(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7191944号
(P7191944)

(45)発行日　令和4年12月19日(2022.12.19)

(24)登録日　令和4年12月9日(2022.12.9)

(51)国際特許分類			FI		
A61K	*31/44*	*(2006.01)*	A61K	31/44	
A61K	*47/10*	*(2006.01)*	A61K	47/10	
A61K	*9/06*	*(2006.01)*	A61K	9/06	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	111
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	37/08	

請求項の数　12　(全21頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-516414(P2020-516414)
(86)(22)出願日　平成30年9月19日(2018.9.19)
(65)公表番号　特表2020-534303(P2020-534303A)
(43)公表日　令和2年11月26日(2020.11.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2018/051691
(87)国際公開番号　WO2019/060379
(87)国際公開日　平成31年3月28日(2019.3.28)
審査請求日　令和3年3月23日(2021.3.23)
(31)優先権主張番号　15/712,900
(32)優先日　平成29年9月22日(2017.9.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　518194257
アーキュティス・バイオセラピューティクス・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州９１３６１，ウェストレイク・ビレッジ，タウンズゲート・ロード　３０２７，スイート・ナンバー３００
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100120112
中西 基晴
(74)代理人　100122644
弁理士　寺地 拓己

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　水混和性の薬学的に許容可能な溶媒の水性ブレンド中のロフルミラストの医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

ロフルミラストおよび水混和性の薬学的に許容可能な溶媒のブレンドを含む医薬組成物であって、前記のブレンドが、ロフルミラストの溶解度を水に対する溶解度より増大させる重量比でジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび水を含み、ジエチレングリコールモノエチルエーテルは組成物全体に対して２２．５～２７．５重量％の量で存在し、ロフルミラストは組成物全体に対して０．００５～２重量％の量で存在し、前記組成物は溶解していないロフルミラストを含まず、ジエチレングリコールモノエチルエーテル対水の重量比が、１：４～９：１である、医薬組成物。

【請求項２】

請求項１に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、水中油型エマルジョン、増粘水性ゲル、増粘ハイドロアルコールゲル、親水性ゲル、泡状物質、および親水性または疎水性軟膏からなる群から選択される医薬組成物。

【請求項３】

請求項１に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、さらに溶媒、保湿剤、界面活性剤または乳化剤、ポリマーまたは増粘剤、消泡剤、保存剤、抗酸化剤、封鎖剤、安定剤、緩衝剤、ｐＨ調整溶液、皮膚浸透増強剤、フィルム形成剤、色素、顔料および芳香剤からなる群から選択される少なくとも１つの追加の成分を含む医薬組成物。

【請求項４】

請求項１に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、さらにアントラリン、アザ

チオプリン、タクロリムス、コールタール、メトトレキサート、メトキサレン、サリチル酸、乳酸アンモニウム、尿素、ヒドロキシ尿素、５－フルオロウラシル、プロピルチオウラシル、６－チオグアニン、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、フマル酸エステル類、コルチコステロイド類、コルチコトロピン、ビタミンＤ類似体、アシトレチン、タザロテン、シクロスポリン、レゾルシノール、コルヒチン、アダリムマブ、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、気管支拡張薬および抗生物質からなる群から選択される追加の有効薬剤を含む医薬組成物。

【請求項５】

請求項１に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、局所、非経口または肺投与に適したキャリヤーを含む医薬組成物。

【請求項６】

請求項５に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、局所投与に適したキャリヤーを含む医薬組成物。

【請求項７】

請求項１に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、さらに０．１～２０％ｗ／ｗの量のヘキシレングリコールを含む医薬組成物。

【請求項８】

ロフルミラスト配合物の低い水溶性を克服するための方法であって、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび水をロフルミラストを含む組成物中で組み合わせることを含み、ロフルミラストの溶解度を水に対する溶解度より増大させる重量比で前記のジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび水を含み、ジエチレングリコールモノエチルエーテルは組成物全体に対して２２．５～２７．５重量％の量で存在し、ロフルミラストは組成物全体に対して０．００５～２重量％の量で存在し、前記組成物は溶解していないロフルミラストを含まず、ジエチレングリコールモノエチルエーテル対水の比が、１：４～９：１である、方法。

【請求項９】

患者においてホスホジエステラーゼ４を阻害する方法に使用するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１０】

請求項９に記載の医薬組成物であって、前記の患者が、炎症性の病気を患っている医薬組成物。

【請求項１１】

請求項１０に記載の医薬組成物であって、前記の患者が、アトピー性皮膚炎を患っている医薬組成物。

【請求項１２】

ロフルミラスト、白色ワセリン、パルミチン酸イソプロピル、乳化剤ブレンドであって、セテアリルアルコール、リン酸ジセチルおよびセテス－１０リン酸塩の乳化剤ブレンド、ヘキシレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、メチルパラベン、プロピルパラベン、及び水を以下の割合で含む医薬組成物であって、溶解していないロフルミラストを含まない医薬組成物。

ロフルミラスト	０．５重量％
白色ワセリン	１０．０重量％
パルミチン酸イソプロピル	５．０重量％
乳化剤ブレンド	１０．０重量％
ヘキシレングリコール	２．０重量％
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	２５．０重量％
メチルパラベン	０．２重量％
プロピルパラベン	０．０５重量％
精製水	１００まで適量。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
本発明は、水混和性の薬学的に許容可能な溶媒のブレンド中のロフルミラストの医薬組成物に関する。より詳細には、本発明は、水溶性の乏しい薬物であるロフルミラストがそのような溶媒ブレンド中で予想外に高い溶解性を示すという発見を含む。
【背景技術】
【０００２】
ロフルミラストは、気管支療法剤として、ならびに炎症性障害の処置のために適切であることが知られている。ロフルミラストを含有する組成物は、ヒトおよび獣医学において使用され、炎症性およびアレルゲン誘発性気道障害（例えば気管支炎、喘息、ＣＯＰＤ）；皮膚疾患（例えば増殖性、炎症性およびアレルゲン誘発性皮膚障害）；ならびに胃腸領域における全身性炎症（クローン病および潰瘍性大腸炎）を含むがそれらに限定されない疾患の処置および予防のために提案されてきた。
【０００３】
ロフルミラストおよびその合成は、本明細書に参照により援用される米国特許第５，７１２，２９８号（”’２９８号特許”）において記載されている。(＊別途示されない限り、本明細書に参照により援用される参考文献は、全ての目的に関してそのまま援用される。）ロフルミラストのようなホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）阻害特性を有する医薬化合物は、乾癬およびアトピー性皮膚炎（’２９８号特許、第１１欄５２～６１行）ならびに他の慢性炎症性およびアレルゲン誘発性皮膚疾患を処置するために有用であることが、長い間認識されてきた。そのような皮膚疾患の処置のために、局所適用のためのロフルミラストエマルジョン、懸濁液、ゲルまたは溶液が、記載されている（‘２９８号特許、第１２欄、３７～６４行）。ロフルミラストの経口錠剤が商品化されているが、この化合物の低い水溶性は、国際公開第９５／０１３３８号（’２９８号特許に対応し、参照により本明細書に援用される）において２１℃でわずか０．５３ｍｇ／ｌであると報告されている。この低い水溶性は、水を含有する非経口製剤および局所用エマルジョン、懸濁液、ゲルまたは溶液の開発において問題になっていた。米国特許第９，２０５，０４４号（参考により本明細書に援用される）において、ロフルミラストの乏しい水溶性は、非経口投与のための共溶媒としてアルコキシル化脂肪、特にポリオキシエチル化１２－ヒドロキシステアリン酸を使用することによって克服された。欧州特許第１５１１５１６Ｂ１号（参考により本明細書に援用される公開された米国特許出願第１４／０７５，０３５号に対応する）では、ロフルミラストの低い水溶性は、局所用エマルジョン（クリーム）製剤において、水の重量百分率を１０％未満に保ちながら６２％（ｗ／ｗ）を超える濃度でポリエチレングリコール４００（ＰＥＧ　４００）と共に配合することにより克服された。
【０００４】
皮膚疾患の処置のためのロフルミラストのような強力な薬理学的薬剤の局所適用は、優秀な送達、より低い全身曝露および患者に関するより大きな使用の容易さを提供することが見出されている。化合物の分子構造は、最終的に、製品が適用される組織の上皮を横切る薬物の能力を決定する。皮膚適用に関して、配合物の構成要素の選択は、配合者（ｆｏｒｍｕｌａｔｏｒ）が達成することができる最大皮膚浸透を決定する。クリーム、ローション、ゲル、軟膏、泡状物質および溶液は、‘２９８号特許（第１２欄、３７～６４行）において開示されているような皮膚への適用のための完全に溶解された有効医薬成分（ＡＰＩ）をしばしば含有する局所用ロフルミラスト配合物のよりよく知られている形態のほんの少数である。そのような皮膚疾患の処置に関して、局所適用のためのロフルミラストエマルジョン、懸濁液、ゲルまたは溶液が記載されているが、この化合物の低い溶解度は、それらの適用を制限してきた。
【０００５】
低い水溶性を有する有効成分の溶解度を高めるために、いくつかのアプローチが提案されてきた。これらのアプローチは、粒径の低減、ヒドロトロピー（ｈｙｄｒｏｔｒｏｐｈｙ）、沈殿抑制剤（例えばＨＰＭＣ、ＰＶＰ、ＰＶＡ、ＰＥＧ）、錯体形成、溶媒沈着（

