

(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2014-530846  
(P2014-530846A)

(43) 公表日 平成26年11月20日(2014.11.20)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4C084
A61P 17/00 (2006.01)	A 61 P 17/00	4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	111
A61K 31/4174 (2006.01)	A 61 K 31/4174	
A61K 31/498 (2006.01)	A 61 K 31/498	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)		
(21) 出願番号	特願2014-536349 (P2014-536349)	(71) 出願人 513076578 ガルデルマ ソシエテ アノニム スイス ツェーハー-1000 ローザン ヌ 30 グレイ アベニュー グラッタ ーパイユ 1 ワールド トレード セン ター
(86) (22) 出願日	平成24年10月12日 (2012.10.12)	(74) 代理人 100092093 弁理士 辻居 幸一
(85) 翻訳文提出日	平成26年4月17日 (2014.4.17)	(74) 代理人 100082005 弁理士 熊倉 賢男
(86) 国際出願番号	PCT/IB2012/002500	(74) 代理人 100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 国際公開番号	W02013/057579	(74) 代理人 100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成25年4月25日 (2013.4.25)	
(31) 優先権主張番号	61/548,844	
(32) 優先日	平成23年10月19日 (2011.10.19)	
(33) 優先権主張国	米国 (US)	

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ホスホジエステラーゼ5型阻害薬の全身使用に伴う顔面潮紅の軽減方法

## (57) 【要約】

本発明は、少なくとも1種のアドレナリン作動性受容体アゴニストを含んでなる有効用量の組成物の顔面皮膚局所適用によって、ホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害薬の全身使用に起因する顔面皮膚潮紅を軽減する方法に関する。

【選択図】なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒトにおけるホスホジエステラーゼ5型阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減方法であって、前記ヒトの顔面皮膚潮紅によって冒された顔面皮膚に、少なくとも1種のアドレナリン作動性受容体アゴニストと、局所的に許容できる担体とを含んでなる組成物を、前記顔面皮膚潮紅を軽減するのに有効な量で局所投与する工程を含む方法。

**【請求項 2】**

組成物が少なくとも1種の 1アドレナリン作動性受容体アゴニストを含む、請求項1の方法。

**【請求項 3】**

組成物が少なくとも1種の 2アドレナリン作動性受容体アゴニストを含む、請求項1の方法。

**【請求項 4】**

アドレナリン作動性受容体アゴニストが、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、ブリモニジン、及びその医薬的に許容できる塩、及び該化合物又は塩の任意の組合せから成る群より選択される、請求項1の方法。

**【請求項 5】**

アドレナリン作動性受容体アゴニストが、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、及びその医薬的に許容できる塩、及び該化合物又は塩の任意の組合せから成る群より選択される、請求項1の方法。

**【請求項 6】**

少なくとも1種の アドレナリン作動性受容体アゴニスト又はその医薬的に許容できる塩が、ブリモニジン、オキシメタゾリン、又はその医薬的に許容できる塩、又はいずれかの該化合物若しくは塩の組合せから成る群より選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 7】**

ホスホジエステラーゼ5型阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅を軽減するための唯一の医薬的に活性な化合物が、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 8】**

組成物中のいかなる種類にせよ唯一の医薬的に活性な化合物が、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 9】**

医薬的に許容できる塩がオキシメタゾリン塩酸塩である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記医薬的に許容できる塩がブリモニジン酒石酸塩である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 11】**

アドレナリン作動性受容体アゴニストが、ヒトの顔面皮膚潮紅を軽減する唯一の化合物である、請求項1に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【背景技術】****【0001】****発明の背景**

ホスホジエステラーゼ5型(PDE5)阻害薬、例えばシルデナフィル(sildenafil)(バイアグ

10

20

30

40

50

ラ(Viagra)、バルデナフィル(レビトラ(Levitra))、及びタダラフィル(シアリス(Cialis))は勃起不全の現在の治療法である。PDE5阻害薬の著しい副作用は顔面皮膚潮紅である。

