(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2008-526854
(P2008-526854A)
(43)公表日　平成20年7月24日(2008.7.24)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/5575	(2006.01)	A61K 31/5575		4C076
A61K 9/70	(2006.01)	A61K 9/70	401	4C086
A61K 9/06	(2006.01)	A61K 9/06		
A61P 15/10	(2006.01)	A61P 15/10		
A61P 15/12	(2006.01)	A61P 15/12		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2007-550431 (P2007-550431)
(86)(22)出願日　平成18年1月6日(2006.1.6)
(85)翻訳文提出日　平成19年8月28日(2007.8.28)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/000147
(87)国際公開番号　WO2006/074204
(87)国際公開日　平成18年7月13日(2006.7.13)
(31)優先権主張番号　11/030,506
(32)優先日　平成17年1月6日(2005.1.6)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　500210660
ネクスメツド・ホールデイングス・インコーポレイテツド
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０８６９１、ロビンズビル、コーポレート・ブールバード・３５０
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教

最終頁に続く

(54)【発明の名称】局所安定化プロスタグランジンＥ化合物剤形

(57)【要約】
プロスタグランジンＥ群化合物を含有する密閉活性物質区画および薬学的に適合できるそのための局所送達ビヒクルを含有する密閉不活性物質区画を含む容器入り多成分剤形。例えば性機能不全を治療するための、患者への局所投与用医薬組成物を提供するために、送達ビヒクルをプロスタグランジンＥ群化合物と混合することができる。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
プロスタグランジンＥ群化合物を含有する密閉活性物質区画、および薬学的に適合する局所送達ビヒクルを含有する密閉不活性物質区画を含む、容器入り多成分剤形であり、送達ビヒクルが、患者への局所適用用医薬組成物を提供するために、プロスタグランジンＥ群化合物と混合可能である、剤形。
【請求項２】
プロスタグランジンＥ群化合物が、密閉活性物質区画内の担体シートに実質的に均一に分散されている、請求項１の剤形。
【請求項３】
担体シートが、水溶性である、請求項２の剤形。
【請求項４】
担体シートが、生理学的に適合する非水溶媒に可溶性である、請求項２の剤形。
【請求項５】
プロスタグランジンＥ群化合物が、プロスタグランジン$Ｅ_{1}$、プロスタグランジン$Ｅ_{2}$、およびプロスタグランジン$Ｅ_{3}$からなる群から選択される、請求項１の剤形。
【請求項６】
局所送達ビヒクルが、クリーム、ゲルおよび軟膏からなる群から選択される、請求項１の剤形。
【請求項７】
活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つが、皮膚透過促進剤もまた含む、請求項１の剤形。
【請求項８】
皮膚透過促進剤が、アルコール、カルボン酸、カルボン酸エステル、ポリオール、アミド、界面活性剤、テルペン、アルカノン、溶媒、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項７の剤形。
【請求項９】
カルボン酸エステルの皮膚透過促進剤が、Ｎ，Ｎ－ジ（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキルアミノ置換（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキル（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸エステル、これらの薬学的に許容できる付加塩、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項８の剤形。
【請求項１０】
皮膚透過促進剤が、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシルまたはこれらの薬学的に許容できる付加塩である、請求項９の剤形。
【請求項１１】
プロスタグランジンＥ群化合物が、活性物質区画内の液体充填剤内に分散されている、請求項１の剤形。
【請求項１２】
液体充填剤が、無水アルコールである、請求項１１の剤形。
【請求項１３】
アルコールが、$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{4}$脂肪族アルコール、ベンジルアルコール、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項１２の剤形。
【請求項１４】
活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つが、増粘剤もまた含む、請求項１の剤形。
【請求項１５】
密閉活性物質区画が、約０．０２５から１０重量部のプロスタグランジンＥ群化合物を含有し、ならびに密閉不活性物質区画が、約０．０５から２．５重量部の増粘剤、約０．００１から５重量部の消泡剤、約５から７５重量部のアルコール、および約５から７５重量部の水を含有する、請求項１の剤形。

【請求項１６】
活性物質区画が、約０．５から５０重量部の固体充填剤もまた含有する、請求項１５の剤形。
【請求項１７】
活性物質区画が、約０．５から５０重量部の液体充填剤もまた含有する、請求項１５の剤形。
【請求項１８】
活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つが、約０．０２５から１０重量部のＮ，Ｎ－ジ（C_1からC_8）アルキルアミノ置換（C_4からC_{18}）アルキル（C_2からC_{18}）カルボン酸エステルまたはこれらの薬学的に許容できる付加塩を含有する、請求項１５の剤形。
【請求項１９】
（ａ）約０．０１パーセントから約５パーセントの修飾多糖ゴム；
（ｂ）約０．００１パーセントから約１パーセントのプロスタグランジンＥ化合物またはこれらの薬学的に許容できる塩、これらの低級アルキルエステル、もしくはこれらの混合物；
（ｃ）約０．５パーセントから約１０パーセントの２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシルまたはこの塩；
（ｄ）エタノール、プロパノール、イソプロパノールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、約０．５パーセントから約１０パーセントのアルコール；
（ｅ）ラウリン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸イソプロピル、およびこれらの混合物からなる群から選択される、約０．５パーセントから約１０パーセントのエステル；
（ｆ）酸性緩衝液；および
（ｇ）約２重量パーセント以下のステアリン酸スクロース
を含むプロスタグランジンＥ剤形。
【請求項２０】
請求項１９の剤形からのフィルム成型品。
【請求項２１】
水溶性フィルムに実質的に均一に分散されているプロスタグランジンＥ群の化合物を含む固体の可溶性プロスタグランジンＥ剤形であり、フィルムが、
（ａ）約０．０２５から１０重量部のプロスタグランジンE_1；
（ｂ）約０．５５から５０重量部のヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン；
（ｃ）約０．０２５から１０重量部の２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシルまたはこの塩；
（ｄ）約０．０５から２５重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース；
（ｅ）約０．０５から２５重量部のポリエチレングリコール８０００；
（ｆ）約０．００１から５重量部のシリコーン消泡剤；
（ｇ）約５から９０重量部の水；および
（ｈ）約５から７５重量部のエタノール
を含む混合物からフィルムを成型することにより製造される、剤形。
【請求項２２】
水溶性充填剤を含有するフィルムに実質的に均一に分散されているプロスタグランジンＥ群化合物を含む、水溶性フィルム。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、男性患者並びに女性患者における性機能不全の治療に適した、室温で安定な非水プロスタグランジンＥ化合物剤形に関する。
【背景技術】

