

(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2020-505322

(P2020-505322A)

(43) 公表日 令和2年2月20日 (2020.2.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4174 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4174	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 47/26 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/26	
<b>A 6 1 K 47/12 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-531615 (P2019-531615)	(71) 出願人	518189792 クレキシオ バイオサイエンス エル ディーディー. イスラエル国、エルサレム、21 ナハム ハフトゥザディ ストリート
(86) (22) 出願日	平成30年1月5日 (2018.1.5)	(74) 代理人	100104411 弁理士 矢口 太郎
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月13日 (2019.6.13)	(72) 発明者	ツイポーリ、オマー イスラエル国、4283500 シャー エフレイム、ピー. オー. ボックス 27 9
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/012579	(72) 発明者	ザマンスキー、マーク イスラエル国、5221436 ラマツ ガン、アズリエル 22/23
(87) 国際公開番号	W02018/129313		
(87) 国際公開日	平成30年7月12日 (2018.7.12)		
(31) 優先権主張番号	62/443, 174		
(32) 優先日	平成29年1月6日 (2017.1.6)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

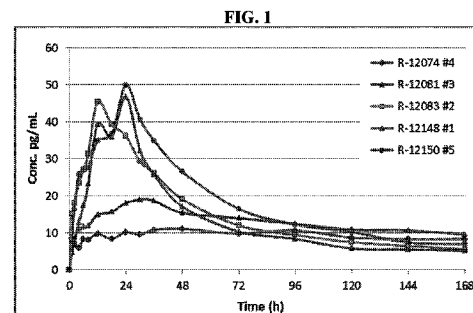
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所用デトミジン製剤

## (57) 【要約】

【解決手段】 本明細書に開示するのは、約0.001～約3重量%デトミジンまたはその塩と、対象の皮膚への局所投与に適した担体であって、製剤の重量に対して最大で40%の量で存在する水混和性の可溶化剤を任意選択で含む担体とを含む局所用製剤であって、4.5～9のpHを有し、および疼痛のための持続性の実質的に非全身的な治療を提供する局所用製剤である。提供されるのはまた、疼痛のための持続性の非全身的な治療を、それを必要とする対象において提供するための方法であって、本明細書に開示した局所用製剤を対象に局所的に投与する工程を含む方法である。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

局所用製剤であって、  
約 0.001 ~ 約 3 重量 % デトミジンまたはその塩と、  
ヒト対象の皮膚への局所投与に適した担体であって、前記製剤の 0.1 ~ 40 重量 % の量で存在する水混和性の可溶化剤を選択的に含む、前記担体と、  
を含み、  
前記製剤は、4.5 ~ 9 の pH を有し、かつ  
前記製剤は、疼痛のための持続性の実質的に非全身的な治療を提供する局所用製剤。

**【請求項 2】**

請求項 1 記載の局所用製剤において、ヒト対象への前記製剤の局所投与が、前記ヒト対象の皮膚におけるデトミジンまたはその塩の貯留部の形成を誘発するのに有効である局所用製剤。

**【請求項 3】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、0.008 ~ 3 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

**【請求項 4】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、0.01 ~ 2 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

**【請求項 5】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、0.01 ~ 1.5 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

**【請求項 6】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、0.033 ~ 1 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

**【請求項 7】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、0.033 ~ 0.33 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

**【請求項 8】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がアルコールを含む局所用製剤。

**【請求項 9】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が糖アルコールを含む局所用製剤。

**【請求項 10】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がジオールまたはポリオールを含む局所用製剤。

**【請求項 11】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がポリエーテルアルコールを含む局所用製剤。

**【請求項 12】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が脂肪酸、有機溶媒、ワックス、または油を含む局所用製剤。

**【請求項 13】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がグリセロール、プロピレングリコール、またはこれらの組み合わせを含む局所用製剤。

**【請求項 14】**

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が 0.1 ~ 40 重量 % の量で存在する局所用製剤。

**【請求項 15】**

10

20

30

40

50

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が 0.1 ~ 10 重量 % の量で存在する局所用製剤。

【請求項 16】

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記担体が、前記製剤を約 5.2 ~ 約 8.5 の pH に維持するのに有効である緩衝液を含む局所用製剤。

【請求項 17】

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記担体が、前記製剤を約 5.5 ~ 約 8.2 の pH に維持するのに有効である緩衝液を含む局所用製剤。

【請求項 18】

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記デトミジンまたはその塩の貯留部が、前記ヒト対象の皮膚の皮下層、表皮、または真皮の 1 若しくはそれ以上で形成される局所用製剤。

10

【請求項 19】

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤において、前記貯留部が前記デトミジンまたはその塩の結晶を含む局所用製剤。

【請求項 20】

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、前記デトミジンまたはその塩に加えて、別の治療薬をさらに含む局所用製剤。

【請求項 21】

請求項 20 記載の局所用製剤において、前記他の治療薬が鎮痛薬を含む局所用製剤。

20

【請求項 22】

前述の請求項のいずれかに記載の局所用製剤であって、さらに、増粘剤、保存剤、浸透促進剤、ワックス、乳化剤、皮膚軟化剤、湿潤剤、コンディショニング剤、酸化防止剤、および粘度調節剤の 1 またはそれ以上を含む局所用製剤。

【請求項 23】

疼痛のための持続性の非全身的な治療を、それを必要とするヒト対象において提供するための方法であって、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項記載の製剤を、前記ヒト対象に局所的に投与する工程を含む方法。

【請求項 24】

請求項 23 記載の方法において、前記疼痛が神経障害性疼痛である方法。

30

【請求項 25】

請求項 23 記載の方法において、前記疼痛が糖尿病性神経障害性疼痛である方法。

【請求項 26】

請求項 23 記載の方法において、前記疼痛が帯状疱疹後神経痛である方法。

【請求項 27】

請求項 23 記載の方法において、前記製剤が、1 日 1 回または 2 回ベースで前記ヒト対象に局所的に投与される方法。

【請求項 28】

ヒト対象におけるデトミジンまたはその塩の皮下貯留部を形成するための方法であって、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項記載の製剤を、前記ヒト対象に局所的に投与する工程を含み、前記デトミジンまたはその塩が、前記ヒト対象における疼痛の持続性の非全身的な治療を提供するために、前記貯留部から前記ヒト対象に放出される方法。

40

【請求項 29】

請求項 28 記載の方法において、1 日 1 回または 2 回ベースの前記ヒト対象への前記製剤の投与が、前記ヒト対象における疼痛の前記持続性の非全身的な治療を提供するのに十分であるように、前記貯留部が十分な量の前記デトミジンまたはその塩を患者に対して放出する方法。

【請求項 30】

請求項 1 記載の製剤であって、最大で 1 % の前記デトミジンまたはその塩を含み、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 48 時間の間に、前記ヒト対象における前記デトミジ

50

ンまたはその塩の約 500 pg/mL 以下の血漿中濃度をもたらす製剤。

【請求項 31】

請求項 1 記載の製剤であって、最大で 1 % の前記デトミジンまたはその塩を含み、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 72 時間の間に、前記ヒト対象における前記デトミジンまたはその塩の約 500 pg/mL 以下の血漿中濃度をもたらす製剤。

【請求項 32】

請求項 1 記載の製剤であって、最大で 1 % の前記デトミジンまたはその塩を含み、前記ヒト対象に対する前記製剤の局所適用後の最初の 96 時間の間に、前記ヒト対象における前記デトミジンまたはその塩の約 500 pg/mL 以下の血漿中濃度をもたらす製剤。

【請求項 33】

請求項 1 記載の製剤であって、最大で 1 % の前記デトミジンまたはその塩を含み、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 96 時間の後に、前記ヒト対象における前記デトミジンまたはその塩の約 800 pg/mL 以下の血漿中濃度をもたらす製剤。

【請求項 34】

請求項 30 ~ 33 のいずれか 1 項記載の製剤であって、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 24 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の真皮の 1 cm<sup>2</sup> あたり少なくとも約 120 ng/mg の前記デトミジンまたはその塩をもたらす製剤。

【請求項 35】

請求項 30 ~ 34 のいずれか 1 項記載の製剤であって、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 96 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の真皮の 1 cm<sup>2</sup> あたり少なくとも約 180 ng/mg の前記デトミジンまたはその塩をもたらす製剤。

【請求項 36】

請求項 30 ~ 35 のいずれか 1 項記載の製剤であって、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 24 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 cm<sup>2</sup> あたり少なくとも約 1200 ng/mg の前記デトミジンまたはその塩をもたらす製剤。

【請求項 37】

請求項 30 ~ 35 のいずれか 1 項記載の製剤であって、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 24 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 cm<sup>2</sup> あたり少なくとも約 4800 ng/mg の前記デトミジンまたはその塩をもたらす製剤。

【請求項 38】

請求項 30 ~ 37 のいずれか 1 項記載の製剤であって、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 96 時間の間、および最初の 24 時間の後のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 cm<sup>2</sup> あたり少なくとも約 2000 ng/mg の前記デトミジンまたはその塩をもたらす製剤。

【請求項 39】

請求項 30 ~ 38 のいずれか 1 項記載の製剤であって、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 96 時間の間、および最初の 24 時間の後のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 cm<sup>2</sup> あたり少なくとも約 2400 ng/mg の前記デトミジンまたはその塩をもたらす製剤。

【請求項 40】

請求項 1 記載の製剤において、前記製剤を 1 日 1 回または 2 回、最大で 4 日間ヒト対象に局所的に投与することが、前記デトミジンまたはその塩の全身的治療効果を達成するために必要とされるよりも低い前記ヒト対象における血漿中濃度をもたらす製剤。

【請求項 41】

局所用製剤であって、

約 0.001 ~ 約 3 重量 % デトミジンまたはその塩と、

ヒト対象の皮膚への局所適用に適した担体とを含み、

前記製剤が、前記製剤の 4 日間の 1 日 2 回の投与の後に約 1600 pg/mL 以下の最高血漿中濃度をもたらしながら、前記ヒト対象における疼痛の軽減を提供するのに有効である局所用製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 4 2】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 3 日間の 1 日 2 回の投与の後に約 1 4 0 0 p g / m L 以下の最高血漿中濃度をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 3】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 2 日間の 1 日 2 回の投与の後に約 1 2 0 0 p g / m L 以下の最高血漿中濃度をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 4】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日目の 1 日 2 回の投与の後に約 8 0 0 p g / m L 以下の最高血漿中濃度をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 5】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 2 4 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の真皮の 1 c m <sup>2</sup> あたり少なくとも約 1 2 0 n g / m g の前記デトミジンまたはその塩をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 6】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 9 6 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の真皮の 1 c m <sup>2</sup> あたり少なくとも約 1 8 0 n g / m g の前記デトミジンまたはその塩をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 7】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 2 4 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 c m <sup>2</sup> あたり少なくとも約 1 2 0 0 n g / m g の前記デトミジンまたはその塩をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 8】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 2 4 時間の間のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 c m <sup>2</sup> あたり少なくとも約 4 8 0 0 n g / m g の前記デトミジンまたはその塩をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 4 9】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 9 6 時間の間、および最初の 2 4 時間の後のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 c m <sup>2</sup> あたり少なくとも約 0 0 0 n g / m g の前記デトミジンまたはその塩をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 5 0】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記製剤が、前記製剤の 1 日 2 回の局所投与の最初の 9 6 時間の間、および最初の 2 4 時間の後のいずれかの時点で、前記ヒト対象の表皮の 1 c m <sup>2</sup> あたり少なくとも約 2 4 0 0 n g / m g の前記デトミジンまたはその塩をもたらす局所用製剤。

## 【請求項 5 1】

請求項 4 1 記載の製剤において、前記製剤を 1 日 1 回または 2 回、最大で 4 日間ヒト対象に局所的に投与することが、前記デトミジンまたはその塩の全身的治療効果を達成するために必要とされるよりも低い前記ヒト対象における血漿中濃度をもたらす製剤。

## 【請求項 5 2】

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、0 . 0 0 8 ~ 3 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

## 【請求項 5 3】

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、0 . 0 1 ~ 2 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

## 【請求項 5 4】

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、0 . 0 1 ~ 1 . 5 重量 % の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

## 【請求項 5 5】

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、0 . 0 3 3 ~ 1 重量 % の前記デトミジンまたは

10

20

30

40

50

その塩を含む局所用製剤。

【請求項 5 6】

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、0.033～0.33重量%の前記デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤。

【請求項 5 7】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記担体が水混和性の可溶化剤を含む局所用製剤。