この副作用のため、PDE5阻害薬の使用に伴う顔面皮膚潮紅を軽減する必要がある。

#### 【発明の概要】

##### 【0002】

本発明は、一般的にヒトにおけるホスホジエステラーゼ5型阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減方法であって、ヒトの顔面皮膚潮紅によって冒された顔面皮膚に、少なくとも1種のアドレナリン作動性受容体アゴニストと、局所的に許容できる担体とを含んでなる組成物を、顔面皮膚潮紅を軽減するのに有効な量で局所投与する工程を含む方法に関する。10

一実施形態では、本組成物は少なくとも1種の1アドレナリン作動性受容体アゴニストを含む。

別の実施形態では、本組成物は少なくとも1種の2アドレナリン作動性受容体アゴニストを含む。

別の実施形態では、アドレナリン作動性受容体アゴニストは、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン(nephazoline)、キシロメタゾリン、フェニレフリン(ph enylephrine)、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドリン、ミドドリン、ブリモニジン、及びその医薬的に許容できる塩、及び該化合物又は塩の任意の組合せから成る群より選択される。20

別の実施形態では、アドレナリン作動性受容体アゴニストは、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドリン、ミドドリン、その医薬的に許容できる塩、及び該化合物又は塩の任意の組合せから成る群より選択される。

別の実施形態では、少なくとも1種のアドレナリン作動性受容体アゴニスト又はその医薬的に許容できる塩は、ブリモニジン、オキシメタゾリン、又はその医薬的に許容できる塩、又はいずれかの該化合物若しくは塩の組合せから成る群より選択される。

##### 【0003】

別の実施形態では、ホスホジエステラーゼ5型阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅を軽減するための唯一の医薬的に活性な化合物は、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである。30

別の実施形態では、本組成物中のいかなる種類にせよ唯一の医薬的に活性な化合物は、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩；又はブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩との組合せである。

さらに別の実施形態では、医薬的に許容できる塩はオキシメタゾリン塩酸塩である。

さらに別の実施形態では、医薬的に許容できる塩はブリモニジン酒石酸塩である。

さらに別の実施形態では、アドレナリン作動性受容体アゴニストは、ヒトの顔面皮膚潮紅を軽減する唯一の化合物である。40

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0004】

#### 発明の詳細な説明

本発明は、ヒトの顔面皮膚潮紅を軽減する方法であって、顔面皮膚潮紅がPDE5阻害薬の全身使用に伴う、例えば、該使用に起因するか或いは該使用の結果として直接又は間接的に顔面皮膚潮紅が生じる場合の方法に関する。PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅は望ましくない顔面発赤をもたらす。

本方法は、顔面皮膚潮紅によって冒された顔面皮膚領域に有効量の活性化合物又はその医薬的に許容できる塩を含んでなる組成物を局所投与する工程を含む。活性化合物としては、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニ

10

20

30

40

50

レフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、ブリモニジン；その医薬的に許容できる塩、或いは該化合物及び／又は塩の任意の組合せが挙げられる。活性化合物及びそれらの医薬的に許容できる塩は商業的に入手可能であり、或いは技術上周知の方法によって合成可能である。

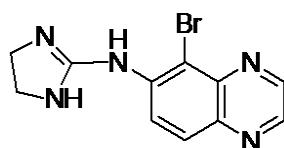
顔面皮膚潮紅の軽減は、発赤の顯著な軽減を意味する。好ましくは、この軽減は、PDE5阻害薬の投与前の顔色への顔色のかなりの回復、さらに好ましくはPDE5阻害薬の投与前の顔色への顔色の完全な回復をもたらす。

PDE5阻害薬は、陰茎に血液を供給する血管を裏打ちする平滑筋細胞内におけるサイクリックGMPのPDE5媒介分解を阻止するために用いられるいざれもの薬物と定義される。該PDE5阻害薬には、限定するものではないが、シルデナフィル(バイアグラ)、バルデナフィル(レビトラ)、及びタadalafil(シアリス)がある。PDE5阻害薬は勃起不全の治療として用いられる。  
10

ブリモニジンは、5-プロモ-6-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)キノキサリンである。その構造を以下に示す。