【０００２】
プロスタグランジンは、血管拡張または血管収縮、平滑筋刺激または抑制を示すことができる。プロスタグランジンＥ$_1$（ＰＧＥ$_1$）などのＥ群のプロスタグランジンは、生理食塩水溶液として陰茎海綿体注射（Ｍａｈｍｏｎｄ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｕｒｏｌｏｇｙ １４７：６２３－６２６（１９９２））または局所適用される場合性的勃起障害の治療に有用であることが報告されている。しかしながら、ＰＧＥ$_1$などのプロスタグランジンは比較的水溶性が低く、および比較的不安定でもある。その結果、注射用プロスタグランジン溶液は使用の直前に調製されており、これは比較的不便な手段である。
【０００３】
α－シクロデキストリンまたはβ－シクロデキストリン複合体を用いることにより、水系においてＰＧＥ$_1$を安定化する試みが、報告されている。Ｗｉｅｓｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ８０：１５３－１５６（１９９１）；Ｓｚｅｊｔｌｉ，Ｊ．，“Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｏｆ Ｃｙｃｌｏｄｅｘｔｒｉｎｓ，”Ｉｎｃｌｕｓｉｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ＩＩＩ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，Ｅｎｇｌａｎｄ（１９８４），ｐｐ．３５５－３６８。しかしながら、このように安定化された水性ＰＧＥ$_1$製剤でさえ、その保存寿命は比較的短く、それにより実際の利用が限定されている。
【０００４】
今回、局所送達ビヒクルとは別の区画に保存し、使用直前に送達ビヒクルと混合することができる、薬理学的に許容できる特定の非水性組成物を使用することにより、生物学的利用能を犠牲にすることなくＥ群のプロスタグランジンの安定性を実質的に高めることができることが見いだされた。
【発明の開示】
【０００５】
（発明の概要）
プロスタグランジンＥ群化合物は、非水性液体またはシート、フィルムもしくは粉末の形態の固体であることができる充填剤と一緒に該化合物を含む非水性組成物として安定化される。場合により、皮膚透過促進剤を含有させることができる。
【０００６】
本発明の容器入り多成分剤形の一実施形態は、プロスタグランジンＥ群化合物を含有する密閉活性物質区画、ならびにプロスタグランジンＥ$_1$、プロスタグランジンＥ$_2$、および／またはプロスタグランジンＥ$_3$などのプロスタグランジンＥ群化合物のための薬学的に適合できる局所送達ビヒクルを含有する密閉不活性物質区画を含む。送達ビヒクルは、患者への局所適用用医薬組成物を提供するために、プロスタグランジンＥ群化合物と混合可能である。好ましくは、プロスタグランジンＥ群化合物は、密閉活性物質区画内の担体シート（すなわちフィルム）に実質的に均一に分散されている。一実施形態において、担体シートは、水溶性である。もう一つの実施形態において、担体シートは、生理学的に適合する非水溶媒に可溶性である。局所送達ビヒクルは、好ましくはクリーム、ゲルまたは軟膏である。
【０００７】
好ましくは、活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つは、アルコール、カルボン酸、カルボン酸エステル、ポリオール、アミド、界面活性剤、テルペン、アルカノン、溶媒、またはこれらの組み合わせなどの皮膚透過促進剤を含有する。適したカルボン酸エステル皮膚透過促進剤は、限定するものではないが、Ｎ，Ｎ－ジ（Ｃ$_1$からＣ$_8$）アルキルアミノ置換（Ｃ$_4$からＣ$_{18}$）アルキル（Ｃ$_2$からＣ$_{18}$）カルボン酸エステル、これらの薬学的に許容できる付加塩、およびこれらの混合物を含む。好ましいＮ，Ｎ－ジ（Ｃ$_1$からＣ$_8$）アルキルアミノ置換（Ｃ$_4$からＣ$_{18}$）アルキル（Ｃ$_2$からＣ$_{18}$）カルボン酸エステルは、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシルまたはこれらの薬学的に許容できる付加塩である。
【０００８】

いくつかの実施形態において、プロスタグランジンＥ群化合物は、活性物質区画内の液体充填剤に分散されている。好ましくは、液体充填剤は、$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{4}$の脂肪族アルコール、ベンジルアルコール、またはこれらの混合物などの無水アルコールである。

【０００９】

もう一つの実施形態において、活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つは、粘度増進剤（すなわち、増粘剤）もまた含む。

【００１０】

好ましい一実施形態において、容器入りプロスタグランジンＥ剤形は、約０．０２５から１０重量部のプロスタグランジンＥ群化合物を含有する密閉活性物質区画および約０．０５から２．５重量部の増粘剤、約０．００１から５重量部の消泡剤、約５から７５重量部のアルコール、ならびに約５から７５重量部の水を含有する密閉不活性物質区画を含む。場合により、活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つは、約０．５から５０重量部の充填剤もまた含む。充填剤は、液体または固形物であり得る。さらに、活性物質区画および不活性物質区画の少なくとも１つは、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシルまたはこの塩などの約０．０２５から１０重量部のＮ，Ｎ－ジ（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキルアミノ置換（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキル（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸エステル皮膚透過促進剤を含有することが好ましい。