ｓｏｌｖｅｎｔ　ｄｅｐｏｓｉｔｉｏｎ）、ｐＨの変更、凍結乾燥、界面活性剤、共溶解性、マイクロエマルジョン、固体分散および溶媒和物形成を含む。国際公開第２０１３／０３０７８９号は、糖類（例えばスクロース、ラクトース、デンプン類、微結晶性セルロース、低粘度ヒドロキシプロピルセルロースおよび／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、タンパク質（例えばゼラチン）または合成ポリマー（例えばポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコールおよびプロピレングリコール）から選択される結合剤と組み合わせた乏しい水溶性を有するＰＤＥ－ＩＶ阻害剤を開示している。米国特許第９，２０５，０４４号（参照により本明細書に援用される）において、ロフルミラストの乏しい水溶性は、アルコキシル化脂肪、特にポリオキシエチル化１２－ヒドロキシステアリン酸、を共溶媒として使用することによって克服された。欧州特許第１５１１５１６Ｂ１号（参照により本明細書に援用される公開された米国特許出願第１４／０７５，０３５号に対応する）では、ロフルミラストの低い水溶性は、局所用エマルジョン配合物（クリーム）において、水の重量百分率を１０％未満に保ちながら６２％（ｗ／ｗ）を超える濃度でポリエチレングリコール４００（ＰＥＧ　４００）と共に配合することにより克服された。米国特許第７，９５１，３９８号（参照により本明細書に援用される）は、溶解性の乏しい薬物として示されているロフルミラストの固体分散体を開示しており、ここで、ロフルミラストは、脂肪アルコール、トリグリセリドおよび脂肪酸エステルを含むマトリックス中に高温で分散させられ、次いで冷却され、親水性ポリマーで顆粒化される。米国特許第６，０７４，６７０号は、溶解性の乏しい薬物であるフェノフィブラートの組成物を開示しており、それは、向上した溶解を有する。その組成物は、親水性ポリマーおよび界面活性剤を含み、ここで、フェノフィブラート（ｆｅｎｏｂｉｂｒａｔｅ）は、ポリビニルピロリドンのような親水性ポリマーの溶液で顆粒化され、それは、結果として向上した溶解プロファイルをもたらす。米国特許第８，４３１，１５４号（参照により本明細書に援用される）は、固溶体または固体分散体を調製することによるロフルミラストの顆粒化のためにポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）の水溶液を使用することによって向上した放出および向上した薬物動態プロファイルを有するロフルミラストの組成物を開示している。公開された米国特許出願第１４／１１４，５４１号（参照により本明細書に援用される）は、新規のＰＩ３Ｋ阻害剤が、それらの溶解性、溶解速度、矯味、生物学的利用能および／または安定性を向上させるために溶解性高分子実体、例えばシクロデキストリンおよびその適切な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマー、と組み合わせられることができることを開示している。

【０００６】

国際公開第２０１５／１３２７０８号は、ロフルミラストおよび不活性構成要素を含有する多粒子組成物の使用を開示している。不活性構成要素は、顆粒化によって調製され、次いでロフルミラストと組み合わせられ、結果として向上した溶解を有する組成物をもたらす。組成物は、好ましくは不活性構成要素の一部としてポリビニルアルコールを含む。

【０００７】

有効成分の溶解度を増大させるための１つの技法は、アルコールまたはグリコールを水とブレンドして水よりも極性が低い溶媒ブレンドを作り出すことであった。エタノールまたはイソプロピルアルコールのような薬学的に許容可能なアルコールは、炎症を起こした皮膚をさらに刺激する傾向があるため炎症性皮膚疾患への局所適用に関する望ましい賦形剤ではないので、プロピレングリコールが、共溶媒として乾癬またはアトピー性皮膚炎の処置のための局所用クリームおよびゲルにおいて頻繁に使用される。プロピレングリコール（ＰＧと略される）は、２０％を超える水および揮発性物質ならびに／または５０％未満の炭化水素、蝋剤もしくはポリオール類を含有する傾向がある局所用ゲル、ローションおよびクリーム中のコルチコステロイド類の溶解度を増大させるために使用されてきた（ＵＳＰ＜１１５１＞局所用エマルジョンの定義）。２００５年にＦＤＡに承認された局所用製品において最初に使用されたＰＧと化学的に非常に類似した別の溶媒は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（商標名ＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標））であり、ＤＥＧＥＥと略される。ジエチレングリコールモノエチルエーテルは、医薬組成物を調製す

るためのビヒクルとしておよび可溶化剤として使用される（例えば米国特許出願第１４／２４２，９７３号；第１２／８４６０７９号および第１５／３７６，３４５号（参照により本明細書に援用される）を参照）。ジエチレングリコールモノエチルエーテルは、皮膚透過性増強剤（米国特許出願第１５／２６０，５５４号および第１５／２９７，９９８号、参照により本明細書に援用される）としておよび界面活性剤（米国特許第９，６４９，３０２号、参照により本明細書に援用される）としても使用される。ＰＧは、さらに多くのＦＤＡにより承認された局所用製品においてＤＥＧＥＥよりも数十年長い間使用されてきたが、その２種類の溶媒は、表１に示されるように著しく類似している。しかし、これらの溶媒は、異なる有効成分の溶解度および皮膚透過性に対して異なる作用を有する。

【０００８】

【表１】

表１．局所用製品に使用される２種類の薬学的に許容可能なグリコール類の比較。

特性	DEGEE	PG
分子式	$C_6H_{14}O_3$	$C_3H_8O_2$
モル質量 g/モル	134.18	76.1
20 °C における密度 g/ml	0.989	1.036
融点	-76 °C	-59 °C
沸点	198-210 °C	187-188 °C
オクタノール-水 分配係数 (log P)	-0.43	-0.92