【0005】

【化1】



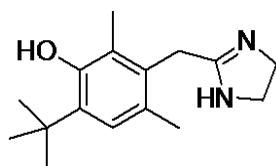
ブリモニジン

【0006】

オキシメタゾリンの構造を以下に示す。

【0007】

【化2】



オキシメタゾリン

【0008】

本明細書で使用する「その医薬的に許容できる塩」には、哺乳動物で局所使用するのに安全かつ有効であり、所望の生物学的活性を有する当該塩が含まれる。医薬的に許容できる塩には、例えば、本発明の方法に有用な アドレナリン作動性受容体アゴニスト中に存在する塩基性基の酸付加塩が含まれる。医薬的に許容できる酸付加塩としては、限定するものではないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、過リン酸塩、イソニコチニン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイイン酸塩、ゲンチシン酸塩(gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩(saccharate)、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸(すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフト[1,2-*E*]酸))塩が挙げられる。他の医薬的に許容できる塩は、Berge et al., 66 J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977)に記載されている。

上記PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減に適した活性化合物の合成は技術上周知である。例えば、ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩及びオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩は、米国特許第7,439,241号及びFuhrhop, et al. "Organic Synthesis: Concepts and Methods," 237 ~ 238ページ(2003)に記載されている方法によって合成可能である。

10

20

30

40

50

## 【0009】

医薬的に許容できる担体

一実施形態では、医薬的に許容できる局所用担体を含む組成物によって皮膚の患部に本発明の化合物を送達する。本明細書では、医薬的に許容できる組成物は、医薬又は薬物の局所送達のために皮膚表面に適用できるいすれの組成物でもある。本発明の局所用組成物は技術上周知の方法により調製し得る。例えば、PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅を軽減する活性化合物を、標準的な参考テキスト、例えば、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)に提供されている方法によって局所用担体と併用してよい。

本発明の化合物の局所送達に有用な局所用担体は、医薬品を局所投与するための技術上周知のいすれの医薬的に許容できる担体であってもよい。局所用担体のいくつかの例として、例えばポリアルコール又は水；懸濁液；エマルション(水中油又は油中水エマルション)、例えばクリーム、軟膏、又はローション；マイクロエマルション；ゲル；リポソーム；又は粉末が挙げられる。

## 【0010】

局所用担体としてのエマルション及びゲル

好ましい実施形態では、本発明の化合物を送達するために用いられる局所用担体はエマルション、例えば、クリーム、ローション、又は軟膏；又はゲルである。エマルションは、少なくとも2つの非混和相を含み、一方の相が他方の相に通常は $0.1\text{ }\mu\text{m} \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の直径の液滴として分散している分散系である。必要に応じて乳化剤を含めて安定性を改善する。水が分散相であり、油が分散媒体である場合、このエマルションを油中水エマルションと称する。油が水相全体に液滴として分散している場合、このエマルションを水中油エマルションと称する。本発明の方法では担体として両エマルションが有用である。局所用担体として使用できるクリーム、軟膏及びローション等のエマルション及びそれらの製法は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。

一実施形態では、医薬的に許容できる担体はゲルである。ゲルは、液体が浸透した無機粒子、通常は小さい無機粒子、又は有機分子、通常は大きい有機分子の懸濁液を含む半固体系である。ゲル塊が小さい分離した無機粒子の網状組織を含む場合、それは二相ゲルとして分類される。単相ゲルは、分散した巨大分子と液体との間に明白な境界が存在しないように液体全体に均一に分布した有機巨大分子から成る。本発明で使用するのに適したゲルは技術上周知であり、二相系又は単相系であってよい。適切なゲルのいくつかの例は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。本発明で用いるのに好適な他のゲルは、米国特許第6,387,383号(2002年5月14日発行)；米国特許第6,517,847号(2003年2月11日発行)；及び米国特許第6,468,989号(2002年10月22日発行)に開示されている。