【請求項 5 8】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がアルコールを含む局所用製剤。

【請求項 5 9】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が糖アルコールを含む局所用製剤。

【請求項 6 0】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がジオールまたはポリオールを含む局所用製剤。

【請求項 6 1】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がポリエーテルアルコールを含む局所用製剤。

【請求項 6 2】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が脂肪酸、有機溶媒、ワックス、または油を含む局所用製剤。

【請求項 6 3】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤がグリセロール、プロピレングリコール、またはこれらの組み合わせを含む局所用製剤。

【請求項 6 4】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が0.1～40重量%の量で存在する局所用製剤。

【請求項 6 5】

請求項 5 7 記載の局所用製剤において、前記可溶化剤が0.1～10重量%の量で存在する局所用製剤。

【請求項 6 6】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記担体が前記製剤をpH 4.5～9に維持するのに有効である緩衝液を含む局所用製剤。

【請求項 6 7】

請求項 6 6 記載の局所用製剤において、前記緩衝液が、前記製剤を約5.2～約8.5のpHに維持するのに有効である局所用製剤。

【請求項 6 8】

請求項 6 6 記載の局所用製剤において、前記緩衝液が、前記製剤を約5.5～約8.2のpHに維持するのに有効である局所用製剤。

【請求項 6 9】

請求項 4 1 記載の局所用製剤において、前記担体が、緩衝液および可溶化剤を含み、かつ前記可溶化剤および緩衝液を、前記デトミジンまたはその塩についての飽和点の80%超、85%超、90%超、または95%超で、前記デトミジンまたはその塩を前記製剤に溶解するために組み合わせる局所用製剤。

【請求項 7 0】

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、前記デトミジンまたはその塩に加えて、さらなる治療薬をさらに含む局所用製剤。

【請求項 7 1】

請求項 7 0 記載の局所用製剤において、前記さらなる治療薬が鎮痛薬を含む局所用製剤。

10

20

30

40

50

**【請求項 7 2】**

請求項 4 1 記載の局所用製剤であって、さらに、増粘剤、保存剤、浸透促進剤、ワックス、乳化剤、皮膚軟化剤、湿潤剤、コンディショニング剤、および粘度調節剤の 1 またはそれ以上を含む局所用製剤。

**【請求項 7 3】**

疼痛のための治療を、それを必要とするヒト対象において提供するための方法であって、請求項 4 1 ~ 7 2 のいずれか 1 項記載の製剤を、前記ヒト対象に局所的に投与する工程を含む方法。

**【請求項 7 4】**

請求項 7 3 記載の方法において、前記疼痛が神経障害性疼痛である方法。

10

**【請求項 7 5】**

請求項 7 3 記載の方法において、前記疼痛が糖尿病性神経障害性疼痛である方法。

**【請求項 7 6】**

請求項 7 3 記載の方法において、疼痛が帯状疱疹後神経障害である方法。

**【請求項 7 7】**

請求項 7 3 記載の方法において、前記製剤が、1 日 1 回または 2 回ベースで前記ヒト対象に局所的に投与される方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

20

本願は、その内容全体がこの参照により本明細書に組み込まれる 2017 年 1 月 6 日付で出願された米国仮特許出願第 62 / 443 , 174 号明細書に対する優先権の利益を主張する。

**【0002】**

本開示は、デトミジンを含む製剤、およびこうした製剤を使用して疼痛を治療する方法に関する。

**【背景技術】****【0003】**

疼痛は、ヒトが経験するほとんどすべての医学的状态に、ある程度随伴する、最も一般的な症状である。疼痛があまりにも重症である場合、疼痛は、患者の機能する能力、および生活の質を妨げる。よく見られる形態の疼痛は、末梢神経障害、すなわち末梢神経系の損傷の結果として発生する状態と関連するものである。

30

**【0004】**

末梢神経障害の症状は、しびれまたは刺痛 ( t i n g l i n g ) から、刺すような感覚 ( p r i c k i n g s e n s a t i o n ) ( 知覚異常 )、または筋力低下まで及ぶ。体の領域が、異常に敏感になり、過度に激しいまたは歪められた接触経験 ( アロディニア ) に至ることもある。症状が重症である場合、これらの症状には、灼熱痛、筋消耗、麻痺、または臓器もしくは腺機能不全が含まれる。

**【0005】**

多数の形態の末梢神経障害が存在し、こうした形態は、様々なパターンに従う。症状は、急性または慢性であり、日、週、または年という期間にわたって起こる。急性の神経障害 ( これにはギラン・バレー症候群が含まれる ) には、突然現れ、急激に進行し、損傷した神経が治癒するにつれてゆっくりと回復する症状が含まれる。慢性の神経障害に伴う症状には、潜行性の開始および緩徐な進行が含まれ、軽減の期間の後に再発が起こることもある。他の個人が、ある程度のレベルの重症度に到達し、その後、同じ状態を長期間保ち、さらに他の慢性の神経障害が時間とともに悪化する症状を経験することもある。

40

**【0006】**

糖尿病性神経障害は、最もよく見られる形態の末梢神経障害の 1 つに相当する。この形態では、神経損傷は、進行性であり：疼痛およびしびれが最初に両足に生じ、両脚への緩徐な進行がそれに続く。その後、手指、手、および腕が影響を受けるようになる。もう 1

50

つの形態の末梢神経障害は、水痘（带状疱疹（herpes zoster））ウイルスによってひいては引き起こされる带状疱疹の合併症である带状疱疹後神経痛である。带状疱疹後神経痛は、神経線維および皮膚に影響を与え、带状疱疹の発疹および水疱の消失後に長期間持続する灼熱痛を引き起こす。

#### 【0007】

制御することは一般に難しいが、神経障害性疼痛を治療するために、様々な戦略が採用されている。軽度の疼痛を治療するためには、非ステロイド性抗炎症薬（nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）などの市販鎮痛薬を使用することができる。慢性の神経障害性疼痛のために使用される医薬品は、いくつかのクラスの薬物：抗うつ薬、抗けいれん薬、抗不整脈薬、および麻薬に分類される。抗うつ薬（三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリンまたはより新しいセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、例えば塩酸デュロキセチンまたはベンラファキシンなど）ならびに抗けいれん薬（例えばガバペンチン、プレガバリン、トピラマート、およびカルバマゼピン、てんかんを治療するために使用されるものではあるが他の医薬品）は、現在、神経障害性疼痛を制御するための最も有効な種類の医薬品に相当する。メキシレチンは、慢性の疼痛性神経障害の治療のために使用することもできる抗不整脈薬である。麻薬は、前述の医薬品のいずれにも応答しない疼痛に処方されている。しかし、麻薬性医薬品は、依存性および耽溺をもたらす可能性があるため、その使用は、他の治療が失敗した場合に限られる。

10

#### 【0008】

ある種の局所的に投与される医薬品が、神経障害性疼痛に対処するために使用されている。麻酔薬であるリドカイン、およびカブサイシン（これは、末梢の痛覚受容体を修飾する）は、2つの顕著な例に相当する。局所用薬剤は、一般に、带状疱疹（herpes zoster）神経痛（带状疱疹）に由来するものなどの局在的な慢性の疼痛に最も適切である。

20

#### 【0009】

末梢神経障害、および急性のまたは慢性の影響をもたらす他の状態に伴う疼痛を軽減するための追加の戦略の必要性が存在し続けている。

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

30

#### 【0010】

本開示は、約0.001～約3重量%デトミジンまたはその塩と；対象の皮膚への局所投与に適した担体であって、製剤の重量に対して最大で40%の量で存在する水混和性の可溶化剤を任意選択で含む担体とを含む局所用製剤であって、4.5～9のpHを有し、かつ疼痛のための持続性の実質的に非全身的な治療を提供する局所用製剤を提供する。こうした製剤は、局所適用後の対象の皮膚におけるデトミジンまたはその塩の貯留部（depot）を形成することができる。

#### 【0011】

本開示はまた、疼痛のための持続性の非全身的な治療を、それを必要とする対象において提供するための方法であって、先述の種類のいずれかによる製剤を、対象に局所的に投与することを含む方法に関する。

40

#### 【0012】

開示するのはまた、対象におけるデトミジンまたはその塩の皮下貯留部を形成するための方法であって、上に記載のまたは本明細書に別に開示された製剤を、対象に局所的に投与することを含む方法において、デトミジンまたはその塩が、対象における疼痛の持続性の非全身的な治療を提供するために、貯留部から対象に放出される方法である。

#### 【0013】

本開示はまた、約0.001～約3重量%デトミジンまたはその塩と；対象の皮膚への局所投与に適した担体とを含む局所用製剤であって、この製剤の4日間の1日2回の投与の後に1600pg/mL以下の最高血漿中濃度をもたらしながら、対象における疼痛の

50



軽減を提供するのに有効である局所用製剤を提供する。

【0014】

提供するのとはまた、疼痛のための治療を、それを必要とする対象において提供するための方法であって、先述の種類のいずれかによる製剤を、対象に局所的に投与することを含む方法に関する。

【0015】

追加の実施形態は、本明細書の開示に基づいて、容易に明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1は、ミニブタインビボモデルを使用するインビトロ透過性および薬物動態についての本発明の製剤の評価に従う、すべての被験製剤についての血漿中濃度曲線を示すものである。

10

【図2A】図2A、2B、および2Cは、本発明の製剤の試験から得られた薬物動態パラメータの分析の結果を示すものである。

【図2B】図2A、2B、および2Cは、本発明の製剤の試験から得られた薬物動態パラメータの分析の結果を示すものである。

【図2C】図2A、2B、および2Cは、本発明の製剤の試験から得られた薬物動態パラメータの分析の結果を示すものである。

【図3A】図3Aおよび図3Bは、 $\text{ng/cm}^2$ という単位で表される、本発明の製剤の適用後の、それぞれ表皮および真皮におけるデトミジンHClの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

20

【図3B】図3Aおよび図3Bは、 $\text{ng/cm}^2$ という単位で表される、本発明の製剤の適用後の、それぞれ表皮および真皮におけるデトミジンHClの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

【図4A】図4Aおよび図4Bは、適用された用量に対する割合という単位で表される、それぞれ表皮および真皮におけるデトミジンHClの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

【図4B】図4Aおよび図4Bは、適用された用量に対する割合という単位で表される、それぞれ表皮および真皮におけるデトミジンHClの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

30

【図5】図5は、手術の直後の局所適用後の最初の数時間の間に測定された、実施例2に記載するいくつかの被験製剤のそれぞれに関する、ブタにおけるvon Frey 応答を示すものである。

【図6】図6は、4日間にわたって毎朝の局所適用の1時間後に測定された、実施例2に記載する被験製剤のそれぞれに関する、ブタにおけるvon Frey 応答を示すものである。

【図7】図7は、4日間にわたって、前の晩の投与の約15～17時間後、および当日の最初の投与の前に測定された、実施例2に記載する被験製剤のそれぞれに関する、ブタにおけるvon Frey 応答を示すものである。

【図8】図8は、インビボミニブタモデルにおける本発明のデトミジン製剤の薬物動態評価に従って、0日目の最初の投与後の時間にわたって、および1～4日目のそれぞれの最初の投与の前に、被験製剤に関して測定された血漿中濃度を示すものである。

40

【図9】図9は、インビボミニブタモデルにおける本発明のデトミジン製剤の薬物動態評価の、4日目の最終投与後の時間にわたって被験製剤に関して測定された血漿中濃度を示すものである。

【図10】図10は、本開示による被験製剤の適用に起因する、真皮における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

【図11】図11は、本開示による被験製剤の適用に起因する、表皮における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

【図12】図12は、本開示による被験製剤の適用に起因する、角質層、条片1～10に

50

における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

【図 1 3】図 1 3 は、本開示による被験製剤の適用に起因する、角質層、条片 1 1 ~ 2 0 における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示すものである。

【図 1 4】図 1 4 は、本開示による被験製剤の投与後の経時的な被験ブタの心拍数の評価の結果を示すものである。

【図 1 5 A】図 1 5 A は、手術の直後の局所適用後に測定された、実施例 4 に記載する製剤、すなわち 0 . 1 % クロニジンを含む製剤、N a r o p i n (登録商標) (ロピバカイン H C l )、およびプラセボ製剤に関する、ブタにおける v o n F r e y 応答を示すものである。

【図 1 5 B】図 1 5 B は、5 日間にわたって毎朝の局所適用の 1 時間後に測定された、これらのそれぞれに関する、ブタにおける v o n F r e y 応答を示すものである。