【００１１】

本発明の剤形の好ましい一実施形態において、活性物質区画は、水溶性充填剤に実質的に均一に分散されているプロスタグランジンＥ群化合物を含む水溶性フィルムを含有する。このフィルムの所定の大きさの部分は、プロスタグランジン化合物を放出するために湿った体腔中に直接に導入できる。代わりに、プロスタグランジン化合物を含むシートまたはフィルムの所定の大きさの部分は、プロスタグランジン化合物のための生理学的に適合する送達ビヒクルとして役に立つ水性または非水溶媒中に溶解し得る。局所適用のために、局所送達ビヒクルは、粘性で実質的に非流動性である（クリーム、ゲルまたは軟膏など）。

【００１２】

好ましい代替実施形態において、容器入り対区画剤形は、密閉活性物質区画および密閉不活性物質区画を含む。プロスタグランジンＥ群の化合物は、好ましくは充填剤と一緒に、および場合により皮膚透過促進剤と一緒に、活性物質区画内に含有される。生理学的に適合する粘性局所送達ビヒクルは、不活性物質区画内に含有され、使用前、好ましくは使用直前に、活性物質区画の含有物と混合される。皮膚透過促進剤は、活性物質区画内の皮膚透過促進剤に加えて、またはその代わりに、不活性物質区画内に含められ得る。

安定化されたプロスタグランジンＥ群化合物を含有する本剤形は、ヒト患者における性機能不全、例えば男性インポテンス、早漏、女性の性的興奮障害などの改善に有用である。

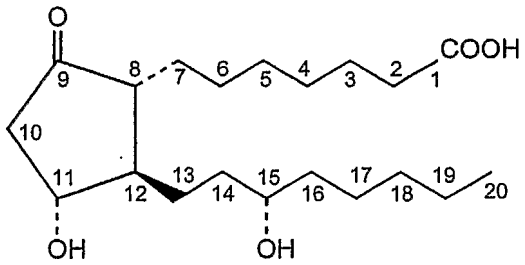
【００１３】

（好ましい実施形態の詳細な説明）

プロスタグランジンＥは、式

【００１４】

【化１】

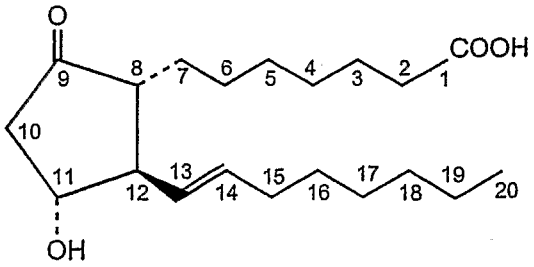


で表すことができる既知化合物である。前述の構造から誘導され、９－オキソ、１１α－

ヒドロキシ置換基並びに側鎖における不飽和を有する化合物は、プロスタグランジンＥ群化合物として知られている（以後、ＰＧＥ化合物と総称する）。この群の化合物は、式

【００１５】

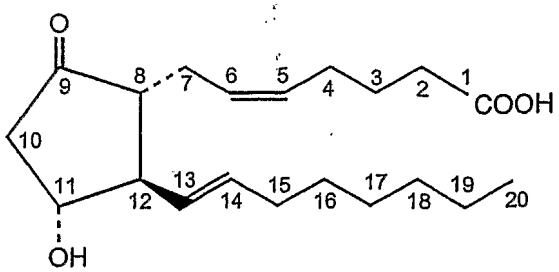
【化２】



で表されるプロスタグランジンＥ$_1$（ＰＧＥ$_1$）、式

【００１６】

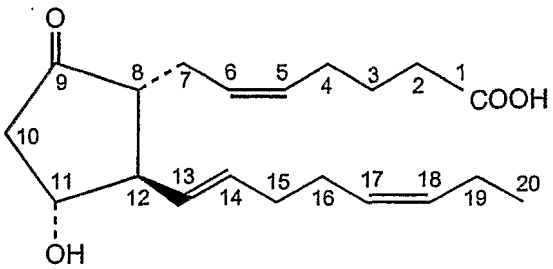
【化３】



で表されるプロスタグランジンＥ$_2$（またはＰＧＥ$_2$）、式

【００１７】

【化４】



で表されるプロスタグランジンＥ$_3$（またはＰＧＥ$_3$）並びにこれらの薬学的に許容できる塩を含む。

【００１８】

ＰＧＥ化合物は、血管拡張剤として有用な治療活性を有し、男性および女性の性障害の治療、脂質代謝の調節、潰瘍の治療、炎症性皮膚病変の治療、および類似の治療への適用に用いられてきた。

【００１９】

しかしながら、ＰＧＥ化合物は比較的不安定であり、特に水溶液または水性環境において、分解する傾向がある。しかしながら、今回、これらの化合物が非水溶媒中で効果的に安定化され得ることが見いだされた。本発明のいくつかの形態において、直接にまたはクリーム、ゲル、軟膏などの粘性局所送達ビヒクルと混合して局所投与するために便利な剤形を提供するために、容易に取り扱いおよび計量できるシート状組成物が、提供される。

【００２０】

ＰＧＥ化合物は、シート状材料、すなわち例えば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などのセルロースエーテル、デンプン、ポリビニルピロリドンなどの多糖などの生理学的に適合できるポリマー材料のシート状材料、すなわちシ

ートまたはフィルム中の実質的に均一に分散されている固形物として、組み込まれ得る。約１０ミル以下の厚さを有するシート状材料は通常、フィルムと呼ばれ、約１０ミルを超す厚さを有する材料は通常、シートと呼ばれる。本明細書および添付の特許請求の範囲において、「シート状」という用語は、シート並びにフィルムを指す。シート状材料は、固体または、例えばスポンジなどの多孔材料であり得る。分散させたＰＧＥ化合物を含有するシート状材料は、所望であればディスク、錠剤、ペレットなどに変換され得る。