【０００９】

Ｍｉｎｇｈｅｔｔｉら（J. Pharm. Sci. 96(4)814-823, 2007）は、ジクロフェナクの４種類の塩類のニートＰＧおよびニートＤＥＧＥＥ中における溶解度を決定し、この溶解度データが、表２において要約されている。

【００１０】

【表２】

表２．P. Minghetti et. al, J. Pharm. Sci 96, 814-823から得られたジクロフェナクの４種類の塩類に関する溶解度データ。

医薬的有効物質	DEGEE 中での溶解度 (μg/mL)	PG 中での溶解度 (μg/mL)
ジクロフェナクナトリウム	660＋70	567＋31
ジクロフェナクカリウム	709＋52	898＋79
ジクロフェナクジエチルアミン	279＋10	384＋14
ジクロフェナクエポラミン	430＋0	637＋60

【００１１】

両溶媒は、約５０重量パーセントまでおよび約５０重量パーセントを超える局所適用に関して安全であると考えられるが、医薬配合物では、通常は、患者の亜集団において見られる刺激のために、ＤＥＧＥＥまたはＰＧの量を約３０％に制限する。従って、局所用ゲルまたはエマルジョン（クリームまたはローション）を配合する場合、これらのグリコール類はほとんど常に水とブレンドされる。２種類の溶媒をブレンドする場合、あらゆるブレンドの理想的な溶解度は、個別の溶媒の各々における有効成分の溶解度に基づいて計算されることができる。計算された“理想的な”溶解度は、２種類の溶媒の物理的特性が密接にそろっている（ａｌｉｇｎｅｄ）場合の観察される溶解度と最もよく一致するであろう。混合溶媒系における溶解度の熱力学に関するＪ．Ｗ．Ｌｏｒｉｍｅｒの刊行物（Pure & Appl. Chem. 65(2)183-191, 1993）は、水（H_2O）および酸化重水素（D_2O）のブレンド中で溶解させた際のＮａＣｌの理想的な溶解度および測定された溶解度の間の厳密な相関、ならびに水およびエチレングリコールのブレンドにおけるＮａＣｌデータに関する妥当な相関を示した。水およびエチレングリコールのブレンドに関して、計算された“理想的な”溶解度および観察された溶解度の間の最も乏しい相関は、その２種類の溶媒の等モルブレンドで生じ、観察された飽和溶解度は、計算された理想的な溶解度よりも１８倍低かった（J. Solution Chem., 14, 635 (1985)）。Ｌｏｒｉｍｅｒは、古典的熱力学を用いて、溶媒ブレンドのモル分率に対して線形相関を有する溶媒中の溶質（ＡＰＩ）の化学ポテンシャルに基づいて理想的な溶解度（論文中でｌｎ（$m_s^{(12)}/m^o$）として示される）を導いている。

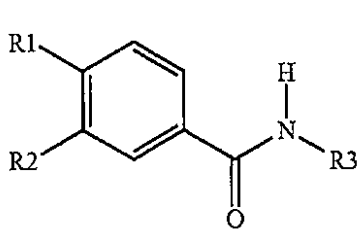
【００１２】

２種類のニート溶媒のそれぞれにおける薬物溶解度を実験的に決定した後、溶媒ブレンドの任意の比率で予想される溶解度を計算する能力は、局所用製品の配合を容易にする。通常、目標濃度は、ＡＰＩの効力に基づいて決定されている。コルチコステロイド類の一部またはカルシポトリエンのような非常に強力な薬物有効成分は、０．０５％～０．５％の局所用製品中の目標濃度を有するであろう。ほとんどの局所用製品は、約２％であろう。皮膚を横切る熱力学的駆動力のうち最大のものは、飽和において生じるため、当業者は、ある範囲の溶媒ブレンド比にわたる溶媒ブレンド中の飽和薬物濃度を知ることを望むであろう。実験的溶解度決定の完全なマトリックスを設定する前に理想的な溶解度の値を計算することによって、実験の回数は、数百から１００未満の観察される飽和薬物溶解度決定まで減らされ得る。

【先行技術文献】

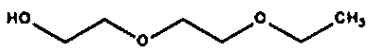
【特許文献】
【００１３】
【文献】米国特許第５，７１２，２９８号
国際公開第９５／０１３３８号
米国特許第９，２０５，０４４号
欧州特許第１５１１５１６Ｂ１号
米国特許出願第１４／０７５，０３５号
国際公開第２０１３／０３０７８９号
米国特許第７，９５１，３９８号
米国特許第６，０７４，６７０号
米国特許第８，４３１，１５４号
米国特許出願第１４／１１４，５４１号
国際公開第２０１５／１３２７０８号
米国特許出願第１４／２４２，９７３号
米国特許出願第１２／８４６０７９号
米国特許出願第１５／３７６，３４５号
米国特許出願第１５／２６０，５５４号
米国特許出願第１５／２９７，９９８号
米国特許第９，６４９，３０２号
【非特許文献】
【００１４】
【文献】ＵＳＰ＜１１５１＞
J. Pharm. Sci. 96(4)814-823, 2007
Pure & Appl. Chem. 65(2)183-191, 1993
J. Solution Chem., 14, 635 (1985)
【発明の概要】
【００１５】
本発明によれば、驚くべきことに、高濃度のロフルミラストがジエチレングリコールモノエチルエーテル（ＤＥＧＥＥ）および水の溶媒ブレンド中で溶解し得ることが、発見された。このロフルミラストの劇的に増大した溶解度は、溶媒ブレンドが皮膚軟化剤クリーム中０．５％までのロフルミラストと共に配合された際に維持された。
【００１６】
本特許または出願ファイルは、カラーで制作された少なくとも１つの図を含む。カラーの図を含む本特許または特許出願公開の写しは、請求して必要な料金を支払えば庁により提供されるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００１７】
【図１】図１は、１０×対物レンズを備えた偏光顕微鏡を用いた配合物１の試料の顕微鏡的光景を示す。
【図２】図２は、１０×対物レンズを備えた偏光顕微鏡を用いた配合物２の試料の顕微鏡的光景を示す。
【図３】図３は、１０×対物レンズを備えた偏光顕微鏡を用いた配合物３の試料の顕微鏡的光景を示す。青色の矢印は、これらの５種類のクリームの顕微鏡写真における溶解していないロフルミラスト粒子の最大のもののうちの５個を示している。
【図４】図４は、１０×対物レンズを備えた偏光顕微鏡を用いた配合物４の試料の顕微鏡的光景を示す。青色の矢印は、これらの５種類のクリームの顕微鏡写真における溶解していないロフルミラスト粒子の最大のもののうちの５個を示している。
【図５】図５は、１０×対物レンズを備えた偏光顕微鏡を用いた配合物５の試料の顕微鏡的光景を示す。青色の矢印は、これらの５種類のクリームの顕微鏡写真における溶解していないロフルミラスト粒子の最大のもののうちの５個を示している。

【発明を実施するための形態】
【００１８】
ロフルミラストは、式（Ｉ）の化合物であり：
【００１９】
【化１】



(I)

【００２０】
式中、Ｒ１は、ジフルオロメトキシであり、Ｒ２は、シクロプロピルメトキシであり、Ｒ３は、３，５－ジクロロピリド－４－イルである。
この化合物は、化学名Ｎ－（３，５－ジクロロピリド－４－イル）－３－シクロプロピルメトキシ－４－ジフルオロメトキシベンズアミド（ＩＮＮ：ロフルミラスト）を有する。ロフルミラストは、当該技術で既知の方法によって調製されることができる（例えば、’２９８号特許および米国特許出願第１４／０７５，０３５号を参照）。
【００２１】
ジエチレングリコールモノエチルエーテルは、式（ＩＩ）の化合物である：
【００２２】
【化２】