【図 1 6 A】図 1 6 A は、手術の直後の局所適用後に測定された、実施例 4 に記載する製剤、すなわち 0 . 1 % デトミジンを含む製剤、N a r o p i n (登録商標) (ロピバカイン H C l )、およびプラセボ製剤に関する、v o n F r e y 応答間の比較を示すものである。

【図 1 6 B】図 1 6 B は、5 日間にわたって毎朝の局所適用の 1 時間後に測定された、これらのそれぞれに関する v o n F r e y 応答を示すものである。

【図 1 7 A】図 1 7 A は、手術の直後の局所適用後に測定された、実施例 4 に記載する製剤、すなわち実験用デトミジン製剤、プラセボ製剤、N a r o p i n (登録商標) (ロピバカイン H C l ) の注射、および 0 . 1 % クロニジン製剤に関する、v o n F r e y 応答間の比較を示すものである。

【図 1 7 B】図 1 7 B は、5 日間にわたって毎朝の局所適用の 1 時間後に測定された、これらの製剤のそれぞれに関する v o n F r e y 応答を示すものである。

【図 1 8】図 1 8 は、関連研究の全日にわたる実験用製剤間の v o n F r e y 応答の比較を示すものである。

【図 1 9】図 1 9 は、手術の直後の局所適用後の最初の数時間の間に測定された、実施例 5 に記載するいくつかの実験用製剤のそれぞれに関する、ブタにおける v o n F r e y 応答を示すものである。

【図 2 0】図 2 0 は、5 日間にわたって毎朝の局所適用の 1 時間後に測定された、実施例 5 に記載する実験用製剤のそれぞれに関する、ブタにおける v o n F r e y 応答を示すものである。

【図 2 1】図 2 1 は、5 日間にわたって、前の晩の投与の約 1 5 ~ 1 7 時間後、および当日の最初の投与の 1 時間前に測定された、実施例 5 に記載する実験用製剤のそれぞれに関する、ブタにおける v o n F r e y 応答を示すものである。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 7】

本発明は、本開示の一部をなす、添付の図面および実施例を伴って解釈される以下の詳細な説明を参照することによって、より容易に理解することができる。これらの発明は、本明細書に記載したおよび / または示した特定の生成物、方法、条件、またはパラメータに限定されないこと、また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、主張する発明を限定することを意図しないことが理解されるべきである。

【0 0 1 8】

この文書に引用または記載した各特許、特許出願、および公報の開示の全体は、この参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 1 9】

上で、および本開示全体を通して用いられる場合、以下の用語および略語は、他に指示されない限り、以下の意味を有すると理解されるものとする。

【0 0 2 0】

本開示では、文脈によって他に明確に指示されない限り、単数形「a」、「an」、お

10

20

30

40

50

よび「the」には、複数の指示内容が含まれ、ある特定の数値に対する言及には、少なくともその特定の値が含まれる。したがって、例えば、「粒子 (a particle)」に対する言及は、1 若しくはそれ以上のこうした粒子および当業者に公知のその等価物などに対する言及である。さらに、ある種の要素が、X、Y、またはZ「である (may be)」ことを示す場合、すべての場合において、こうした使用法によって、その要素についての他の選択を排除することは意図されない。

#### 【0021】

値が、先行する「約」の使用によって、近似値として表される場合、個々の値が、別の実施形態をなすことが理解されよう。本明細書で使用する場合、「約X」(ここではXは数値である)は、好ましくは、挙げられた値の $\pm 10\%$ (両端値を含む)を指す。例えば、表現「約8」は、好ましくは、7.2~8.8の値(両端値を含む)を指し;別の例として、表現「約8%」は、好ましくは、7.2%~8.8%の値(両端値を含む)を指す。存在する場合、すべての範囲は、両端値を含み、かつ組み合わせ可能である。例えば、「1~5」という範囲が挙げられる場合、挙げられた範囲には、範囲「1~4」、「1~3」、「1~2」、「1~2および4~5」、「1~3、および5」などが任意選択で含まれると解釈されるべきである。さらに、代替のもののリストが積極的に提供される場合、こうしたリストには、代替のもののいずれかが除外される実施形態も含まれる。例えば、「1~5」という範囲が記載される場合、こうした記載は、それによって1、2、3、4、または5のいずれかが除外される状況を支持する可能性があり;したがって、「1~5」という記述は、「1、および3~5、ただし2ではない」、または単純に「ここでは2は含まれない」を支持する可能性がある。表現「少なくとも約x」は、「約x」と「少なくともx」の両方を包含するものとする。

#### 【0022】

本開示は、特に、約0.001~約3重量%デトミジンまたはその塩を含む局所用製剤、およびこうした製剤の局所投与によって疼痛を治療するための方法に関する。上に述べた通り、疼痛は、おそらく、ヒトが経験するほとんどすべての医学的状态に随伴する最も一般的な症状であり、末梢神経障害に由来するものを含めた、ある種の形態の疼痛は、治療するのが依然として難しいままである。本発明者らは、長期間にわたって疼痛の軽減を提供する、デトミジンまたはその塩を含有する新規の局所用製剤を発見した。いかなる特定の動作理論にも拘泥されることを望まないが、ある種の場合、この有益な効果は、これらの製剤が、対象の皮膚におけるデトミジンまたはその塩の貯留部の形成を誘発し、それによって、貯留部からの経時的な薬物の放出による持続性の効果を可能にし、薬物の全身的影響を最小にするまたは回避するという事実、に、少なくともある程度起因する可能性がある。本製剤は、多数の形態の局所的な疼痛の治療を提供することができるが、特に有益なのは、この製剤が、末梢神経障害由来の疼痛を治療する能力である。本製剤、およびこうした製剤を使用する方法によって与えられる、これらのおよび他の利点は、本明細書に、より十分に記載する。

#### 【0023】

デトミジンは、鎮静および鎮痛特性をもつ合成のアルファ2アドレナリン受容体アゴニストである。これは、現在、ウマおよび他の大型動物に対する様々な簡単な外科的および診断的処置に伴う鎮静性および麻酔性の前投薬として、商品名DORMOSE DAN(登録商標)(Zoetis Services LLC、ニュージャージー州 Parsippany)で処方薬として販売されている。これは、一般に、鎮痛の程度および鎮静の深さを増大させるために、ブトルファノールと組み合わせられ、また、短時間の静脈内麻酔のために、ケタミンと共に使用することもできる。DORMOSE DAN(登録商標)注射の投与経路は、典型的には筋肉内または静脈内であるが、この薬物は、舌下経路によって投与することができるゲル(DORMOSE DAN GEL(登録商標))としても利用可能である。

#### 【0024】

上に記載した通り、本開示は、ヒト対象における疼痛を治療するのに有効であるデトミ

10

20

30

40

50

ジンまたはその塩を含む局所用製剤に関する。いかなる特定の動作理論にも拘泥されることを望まないが、本発明の製剤は、驚いたことに、対象の皮膚への局所適用後に、デトミジンまたはその塩の貯留部を形成することができる。本明細書で使用する場合、「貯留部」は、そこから薬物が周囲の組織に徐々に放出され、それによって疼痛の治療のための持続性の非全身的な効果が提供される、局在的な塊での薬物の蓄積または沈着を表す。本製剤は、対象の皮膚の皮下の組織（皮下組織）、表皮、または真皮におけるデトミジンまたはその塩の貯留部の形成をもたらすことができる。この製剤は、全身曝露を活性な薬剤に限定し、表皮皮膚層における皮膚侵害受容体での標的結合を実現することができる。ある種の実施形態では、貯留部は、デトミジンまたはその塩の結晶を含む。こうした結晶は、製剤が局所的に適用される対象の、その１若しくはそれ以上の層を含めた皮膚内で生じる、すなわち、結晶は、デトミジンまたはその塩の対象の皮膚への送達後に生じる。

10

#### 【0025】

これらのおよび他の特徴に基づいて、提供されるのは、約0.001～約3重量％デトミジンまたはその塩と；対象の皮膚への局所投与に適した担体であって、製剤の重量に対して最大で40％の量で存在する水混和性の可溶化剤を任意選択で含む担体とを含む局所用製剤であって、4.5～9のpHを有し、かつ疼痛のための持続性の実質的に非全身的な治療を提供する局所用製剤である。この製剤の対象への局所投与は、対象の皮膚におけるデトミジンまたはその塩の貯留部の形成を誘発するのに有効である。

#### 【0026】

これらの製剤は、約0.001～約3重量％デトミジンまたはその塩を含有する。例えば、これらの製剤は、約0.005～約3、約0.003～約3、約0.008～3、約0.01～約3、約0.01～約2、約0.01～約1.5、約0.01～約1、0.033～約1、0.033～約0.33、約0.05～約3、約0.1～約3、約0.1～約2.5、約0.1～約2、約0.1～約1.5、約0.1～約1、約0.33～約1、約0.5～約1、または約0.5～約0.75重量％デトミジンまたはその塩、または約0.001、約0.002、約0.003、約0.005、約0.007、約0.008、約0.009、約0.01、約0.03、約0.05、約0.075、約0.08、約0.09、約0.1、約0.2、約0.3、約0.33、約0.5、約0.7、約0.75、約0.8、約1.0、約1.2、約1.25、約1.33、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.33、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、または約3重量％のデトミジンまたはその塩を含むことができる。

20

30

#### 【0027】

デトミジンは、遊離の塩基形態で、または塩として、製剤中に存在することができる。当業者は、例示的な薬学的に許容し得る塩の形態のデトミジンを容易に特定することができる。デトミジンの適切な薬学的に許容し得る塩には、酒石酸水素デトミジン、酒石酸水素デトミジン水和物、塩酸デトミジン、p-トルエンスルホン酸デトミジン、リン酸デトミジン、デトミジンチオセミカルバゾン、硫酸デトミジン、トリフルオロ酢酸デトミジン、デトミジンヘミ五水和物、酒石酸水素デトミジンヘミ五水和物、ペンタフルオロプロピオン酸デトミジン、デトミジンp-ニトロフェニルヒドラゾン、デトミジンo-メチルオキシム、デトミジンセミカルバゾン、臭化水素酸デトミジン、ムチン酸デトミジン、オレイン酸デトミジン、リン酸デトミジン（二塩基性）、リン酸デトミジン（一塩基性）、デトミジン無機塩、デトミジン有機塩、酢酸デトミジン三水和物、ビス（ヘプタフルオロ酪酸）デトミジン、ビス（メチルカルバミン酸）デトミジン、ビス（ペンタフルオロプロピオン酸デトミジン、ビス（ピリジンカルボン酸）デトミジン、ビス（トリフルオロ酢酸）デトミジン、デトミジнокロルハイドレート（detomidine chlorhydrate）、および硫酸デトミジン五水和物が含まれる。本明細書に開示した剤形のある種の実施形態では、デトミジンは、塩酸塩として存在する。

40

#### 【0028】

これらの製剤は、対象の皮膚への局所投与に適した担体も含む。担体には、例えば、可

50

溶化剤、緩衝液、またはその両方が含まれる。下に記載する通り、製剤は、局所用形態を生じるために、増粘もしくはゲル化剤、保存剤、酸化防止剤、浸透促進剤、乳化剤、皮膚軟化剤、または湿潤剤などの、1若しくはそれ以上の追加の構成成分も含むことができる。

#### 【0029】

したがって、これらの製剤は、最大約40重量%の1若しくはそれ以上の可溶化剤、例えば水混和性の可溶化剤を含むことができる。水混和性の可溶化剤の総量は、例えば、本製剤中の、約0.1～約40、約0.1～約30、約0.1～約20、約0.1～約10、もしくは約0.1～約5重量%、または約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約12、約14、約16、約18、約20、約22、約25、約27、約30、約32、約35、約37、もしくは約40重量%である。いくつかの実施形態では、可溶化剤、例えば水混和性の可溶化剤の総量は、製剤中のデトミジンまたはその塩の量の2倍以下、3倍以下、または4倍以下である。

10

#### 【0030】

本製剤のための例示的な水混和性の可溶化剤には、アルコール、例えば糖アルコール、ジオール、ポリオール、もしくはポリエーテルアルコール、脂肪酸、有機溶媒、ワックス、油、ポロクサマー、シクロデキストリン、またはこれらのあらゆる組み合わせが含まれる。例えば、可溶化剤は、グリセロール、ポリエチレングリコール(PEG 3350など)、プロピレングリコール、ポロクサマー124、ポロクサマー407、Labrasol(登録商標)(カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド)、Kleptosol(登録商標)HPB、Captisol(登録商標)スルホブチルエーテル-シクロデキストリン、またはこれらのあらゆる組み合わせである。いくつかの実施形態では、水混和性の可溶化剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、またはこれらのあらゆる組み合わせである。例えば、水混和性の可溶化剤は、グリセロールとプロピレングリコールの両方を含むことができる。

