは約9～25重量%、さらにより好ましくは約9～20重量%、最も好ましくは約9重量%又は約18重量%のロチゴチンを含有する。

30

【0071】

一実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、リザーバー層を含む。リザーバー層は、マトリックス層となり、前述に関して固体分散体によって形成される。好ましい実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、1つのリザーバー層だけを含み、任意の追加のマトリックス層を含有しておらず、すなわち好ましい実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、「単層」マトリックスとなる。

【0072】

別の実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、2つ以上のリザーバー層、例えば2つ、3つ、4つ又は5つのリザーバー層を含有することができる。

40

【0073】

リザーバー層は、リザーバー層の重量に対して約9～25重量%、好ましくは約9～20重量%、最も好ましくは約9重量%又は約18重量%のロチゴチンを含有する。

【0074】

リザーバー層は、約75～400 g/m^2 、好ましくは約100～400 g/m^2 、より好ましくは約75～300 g/m^2 、より好ましくは約75～200 g/m^2 、さらにより好ましくは100～150 g/m^2 、最も好ましくは約150 g/m^2 のコーティング重量を有する。

50

【0075】

さらなる実施形態では、経皮治療システムのリザーバー層は、約75～300g/m²、好ましくは約75～200g/m²、より好ましくは約100～150g/m²、最も好ましくは約150g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9～25重量%のロチゴチン、好ましくは約9～20重量%のロチゴチン、より好ましくは約9重量%又は約18重量%のロチゴチンを含有する。

【0076】

別の実施形態では、経皮治療システムのリザーバー層は、約75～300g/m²、好ましくは約75～200g/m²、より好ましくは約100～150g/m²、最も好ましくは約150g/m²のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約9～25重量%のロチゴチン、好ましくは約9～20重量%のロチゴチン、より好ましくは約9重量%又は約18重量%のロチゴチン、及び約10～150g/m²のコーティング重量を有する皮膚粘着層を含有する。

10

【0077】

さらなる実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、皮膚粘着層をさらに含む。皮膚粘着層は、リザーバー層と同様に、マトリックス層となり、好ましくは前述に関して固体分散体によって形成される。皮膚粘着層は、リザーバー層と放出ライナーの間に提供される。一実施形態では、皮膚粘着層は、活性成分を含有しておらず、すなわちロチゴチンを含有していない。別の実施形態では、皮膚粘着層は、ロチゴチンを含有する。

【0078】

好ましい実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、リザーバー層及び皮膚粘着層を含み、任意の追加のマトリックス層を含有しておらず、すなわち好ましい実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、「二層」マトリックスとなる。

20

【0079】

皮膚粘着層は、いくつかの実施形態では、局所的な皮膚の刺激作用を潜在的に引き起こすおそれがあり、又は薬物充填量が多いことに起因して皮膚への粘着性の低下を示すおそれがある高濃度のロチゴチンを含有するリザーバー層との皮膚の直接的な接触を回避する。したがって、皮膚粘着層は、ロチゴチンを含有しておらず、又はロチゴチンを含有する場合、リザーバー層のロチゴチン濃度が9重量%を超えるならば、リザーバー層よりも低いロチゴチン濃度を有する。例えば、9重量%のロチゴチン及び4重量%のPVPを含有するリザーバー層だけを含む自己粘着性マトリックス層、すなわち「単層」マトリックスを有するTTSを毎日適用して得られた結果は、良好な皮膚耐用性を示した。したがって、それぞれのリザーバー層の組成はまた、本発明の経皮治療システムの自己粘着性の二層マトリックスの皮膚粘着層に妥当な組成となる。したがって、好ましい実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、1つ又は複数のリザーバー層（単数又は複数）及び皮膚粘着層から構築され、ここでロチゴチン/PVP濃度は、十分な皮膚耐用性、皮膚粘着層の十分な粘性、及びリザーバー層における高い薬物濃度をもたらすために、皮膚側から裏当て層に向かって増大する。さらに、リザーバー層（単数又は複数）及び皮膚粘着層におけるロチゴチン/PVP含量を適切に調整することによって、本発明の経皮治療システムのインピボでの薬物放出の開始及び放出プロファイルを調節することができる。

30

40

【0080】

皮膚粘着層は、皮膚粘着層の重量に対して約0～10重量%、好ましくは約0～9重量%、最も好ましくは約6～9重量%の濃度のロチゴチンを含有し、リザーバー層よりも低いロチゴチン濃度を有する。

【0081】

皮膚粘着層におけるロチゴチン濃度の方が低いことに起因して、リザーバー層及び皮膚粘着層を含む本発明の経皮治療システムは、投与時に患者の皮膚と接触する皮膚粘着層の表面から、リザーバー層及び裏当て層に向かってロチゴチン濃度が増大することを特徴とする勾配系となる。

【0082】

50

皮膚粘着層は、例えば約 $15 \sim 50 \text{ g/m}^2$ 又は約 $50 \sim 100 \text{ g/m}^2$ などの約 $10 \sim 150 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは約 $15 \sim 120 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有する。

【0083】

好ましい実施形態では、皮膚粘着層のコーティング重量は、リザーバー層のコーティング重量以下である。

【0084】

さらに好ましい実施形態では、リザーバー層は、約 $75 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは $100 \sim 150 \text{ g/m}^2$ 、より好ましくは 150 g/m^2 のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 18 重量%のロチゴチンを含有する。

【0085】

別の好ましい実施形態では、リザーバー層は、約 $75 \sim 200 \text{ g/m}^2$ 、好ましくは $100 \sim 150 \text{ g/m}^2$ 、より好ましくは 150 g/m^2 のコーティング重量を有し、リザーバー層の重量に対して約 18 重量%のロチゴチンを含有し、皮膚粘着層は、約 $10 \sim 150 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有する。

【0086】

別の好ましい実施形態では、リザーバー層及び皮膚粘着層は、同じコーティング重量を有する。例えば、リザーバー層及び皮膚粘着層は、それぞれ 100 g/m^2 又は 150 g/m^2 のコーティング重量を有することができる。

【0087】

別の好ましい実施形態では、皮膚粘着層は、約 $15 \sim 120 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、皮膚粘着層の重量に対して約 5 ~ 10 重量%のロチゴチンを含有する。

【0088】

別の好ましい実施形態では、皮膚粘着層は、約 $15 \sim 50 \text{ g/m}^2$ のコーティング重量を有し、皮膚粘着層の重量に対して約 0 ~ 5 重量%のロチゴチンを含有する。

【0089】

「コーティング重量」という用語は、皮膚粘着層又はリザーバー層又は自己粘着性マトリックス層に関連して本明細書で使用される場合、裏当て層及び放出ライナーを除いて、溶媒を除去した後の各個々の層又は個々の層のすべての面積単位当たりの質量を指す。これに関連して、コーティング重量は、面積重量と同義である。

【0090】

以下の表 1 A は、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層の特定の好ましい実施形態を示す。

10

20

30

【表 1】

表 1A 本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層の好ましい実施形態の組成

成分 [mg/10 cm ²], 別段の記載がない限り		実施形態(対応する実施例)					
		1 (1)	2 (2)	3 (3)	4 (4,8,9)	5 (5,6)	6 (7)
リザーバー層	ロチゴチン	13.5	27.0	27.0	27.0	27.0	18.0
	ロチゴチン 含量 [重量%]	9.0	18.0	18.0	18.0	9.0	18.0
	PVP	3.0	6.0	12.0	12.0	12.0	8.0
	PVP 含量 [重量%]	2.0	4.0	8.0	8.0	4.0	8.0
	ロチゴチン:PVP	9:2	9:2	9:4	9:4	9:4	9:4
	コーティング重量 [g/m ²]	150.0	150.0	150.0	150.0	300.0	100.0
皮膚粘着層	ロチゴチン	-	-	-	-	-	9.0
	ロチゴチン 含量 [重量%]	-	-	-	-	-	9.0
	PVP	-	-	-	-	-	4.0
	PVP 含量 [重量%]	-	-	-	-	-	4.0
	ロチゴチン:PVP	-	-	-	-	-	9:4
	コーティング重量 [g/m ²]	-	18.0	18.0	-	-	100.0

10

20

30

40

50

【0091】

先の表の実施形態 1 による自己粘着性マトリックス層を有する T T S によって、治療有効量のロチゴチンを少なくとも 4 日間経皮投与することができ、すなわちこの T T S は、4 日間用のパッチとなる。

【0092】

先の表の実施形態 2、3、4、5 又は 6 のいずれかによる自己粘着性マトリックス層を有する T T S によって、治療有効量のロチゴチンを少なくとも 7 日間経皮投与することができ、すなわちこの T T S は、7 日間用のパッチとなる。

【0093】

「少なくとも」という用語は、治療有効量のロチゴチンの経皮投与の期間を説明するために、それぞれの日数に関連して本明細書で使用される場合、ロチゴチンが、複数日のそれぞれの日数の間以上投与されることを意味する。例えば、「少なくとも 7 日」は、治療有効量のロチゴチンが 7 日間以上投与されることを意味する。

【0094】

「治療有効量のロチゴチンの投与」という用語は、本明細書で使用される場合、それぞれの疾患の治療に関するロチゴチンの治療窓の範囲内での、ロチゴチンで治療される疾患に罹患している患者のロチゴチン血漿濃度の調整を指す。例えば、パーキンソン病の治療において治療有効量のロチゴチンを投与することによって、維持相中のロチゴチン血漿濃度は、約 0.2 ~ 1.2 ng/ml に調整され、R L S の治療において治療有効量のロチゴチンを投与することによって、維持相中のロチゴチン血漿濃度は、約 0.1 ~ 0.5 ng/ml に調整される。

【0095】

出願人のロチゴチンを含有する市販の Neupro (登録商標) パッチによって、1 日

の治療有効量のロチゴチンを経皮投与することができ、このパッチは、 $4.5 \text{ mg} / 10 \text{ cm}^2$ のロチゴチンを含有する。この含量に基づくと、4日間用のパッチに必要なロチゴチンの理論量は 18.0 mg であり、7日間用のパッチでは 31.5 mg であると算出することができる。

【0096】

しかし驚くべきことには、治療有効量のロチゴチンを4日間経皮投与するのに、本発明のTTSでは、ロチゴチンの量は約 13.5 mg で十分であり、治療有効量のロチゴチンを7日間経皮投与するのに、本発明のTTSでは、ロチゴチンの量は約 27.0 mg で十分であったことが見出された。

【0097】

表1Bは、1～7日間の適用期間において治療有効量のロチゴチンを得るための、リザーバー層のコーティング重量及びリザーバー層に含まれるロチゴチン含量(重量%)の調節の組合せに関する概要を示す。

【表2】

表1B: 標的とする適用期間で治療有効量を達成するための、コーティング重量に応じたリザーバー層におけるロチゴチンの含量

リザーバー層におけるロチゴチンの含量【重量%】								
適用期間 [日]	API 含量 [mg/ 10cm ²]	リザーバー層のコーティング重量 [g/m ²]						
		50	75	100	150	200	250	300
1* ¹	4.50	9.00	6.00	4.50	3.00	2.25	1.80	1.50
3* ¹	13.5	27.00	18.00	9.00	9.00	6.75	5.40	4.50
3.5* ¹	15.75	31.50	21.00	13.50	10.50	7.88	6.30	5.25
4* ¹	18.00	36.00	24.00	15.75	12.00	9.00	7.20	6.00
7* ¹	31.50	63.00	42.00	18.00	21.00	15.75	12.60	10.50
3* ²	11.57	23.14	15.43	31.50	7.71	5.79	4.63	3.86
3.5* ²	13.50	27.00	18.00	11.57	9.00	6.75	5.40	4.50
4* ²	15.43	30.86	20.57	13.50	10.29	7.71	6.17	5.14
7* ²	27.00	54.00	36.00	15.43	18.00	13.50	10.80	9.00

*¹ TTSにおける治療有効量

*² TTSにおいて十分な治療有効量の低減、例えば7日間では27mgで十分である

【0098】

図10によるロチゴチンを含有する皮膚粘着層を含む勾配パッチの場合、リザーバー層において必要なロチゴチンの量を、皮膚粘着層におけるロチゴチンの量によって低減して、必要な治療有効量を得ることができる。

【0099】

すなわち、本発明の経皮治療システムにおける総ロチゴチン含量の補足的添加の増大によって、少なくとも3日、少なくとも7日間までの適用期間にわたって、標的とする一定のインビボ薬物放出プロファイルが得られた。このことによって、従来技術から公知のパッチを毎日投与する場合と比較して、週2回又は週1回投与される本発明によるパッチでは、ロチゴチンの約1回の1日用量及び関連する物品の費用を節約することができる。

【0100】

本発明で使用される粘着剤は、患者の皮膚と生体適合性があり、非感作性であり、非刺激性であるという意味で、好ましくは薬学的に許容されるべきである。本発明において使用するのに特に有利な粘着剤は、以下の要件をさらに満たすべきである。

10

20

30

40

50

1. 通常の温度変動の下で湿気又は発汗が存在しても、粘着性及び同時粘着特性を保持すること、並びに
2. ロチゴチン及びさらなる賦形剤との良好な適合性を有すること。

【0101】

本発明では、異なるタイプの感圧粘着剤を使用することができるが、薬物吸収能及び水吸収能の両方が低い親油性粘着剤を使用することが好ましい。好ましくは、粘着剤は、ロチゴチンの溶解パラメータよりも低い溶解パラメータを有する。このような好ましい感圧粘着剤は、アミン耐性シリコーン感圧粘着剤である。

【0102】

「アミン耐性」という用語は、本明細書で使用される場合、アミン耐性粘着剤として特徴付けられるそれぞれの粘着剤が、ロチゴチンの第三級アミノ基といかなる方式でも反応しないことを意味する。

10

【0103】

一実施形態では、分散化剤は、少なくとも1つのシリコーン感圧粘着剤を含み、好ましくは、少なくとも1つの高タックのシリコーン感圧粘着剤及び少なくとも1つの中タックのシリコーン感圧粘着剤の混合物を含む。

【0104】

好ましい実施形態では、本発明の経皮治療システムのリザーバー層及び存在する場合には皮膚粘着層は、それぞれ少なくとも1つ、好ましくは2つのアミン耐性シリコーン感圧粘着剤（単数又は複数）を含有し、最も好ましくは、少なくとも1つの高タックのシリコーン感圧粘着剤及び少なくとも1つの中タックのシリコーン感圧粘着剤の混合物を含有する。

20

【0105】

特に好ましい感圧シリコーン粘着剤は、ヒドロキシ基が、例えばトリメチルシリル（TMS）基でキャッピングされている、可溶性の多環縮合ポリジメチルシロキサン（PDMS）/樹脂の網目を形成するタイプの粘着剤である。この種類の好ましい粘着剤は、Dow Corningによって製造されたBIO-PSAシリコーン感圧粘着剤、特に7-4201及び7-4301の品質、並びに7-4202及び7-4302の品質である。

【0106】

別の実施形態では、先のシリコーン粘着剤と、スチレンポリマー、ポリイソブチレン又はそれらの混合物、並びにアクリレートベースの非水性ポリマー粘着剤からなる群から選択される他のシリコーン粘着剤又はさらなる感圧粘着剤のブレンド又はコポリマーは、本発明の経皮治療システムのリザーバー層及び存在する場合には皮膚粘着層を調製するために使用することができる。適切なスチレンポリマーは、例えばスチレントリブロックコポリマー、例えばスチレン-エチレン-スチレン（SES）、スチレン-ブタジエン-スチレン（SBS）、スチレン-イソブレン-スチレン（SIS）、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレン（SEBS）、スチレン-エチレン/ブチレン/プロピレン-スチレン（SEBPS）、スチレン-イソブレン/ブタジエン-スチレン（SIBS）、若しくは任意選択によりスチレンジブロックコポリマー、例えばスチレン-エチレン（SE）、スチレン-ブタジエン（SB）、スチレン-イソブレン（SI）、スチレン-エチレン/ブタジエン-スチレン（SEBS）、スチレン-エチレン/プロピレン（SEP）と組み合わせたそれらの混合物、又はそれらの混合物である。適切なアクリレートベースのポリマー粘着剤は、好ましくは、以下のモノマー：アクリル酸、アクリルアミド、ヘキシルアクリレート、2-エチルヘキシルアクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート、オクチルアクリレート、ブチルアクリレート、メチルアクリレート、グリシジルアクリレート、メタクリル酸、メタクリルアミド、ヘキシルメタクリレート、2-エチルヘキシルメタクリレート、オクチルメタクリレート、メチルメタクリレート、グリシジルメタクリレート、酢酸ビニル又はビニルピロリドンの少なくとも2つを含有する。

