

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7492918号
(P7492918)

(45)発行日 令和6年5月30日(2024.5.30)

(24)登録日 令和6年5月22日(2024.5.22)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	9/10 (2006.01)	A 6 1 K	9/10
請求項の数 29 (全24頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-567541(P2020-567541)	(73)特許権者	518194257
(86)(22)出願日	令和1年5月30日(2019.5.30)		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
(65)公表番号	特表2021-527037(P2021-527037 A)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9 1 3 6 1, ウェストレイク・ビレッジ, タウンズゲート・ロード 3 0 2 7, スイート・ナンバー 3 0 0
(43)公表日	令和3年10月11日(2021.10.11)	(74)代理人	100118902
(86)国際出願番号	PCT/US2019/034640		弁理士 山本 修
(87)国際公開番号	WO2019/236374	(74)代理人	100106208
(87)国際公開日	令和1年12月12日(2019.12.12)		弁理士 宮前 徹
審査請求日	令和4年5月18日(2022.5.18)	(74)代理人	100196508
(31)優先権主張番号	62/680,203		弁理士 松尾 淳一
(32)優先日	平成30年6月4日(2018.6.4)	(74)代理人	100122644
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 寺地 拓己
(31)優先権主張番号	62/742,644		
(32)優先日	平成30年10月8日(2018.10.8)		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ロフルミラスト皮膚浸透ラグタイムを改善する方法及び配合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

患者におけるロフルミラスト皮膚浸透ラグタイムを減少させる方法で使用するためのロフルミラスト及び乳化剤ブレンドを含む組成物であって、前記方法は、前記組成物を前記患者に局所投与することを含み、前記乳化剤ブレンドは、セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー10ホスフェートを含み、前記組成物は4.0～6.5の間のpHを有する上記組成物。

【請求項2】

前記組成物が、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを更に含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記組成物が0.005～2%w/wのロフルミラストを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】

前記ロフルミラスト皮膚浸透ラグタイムが60分未満である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記ロフルミラスト皮膚浸透ラグタイムが45分未満である、請求項4に記載の組成物。

【請求項6】

前記患者が炎症症状に罹患している、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

前記患者がアトピー性皮膚炎に罹患している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

患者におけるロフルミラスト皮膚浸透ラグタイムを減少させる方法に使用するための、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であって、前記方法が、前記組成物をそのような治療が必要な患者に局所投与することを含み、前記組成物が 4.0～6.5 の間の pH を有する、上記組成物。

【請求項 9】

前記組成物が 60 分未満の皮膚浸透ラグタイムを有する、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

ロフルミラスト及び乳化剤ブレンドを含む医薬組成物であって、前記乳化剤ブレンドは、セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー 10 ホスフェートを含み、前記組成物は 4.0～6.5 の間の pH を有する上記医薬組成物。

10

【請求項 11】

前記ロフルミラストが 0.005～2 %w/w の量である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記ロフルミラストが 0.05～1 %w/w の量である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記ロフルミラストが 0.1～0.5 %w/w の量である、請求項 12 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 14】

前記ロフルミラストが 0.3 %w/w の量である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

ジエチレングリコールモノエチルエーテルを更に含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記医薬組成物が、水中油型エマルジョン、増粘水性ゲル、増粘ヒドロアルコールゲル、親水性ゲル、及び親水性又は疎水性軟膏からなる群から選択される、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記医薬組成物が、溶媒、保湿剤、界面活性剤又は乳化剤、ポリマー又は増粘剤、安定剤、緩衝剤、pH 調整液、及び皮膚浸透増強剤からなる群から選択される少なくとも 1 種類の更なる成分を更に含む、請求項 10 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 18】

ロフルミラスト、(a) セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー 10 ホスフェートを含む乳化剤ブレンド、(b) ジエチレングリコールモノエチルエーテル、並びに (c) イソプロピルパルミテートを含む医薬組成物であって、前記医薬組成物は 4.0～6.5 の間の pH を有する上記医薬組成物。

【請求項 19】

前記患者が乾癬に罹患している、請求項 6 に記載の組成物。

40

【請求項 20】

前記組成物は 5.0～6.5 の間の pH を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 21】

乳化剤ブレンドが 10 %w/w の量である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、ヘキシレングリコールを 0.1～20 %w/w の量で更に含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 23】

ヘキシレングリコールが 0.25～8 %w/w の量である、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

50

ヘキシレングリコールが 0.5 ~ 2 % w / w の量である、請求項 2.3 に記載の組成物。

【請求項 2.5】

ジエチレングリコールモノエチルエーテルが 10 ~ 30 % w / w の量である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 2.6】

ジエチレングリコールモノエチルエーテルが 25 % w / w の量である、請求項 2.5 に記載の組成物。

【請求項 2.7】

前記組成物がフォームまたはクリームである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 2.8】

前記組成物がフォームである、請求項 2.7 に記載の組成物。

【請求項 2.9】

前記組成物がクリームである、請求項 2.7 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

薬物動態学は、患者の体内での薬物の経時的な動きを研究することである。薬物の薬物動態を求めるために用いられる 4 つのフェーズ、即ち吸収、分布、代謝、及び排泄がある。局所適用後の吸収は、適用部位から 1 以上の細胞膜バリアを通過する循環器中への薬物移動のプロセスである。局所投与された薬物の吸収は、皮膚科治療及び全身薬物療法の局所投与のために重要である。局所投与後、薬物はまず皮膚中に吸収されなければならない。薬物代謝が皮膚内で起こる場合、又は代謝される前に薬物が全身循環に到達する場合がある。局所投与された薬物が全身循環に到達した後は、その行方は全身投与された薬物のものと同様である。局所投与後に標的部位に到達する薬物の濃度は、薬物自体及びその配合物の両方の特徴、並びに患者の皮膚の特徴に大きく依存する。

【背景技術】

【0002】

ブタ又はヒトの健康な皮膚は、局所適用された半固体から非常に予測可能な形で医薬活性物質を吸収する。化合物への皮膚の曝露の開始後は、皮膚中への累積流入量は図 1 (a) に示される時間経過にしたがうのに対して、血管系中への同じ化合物の流出量は図 1 (b) に示される時間経過を示す。最初は皮膚中に化合物が存在しないか、又はより正確には角質層の細胞間空間中に薬物が存在しないために、流入速度はより速い速度で開始する。このより高い流入速度となるのは、非揮発性製品中の薬物の濃度が局所用半固体の最初の投与時において最高濃度であり、その結果、皮膚中への薬物流入の熱力学的推進力が最大値にあるためである。この時点においては、血管系中への流出量は無視し得る。Robinson は「ラグタイム」を次のように定義している (P.J. Robinson, "Prediction-Simple Risk Models and Overview of Dermal Risk Assessment", 8 章, p.203-229, Dermal Absorption and toxicity Assessment, Michael S. Roberts 及び Kenneth A. Walters 編, Marcel Dekker, New York 1998, p.215): 「しばらくすると、薬物が皮膚内に蓄積し、血液中への流出量が増加する。最終的には、皮膚中への流入量が皮膚から血管系中への流出に等しい定常状態に達するのに十分な物質が皮膚自体の中に蓄積する。かかる「ラグタイム」(これは化合物によって定まり、1 時間又はそれ以上であり得る)の後に、曲線 (a) と (b) は同じ傾き(実質的に経皮浸透係数 K_p によって与えられる)を有する。」皮膚中に入った薬物の総量(流入量)は、常に血管系に入った薬物の量(流出量)よりも多いことを留意すべきである。言い換えれば、図 1 中の曲線 (a) は、常に曲線 (b) より上にある。数学的には、経皮浸透係数 K_p は、1855 年に Adolf Fick によって導出された Fick の拡散法則を使用して解くことができる。

【0003】

限定量の局所用半固体を罹患した皮膚中に擦り込む臨床的に意義のある投与に関しては、皮膚中への活性物質の累積流入量(図 2 a)及び血管系中への流出量(図 2 b)は、有