20

30

#### 【0031】

本製剤は、製剤のpHを約4.5～約9に維持するのに有効な緩衝液も含むことができる。例えば、緩衝液は、pHを、約5.0～約9、約5.0～約9、約5.0～約8.5、約5.0～約8.2、約5.0～約8、約5.0～約6.0、約5.0～約5.5、約5.2～約9、約5.2～約8.5、約5.2～約8.2、約5.2～約8、約5.2～約7、約5.2～約6、約5.2～約5.5、約5.5～約9、約5.5～約8.5、約5.5～約8.2、もしくは約5.5～約8に、または約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9、もしくは約9.0に維持するのに有効である。ある種の実施形態では、製剤のpHは、約4.5～約7、例えば約4.5～約6、約5～約6、または約5.5である。ある種の実施形態では、製剤のpHは、約7以下、例えば約6以下である。製剤のpHを所望のレベルに維持するために使用することができる緩衝液は、当業者によって容易に特定することができ、例えば、水、リン酸緩衝液、リン酸ナトリウム、緩衝液、トリス緩衝液、またはクエン酸緩衝液が含まれる。本製剤においては、緩衝液は、製剤の他の構成成分と組み合わせられた場合に構成成分の総量を100重量%に至らせる量で存在することができる。

40

50

## 【 0 0 3 2 】

本製剤は、対象の皮膚への局所適用のために設計される。したがって、この製剤は、経口投与のためにまたは注射のために構成されない。別の表現で言うと、この製剤は、非経口かつ非注射可能である。

## 【 0 0 3 3 】

この製剤は、適用後に皮膚表面から少なくとも一部分は蒸発する揮発性溶媒を含むことができる。例えば、ある種の実施形態では、緩衝液構成成分は、水性であり、水性緩衝液に含有される水は、揮発性溶媒に相当する。少なくとも一部の蒸発の後に残存する製剤の部分は、「非揮発性」または「残留」相と称することができ、皮膚表面から蒸発する製剤の揮発性要素は、「揮発性」相に相当する。本製剤においては、デトミジンまたはその塩は、揮発性相の蒸発後の非揮発性の相内で、その飽和点である、またはその飽和点に近い。例えば、デトミジンまたはその塩は、本製剤の局所適用後に、この活性な薬剤の飽和点の約 75 % でまたはそれ以上で、残留相に存在することができる。いくつかの実施形態では、デトミジンまたはその塩は、デトミジンまたはその塩の飽和点の約 77、約 80、約 82、約 84、約 85、約 87、約 88、約 90、約 92、約 94、約 95、約 96、約 97、約 98、または約 99 % でまたはそれ以上で、残留相に存在する。

10

## 【 0 0 3 4 】

ある種の実施形態では、この製剤は、局所適用後の残留相中のデトミジンまたはその塩の濃度を増大させることを助ける不活性な賦形剤を含むことができる。実際には、こうした賦形剤は、残留相の他の構成成分からのデトミジンまたはその塩の「塩析」を引き起こすことができ、これは、対象の皮膚の表面に対するデトミジンまたはその塩の活性を増大させ、かつ薬物の皮膚への透過性を促進する効果を有する。こうした不活性な賦形剤には、例えば、ポリオールまたは単糖、例えばスクロース、デキストロース、トレハロース、マンニトール、ソルビトール、またはキシリトールが含まれる。

20

## 【 0 0 3 5 】

上に述べた通り、また、以下に、より十分に記載する通り、本製剤は、疼痛のための持続性の実質的に非全身的な治療を提供する。この製剤が疼痛のための治療を提供することができる期間は、1日1回局所的に適用される場合、最大で24時間である。ある種の実施形態では、この製剤は、1日に2回適用されることが好ましく、こうした場合、2回の局所投与のうちの第1回によって提供される疼痛の治療は、第2の局所投与まで持続する期間であり、その日の第2の局所投与は、翌日の第1の局所投与まで持続する期間である。本明細書で使用する場合、「実質的に非全身的な」は、その身体領域外の最小限のまたは医学関連ではない影響を伴う、または単純に最小限または医学関連の全身的影響を伴わない、製剤が局所的に適用された身体領域（例えば、体の一部）に局在化された治療効果を指す。

30

## 【 0 0 3 6 】

局所適用のために設計されるので、本製剤は、例えば、クリーム、フォーム、ゲル、ローション、または軟膏の形態を含めた、あらゆる適切な形態をとることができる。必要に応じて、また本明細書に記載した通り、本開示による製剤は、局所用形態を生じるために、増粘もしくはゲル化剤、保存剤、酸化防止剤、浸透促進剤、乳化剤、皮膚軟化剤、または湿潤剤などの、1若しくはそれ以上の追加の構成成分をさらに含むことができる。

40

## 【 0 0 3 7 】

増粘またはゲル化剤には、限定はされないが、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、キサンタンガム、カルボマー（アクリレートおよびアクリル酸およびその誘導体ポリマー、例えば CarboPol（登録商標）980（架橋ポリアクリレートポリマー））、ポビドン（例えば、ポリビニルピロリドン）、ポロキサマー、ポリアミド-3（例えば、Oleo Craft（商標）HP33）、および他の適切な薬剤が含まれる。

## 【 0 0 3 8 】

保存剤には、限定はされないが、塩化ベンザルコニウム、パラベン、ソルビン酸および

50

その塩、安息香酸およびその塩、臭化および塩化セトリモニウム塩、フェノキシエタノール、および他の薬剤が含まれる。

【0039】

酸化防止剤には、限定はされないが、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、酢酸トコフェロール（完全に水性の製剤のための）、およびBHTまたはBHA（疎水性製剤のための）が含まれる。

【0040】

浸透促進剤には、限定はされないが、Transcutol（登録商標）P（高度に精製されたジエチレングリコールモノエチルエーテルEP/NF）またはジメチルイソソルビド（DMI）が含まれる。

10

【0041】

乳化剤には、限定はされないが、Tween、Span、ボロクサマー（124、407、188）、Brij S2およびBrij 721、Crodex M（セテアリルアルコールおよびセチルリン酸カリウム）、Crodafos CES（セテアリルアルコールおよびリン酸ジセチルおよびCeteth-10リン酸（Crodafos CES）、Cithrol DPHS（PEG 30 ジポリヒドロキシステアリン酸）、シクロペンタシロキサン、またはヒドロキシステアリン酸マクロゴールが含まれる。

【0042】

皮膚軟化剤には、限定はされないが、Migliol 810または812（トリ（カプリル・カプリン酸）グリセリル（caprylic-capric triglyceride）、イソステアリン酸イソプロピル（Crodamol IPIIS）、イソステアリン酸イソステアリル（Crodamol ISIS）、PPG-11ステアリルエーテル（Arlamol PS11E）、Macrogol 6カプリロカプリン酸グリセロール（Glycerox 767HC）、またはLabrasol（登録商標）（カプリロカプロイルポリオキシル-8グリセリド）が含まれる。

20

【0043】

湿潤剤には、限定はされないが、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-プロパンジオール、または1,2-ペンタンジオールが含まれる。

【0044】

本製剤は、唯一の治療薬として、デトミジンまたはその塩を含有することができる。他の実施形態では、この製剤は、デトミジンまたはその塩に加えて、さらなる治療薬を含むことができる。例えば、これらの製剤は、鎮痛薬（NSAID、オピオイド、またはアセトアミノフェンなど）、抗うつ剤（三環系抗うつ薬など）、抗けいれん薬、または局所麻酔薬（リドカイン、プリロカイン、テトラカイン、ベンゾカイン、プロキシメタカインなど）をさらに含むことができる。別の例としては、これらの製剤は、1若しくはそれ以上の追加の-2-アドレナリン作動薬をさらに含むことができる。好ましい-2-アドレナリン作動薬には、クロニジン、ロミフィジン、プリモニジン、デクスメドミジン、およびその塩が含まれる。

30

【0045】

ある種の実施形態では、これらの製剤は、最大約1%のデトミジンまたはその塩を含み、以下のいずれか1つ若しくはそれ以上をもたらす：前記製剤の1日2回の局所投与の最初の48時間の間の対象におけるデトミジンまたはその塩の約500 pg/mL以下の血漿中濃度；製剤の1日2回の局所投与の最初の72時間の間の対象におけるデトミジンまたはその塩の約500 pg/mL以下の血漿中濃度；対象に対する製剤の局所適用後の最初の96時間の間の対象におけるデトミジンまたはその塩の約500 pg/mL以下の血漿中濃度；製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の後の、対象におけるデトミジンまたはその塩の約800 pg/mL以下の血漿中濃度；製剤の1日2回の局所投与の最初の24時間の間のいずれかの時点での、対象の真皮1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約120 ng/mgのデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の間のいずれかの時点での、対象の真皮1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約180 ng/mgのデトミ

40

50

ジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の24時間の間のいずれかの時点での、対象の表皮 $1\text{ cm}^2$ あたり少なくとも約 $1200\text{ ng/mg}$ のデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の24時間の間のいずれかの時点での、対象の表皮 $1\text{ cm}^2$ あたり少なくとも約 $4800\text{ ng/mg}$ のデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の間、かつ最初の24時間の後のいずれかの時点での、対象の表皮 $1\text{ cm}^2$ あたり少なくとも約 $2000\text{ ng/mg}$ のデトミジンまたはその塩；または、製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の間、かつ最初の24時間の後の、いずれかの時点での、対象の表皮 $1\text{ cm}^2$ あたり少なくとも約 $2400\text{ ng/mg}$ のデトミジンまたはその塩。

【0046】

これらの製剤の1日1回または2回の最大で4日間の対象への局所投与は、デトミジンまたはその塩の全身的治療効果を達成するために必要とされるよりも低い、対象における血漿中濃度をもたらすことができる。

【0047】

ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.01～5重量%塩酸デトミジン、グリセリン、プロピレングリコール、ゲル化剤、および製剤をpH約4.5～約8.2に維持するのに有効である緩衝液を含む。いくつかの実施形態では、局所用製剤は、0.01～3重量%塩酸デトミジン、グリセリン、プロピレングリコール、セルロースゲル化剤、および製剤をpH約4.5～約6に維持するのに有効である緩衝液を含む。いくつかの他の実施形態では、局所用製剤は、0.05～3重量%塩酸デトミジン、グリセリン、プロピレングリコール、セルロースゲル化剤、および製剤をpH約5～約6に維持するのに有効である緩衝液を含む。さらに他の実施形態では、局所用製剤は、0.1～2重量%塩酸デトミジン、グリセリン、プロピレングリコール、セルロースゲル化剤、および製剤をpH約5～約5.5に維持するのに有効である緩衝液を含む。さらに他の実施形態では、局所用製剤は、0.1～1重量%塩酸デトミジン、グリセリン、プロピレングリコール、セルロースゲル化剤、および製剤をpH約5～約5.5に維持するのに有効である緩衝液を含む。さらに他の実施形態では、局所用製剤は、0.1～1重量%塩酸デトミジン、グリセリン、プロピレングリコール、ヒドロキシエチルセルロース、および製剤をpH約5～約5.5に維持するのに有効である緩衝液を含む。これらの実施形態のいずれかは、保存剤をさらに含むことができる。さらに、これらの実施形態のいずれかは、局所適用後に対象の皮膚においてデトミジンまたはその塩の貯留部を生じるのに有効である。

【0048】

本開示はまた、約0.001～約3重量%デトミジンまたはその塩と；対象の皮膚への局所適用に適した担体とを含む局所用製剤であって、前記製剤の4日間の1日2回の投与の後に約 $1600\text{ pg/mL}$ 以下の最高血漿中濃度をもたらしながら、対象における疼痛の軽減を提供するのに有効である局所用製剤に関する。

【0049】

ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.01～1重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.01～1重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.01～0.5重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.01～0.5重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.01～0.5重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約5.5のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.03～0.2重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.03～0.2

10

20

30

40

50



重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.05～0.15重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.05～0.15重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、ゲル化剤、水混和性の可溶化剤、および約5.5のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のゲル化剤、約0.1%～約50%の水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のゲル化剤、約0.1%～約30%の水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のゲル化剤、約0.1%～約30%の水混和性の可溶化剤、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のゲル化剤、約0.1%～約10%の水混和性の可溶化剤、および約4.5～約7のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のゲル化剤、約0.1%～約1%の水混和性の可溶化剤、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のゲル化剤、約0.1%～約1%の水混和性の可溶化剤、および約5.5のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のヒドロキシエチルセルロース、約0.1%～約1%のグリセリン、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1%～約3%のヒドロキシエチルセルロース、約0.1%～約1%のグリセリン、および約5.5のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1.75%のヒドロキシエチルセルロース、約0.3%のグリセリン、および約5～約6のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。ある種の実施形態では、局所用製剤は、0.1重量%塩酸デトミジン、約1.75%のヒドロキシエチルセルロース、約0.3%のグリセリン、および約5.5のpHを提供するのに有効である緩衝液を含む。