【００２１】

これらのシート状物品は、湿った体腔に直接に導入するために水溶性であり得、または局所適用に適したクリームまたは軟膏の製造のための生理学的に適合できる非水溶媒に可溶性であり得る。もちろん、プロスタグランジン含有シート状材料の水溶性成分もまた、ポリカルボフィル、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、例えばいわゆるポロキサマー、およびこれらの混合物に基づく水性ゲル並びにポリソルベート、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの液体ブロックコポリマーなどに基づく非水性ゲルの製造に利用できる。

【００２２】

所望であれば、本発明のＰＧＥ化合物含有フィルムは、生理学的に適合する可塑剤、溶解促進剤（例えば、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン）なども含む事ができる。

【００２３】

これらのＰＧＥ含有シート状材料は、皮膚透過促進剤を用いて、または用いずに、ポリマー材料と共にＣ$_2$からＣ$_4$脂肪族アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ｎ－ブタノールなど）などの非水溶媒中で、望ましいＰＧＥ化合物の溶液をまず作成し、ついでこの溶液を、ロール、または浅い皿もしくはパン中でバッチ式で連続的に成型し、その後そこから溶媒を蒸発させることにより、製造され得る。得られたシートまたはフィルムは非水性媒体全体に実質的に均一に分散されているＰＧＥ化合物を有し、容易に細別され、および所定のＰＧＥ含有量をそれぞれが有する望ましい投薬単位に割り当て得る。成型シートまたはフィルムは、保存のために固体表面に保持し、使用の直前に溶解することもできる。

【００２４】

前述の投薬単位は、好ましくは、局所適用のために、活性物質区画がＰＧＥ化合物投薬単位を含有し、不活性物質区画が送達ビヒクルを含有する、容器入り対区画剤形を提供するために使用される。本発明記載の容器入り対区画剤形において、活性物質区画は、充填剤と共にＰＧＥ化合物を非水性液体、微粒子または顆粒中に含むこともできる。適した液体充填剤は、ポリジメチルシロキサン（例えば、シクロメチコンＵＳＰ、ジメチコンＵＳＰなど）などのシリコーンオイル、並びにＣ$_2$からＣ$_4$脂肪族アルコール、ベンジルアルコールなどのアルコール、またはこれらの混合物などである。この特定の目的のための適した固体充填剤は、ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン、β－シクロデキストリン、γシクロデキストリンなどのシクロデキストリン、デンプン、ゴムなどの多糖、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース誘導体（例えば、ヒドロキシメチルセルロース）、糖類（例えば、ラクトース）などである。

【００２５】

特に好ましい固体剤形は、少なくとも１つのＰＧＥ化合物（好ましくはＰＧＥ$_1$）、およびアミン置換カルボン酸エステル型皮膚透過促進剤を含み、どちらも担体シート内に実質的に均一に分散されているか、または容器入り対区画剤形の活性物質区画内に互いに混合されている。ＰＧＥ$_1$およびＰＧＥ$_2$は、本目的のために特に好ましい血管作用薬である。

【００２６】

ＰＧＥ$_1$およびＰＧＥ$_2$は、当業者に公知である。その薬理効果、副作用及び正常な投与量範囲については、様々な参考文献を参照することができる。例えば、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ, ５１th Ｅｄ.（１９９７）、Ｔｈｅ

Ｍｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘ, １２ｔｈ Ｅｄ., Ｍｅｒｃｋ & Ｃｏ., ＮＪ.（１９９６）、およびＭａｒｔｉｎｄａｌｅ Ｔｈｅ Ｅｘｔｒａ Ｐｈａｒｍｃｏｐｏｅｉａ, ２８ｔｈ Ｅｄ., Ｌｏｎｄｏｎ、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ（１９８２）を参照のこと。本明細書に記載のプロスタグランジンＥ$_1$並びに他のＰＧＥ化合物は、生理学的に適合できる塩およびエステル誘導体を含む薬学的に許容できるこれらの誘導体もまた含むものとする。

【００２７】

固体剤形中に存在するＰＧＥ$_1$などのＰＧＥ化合物の量は、治療的有効量であり、特定の投与計画のための望ましい用量に従って変える必要がある。本固体剤形は、組成物の全重量に対して、約０．０５から約２５重量パーセントのＰＧＥ化合物、好ましくは約０．１から約１５重量パーセントのＰＧＥ化合物を含有することができる。

【００２８】

固体剤形の望ましい成分は、皮膚透過促進剤である。一般に、適した透過促進剤は、アルコール、カルボン酸、カルボン酸エステル（例えば、アミノ置換カルボン酸エステル）、ポリオール、アミド、界面活性剤、テルペン、アルカノン、溶媒（例えば、極性非プロトン性溶媒）、およびこれらの混合物から選択できる。一般に、Ｃｈａｔｔａｒａｊ, ｅｔ ａｌ, “Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ”, ｐｐ. ５－２０ ｉｎ Ｍａｉｂａｃｈ, ｅｔ ａｌ.（ｅｄｓ.）、Ｐｅｒｃｕｔａｎｅｏｕｓ Ｐｅｎｅｔｒａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒｓ, ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ, Ｉｎｃ., Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ, ＦＬ（１９９５）、Ｂｕｅｙｕｅｋｔｉｍｋｉｎ, Ｎ., ｅｔ ａｌ., “Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｍｅａｎｓ ｏｆ Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ Ｄｒｕｇ Ｐｅｒｍｅａｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｍｅｎｔ”, ｉｎ Ｇｈｏｓｈ, Ｔ.Ｋ., ｅｔ ａｌ,（ｅｄｓ.）、Ｔｒａｎｓｄｅｒｍａｌ ａｎｄ Ｔｏｐｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ, Ｉｎｔｅｒｐｈａｒｍ Ｐｒｅｓｓ, Ｉｎｃ., Ｂｕｆｆａｌｏ Ｇｒｏｖｅ, ＩＬ（１９９７）を参照されたい（参照により、その関連開示を本明細書に組み込む）。