10

20

30

40

50

意に異なる時間経過を有する。化合物への曝露の持続時間は限られているので、皮膚中への流入量に関する時間経過曲線に平坦部分が生じ、これは血管系中への流出量の曲線における平坦部分と類似する。単回適用に関しては、最終的には、2つの平坦な線は吸収された適用投与量のパーセントを表す大きさの差を有して平行になる。実際問題として、患者を皮膚疾患に関して局所治療する場合には、累積皮膚流入量曲線及び累積血管系流出量曲線が真に平行になる前に、第2の投与を適用する。しかしながら、局所適用された医薬活性物質がどのように皮膚に浸透するかの2つの特徴、(1) 皮膚中への流入と血管系中への流出との間にラグタイムが存在する；及び(2) 皮膚に入る薬物の量は、血管系に入る薬物の量よりも常に多い；は、厳密に成り立つ。これらの2つの規則は、in vitro膜拡散実験において使用される臨床的に適切な有限投与又は無限投与を使用したex vivo、in vitro、又はin vivoのいずれかのヒト又は哺乳動物への投与に適用される。

【0004】

上述の局所皮膚浸透の第1の特徴をより良く理解するためには、in vitro浸透試験(I V P T)を使用して測定される皮膚中への流入と血管系中への流出との間のラグタイムが、薬物動態学(P K)研究において測定可能な血中濃度を達成するための活性物質のラグタイムと比較して劇的に短くなり得ることを留意すべきである。I V P Tについては、摘出ヒト皮膚は、無傷の角質層及び皮膚バリアを確保するが、皮膚から活性物質を除去(即ち血管流出)する皮膚血管系のネットワークの下方に存在する下部真皮が切り離される200~600マイクロメートルの深さで切り取られる。採皮刀を使用して皮膚を切り取り、角質層上への配合物の投与及び真皮の切断表面と接触するレセプター液の採取を可能にする拡散セル上に載置する。角質層、表皮、及び上部真皮を通る受動拡散の時間経過が局所投与された被検体の摘出皮膚及び無傷皮膚について同様であるという仮定を用いて、レセプター液中に測定可能な濃度の活性物質が出現する時点を外挿してラグタイムを計算することができる。P K研究については、活性物質が血管系に入り、皮膚流出が開始すると、複数のメカニズムによって、活性物質が生体分析法の検出限界より低い濃度まで血液から希釈又は除去される。P Kサンプリングは局所用製品の適用部位の遠位で完了する(背中に投与するが、腕から血液を引き出す)ので、最初の流出は研究される被検体(哺乳動物又はヒト)の血液量によって希釈される。皮膚から血管系中に流出した薬物は、次に組織中へ分布し、薬物の代謝及び排出の特性によって、血液中における検出を更に遅延させ、ラグタイムを延ばす。分布容積及び薬剤の半減期のようなこれらのP Kパラメーターは、薬物の静脈内投与を使用して特徴づけられ、局所適用された皮膚科配合物の皮膚バイオアベイラビリティを求めるために局所適用された後の結果と対比される(M.S. Roberts及びK. A. Walters "The Relationship Between Structure and Barrier Function of Skin", 1章, p.1-42, Dermal Absorption and toxicity Assessment, Michael S. Roberts及びKenneth A. Walters編, Marcel Dekker, New York, 1998, p.21)。したがって、活性物質の測定可能な血中レベルを達成することは、活性物質が皮膚から流出するために血管系に到達するのに必要な皮膚の深さまで拡散することよりも常に長い時間がかかるために、I V P Tを使用して測定されるラグタイムは、P K実験において測定されるラグタイムよりも短い。

【0005】

Robinsonからの引用において上述したように、ラグタイムは皮膚に浸透する化合物によって定まり、1時間以上であり得ることが十分に証明されている。局所用製品を配合するために医薬活性物質と組み合わせる賦形剤である皮膚浸透増強剤(Osborne及びHenkeの参考文献)は、ラグタイムに影響を及ぼし、角質層を通過する活性物質の量を増加させることができることも十分に立証されている。この理由のために、局所用医薬品を開発する科学者は、承認プロセスを通過させて皮膚科製品を進めるのに必要な非臨床及び臨床試験にどの最終組成物を進めるかを選択するために、しばしばI V P Tを使用して複数のプロトタイプ配合物をスクリーニングする。炎症性皮膚病態の治療のための局所用口フルミラストの開発中に、4.0~6.5の間のpH値を有し、乳化剤を含む局所適用配合物中に溶解した口フルミラストは、生きた哺乳動物に適用した場合に1時間未満の驚くほど短

いラグタイムを有していたことが見出された。

【0006】

ロフルミラスト及びその合成は、米国特許第5,712,298号（'298特許）（参照により本明細書に組み込まれる）（*他に示されていない限りにおいて、参照により本明細書中に含まれる全ての引用文献は、全ての目的のためにその全体が組み込まれる）に記載された。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、乾癬及びアトピー性皮膚炎（'298特許、11欄52～61行）並びに他の慢性炎症性及びアレルギー誘発性皮膚疾患を治療するために有用であることが長い間認識されている。かかる皮膚疾患の治療に関しては、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、又は溶液が記載されている（'298特許、12欄37～64行）。

10

【0007】

皮膚疾患を治療するためのロフルミラストのような強力な薬剤の局所適用は、優れた送達性、より低い全身曝露、及び患者のためのより容易な使用を与えることが見出された。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通過する薬物の能力を決定する。皮膚への局所適用に関しては、配合物の成分を選択することによって、処方者が達成することができる最大の皮膚浸が与えられる。クリーム、ローション、ゲル、軟膏、及びフォームは、皮膚への適用のための活性医薬成分（API）を含む局所用製品の少数のよりよく知られている形態である。

【0008】

20

溶解した活性成分が皮膚のバリアを透過する能力は、その分子構造によって決定される。分子構造と皮膚浸透との間の周知の関係は、分子量が増加すると活性物質が皮膚を通過する速度が減少することである（JD Bos, MM Meinardi, Exp Dermatol. 2000年6月; 9(3): 165-9）。他のよく理解されている関係は、親水性活性物質のオクタノール-水分分配係数を増加させると、最初は活性物質が皮膚に浸透する速度が増加するが、その後、活性物質が過度に親油性になって角質層から出て表皮の下層中に分配しなくなるようになること、皮膚浸透が減少することである（D.W. Osborne及びW.J. Lambert, Prodrugs for Dermal Delivery, K.B. Sloane編、Marcel Dekker, New York, 163-178(1992)）。最適なオクタノール-水分分配係数は、通常は2～3のlog P値である。活性成分が生きた表皮を通過する速度は、局所用製品の組成に基づいて更に変化させることができる。溶解したイオン化活性成分は通常は電荷を担わない活性成分ほどは有効に皮膚に浸透しないので、配合物の最終pHは重要であり得る（N. Li, X. Wu, W. Jia, M.C. Zhang, F. Tan, 及びJ. Zhang, Drug Dev Indust Pharm 38(8)985-994）。皮膚浸透増強剤（D.W. Osborne及びJ.J. Henke, Pharmaceutical Technology, 21(11)58-66(1997)）のような機能性成分を局所用製品に加えて、皮膚浸透を増大させることができる。局所用製品中の溶解活性物質については、薬物濃度が医薬品を飽和させるのに必要な活性物質の量により近いと、皮膚を通過する活性物質の熱力学的推進力はより大きくなり、即ち活性物質の皮膚透過量はより大きくなる。科学文献は、極性経路、非極性経路、及び細胞間脂質経路を通る浸透、又は経毛嚢浸透をどのように増加させるかについて処方者を導いている。

30

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【文献】米国特許第5,712,298号

【非特許文献】

【0010】

【文献】P.J. Robinson, "Prediction-Simple Risk Models and Overview of Dermal Risk Assessment", 8章, p.203-229, Dermal Absorption and toxicity Assessment, Michael S. Roberts及びKenneth A. Walters編, Marcel Dekker, New York 1998, p.215