30

40

【0107】

好ましい実施形態では、リザーバー層及び皮膚粘着層は、共に同じ粘着剤（単数又は複

50

数)をベースとする。例えば、リザーバー層及び皮膚粘着層は、共に1つ又は複数のアミン耐性シリコン感圧粘着剤(単数又は複数)を含有することができる。同様に、先のブレンド又はコポリマーのいずれかが、リザーバー層における粘着剤として使用される場合、皮膚粘着層は、好ましくはこのブレンド又はコポリマーをベースとすることもできる。

【0108】

タックは、軽い圧力下で短時間接触させると、粘着剤が別の材料の表面と結合を形成できる特性と定義されている(例えば、「倒立プローブ機を使用する粘着剤の感圧タック(Pressure Sensitive Tack of Adhesives Using an Inverted Probe Machine)」ASTM D2979-71(1982); H. F. Hammond in D. Satas「感圧粘着技術のハンドブック(Handbook of Pressure Sensitive Adhesive Technology)」(1989)、2nd ed. Chapter 4、Van Nostrand Reinhold、New York、page 38参照)。

10

【0109】

シリコン感圧粘着剤の中タックとは、別の材料の表面との即時的な結合が、高タックのシリコン粘着剤と比較して弱いことを示す。

【0110】

本発明において使用されるシリコン感圧粘着剤の特定のタック値は、例えば、Dow CorningのCorporate Test Method (CTM) 0991によって決定することができる。

20

【0111】

本発明において使用される特に好ましい感圧シリコン粘着剤の樹脂/ポリマー比は、中タックの粘着剤では59~61/41~39であり、高タックの粘着剤では54~56/46~44である。テープ及びレオロジー特性の両方が、樹脂/ポリマー比によって著しく影響を受けることは、当業者に公知である(K. L. Ulman and R. P. Sweet「テープの特性及びレオロジーの相関(The Correlation of Tape Properties and Rheology)」(1998) Information Brochure、Dow Corning Corp.、USA)。

30

【0112】

ポリシロキサンと樹脂を含む、高タック及び中タックのシリコンタイプの感圧粘着剤を含むブレンドは、良好な粘着性とわずかな冷却流の間に最適な平衡をもたらすという点で有利である。軟らか過ぎる固体分散体をベースとする冷却流が過度に存在することは、適用部位におけるTTSの自己粘着性マトリックス層の構造的完全性が喪失し、結果として患者の皮膚又は衣服にシリコン残留物が粘着するおそれがあるため、不都合である。

【0113】

好ましくは、これらのブレンドにおける高タックと中タックのシリコン感圧粘着剤の重量比は、約1:1である。しかしこのことは、任意の他の重量比を用いることを排除しない。

40

【0114】

前述の7-4201/7-4202(中タック)及び7-4301/7-4302(高タック)品質の混合物は、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層を調製するのに特に有用であることが証明された。このような混合物においては、全体的な樹脂/ポリマー比は、好ましくは56~58/44~42である。

【0115】

本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層を調製するために、用いられるシリコン粘着剤を有機溶媒に溶解する。したがって、本発明の経皮治療システムは、既に定義した通り、溶媒ベースの経皮治療システムとなり、熱溶融法によって得られた経皮治療システムとは異なる。自己粘着性マトリックス層の調製中、最後に有機溶媒を蒸発さ

50

せる。

【0116】

本発明の経皮治療システムの調製に使用するのに適した有機溶媒は、アルカン、カルボン酸エステル、アルコール及びケトン、例えばヘプタン、酢酸エチル、エタノール及びアセトン、並びにそれらの混合物である。

【0117】

好ましい実施形態では、ヘプタン及びエタノールの混合物が、有機溶媒として使用され、特に好ましい実施形態では、酢酸エチル及びエタノールの混合物が、有機溶媒として使用される。

【0118】

自己粘着性マトリックス層を形成する固体分散体の分散化剤となる固体又は半固体の半透過性ポリマーは、以下の要件を満たさなければならない。

1. ロチゴチンの遊離塩基形態に対する十分な可溶性及び透過性。
2. ロチゴチンのプロトン化形態に対する不透過性。

【0119】

一実施形態では、分散化剤へのロチゴチンの可溶性（安定剤なし）は、約5重量%以下であり、別の実施形態では、約3重量%以下である。さらに別の実施形態では、分散化剤へのロチゴチンの可溶性（安定剤なし）は、約2重量%以下であり、別の実施形態では、約0.1重量%以下である。

【0120】

固体分散体の分散相は、非結晶形態のロチゴチン及び安定剤、例えばポリビニルピロリドン、及び任意選択により薬学的に許容されるさらなる賦形剤、例えば透過促進剤及び抗酸化剤を含む。

【0121】

ポリビニルピロリドンは、ロチゴチンが結晶化するのを予防することによって、非結晶形態のロチゴチンの固体分散体を安定化することができる。一実施形態では、安定剤は、ポリビニルピロリドンから選択され、好ましい実施形態では、水溶性ポリビニルピロリドンから選択される。ポリビニルピロリドン並びに酢酸ビニル、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセロール及び脂肪酸エステルのコポリマー、又はエチレン及び酢酸ビニルのコポリマーも、このような使用のために考慮され得る。

【0122】

ポリビニルピロリドン（PVP）は、モノマーであるN-ビニルピロリドンから生成されたポリマーである。ポリビニルピロリドンは、シリコーン粘着剤の粘着を増大する。ポリビニルピロリドンの分子量は、2,000~2,500,000ダルトン（g/mol）の範囲（重量平均として与えられる）、一実施形態では700,000~1,500,000ダルトンの範囲、別の実施形態では1,000,000~1,500,000ダルトンの範囲であり得る。様々なグレードのPVPが、例えばドイツ、ルートヴィヒスハーフェンのBASF Aktiengesellschaftから、例えば名称Kollidonで市販されている。例えばKollidonsの以下のグレードは、PVPの水溶性形態である：K-12PF（分子量=2,000~3,000）；K-17PF（分子量=7,000~11,000）；K-25（分子量=28,000~34,000）；K-30（分子量=44,000~54,000）；及びK-90F（分子量=1,000,000~1,500,000）。好ましい実施形態では、ポリビニルピロリドンの分子量は、28,000~1,500,000ダルトン（g/mol）の範囲である。特に好ましいのは、KollidonグレードK-25、K-30及びK-90Fである。

【0123】

分散相におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比は、9:2~9:5、好ましくは9:3~9:5、特に好ましくは9:4、又はそれらの倍数である。「それらの倍数」という用語は、本文脈で使用される場合、例えば9:4のロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比に基づいて、18:8又は27:12等の重量比も包含されることを意

10

20

30

40

50

味する。

【 0 1 2 4 】

好ましい実施形態では、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、リザーバー層を含み、リザーバー層は、ロチゴチン及びポリビニルピロリドンを含み、リザーバー層におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比は、9 : 2 ~ 9 : 5、好ましくは9 : 3 ~ 9 : 5、特に好ましくは9 : 4、又はそれらの倍数である。

【 0 1 2 5 】

別の好ましい実施形態では、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、リザーバー層及び皮膚粘着層を含み、リザーバー層及び皮膚粘着層は、ロチゴチンを含む場合、ポリビニルピロリドンを含み、それぞれの層におけるロチゴチンとポリビニルピロリドンの重量比は、9 : 2 ~ 9 : 5、好ましくは9 : 3 ~ 9 : 5、特に好ましくは9 : 4、又はそれらの倍数である。

10

【 0 1 2 6 】

ロチゴチンのポリビニルピロリドンに対する重量比を9 : 2 から9 : 4 に低減すると、対応する1日の経皮治療システムの良好な物理的安定性が得られることが示されている (W O 2 0 1 1 / 0 7 6 8 7 9 参照)。1 c m ² 当たりのロチゴチン / P V P の充填量がより高い本発明の複数日用の経皮治療システムでも、同等な安定化効果を示すことができた。

【 0 1 2 7 】

適切な透過促進剤は、脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪酸アミド、グリセロール又はその脂肪酸エステル、N - メチルピロリドン、テルペン、例えばリモネン、[アルファ] - ピネン、[アルファ] - テルピネオール、カルボン、カルベオール、リモネンオキシド、ピネンオキシド、1 , 8 - ユーカリプトール、最も好ましくはパルミチン酸アスコルビルの群から選択することができる。好ましい実施形態では、本開示の T T S は、浸透促進剤を含み、浸透促進剤を含有していない。

20

【 0 1 2 8 】

適切な抗酸化剤は、メタ重亜硫酸ナトリウム、パルミチン酸アスコルビル、及び D L - アルファトコフェロールである。

【 0 1 2 9 】

本発明の一実施形態では、固体分散体の含水量は、自己粘着性マトリックス層の総重量に関して1 . 0 重量%未満であり、別の実施形態では、0 . 5 重量%未満である。一実施形態では、自己粘着性マトリックス層は、水を実質的に含まず、すなわち製造方法中に水は使用されず、又は水は、製造方法中に可能な限り完全に除去される。

30

【 0 1 3 0 】

特定の好ましい実施形態では、自己粘着性マトリックスは、T T S / 皮膚の接触面でロチゴチンの塩を吸収するおそれがある粒子を含まない。T T S / 皮膚の接触面でロチゴチンの塩を吸収するおそれがある粒子の例として、シリカが挙げられる。ロチゴチンの塩を吸収するおそれがあるこのような粒子は、薬物の遊離塩基形態にとって拡散障壁となるおそれがあり、ロチゴチンのプロトン化形態に対して自己粘着性マトリックスの透過性をいくらか誘発するチャンネルを形成する場合があります、そのことは不利益となる。

40

【 0 1 3 1 】

好ましくは、T T S は、1 重量%未満の無機ケイ酸塩を含み、最も好ましくは無機ケイ酸塩を完全に含まない。

【 0 1 3 2 】

放出ライナーは、使用直前に、すなわちT T S が患者の皮膚に接触させられる直前に除去される。放出ライナーは、ポリエステル、ポリエチレン又はポリプロピレンからなってもよく、これらは、例えばアルミニウムフィルム又はアルミニウム蒸気又はフルオロポリマー又はシリコン層でコーティングされていてもされていなくてもよい。典型的に、このような放出ライナーの厚さは、5 0 ~ 1 5 0 μ m の範囲である。

【 0 1 3 3 】

50

TTSに適用したい場合に放出ライナーの除去を容易にするために、放出ライナーは、従来のギプスの大部分で使用されている種類のものと同様の、重なり合う端部を有する別個の放出ライナーを含むことができる。

【0134】

一実施形態では、本発明の経皮治療システムは、基底表面積が、例えば 5 cm^2 、 10 cm^2 、 15 cm^2 、 20 cm^2 、 30 cm^2 又は 40 cm^2 などの $5\sim 50\text{ cm}^2$ 、好ましくは $5\sim 40\text{ cm}^2$ である。「基底表面積」という用語は、本明細書で使用される場合、投与時に患者の皮膚と接触する自己粘着性マトリックス層の表面を指す。

【0135】

本発明の文脈及び本願の特許請求の範囲におけるロチゴチンの任意の言及は、遊離塩基の形態のロチゴチンを意味する。しかしある場合には、微量の塩酸ロチゴチンがロチゴチン調製物に含有されていてもよく、ただしこれらの微量は、典型的に遊離塩基の量に対して5重量%を超えない。より好ましくは、塩酸塩不純物の含量は、2重量%未満、さらにより好ましくは1重量%未満であるべきであり、最も好ましくは、本発明において使用されるロチゴチンは、0.1重量%未満の塩酸塩不純物を含有し、又は塩酸塩不純物を全く含有していない。

10

【0136】

ロチゴチンの塩形態の量を低減するために用いることができるさらなるステップは、固体分散体を調製する前に、固体形態のロチゴチンの遊離塩基形態を単離することである。或いは、ロチゴチンの遊離塩基は、ロチゴチンの酸付加塩を中和することによって、固体分散体の製造中にその場で生成することができる。

20

【0137】

ロチゴチンは様々な立体異性形態で存在することを、当業者は理解されよう。したがって、S-鏡像異性体、すなわちロチゴチンに加えて、R-鏡像異性体又は異なる立体異性体の混合物も本発明において使用できることを理解されなくてはならない。したがって、ロチゴチンのS-若しくはR-鏡像異性体、又はラセミ体若しくは任意の他の鏡像異性混合物を使用することができる。最も好ましくは、純粋なS-鏡像異性体、すなわちロチゴチンが使用される。

【0138】

本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層を形成する固体分散体の分散相においては、ロチゴチンは、非結晶形態で存在する。

30

【0139】

一実施形態では、非結晶形態のロチゴチンは、非晶質ロチゴチンである。

【0140】

本発明の経皮治療システムを調製するために使用されるロチゴチン出発材料は、多形態I及び多形態IIの2つの異なる多形状態で存在する。ロチゴチンの多形態IIは、WO2009/068520に記載されており、以下の特徴の少なくとも1つを有する。

以下の 2θ 角(± 0.2)の少なくとも1つにおいてピークを含むX線粉末回折スペクトル： $\text{Cu-K}\alpha$ 照射(1.54060 \AA)で測定して 12.04 、 13.68 、 17.72 及び/若しくは 19.01 ；

40

以下の波数($\pm 3\text{ cm}^{-1}$)において少なくとも1つのピークを含むラマンスペクトル： 226.2 、 297.0 、 363.9 、 737.3 、 847.3 、 1018.7 及び/若しくは 1354.3 ；

10 /分の加熱速度で測定して 97 ± 2 の T_{onset} を有する示差走査熱量測定(DSC)ピーク；並びに/又は

融点 97 ± 2 。

【0141】

好ましい実施形態では、多形態IIのロチゴチンは、本発明の経皮治療システムを調製するための出発材料として使用される。

50

【0142】

理論に拘泥するものではないが、遊離ロチゴチンは、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層を形成する固体分散体の分散化剤に分子状で分散しており、非結晶形態のロチゴチンは、内側相又はマイクロリザーバーを形成することによって、PVPに可逆的につながると思われる。

【0143】

一実施形態では、非結晶形態のロチゴチンは、非晶質ロチゴチンである。安定な固体薬物分散体の1つの利点は、経皮送達に適したポリマーの薬物可溶性が低いことによってしばしば引き起こされる制約を、著しく低減できることである。

【0144】

「マイクロリザーバー」という用語は、本明細書で使用される場合、先に定義の通り固体分散体の分散化剤に分散している（分散相として）ロチゴチン及びポリビニルピロリドンの混合物からなる、空間的及び機能的に別個の微粒子状の区画と理解されることを意味する。さらに、「マイクロリザーバー」という用語は、本明細書で使用される場合、ポリマーマトリックスに分散しており、それらのリザーバー機能に従って薬物が多量に充填されることによって、取り囲んでいる外側相とは区別することができる非晶質微小球と理解されることを意味する。

【0145】

一実施形態では、固体分散体は、その表面 1 cm^2 当たり $10^3 \sim 10^9$ 個のマイクロリザーバーを含有しており、別の実施形態では、表面 1 cm^2 当たり $10^6 \sim 10^9$ 個のマイクロリザーバーを含有している。このことはさらに、本発明のマイクロリザーバーが非常に小さく、又は「微視」的外観であることを示している。

【0146】

マイクロリザーバーの最大直径は、固体分散体の厚さ未満、好ましくは固体分散体の厚さの最大85%、特に好ましくは固体分散体の厚さの5~74%である。固体分散体の例示的な厚さ $50\text{ }\mu\text{m}$ では、好ましくは最大およそ $40 \sim 45\text{ }\mu\text{m}$ の範囲のマイクロリザーバーの最大直径に相当する。

【0147】

「最大直径」という用語は、本明細書で使用される場合、最大となる寸法（x、y又はz寸法）のマイクロリザーバーの直径と理解されることを意味する。球形直径の場合、最大直径はマイクロリザーバーの直径に相当することが、当業者には明らかである。しかし、球体形態に形成されない、すなわち異なる幾何形態のマイクロリザーバーの場合、x、y及びz寸法は、大幅に変わり得る。