【００２９】

限定するものではないが、適したアルコールの例は、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノール、オクタノール、ノナノール、デカノール、２－ブタノール、２－ペンタノール、ベンジルアルコール、カプリル酸アルコール、デシルアルコール、ラウリルアルコール、２－ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、リノリルアルコール、リノレニルアルコールおよびこれらの混合物を含む。

【００３０】

限定するものではないが、適したカルボン酸の例は、カプロン酸、カプリン酸、カプリル酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などの脂肪酸；および吉草酸、ヘプタン酸、ペラルゴン酸、イソ吉草酸、ネオペンタン酸、ネオヘプタン酸、ネオノナン酸、トリメチルヘキサン酸、ネオデカン酸などの他の直鎖または分枝鎖有機酸およびこれらの混合物を含む。

【００３１】

限定するものではないが、適したカルボン酸エステルの例は、ラウリン酸ソルビタン（ＳＰＡＮ（登録商標） ２０、ＣＲＩＬＬ（商標）１ ＮＦ）、オレイン酸ソルビタン（ＳＰＡＮ（登録商標）８０、ＣＲＩＬＬ（商標）４ ＮＦ）などのソルビタン誘導体；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、ｎ－ヘキサン酸イソプロピル、ｎ－デカン酸イソプロピル、ｎ－酪酸イソプロピル、吉草酸メチル、プロピオン酸メチル、セバシン酸ジエチルなどのＣ$_6$からＣ$_{22}$カルボン酸エステル；および酢酸エチル、酢酸ブチル、酢酸メチルなどの酢酸塩およびこれらの混合物を含む。特に好ましいものは、ラウリン酸ソルビタンおよびオレイン酸ソルビタンである。

【００３２】

限定するものではないが、適したポリオールの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール（ＴＥＧ）、ジプロピレングリコール、グリセロール、プロパンジオール、ソルビトール、イソソルビトール、デキストラン、ブタンジオール、ペンタンジオール、ヘキサントリオールおよびこれらの混合物を含む。

【００３３】

限定するものではないが、適した界面活性剤の例は、陰イオン界面活性剤、陽イオン界面活性剤、非イオン界面活性剤、両性界面活性剤、胆汁酸塩およびレシチンを含む。適した陰イオン界面活性剤は、ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物を含む。適した陽イオン界面活性剤は、臭化セチルトリメチルアンモニウム、臭化テトラデシルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化オクタデシルトリメチルアンモニウム、塩化セチルピリジニウム、塩化ドデシルトリメチルアンモニウム、塩化ヘキサデシルトリメチルアンモニウムおよびこれらの混合物を含む。適した非イオン界面活性剤は、α－ヒドロ－ω－ヒドロキシポリ（オキシエチレン）ポリ（オキシプロピル）ポリ（オキシエチレン）ブロックコポリマー、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、脂肪アルコールのポリエチレングリコールエステル、およびこれらの混合物を含む。適したα－ヒドロ－ω－ヒドロキシ－ポリ（オキシエチレン）ポリ（オキシプロピル）ポリ（オキシエチレン）ブロックコポリマーは、ポロキサマー１８２、１８４、２３１、およびこれらの混合物を含む。適したポリオキシエチレンエーテルはＰＥＧ－４ラウリルエーテル（ＢＲＩＪ（登録商標）３０）、ＰＥＧ－２オレイルエーテル（ＢＲＩＪ（登録商標）９３）、ＰＥＧ－１０オレイルエーテル（ＢＲＩＪ（登録商標）９６）、ＰＥＧ－２０オレイルエーテル（ＢＲＩＪ（登録商標）９９）、およびこれらの混合物を含む。適したポリオキシエチレンソルビタンエステルは、モノラウリン酸エステル（ＴＷＥＥＮ（登録商標）２０）モノパルミチン酸エステル（ＴＷＥＥＮ（登録商標）４０）、モノステアリン酸エステル（ＴＷＥＥＮ（登録商標）６０）、モノオレイン酸エステル（ＴＷＥＥＮ（登録商標）８０）、およびこれらの混合物を含む。適した脂肪酸のポリエチレングリコールエステルは、ポリオキシエチレン（８）モノステアリン酸エステル（ＭＹＲＪ（登録商標）４５）、ポリオキシエチレン（３０）モノステアリン酸エステル（ＭＹＲＪ（登録商標）５１）、ポリオキシエチレン（４０）モノステアリン酸エステル（ＭＹＲＪ（登録商標）５２）、およびこれらの混合物を含む。

【００３４】

適した両性界面活性剤は、限定するものではないが、ラウラミドプロピルベタイン、ココアミドプロピルベタイン、ラウリルベタイン、ココベタイン、ココアミドプロピルヒドロキシスルタイン、アミノプロピルラウリルグルタミド、ココアンホ酢酸ナトリウム、ラウロアンホ酢酸ナトリウム、ラウロアンホ二酢酸二ナトリウム、ココアンホ二酢酸二ナトリウム、ココアンホプロピオン酸ナトリウム、ラウロアンホ二プロピオン酸二ナトリウム、ココアンホ二プロピオン酸二ナトリウム、ラウリミノ二プロピオン酸ナトリウム、ココアンホカルボキシメチルヒドロキシプロピル硫酸二ナトリウムなどを含む。

【００３５】

特に好ましいカルボン酸エステル透過促進剤は、Ｎ，Ｎ－ジ（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキルアミノ置換（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキル（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸エステルなどのアミノ置換カルボン酸エステルまたはこれらの薬学的に許容できる酸付加塩である。本明細書において、「（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキル（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸エステル」という用語は、（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルコールと（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸とのエステルを意味する。（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキル（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸エステルに関連した「Ｎ，Ｎ－ジ（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキルアミノ置換」という用語は、エステルが形成されるアルコール部分またはカルボン酸部分のいずれかがアミノ置換基$ＮＲ_{x}Ｒ_{y}$（式中、$Ｒ_{x}$および$Ｒ_{y}$は、それぞれ独立して（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキル基である。）を有することを意味する。好ましくは、$Ｒ_{x}$および$Ｒ_{y}$は、両方ともメチル基である。