50

【文献】M.S. Roberts及びK. A. Walters "The Relationship Between Structure and Barrier Function of Skin", 1章, p.1-42, Dermal Absorption and toxicity Assessment, Michael S. Roberts及びKenneth A. Walters編, Marcel Dekker, New York, 1998, p.21

【文献】JD Bos, MM Meinardi, Exp Dermatol. 2000年6月; 9(3): 165-9

【文献】D.W. Osborne及びW.J. Lambert, Prodrugs for Dermal Delivery, K.B. Sloane編, Marcel Dekker, New York, 163-178(1992)

【文献】N. Li、X. Wu、W. Jia、M.C. Zhang、F. Tan、及びJ. Zhang., Drug Dev Indust Pharm 38(8)985-994)

【文献】D.W. Osborne及びJ.J. Henke, Pharmaceutical Technology, 21(11)58-66 (1997)

10

【発明の概要】

【0011】

皮膚浸透ラグタイムを減少させるための方法によって、局所投与されたロフルミラストのバイオアベイラビリティが向上し、それによって局所治療された皮膚の病態の治療結果が改善される。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】図1は、理想化された、無限投与後の貫流量曲線（b）と比較した流入量曲線（a）を示す（Robinson出典）。

20

【図2】図2は、理想化された、有限投与後の貫流量曲線（b）と比較した流入量曲線（a）を示す。

【図3】図3は、乳化剤としてCrodafos CESを含む5種類のクリームが、投与の1時間後にレセプター液中に測定可能なレベルのロフルミラストを有していたことを示す。これらのクリームは、5.0～6.5の間のpH値に調整した場合に1時間よりわずかに短い50～60分の範囲の実質的に同じ外挿ラグタイムを有していた。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明によれば、局所適用されたロフルミラストを4.0～6.5の間のpH値に維持すること、及び／又はロフルミラストを特定の乳化剤と組み合わせることによって、1時間未満の皮膚浸透ラグタイムが得られることが見出された。この驚くほど短いラグタイムは、疾病軽減のより迅速な開始を与えるだけでなく、ロフルミラストが衣服又は他の人への移行を起こし易い皮膚表面上でより少ない時間しか費やさないで、活性物質のより安定なバイオアベイラビリティも可能にするので、炎症性皮膚病態を局所治療する際に特に重要である。

30

【0014】

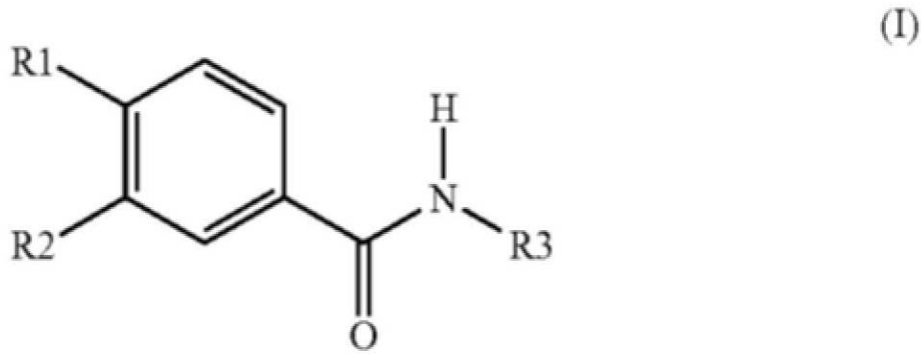
ロフルミラストは、式（I）：

【0015】

40

50

【化 1】



10

【0016】

(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)の化合物である。

【0017】

この化合物は、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) の化学名を有する。ロフルミラストは、当該技術において公知の方法によって製造することができる (例えば、'298特許及び米国特許出願第14/075,035号を参照)。

20

【0018】

ジエチレングリコールモノエチルエーテルは、式 (II) :

【0019】

【化 2】



30

【0020】

の化合物である。

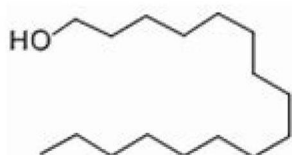
セテアリルアルコール (CAS-67762-30-0)、ジセチルホスフェート (CAS-2197-63-9)、及びセテス-10ホスフェート (CAS-50643-20-4) の乳化剤ブレンドは、商品名CRODAFOS (商標) CESでCrodaによって製造されている。この商業的に入手可能な乳化剤ブレンドは、10~20%のジセチルホスフェート及び10~20%のセテス-10ホスフェートと混合した、主としてワックス状物質のセテアリルアルコール (セチルアルコール (C₁₆H₃₄O) とステアリルアルコール (C₁₈H₃₈O) の混合物である) である自己乳化性ワックスである。自己乳化性ワックスは、水とブレンドするとエマルジョンを形成する。CRODAFOS (商標) CESを水に加えると、約3のpHを有するエマルジョンが自然に形成される。水酸化ナトリウム溶液を加えて、pHを所望の値に上昇させる。

40

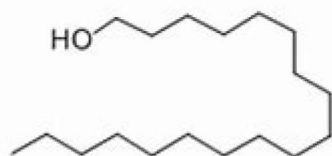
【0021】

50

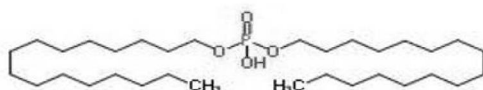
【化 3】



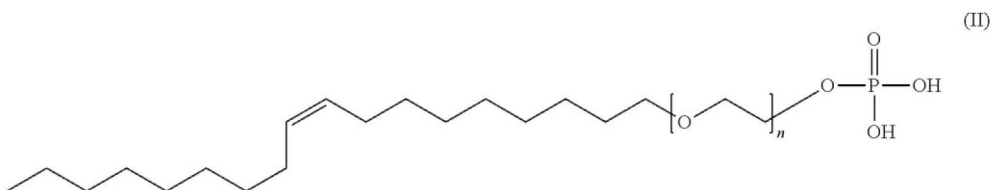
セチルアルコール



ステアリルアルコール



ジセチルホスフェート



セテスー 10 ホスフェート

【0022】

本発明は、4.0～6.5に調整したpH値を有するロフルミラストの医薬組成物に関する。好ましい実施形態においては、ロフルミラストは、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(DEGEE、Gattefosseの商品名TRANSCUTOL(登録商標))及び水とブレンドすることができる。このpH調整された水性DEGEEブレンドは、場合により1種類以上の薬学的に許容されるキャリアを含む。TRANSCUTOL(登録商標)P、TRANSCUTOL(登録商標)HP、TRANSCUTOL(登録商標)V、及びTRANSCUTOL(登録商標)CGなどの任意の好適なグレードのTRANSCUTOL(登録商標)を使用することができる。DEGEEと水のこのブレンドは、賦形剤を加え、更に加工して一定範囲の医薬投与形態を形成して、医薬品の貯蔵寿命にわたって溶解又は分子分散したロフルミラストを維持することができる。別の実施形態においては、ヘキシレングリコールをロフルミラスト組成物中に含ませることができる。

【0023】

本発明はまた、セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー10ホスフェート(Crodaの商品名CRODAFOS(商標)CES)の自己乳化性ワックスブレンド、並びに水とブレンドした、4.0～6.5の間に調整されたpH値を有するロフルミラストの医薬組成物にも関する。このpH調整されたホスフェートエステルベースの水性乳化性ワックスは、場合により1種類以上の薬学的に許容されるキャリアを含む。CRODAFOS(商標)CES-PA及びCRODAFOS(商標)CS20Aなどの任意の好適なグレードのCRODAFOS(商標)を使用することができる。ホスフェートエステル自己乳化性ワックスと水のこのブレンドは、賦形剤を加え、更に加工して一定範囲の医薬投与形態を形成して、医薬品の貯蔵寿命にわたって溶解又は分子分散したロフルミラストを維持することができる。