(II)

。

【００２３】
本発明は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（ＤＥＧＥＥ、Ｇａｔｔｅｆｏｓｓｅ商品名ＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標））および水のブレンド中で溶解したロフルミラストの医薬組成物に向けられており、それは、場合により１種類以上の薬学的に許容可能なキャリヤーを含む。ＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標）Ｐ、ＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標）ＨＰ、ＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標）ＶおよびＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標）ＣＧを含むあらゆる適切なグレードのＴＲＡＮＳＣＵＴＯＬ（登録商標）が、使用されることができる。ＤＥＧＥＥおよび水のこのブレンドは、賦形剤の添加およびさらなる処理を受けて、さまざまな医薬剤形を形成し、薬物製品の貯蔵寿命にわたって溶解または分子的に分散されたロフルミラストを維持することができる。
【００２４】
本発明は、局所用配合物に特に有用である。ＤＥＧＥＥ－水ブレンドに基づくことができるであろう局所用ロフルミラスト医薬製品配合物は、米国薬局方ＵＳＰ＜１１５１＞において定義されており、エアロゾル、泡状物質、スプレー、エマルジョン（クリーム、ローションまたは軟膏とも呼ばれ得る）、ゲル（２相または単相）、液体、軟膏、ペースト、シャンプー、懸濁液および系を含む。これらは、ヒトを含む哺乳動物への局所適用のための薬学的に有効な成分を含有する典型的な剤形である。
【００２５】
局所適用は、処置から利益を得るであろう患者の皮膚、毛髪または爪に医薬品を投与することを指す。局所的とは、限局的な送達のための患者の上皮への適用も意味し得る。これは、ロフルミラストの眼、耳（ｏｔｔｉｃ）、口腔粘膜、膣粘膜、直腸粘膜または尿道

への適用を含むであろう。局所的の最も広い定義は、療法的全身レベルの有効成分を得るための投与経路として患者の上皮を使用することを含むであろう。局所的のこの定義は、しばしば療法的有効成分の経皮送達と呼ばれる。

【００２６】

ＤＥＧＥＥは、しばしば局所用配合物において１０～３０％（ｗ／ｗ）、好ましくは１５～２０％（ｗ／ｗ）として配合される。同様に、水は、局所用製品において約２０～９０％（ｗ／ｗ）として配合される。ＤＥＧＥＥおよび水のブレンドに関して、比は、１：１０～２０：１の範囲であり得る。好ましくは、ＤＥＧＥＥ：水の比は、ロフルミラストを含有する配合物において１：４～９：１である。

【００２７】

一般に、ＤＥＧＥＥ－水ブレンドは、２．０％までのロフルミラスト（最終製品中）または好ましくは０．５％までのロフルミラスト（最終製品中）を溶解させるために使用されることができる。最終製品は、好ましくは以下の形態の１つである：

水中油型エマルジョン：局所用製品は、離散疎水相および連続水相を含み、連続水相が、ＤＥＧＥＥ－水ブレンドおよび場合により１種類以上の極性親水性賦形剤に加えて溶媒、共溶媒、塩類、界面活性剤、乳化剤および他の構成要素を含む、エマルジョンであることができる。これらのエマルジョンは、エマルジョンを安定化するのを助ける水溶性または水膨潤性ポリマーを含むことができる。

【００２８】

油中水型エマルジョン：組成物は、連続疎水相および水相を含み、水相が、ＤＥＧＥＥ－水ブレンドおよび場合により１種類以上の極性親水性キャリヤー（単数または複数）に加えて塩類または他の成分を含む、エマルジョン中にロフルミラストが組み込まれている配合物であることができる。これらのエマルジョンは、油溶性または油膨潤性ポリマーならびにエマルジョンを安定化するのを助ける１種類以上の乳化剤（単数または複数）を含み得る。

【００２９】

水中油型エマルジョンおよび油中水型エマルジョンの両方に関して、添加の順序が重要であり得る。ロフルミラストは、ＤＥＧＥＥ－水ブレンドを含有する連続水相に予め溶解させられて添加されることができる。同様に、ロフルミラストは、エマルジョンの疎水性離散相に予め溶解させられることができ、次いでそれは、ＤＥＧＥＥ－水ブレンドおよび有効成分を含有しない任意の親水性賦形剤と混合される。ロフルミラストは、エマルジョンの油相および水相の両方に予め溶解させられることができ、またはエマルジョンが形成された後にＤＥＧＥＥもしくはＤＥＧＥＥ－水ブレンドに予め溶解させられて添加されることができる。一部のエマルジョンは、エマルジョンの冷却の間に特定の温度範囲にわたって相反転を経る。従って、ロフルミラストは、相反転温度より上で油中水型エマルジョンに添加されることができ、最終薬物製品は、制御された室温において水中油型エマルジョンであるか、またはその逆である。

【００３０】

増粘水性ゲル：これらの系は、溶解したロフルミラストおよび場合により１種類以上の極性親水性キャリヤー（単数または複数）、例えばヘキシレングリコール、を伴なうＤＥＧＥＥ－水ブレンドを含み、それは、例えば以下に記載されるような、適切な天然増粘剤、改質天然増粘剤または合成増粘剤、によって増粘されている。あるいは、増粘水性ゲルは、適切なポリエトキシレートアルキル（ａｌｋｙ）鎖界面活性剤または他の非イオン系、陽イオン系、または陰イオン系を使用して増粘されることができる。

【００３１】

増粘ハイドロアルコールゲル：これらの系は、溶解したロフルミラストおよび場合により１種類以上の極性親水性キャリヤー（単数または複数）、例えばヘキシレングリコール、を極性相として伴なうＤＥＧＥＥ－水－アルコールブレンドを含み、それは、例えば以下に記載されるような、適切な天然ポリマー、改質天然ポリマーまたは合成ポリマー、によって増粘されている。あるいは、増粘ハイドロアルコールゲルは、適切なポリエトキシ

レートアルキル鎖界面活性剤または他の非イオン系、陽イオン系または陰イオン系を使用して増粘されることができる。アルコールは、エタノール、イソプロピルアルコールまたは他の薬学的に許容可能なアルコールであり得る。

【００３２】

親水性または疎水性軟膏：組成物は、疎水性基剤（例えばワセリン、増粘またはゲル化水不溶性油等）と共に配合され、場合により少量のＤＥＧＥＥ－水ブレンドを、溶解したロフルミラストと共に有する。親水性軟膏は、一般に１種類以上の界面活性剤または湿潤剤を含有する。

【００３３】

溶媒

本発明の組成物は、製品中の有効成分溶解度の所望のレベルを得るために、１種類以上の溶媒または共溶媒を含み得る。溶媒は、局所用製品に含有される他の賦形剤の皮膚浸透または活性も改変し得る。溶媒は、アセトン、エタノール、ベンジルアルコール、ブチルアルコール、セバシン酸ジエチル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、イソプロピルアルコール、イソステアリン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、Ｎ－メチルピロリジノン、プロピレングリコールおよびＳＤアルコールを含むが、それらに限定されない。