【００３６】

好ましいＮ，Ｎ－ジ（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキルアミノ置換（$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{18}$）カルボン酸（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキルエステルは、２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシル（ＤＤＡＩＰ）；２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）酢酸ドデシル（ＤＤＡＡ）；ドデカン酸１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－２－プロピル（ＤＡＩＰＤ）；ミリスチン酸１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－２－プロピル（ＤＡＩＰＭ）；オレイン酸１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－２－プロピル（ＤＡＩＰＯ）；およびこれらの薬学的に許容できる酸付加塩を含む。特に好ましいものは、単独または補助透過促進剤と組み合わせて用いられるＤＤＡＩＰである。ＤＤＡＩＰは、Ｓｔｅｒｏｉｄｓ，Ｌｔｄ．（Ｃｈｉｃａｇｏ，ＩＬ）から入手できる。ＤＤＡＩＰの製造およびこれらの結晶性酸付加塩は、Ｂｕｙｕｋｔｉｍｋｉｎらへの米国特許第６，１１８，０２０号に記載されている（これを参照により本明細書に組み込む）。長鎖類似アミノ置換カルボン酸アルキルエステルは、Ｗｏｎｇらへの米国特許第４，９８０，３７８号に記載されているように容易に入手できる化合物から合成できる（これを本明細書に矛盾しない範囲で参照により本明細書に組み込む）。このようなアミノ置換カルボン酸エステル透過促進剤は、２－（Ｎ－置換アミノ）－アルカン酸アルキルおよび（Ｎ－置換アミノ）－アルカノールアルカノアートとも呼ばれる場合がある。便宜上、２－（Ｎ－置換アミノ）－アルカン酸アルキルおよび（Ｎ－置換アミノ）－アルカノールアルカノアートは、アルキル（Ｎ－置換アミノ）エステルという用語の下において一緒に分類され得る。

【００３７】

限定するものではないが、溶媒の例は、ケラチン透過性に影響する、クエン酸トリエチル（ＴＥＣ）およびトリアセチンなどの脂肪族エステル；フタル酸ジエチル（ＤＥＰ）などの芳香族エステル；Ｎ－メチル－２－ピロリドン（ＮＭＰ）、ジエチレングリコールモノエチルエーテル（ＤＧＭＥ、トランスクトール）、イソソルビドジメチルエーテル（ＤＭＩ）、ジメチルデシルホスホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、およびジメチルホルムアミドなどの双極性非プロトン性溶媒；スクアランおよびオクタノールなどのオイルを含む。

【００３８】

特に好ましい皮膚透過促進剤は、双極性非プロトン性溶媒、特にＮＭＰ、ＤＧＭＥ、およびＤＭＩ；脂肪族エステル、特にＴＥＣおよびトリアセチン；ソルビタン誘導体であるカルボン酸エステル、特にラウリン酸ソルビタン（ＳＰＡＮ（登録商標）２０）およびオレイン酸ソルビタン、Ｎ，Ｎ－ジ（$Ｃ_{1}$から$Ｃ_{8}$）アルキルアミノ置換（$Ｃ_{4}$から$Ｃ_{18}$）アルキル（$Ｃ_{2}$から$Ｃ_{18}$）カルボン酸エステル、特にＤＤＡＩＰ、およびこれらの組み合わせである。

【００３９】

透過促進剤は、ＰＧＥ化合物が組織への透過を促進するために十分な量で含有される。具体的な量は、使用されるＰＧＥ化合物の望ましい放出速度および特定の形態に従って変える必要がある。一般に、この量は、患者に投与される組成物の全重量に対して約０．０１パーセントから約２０パーセントの範囲である。

【００４０】

活性化合物の徐放性または持続放出を含む望ましい放出速度は、例えば疎水性ビヒクル（ポリジメチルシロキサンなど）などの局所送達ビヒクルを選択することにより調節することもできる。末端にカルボキシ基を有するポリジメチルシロキサンもまた、活性化合物による皮膚透過を促進することができる。

【００４１】

天然および修飾多糖ゴムもまた、例えば増粘剤、担体シートの一部または局所送達ビヒクルとして含有させることができる。適した代表的ゴムは、天然および修飾ガラクトマンナンゴムである。ガラクトマンナンゴムは、Ｄ－ガラクトースおよびマンノース単位を含有する炭水化物ポリマーまたはこのようなポリマーの他の誘導体である。比較的多数のガラクトマンナンがあり、組成は、それらの起源に応じて変化する。ガラクトマンナン

ゴムは、（１→４）結合を有するβ－Ｄ－マンノピラノシル単位の直鎖構造で特徴付けられる。主鎖と（１→６）結合した単一のα－Ｄ－マンノピラノシル単位が、側鎖として存在する。ガラクトマンナンゴムは、２種類のマメ科植物（チャンポシス・テトラゴノロブス（Ｃｙａｍｐｏｓｉｓ ｔｅｔｒａｇｏｎａｌｏｂｕｓ）およびプソラロイズ（ｐｓｏｒａｌｏｉｄｓ））のいずれかの種子の粉砕した胚乳であるグアールゴム、およびイナゴマメ（セラトニア・シリクア（Ｃｅｒａｔｏｎｉａ ｓｉｌｉｑｕａ））の種子の胚乳に存在するローカストビーンゴムを含む。適した修飾多糖ゴムは、カルボキシメチルエーテル、エチレングリコールエーテルおよびプロピレングリコールエーテルなどの天然または置換多糖ゴムのエーテルを含む。