#### 【0050】

本製剤の担体構成成分は、水混和性の可溶化剤と緩衝液の一方または両方を含むことができる。以下で他に指定されない限り、こうした製剤は、デトミジンまたはその塩の量；デトミジンの可能な塩形態のアイデンティティ；可能な水混和性の可溶化剤の存在、および存在する場合には量、および種類；製剤のpH；所望のpHを維持するための可能な緩衝液のアイデンティティ；皮膚への適用後の製剤の残留相におけるその飽和点に対するデトミジンまたはその塩の割合；任意選択の追加の治療薬の存在およびアイデンティティ；局所適用後の残留相中のデトミジンまたはその塩の濃度を増大させることを助ける不活性な賦形剤の存在；およびさらなる治療薬または不活性な賦形剤以外の任意選択の追加の構成成分の存在およびアイデンティティを含めて、本発明の他の製剤に関して上に記載した特性のいずれか1つ若しくはそれ以上を有することができる。したがって、上で提供されたこれらの特性の詳細な説明は、同様に、本製剤に適用することができる。

## 【0051】

ある種の実施形態では、これらの製剤は、最大で1%のデトミジンまたはその塩を含み、以下のいずれか1つ若しくはそれ以上をもたらす：製剤の3日間の1日2回の投与の後の約1400 pg/mL以下の最高血漿中濃度；製剤の2日間の1日2回の投与の後の約1200 pg/mL以下の最高血漿中濃度；製剤の1日目の1日2回の投与の後の約800 pg/mL以下の最高血漿中濃度；製剤の1日2回の局所投与の最初の24時間の間のいずれかの時点での、対象の真皮の1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約120 ng/mgのデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の間のいずれかの時点での、対象の真皮の1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約180 ng/mgのデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の24時間の間のいずれかの時点での、対象の表皮の1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約1200 ng/mgのデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の24時間の間のいずれかの時点での、対象の表皮の1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約4800 ng/mgのデトミジンまたはその塩；製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の間、かつ最初の24時間の後の、いずれかの時点での、対象の表皮の1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約2000 ng/mgのデトミジンまたはその塩；または、製剤の1日2回の局所投与の最初の96時間の間、かつ最初の24時間の後の、いずれかの時点での、対象の表皮の1 cm<sup>2</sup>あたり少なくとも約2400 ng/mgのデトミジンまたはその塩。

10

## 【0052】

これらの製剤の1日1回または2回の最大で4日間の対象への局所投与は、デトミジンまたはその塩の全身的治療効果を達成するために必要とされるよりも低い、対象における血漿中濃度をもたらすことができる。一実施形態によれば、これらの製剤の1日1回または2回の少なくとも4日間の対象への局所投与は、デトミジンまたはその塩の全身的治療効果を達成するために必要とされるよりも低いままである、対象における血漿中濃度をもたらす。好ましくは、局所投与は、治療量以下の全身的血漿中濃度を維持しながら、数週、数か月、またはそれ以上の間、継続することができる。

20

## 【0053】

本発明はまた、疼痛の治療を、それを必要とする対象において提供するための方法であって、本明細書に開示した実施形態のいずれか1つによる有効量の製剤を対象に局所的に投与することを含む方法を提供する。本開示はまた、疼痛のための持続性の非全身的な治療を、それを必要とする対象において提供するための方法であって、上に開示した実施形態のいずれか1つによる製剤を対象に局所的に投与することを含む方法を提供する。ある種の実施形態では、本発明の方法に従って治療される疼痛は、神経障害性疼痛である。ある種の実施形態では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛である。ある種の実施形態では、神経障害性疼痛は、糖尿病性末梢神経障害である。

30

## 【0054】

本明細書で提供されるのはまた、対象におけるデトミジンまたはその塩の皮下（すなわち、皮膚表面の下）貯留部を形成するための方法であって、上に記載した実施形態のいずれか1つによる製剤を対象に局所的に投与することを含む方法において、デトミジンまたはその塩が、対象における疼痛の持続性の非全身的な治療を提供するために、貯留部から対象に放出される方法である。こうした方法に従って、デトミジンまたはその塩の皮下貯留部を、対象の皮膚の皮下の組織（皮下組織）、表皮、または真皮に形成することができる。貯留部は、1日1回または2回ベースの対象への製剤の投与が、対象における疼痛の持続性の非全身的な治療を提供するのに十分であるような、十分な量のデトミジンまたはその塩を患者に対して放出することができる。ある種の実施形態では、貯留部は、対象の皮膚の少なくとも表皮および真皮層内に形成する。さらなる実施形態では、表皮層では、真皮層と比較すると、より高い濃度のデトミジンが観察される。

40

## 【0055】

上の方法のいずれかがそのための治療を提供する疼痛は、急性か慢性かにかかわらず局所治療が妥当である、あらゆる種類の疼痛である。例えば、本方法を使用して治療が提供

50

される疼痛は、体性痛（体表面または筋骨格組織における痛覚受容体の活性化によって引き起こされるもの、例えば術後疼痛）、内臓痛（体内構造または器官に対する損傷または傷害によって引き起こされるもの）、または神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛および糖尿病性神経障害が代表例）である。本方法に従って治療することができる例示的な種類の疼痛には、手根管症候群、腹痛、股関節痛、膝および他の関節痛、梨状筋症候群に由来する疼痛、背部痛、頸部または肩部痛、急性または慢性の筋痛、三叉神経痛、帯状疱疹後神経痛、坐骨神経痛、くも膜炎（脊椎痛）、複合性局所疼痛症候群による疼痛、幻肢痛、糖尿病関連の神経痛（神経障害）、抑うつまたは不安に由来する疼痛、およびコンパートメント症候群による疼痛が含まれる。

#### 【0056】

局所投与は、本明細書に開示した方法に従って、従来の技術を使用して実施することができる。例えば、投与は、一定分量の製剤を、塗るために使用する医師または対象の（好ましくは手袋をはめた）手に送達し、次いで、治療が所望される体の部分の皮膚の領域に製剤を擦り込むことによって実施することができる。製剤は、1日1回または1日2回ベースで、選択された方式で、局所的に投与することができる。この方法が、1日2回ベースで製剤を適用することを含む場合、適用と適用との間の時間間隔の適切な設定を使用すべきである。例えば、対象が、1日のうち16時間覚醒しているならば、最初の適用は、朝に実施することができ、第2の適用は、晩に、例えば就寝前に実施することができる。

#### 【0057】

本発明はまた、デトミジンまたはその塩が、デトミジンまたはその塩について本明細書に記載されたのと同じ量および濃度の別の活性成分と置き換えられた、本明細書に記載したそれぞれの局所用製剤の改変型、およびこうした製剤を使用して局所的に投与するおよび本明細書に記載した疼痛を治療する方法を含む。デトミジンまたはその塩の代わりに本発明の組成物中に使用することができる適切な活性成分には、他の - 2 - アドレナリン作動薬が含まれる。好ましい - 2 - アドレナリン作動薬には、ロミフィジン、プリモニジン、デクスメデトミジン、およびその塩が含まれる。別の好ましい - 2 - アドレナリン作動薬は、クロニジンまたはその塩であり、塩酸クロニジンが、特に好ましい。

#### 【実施例】

#### 【0058】

以下の実施例は、本明細書に主張した方法、組成物、および構成成分をどのように作製および評価するのかということの完全な開示および説明を当業者に提供するために記載され、本発明の単なる例示を目的とし、本発明者らが本発明者らの発明とみなす範囲を限定することを意図しない。

#### 【0059】

##### 実施例 1 - 0 . 1 % デトミジン製剤の単一用量の薬物動態分析

ミニブタインビボモデルを使用してインビボでの透過性および薬物動態を試験するために、デトミジン HCl を含有する局所用製剤を調製した。被験製剤を、下の表 1 に記載する。

#### 【0060】

【表 1】

表 1

	ゲル					軟膏
製剤	pH 6.2	pH 7.2	pH 8.2	pH 7.2	pH 7.2	分散された DS 軟膏
バッチ番号	R-12074	R-12083	R-12081	R-12148	R-12522	R-12150
デトミジンHCl	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%	1.0%	0.1%
ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	---
プロピレングリコール	---	30.0%	---	30.0%	30.0%	---
グリセリン	30.4%	0.4%	30.4%	0.4%	4.0%	---
Transcutol P	---	---	---	10.0%	10.0%	---
メチルパラベン	0.15%	0.15%	0.25%	0.15%	0.15%	---
プロピルパラベン	0.15%	0.15%	0.05%	0.15%	0.15%	---
リン酸緩衝液(0.1M)	100%まで	100%まで	---	100%まで	100%まで	---
トリス緩衝液(0.1M)	---	---	100%まで	---	---	---
Migliol 810	---	---	---	---	---	20.0%
白色ワセリン	---	---	---	---	---	100%まで

10

20

## 【0061】

研究デザインは、次の通りであった：G o t t i n g e nミニブタ、 $n = 3$ 、単一用量を24時間適用。用量： $5 \mu l / cm^2$ 、 $0.22 mg / kg / 日$ 、10%のBSAを投与することは7 kgミニブタにおける $302.44 cm^2$ に対応する。各ミニブタに、約1.5 mgのデトミジンHClを適用した。治療後1、2、4、6、8、12、18、24、30、36、48、72、96、120、144、および168時間の時点で血液試料を採取した。生体分析：デトミジン（ $LL O Q - 25 pg / ml$ ）および主な代謝産物カルボキシ-デトミジン（ $LL O Q - 50 pg / ml$ ）。薬物動態分析のための皮膚生検材料を、12および24時間の時点で採取した。角質層、表皮層、および真皮層を、別々に分析した。病理組織学的評価のための皮膚生検材料を、24および168時間の時点で採取した。

30

## 【0062】

すべての被験製剤についての血漿中濃度曲線（定量下限未満（below the quantifiable limit：BLQ）であった値をもたらししたものを含む）を、図1に示す。最低の血漿濃度および最も遅い浸透速度は、グリセリン基剤のゲル（バッチR-12074およびR-12081）から生じた。プロピレングリコール（PG）基剤の製剤は、より速く浸透し、12～24時間までにTmaxに到達した。軟膏の浸透は、PG基剤のゲルに匹敵していた。

40

## 【0063】

図2A、2B、および2Cは、全身的影響を回避する能力についての本発明の製剤の試験から得られた薬物動態パラメータ（それぞれ、Cmax、Tmax、およびAUClast）の分析の結果を提供する。グリセリンを用いて製剤化した製剤R-12074およびR-12081は、軟膏（R-12150）、またはプロピレングリコール（PG）を含有する製剤と比較すると、より低い全身曝露を示した。最も低い全身曝露は、R-12

50

074 (グリセリンを含有する)で達成された。Transcutol (浸透促進剤)の有無にかかわらず、同等の全身曝露が達成された。軟膏の浸透特性は、PG + transcutolを基剤とする製剤に匹敵していた。

#### 【0064】

図3Aおよび図3Bは、 $\text{ng}/\text{cm}^2$ という単位で表される、表1に記載した本発明の製剤の適用後の、それぞれ表皮および真皮におけるデトミジンHClの蓄積の程度の評価の結果を示す。12時間まで、すべての製剤は、同等の浸透および蓄積を示した。24時間では、12時間と比較すると、薬物蓄積の増大が達成された(軟膏を除く)。すべての製剤について、高いCV%が得られた。下の表2は、12および24時間での表皮および真皮における、被験製剤のそれぞれについての変動係数(百分率)を提供する。

10

#### 【0065】

#### 【表2】

表2

	表皮 12時間	真皮 12時間	表皮 24時間	真皮 24時間
	VC%			
R-12148 #1	121	167	36	110
R-12083 #2	121	76	91	96
R-12081 #3	89	99	54	11
R-12074 #4	161	113	85	127
R-12150 #5	85	75	173	113

20

#### 【0066】

図4Aおよび図4Bは、適用された用量に対する割合という単位で表される、それぞれ表皮および真皮におけるデトミジンHClの蓄積の程度の評価の結果を示す。12時間後、適用された用量の10~26%は、表皮に浸透し、適用された用量の0.3~1.3%は、真皮に浸透した。24時間では、適用された用量の9~85%の間が、表皮に浸透し、適用された用量の1~5%が、真皮に浸透した。このデータは、24時間後に、適用された用量の高い割合が、皮膚に見られたことを示した。