【0148】

本発明の特に好ましい実施形態では、固体分散体に分布しているロチゴチンを含有するマイクロリザーバーの平均直径は、固体分散体の厚さの1~40%、さらにより好ましくは1~20%の範囲である。固体分散体の例示的な厚さ $50\text{ }\mu\text{m}$ では、好ましくは0.5~2.0の範囲のマイクロリザーバーの平均直径に相当する。

【0149】

「平均直径」という用語は、本明細書で使用される場合、すべてのマイクロリザーバーのx、y、z平均直径の平均値と定義される。標的粒径は、固体分散体の固体含量及び粘度によって調整することができる。

【0150】

マイクロリザーバーの最大及び平均直径、並びに固体分散体の表面積当たりのマイクロリザーバーの数は、以下の通り決定することができる。固体分散体の表面は、光学顕微鏡（カメラタイプDS Camera Head DS-5Mを備えたLeica顕微鏡タイプDM/RBE）で調査される。測定は、顕微鏡を200倍の拡大率で使用して入射（incidental）偏光分析によって実施される。写真分析を、ソフトウェアNikon LuciaG Version 5.30を使用して実施して、各試料の平均及び最大直径を得る。

10

20

30

40

50

【0151】

好ましい実施形態では、ロチゴチン及びポリビニルピロリドンは、多数のマイクロリザーバーとしての本発明の経皮治療システムに含有されている。

【0152】

別個のマイクロリザーバーの形態の本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層に、ロチゴチン及びポリビニルピロリドンが存在することに起因して、自己粘着性マトリックス層内のロチゴチンの均質な分布は、保存中に一定のままである。すなわち、本発明の経皮治療システムは、非常に良好な保存安定特性を特徴とする。

【0153】

本発明の経皮治療システムは、活性成分としてロチゴチンを含有する。ロチゴチンは、ドーパミンD1/D2/D3-受容体作動薬であり、したがって本発明の経皮治療システムは、ドーパミン受容体作動薬の作用を受けやすい疾患の治療において有用である。

10

【0154】

特に、本発明の経皮治療システムは、パーキンソン病、パーキンソンプラス症候群、うつ病、線維筋痛症及び下肢静止不能症候群に罹患している患者の治療において使用することができる。その上、本発明の経皮治療システムは、ドーパミン作動性神経の喪失又は認知障害の治療又は予防において使用することができる。

【0155】

先の疾患の治療、特にパーキンソン病の治療及び下肢静止不能症候群の治療において、ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの経皮治療システムを使用することは、従来技術から公知である。この治療は、通常は永久的治療であり、この治療中、1日用の1つの経皮治療システムが毎日投与される。特に、永久的治療は、患者の身体の特定場所に1つ又は時に複数の経皮治療システム（単数又は複数）を適用し、1日身につけた後にそれぞれのパッチ（単数又は複数）を除去し、患者の身体の別の場所に1つ又は複数の新しいパッチ（単数又は複数）を適用することを含む。

20

【0156】

それとは対照的に、本発明の複数日用の溶媒ベースの経皮治療システムは、治療有効量のロチゴチンを、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも5日、少なくとも6日及び少なくとも7日を含めて、少なくとも3～7日間経皮投与できるように適合されている。すなわち本発明の経皮治療システムでは、先の疾患の永久的治療において投与されるパッチの投与頻度及び数を低減することができ、それによって患者の快適さ及び服薬遵守が強化されるという点で、治療が改善される。さらに、本発明の複数日用の溶媒ベースの経皮治療システムの特定の構成に起因して、経皮治療システムの皮膚耐性は、従来技術から公知の1日用の溶媒ベースの経皮治療システムの皮膚耐性と同等である。

30

【0157】

本発明の経皮治療システムによって治療有効量のロチゴチンを少なくとも3～7日間経皮投与することは、自己粘着性マトリックス層の適切な組成を選択することによって達成される。前述の通り、このことは、特にコーティング重量、ロチゴチン含量及び任意選択の皮膚粘着層の供給を適切に調整することを含む。

【0158】

好ましい実施形態では、本発明の経皮治療システムは、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間、少なくとも4日間、又は少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている。

40

【0159】

最も好ましい本発明の経皮治療システムは、治療有効量のロチゴチンを少なくとも7日間経皮投与できるように適合されている。

【0160】

本発明の複数日用の溶媒ベースの経皮治療システムは、それぞれの組成に基づいて、以下の投与レジメンで適用することができる。

【表 3】

表 2 本発明の経皮治療システムの可能な投与レジメン

パッチ(単数又は複数)*	投与の順序
3日間用のパッチ	3日目毎
3, 5日間用のパッチ	所定の2日において週2回、 例えば3日目及び4日目毎、 又は4日目及び3日目毎
4日間用のパッチ	4日目毎、又は 所定の2日において週2回、 例えば3日目及び4日目毎、 若しくは4日目及び3日目毎
5日間用のパッチ	5日目毎、 又は所定の1日において週1回
6日間用のパッチ	6日目毎、 又は所定の1日において週1回
7日間用のパッチ	所定の1日において週1回、 すなわち7日目毎
3日間用の1つのパッチ及び 4日間用の1つのパッチ	所定の2日において週2回、 例えば3日目及び4日目毎、 又は4日目及び3日目毎

10

20

* パッチの薬物含量によって、治療有効量のロチゴチンを3日、3, 5日、4日、5日、6日又は7日経皮投与することができる。したがってパッチは、それらのそれぞれの薬物含量に基づいて、3日間用のパッチ、3, 5日間用のパッチ、4日間用のパッチ、5日間用のパッチ、6日間用のパッチ又は7日間用のパッチと識別される。

30

【0161】

既に論じた通り、本発明のパッチは、通常、長期治療に適用され、したがって好ましくは、ほぼ同じ時刻に、例えば朝又は夜のほぼ同じ時刻に投与されるべきである。このことは特に、表 2 に示した投与レジメンの 1 つに従って本発明のパッチを投与するときに適用される。

【0162】

特定の好ましい実施形態では、治療有効量のロチゴチンを7日間経皮投与できる本発明の1つのパッチ、すなわち7日間用のパッチは、1週間で所定の1日に投与され、これは、本発明の経皮治療システムを週1回投与するのに対応する。

40

【0163】

別の好ましい実施形態では、3日間用の1つのパッチ及び4日間用の1つのパッチ、又は3, 5日間用の2つのパッチ、又は特に好ましくは4日間用の2つのパッチは、1週間で投与され、これは、本発明の経皮治療システムを週2回投与するのに対応する。3日間用の1つのパッチ及び4日間用の1つのパッチ、3, 5日間用の2つのパッチ、又は4日間用の2つのパッチを投与するのとは独立に、それぞれのパッチは、1週間で所定の2日において3日目及び4日目毎、又は4日目及び3日目毎に投与される。

【0164】

したがって第2の態様では、本発明はまた、本発明の2つの経皮治療システムを含むキ

50

ットを提供し、ここで2つの経皮治療システムは、同じ又は異なるロチゴチン含量を有することができる。一実施形態では、キットの2つの経皮治療システムは、異なるロチゴチン含量を有し、それらの一方は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されており、他方は、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経皮投与できるように適合されている。好ましい実施形態では、キットの2つの経皮治療システムは、同じロチゴチン含量を有し、それらのそれぞれは、治療有効量のロチゴチンを少なくとも4日間経皮投与できるように適合されている。

【0165】

第3の態様では、本発明は、本明細書に記載の経皮治療システムを調製する方法を提供する。

【0166】

本発明の調製方法は、自己粘着性マトリックス層を形成する、ロチゴチンを含有する固体分散体、すなわちリザーバー層及び任意選択により皮膚粘着層（ロチゴチンを含有する場合）を調製するステップと、任意選択により、ロチゴチンを含有していない皮膚粘着層を調製するステップと、コーティングするステップと、乾燥又は冷却し、積層してバルク生成物を得るステップと、得られた積層を切断することによってパッチに変換するステップと、パッケージングするステップとを含む。

【0167】

ロチゴチンを含有していない皮膚粘着層の調製は、1つ又は複数の粘着剤（単数又は複数）の溶液を調製し、この溶液を放出ライナー上にコーティングし、得られた積層を乾燥させることを含む。

【0168】

コーティングし、乾燥させ、積層し、得られた積層を切断することによって別個のパッチに変換し、パッケージングすることは、経皮治療システムの調製において周知のステップであり、これらのステップは、従来技術に記載の通り実施することができる。例えば、国際公開W099/49852号の実施例のパッチの調製についての詳細な説明を参照することができる。

【0169】

本発明の経皮治療システムの自己粘着層のロチゴチンを含有する固体分散体は、図1～3のフローチャートに図示されている方法の1つに従って調製することができる。

【0170】

その中に記載されている調製方法は、一方が、例えば5：1の比などの酢酸エチル及びエタノールからなり、他方が、例えば1：1.5の比などのヘプタン及びエタノールからなる、2つの異なる溶媒系を含む。

【0171】

図1～3に示した異なる調製方法の比較により、例えば5：1の比などの酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系によって、PVPを組み込む/溶解するのに必要な、したがって最終的なパッチを調製するのに必要な時間を著しく短縮できることが明らかである。この時間短縮は、非プロトン性極性溶媒である酢酸エチルへのPVPの可溶性が、ロチゴチンによって一桁も増強されるという驚くべき知見に基づくものである。さらに、本発明の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層に最大約18重量%の高いロチゴチン濃度を組み込むには、例えば2：1～5：1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系などの、非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系が必要である。

【0172】

したがって、好ましい実施形態では、本発明の調製方法は、2：1～9：1の比の非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系を使用することを含む。より好ましい実施形態では、本発明の調製は、2：1～6：1の比、好ましくは2：1～5：1の比、より好ましくは3：1～5：1の比、特に好ましくは3：1又は5：1の比の非プロトン性極性溶媒及びプロトン性極性溶媒からなる溶媒系を使用することを含む。

【0173】

10

20

30

40

50

より好ましい実施形態では、本発明の調製方法は、カルボン酸エステル及び脂肪族アルコールからなる溶媒系を使用することを含む。特定の好ましい実施形態では、本発明の調製方法は、2 : 1 ~ 9 : 1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系を使用することを含む。さらに好ましい実施形態では、本発明の調製方法は、2 : 1 ~ 6 : 1の比、好ましくは2 : 1 ~ 5 : 1の比、より好ましくは3 : 1 ~ 5 : 1の比、特に好ましくは3 : 1又は5 : 1の比の酢酸エチル及びエタノールからなる溶媒系を使用することを含む。

【0174】

少量のエタノールを酢酸エチルに添加すると、酢酸エチルベースのシリコーン粘着剤溶液中にロチゴチン / PVPの液滴が形成され、シリコーン粘着剤溶液にロチゴチン / PVPコンジュゲートを室温で均質に分散させることができる。

10

【0175】

したがって図2 a及び2 bに示されている通り、本発明の調製方法は、加熱せずに室温で実施することができる。このようにして実施する場合、該方法は、(i)ロチゴチンを2回に分けて添加し、溶媒系中で調製したシリコーン粘着剤及び抗酸化剤の混合物にポリビニルピロリドンを添加する前に一方を添加し、ポリビニルピロリドンを添加した後に他方を添加し(図2 a参照)、又は(ii)ロチゴチンを、溶媒系中で調製したシリコーン粘着剤及び抗酸化剤の混合物に、ポリビニルピロリドンと一緒に一度に添加し、又は(iii)ロチゴチンを、PVP溶液及びシリコーン粘着剤混合物に一度に添加することを含み得る(図2 b参照)。

【0176】

20

したがって、さらに好ましい実施形態では、本発明の調製方法は、室温で実施され、ロチゴチンを2回に分けて投与し、ポリビニルピロリドンを添加する前に一方を添加し、ポリビニルピロリドンを添加した後に他方を添加することを含み、又は別の好ましい実施形態では、ロチゴチンを1ステップで添加し、ポリビニルピロリドン溶液及びシリコーン粘着剤混合物を使用することを含む。

【0177】

ポリビニルピロリドンを添加する前にロチゴチンを一度に添加する場合、約40 までの中程度の加熱が有用となり得る(図1)。しかしこのことは、後に室温で実施されるPVPの組込み / 溶解に必要な時間の短縮には、いかなる影響も及ぼさない。

【0178】

30

本発明の別の実施形態では、

(a) 裏当て層、

(b) ロチゴチンを活性成分として含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、及び

(c) 放出ライナー

を含む経皮治療システムを調製するための調製方法は、

i) ポリビニルピロリドンを、カルボン酸エステル及び脂肪族アルコールの混合物、好ましくは酢酸エチル及びエタノールの混合物に添加するステップと、

ii) メタ重亜硫酸 (metabisulfite) ナトリウム溶液を、ステップ i の混合物に添加するステップと、

40

iii) トコフェロール及びパルミチン酸アスコルビルを、ステップ ii の混合物に添加するステップと、

iv) ステップ iii の混合物を、カルボン酸エステル、好ましくは酢酸エチル中のシリコーン粘着剤の混合物と組み合わせるステップと、

v) ロチゴチンを、ステップ iv の組合せに添加するステップと、

vi) ステップ v の混合物を、基材上、好ましくは放出ライナー上にコーティングし、溶媒を除去してリザーバー層を得、それによって溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層を形成するステップと、

vii) ステップ vi からのリザーバー層に、被覆層、好ましくは裏当て層を積層するステップと、

50

v i i i) ステップ v i i からの積層を穿孔して、個々の経皮治療システムにするステップとを含む。

【0179】

さらなる実施形態では、本発明の調製方法は、1.5 : 1 ~ 1 : 1.5 の比、より好ましくは1.4 : 1 の比、特に好ましくは1 : 1.5 の比のヘプタン及びエタノールからなる溶媒系を使用することを含む。1 : 1.5 の比のヘプタン及びエタノールからなる溶媒系を使用する本発明の調製方法は、図3に示されている。

【0180】

本発明の調製方法によって得られた最終的なパッチの含水量は、一般に、パッチの調製中に水を蒸発させる必要がないほど十分に少ない。典型的に、新しく調製されたパッチにおける含水量は、約2重量%未満である。

10

【0181】

したがって、一実施形態では、本発明の経皮治療システムの含水量は、約2重量%未満、好ましくは約1重量%未満、より好ましくは約0.6重量%未満である。

【0182】

本発明の経皮治療システムを調製するために、ロチゴチンの2つの結晶形態のいずれか、すなわち多形形態I又は多形形態IIを、出発材料として用いることができる。

【0183】

好ましい実施形態では、多形形態IIのロチゴチンは、本発明の経皮治療システムを調製するための出発材料として使用される。

20

【0184】

別の態様では、本発明は、前述の投与レジメンに基づいて、ロチゴチンを週1回又は週2回経皮投与することによる、パーキンソン病、パーキンソン病プラス症候群、うつ病、線維筋痛症及び下肢静止不能症候群に罹患している患者の治療における使用のため、並びに脳卒中後のドーパミン作動性神経の喪失又は認知障害の治療又は予防における使用のための、ロチゴチンを活性成分として含む経皮治療システムであって、裏当て層、ロチゴチンを含有する溶媒ベースの自己粘着性マトリックス層、並びに放出ライナーを含み、治療有効量のロチゴチンを少なくとも3日間経皮投与できるように適合されている上記経皮治療システムを提供する。

30

【0185】

また、本発明の経皮治療システムについて前述したすべての態様、実施形態及び好ましい実施形態、並びにそれらの組合せは、本発明の第4の態様に従って使用するために、ロチゴチンを含有する経皮治療システムに適用される。

【0186】

本発明及び本発明を実施するための最良の方法を、以下の非限定的な実施例において、より詳細に説明する。

【実施例】

【0187】

(例1)

40

150 g / m² のコーティング重量を有し、9重量%のロチゴチン及び2重量%のPVPを含有するリザーバー層を含む、4日間用の単層TTS；調製方法に使用した溶媒系：ヘプタン/エタノール(1.4 : 1 (w/w))

シリコーン粘着剤7-4301(ヘプタン中73重量%) 18.44 kgを、均質な分散体が得られるまで持続的に攪拌しながら、以下の成分と混合した：

1.25重量%のポリビニルピロリドン(Kollidon F90)、0.11重量%のメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液(10重量%)、0.25重量%のバルミチン酸アスコルビル、及び0.62重量%のDL-アルファ-トコフェロールを含有するエタノール溶液2.44 kg；