## 【0011】

使用し得るゲル化剤には当業者に既知もの、例えば化粧品及び医薬品業界で頻繁に用いられている親水性及び含水アルコール性ゲル化剤がある。好適な親水性又は含水アルコール性ゲル化剤は、「CARBOPOL(登録商標)」(B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio)、「HYPAN(登録商標)」(Kingston Technologies, Dayton, N.J.)、「NATROSOL(登録商標)」(Aqualon, Wilmington, Del.)、「KLUCEL(登録商標)」(Aqualon, Wilmington, Del.)、又は「STABILEZE(登録商標)」(ISP Technologies, Wayne, N.J.)を含む。

「CARBOPOL(登録商標)」は、一般名カルボマーを与えられている多くの架橋アクリル酸ポリマーの1つである。「カルボマー」は水に分散するが溶けない種々のポリマー酸のUSP名である。酸分散系を塩基で中和すると、清澄な安定ゲルが形成される。生理的に不活性であり、かつ一次刺激物質又は感作物質でないことから好ましいカルボマーはカルボマー934Pである。他のカルボマーとして、910、940、941、及び1342が挙げられる。

カルボマーは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、又は他の

10

20

30

40

50

アミン塩基等の腐食性物質で中和されると水に溶け、清澄な又はわずかに濁ったゲルを形成する。「KLUCEL(登録商標)」は、水に分散し、完全に水和されると均一なゲルを形成するセルロースポリマーである。他の適切なゲル化剤には、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースガム、MVE/MAデカジエンクロスポリマー、PVM/MAコポリマー、又はその組合せがある。

一実施形態では、組成物中のゲル化剤の最小量は約0.5%、さらに好ましくは、約0.75%、最も好ましくは約1%である。別の好ましい実施形態では、組成物中のゲル化剤の最大量は約2%、さらに好ましくは約1.75%、最も好ましくは約1.5%である。

#### 【0012】

別の実施形態では、本発明の化合物を送達するために用いられる局所用担体は軟膏である。軟膏はほとんど水を含まない油性の半固体である。好ましくは、軟膏は、ろう、ワセリン、又はゲル化鉱油のように炭化水素ベースである。本発明で用いるのに適した軟膏は技術上周知であり、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。10

医薬担体がクリームであってもよい。クリームはエマルション、すなわち、少なくとも2つの非混和相を含んでなる分散系であり、一方の相が他方の相に、通常は直径が $0.1\text{ }\mu\text{m}$ ~ $100\text{ }\mu\text{m}$ の範囲の液滴として分散している。典型的に乳化剤を含めて安定性を改善する。

医薬担体のpHは、例えば、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の塩基；又はトリメチルアミン等のアミン塩基で調整される。pHを塩酸又は酢酸等の酸で調整することもできる。一実施形態では、担体を10倍に希釈すると、担体の最小pHは約5、好ましくは5.5、最も好ましくは6.2である。担体を10倍に希釈すると、担体の最大pHは約8、好ましくは約7.5、さらに好ましくは7、最も好ましくは約6.8である。各最小pH値を各最大pH値と組み合わせて種々のpH範囲を作り出すことができる。例えば、pHは最小6.2及び最大7.5であってよい。20

上記pH値は、組成物を水で10倍に希釈する場合に生じるものである。あるpH値を得るために必ずしも組成物を10倍に希釈する必要はない。実際には、pHを測定できるいずれの値で組成物を希釈してもよい。例えば、組成物を約5~約12倍に希釈してよい。

#### 【0013】

##### 本発明の水性局所用組成物

別の実施形態では、本発明の局所用組成物に用いられる局所用担体は水溶液又は水性懸濁液、好ましくは、水溶液又は水性懸濁液である。溶液及び懸濁液は、本発明で使用するのに適した周知の局所用担体である。本発明で使用するのに適した水性局所用組成物は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。他の適切な水性局所用担体系は米国特許第5,424,078号(1995年1月13日発行)；第5,736,165号(1998年4月7日発行)；第6,194,415号(2001年2月27日発行)；第6,248,741号(2001年1月19日発行)；第6,465,464号(2002年10月15日発行)に開示されている。30

浸透圧調整剤を本発明の水性局所用組成物に含めることができる。適切な浸透圧調整剤の例として、限定するものではないが、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ブドウ糖、グリセリン、及びプロピレングリコールが挙げられる。浸透圧調整剤の量は組成物の所望特性に応じて大きく異なり得る。一実施形態では、浸透圧調整剤は水性局所用組成物中に組成物の約0.5~約0.9質量パーセントの量で存在する。40