30

#### 【0067】

#### 実施例2 - ブタにおける術後疼痛モデルにおけるインビゴ試験

対象が刺激から逃避する(疼痛反応)のを誘発する、対象となる有痛領域に適用される力を測定するvon Frey試験を使用して、デトミジン含有する本発明の局所用製剤の評価を行った。測定される力が大きいほど、鎮痛製剤の有効性が高い。試験群あたりブタは6匹であった。各被験動物の左側腹部に、6~7cmの長さの皮膚および筋膜切開を、筋肉は傷つけずに行った。切開は、筋膜が均一である領域で行った。次いで、滅菌縫合糸を使用して、皮膚切開部を閉じた。各製剤を、切開部の近くに、約 $3\mu\text{L}/\text{cm}^2$ の用量で適用した(総適用量=約 $150\mu\text{L}$ )。これらの製剤は、切開部に、直接的には適用しなかった。総試験期間は5日であり、各製剤は、手術の日(0日目)に、次いで、その後の4日(1~4日目)間、1日に2回、すなわち朝に1回と約6~8時間後にもう1回適用された。陽性対照として、別の群の6匹の動物に、Naropin(登録商標)(ロピバカイン1%)を使用し、1日1回投与した( $5\text{mL SC}=50\text{mg}/\text{投与}$ )。

40

#### 【0068】

術後疼痛は、Von Frey方法論を使用して評価した。Von Freyフィラメ

50

ント (Ugo Basile) は、側腹部皮膚の表面に対して、切開線のおよそ 0.5 cm の近位に適用した。フィラメントのグラム数が増加するにつれて、側腹部の皮膚への力は増大する。最大の力は 60 g である。フィラメントは、動物が刺激から逃避するまで適用した。各フィラメントは、3 ~ 5 回適用した。逃避が得られないならば、より太いフィラメントを適用した。逃避が得られたならば、より細いフィラメントを適用した (より太いまたはより細いとは、より強い / より太いまたはより弱い / より細いグラム重を指す)。フィラメントの太さを (3 回) 変えることによって、逃避反応を得るために必要とされた力を決定し、記録した。逃避反応は、逃げ出すことによって、または側腹をよじることによって刺激から離れる行為とみなされた。尾を振り動かすことは、単独では逃避反応とみなされなかった。ブタは、動物を馴化させた特別に任命された研究者によって飼育しながら、側腹に刺激を適用した。この処置は、研究 0 日目の手術後 1、3、5、および 7 時間の時点で行った。次いで、研究 1 ~ 4 日目に、午前の投薬の 1 時間前と後に再び行った。投薬前試験は、投与と投与の間の効果の持続期間を評価することを意図しており、投薬後試験は、投薬の直後の効果、およびあらゆる蓄積反復投薬効果を評価した。各時点で血液を採取し、研究の最後に、血液および組織を収集した。被験製剤を、下の表 3 に示す。

【0069】

【表 3】

表 3

バッチ番号	R-12693	R-12635	R-12668	R-12669	R-12694	R-12418
デトミジンHCl	0.33%	1.0%	0.33%	1.0%	-	-
クロニジンHCl	-	-	-	-	1.0%	-
ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.60%	1.75%	1.75%
プロピレングリコール	-	-	30.0%	40.0%	30.0%	-
グリセリン	30.0%	30.0%	-	-	-	30.4%
メチルパラベン	0.25%	0.25%	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%
プロピルパラベン	-	-	0.15%	0.15%	0.15%	0.15%
リン酸ナトリウム緩衝液 (0.1M)	pH6.2 100%まで	pH6.2 100%まで	pH7.2 100%まで	pH7.2 100%まで	-	pH6.2 100%まで
トリス緩衝液(0.1M)	-	-	-	-	pH8.2 100%まで	-

【0070】

図 5 は、手術の直後の局所適用後の最初の数時間の間に測定された、被験製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。目盛りは、製剤の適用後の時間である。図 6 は、4 日間にわたってそれぞれの局所適用の 1 時間後に測定された、被験製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。図 7 は、4 日間にわたって、前の晩の投与の 15 時間後、および当日の最初の投与の前に測定された、被験製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。

【0071】

この薬力学研究は、術後疼痛モデルを使用して飼育ブタにおいて行った。デトミジンの 2 つの異なる本発明の製剤を、それぞれ異なる 2 つの用量強度 (0.33 % および 1.0 %) で使用し、盲検的方式で、1 日 2 回、局所的に投与した。これらを、クロニジン (1 %) (PG 中) および Naropin (ロピバカイン) と比較した。疼痛は、von Frey フィラメントを使用して測定した。手術前、反応を引き起こすための von Frey によって測定された最小の力は、60 グラムであった。手術後、必要な平均の力は、およそ 4 グラムであり、5 日間の研究中、一定のままであった。

【0072】

陽性対照ロピバカインは、疼痛反応 (回避) を誘発するために 12 ~ 23 グラムが必要とされることから明らかなように、5 日にわたって一貫して疼痛感受性を低下させた。ク

ロニジンも、その週にわたって、反応を引き起こすために必要な 20 g の力に到達した。

#### 【0073】

デトミジン（グリセリン製剤中）は、von Frey 試験によって測定した場合、プラセボと比較して、ブタにおける疼痛を有効に減弱させた。1%デトミジン（グリセリン中）と0.33%デトミジン（グリセリン中）とは、5日間にわたるその有効性において実質的に同一であり、ブタにvon Freyフィラメントを感じさせるために18 gの力を必要としていた。二元配置反復測定ANOVAでは、これらの2つの群の間で、また、これらとロピバカインおよびクロニジン製剤との間で、治療に起因する有意差は示されなかった。

#### 【0074】

手術後の1日目の間、1%デトミジン（グリセリン中）は、投与後3時間以内、有効であった。このグリセリン製剤は、より低い有効性を有するPG製剤では見られない用量反応効果を示した。

#### 【0075】

実施例3 - 追加のデトミジン製剤の薬物動態分析

ミニブタインビボモデルを使用して薬物動態を試験するために、デトミジンHClを含む追加の局所用製剤を調製した。被験製剤および研究デザインを、下の表4および5に記載する。

#### 【0076】

#### 【表4】

表4					
製剤	R-12632	R-12635	R-12636	R-12668	R-12669
デトミジンHCl	0.10%	1.00%	0.10%	0.33%	1.00%
ヒドロキシエチルセルロース(Natrosol 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	1.60%
プロピレングリコール	-	-	30.00%	30.00%	40.00%
グリセリン	30.00%	30.00%	-	-	-
メチルパラベン	0.25%	0.25%	0.15%	0.15%	0.15%
プロピルパラベン	0.05%	-	0.15%	0.15%	0.15%
リン酸緩衝液(0.1M)	pH6.2 100%まで	pH6.2 100%まで	pH7.2 100%まで	pH7.2 100%まで	pH7.2 100%まで

#### 【0077】

#### 【表5】

表5					
群	製剤	動物/群	デトミジン濃度 (用量)	投与体積 (mg/cm <sup>2</sup> )	BSA(%)
1	R-12632	3	0.1% (0.44 mg/kg/日)	5	10
2	R-12635	3	1% (4.4 mg/kg/日)	5	10
3	R-12636	3	0.1% (0.44 mg/kg/日)	5	10
4	R-12668	3	0.33% (1.45 mg/kg/日)	5	10
5	R-12669	4	1% (4.4 mg/kg/日)	5	10

#### 【0078】

研究デザイン。5種の製剤（0.1%および1%デトミジンを含むグリセリン（Gly）、および0.1%、0.33%、および1%デトミジンを含むプロピレングリコール（PG））を、雌のミニブタ群に、1日2回、反復的に適用した。治療期間中、最大で最終投与適用の14日（336時間）後に、血漿を収集した。24時間後、投与前試料のみを収集した。投与前に、最初の投与の24時間、48時間、72時間後に、また、最終投与

適用の12時間および14日後に、皮膚生検材料を収集した。投与前および最初の投与の24時間後に、また、最終投与適用の12時間後に、ECGを記録した。安全性評価はまた、最初の投与の24時間後の、および最終投与適用の60時間後の、臨床徴候知見、適用部位での皮膚反応の評価、および収集された皮膚生検材料の病理組織学的検査を含んでいた。角質層、表皮層、および真皮層を、別々に分析した。

#### 【0079】

図8は、0日目の最初の投与後の時間にわたって、および1～4日目のそれぞれの最初の投与の前に、各製剤に関して測定された血漿中濃度を示す。図9は、薬物動態評価の、4日目の最終投与後の時間にわたって、被験製剤に関して測定された血漿中濃度を示す。これらの結果は、グリセリン基剤の製剤とプロピレン基剤の製剤の両方について、血漿濃度が用量比例性であったことを示す。PG基剤の製剤は、Gly基剤の製剤と比較すると、より高い浸透の程度を示し、CmaxおよびAUCはそれぞれ2倍および1.4倍の高さに到達した。最大1.6ng/mlという最高の血漿濃度は、PG 1%製剤によってもたらされた。それに匹敵するCmaxは、Gly 1%およびPG 0.33%製剤で達成されたが、AUCは、Gly 1%について、1.7倍の高さであった。グリセリン基剤の製剤は、PG基剤の製剤と比較して、より遅い見かけの排出速度を示した。いかなる特定の動作理論にも拘泥されないが、グリセリン基剤の製剤が、デトミジンがそこから徐々に放出され、それによって、より遅い見かけの排出速度を生じる、よりしっかりした貯留部の形成をもたらすことが可能である。

10

#### 【0080】

20

図10は、被験製剤の適用に起因する、真皮における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示す。図11は、表皮における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示す。表皮における薬物レベルは、真皮における薬物レベルよりも10～100倍高かった。Gly基剤の製剤とPG基剤の製剤との間には、最小限の差が認められたが、1%強度では、真皮と表皮の両方において、より高いデトミジンレベルが達成されたように見える；しかし、異なる製剤による真皮および表皮における薬物レベルの比較は、動物間の高い変動性により、慎重に扱うべきである。皮膚への用量依存性の浸透は、角質層のより深い層において1%製剤(PGおよびGly)で達成される、より高いレベルによって裏付けることができる。図12は、被験製剤の適用に起因する、角質層、条片1～10における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示し、図13は、被験製剤の適用に起因する、角質層、条片11～20における経時的なデトミジンの蓄積の程度の評価の結果を示す。これらの研究の目的では、より大きい条片番号は、より深い(より下の)レベルの角質層に相当する。これらの結果は、角質層条片1～10におけるデトミジンレベルが、条片11～20よりも、および、表皮と比較して10倍高かったことを示す。条片11～20におけるGly 1%では、より高い濃度の薬物が達成された。

30

#### 【0081】

図14は、被験製剤の投与後の経時的な被験ブタの心拍数の評価の結果を示す。このデータは、安全の観点から、負の心血管的影響が記録されなかった、すなわち、治療のいずれかに起因する心拍数の減少も目に見える皮膚刺激も観察されなかったことを示す。

#### 【0082】

40

実施例4 - ブタにおける術後疼痛モデルでの追加の製剤のインビボ試験

von Frey試験を使用して、デトミジンを含む追加の局所用製剤の(5日目を含むこと以外は、実施例2において上に記載したのと同様の)評価を行った。投薬は、1日2回であった。von Frey測定は、1日目での適用後、1、3、5、および7時間の時点で行った。連日、von Frey測定は、朝の投薬の1時間後に行ったが、1時間前には行わなかった。被験製剤およびプラセボを、下の表6に記載する。

#### 【0083】



【表 6】

表6

デトミジン濃度	1.00%	0.10%	プラセボ	0.033%	0.01%
パッチ番号	R-14432	R-14516	R-14513	R-14519	R-14520
デトミジンHCl	1.00%	0.10%	-	0.03%	0.01%
ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol 250HH)	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%	1.75%
グリセリン	3%	0.30%	3.00%	0.30%	0.30%
プロピレングリコール	1%	0.10%	1.00%	0.10%	0.10%
Transcutol P	-	-	-	0.10%	0.10%
塩化ベンザルコニウム (0.5%水溶液として)	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%
クエン酸緩衝液 0.2M	-	-	25%	-	-
100%まで	クエン酸緩衝液 0.2M pH5.2	クエン酸緩衝液 0.05M pH5.5	水	リン酸緩衝液 0.05M pH7.2	トリス緩衝液 0.05M pH8.2