【００３４】

保湿剤

本発明の組成物は、水和のレベルを増大させるために保湿剤を含むことができる。エマルジョンに関して、保湿剤は、しばしば不連続または連続疎水性相の構成要素である。保湿剤は、湿潤剤を含む親水性材料であることができ、またはそれは、皮膚軟化剤を含む疎水性材料であることができる。適切な保湿剤は、１，２，６－ヘキサントリオール、２－エチル－１，６－ヘキサンジオール、ブチレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール２００～８０００、ステアリン酸ブチル、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステル蝋剤、パルミチン酸セチル、ココアバター、ココナッツ油、シクロメチコン、ジメチコン、ドコサノール、エチルヘキシルヒドロキシステアレート、脂肪酸、イソステアリン酸グリセリル、ラウリン酸グリセリル、モノステアリン酸グリセリル、オレイン酸グリセリル、パルミチン酸グリセリル、ジステアリン酸グリコール、ステアリン酸グリコール、イソステアリン酸、イソステアリルアルコール、ラノリン、鉱油、リモネン、中鎖トリグリセリド類、メントール、ミリスチルアルコール、オクチルドデカノール、オレイン酸、オレイルアルコール、オレイン酸オレイル、オリーブ油、パラフィン、落花生油、ワセリン、プラスチベース－５０Ｗおよびステアリルアルコールを含むが、それらに限定されない。

【００３５】

界面活性剤および乳化剤

本発明に従う組成物は、組成物を乳化させ、有効成分または賦形剤の表面を濡らすのを助けるために、場合により１種類以上の界面活性剤を含むことができる。本明細書で用いられる際、用語“界面活性剤”は、水の表面張力ならびに／または水および不混和性液体の間の界面張力を低減することができる両親媒性物質（共有結合した極性領域および非極性領域の両方を有する分子）を意味する。界面活性剤は、アルキルアリールナトリウムスルホネート、Ａｍｅｒｃｈｏｌ－ＣＡＢ、ラウリル硫酸アンモニウム、アプリコットカーネルオイルＰＥＧ－６エステル、Ａｒｌａｃｅｌ、塩化ベンザルコニウム、Ｃｅｔｅａｒｅｔｈ－６、Ｃｅｔｅａｒｅｔｈ－１２、Ｃｅｔｅａｒｅｔｈ－１５、Ｃｅｔｅａｒｅｔｈ－３０、セテアリルアルコール／セテアレス－２０、セテアリルエチルヘキサノエート、セテス－１０、セテス－１０ホスフェート、セテス－２、セテス－２０、セテス－２３、セテス－２４、コカミドエーテルサルフェート、コカミンオキシド、ココベタイン、ココジエタノールアミド、ココモノエタノールアミド、ココカプリレート／カプレート、リン酸ジセチル、ココアンホジ酢酸二ナトリウム、スルホコハク酸ラウレス二ナトリウム、ラウリルスルホ酢酸二ナトリウム、ラウリルスルホコハク酸二ナトリウム、オレアミドモノ

エタノールアミンスルホコハク酸二ナトリウム、ドクサートナトリウム、ラウレス－２、ラウレス－２３、ラウレス－４、ラウリン酸ジエタノールアミド、レシチン、メトキシＰＥＧ－１６（ｍｅｈｏｘｙ　ＰＥＧ－１６）、メチルグルセス－１０、メチルグルセス－２０、メチルグルコースセスキステアレート、オレス－２、オレス－２０、ＰＥＧ　６－３２ステアレート、ＰＥＧ－１００ステアレート、ＰＥＧ－１２グリセリルラウレート、ＰＥＧ－１２０メチルグルコースジオレエート、ＰＥＧ－１５コカミン、ＰＥＧ－１５０ジステアレート、ＰＥＧ－２ステアレート、ＰＥＧ－２０メチルグルコースセスキステアレート、ＰＥＧ－２２メチルエーテル、ＰＥＧ－２５プロピレングリコールステアレート、ＰＥＧ－４ジラウレート、ＰＥＧ－４ラウレート、ＰＥＧ－４５／ドデシルグリコールコポリマー、ＰＥＧ－５オレエート、ＰＥＧ－５０ステアレート、ＰＥＧ－５４硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－６イソステアレート、ＰＥＧ－６０硬化ヒマシ油、ＰＥＧ－７メチルエーテル、ＰＥＧ－７５ラノリン、ＰＥＧ－８ラウレート、ＰＥＧ－８ステアレート、Ｐｅｇｏｘｏｌ　７ステアレート、ペンタエリスリトールココエート、ポロキサマー１２４、ポロキサマー１８１、ポロキサマー１８２、ポロキサマー１８８、ポロキサマー２３７、ポロキサマー４０７、ポリグリセリル－３オレエート、ポリオキシエチレンアルコール類、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル類、ポリオキシル２０セトステアリルエーテル、ポリオキシル４０硬化ヒマシ油、ポリオキシル４０ステアレート、ポリオキシル６およびポリオキシル３２、ポリオキシルグリセリルステアレート、ポリオキシルステアレート、ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、ポリソルベート６５、ポリソルベート８０、ＰＰＧ－２６オレエート、ＰＲＯＭＵＬＧＥＮ（商標）１２、プロピレングリコールジアセテート、プロピレングリコールジカプリレート、プロピレングリコールモノステアレート、キシレンスルホン酸ナトリウム、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ステアレス－２、ステアレス－２０、ステアレス－２１、ステアレス－４０、獣脂グリセリドならびに乳化蝋剤を含むが、それらに限定されない。

【００３６】

ポリマーおよび増粘剤

特定の適用に関しては、可溶性、膨潤性、または不溶性の有機ポリマー性増粘剤、例えばアクリレートコポリマー、カルボマー１３８２、カルボマーコポリマータイプＢ、カルボマーホモポリマータイプＡ、カルボマーホモポリマータイプＢ、カルボマーホモポリマータイプＣ、カルボオキシビニルコポリマー、カルボキシメチルセルロース、カルボキシポリメチレン、カラギーナン、グアーガム、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、微結晶性蝋剤およびメチルセルロースを含むがそれらに限定されない天然および合成ポリマーまたは無機性増粘剤を用いて増粘された局所用製品を配合することが望ましい可能性がある。

【００３７】

追加の構成要素

本発明に従う組成物は、化粧品および医薬的局所用製品に従来見られる追加の構成要素と共に配合されることができる。追加の構成要素は、消泡剤、保存剤、抗酸化剤、封鎖剤、安定剤、緩衝剤、ｐＨ調整溶液、皮膚浸透増強剤、フィルム形成剤、色素、顔料、芳香剤および製品の安定性または美観を向上させるための他の賦形剤を含むが、それらに限定されない。好ましい態様において、組成物の貯蔵寿命にわたる粒径分布の変化を抑制するために、ヘキシレングリコールが添加される。ヘキシレングリコールは、重量／重量基準で０．１％～２０％、好ましくは重量／重量基準で０．２５％～８％、最も好ましくは重量／重量基準で０．５％～２％添加されることができる。

【００３８】

本発明に従う組成物は、処置されるべき病気に応じて追加の有効薬剤と共に配合されることができる。追加の有効薬剤は、アントラリン（ジトラノール）、アザチオプリン、タクロリムス、コールタール、メトトレキサート、メトキサレン、サリチル酸、乳酸アンモニウム、尿素、ヒドロキシ尿素、５－フルオロウラシル、プロピルチオウラシル、６－チ