【0024】

本発明はまた、D E G E E、及びセテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー10ホスフェート、並びに水の自己乳化性ワックスブレンドとブレンドした、4.0～6.5に調整されたpH値を有するロフルミラストの医薬組成物にも関する。

【0025】

本発明は、局所用配合物のために特に有用である。D E G E E－水ブレンドをベースとし得る局所用ロフルミラスト医薬品配合物は、米国薬局方USP<1151>に規定されており、エアロゾル、フォーム、スプレー、エマルジョン（クリーム、ローション、又は軟膏とも呼ぶことができる）、ゲル（2相又は単相）、液体、軟膏、ペースト、シャンプー、懸濁液、及びシステムが含まれる。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活性な成分を含む代表的な投与形態である。

【0026】

局所適用とは、治療の恩恵を受ける患者の皮膚、毛髪、又は爪に医薬品を投与することを指す。局所とはまた、局所送達のために患者の上皮へ適用することを意味することもある。これとしては、ロフルミラストの、眼、耳、口腔粘膜、膣粘膜、直腸粘膜、又は尿道への適用が含まれるが、これらに限定されない。局所の最も広い定義は、活性成分の治療的全身レベル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。局所のこの定義は、しばしば、治療活性成分の経皮送達と呼ばれる。

【0027】

ロフルミラスト配合物は、当該技術において公知の方法によって製造することができる（例えば、'298特許及び米国特許出願第14/075,035号を参照）。

D E G E Eは、しばしば、局所用配合物中において10～30%（w/w）、好ましくは15～20%（w/w）として配合される。また、水は、局所用製品中において約20～90%（w/w）として配合される。D E G E Eと水のブレンドについては、比は1：10～20：1の範囲であってよい。好ましくは、ロフルミラストを含む配合物において、D E G E E：水の比は1：4～9：1である。

【0028】

一般に、D E G E E－水のブレンドは、2.0%以下のロフルミラスト（最終製品中）又は好ましくは0.5%以下のロフルミラスト（最終製品中）を溶解するために使用することができる。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：この局所用製品は、不連続の疎水性相、並びにD E G E E－水のブレンド、及び場合により1種類以上の極性親水性賦形剤、並びに溶媒、共溶媒、塩、界面活性剤、乳化剤、及び他の成分を含む連続の水性相を含むエマルジョンであってよい。これらのエマルジョンには、エマルジョンの安定化を助ける水溶性又は水膨潤性ポリマーを含ませることができる。

【0029】

油中水型エマルジョン：この組成物は、連続の疎水性相、並びにD E G E E－水のブレンド、及び場合により1種類以上の極性親水性キャリア、並びに塩又は他の成分を含む水性相を含むエマルジョン中にロフルミラストが導入されている配合物であってよい。これらのエマルジョンには、油溶性又は油膨潤性ポリマー、並びにエマルジョンの安定化を助ける1種類以上の乳化剤を含ませることができる。

【0030】

水中油型エマルジョン及び油中水型エマルジョンの両方について、添加の順序が重要であり得る。ロフルミラストは、D E G E E－水のブレンドを含む連続の水性相中に予め溶解して加えることができる。また、ロフルミラストは、エマルジョンの疎水性不連続相中に予め溶解することができ、これを次にD E G E E－水のブレンド、及び場合により活性成分を含まない親水性賦形剤と混合する。ロフルミラストは、エマルジョンの油相及び水相の両方の中に予め溶解するか、又はエマルジョンが形成された後にD E G E E又はD E G E E－水ブレンド中に予め溶解して加えることができる。幾つかのエマルジョンは、エマルジョンの冷却中に特定の温度範囲にわたって転相を起こす。したがって、ロフルミラストは、転相温度より高い温度において油中水型エマルジョンに加えることができ、最終

10

20

30

40

50

医薬品は、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、又はその逆も成り立つ。

【0031】

増粘された水性ゲル：これらの系としては、溶解したロフルミラスト、及び場合により下記に記載する好適な天然、変性天然、又は合成増粘剤によって増粘されたヘキシレングリコールのような1種類以上の極性親水性キャリアとのDEGE Eー水ブレンドが挙げられる。或いは、増粘された水性ゲルを、好適なポリエトキシレートアルキル鎖界面活性剤、又は他の非イオン系、カチオン系、又はアニオン系を使用して増粘することができる。

【0032】

増粘されたヒドロアルコールゲル：これらの系としては、溶解したロフルミラスト、及び場合により、極性相として下記に記載する好適な天然、変性天然、又は合成ポリマーによって増粘されたヘキシレングリコールのような1種類以上の極性親水性キャリアとのDEGE Eー水アルコールブレンドが挙げられる。或いは、増粘されたヒドロアルコールゲルを、好適なポリエトキシレートアルキル鎖界面活性剤、又は他の非イオン系、カチオン系、又はアニオン系を使用して増粘することができる。アルコールは、エタノール、イソプロピルアルコール、又は他の薬学的に許容されるアルコールであってよい。

【0033】

親水性又は疎水性軟膏：この組成物は、疎水性基剤（例えば、ワセリン、増粘又はゲル化した水不溶性の油など）と配合され、場合により少量の溶解したロフルミラストとのDEGE Eー水ブレンドを有する。親水性軟膏は、一般に、1種類以上の界面活性剤又は湿潤剤を含む。

【0034】

溶媒：

本発明の組成物には、製品中における活性成分の所望のレベルの溶解度を得るために、1種類以上の溶媒又は共溶媒を含ませることができる。溶媒はまた、皮膚浸透性、又は局所用製品中に含まれる他の賦形剤の活性を改変することもできる。溶媒としては、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、ジエチルセバケート、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジイソプロピルアジペート、ジメチルスルホキシド、エチルアセテート、イソプロピルアルコール、イソプロピルイソステアレート、イソプロピルミリステート、N-メチルピロリジノン、プロピレングリコール、及びSDアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0035】

保湿剤：

本発明の組成物には、水和のレベルを増加させるために保湿剤を含ませることができる。エマルジョンに関しては、保湿剤は、しばしば不連続又は連続の疎水性相の成分である。保湿剤は、湿潤剤を含む親水性材料であってよく、又は皮膚軟化剤を含む疎水性材料であってよい。好適な保湿剤としては、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、ブチルステアレート、セトステアリルアルコール、セチルアルコール、セチルエステルワックス、セチルパルミテート、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、グリセリルイソステアレート、グリセリルラウレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルオレエート、グリセリルパルミテート、グリコールジステアレート、グリコールステアレート、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、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、オレイルオレエート、オリーブ油、パラフィン、ピーナッツ油、ワセリン、Plastibase-50W、及びステアリルアルコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