2. 多形形態Iのロチゴチンを溶解することによって得られた、ロチゴチン2.724 k

50

gを含有するエタノール溶液 9.131 kg ;
 3. シリコン粘着剤 7-4201 (ヘプタン中73重量%) 18.43 kg ; 並びに
 4. ヘプタン 1.579 kg。

【0188】

自己粘着性マトリックス層を製造するために、得られた分散体を適切な放出ライナー (例えば Scotchpak (商標) 9744) 上にコーティングし、 150 g/m^2 のコーティング重量を有する乾燥薬物含有マトリックスを得るために、溶媒を、乾燥オープンにより最大80の温度で連続的に除去した。次に、乾燥させたマトリックス層に、内表面をシリコン処理し、反対側の表面をアルミニウム蒸気でコーティングしたポリエステルタイプの裏当て箔を積層した。

10

【0189】

最後に、得られた積層から、 10 cm^2 のサイズを有する個々のパッチを穿孔し、窒素流中でパウチに封止した。

【0190】

(例2)

(a) 150 g/m^2 のコーティング重量を有し、18重量%のロチゴチン及び4重量%のPVPを含有するリザーバー層、並びに(b)ロチゴチンを含有しておらず、 18 g/m^2 のコーティング重量を有する皮膚粘着層を含む、7日間用の二層TTS; 調製方法に使用した溶媒系:ヘプタン/エタノール(1.4:1(w/w))

20

リザーバー層マトリックスの調製(ステップ1)

シリコン粘着剤 7-4301 (ヘプタン中73重量%) 9.66 kg を、均質な分散体が得られるまで持続的に攪拌しながら、以下の成分と混合した:

1. 25重量%のポリビニルピロリドン(Kollidon F90)、0.11重量%のメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液(10重量%)、0.25重量%のバルミチン酸アスコルビル、及び0.62重量%のDL-アルファ-トコフェロールを含有するエタノール溶液 2.90 kg ;

2. 多形態Iのロチゴチンを溶解することによって得られた、ロチゴチン 3.26 kg を含有するエタノール溶液 6.98 kg ;

3. シリコン粘着剤 7-4201 (ヘプタン中73重量%) 9.66 kg ; 並びに

30

4. ヘプタン 0.82 kg。

【0191】

皮膚粘着層の調製(ステップ2)

シリコン粘着剤 7-4301 (ヘプタン中73重量%) 11.51 kg を、シリコン粘着剤 7-4201 (ヘプタン中73重量%) 7.67 kg 及びヘプタン 0.82 kg と混合した。次に、粘着剤溶液を、 18 g/m^2 のコーティング重量になるまで、適切なポリエステル放出ライナー(例えば Scotchpak (商標) 9744) 上にコーティングした。溶媒を、乾燥オープンにより最大80 (± 3) の温度で連続的に除去して、 18 g/m^2 のコーティング重量を有する乾燥粘着性フィルムを得た。

【0192】

最終的なTTSの調製(ステップ3)

40

ステップ1で得た分散体を、適切なポリエステル放出ライナー(例えば Scotchpak (商標) 9744) の2つのシート上にコーティングして、それぞれ 75 g/m^2 のコーティング重量を有する2つの薬物含有リザーバー層を得た。コーティングされた放出ライナーシートを、乾燥オープンに入れ、最大80 (± 3) の温度で乾燥させて、それぞれ 75 g/m^2 のコーティング重量を有する2つの乾燥粘着性フィルムを得た。 150 g/m^2 のコーティング重量を有する薬物含有リザーバー層を得るために、第1の乾燥させた薬物含有リザーバー層に、(1)内表面をシリコン処理し、反対側の表面をアルミニウム蒸気でコーティングしたポリエステルタイプの裏当て箔を積層し、(2)積層される第1のリザーバー層の表面から放出ライナーを除去した後に、第2の薬物含有リザーバー層を積層した。

50

【 0 1 9 3 】

その後、皮膚粘着層に、薬物含有リザーバー層から放出ライナーを除去した後にその薬物含有リザーバー層を積層して、裏当て箔、 150 g/m^2 のコーティング重量を有するロチゴチンを含むリザーバー層、 18 g/m^2 のコーティング重量を有する皮膚粘着層、及び放出ライナーからなる積層を得た。積層全体を、最大 80 (± 3)の温度で乾燥させた。最後に、完全な積層から、 10 cm^2 のサイズを有する個々のパッチを穿孔し、パウチに封止した。

【 0 1 9 4 】

比較例 1

50 g/m^2 のコーティング重量を有し、9重量%のロチゴチン及び2重量%のPVPを含むリザーバー層を含む、1日用の単層TTS；調製方法に使用した溶媒系：ヘプタン/エタノール(1.4:1(w/w))

比較例1のパッチを、 150 g/m^2 の代わりに 50 g/m^2 のコーティング重量を用いて、例1に記載の方法に従って製造した。

【 0 1 9 5 】

例1及び2、並びに比較例1のパッチの組成を、表3に示す。

【表 4】

表 3 例1及び2、並びに比較例1のパッチの組成

	成分 [mg/10 cm ²] 別段の記載がない限り	例		
		例 1	例 2	比較例 1
リザーバー層	ロチゴチン (形態 I*)	13.5	27.0	4.5
	ロチゴチン (形態 I*) の含量 [重量%]	9.0	18.0	9.0
	PVP	3.0	6.0	1.0
	PVP 含量 [重量%]	2.0	4.0	2.0
	ロチゴチン:PVPの比 [重量%]	9:2	18:4	9:2
	シリコーン粘着剤 7-4301	66.7	58.39	22.24
	シリコーン粘着剤 7-4201	66.7	58.39	22.23
	メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00133	0.00264	0.00045
	パルミチン酸アスコルビル	0.030	0.060	0.01
	DL-α-トコフェロール	0.075	0.150	0.025
	コーティング重量 [g/m ²]	150.0	150.0	50.0
皮膚粘着層	ロチゴチン (形態 I*)	-	-	-
	ロチゴチン (形態 I*) の含量 [重量%]	-	-	-
	PVP	-	-	-
	PVP 含量 [重量%]	-	-	-
	ロチゴチン:PVPの比 [重量%]	-	-	-
	シリコーン粘着剤 7-4301	-	10.8	-
	シリコーン粘着剤 7-4201	-	7.2	-
	メタ重亜硫酸ナトリウム	-	-	-
	パルミチン酸アスコルビル	-	-	-
	DL-α-トコフェロール	-	-	-
	コーティング重量 [g/m ²]	-	18.0	-

* それぞれの例のパッチを調製するために、多形態Iのロチゴチンを出発材料として使用した。
最終的なパッチは、非結晶形態のロチゴチンを含有する。

【0196】

インビボ薬物吸収試験

ヒト皮膚によるロチゴチンの吸収をモニタするために、例1及び2、並びに比較例1の経皮治療システムを使用して、4日(研究1)及び7日(研究2)にわたる2つの試験的バイオアベイラビリティ(BA)研究を、それぞれ実施した。

【0197】

研究1

例1の4日間用の1つのTTSによる単回適用を、健康な男性対象で、単一施設での非盲検無作為化交差試験において、比較例1のTTSによる4日間にわたる毎日の適用と比較して、2つの異なるパッチ製剤の薬物動態を評価した。対象には、無作為順に(A-B又はB-A)、例1の4日間用の1つのパッチを投与するか(治療A)、又は比較例1の4つの単一パッチを4日間連続で投与した(治療B)。液体クロマトグラフィー及び質量

10

20

30

40

50

分析法を用いて、12人の対象について個体のロチゴチン血漿濃度を分析した。定量下限 (LOQ) は、0.01 ng/mlであった。

【0198】

研究2

例2の7日間用の1つのTTSによる単回適用を、健康な男性対象で、単一施設での非盲検無作為化交差試験において、比較例1のTTSによる7日間にわたる毎日の適用と比較して、2つの異なるパッチ製剤の薬物動態を評価した。対象には、無作為順に (C-D 又は D-C)、例2の7日間用の1つのパッチを投与するか (治療C)、又は比較例1の7つの単一パッチを7日間連続で投与した (治療D)。液体クロマトグラフィー及び質量分析法を用いて、16人の対象について個体のロチゴチン血漿濃度を分析した。定量下限 (LOQ) は、0.01 ng/mlであった。

10

【0199】

さらに、研究1の適用後のパッチに残っていた残留薬物含量を、有効なHPLC方法によって決定した。これらのデータから、パッチによって皮膚適用部位に放出された見かけの平均用量を、公表したパッチの薬物含量と、皮膚から除去した後のその平均含量との差異によって推定した。

【0200】

インビボ薬物吸収を、血漿濃度データから、Wagner-Nelson方法に従って算出した (Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer (Eds.))、「血漿濃度データからの吸着動態の推定 (Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data)」in *Clinical Pharmacokinetics*, pp. 480-483, Williams & Wilkins, 1995); 100% = 4日後に測定された吸収速度。

20

【0201】

結果 - 血漿濃度時間プロファイル

研究1の治療A及びBで測定された血漿濃度時間プロファイルを、図4aに示す。例1に記載した通り製造した4日間用の単一パッチの投与は、比較例1の1日用の4つのパッチを毎日投与した場合と生物学的に同等であることが見出された。

【0202】

比較例1の1日用の7つのパッチによって投与した7 × 4.5 mg、すなわち31.5 mgのロチゴチンの代わりに、例2の7日間用のパッチではロチゴチン27 mgだけを投与したが、例2に記載した通り製造した7日間用の単一パッチの投与 (治療C) は、比較例1の1日用の7つのパッチを毎日投与した場合 (治療D) と生物学的にほぼ同等であることが、研究2において見出された。すなわち治療Cでは、治療Dと比較して1回のロチゴチンの1日用量4.5 mgを節約することができた。

30

【0203】

見かけの用量を正規化すると、AUC及びC_{max}の値は、上記バイオアベイラビリティを示し、すなわちAUCについては120%、C_{max}については126%のかなり大きいバイオアベイラビリティを示した。

40

【0204】

7日間用のパッチのロチゴチン含量を、1日用の7つのパッチのロチゴチン含量に従って適合させると、対象/患者は、したがって1日用のパッチを投与したときのロチゴチンのバイオアベイラビリティに基づいて予測され得るよりも約20%多いロチゴチンを投与されると思われる。

【0205】

研究1の例1の4日間用のパッチ及び研究2の例2の7日間用のパッチについて測定した血漿濃度時間プロファイルを、図4bに示す。

【0206】

4日及び7日にわたる単回適用及び毎日の適用について、1日以内の平均血漿濃度の変

50

動を比較すると、例 1 及び 2 の複数日用のパッチの平均血漿濃度は、比較例 1 の毎日投与されるパッチで得られた平均血漿濃度よりも、24 時間間隔以内の周期的変動が平均で少ないことによって特徴付けられることが明らかである。すなわち、1 つのパッチを除去し、新しいパッチを別の皮膚適用部位に連続適用することに起因して、比較例 1 のパッチを毎日投与する方が変動は大きかった。

【0207】

したがって、例 1 及び 2 の複数日用のパッチを単回投与した後、並びに比較例 1 の 1 日用の 4 つ又は 7 つのパッチを毎日投与した後に、4 日及び 7 日にわたって測定した個体の血漿濃度は、比較例 1 の 1 日用のパッチを置き換える時点で、ほとんどの場合に例 1 及び 2 の複数日用のパッチの方が一貫して高いことが見出された。結果的に、図 5 a 及び 5 b に示されている通り、比較例 1 のパッチに対する例 1 のパッチのロチゴチン血漿濃度比、及び比較例 1 のパッチに対する例 2 のパッチのロチゴチン血漿濃度比は、4 日間の治療及び 7 日間の治療中、対象の大部分について 1 を超えていた。

【0208】

結果 - 見かけの用量の決定

BA の研究 1 で皮膚に放出された見かけの平均薬物用量、及びそれぞれのパッチの名目上のロチゴチン含量に基づいて算出した平均薬物消失速度を、表 4 a に示す。適用された総用量、すなわち適用されたパッチの名目上のロチゴチン含量、及び比較例 1 の 1 日用の 4 つのパッチと比較した例 1 の複数日用のパッチによって節約された平均薬物量を、表 4 b に示す。

【表 5】

表 4a BA の研究 1 の見かけの用量の決定の結果 (= インピボでの推定薬物放出) 及び対応する平均消失速度

試料	4 日間にわたる 見かけの平均用量 [mg/10 cm ²]	SD	平均消失速度 [%]	n
例 1 (治療 A)	7.5	2.5	55.6	12
比較例 1 (治療 B)	8.7	2.1	48.6	12

10

20

30

【表 6】

表 4b BAの研究1の治療A及び治療B中に適用した総(名目上の)ロチゴチン用量、並びに比較例1の1日用の4つのパッチと比較した例1の複数日用のパッチによって節約された対応する平均薬物量の比較

試料	適用した総用量 [mg/10 cm ²] (=パッチ (単数又は複数) の総(名目上の)薬物 含量)	コーティング 重量 150 [g/m ²]	治療Bと比較して 治療Aによって節約 された平均薬物量	n
例 1 (治療A)	13.5	150	4.5 mg/4 d 1.1 mg/24 h	12
比較例 1 (治療B)	18.0	50	-/-	12

10

【0209】

20

例 1 の T T S によって送達された見かけの平均用量の方が低かったにもかかわらず、比較例 1 の 4 つのパッチを毎日適用した場合と生物学的に同等であったことを実証することができた。この観察結果によって、1日用の T T S の毎日の投与では、生物学的に同等なロチゴチン血漿濃度を得るために、同じ期間で複数日用の 1 つの T T S の単回投与よりも多くの薬物が必要であることが示される。表 4 a に示されている 2 つの生物学的に同等な医薬品の間の見かけの平均用量の差異から、1日用のパッチを用いる毎日の投与に必要な追加のロチゴチン平均薬物物質の量は、定常状態でおおよそ $0.4 \text{ mg} / 10 \text{ cm}^2 / \text{日}$ であると推測することができる。

【0210】

耐用性及び皮膚粘着性

30

BA の研究 1 及び 2 では、例 1 及び 2 並びに比較例 1 のパッチは、一般に耐用性が高かった。すべてのパッチの皮膚耐用性及び粘着性は、いずれの治療中も良好であった。

【0211】

驚くべきことには、比較例 1 の 1 日用のパッチを毎日投与した場合と比較して、例 1 及び 2 の複数日用のパッチを単回投与した方が、全体的な有害作用の発生率が低かった。したがって、試験的な BA の研究では、従来 of 1 日用の経皮治療システムを毎日投与した場合と比較しても、本発明の複数日用の経皮治療システムの耐用性に関して劣等性は全く示されなかった。

【0212】

$150 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有する例 1、及び $168 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有する例 2 の複数日用のパッチのインビボでの良好な粘着性は、インビトロで観察された良好な剥離粘着特性と一致していた。

40

【0213】

(例 3)

(a) $150 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有し、18重量%のロチゴチン及び8重量%の P V P を含有するリザーバー層、並びに (b) ロチゴチンを含有しておらず、 $18 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有する皮膚粘着層を含む、7日間用の二層 T T S ; 調製方法に使用した溶媒系 : 酢酸エチル / エタノール (5 : 1 (w / w))

リザーバー層マトリックスの調製 (ステップ 1)

D L - - トコフェロール 0.061 g 、パルミチン酸アスコルビル 0.024 g 及び

50

メタ重亜硫酸ナトリウム水溶液（10重量%）0.020 gを、無水エタノール6.0 gと混合して、透明溶液を得た。

【0214】

シリコン粘着剤7-4202（酢酸エチル中59.1重量%）38.0 g及びシリコン粘着剤7-4302（酢酸エチル中60.9重量%）36.9 gを、得られた抗酸化剤の溶液に添加し、400 rpmで撹拌した。およそ10分後、多形形態IIのロチゴチン11.0 gを、撹拌しながら添加した。混合物を40℃まで加熱し、均質な分散体を得られるまで400 rpmで撹拌した。その後、ポリビニルピロリドン（Kollidon 90F）4.9 gを、撹拌しながらこの混合物に添加した。混合物を、均質な分散体を得られるまで600 rpmで撹拌した。