オグアニン、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、フマル酸エステル類、コルチコステロイド類（例えばアクロメタゾン、アムシノニド、ベタメタゾン、クロベタゾール、クロコルトロン、モメタゾン、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオシノニド、フルランドレノリド、ジフロラゾン、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ハルシノニド、ハロベタゾール、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニカルベート、プレドニゾン）、コルチコトロピン、ビタミンＤ類似体（例えばカルシポトリエン、カルシトリオール）、アシトレチン、タザロテン、シクロスポリン、レゾルシノール、コルヒチン、アダリムマブ、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、気管支拡張薬（例えばベータ作動薬、抗コリン薬、テオフィリン）、および抗生物質（例えばエリスロマイシン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール）を含むが、それらに限定されない。

【００３９】

投与および投与量

本発明に従う組成物は、経口、直腸、非経口（例えば皮内、皮下、筋肉内、静脈内、髄内、動脈内、髄腔内、硬膜外）、眼、吸入、噴霧、皮膚（局所）、経皮および粘膜（例えば舌下、頬側、鼻腔）を含むがそれらに限定されないあらゆる適切な投与経路によって投与されることができる。好ましい態様において、組成物は、局所的に投与される。

【００４０】

適切な医薬剤形は、エマルジョン、懸濁液、スプレー、油、軟膏、脂肪軟膏、クリーム、ペースト、ゲル、泡状物質、経皮パッチおよび溶液（例えば注射用、経口）を含むが、それらに限定されない。

【００４１】

本組成物は、好ましくは投与単位あたり０．００５～２％ｗ／ｗ、より好ましくは０．０５～１％ｗ／ｗ、最も好ましくは０．１～０．５％ｗ／ｗの量のロフルミラスト、ロフルミラストの塩類、ロフルミラストのＮ－酸化物またはそれらの塩類を含有する。

【００４２】

組成物は、好ましくは５％～５０％ｗ／ｗ、より好ましくは２０％～３０％ｗ／ｗ、最も好ましくは２２．５％～２７．５％ｗ／ｗのいずれかの量のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含有する。

【００４３】

組成物は、１日あたり１回以上投与されることができ、好ましくは、組成物は、１日あたり１～２回投与される。

組成物は、ロフルミラストを使用することによって処置可能または予防可能であるとみなされる全ての疾患（急性および慢性気道障害；増殖性、炎症性およびアレルギー性皮膚疾患；ＴＮＦおよびロイコトリエン類の過剰放出に基づく障害；ＰＤＥ阻害剤によって処置されることができる心臓の障害；胃腸系または中枢神経系における炎症；眼の障害；関節炎性障害；ならびにＰＤＥ阻害剤の組織弛緩作用によって処置されることができる障害を含むがそれらに限定されない）の処置および予防のために獣医学およびヒト医学において使用されることができる。好ましくは、組成物は、乾癬（尋常性）、湿疹、ざ瘡、単純苔癬、日焼け、そう痒症、円形脱毛症、肥厚性瘢痕、円板状ルプスエリテマトーデスおよび膿皮症（ｐｙｏｄｅｒｍｉａｓ）のような増殖性、炎症性およびアレルギー性皮膚疾患を処置するために使用される。

【００４４】

以下の実施例は、当業者が本発明の方法および組成物を作製および使用することを可能にするために提供される。これらの実施例は、本発明者らが彼らの発明とみなすものの範囲を限定することを意図するものではない。追加の利点および修正は、当業者には容易に明らかであろう。

【実施例】

【００４５】

実施例１

ロフルミラスト（Ｉｎｔｅｒｑｕｉｍ　Ｓ．Ａ．からのバッチＡ１４３６７Ｐ）０．０

０６１グラムを、液体シンチレーションバイアル中に秤量した。ＰＧ（プロピレングリコール、Ｓｐｅｃｔｒｕｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ロットＩＥＣ０００４）を、混合しながらロフルミラストを含有するバイアルに滴加した。ＰＧを添加するたびに混合した後、きつく蓋をしたバイアルを２５℃に設定した水浴に戻した。２５℃でＰＧ中０．３ｗ／ｗ％のロフルミラストの観察された飽和溶解度に等しい０．００６１グラムのロフルミラストを完全に溶解するためには、１．９３３２グラムのＰＧが必要であった。国際公開第９５／０１３３８号における（２１℃で）０．５３ｍｇ／ｌの引用値を、０．０００５３ｗ／ｗ％に等しい水中でのロフルミラストの飽和溶解度に関する観測値として使用した。Ｌｏｒｉｍｅｒの方程式、０．３％ロフルミラストのＰＧ中の観察された飽和溶解度および０．０００５３％の水中の観察された飽和溶解度を用いて、等モルのＰＧ：水中のロフルミラストの計算された理想的な溶解度は、０．００４０ｗ／ｗ％である。

【００４６】

２．３２００グラムのＰＧ（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ Ｃｈｅｍｉｃａｌ ロットＩＥＣ０００４）および蒸留水の等モルブレンドを調製し、０．００１２グラムのロフルミラスト（Ｉｎｔｅｒｑｕｉｍ Ｓ．Ａ．からのＢａｔｃｈ Ａ１４３６７Ｐ）を含有するシンチレーションバイアルに添加した。２５℃に平衡化した後、ロフルミラストは完全に溶解して０．０５２％溶液を形成した。等モルブレンドは、重量／重量パーセント基準で８０．７％のＰＧおよび１９．３％の水である。２．２６９６ｇの等モルのＰＧ：水の添加は、２５℃で０．００１７ｇのロフルミラスト（０．０７５％ロフルミラスト）を完全には溶解しなかった。２５℃でのロフルミラストの等モルのＰＧ：水中における実験的に決定された観察された飽和溶解度は、０．０６ｗ／ｗ％であった。

【００４７】

２５℃で、等モルのＰＧ：水中でのロフルミラストの観察された飽和溶解度は、等モルのＰＧ：水ブレンド（８０．７：１９．３ ＰＧ：水ｗ／ｗ）中でのロフルミラストの計算された理想的な溶解度よりも１５倍大きかった。

【００４８】

実施例２

ロフルミラスト（Ｉｎｔｅｒｑｕｉｍ Ｓ．Ａ．からのバッチＡ１４３６７Ｐ）０．０２０５グラムを、液体シンチレーションバイアル中に秤量した。ＤＥＧＥＥ（Ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ Ｐ、ロット１４６０６３、Ｇａｔｔｅｆｏｓｓｅ）を、混合しながらロフルミラストを含有するバイアルに滴加した。ＤＥＧＥＥを添加するたびに混合した後、きつく蓋をしたバイアルを２５℃に設定した水浴に戻した。２５℃でＤＥＧＥＥ中７．１ｗ／ｗ％のロフルミラストの観察された飽和溶解度に等しい０．０２０５グラムのロフルミラストを完全に溶解するためには、０．２６９９グラムのＤＥＧＥＥが必要であった。国際公開第９５／０１３３８号における（２１℃で）０．５３ｍｇ／ｌの引用値を、０．００００５３ｗ／ｗ％に等しい水中でのロフルミラストの飽和溶解度に関する観測値として使用した。Ｌｏｒｉｍｅｒの方程式、７．１％ロフルミラストのＤＥＧＥＥ中の観察された飽和溶解度および０．０００５３％の水中の観察された飽和溶解度を用いて、等モルのＤＥＧＥＥ：水中のロフルミラストの計算された理想的な溶解度は、０．０１９ｗ／ｗ％である。