界面活性剤及び乳化剤：

本発明による組成物には、場合により、組成物を乳化し、活性成分又は賦形剤の表面を湿潤させるのを助けるために、１種類以上の界面活性剤を含ませることができる。本明細書において使用する「界面活性剤」という用語は、水の表面張力及び／又は水と不混和性液体との間の界面張力を低下させることができる両親媒性物質（共有結合している極性領域及び非極性領域の両方を有する分子）を意味する。界面活性剤としては、アルキルアリア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、杏仁油 PEG-6 エステル、アラセル、ベンザルコニウムクロリド、セテアレス-6、セテアレス-12、セテアレス-15、セテアレス-30、セテアリアルアルコール／セテアレス-20、セテアリア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、コレス-24、コカミドエーテルスルフェート、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／カプリレート、ジセチルホスフェート、ジナトリウムココアンホジアセテート、ジナトリウムラウレススルホスクシネート、ジナトリウムラウリルスルホアセテート、ジナトリウムラウリルスルホスクシネート、ジナトリウムオレアミドモノエタノールアミンスルホスクシネート、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、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ステアレート、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 水素化ヒマシ油、PEG-6 イソステアレート、PEG-60 水素化ヒマシ油、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、ペゴキソール7 ステアレート、ペンタエリトリールココエート、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、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシシル20 セトステアリアルエーテル、ポリオキシシル40 水素化ヒマシ油、ポリオキシシル40 ステアレート、ポリオキシシル6 及びポリオキシシル32、ポリオキシシルグリセリルステアレート、ポリオキシシルステアレート、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、PROMULGENTM-12、プロピレングリコールジステアレート、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、ナトリウムキシレンスルホネート、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、及び乳化性ワックスが挙げられるが、これらに限定されない。配合物は、好ましくは１種類以上のホスフェートエステル界面活性剤を含む。配合物中に含ませることができるホスフェートエステル界面活性剤の例としては、リン酸セチルカリウム、C₉₋₁₅ アルキルリン酸カリウム、C₁₁₋₁₅ アルキルリン酸カリウム、C₁₂₋₁₃ アルキルリン酸カリウム、C₁₂₋₁₄ アルキルリン酸カリウム、ラウリルリン酸カリウム、C₈₋₁₀ アルキルエチルホスフェート、C₉₋₁₅ アルキルホスフェート、C₂₀₋₂₂ アルキルホスフェート、ヒマシ油ホスフェート、セテス-10 ホスフェート、セテス-20 ホスフェート、セテス-8 ホスフェート、セテアリアルホスフェート、セチルホスフェート、ジメチコンPEG-7 ホスフェート、ジナトリウムラウリルホスフェート、ジナトリウムオレイルホスフェート、ラウリルホスフェート、ミリスチルホスフェート、オクチルデシルホスフェート、オレス-10 ホスフェート、オレス-5 ホスフェート、オレス-3 ホスフェート、オレイルエチルホスフェート、オレイルホスフェート、PEG-26-PPG-30 ホスフェート、PPG-5 セテアレス-10 ホスフェート、PPG-5 セテス-10 ホスフェート

10

20

30

40

50

、ナトリウムラウリルホスフェート、ナトリウムラウレスー４ホスフェート、ステアリルホスフェート、DEA－セチルホスフェート、DEA－オレスー１０ホスフェート、DEA－オレスー３ホスフェート、DEA－C₈～C₁₈ペルフルオロアルキルエチルホスフェート、ジセチルホスフェート、ジラウレスー１０ホスフェート、ジミリスチルホスフェート、ジオレイルホスフェート、トリセチルホスフェート、トリセテアレスー４ホスフェート、トリラウレスー４ホスフェート、トリラウリルホスフェート、トリオレイルホスフェート、及びトリストエアリルホスフェートが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３７】

ポリマー及び増粘剤：

幾つかの適用に関しては、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、微結晶質ワックス、及びメチルセルロースなど（しかしながらこれらに限定されない）の天然及び合成ポリマーのような可溶性、膨潤性、又は不溶性の有機ポリマー増粘剤或いは無機増粘剤で増粘された局所用製品を配合することが望ましい場合がある。

【００３８】

更なる成分：

本発明による組成物には、化粧品及び局所用医薬品において通常見られる充填剤、キャリア、及び賦形剤のような更なる成分を配合することができる。更なる成分としては、消泡剤、噴射剤、防腐剤、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、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、香料、及び製品の安定性又は審美性を向上させるための他の賦形剤が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態においては、ヘキシレングリコールを加えて、組成物の貯蔵寿命にわたる粒径分布の変化を抑制する。ヘキシレングリコールは、重量／重量基準で０．１％～２０％の間、好ましくは重量／重量基準で０．２５％～８％の間、最も好ましくは重量／重量基準で０．５％～２％の間で加えることができる。

【００３９】

一つの好ましい実施形態においては、ロフルミラストは、頭皮への適用に特に好適なエアロゾルフォームの形態である。任意の好適な噴射剤を使用してエアロゾルフォームを製造することができる。特に好ましい噴射剤は、イソブタンＡ－３１、エアロピン３５、ブタン４８、ジメチルエーテル／Ｎ－ブタン－（５３／４７）、プロパン／イソブタン／Ｎ－ブタン、プロパン／イソブタン－Ａ７０、及びプロパン／イソブタンＡ－４６、Ｎ－ブタン（Ａ－１７）である。

【００４０】

本発明による組成物には、治療される病態に応じて更なる活性剤を配合することができる。更なる活性剤としては、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、コルチコステロイド（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、デソキシメタゾン、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、プレドニカルバート、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、カルシボトリエン、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β作動薬、抗コリン薬、テオフィリン）、及び抗生物質（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）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0041】

投与法及び投与量：

好適な医薬投与形態としては、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、フォーム経皮パッチ、及び溶液（例えば、注射可能、経口）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

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、ロフルミラストのN－オキシド、又はその塩を含む。

【0043】

本組成物は、好ましくは、5%～50%－w/wの間、より好ましくは20%～30%－w/wの間、最も好ましくは22.5%～27.5%－w/wの間の量のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む。

【0044】

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

本組成物は、急性及び慢性気道疾患；増殖性、炎症性、及びアレルギー性皮膚疾患；TNF及びロイコトリエンの過剰放出に基づく疾患；PDE阻害剤により治療可能な心臓の疾病；胃腸系又は中枢神経系における炎症；眼の疾病；関節炎性疾患；及びPDE阻害剤の組織弛緩作用により治療可能な疾病など（しかしながらこれらに限定されない）の、ロフルミラストを使用することにより治療可能又は予防可能とみなされる全ての疾患の治療及び予防のために獣医学及び人間医学において使用することができる。好ましくは、本組成物は、乾癬（尋常性）、湿疹、ざ瘡、単純性苔癬、日焼け、掻痒症、円形脱毛症、肥厚性瘢痕、円板状エリテマトーデス、及び膿皮症のような増殖性、炎症性、及びアレルギー性皮膚疾患を治療するために使用される。

【0045】

本組成物には、病態を治療するのに好適な更なる活性剤を含ませることができる。例えば、増殖性、炎症性、及びアレルギー性皮膚疾患を治療する場合には、本組成物に、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、コルチコステロイド（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、デソキシメタゾン、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、プレドニカルバート、プレドニゾン）、コルチコトリピン、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、及び／又は抗生物質を更に含ませることができる。

【0046】

以下の実施例は、当業者が本発明の方法及び組成物を製造及び使用することを可能にするために与えられる。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。更なる有利性及び修正は、当業者には容易に明らかになるであろう。

【実施例】

【0047】

実施例1

【0048】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

1.0%ロフルミラストクリーム成分	組成 %-w/w
ロフルミラスト	1.0, 0.5, 0.3, 又は 0.15
ワセリン, 米国薬局方	10.0
イソプロピルパルミテート, 国民医薬品集	5.0
Crodafos CES ・ セトステアリルアルコール ・ ジセチルホスフェート ・ セテス-10 ホスフェート	10.0
ジエチレングリコールモノエチルエーテル, 国民医薬品集 (Transcutol P)	25.0
ヘキシレングリコール, 国民医薬品集	2.0
メチルパラベン, 国民医薬品集	0.20
プロピルパラベン, 国民医薬品集	0.050
1N・NaOH, 国民医薬品集	適量で pH 5.5 にする
精製水, 米国薬局方	適量で 100%にする