10

【0215】

皮膚粘着層の調製（ステップ2）

シリコン粘着剤7-4202（酢酸エチル中59.1重量%）33.84 gを、シリコン粘着剤7-4302（酢酸エチル中60.9重量%）49.26 gと混合した。次に、粘着剤溶液を、 18 g/m^2 のコーティング重量になるまで適切なポリエステル放出ライナー（例えばScotchpak（商標）9744）上にコーティングした。コーティングした放出ライナーを乾燥オーブンに入れ、50℃で約30分間、及び115℃で約10分間乾燥させた。

【0216】

最終的なTTSの調製（ステップ3）

ステップ1で得られた分散体を、適切なポリエステル放出ライナー（例えばScotchpak（商標）9744）の2つのシート上にコーティングして、それぞれ 75 g/m^2 のコーティング重量を有する2つの薬物含有リザーバー層を得た。コーティングした放出ライナーシートを乾燥オーブンに入れ、50℃で約30分間、次に115℃で約10分間乾燥させた。 150 g/m^2 のコーティング重量を有する薬物含有リザーバー層を得るために、第1の乾燥させた薬物含有リザーバー層に、（1）ポリエステルタイプの裏当て箔を積層し、（2）積層される第1のリザーバー層の表面から放出ライナーを除去した後に、第2の薬物含有リザーバー層を積層した。

20

【0217】

（1）ポリエステルタイプの裏当て箔だけを用いる積層によって、 75 g/m^2 のコーティング重量を有する1つの薬物含有リザーバー層だけが得られ、それによって、典型的により短い3.5日の適用時間の経皮治療システムが得られる。

30

【0218】

その後、皮膚粘着層に、薬物含有リザーバー層から放出ライナーを除去した後にその薬物含有リザーバー層を積層して、裏当て箔、 150 g/m^2 のコーティング重量を有するロチゴチンを含有するリザーバー層、 18 g/m^2 のコーティング重量を有する皮膚粘着層、及び放出ライナーからなる積層を得た。積層全体を115℃の温度で約10分間乾燥させた。最後に、 10 cm^2 のサイズを有する個々のパッチを、完全な積層から穿孔し、パウチに封止した。

【0219】

（例4）

150 g/m^2 のコーティング重量を有し、18重量%のロチゴチン及び8重量%のPVPを含有するリザーバー層を含む、7日間用の単層TTS；調製方法に使用した溶媒系：酢酸エチル/エタノール（5：1（w/w））

40

例4のパッチを、皮膚粘着層を添加せずに例3に記載の方法に従って製造した。

【0220】

（例5）

300 g/m^2 のコーティング重量を有し、9重量%のロチゴチン及び4重量%のPVPを含有するリザーバー層を含む、7日間用の単層TTS；調製方法に使用した溶媒系：酢酸エチル/エタノール（5：1（w/w））

50

リザーバー層マトリックスの調製 (ステップ 1)

DL - トコフェロール 0.030 g、パルミチン酸アスコルビル 0.012 g 及びメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 重量%) 0.010 g を、無水エタノール 7.1 g と混合して、透明溶液を得た。

【0221】

シリコーン粘着剤 7-4202 (酢酸エチル中 59.1 重量%) 44.7 g 及びシリコーン粘着剤 7-4302 (酢酸エチル中 60.9 重量%) 43.4 g を、先の抗酸化剤の溶液に添加し、400 rpm で撹拌した。およそ 10 分後、多形形態 II のロチゴチン 5.5 g を、撹拌しながら添加した。混合物を 40 まで加熱し、均質な分散体を得られるまで 400 rpm で撹拌した。その後、ポリビニルピロリドン (Kollidon 90 F) 2.4 g を、撹拌しながらこの混合物に添加した。混合物を、均質な分散体を得られるまで 600 rpm で撹拌した。

10

【0222】

最終的な TTS の調製 (ステップ 2)

ステップ 1 で得られた分散体を、適切なポリエステル放出ライナー (例えば Scotchpak (商標) 9744) の 4 つのシート上にコーティングして、それぞれ 75 g/m^2 のコーティング重量を有する 4 つの薬物含有リザーバー層を得た。コーティングした放出ライナーを乾燥オープンに入れ、50 で約 30 分間、次に 115 で約 10 分間乾燥させた。裏当て箔、 300 g/m^2 のコーティング重量を有する薬物含有リザーバー層、及び放出ライナーからなる積層を得るために、第 1 の乾燥させた薬物含有リザーバー層に、片面上にポリエステルタイプの裏当て箔を積層し、続けて、積層されるそれぞれのリザーバー層の表面から放出ライナー箔を除去した後、他方の面上に 3 つの残りの薬物含有リザーバー層を積層した。積層全体を、115 の温度で約 10 分間乾燥させた。最後に、 10 cm^2 のサイズを有する個々のパッチを、完全な積層から穿孔し、パウチに封止した。

20

【0223】

(例 6)

300 g/m^2 のコーティング重量を有し、9 重量% のロチゴチン及び 4 重量% の PVP を含有するリザーバー層を含む、7 日間用の単層 TTS ; 調製方法に使用した溶媒系 : ヘプタン/エタノール (1 : 1.5 (w/w))

30

リザーバー層マトリックスの調製 (ステップ 1)

PVP のエタノール溶液 19.0 g (12.8 重量% のポリビニルピロリドン (Kollidon 90 F)、0.06 重量% のメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 重量%)、0.06 重量% のパルミチン酸アスコルビル、及び 0.16 重量% の DL - アルファ - トコフェロールを含有する) に、多形形態 II のロチゴチン 5.5 g を添加した。混合物を 60 で 1.5 時間撹拌した。次に、シリコーン粘着剤 7-4201 (ヘプタン中 73.6 重量%) 36.0 g 及びシリコーン粘着剤 7-4301 (ヘプタン中 73.3 重量%) 36.1 g を添加し、均質な分散体を得られるまで、混合物を加熱せずに撹拌した。

【0224】

最終的な TTS の調製 (ステップ 2)

例 6 の最終的なパッチを、例 5 のステップ 2 に記載の方法に従って製造した。

40

【0225】

(例 7)

(a) 100 g/m^2 のコーティング重量を有し、18 重量% のロチゴチン及び 8 重量% の PVP を含有するリザーバー層、並びに (b) 100 g/m^2 のコーティング重量を有し、9 重量% のロチゴチン及び 4 重量% の PVP を含有する皮膚粘着層を含む、7 日間用の二層 TTS (「勾配系」); 調製方法に使用した溶媒系 : 酢酸エチル/エタノール (5 : 1 (w/w))

【0226】

リザーバー層マトリックスの調製 (ステップ 1)

50

リザーバー層を、例 3 のステップ 1 に記載の方法に従って製造した。

【0227】

皮膚粘着層の調製（ステップ 2）

皮膚粘着層を、例 5 のステップ 1 のリザーバー層マトリックスについて記載した方法に従って製造した。

【0228】

最終的な T T S の調製（ステップ 3）

例 7 の最終的なパッチを、リザーバー層及び薬物を含有する皮膚粘着層のそれぞれについてただ 1 つのコーティングステップを用いて、例 3 のステップ 3 に記載の方法に従って製造して、二層のそれぞれについて $100 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を得た。

10

【0229】

（例 8）

$150 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有し、18 重量%のロチゴチン及び 8 重量%の P V P を含有するリザーバー層を含む、7 日間用の単層 T T S ; 調製方法に使用した溶媒系 : 酢酸エチル / エタノール (5 : 1 (w / w)) ; 加熱せずにロチゴチン及び P V P を可溶化する ; P V P を添加する前及び添加した後に、ロチゴチンを 2 回に分けて添加する

【0230】

リザーバー層マトリックスの調製（ステップ 1）

D L - トコフェロール 0.061 g 、パルミチン酸アスコルビル 0.024 g 及びメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 重量%) 0.020 g を、無水エタノール 6.0 g と混合して、透明溶液を得た。

20

【0231】

シリコン粘着剤 7 - 4202 (酢酸エチル中 59.1 重量%) 38.0 g 及びシリコン粘着剤 7 - 4302 (酢酸エチル中 60.9 重量%) 36.9 g を、得られた抗酸化剤の溶液に添加し、 400 rpm で撹拌した。およそ 10 分後、多形形態 I I のロチゴチン 5.0 g を、均質な分散体を得られるまで (約 15 分間)、 400 rpm で撹拌しながら添加した。その後、ポリビニルピロリドン (K o l l i d o n 90F) 4.9 g を、均質な分散体を得られるまで (約 45 分間)、 600 rpm で撹拌しながらこの混合物に添加した。次に、多形形態 I I のロチゴチン 6.0 g を、均質な分散体を得られるまで (約 60 分間)、 600 rpm で撹拌しながら混合物に添加した。

30

【0232】

最終的な T T S の調製（ステップ 2）

例 8 の最終的なパッチを、皮膚粘着層を添加せずに例 3 のステップ 3 に記載の方法に従って製造した。

【0233】

（例 9）

$150 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有し、18 重量%のロチゴチン及び 8 重量%の P V P を含有するリザーバー層を含む、7 日間用の単層 T T S ; 調製方法に使用した溶媒系 : 酢酸エチル / エタノール (3 : 1 (w / w))

【0234】

リザーバー層マトリックスの調製（ステップ 1）

P V P のエタノール溶液 19.6 g (23.5 重量%のポリビニルピロリドン (K o l l i d o n 90F)、0.12 重量%のメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 重量%)、0.12 重量%のパルミチン酸アスコルビル、及び 0.29 重量%の D L - アルファ - トコフェロール、及び 21.4 重量%の酢酸エチルを含有する) に、シリコン粘着剤 7 - 4202 (酢酸エチル中 59.1 重量%) 35.6 g 及びシリコン粘着剤 7 - 4302 (酢酸エチル中 60.9 重量%) 34.6 g を添加し、手短に撹拌した。次に、多形形態 I I のロチゴチン 10.3 g を、撹拌しながら混合物に添加した。均質な分散体を得られるまで、最終混合物を撹拌した。

40

【0235】

50

最終的な T T S の調製 (ステップ 2)

例 9 の最終的なパッチを、皮膚粘着層を添加せずに例 3 のステップ 3 に記載の方法に従って製造した。

【0236】

それぞれ 75 g/m^2 のコーティング重量を有するリザーバー層をコーティングし、2 つのコーティングされた層を一緒に積層して、 150 g/m^2 の最終的なコーティング重量を達成する代わりに、 150 g/m^2 のコーティング重量を有するただ 1 つのリザーバー層のコーティングを得ることも可能である。

【0237】

比較例 2

50 g/m^2 のコーティング重量を有し、9 重量%のロチゴチン及び 4 重量%の PVP を含有するリザーバー層を含む、1 日用の単層 T T S ; 調製方法に使用した溶媒系 : ヘプタン/エタノール (1 : 4 : 1 (w/w))

比較例 2 は、出発材料として多形形態 I のロチゴチンの代わりに多形形態 II のロチゴチンを使用し、高い PVP 含量を使用して、9 : 4 のロチゴチンと PVP の重量%比を得ることを除いて、比較例 1 に対応する。

【0238】

比較例 3

150 g/m^2 のコーティング重量を有し、18 重量%のロチゴチン及び 8 重量%の PVP を含有するリザーバー層を含む、7 日間用の単層 T T S ; 調製方法に使用した溶媒系 : ヘプタン/エタノール (1 : 1.5 (w/w))

リザーバー層マトリックスの調製 (ステップ 1)

多形形態 II のロチゴチン 11.0 g 及びエタノール 7.9 g を、PVP のエタノール溶液 21.5 g (22.7 重量%のポリビニルピロリドン (Kollidon 90F)、0.1 重量%のメタ重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 重量%)、0.1 重量%のアルミチン酸アスコルビル及び 0.3 重量%の DL-アルファ-トコフェロールを含有する) に添加した。混合物を 60 で 1.5 時間攪拌した。次にシリコーン粘着剤 7-4201 (ヘプタン中 73.6 重量%) 30.5 g 及びシリコーン粘着剤 7-4301 (ヘプタン中 73.3 重量%) 30.7 g を添加し、均質な分散体が得られるまで、加熱せずに混合物を攪拌した。

【0239】

最終的な T T S の調製 (ステップ 2)

比較例 2 の最終的なパッチを、皮膚粘着層を添加せずに例 3 のステップ 3 に記載の方法に従って製造した。

【0240】

例 3 ~ 9 並びに比較例 2 及び 3 のそれぞれの組成を、表 5 にまとめる。

10

20

30

【表 7】

表 5 例3~9、並びに比較例2及び3のパッチの組成

成分 [mg/10 cm ²], 別段の記載がない限り		例				
		比較例 2	例 3	例 4 例 8 例 9 比較例 3	例 5 例 6	例 7
リザーバー層	ロチゴチン (形態 II*)	4.5	27.0	27.0	27.0	18.0
	ロチゴチン (形態 II*) の含量 [重量%]	9.0	18.0	18.0	9.0	18.0
	PVP	2.0	12.0	12.0	12.0	8.0
	PVP 含量 [重量%]	4.0	8.0	8.0	4.0	8.0
	ロチゴチン:PVPの比 [重量%]	9:4	18:8	18:8	9:4	18:8
	シリコーン粘着剤 7-430x	21.74	55.39	55.39	130.39	36.928
	シリコーン粘着剤 7-420x	21.73	55.39	55.39	130.39	36.928
	メタ重亜硫酸ナトリウム	0.00045	0.005	0.005	0.005	0.004
	パルミチン酸アスコルビル	0.01	0.060	0.060	0.060	0.040
	DL- α -トコフェロール	0.025	0.150	0.150	0.150	0.100
	コーティング重量 [g/m ²]	50.0	150.0	150.0	300.0	100.0
皮膚粘着層	ロチゴチン (形態 II*)	-	-	-	-	9.0
	ロチゴチン (形態 II*) の含量 [重量%]	-	-	-	-	9.0
	PVP	-	-	-	-	4.0
	PVP 含量 [重量%]	-	-	-	-	4.0
	ロチゴチン:PVPの比 [重量%]	-	-	-	-	9:4
	シリコーン粘着剤 7-430x	-	10.8	-	-	43.464
	シリコーン粘着剤 7-420x	-	7.2	-	-	43.464
	メタ重亜硫酸ナトリウム	-	-	-	-	0.0018
	パルミチン酸アスコルビル	-	-	-	-	0.020
	DL- α -トコフェロール	-	-	-	-	0.050
	コーティング重量 [g/m ²]	-	18.0	-	-	100.0

*それぞれの例のパッチを調製するために、多形態IIのロチゴチンを出発材料として使用した。

最終的なパッチは、非結晶形態のロチゴチンを含む。

ヘプタン中シリコーン粘着剤では x=1

酢酸エチル中シリコーン粘着剤では x=2

【0241】

表 6 には、代表例のパッチの薬物含有自己粘着性マトリックス層を形成する分散体の組成及び選択された物理的特性を示す。分散体を、例 3 及び比較例 3 に記載の方法に従って調製し、液体状態で調査した後、それらを積層し、溶媒を乾燥ステップで蒸発させた。本明細書に記載の経皮治療システムの自己粘着性マトリックス層は、シリコーン粘着剤のマトリックスにおけるロチゴチン/PVP液滴の分散体となり、したがって、非水性エマル

ションとみなすことができる。表6に示したデータから、ヘプタン/エタノール溶媒混合物とは対照的に、酢酸エチル/エタノール溶媒混合物を使用すると、エマルションの内側相及び外側相に高濃度のロチゴチンが存在する状態でも物理的に安定なエマルションが得られることが明らかである(比較例3と比較した例3を参照)。

【表8】

表6 例3及び比較例3のTTSの自己粘着性マトリックス層を形成する分散体(すなわち非水性エマルション)の溶媒及び選択された物理的特性

例 ¹ /溶媒系	API:PVP %比	薬物濃度 [重量%]		内側/外側相の比		液滴サイズ 内側相	備考
		内側相 ² (PVP)	外側相 ² (シリコーン 粘着剤)	API 濃度	密度 (23°C)		
例3 EtAc:EtOH 5:1	18:8	33.0	2.4	13.8	0.947	< 35 μm	安定
比較例3 ヘプタン:EtOH 1:1.5	18:8	25.1	1.3	19.3	0.919	< 20 μm	不安定 ³

API = ロチゴチン

¹ 例3及び比較例3の経皮治療系の自己粘着性マトリックス層を形成する分散体を、それぞれの例に記載の方法に従って調製し、液体状態で調査した後、それらを積層し、溶媒を乾燥ステップで蒸発させた。