【００４２】

他の適した代表的ゴムは、寒天ゴム、カラギーナンゴム、ガティゴム、カラヤゴム、ラムザンガムおよびキサンタンガムを含む。本発明の組成物は、種々のゴムの混合物またはゴムの混合物および酸性ポリマーを含むことができる。

【００４３】

ゴム、特にガラクトマンナンゴムは、公知の物質である。例えば、Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｇｕｍｓ：Ｐｏｌｙｓａｃｃｈａｒｉｄｅｓ ＆ Ｔｈｅｉｒ Ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ，Ｗｈｉｓｔｌｅｒ Ｒ．Ｌ．ａｎｄ ＢｅＭｉｌｌｅｒ Ｊ．Ｎ．（ｅｄｓ．），３ｒｄ Ｅｄ．Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ（１９９２）および Ｄａｖｉｄｓｏｎ Ｒ．Ｌ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｗａｔｅｒ－Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｇｕｍｓ ａｎｄ Ｒｅｓｉｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｉｎｃ．，Ｎ．Ｙ．（１９８０）を参照のこと。大部分のゴムは、種々の形態（通常は粉末）で市販されており、食物および局所組成物にそのまま使用可能である。例えば、粉末形態のローカストビーンゴムは、Ｔｉｃ Ｇｕｍｓ Ｉｎｃ．（Ｂｅｌｃａｍ，ＭＤ）から入手できる。

【００４４】

含有される場合、多糖ゴムは、組成物の全重量に基づいて約０．１パーセントから約５パーセント、好ましくは約０．５パーセントから３パーセントの範囲で含有される。好ましい一実施形態において、約２．５重量パーセントの多糖ゴムが含有される。

【００４５】

多糖ゴムの選択可能な代替物は、ポリアクリル酸ポリマーである。ポリアクリル酸ポリマーの一般的な種類の１つは、「カルボマー」という一般名で知られている。カルボマーは、ポリアルケニルポリエーテルで軽度に架橋したポリアクリル酸ポリマーである。これは、「ＣＡＲＢＯＰＯＬ（商標）」という名称でＢ．Ｆ．Ｇｏｏｄｒｉｃｈ Ｃｏｍｐａｎｙ（Ａｋｒｏｎ，Ｏｈｉｏ）から市販されている。特に好ましいカルボマーの種類は、「ＣＡＲＢＯＰＯＬ ９４０」と呼ばれるものである。

【００４６】

使用に適した他のポリアクリル酸ポリマーは、「ＰＥＭＵＬＥＮ（商標）」（Ｂ．Ｆ．Ｇｏｏｄｒｉｃｈ Ｃｏｍｐａｎｙ）および「ＰＯＬＹＣＡＲＢＯＰＨＩＬ（商標）」（Ａ．Ｈ．Ｒｏｂｂｉｎｓ，Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡ）と言う名称で市販されている。ＰＥＭＵＬＥＮ（商標）ポリマーは、C_{10}からC_{30}のアクリル酸アルキルと、アクリル酸、メタクリル酸またはショ糖のアリルエーテルもしくはペンタエリスリトールのアリルエーテルで架橋されたそれらの単純エステルの１つの１以上のモノマーとの、コポリマーである。ＰＯＬＹＣＡＲＢＯＰＨＩＬ（商標）製品は、ジビニルグリコールで架橋されたポリアクリル酸である。

【００４７】

必要な親油性化合物の濃度は、望ましい半固体軟度および望ましい皮膚透過促進効果などの他の因子に従って必然的に変わる。親油性化合物の濃度は組成物の全重量に基づいて約０．５重量パーセントから約４０重量パーセントの範囲が適切である。好ましい局所組成物は組成物の全重量に基づいて約７重量パーセントから約４０重量パーセントの範囲の親油性化合物を含有する。

【００４８】

脂肪族アルコールおよび脂肪族エステルの混合物が用いられる場合、アルコールの適した量は、約０．５パーセントから約７５パーセントの範囲である。好ましい一実施形態において、アルコールの量は、約５パーセントから約１５パーセントの範囲であり、脂肪族エステルの量は、約２パーセントから約１５パーセントの範囲である（同じく、組成物の全重量に基づく）。もう一つの好ましい実施形態において、アルコールの量は、約０．５パーセントから約１０パーセントの範囲であり、一方脂肪族エステルの量は、０パーセントから約１０パーセントの範囲である（同じく、組成物の全重量に基づく）。

【００４９】

選択可能な成分ではあるが好ましい成分は、乳化剤である。適した乳化剤は、一般に１０より大きい親水性親油性バランス値を示すものとする。ショ糖エステル、特にステアリン酸スクロースは、本組成物に対する乳化剤として役立つことができる。ステアリン酸スクロースは、種々の販売元から入手できる公知の乳化剤である。乳化剤が用いられる場合、組成物の全重量に対して約２パーセント以下の量含有されるステアリン酸スクロースが好ましい。ステアリン酸スクロース乳化剤の好ましい量は、多糖ゴムに対する乳化剤の重量比としても表現できる。

【００５０】

他の適した乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンエステル、長鎖アルコール（好ましくはセトステアリルアルコール）および脂肪酸グリセリドである。適したポリオキシエチレンソルビタンエステルは、モノラウリン酸エステル（ＴＷＥＥＮ　２０，ＳＰＡＮ　２０）、モノパルミチン酸エステル（ＴＷＥＥＮ　４０）、モノステアリン酸エステル（ＴＷＥＥＮ　６０）、およびモノオレイン酸エステル（ＴＷＥＥＮ　８０）ならびにこれらの混合物を含む。好ましい脂肪酸グリセリドは、グリセリルモノオレイン酸エステル、トリオレアン、トリミリスチンおよびトリステアリンを含む。