【００４９】

ロフルミラスト（Ｉｎｔｅｒｑｕｉｍ Ｓ．Ａ．からのバッチＡ１４３６７Ｐ）０．０１１１グラムを、液体シンチレーションバイアル中に秤量した。ＤＥＧＥＥ（Ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ Ｐ、ロット１４６０６３、Ｇａｔｔｅｆｏｓｓｅ）および蒸留水の等モルブレンドを調製し、混合しながらロフルミラストを含有するバイアルに滴加した。等モルブレンドは、重量／重量パーセント基準で８８．３％のＤＥＧＥＥおよび１１．７％の水である。等モルのＤＥＧＥＥ：水を添加するたびに混合した後、きつく蓋をしたバイアルを２５℃に設定した水浴に戻した。しかし、０．０１１１グラムのロフルミラストは、０．２３３７グラムの等モルのＤＥＧＥＥ：水の添加（４．５３％ロフルミラスト）後に溶解しなかったが、０．２４７７グラムの等モルのＤＥＧＥＥ：水の添加（４．２９％ロフル

ミラスト）後に溶解した。２５℃でのロフルミラストの等モルのＤＥＧＥＥ：水中における実験的に決定された飽和溶解度は、４．４ｗ／ｗ％であることが観察された。

【００５０】

２５℃において、ロフルミラストの等モルのＤＥＧＥＥ：水中における観察された飽和溶解度は、ロフルミラストの等モルのＤＥＧＥＥ：水ブレンド（８８．３：１１．７　ＤＥＧＥＥ：水ｗ／ｗ）中における計算された理想的な溶解度より２３２倍大きかった。

【００５１】

実施例３

０．５％ロフルミラストクリームを、以下の配合に従って調製した。きつく閉めたガラス容器中で少なくとも１ヶ月間貯蔵した後、クリームの薄い塗抹標本をガラス顕微鏡スライド上に装填し、カバーガラスを試料上に置いた。１０×対物レンズを備えた偏光顕微鏡を用いた試料の顕微鏡光景を得た（図１～５）。顕微鏡的光景（顕微鏡写真）を調べて、溶解していないロフルミラストがクリーム中に存在するかどうかを決定した。青い矢印は、これらの５種類のクリームの顕微鏡写真における溶解していないロフルミラスト粒子の最大のもののうちの５個を示している。Ｔｒａｎｓｃｕｔｏｌ(２５％）を含有する２種類のクリームのみが、溶解していない有効物質を含有していなかった。

本明細書は以下の発明の態様を包含する。

［１］ロフルミラストおよび水混和性の薬学的に許容可能な溶媒のブレンドを含む医薬組成物であって、前記のブレンドが、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび水を含み、前記のジエチレングリコールモノエチルエーテルが、１０～３０％（ｗ／ｗ）の量であり、前記の水が、２０～９０％（ｗ／ｗ）の量である医薬組成物。

［２］［１］に記載の医薬組成物であって、前記のジエチレングリコールモノエチルエーテルが、１５～２０％ｗ／ｗの量である医薬組成物。

［３］［１］に記載の医薬組成物であって、前記のロフルミラストが、０．００５～２％ｗ／ｗの量である医薬組成物。

［４］［１］に記載の医薬組成物であって、ジエチレングリコールモノエチルエーテル対水の比が、１：１０～２０：１である医薬組成物。

［５］［４］に記載の医薬組成物であって、前記のジエチレングリコールモノエチルエーテル対水の比が、１：４～９：１である医薬組成物。

［６］［１］に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、水中油型エマルジョン、増粘水性ゲル、増粘ハイドロアルコールゲル、親水性ゲルおよび親水性または疎水性軟膏からなる群から選択される医薬組成物。

［７］［１］に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、さらに溶媒、保湿剤、界面活性剤または乳化剤、ポリマーまたは増粘剤、消泡剤、保存剤、抗酸化剤、封鎖剤、安定剤、緩衝剤、ｐＨ調整溶液、皮膚浸透増強剤、フィルム形成剤、色素、顔料および芳香剤からなる群から選択される少なくとも１つの追加の成分を含む医薬組成物。

［８］［１］に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、さらにアントラリン、アザチオプリン、タクロリムス、コールタール、メトトレキサート、メトキサレン、サリチル酸、乳酸アンモニウム、尿素、ヒドロキシ尿素、５－フルオロウラシル、プロピルチオウラシル、６－チオグアニン、スルファサラジン、ミコフェノール酸モフェチル、フマル酸エステル類、コルチコステロイド類、コルチコトロピン、ビタミンＤ類似体、アシトレチン、タザロテン、シクロスポリン、レゾルシノール、コルヒチン、アダリムマブ、ウステキヌマブ、インフリキシマブ、気管支拡張薬および抗生物質からなる群から選択される追加の有効薬剤を含む医薬組成物。

［９］［１］に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、局所、非経口または肺投与に適したキャリヤーを含む医薬組成物。

［１０］［９］に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、局所投与に適したキャリヤーを含む医薬組成物。

［１１］［１］に記載の医薬組成物であって、前記の医薬組成物が、さらに０．１～２０％ｗ／ｗの量のヘキシレングリコールを含む医薬組成物。

［１２］ロフルミラスト配合物の低い水溶性を克服するための方法であって、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび水をロフルミラストを含む組成物中で組み合わせることを含み、前記のジエチレングリコールモノエチルエーテルが、１０～３０％（ｗ／ｗ）の量であり、前記の水が、２０～９０％（ｗ／ｗ）の量であり、前記のロフルミラストが、飽和濃度である方法。
［１３］［１２］に記載の方法であって、ジエチレングリコールモノエチルエーテル対水の比が、１：１０～２０：１である方法。
［１４］［１３］に記載の方法であって、前記のジエチレングリコールモノエチルエーテル対水の比が、１：４～９：１である方法。
［１５］［１２］に記載の方法であって、前記のジエチレングリコールモノエチルエーテルが、１５～２０％（ｗ／ｗ）の量である方法。
［１６］［１２］に記載の方法であって、前記のロフルミラスト組成物が、０．００５～２％のロフルミラストを含む方法。
［１７］患者においてホスホジエステラーゼ４を阻害する方法であって、ロフルミラストおよびジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む組成物を前記の患者に投与することを含む方法。
［１８］［１７］に記載の方法であって、前記の患者が、炎症性の病気を患っている方法。
［１９］［１８］に記載の方法であって、前記の患者が、アトピー性皮膚炎を患っている方法。

【００５２】
【表３】
配合物１

ロフルミラスト	0.5% w/w
白色ワセリン	10.0% w/w
パルミチン酸イソプロピル	5.0% w/w
Crodafos（商標） CES*	10.0% w/w
ヘキシレングリコール	8.0% w/w
N-メチルピロリドン	12.0% w/w
ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol P)	25.0% w/w
メチルパラベン	0.2% w/w
プロピルパラベン	0.05% w/w
精製水	100 まで適量 (29.25%)

*(Croda のセテアリルアルコール（ceteary alcohol）、リン酸ジセチルおよびセテス－１０リン酸塩の乳化剤ブレンドに関する商品名)

【００５３】

【表４】

配合物2

ロフルミラスト	0.5% w/w
白色ワセリン	10.0% w/w
パルミチン酸イソプロピル	5.0% w/w
Crodafos（商標）CES	10.0% w/w
ヘキシレングリコール	2.0% w/w
ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol P)	25.0% w/w
メチルパラベン	0.2% w/w
プロピルパラベン	0.05% w/w
精製水	100 まで適量 (47.25%)

【００５４】

【表５】

配合物3

ロフルミラスト	0.5% w/w
モノステアリン酸グリセロール	8.0% w/w
Emulgade（登録商標）A6**	4.0% w/w
PEG 400	62.5% w/w
精製水	100 まで適量 (25.0%)