本発明の水溶液の粘度はいずれの便利な粘度であってもよく、例えば、限定するものではないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロクサマー、カルボキシメチルセルロース、又はヒドロキシエチルセルロース等の粘度調整剤を添加することによって調整できる。一実施形態では、本発明の水性局所用組成物は約15cps~約25cpsの範囲の粘度を有する。

好ましい実施形態では、本発明の水性局所用組成物は等張食塩水であり、任意に塩化ベンザルコニウム又は二酸化塩素等の保存剤、ポリビニルアルコール等の粘度調整剤、及びノ又はクエン酸ナトリウムとクエン酸、若しくは酢酸カリウムと酢酸等の緩衝系を含んで50

よい。

#### 【0014】

##### 賦形剤

本発明の局所用組成物はさらに、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T. K.; et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997))に記載されているもの等の医薬的に許容できる賦形剤を含むことができ、該賦形剤としては、限定するものではないが、保護剤、吸着剤、粘滑剤、皮膚軟化剤、保存剤、抗酸化剤、保湿剤、緩衝剤、可溶化剤、及び界面活性剤が挙げられる。賦形剤は組成物中の非活性かつ非必須成分であり、組成物の基本特性に実質的に影響を及ぼさない。

適切な保護剤及び吸着剤としては、限定するものではないが、粉剤、ステアリン酸亜鉛、コロジオン、ジメチコン、シリコーン、炭酸亜鉛、アロエベラゲルその他のアロエ製品、ビタミンEオイル、アラントイン(allatoin)、グリセリン、ワセリン、及び酸化亜鉛が挙げられる。

適切な粘滑剤としては、限定するものではないが、ベンゾイン、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、及びポリビニルアルコールが挙げられる。

適切な皮膚軟化剤としては、限定するものではないが、動物及び植物の油脂、ミリスチルアルコール、ミヨウバン、及び酢酸アルミニウムが挙げられる。

適切な保存剤としては、限定するものではないが、パラベン、フェノキシエタノール、四級アンモニウム化合物、例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化デカリニウム、及び塩化セチルピリジニウム；水銀剤、例えば硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、及びチメロサール；アルコール剤、例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、及びベンジルアルコール；抗菌エステル、例えば、パラヒドロキシ安息香酸のエステル；並びに他の抗菌剤、例えばクロルヘキシジン、クロロクレゾール、安息香酸及びポリミキシンが挙げられる。

#### 【0015】

二酸化塩素(ClO<sub>2</sub>)、好ましくは、安定化二酸化塩素は本発明の局所用組成物で使用するのに適した保存剤である。用語「安定化二酸化塩素」は産業界で周知であり、当業者によく知られている。安定化二酸化塩素には、1種以上の二酸化塩素前駆体、例えば1種以上の二酸化塩素含有複合体及び／又は1種以上の塩素含有成分及び／又は水性媒体中で分解できるか又は分解されて二酸化塩素を形成できる1種以上の他の実体がある。米国特許第5,424,078号(1995年1月13日発行)は、水溶液用の保存剤として使用することができ、本発明の局所用組成物に有用な安定化二酸化塩素の形態及びその製造方法を開示している。米国特許第3,278,447号には特定の安定化二酸化塩素製品の製造又は生産が記載されている。本発明の実施に利用できる市販の安定化二酸化塩素は、商標名Purogene<sup>TM</sup>又はPurite<sup>TM</sup>で販売されているNorman, OKのBioCide International, Inc.の専売安定化二酸化塩素である。他の適切な安定化二酸化塩素製品としては、Rio Linda Chemical Company, Inc.によって商標名DuraKlorで販売されているもの、及びInternational Dioxide, Inc.によって商標名Antheium Dioxideで販売されているものが挙げられる。

適切な抗酸化剤としては、限定するものではないが、アスコルビン酸とそのエステル、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール、並びにEDTA及びクエン酸等のキレート剤が挙げられる。