10

## 【0084】

1.0% Naropin (登録商標) (ロピバカインHCl) を含有する陽性対照製剤 (5mL SC注射) および 0.10% クロニジンを含有する比較対照製剤 (後者は、他の点では、パッチ番号 R-14515 の特性を有する) も調製した。0.33% デトミジンHCl、1.75% ヒドロキシエチルセルロース (Natrosol 250HH)、1% グリセリン、0.33% プロピレングリコール、0.02% 塩化ベンザルコニウム (0.5% 水溶液として)、およびクエン酸緩衝液 0.05M pH5.5 (100% まで) を含む製剤 (パッチ R-14515) も調製したが、この製剤は試験されなかった。

20

## 【0085】

図15Aは、手術の直後の局所適用後に測定された、0.1% クロニジンを含有する製剤、Naropin (登録商標) (ロピバカインHCl)、およびプラセボ製剤に関する von Frey 応答を示す。目盛りは、製剤の適用後の時間である。図15Bは、5日間にわたってそれぞれの局所適用の1時間後に測定された、これらの材料のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。図16Aは、手術の直後の局所適用後に測定された、0.1% デトミジンを含有する製剤、Naropin (登録商標) (ロピバカインHCl)、およびプラセボ製剤に関する、von Frey 応答間の比較を提供する。目盛りは、製剤の適用後の時間である。図16Bは、5日間にわたってそれぞれの局所適用の1時間後に測定された、これらの製剤それぞれに関する von Frey 応答を示す。

30

## 【0086】

これらの結果は、0.1% デトミジン製剤が、1日目に、陽性対照と少なくとも同じくらい有効であり、長期間にわたってかなり良い結果を提供したことを実証する。

## 【0087】

図17Aは、手術の直後の局所適用後に測定された、すべての実験用製剤、ならびにプラセボ製剤、Naropin (登録商標) (ロピバカインHCl)、および 0.1% クロニジン製剤に関する、von Frey 応答間の比較を提供する。目盛りは、製剤の適用後の時間である。図17Bは、5日間にわたってそれぞれの局所適用の1時間後に測定された、これらの製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。図18は、この研究の全日にわたる用量強度間の von Frey 応答の比較を提供する。これらの比較は、異なるデトミジン強度の製剤の釣り鐘型の有効性反応を示す。

40

## 【0088】

実施例5 - ブタにおける術後疼痛モデルでの追加の製剤のインビボ試験

von Frey 試験を使用して、デトミジンを含有する追加の局所用製剤の (実施例4において上に記載したのと同様の) 評価を行った。被験製剤およびプラセボを、下の表7に記載する。

## 【0089】

50

【表 7】

表 7

	R-13392	R-1339J	R-13558	R-13510	R-13557	R-13556	R-13559
デトミジンHCl	0.10%	0.33%	1.00%	-	-	-	-
クロニジンHCl	-	-	-	-	0.10%	1.00%	0.10%
ヒドロキシエチル セルロース (Natrosol 250HH)	1.75%	1.50%	1.50%	1.50%	1.75%	1.50%	-
Carbopol 980	-	-	-	-	-	-	1.00%
グリセリン	12%	20%	20%	20%	3%	10%	2%
プロピレングリコール	3%	-	-	-	3%	10%	1%
PEG 3350	7%	12%	12%	12%	7%	12%	-
塩化 ベンザルコニウム	0.20%	0.20%	0.02%	0.02%	0.02%	0.02%	-
メチルパラベン	-	-	-	-	-	-	0.10%
NaOH	-	-	0.13%	-	0.01%	0.14%	約 2.75% pH8.0 まで
リン酸緩衝液 0.1M pH6.4	-	-	10%	-	-	-	-
緩衝液 100%まで	トリス 0.4M pH8.2	トリス 0.4M pH8.2	水	リン酸 0.1M pH6.4	炭酸 0.1M pH9.2	炭酸 0.1M pH9.2	水

10

## 【0090】

20

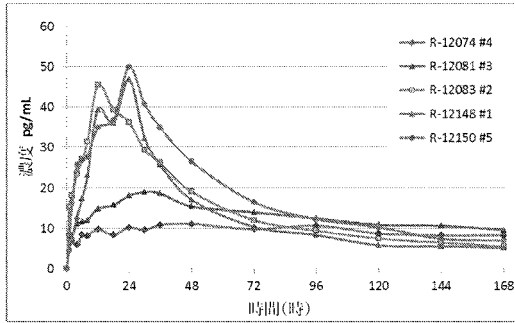
1.0% Naropin (登録商標) (ロピバカインHCl) を含有する陽性対照製剤 (5mL SC注射) も調製した。

## 【0091】

図19は、手術の直後の局所適用後の最初の数時間の間に測定された、被験製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。目盛りは、製剤の適用後の時間である。図20は、5日間にわたってそれぞれの局所適用の1時間後に測定された、被験製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。図21は、5日間にわたって、前の晩の投与の約15時間後、および当日の最初の投与の前に測定された、被験製剤のそれぞれに関する von Frey 応答を示す。