【0049】

雄ブタ及び雌ブタ（Gottingen Minipig（登録商標）種）を、到着時に体重8～12 kgになるように注文した。1.0%のロフルミラストを含む局所用クリームの投与の前日に、体毛をそれぞれの動物の背中から剃毛した。剃毛工程のために、テラゾール（3～5 mg/kg、筋注）を使用して動物を鎮静させた。皮膚の擦過を避けるように注意を払った。ブタの体重1 kgあたり2 gのクリームを、ガラス攪拌棒又は適切な器具（例えばステンレス鋼製スパチュラ）で穏やかに塗擦することによって、剃毛した皮膚領域上に分配した。クリームを、肩甲骨領域において開始して試験部位の上を尾側に移動して薄い均一な膜で均一に塗布した。試験部位領域の幅は、脊椎によって左右両側に分かれていた。同数の雌雄のブタに、1.0%、0.5%、0.3%、又は0.15%のロフルミラストクリームを投与した。投与前（時間＝0）、用量投与の1、2、4、8、及び24時間後において、胸郭入口を通る前大静脈又は他の好適な静脈から血液を採取した。ラグタイムは、1時間及び2時間の平均血漿濃度を血漿中のロフルミラスト濃度0の時点まで外挿することによって計算した。定量レベル（0.2 ng/mL）未満の1時間血漿試験値を有していた個々の動物については、2時間PK時点が0.2 ng/mLを超えていた場合には0.1の値を使用した。2時間PK時点が定量レベル未満であった場合には、0 ng/mLの値を個々の動物に関して使用して平均を計算した。ラグタイムは、ロフルミラストの濃度に関係なく、pH＝5.5のロフルミラストクリームのそれぞれに関して1時間未満であった。

【0050】

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2

ロフルミラスト クリーム pH=5.5	外挿 ラグタイム	ブタ血漿中のロフルミラストの濃度 (ng/mL)				
		1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	24 時間
1.0%クリーム (n=20)	55 分	0.1	0.9	1.6	1.08	0.7
0.5%クリーム (n=12)	47 分	0.2	1.1	1.2	1.0	0.6
0.3%クリーム (n=6)	38 分	0.2	0.8	0.7	0.8	0.3
0.15%クリーム (n=12)	47 分	0.2	1.1	0.4	0.4	0.2

10

【 0 0 5 1 】

実施例 2 :

【 0 0 5 2 】

20

30

40

50

【表 3】

表 3

PEG クリーム	組成	DES クリーム	組成	DIA クリーム	組成
ロフルミラスト	0.5%-w/w	ロフルミラスト	0.5%-w/w	ロフルミラスト	0.5%-w/w
カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド (Miglyol (登録商標) 812)	16 %-w/w	ジエチルセバケート	10 %-w/w	ジイソプロピルアジペート	15 %-w/w
グリセロールモノステアレート	8 %-w/w	軽質鉱油	0.7 %-w/w	POE-7 ココイルグリセリド	13.5 %-w/w
Cremophor A6 (登録商標) -セテアレス-6 -ステアリアルアルコール	4 %-w/w	ソルビタンモノオレエート	0.1 %-w/w	セチルアルコール	5 %-w/w
PEG 400	62.5 %-w/w	プロピレングリコール	7.5 %-w/w	パラフィン	1 %-w/w
精製水	適量で 100%にした	メチルパラベン	0.17 %-w/w	ラノリン	2 %-w/w
		プロピルパラベン	0.03 %-w/w	PEG 400	3 %-w/w
		エデト酸二ナトリウム	0.05 %-w/w	メチルパラベン	0.2 %-w/w
		Pemulen TR-1	0.4 %-w/w	キサントガム	0.3 %-w/w
		Carbopol 981	0.6 %-w/w	ジナトリウム EDTA	0.1 %-w/w
		1N-NaOH	3.0 %-w/w	Solan-75 PA	3 %-w/w
		精製水	適量で 100%にした	精製水	適量で 100%にした

【 0 0 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

0.05%ロフルミラストクリーム成分	組成 %-w/w				
ロフルミラスト	1.0	0.15	0.5	0.5	0.5
ワセリン, 米国薬局方	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
イソプロピルパルミテート, 国民医薬品集	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
Crodafos CES -セトステアリルアルコール -ジセチルホスフェート -セテス-10 ホスフェート	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
ジェチレングリコールモノエチルエーテル, 国民医薬品集 (Transcutol P)	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
ヘキシレングリコール, 国民医薬品集	2.0	2.0	2.0	2.0	--
メチルパラベン, 国民医薬品集	0.20	0.20	0.20	0.20	0.20
プロピルパラベン, 国民医薬品集	0.050	0.050	0.050	0.050	0.050
1N-NaOH, 国民医薬品集	適量で pH 5.5 にした	適量で pH 5.5 にした	適量で pH 5.0 にした	適量で pH 6.5 にした	適量で pH 5.5 にした
精製水, 米国薬局方	適量で 100%にした	適量で 100%にした	適量で 100%にした	適量で 100%にした	適量で 100%にした

【 0 0 5 4 】

in vitro皮膚浸透試験 (I V P T) を使用して、8 種類の異なるクリーム配合物が抽出ヒト皮膚をどれだけ迅速に通過したかを求めた。ヒトの死体皮膚を 2 人のドナーから入手した (白人男性年齢 = 3 0 歳 : 平均厚さ 5 1 0 μ m に採皮した腹部皮膚、及び白人男性年齢 = 5 5 歳 : 平均厚さ 3 6 0 μ m に採皮した腹部皮膚)。採皮した皮膚を米国組織バンクから凍結状態で受け取り、使用するまで - 2 0 ° C で保存した。0 . 5 0 3 c m ² (直径 8 mm) の拡散領域、及び 3 2 ° C に温度調節された 0 . 0 1 % 硫酸ゲンタマイシンを含む 3 . 0 m L の水中 4 % B S A を充填したレセプターチャンバーを有する縦型フランチセル上に皮膚を装填した。容積式ピペットを使用して、5 マイクロリットルのクリームをそれぞれのフランチセル上に投与した (皮膚 1 平方センチメートルあたり 1 0 m g) 。レセプター液を、認証された L C - M S / M S (Kinetex C18、5 μ m、2 . 1 × 5 0 mm のカラム、Shimadzu LC20ADXR ポンプ及び AB Sciex API 4000 ターボスプレー検出器) を使用して分析した。レセプター液中で分析されたロフルミラストの累積量は、4 回の反復 I V P T 測定 の 平均値である。

【 0 0 5 5 】

図 3 に示すように、乳化剤として Crodafos CES を含む 5 種類のクリームは、投与の 1 時間後にレセプター液中に測定可能なレベルのロフルミラストを有していた。これらのクリームは、5 . 0 ~ 6 . 5 の間の p H 値に調整した場合に、1 時間よりわずかに短い 5 0

～60分の範囲の実質的に同等の外挿ラグタイムを有していた。Crodafos CESクリーム配合物からヘキシレングリコールを除去すると、最も短いラグタイム、即ち1時間において最も高い濃度のロフルミラスト（0.4 ng/mL）を有する生成物が生成した。ヘキシレングリコールは、ロフルミラストにヒト角質層を急速に通過させる、即ち1時間未満のIVPTラグタイムを与える賦形剤ではないと結論付けられた。

【0056】

DES、DIA、及びPEGクリームは、クリームを投与した3時間後まで、ヒトの皮膚を通過して有意な量のロフルミラストを移動させなかった。これらの3種類の長いラグタイムのクリーム配合物の2つはメチルパラベンを含んでおり、一つはメチルパラベン及びプロピルパラベンの両方を含んでいた。クリームを保存するために必要な低いレベルのメチルパラベン及びプロピルパラベンは、皮膚を通過するロフルミラストのラグタイムを短縮しなかったと結論付けられた。

【0057】

DESクリームは軽質鉱油を含んでおり、DIAクリームはパラフィンを含んでいた。鉱油はワセリンの低分子量画分であり、パラフィンはワセリンの高分子量画分である。これは、Crodafos CESクリームの驚くほど短いラグタイムが、クリームに、Crodafos CES、DEGREE、又は組合せのいずれかが含まれることによるものであったことを示した。