² 内側相及び外側相を、遠心分離によって分離した;各相の薬物含量をHPLCによって決定した

³ 室温で2日間の保存/保持時間が経過した後、ロチゴチンの結晶化が室温で観察された

【0242】

驚くべきことには、酢酸エチルにおけるPVPの可溶性は、ロチゴチンによって一桁も増強されることが見出された。すなわちロチゴチンは、酢酸エチルなどの非プロトン性極性溶媒中のPVPの共溶媒として、明らかに機能する。このことによって、ロチゴチンがPVPポリマーと付加物を形成することが示され、一方では双極性有機溶媒への、他方ではヘプタン/エタノール混合物への異なる可溶性が明らかになる。その上、少量のエタノールを酢酸エチルに添加すると、酢酸エチルベースのシリコーン粘着剤溶液中にロチゴチン/PVPの液滴が形成され、シリコーン粘着剤溶液にロチゴチン/PVPコンジュゲートを室温で均質に分散させることができる。

【0243】

エチレン酢酸ビニル(EVA)膜を介するインビトロ薬物透過試験

インビトロ薬物放出を、エチレン酢酸ビニル(EVA)コポリマーと9%酢酸ビニル(CoTran(商標)Membrane、3M)からなる厚さ51μmの膜、及び米国薬局方(USP)に記載のPaddle over Disk装置を使用して、長時間にわたって実施した膜透過試験によって評価した。pH4.5のリン酸緩衝液を、受容媒体として使用した(900ml; 32 ; 50rpm)。受容媒体への薬物透過速度を、有効なUV測光法又はHPLC方法を使用して、一定間隔で決定した。

【0244】

インビトロ薬物放出試験

薬物放出試験を、それぞれのTTSの放出表面と受容媒体との間にEVA膜を置かずに、薬物透過試験に記載したものと同等の条件下で実施した。受容媒体に放出された薬物の累積量を、有効なHPLC方法を使用して、一定間隔で決定した。

【0245】

結果 - EVA膜を介するインビトロ薬物透過

例 3 の試料パッチで実施した E V A 膜試験の結果を、図 6 に示す。

【 0 2 4 6 】

データは、例 3 の T T S について、全試験期間にわたって任意の著しい低下なしに、7 日間にわたって一定の薬物透過プロファイルが得られたことを示している。

【 0 2 4 7 】

例 3 及び 7 の試料パッチを用いて実施した E V A 膜試験の結果を、図 7 に示す。

【 0 2 4 8 】

データは、例 3 の T T S 及び例 7 の T T S について、全試験期間にわたって任意の著しい低下なしに、7 日間にわたって一定の同等な薬物透過プロファイルが得られたことを示している。

【 0 2 4 9 】

例 7 の T T S、すなわち勾配系では、ロチゴチン含有していない皮膚粘着層を含む例 3 の T T S と比較して、初期流動速度が高かった。すなわち、例 7 による勾配系では、適用直後に薬物吸収がわずかに上昇する可能性がある。

【 0 2 5 0 】

図 8 には、例 3 の 7 日間用の二層 T T S、例 5 の 7 日間用の単層 T T S、及び比較例 2 の 1 日用の T T S の累積透過プロファイルを示す。

【 0 2 5 1 】

データは、T T S の機能的寿命の延長が、(a) 比較例 2 から公知のロチゴチンと P V P 9 : 4 重量 % 比を変更せずに、自己粘着性マトリックス層の厚さ / コーティング重量を $50 \text{ g} / \text{m}^2$ から $300 \text{ g} / \text{m}^2$ まで増大することによって (例 5)、又は (b) $150 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有し、ロチゴチン及び P V P を 1 8 : 8 の重量 % 比で含有するリザーバー層、並びに $18 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有し、ロチゴチン含有していない皮膚粘着層を含む、二層自己粘着性マトリックスを用いることによって得られることを実証している。

【 0 2 5 2 】

結果 - 受容媒体へのインビトロ薬物放出

図 9 には、例 3 の 7 日間用の二層 T T S 及び例 4 の 7 日間用の単層 T T S からのロチゴチンの累積放出 (Q) を示す。例 3 及び 4 のパッチは、共に同一の組成を有するリザーバー層を含むが、例 3 のパッチは、ロチゴチン含有していない皮膚粘着層をさらに含むという点だけが異なっている。

【 0 2 5 3 】

データは、例 3 及び 4 のパッチからの薬物放出が、どちらの場合も、リザーバー層の総薬物含量に関して 8 0 % 超の薬物消失速度まで、典型的な時間平方根の動態に従うことを示している。回帰線の勾配は、非常に類似しており、放出の開始は、 $18 \text{ g} / \text{m}^2$ のコーティング重量を有する例 3 のパッチの皮膚粘着層によってごくわずかに遅延する。すなわち、粘着特性及び薬物放出の初期バーストは、薬物安定性の必要に従って、対応する T T S の放出性能を損なわずに皮膚粘着層によって適合させることができる。