適切な保湿剤としては、限定するものではないが、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素、及びプロピレングリコールが挙げられる。

本発明での使用に適した緩衝剤としては、限定するものではないが、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、乳酸緩衝液、及びホウ酸緩衝液が挙げられる。

適切な可溶化剤としては、限定するものではないが、四級アンモニウムクロリド、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン、及びポリソルベートが挙げられる。

#### 【0016】

10

20

30

40

50

## 追加の医薬的活性化合物

—実施形態では、本組成物中の、PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減に有効な唯一の医薬的に活性な化合物は、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、ブリモニジン、又はその医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。別の実施形態では、PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減に有効な唯一の医薬的に活性な化合物は、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、及びその医薬的に許容できる塩、及び該化合物又は塩の任意の組合せである。さらに別の実施形態では、PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減に有効な唯一の医薬的に活性な化合物は、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩、又はオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩である。なおさらに別の実施形態では、本組成物中の、PDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の軽減に有効な2種だけの医薬的に活性な化合物は、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩及びオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩である。

10

### 【0017】

さらなる実施形態では、本組成物中のいかなる種類にせよ唯一の活性化合物は、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、ブリモニジン、又はその医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。別の実施形態では、いかなる種類にせよ唯一の活性化合物は、オキシメタゾリン、テトラヒドロゾリン、ナファゾリン、キシロメタゾリン、フェニレフリン、メトキサミン、メフェンテルミン、メタラミノール、デスグリミドドリン、ミドドリン、及びその医薬的に許容できる塩、及び該化合物又は塩の任意の組合せである。さらに別の実施形態では、組成物中のいかなる種類にせよ唯一の活性化合物は、ブリモニジン、又はその医薬的に許容できる塩、又は該化合物若しくは塩の任意の組合せである。なおさらに別の実施形態では、本組成物中のいかなる種類にせよ2種だけの活性化合物は、ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩及びオキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩である。

20

30

別の実施形態では、本発明の組成物に1種以上の追加の医薬的に活性な成分を含める。追加の活性成分にはいずれの医薬的に活性な成分も含まれる。例えば、1種以上の追加の医薬的に活性な成分として、限定するものではないが、抗菌薬、駆虫薬、抗酸化薬、ステロイド系抗炎症薬、非ステロイド系抗炎症薬、抗血管新生薬、及びレチノイン酸の誘導体が挙げられる。

40

### 【0018】

#### 投薬量

有効量の本発明の化合物の投薬量及び投与頻度は、典型的に前臨床試験と臨床試験を通してずっと、熟練した医療従事者によって決定され得る。投薬量及び投与頻度は、多くの要因、例えば本発明の化合物の活性、個々の局所用組成物の特性、並びに治療するPDE5阻害薬の全身使用に伴う顔面皮膚潮紅の独自性及び重症度等によって決まる。

一般的に、上記活性化合物は、本発明の組成物中に、組成物の総質量に基づいて約0.01%、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、又は0.5%の最小量で存在する。通常、上記活性化合物は、本発明の組成物中に、組成物の総質量に基づいて約5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、又は0.6%の最大量で存在する。例えば、ブリモニジン酒石酸塩のいくつかの適切な投薬量は0.07%、0.18%、及び0.5%である。

### 【0019】

#### 局所投与

本発明の医薬組成物は、技術上周知のいずれの方法でも皮膚の患部に直接塗布し得る。例えば、溶液を綿棒で塗布するか又は噴霧してよい。懸濁液又はエマルションをq-チップ

50

若しくはアプリケータースティックで塗布するか又は本発明の組成物を1本以上の指で患部上に単に広げることによって塗布することができる。好ましくは、本発明の医薬組成物を皮膚にのみ塗布し、目には投与しない。

一般に皮膚患部に塗布される本発明の局所用組成物の量は、約0.0001g/cm<sup>2</sup>(皮膚の表面積)～約0.01g/cm<sup>2</sup>、好ましくは0.001g/cm<sup>2</sup>～約0.003g/cm<sup>2</sup>(皮膚の表面積)に及ぶ。典型的に、治療期間中は1日1～4回の塗布が推奨される。