【0058】

実施例3：

【0059】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5

0.15%ロフルミラスト クリーム配合物	組成 (%-w/w)			
	クリーム	10% CES : 25% DEGEE	10% CES	25% DEGEE
ロフルミラスト	0.15	0.15	0.15	0.15
ワセリン, 米国薬局方	10	--	--	--
イソプロピルパルミテート, 国民医薬品集	5	--	--	--
Crodafos CES -セトステアリルアルコール -ジセチルホスフェート -セテス-10 ホスフェート	10	10	10	--
ジエチレングリコールモノ エチルエーテル, 国民医薬品 集 (Transcutol P)	25	25	--	25
	--	--	--	--
ヘキシレングリコール, 国民 医薬品集	2	--	--	--
メチルパラベン, 国民医薬品 集	0.20	--	--	--
プロピルパラベン, 国民医薬 品集	0.050	--	--	--
1N-NaOH, 国民医薬品集	適量で pH=5.5 に した	適量で pH 4.0 ～8.2 にした	適量で pH = 6.5 にした	適量で pH = 6.5 にした
精製水, 米国薬局方	適量で 100%にした	適量で 100% にした	適量で 100%にした	適量で 100%にした

【0060】

雄ブタ及び雌ブタ（Gottingen Minipig（登録商標）種）を、到着時に体重 8 ～ 12 kg になるように注文した。0.15%のロフルミラストを含む局所用クリームの投与の前日に、体毛をそれぞれの動物の背中から剃毛した。剃毛工程のために、テラゾール（3 ～ 5 mg / kg、筋注）を使用して動物を鎮静させた。皮膚の擦過を避けるように注意を払った。ブタの体重 1 kg あたり 2 グラムのクリームを、ガラス攪拌棒又は適切な器具（例えばステンレス鋼製スパチュラ）で穏やかに塗擦することによって、剃毛した皮膚領域上に分配した。クリームを、肩甲骨領域において開始して試験部位の上を尾側に移動して薄い均一な膜で均一に塗布した。試験部位領域の幅は、脊椎によって左右両側に分かれていた。6頭のブタ（3頭の雄及び3頭の雌）に0.15%のロフルミラスト局所用半固形製品を投与し、12頭のブタ（6頭の雄及び6頭の雌）に0.15%のロフルミラストクリームを投与した。投与前（時間＝0）、用量投与の1、2、4、8、及び24時間後にお

いて、胸郭入口を通る前大静脈又は他の好適な静脈から血液を採取した。ラグタイムは、1時間及び2時間の平均血漿濃度を血漿中のロフルミラスト濃度0の時点まで外挿することによって計算した。定量レベル（0.2 ng/mL）未満の1時間血漿試験値を有していた個々の動物については、2時間PK時点が0.2 ng/mLを超えていた場合には0.1の値を使用した。2時間PK時点が定量レベル未満であった場合には、0 ng/mLの値を個々の動物に関して使用して平均を計算した。ラグタイムは、pH=6.5以下の全ての局所用半固形配合物については1時間未満であり、8.2のpH値を有する半固体については1時間を有意に超えている。

【0061】

【表6】

表6

0.15%ロフルミラスト配合物	pH	外挿ラグタイム	ブタ血漿中のロフルミラストの濃度 (ng/mL)				
			1時間	2時間	4時間	8時間	24時間
10% CES : 25% DEGEE	4.0	47分	0.2	0.4	0.4	0.3	0.1
クリーム	5.5	47分	0.2	1.1	0.4	0.4	0.2
10% CES : 25% DEGEE	6.5	<45分	0.2	0.3	0.3	0.2	0.1
10% CES	6.5	<45分	0.2	0.4	0.3	0.1	0
25% DEGEE	6.5	36分	0.2	0.7	0.6	0.3	0.2
10% CES : 25% DEGEE	7.5	<45分	0.2	0.3	0.4	0.3	0.1
10% CES : 25% DEGEE	8.2	>90分	0	0.1	0.2	0.1	0.1

【0062】

実施例4：

480グラムの目標量の灌注用滅菌水－米国薬局方を1000mLのガラスビーカー中に正確に秤量し、20グラムの水酸化ナトリウムペレット－国民医薬品集を加え、完全に溶解するまで攪拌棒を使用して混合した。この溶液を保管して、1N水酸化ナトリウムとラベル付けした。

【0063】

1,000グラムの目標重量の白色ワセリン－米国薬局方、500グラムのイソプロピルパルミテート－国民医薬品集、及び1,000グラムのホスフェートエステル自己乳化性ワックス（CRODAFOS（商標）CES）を4Lのガラスビーカー中に秤量し、プロペラミキサーで混合しながらホットプレート上で75℃～80℃に加熱した。混合物を油相とラベル付けし、75～80℃に維持した。

【0064】

主製造容器（20Lステンレス鋼製容器）に、4,225グラムの目標重量の灌注用滅菌水、及び300グラムの目標重量の1N水酸化ナトリウムを加え、ホットプレートで75～80℃に加熱した。これを水相として記録し、75～80℃に維持した。

【0065】

2,400グラムの目標重量のTranscutol P－国民医薬品集、200グラムのヘキシレングリコール－国民医薬品集、20.0グラムのメチルパラベン－国民医薬品集、及び5.0グラムのプロピルパラベン－国民医薬品集を、7Lステンレス鋼製ビーカー中に正確に秤量し、透明で均一な溶液が得られるまでプロペラで混合した。この溶液に、十分な力

価補正口フルミラスト（15.2120グラム）を加えて、0.15%口フルミラストクリームを得、これをAPI相とラベル付けした。

【0066】

75～80℃に維持した油相を、ホモジナイザーで混合しながら、滑らかで均質なクリームが得られるまで、主製造容器内の75～80℃に維持された水相にゆっくりと加えた。プロペラによる混合を使用して、クリームを45℃～50℃に冷却した。API相を主製造容器中のクリームにゆっくりと加え、ホモジナイザーで混合した。完成したクリームのpHを測定し、1N水酸化ナトリウム又は10%（w/v）希塩酸－国民医薬品集を使用して5.1～5.9のpH範囲内に調整した。バルクの生成物を放出した後、クリームをアルミニウム製の3/4インチ×3.3/4インチの#16密封白色チューブ中に充填し、チューブを圧着して主容器密封系を与えた。

10

【0067】

乾癬（プラークは患者の体表面積の約5%より多くを覆っていない）を有する13人のヒト被験者に対して、実施例3の0.15%口フルミラストクリーム配合物で彼らの皮膚病変を治療した。局所用クリームの最初の適用の1時間後に、血液試料を採取し、血漿を分離し、認証された生体分析法を使用して口フルミラスト濃度を求めた。局所用クリームの最初の投与の1時間後のこれら13人の被験者についての口フルミラストの平均血漿濃度は、0.398 ng-口フルミラスト/mL-血漿であった。0.15%口フルミラストクリームを適用している乾癬患者についてのラグタイムは1時間未満である。

20

【0068】

実施例5：

0.5%口フルミラストクリームを得るのに十分な力価補正口フルミラスト（50.69グラム）をAPI相溶液に加えたことを除いて、実施例3において使用したものと同一製造プロセスを実施した。

【0069】

乾癬（プラークは患者の体表面積の約5%より多くを覆っていない）を有する15人のヒト被験者に対して、実施例2の0.5%口フルミラストクリーム配合物で彼らの皮膚病変を治療した。局所用クリームの最初の適用の1時間後に、血液試料を採取し、血漿を分離し、認証された生体分析法を使用して口フルミラスト濃度を求めた。局所用クリームの最初の投与の1時間後のこれら15人の被験者についての口フルミラストの平均血漿濃度は、0.595 ng-口フルミラスト/mL-血漿であった。0.5%口フルミラストクリームを適用している乾癬患者についてのラグタイムは1時間未満である。

30

本明細書は以下の発明の開示を包含する。

【項目1】 患者における口フルミラスト皮膚浸透ラグタイムを減少させる方法であって、口フルミラスト及び乳化剤ブレンドを含む組成物を前記患者に局所投与することを含み、前記乳化剤ブレンドは、セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー10ホスフェートを含み、前記組成物は4.0～6.5の間のpHを有する上記方法。