10

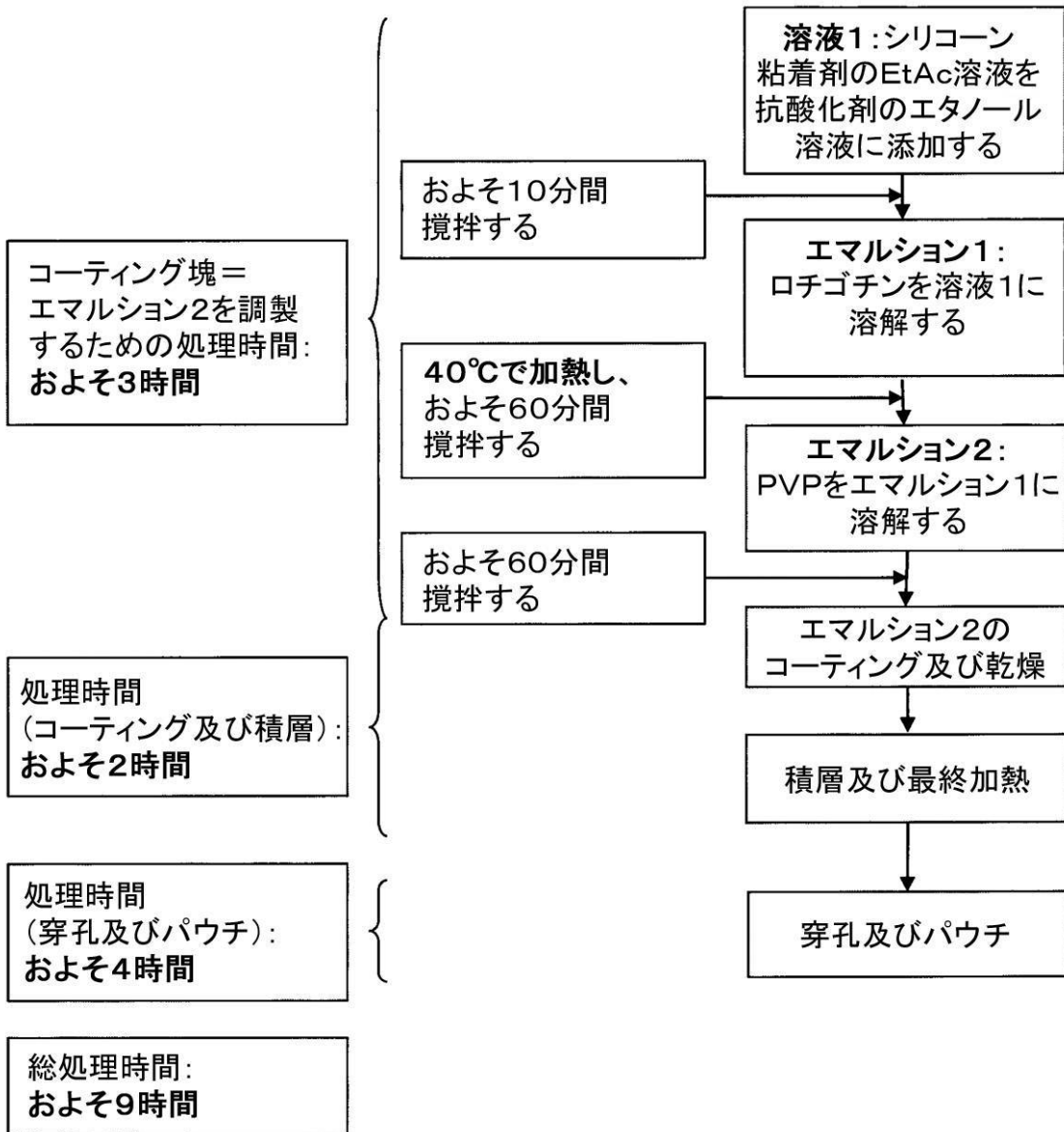
20

30

40

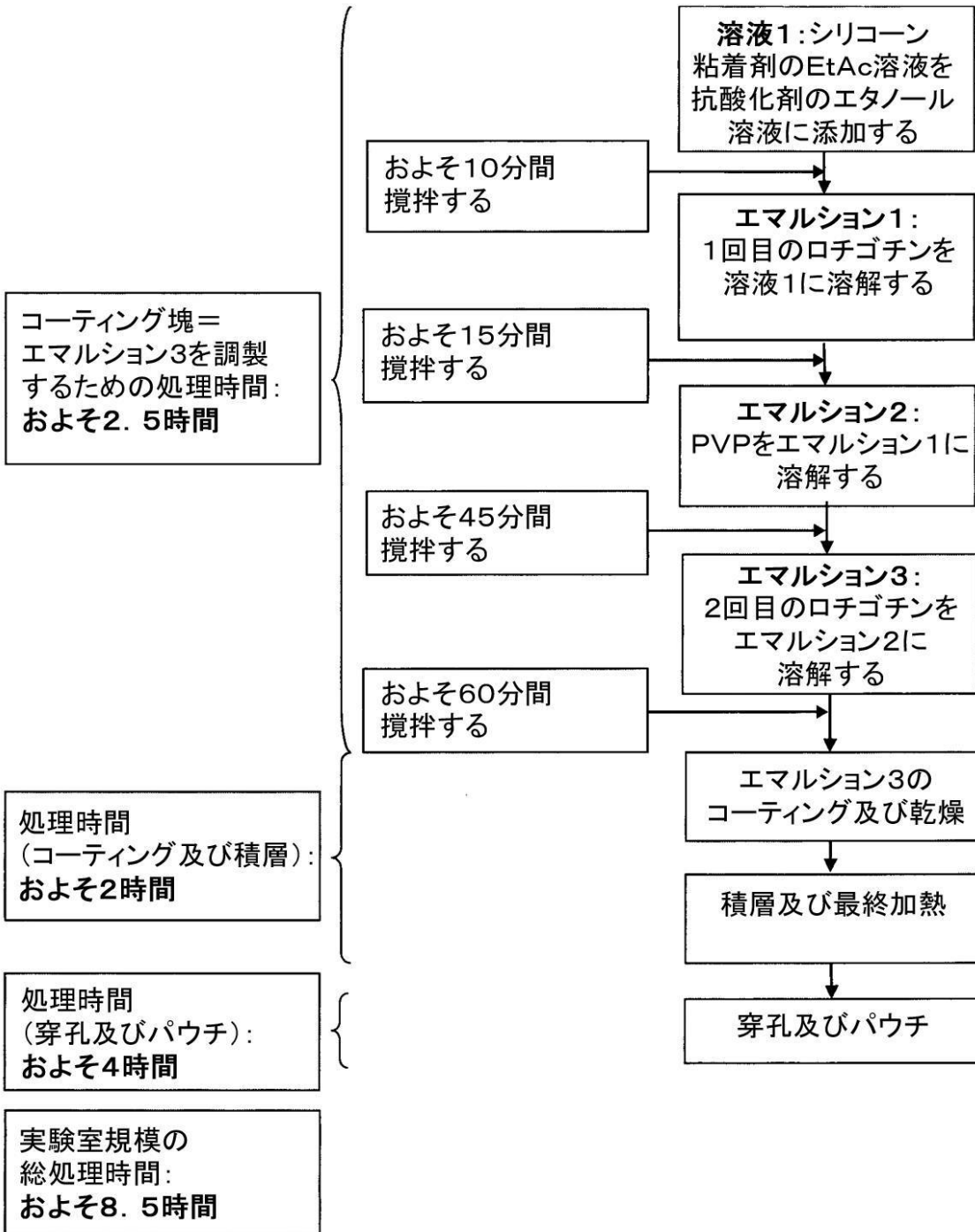
【 図 1 】

図 1



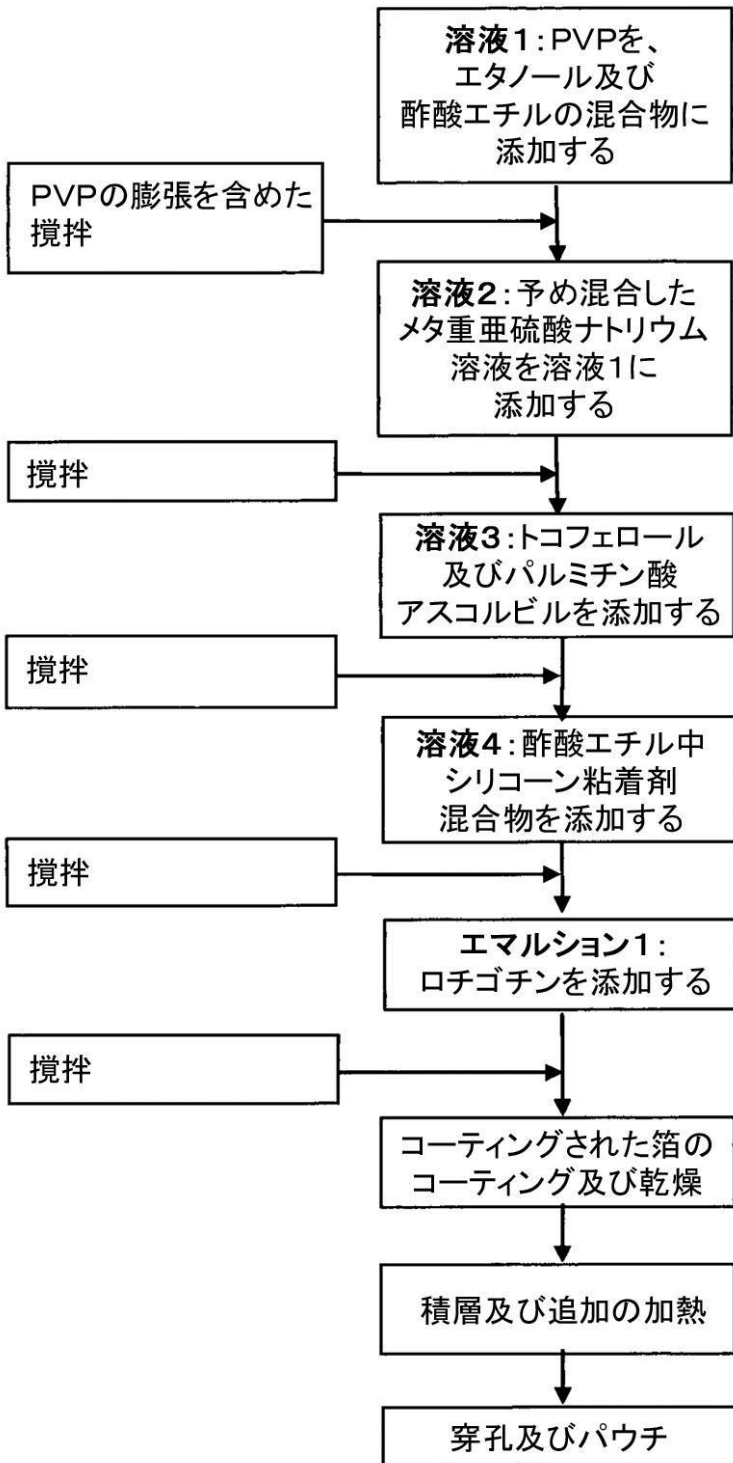
【図 2 a】

図 2a



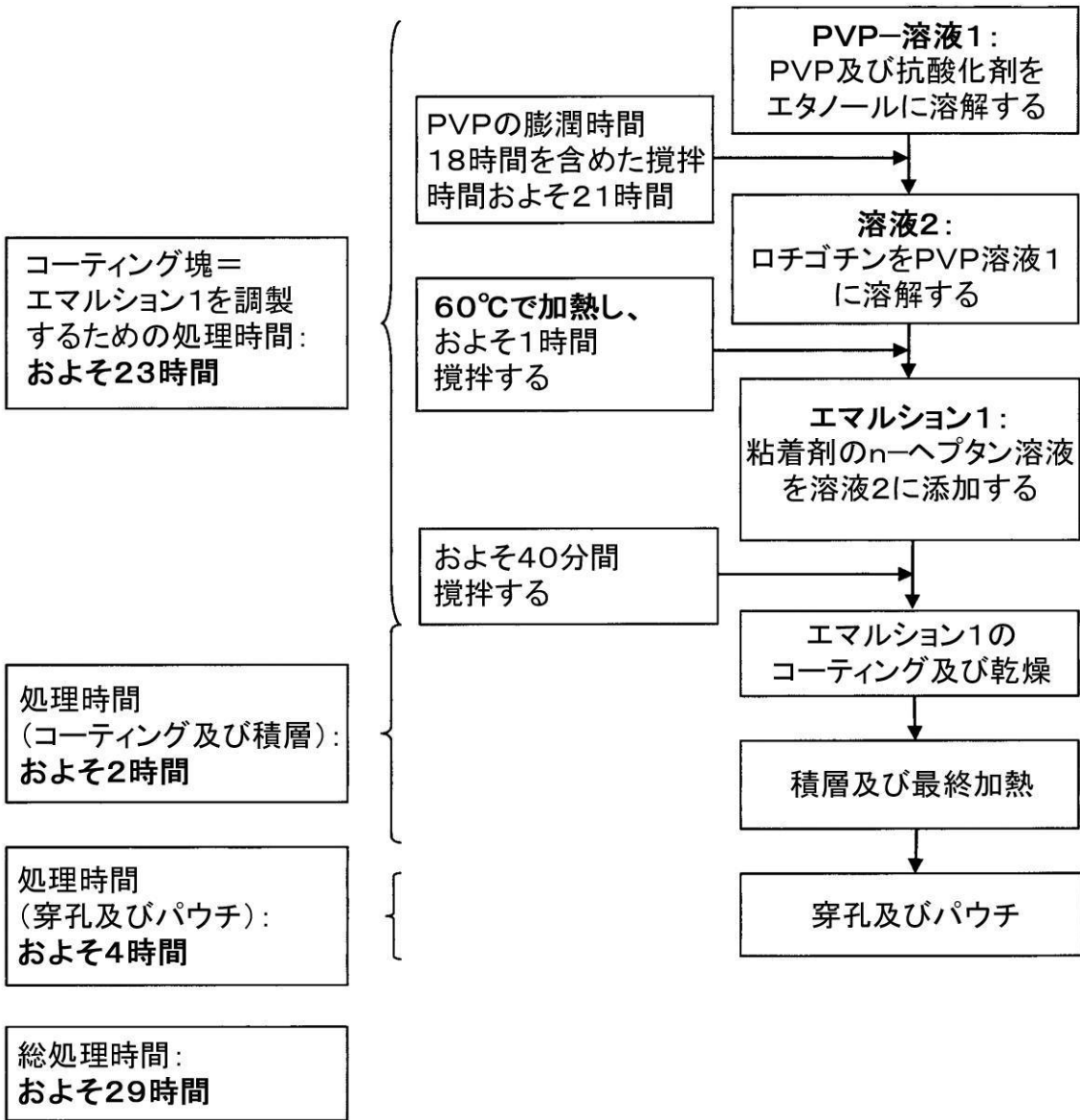
【図 2 b】

図 2b



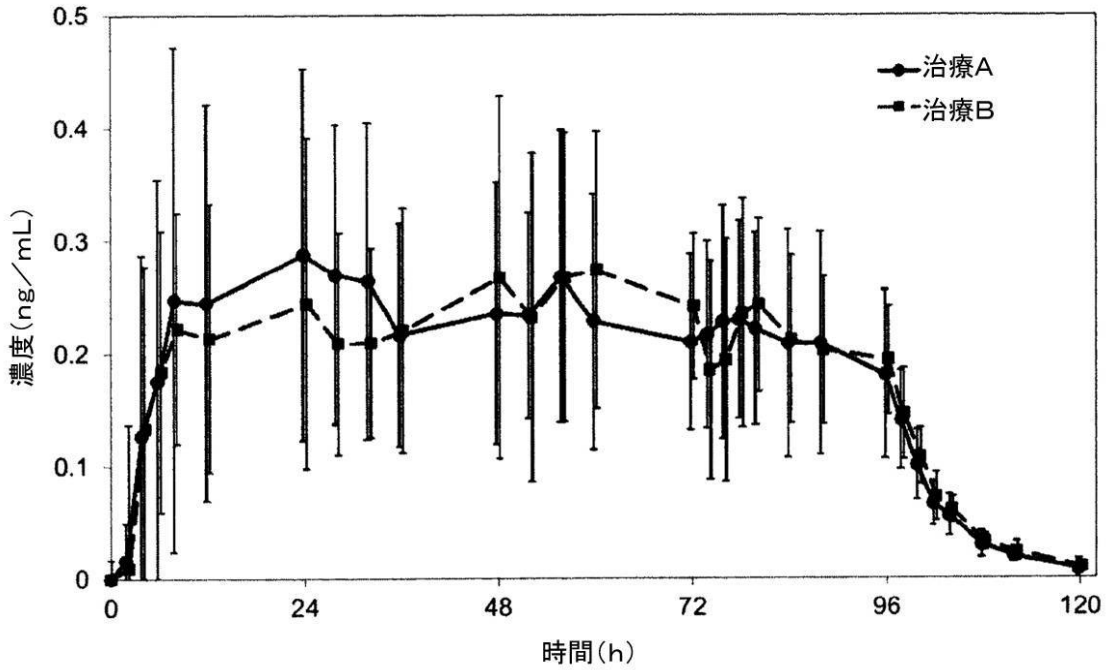
【 図 3 】

図 3



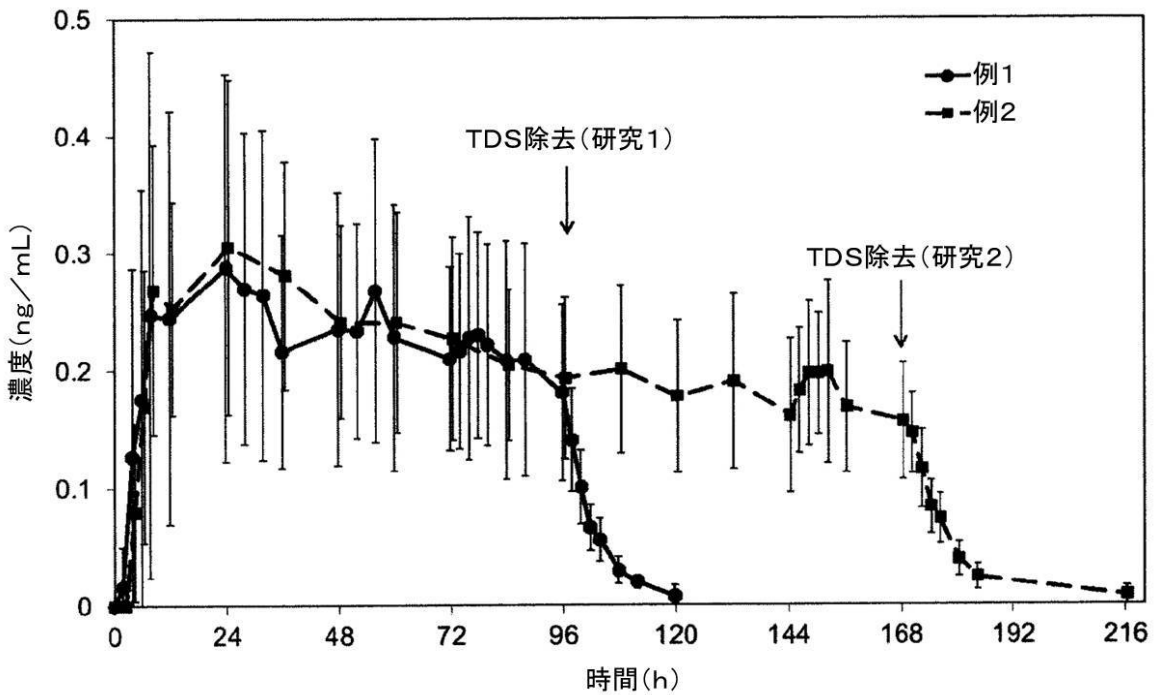
【 図 4 a 】

図 4a



【 図 4 b 】

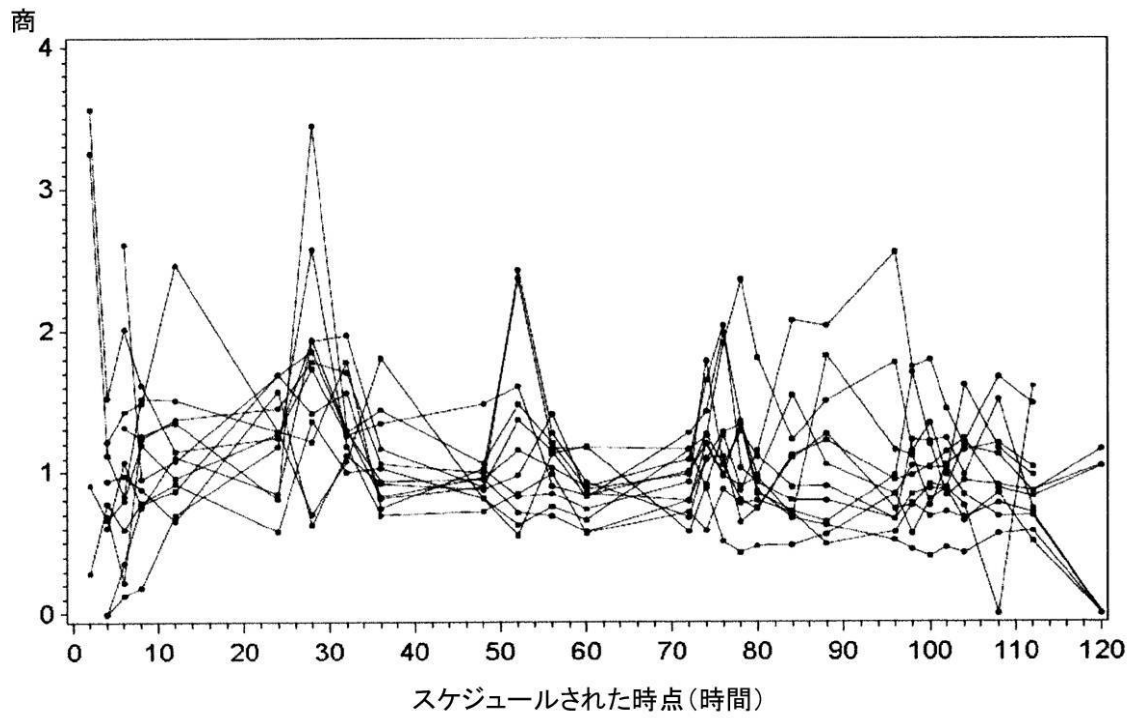
図 4b



【図 5 a】

図 5a

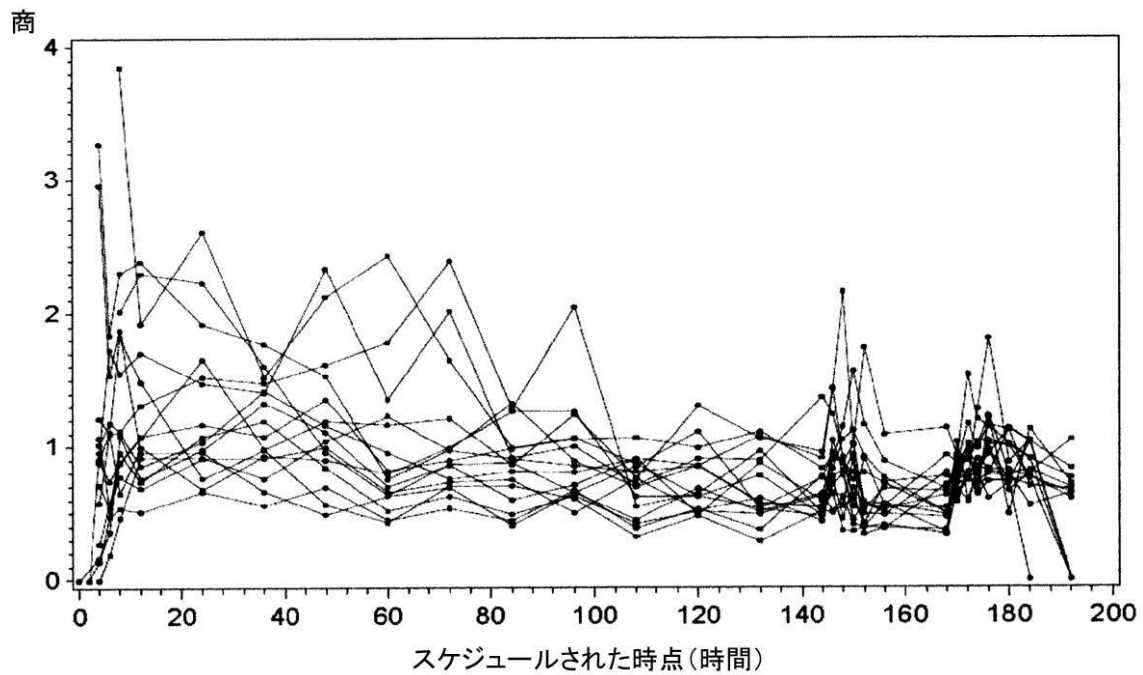
SP886-4日間用/1日用パッチのロチゴチン濃度の商



【図 5 b】

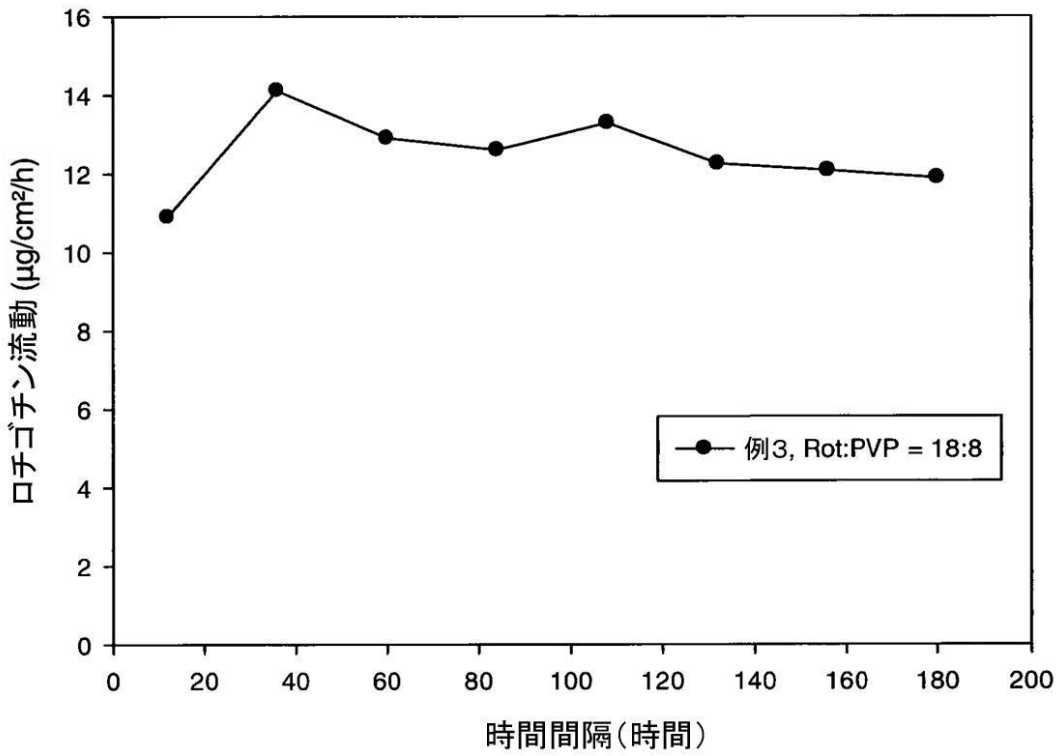
図 5b

SP901-7日間用/1日用パッチのロチゴチン濃度の商



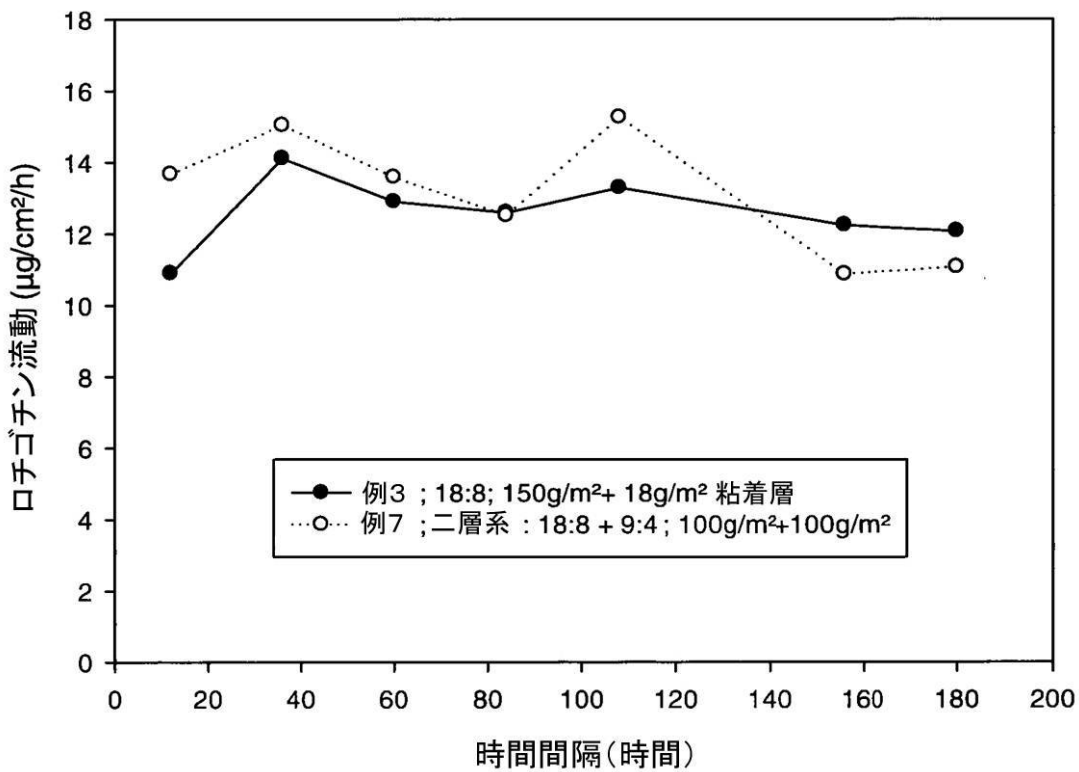
【 図 6 】

図 6



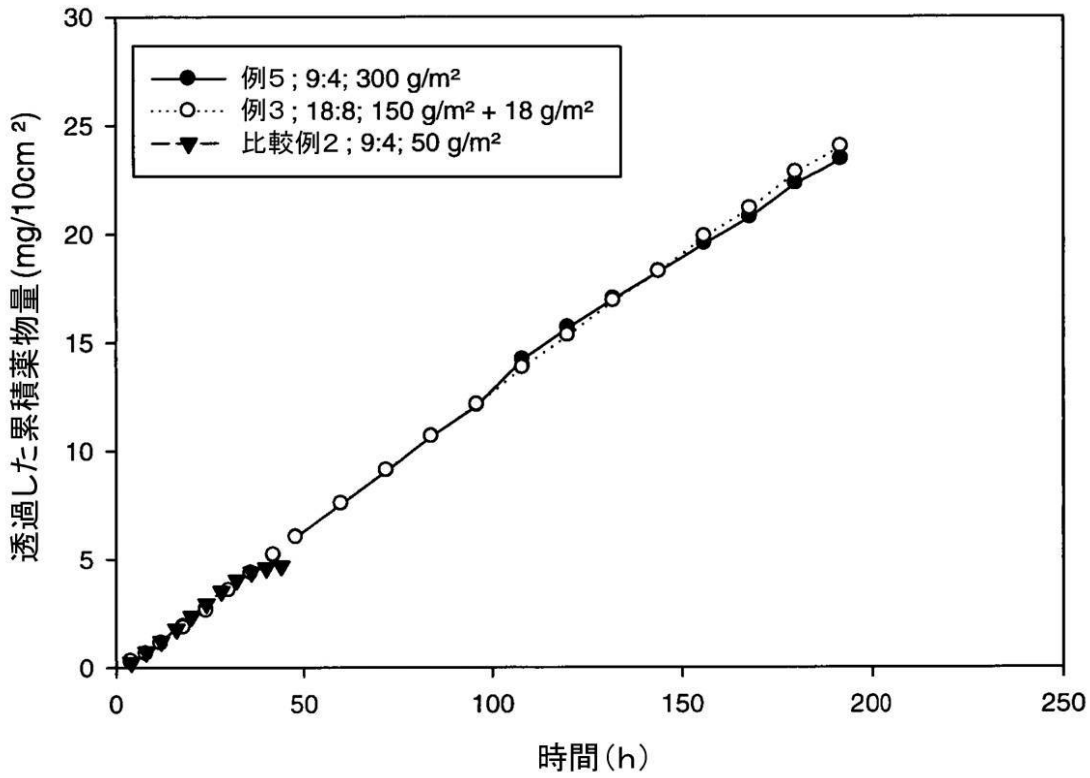
【 図 7 】

図 7



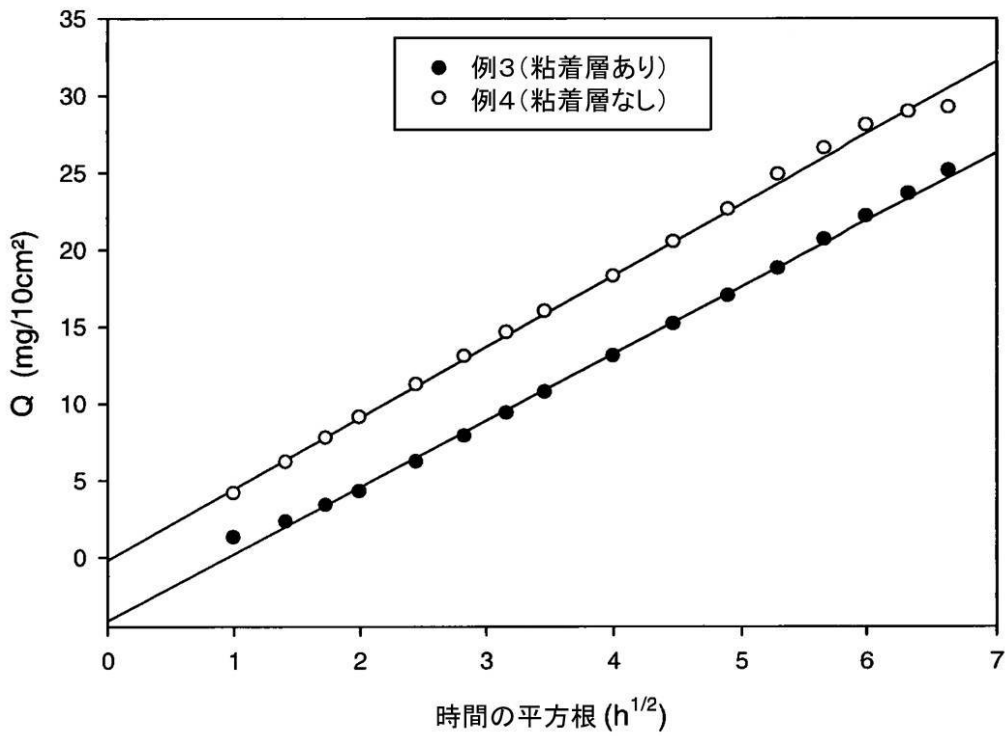
【 図 8 】

図 8



【 図 9 】

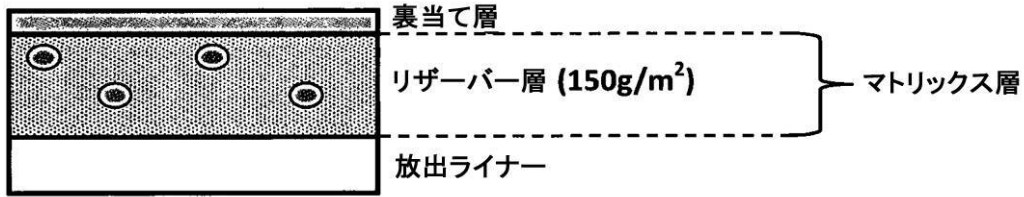
図 9



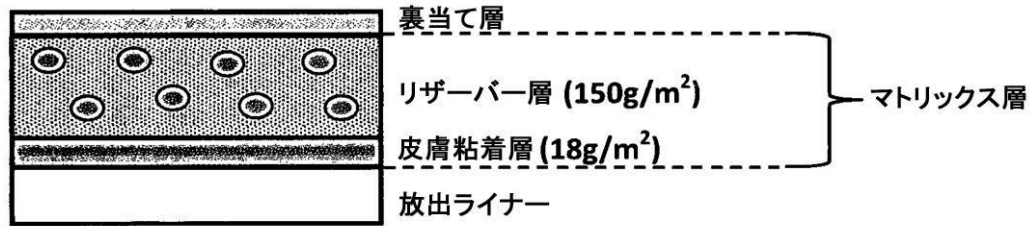
【図10-1】

図10

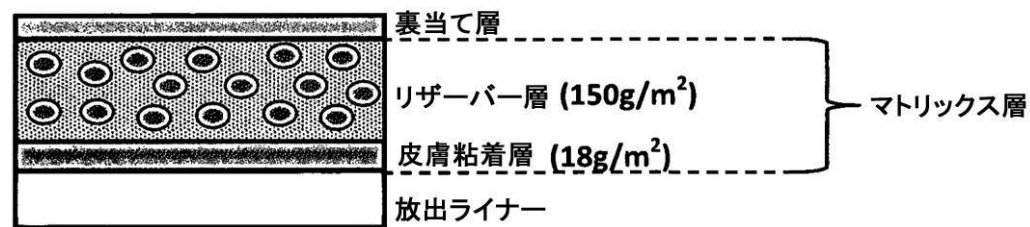
例1 (API:PVP 9:2)



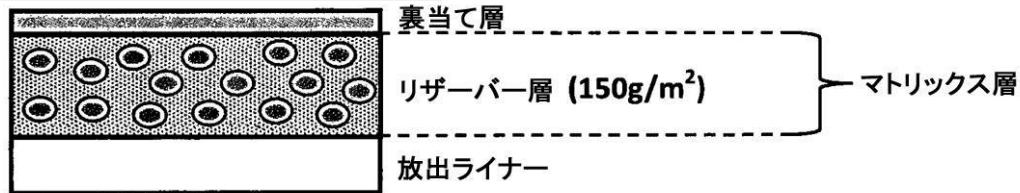
例2 (API:PVP 18:4)



例3 (API:PVP 18:8)

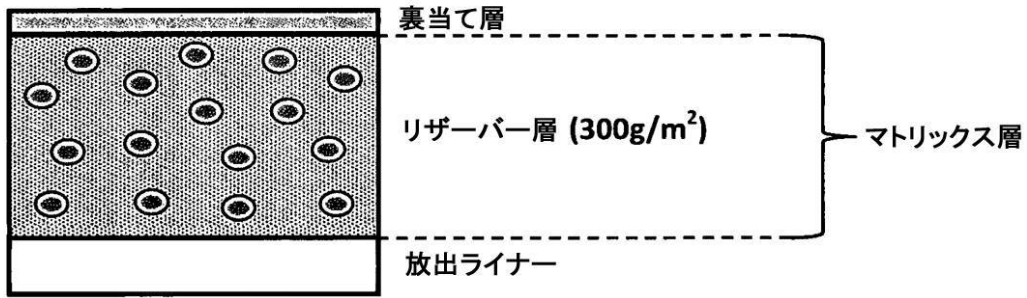


例4, 8, 9 (API:PVP 18:8)

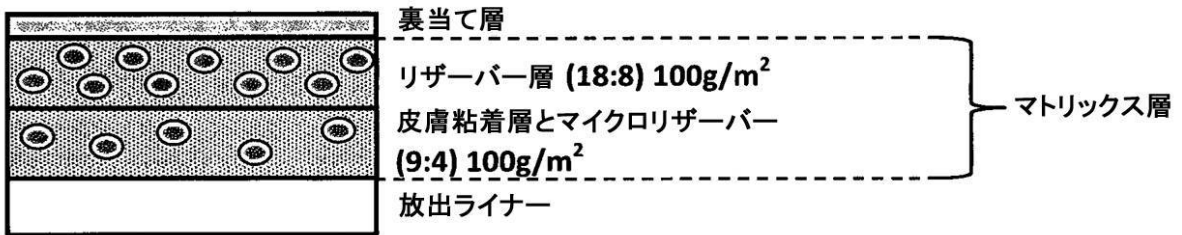


【図10-2】

例 5, 6 (API:PVP 9:4)



例 7 (API:PVP 9:4) / (API:PVP 18:8)



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/003515

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/70 A61K31/381 ADD.		
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) 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 669 063 A1 (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH [DE]) 14 June 2006 (2006-06-14) paragraphs [0025] - [0028]; example 5 -----	1-37
A	US 2004/137045 A1 (BREITENBACH ARMIN [DE] ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15) paragraphs [0045] - [0064] -----	1-37
A	US 8 211 462 B2 (BREITENBACH ARMIN [DE] ET AL) 3 July 2012 (2012-07-03) paragraphs [0054], [0055]; examples 1,2 -----	1-37