**(ＢＡＳＦのセテアレス－６およびステアリルアルコールの乳化剤ブレンドに関する商品名)

【００５５】

【表６】

配合物４

ロフルミラスト	0.5% w/w
アジピン酸ジイソプロピル	15.0% w/w
POE-7 ココイルグリセリド	13.5% w/w
セチルアルコール	5.0% w/w
パラフィン	1.0% w/w
ラノリン	2.0% w/w
メチルパラベン	0.2% w/w
PEG 400	3.0% w/w
キサンタンガム	0.3% w/w
EDTA 二ナトリウム	0.1% w/w
Solan（商標）-75 PA***	3.0% w/w
精製水	100 まで適量 (56.4%)

***(Ｃｒｏｄａの乳化剤ＰＥＧ－７５ラノリンに関する商品名)

【００５６】

【表７】

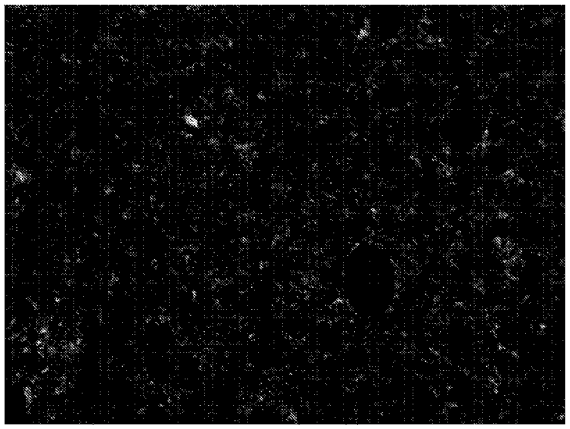
配合物５

ロフルミラスト	0.5% w/w
セバシン酸ジエチル	10.0% w/w
軽油	0.7% w/w
ソルビタンモノオレエート	0.1% w/w
プロピレングリコール	7.5% w/w
メチルパラベン	0.17% w/w
プロピルパラベン	0.03% w/w
エデト酸二ナトリウム	0.05% w/w
Pemulen TR-1	0.4% w/w
Carbopol 981	0.6% w/w
1 N 水酸化ナトリウム	3.0% w/w
精製水	100 まで適量 (76.95%)

【図面】

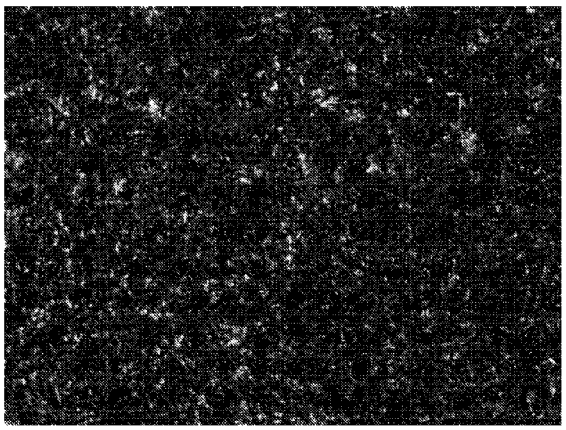
【図１】

Figure 1



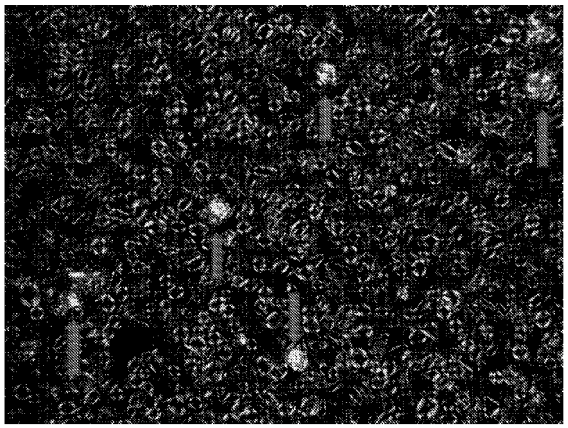
【図２】

Figure 2



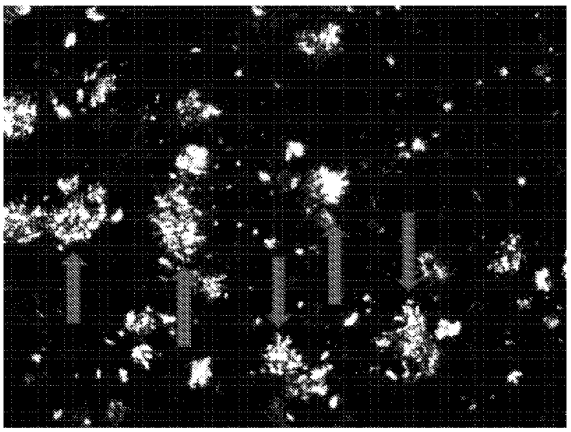
【図３】

Figure 3



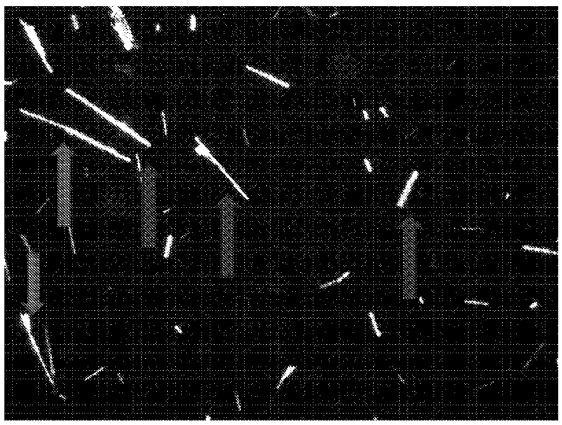
【図４】

Figure 4



【図５】

Figure 5



フロントページの続き

(51)国際特許分類　　ＦＩ
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)　　Ａ６１Ｐ　17/00

(74)代理人　100220098
弁理士　宮脇 薫
(72)発明者　オズボーン，デビッド・ダブリュー
アメリカ合衆国コロラド州８０５２５，フォート・コリンズ，クリークサイド・コート ４２１５
審査官　新熊 忠信

(56)参考文献
特開２０１２－２２９２４５（ＪＰ，Ａ）
特表２００８－５１３４１６（ＪＰ，Ａ）
特表２０１６－５１５６０９（ＪＰ，Ａ）
特表２０１４－５０９６５５（ＪＰ，Ａ）
米国特許出願公開第２００９／０１０４１３２（ＵＳ，Ａ１）
国際公開第２００６／０４１１２１（ＷＯ，Ａ１）
Snape SD，A phase I randomized trial to assess the effect on skin infiltrate thickness and tolerability of topical phosphodiesterase inhibitors in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test，Br J Dermatol，2016年，175巻3号，479-486
Pajaree Sakdiset，Potential of Stratum Corneum Lipid Liposomes for Screening of Chemical Skin Penetration Enhancers，Chemical and Pharmaceutical Bulletin，2017年08月01日，65巻8号，776-783
Osborne DW，Diethylene glycol monoethyl ether: an emerging solvent in topical dermatology products，J Cosmet Dermatol，2011年，10巻4号，324-329

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ　３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｋ　４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ　９／００－ ９／７２
Ａ６１Ｐ　４３／００
Ａ６１Ｐ　３７／００
Ａ６１Ｐ　１７／００
ＪＳＴＰｌｕｓ／ＪＭＥＤＰｌｕｓ／ＪＳＴ７５８０（ＪＤｒｅａｍＩＩＩ）
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＥＭＢＡＳＥ／ＢＩＯＳＩＳ（ＳＴＮ）