#### 【0020】

##### 種々の定義

当然のことながら、本発明は、各最小限度を各最大限度と組み合わせて全ての実行可能範囲を作り出す実施形態を企図する。例えば、(1)ブリモニジン若しくはその医薬的に許容できる塩又は(2)オキシメタゾリン若しくはその医薬的に許容できる塩は、本発明の組成物中に組成物の総質量に基づいて約0.01%～約5%、好ましくは、組成物の総質量に基づいて約0.1%～約1%、さらに好ましくは、組成物の総質量に基づいて約0.1%～約0.5%の量で存在し得る。

#### 【実施例】

##### 【0021】

##### 実施例

実施例1a  
ゲル組成物

成分	質量パーセント
テトラヒドロゾリン	0.18%
カルボマー934P	1.25%
メチルパラベン	0.2%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10% NaOH溶液	6.5%
DI水	QS
合計	100%

10

20

30

40

#### 【0022】

実施例1b  
ゲル組成物

成分	質量パーセント
オキシメタゾリン塩酸塩	0.2%
カルボマー934P	1.25%
メチルパラベン	0.2%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10% NaOH溶液	6.5%
DI水	QS
合計	100%

50

#### 【0023】

実施例1c

ゲル組成物

成分	質量パーセント
ナファゾリン酢酸塩	0.18%
オキシメタゾリン塩酸塩	0.2%
カルボマー-934P	1.25%
メチルパラベン	0.2%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10% NaOH溶液	6.5%
DI水	QS
合計	100%

10

【 0 0 2 4 】

実施例2a  
クリーム組成物

成分	質量パーセント
キシロメタゾリン酒石酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
二ナトリウムEDTA	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
ステアリン酸PEG-6(及び)	7.5%
ステアリン酸グリコール(及び)	
ステアリン酸PEG-32	
セトステアリルアルコール	4.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸)	7.0%
グリセリル	
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリン USP	2.0%
セテアレス-6(及び)ステアリル	2.0%
アルコール	
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
DI水	55.389%
合計	100%

20

30

40

【 0 0 2 5 】

実施例2b  
クリーム組成物

成分	質量パーセント
オキシメタゾリン塩酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
二ナトリウムEDTA	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
ステアリン酸PEG-6(及び) ステアリン酸グリコール(及び) ステアリン酸PEG-32	7.5%
セトステアリルアルコール	4.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸)	7.0%
グリセリル	
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリン USP	2.0%
セテアレス-6(及び)ステアリル アルコール	2.0%
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
DI水	55.389%
合計	100%

10

20

## 【 0 0 2 6 】

実施例2c  
クリーム組成物

成分	質量パーセント
フェニレフリン	0.5%
オキシメタゾリン塩酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
二ナトリウムEDTA	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
ステアリン酸PEG-6(及び)	7.5%
ステアリン酸グリコール(及び)	
ステアリン酸PEG-32	
セトステアリルアルコール	4.0%
トリ(カプリル酸・カプリン酸) グリセリル	7.0%
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリン USP	2.0%
セテアレス-6(及び)ステアリル アルコール	2.0%
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
DI水	55.389%
合計	100%

10

20

30

## 【 0 0 2 7 】

実施例3a  
軟膏組成物

成分	質量パーセント
メタラミノール臭化水素酸塩	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白ろう	8.0%
白ワセリン	76.0%
合計	100%

## 【 0 0 2 8 】

実施例3b  
軟膏組成物

成分	質量パーセント
デスグリミドドリン	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白ろう	8.0%
白ワセリン	76.0%
合計	100%

40

## 【 0 0 2 9 】

50

実施例3c  
軟膏組成物

成分	質量パーセント
ミドドリン	5.0%
オキシメタゾリン	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白ろう	8.0%
白ワセリン	76.0%
<b>合計</b>	<b>100%</b>