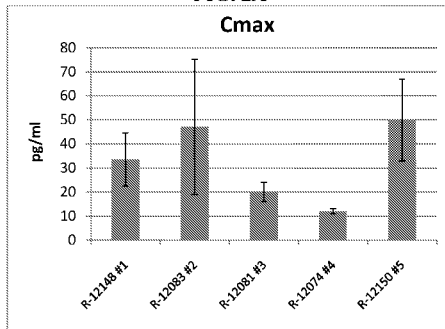
【図 1】

FIG. 1



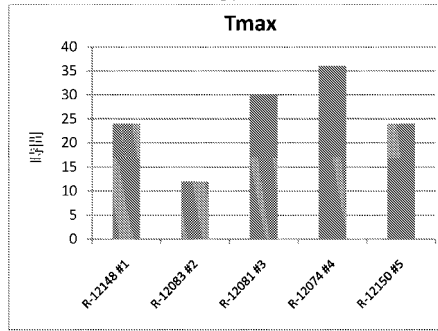
【図 2 A】

FIG. 2A



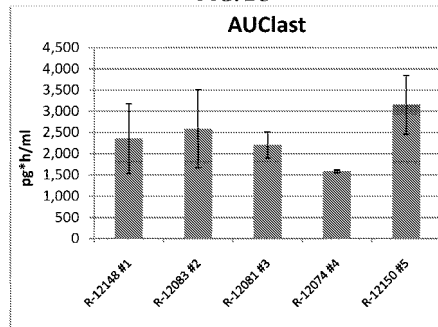
【図 2 B】

FIG. 2B



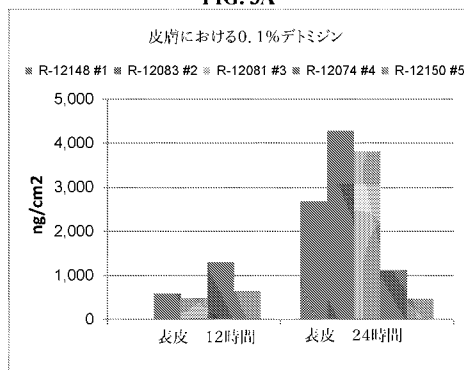
【図 2 C】

FIG. 2C



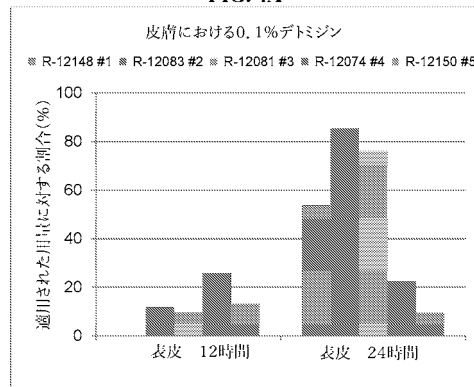
【図 3 A】

FIG. 3A



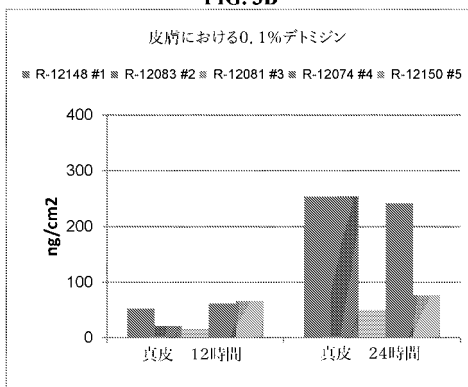
【図 4 A】

FIG. 4A



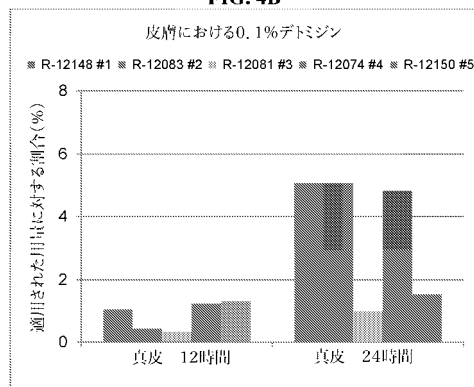
【図 3 B】

FIG. 3B



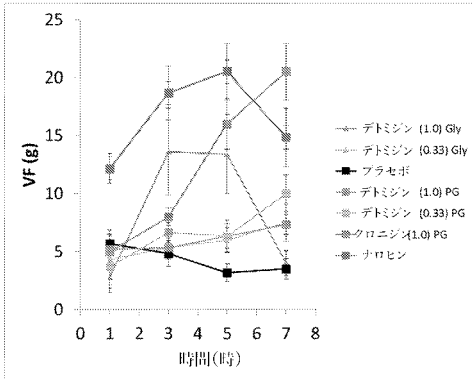
【図 4 B】

FIG. 4B



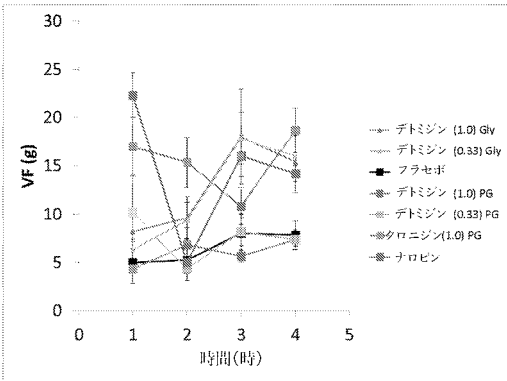
【図 5】

FIG. 5



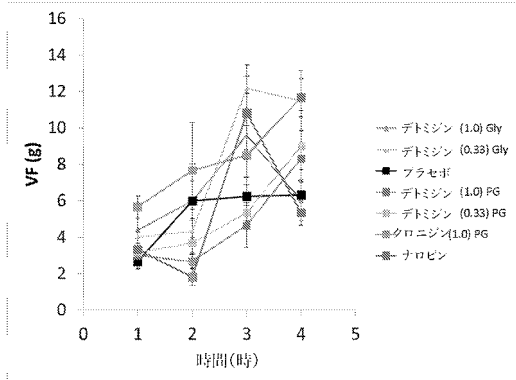
【図 6】

FIG. 6



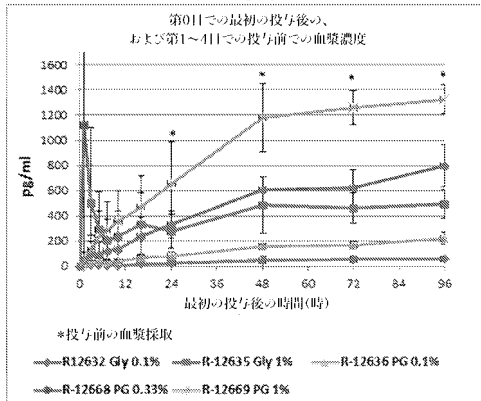
【図 7】

FIG. 7



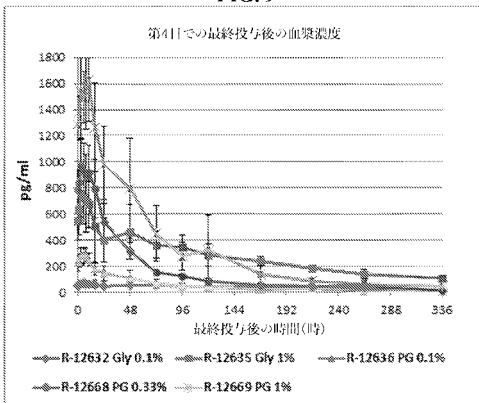
【図 8】

FIG. 8



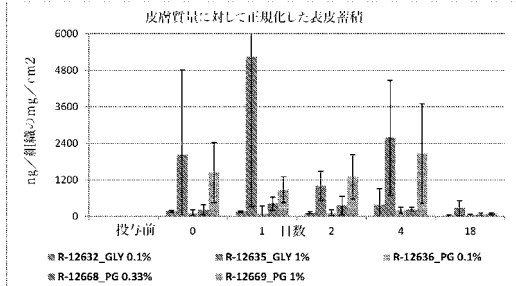
【図 9】

FIG. 9



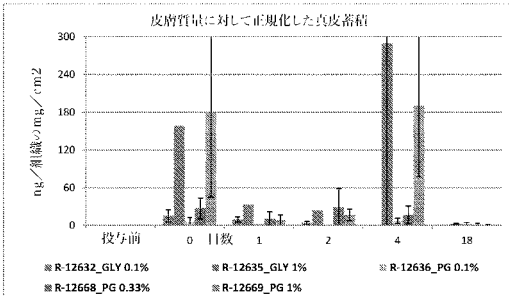
【図 11】

FIG. 11



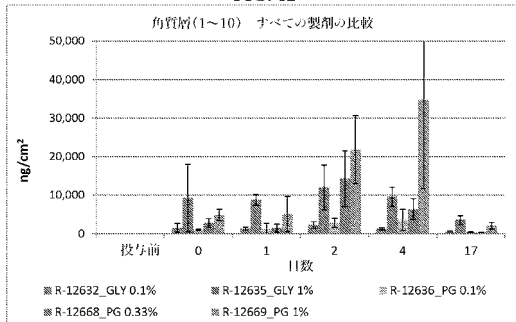
【図 10】

FIG. 10

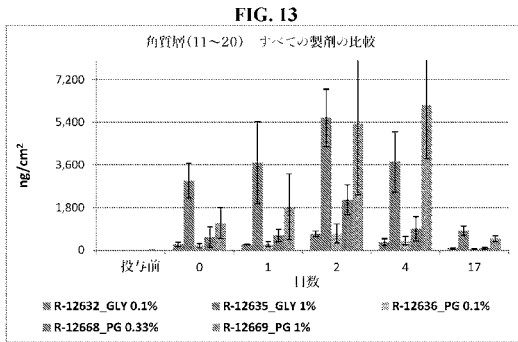


【図 12】

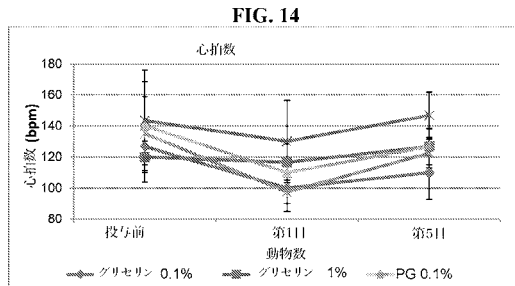
FIG. 12



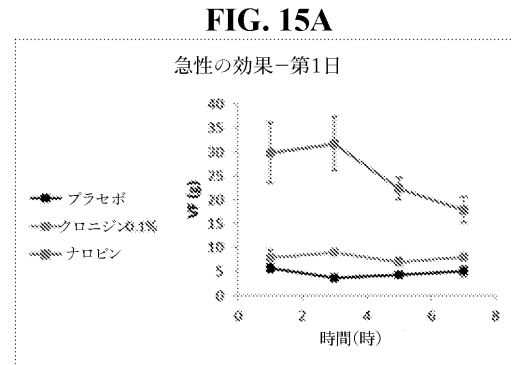
【図 13】



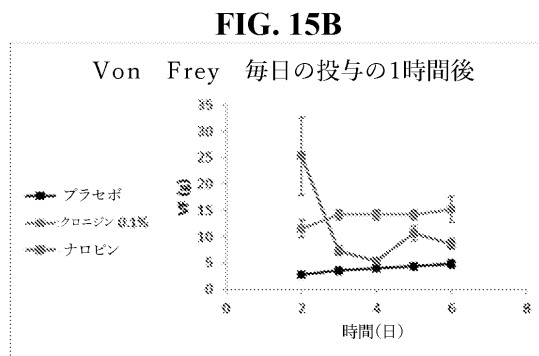
【図 14】



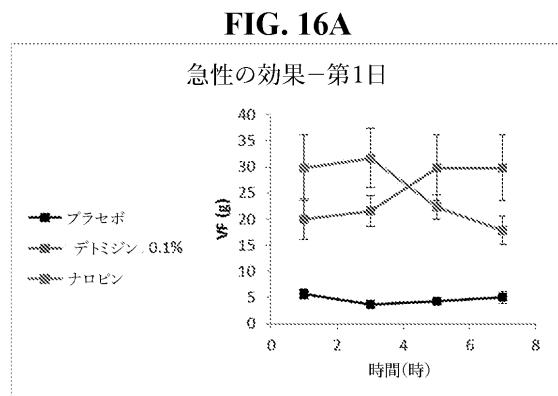
【図 15 A】



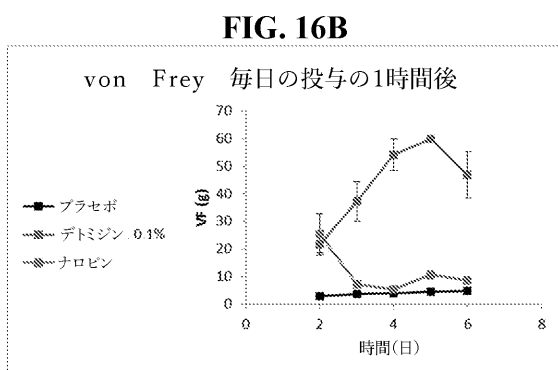
【図 15 B】



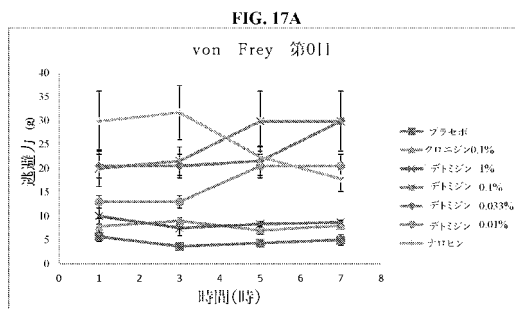
【図 16 A】



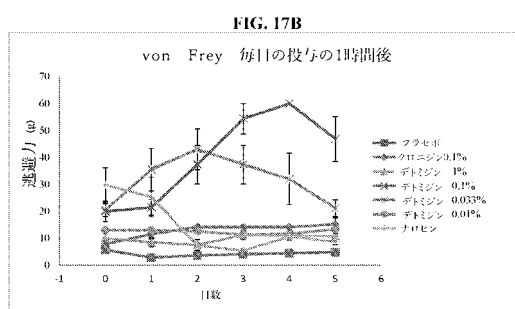
【図 16 B】



【図 17 A】

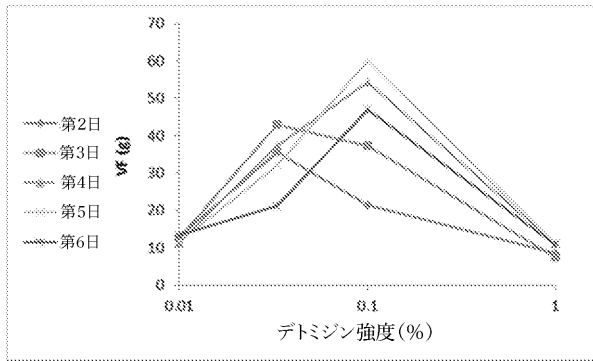


【図 17 B】



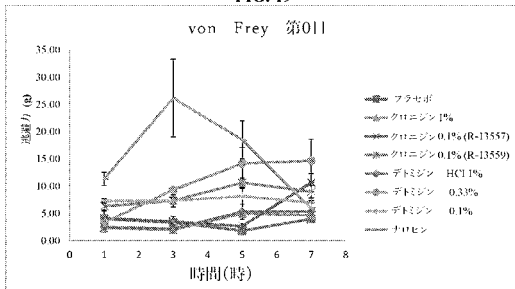
【図 18】

FIG. 18



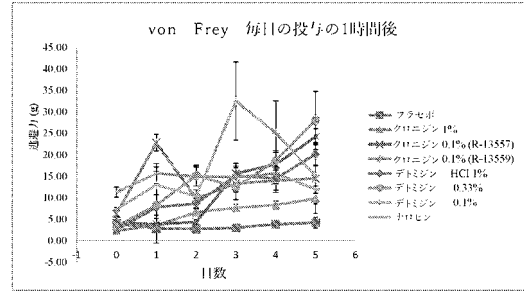
【図 19】

FIG. 19



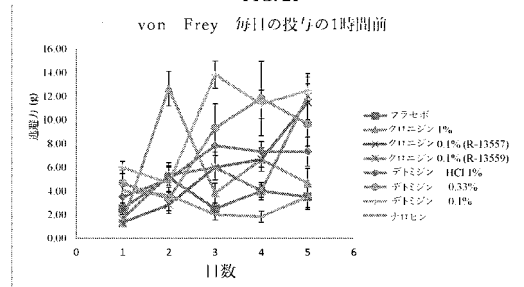
【図 20】

FIG. 20



【図 21】

FIG. 21



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/012579

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K47/10 A61K31/00 A61K47/32 A61K47/38  
 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, EMBASE, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/052347 A1 (LOHMANN THERAPIE SYST LTS [DE]; VON FALKENHAUSEN CHRISTIAN [DE]; KRUMM) 24 June 2004 (2004-06-24) page 11, lines 11-23 -----	1-77
X	WO 2006/048501 A1 (ORION CORP [FI]; HUHTINEN MIRJA [FI]; KOISTINEN PIRITTA [FI]; LEINO LA) 11 May 2006 (2006-05-11) page 7, paragraph 3-15 page 11, lines 19-23; examples 1-4 ----- -/-	1-77

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier application or patent but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 March 2018

Date of mailing of the international search report

27/03/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentean 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schwald, Claudia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2018/012579

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>YING JIN ET AL: "Ocular Hypotensive Effects of Medetomidine and Its Analogs", JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS., vol. 7, no. 4, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 285-296, XP055460804, US</p> <p>ISSN: 1080-7683, DOI: 10.1089/jop.1991.7.285</p> <p>abstract</p> <p>page 286, paragraph 2-4</p> <p>page 287, last paragraph - page 288, paragraph 1st; figure 2</p> <p>-----</p>	<p>1-15,18, 19,30-57</p>



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2018/012579

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004052347 A1	24-06-2004	AR 042308 A1	15-06-2005
		AU 2003289929 A1	30-06-2004
		DE 10256774 A1	24-06-2004
		TW 200427464 A	16-12-2004
		WO 2004052347 A1	24-06-2004
-----			
WO 2006048501 A1	11-05-2006	AR 054987 A1	01-08-2007
		AU 2005300451 A1	11-05-2006
		BR P10517719 A	21-10-2008
		CA 2583876 A1	11-05-2006
		DK 1811995 T3	20-08-2012
		EP 1811995 A1	01-08-2007
		ES 2388442 T3	15-10-2012
		HR P20120856 T1	30-11-2012
		IL 182541 A	28-02-2011
		JP 4996472 B2	08-08-2012
		JP 2008519012 A	05-06-2008
		KR 20070085284 A	27-08-2007
		NO 338158 B1	01-08-2016
		NZ 554521 A	30-09-2010
		PT 1811995 E	03-08-2012
		RS 52504 B	30-04-2013
		SI 1811995 T1	30-10-2012
		US 2007299121 A1	27-12-2007
		US 2011071203 A1	24-03-2011
		WO 2006048501 A1	11-05-2006
		ZA 200703486 B	25-06-2008
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 P 25/04</b>		
<b>A 6 1 P 25/02 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 P 25/02</b>	<b>1 0 1</b>	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 P 17/00</b>		
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>		<b>A 6 1 K 45/00</b>		

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 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, RS, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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

( 特許庁注 : 以下のものは登録商標 )

- 1 . B r i j
- 2 . T W E E N
- 3 . S P A N

F ターム ( 参考 ) 4C076 AA09 BB31 CC01 CC18 DD26Z DD34E DD37E DD38E DD41E DD44R  
DD50Z EE23E EE32 FF15 FF17 FF34 FF39 FF51 FF57  
4C084 AA19 MA28 MA63 NA05 ZA082 ZA212 ZA892  
4C086 AA01 BC38 MA03 MA05 MA28 MA63 NA10 ZA08 ZA21 ZA89