【項目2】 前記組成物が、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを更に含む、項目1に記載の方法。

【項目3】 前記口フルミラスト組成物が0.005～2%の口フルミラストを含む、項目1に記載の方法。

40

【項目4】 前記口フルミラスト皮膚浸透ラグタイムが60分未満である、項目1に記載の方法。

【項目5】 前記口フルミラスト皮膚浸透ラグタイムが45分未満である、項目4に記載の方法。

【項目6】 前記患者が炎症症状に罹患している、項目1に記載の方法。

【項目7】 前記患者がアトピー性皮膚炎に罹患している、項目1に記載の方法。

【項目8】 患者における口フルミラスト皮膚浸透ラグタイムを減少させる方法であって、口フルミラスト、並びに（a）ホスフェートエステル界面活性剤、（b）ジエチレングリコールモノエチルエーテル、（c）イソプロピルパルミテート、及びそれらの組み合わせ

50

せからなる群から選択される薬剤を含む組成物を、そのような治療が必要な患者に局所投与することを含む上記方法。

〔項目 9〕 前記組成物が 4.0～6.5 の間の pH を有する、項目 8 に記載の方法。

〔項目 10〕 前記組成物が 60 分未満の皮膚浸透ラグタイムを有する、項目 9 に記載の方法。

〔項目 11〕 ロフルミラスト及び乳化剤ブレンドを含む医薬組成物であって、前記乳化剤ブレンドは、セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー 10 ホスフェートを含み、前記組成物は 4.0～6.5 の間の pH を有する上記医薬組成物。

〔項目 12〕 前記ロフルミラストが 0.005～2%－w/w の量である、項目 11 に記載の医薬組成物。

〔項目 13〕 前記ロフルミラストが 0.05～1%－w/w の量である、項目 12 に記載の医薬組成物。

〔項目 14〕 前記ロフルミラストが 0.1～0.5%－w/w の量である、項目 13 に記載の医薬組成物。

〔項目 15〕 前記ロフルミラストが 0.3%－w/w の量である、項目 14 に記載の医薬組成物。

〔項目 16〕 ジエチレングリコールモノエチルエーテルを更に含む、項目 11 に記載の医薬組成物。

〔項目 17〕 前記ロフルミラスト組成物が、水中油型エマルジョン、増粘水性ゲル、増粘ヒドロアル

コールゲル、親水性ゲル、及び親水性又は疎水性軟膏からなる群から選択される、項目 11 に記載の医薬組成物。

〔項目 18〕 前記ロフルミラスト組成物が、溶媒、保湿剤、界面活性剤又は乳化剤、ポリマー又は増粘剤、消泡剤、防腐剤、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、安定剤、緩衝剤、pH 調整液、皮膚浸透増強剤、膜形成剤、色素、顔料、及び香料からなる群から選択される少なくとも 1 種類の更なる成分を更に含む、項目 11 に記載の医薬組成物。

〔項目 19〕 前記ロフルミラスト組成物が、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、コルチコステロイド、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、及び抗生物質からなる群から選択される更なる活性剤を更に含む、項目 11 に記載の医薬組成物。

〔項目 20〕 ロフルミラスト及び少なくとも 1 種類の乳化剤を含む医薬組成物であって、前記組成物は 4.0～6.5 の間の pH を有する上記医薬組成物。

〔項目 21〕 ジエチレングリコールモノエチルエーテルを更に含む、項目 20 に記載の医薬組成物。

〔項目 22〕 前記乳化剤が、セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー 10 ホスフェートを含む乳化剤ブレンドである、項目 20 に記載の医薬組成物。

〔項目 23〕 ロフルミラスト、並びに (a) セテアリルアルコール、ジセチルホスフェート、及びセテスー 10 ホスフェートを含む乳化剤ブレンド、(b) ジエチレングリコールモノエチルエーテル、(c) イソプロピルパルミテート、及びそれらの組合せからなる群から選択される薬剤を含む医薬組成物

10

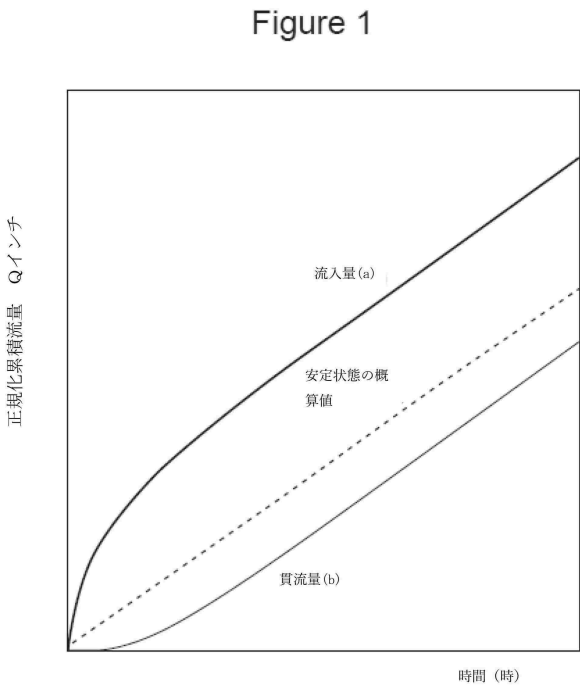
20

30

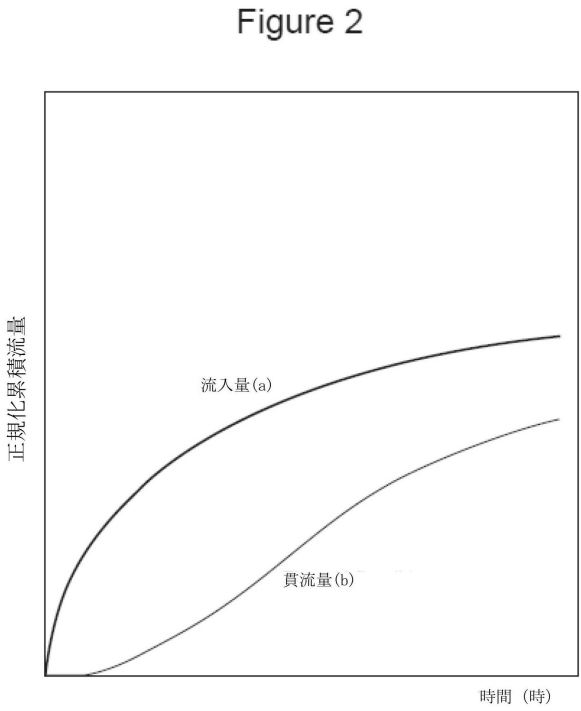
40

50

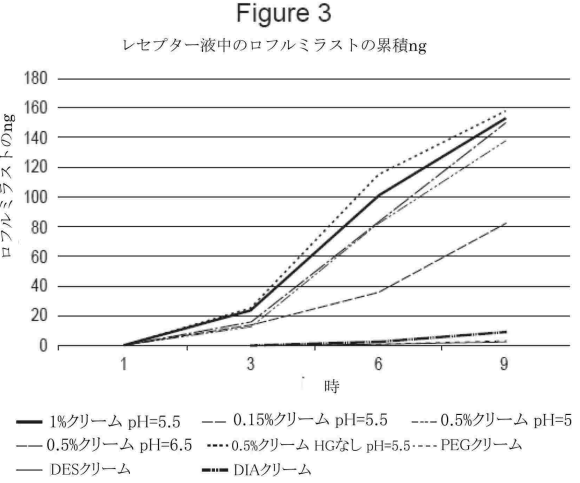
【図面】
【図 1】



【図 2】



【図 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(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

特表2005-529930 (JP, A)

特開2011-219364 (JP, A)

特表2007-533606 (JP, A)

米国特許第09907788 (US, B1)

British Journal of Dermatology, 2016年, Vol.175, pp.479-486

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00-33/44

A 6 1 K 9/00-9/72

A 6 1 K 47/00-47/69

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)