A	US 2006/263419 A1 (WOLFF HANS-MICHAEL [DE]) 23 November 2006 (2006-11-23) example 1; table 1 -----	1-37
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
19 December 2013		08/01/2014
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer
		Uhl, Martin

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/003515

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1669063	A1	14-06-2006	AT 324875 T 15-06-2006
			AU 2003269859 A1 23-02-2004
			BR 0311437 A 22-03-2005
			CA 2494361 A1 12-02-2004
			CN 1671364 A 21-09-2005
			DE 10234673 A1 19-02-2004
			DK 1492517 T3 28-08-2006
			EP 1492517 A2 05-01-2005
			EP 1669063 A1 14-06-2006
			ES 2263999 T3 16-12-2006
			HK 1081436 A1 24-09-2010
			JP 4514608 B2 28-07-2010
			JP 2006508908 A 16-03-2006
			KR 20050038007 A 25-04-2005
			MX PA04012150 A 21-09-2005
			PT 1492517 E 29-09-2006
			RU 2304434 C2 20-08-2007
			US 2005260254 A1 24-11-2005
			WO 2004012721 A2 12-02-2004
			ZA 200500457 A 18-07-2005
US 2004137045	A1	15-07-2004	NONE
US 8211462	B2	03-07-2012	NONE
US 2006263419	A1	23-11-2006	NONE

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 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32	
A 6 1 K 47/34 (2006.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (72) 発明者 カヴェロ、ヴィリ
ドイツ連邦共和国、モーンハイム、ファザネンヴェク 7
- (72) 発明者 ラペール、オレリア
ベルギー国、ヴォリュウエ サン ピエール、リュ メダエ 6 3
- (72) 発明者 カスナー、クリスティーナ
ドイツ連邦共和国、ベルギッシュ グラートバッハ、ニーデンホフ 1 1
- (72) 発明者 ヴォルフ、ハンス - ミカエル
ドイツ連邦共和国、モーンハイム、リヒャルト - ヴァグナー - シュトラーセ 2
- (72) 発明者 ミューラー、ヴァルター
ドイツ連邦共和国、アンダーナッハ、コンラート - アデナウアー - アレー 2 4
- (72) 発明者 レオンハルト、ヨハネス ヨーゼフ
ドイツ連邦共和国、ベンドルフ、ラーベシュトラーセ 3
- (72) 発明者 エムゲンプロイヒ、マルコ
ドイツ連邦共和国、ラインバッハ、ヴァグナーシュトラーセ 7

F ターム(参考) 4C076 AA72 AA74 BB31 CC01 DD24S DD37A DD45A DD59S EE16A EE27A
FF31 FF68
4C086 AA01 AA02 BB02 GA16 MA03 MA05 MA07 MA08 MA09 MA32
MA63 NA12 ZA01 ZA02 ZA05 ZA12 ZA15 ZA94

【要約の続き】

テムに関する。