10

【0030】

実施例4a水溶液

本発明の水溶液は、ブリモニジン酒石酸塩(0.07wt%)；保存剤としてPurite(登録商標)(0.005%)(安定化二酸化塩素)；及び不活性成分：ホウ酸；塩化カルシウム；塩化マグネシウム；塩化カリウム；精製水；ホウ酸ナトリウム；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；塩化ナトリウム；並びにpHを5.6～6.6に調整するための塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含む。浸透圧は250～350mOsmol/kgの範囲内である。

20

実施例4b水溶液

本発明の水溶液は、オキシメタゾリン塩酸塩(0.07wt%)；保存剤としてPurite(登録商標)(0.005%)(安定化二酸化塩素)；及び不活性成分：ホウ酸；塩化カルシウム；塩化マグネシウム；塩化カリウム；精製水；ホウ酸ナトリウム；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；塩化ナトリウム；並びにpHを5.6～6.6に調整するための塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含む。浸透圧は250～350mOsmol/kgの範囲内である。

30

実施例4c水溶液

本発明の水溶液は、デスグリミドドリン(0.07wt%)；テトラヒドロゾリン塩酸塩(0.07wt%)；保存剤としてPurite(登録商標)(0.005%)(安定化二酸化塩素)；及び不活性成分：ホウ酸；塩化カルシウム；塩化マグネシウム；塩化カリウム；精製水；ホウ酸ナトリウム；ナトリウムカルボキシメチルセルロース；塩化ナトリウム；並びにpHを5.6～6.6に調整するための塩酸及び／又は水酸化ナトリウムを含む。浸透圧は250～350mOsmol/kgの範囲内である。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2012/002500
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/4174 A61P9/00 A61K31/137 A61K31/165 A61K31/4164 A61K31/498		
<b>ADD.</b> <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> A61K A61P		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/020600 A1 (SCHERER WARREN J [US]) 27 January 2005 (2005-01-27) the whole document -----	1-11
Y	WO 2009/152344 A2 (COMGENRX INC [US]; LANGECKER PETER [US]; ORONSKY BRYAN T [US]) 17 December 2009 (2009-12-17) the whole document in particular paragraphs [0002], [0003], [0005], [0006], [0008] - [0021], [0048], [0080], [0088], [0092]; claims 2,19 ----- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<small>* Special categories of cited documents :</small>		
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>		
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>		
<small>"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)</small>		
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>		
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>		
<small>"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</small>		
<small>"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</small>		
<small>"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</small>		
<small>"&amp;" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
18 April 2013	29/04/2013	
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  Hornich-Paraf, E	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/IB2012/002500
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NEERAJ S VYAWAHARE ET AL: "Effect of novel synthetic evodiamine analogue on sexual behavior in male rats", JOURNAL OF CHEMICAL BIOLOGY, SPRINGER-VERLAG, BERLIN/HEIDELBERG, vol. 5, no. 1, 4 October 2011 (2011-10-04), pages 35-42, XP019998209, ISSN: 1864-6166, DOI: 10.1007/S12154-011-0067-5 abstract -----	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2012/002500

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2005020600	A1	27-01-2005	DK	1789433 T3	17-09-2012
			EP	1789433 A2	30-05-2007
			EP	2481747 A1	01-08-2012
			ES	2386786 T3	30-08-2012
			HK	1104308 A1	18-01-2013
			PT	1789433 E	24-07-2012
			SI	1789433 T1	28-09-2012
			US	2005020600 A1	27-01-2005
			WO	2005010025 A2	03-02-2005
<hr/>					
WO 2009152344	A2	17-12-2009	US	2010104624 A1	29-04-2010
			WO	2009152344 A2	17-12-2009
<hr/>					

---

フロントページの続き

(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,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,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,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,HR,H,U,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,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,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111501

弁理士 滝澤 敏雄

(72)発明者 シェーラー ウォーレン ジェイ

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 15238 ピツツバーグ フォックス チャペル ロード  
399

(72)発明者 クラップ アーサー

アメリカ合衆国 テキサス州 76134 コリーヴィル サン ガブリエル アベニュー 51  
05

(72)発明者 アンドル フィリップ

フランス エフ-06530 ペメナード アベニュー デ テルム 126

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA63 NA14 ZA902 ZC412

4C086 AA01 BC38 BC52 GA07 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89 ZC41