【００５１】

他の選択可能な成分は、消泡剤、すなわち振盪または撹拌により完成製剤が泡を形成する傾向を抑える化学物質である。シリコーンは好ましい消泡剤であるが、さまざまなアルコールおよび脂質もまた同様な性質を示す。アルコールを除き、選択された消泡剤は、比較的低い濃度で効果を示す必要があり、微量で用いられる。消泡剤の例には、ジメチコン、セチルジメチコン、ジメチコンシリレート、ジメチコノール、ジメチコンおよび水和シリカの混合物、イソプロピルアルコール、ヘキシルアルコール、トリメチルシロキシケイ酸、トリフェニルトリメチコンなどがある。特に好ましい消泡剤は、Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，ＭｉｃｈｉｇａｎからＳＩＭＥＴＨＩＣＯＮＥ　ＵＳＰという名称で市販されている、２００から３００ジメチルシロキサン単位の平均鎖長を有するジメチコンおよび水和シリカの混合物である。

【００５２】

組成物は、所望であれば緩衝系を含むことができる。緩衝系は、組成物のpHを望ましい範囲内に維持または緩衝化するために選択される。本明細書において、「緩衝系」または「緩衝液」という用語は、水溶液中で、酸または塩基が添加されるとき、pH（または水素イオン濃度もしくは活性）における大きな変化に対してこのような溶液を安定化する溶質剤（単数または複数）を指す。最初の緩衝化pH値から上記の範囲におけるpHの抵抗または変化をもたらす溶質剤（単数または複数）は公知である。無数の適した緩衝液があるが、リン酸カリウム緩衝液（例えば、リン酸カリウム一水和物、KH_2PO_4　Ｎ．Ｆ．など）が本発明の組成物に有効であることが明らかになっており、好ましい。

【００５３】

医薬組成物の最終pH値は、生理学的に適合する範囲内で変化させることができる。必然的に、最終pH値は、ヒト皮膚を刺激しないpH値であり、ＰＧＥ化合物の経皮輸送が促進されるpH値が好ましい。この制約に反することなく、必要に応じてＰＧＥ化合物の安定性を改善し、軟度を調節するようにpHを選択することができる。一実施形態において、好ましいpH値は、約３．０から約７．４であり、より好ましくは約３．０から約６．５であり、最も好ましくは約３．５から約６．０である。

【００５４】
好ましい局所送達ビヒクルに関して、組成物の残りの成分は、溶液またはゲルなどの水性組成物である。好ましくは、組成物中に存在する水は、精製水、例えば脱イオン水である。このような送達ビヒクル組成物は、組成物の全重量に基づいて約５０から約９５パーセントを超す範囲の水を含有する。存在する特定の水の量は重要でないが、望ましい粘度（通常約５０cpsから約１０，０００cps）および／または他の成分の濃度が得られるように調節可能である。局所送達ビヒクルは、好ましくは少なくとも約３０センチポアズの粘度を有する。増粘剤は、望ましい粘度レベルを得るために含め得る。
【００５５】
ＰＧＥ化合物の透過を制限しない範囲まで、有機酸およびアルコールなどのＰＧＥ化合物の安定化剤および賦形剤、シクロデキストリン、着色剤、レオロジー剤、ならびに防腐剤が、加えられ得る。
【００５６】
上記の成分は、PGE_1などのＰＧＥ化合物を好ましくは実質的に均一に全体に分散して最終的に受け入れる安定な組成物を製造する任意の順序および方法で混合され得る。このような組成物を製造するための使用可能な１つの手法は、予混合した水／緩衝液中に多糖ゴム（またはポリアクリル酸）を均一に分散させ、ついで得られた混合物を完全に均質化する（すなわち混合する）ことを含む。含有される場合、乳化剤は、多糖ゴムを分散させる前に水／緩衝液に加えられる。望ましいレベルにpH値を調節するための任意の適した方法、例えば、濃リン酸または濃水酸化ナトリウムを添加するなどの方法を使用できる。
【００５７】
ＰＧＥ化合物は、ついで透過促進剤を加えて、または加えずに、混合して用いる前にこれらと混合される。得られた組成物は、局所、外尿道口内または経膣投与に対して使用可能である。
【００５８】
これらの組成物は、他の送達方法に伴う低い生物学的利用能および急速な化学分解を避けながら、ＰＧＥ化合物で治療されるまたは治療可能な、末梢血管疾患、男性のインポテンスおよび他の障害の長時間治療に使用され得る。
【００５９】
本発明の好ましい一実施形態は、水溶性フィルム中に実質的に均一に分散されているプロスタグランジンＥ群化合物を含む固体可溶性プロスタグランジンＥ剤形である。本フィルムは、（ａ）約０．０２５から１０重量部のプロスタグランジンE_1；（ｂ）約０．５５から５０重量部のヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン；（ｃ）約０．０２５から１０重量部の２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシルまたはこの塩；（ｄ）約０．０５から２５重量部のヒドロキシプロピルメチルセルロース；（ｅ）約０．０５から２５重量部のポリエチレングリコール８０００；（ｆ）約０．００１から5重量部のシリコーン消泡剤；（ｇ）約5から９０重量部の水；および（ｈ）約5から７５重量部のエタノールを含む混合物からフィルムを成型することにより製造される。
【００６０】
もう一つの実施形態において、すぐに投与可能な製剤は、酸性緩衝液と一緒に、製剤の重量に基づいて、約０．０１パーセントから約５パーセントの修飾多糖ゴム；約０．００１パーセントから約１パーセントのＰＧＥ化合物、好ましくはPGE_1、またはこれらの薬学的に許容できる塩、これらの低級アルキルエステルおよびこれらの混合物；約０．５パーセントから約１０パーセントの２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシルまたはこれらの塩；エタノール、プロパノール、イソプロパノールおよびこれらの混合物からなる群から選択される、約０．５パーセントから約１０パーセントの低級アルコール；ラウリン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸イソプロピルおよびこれらの混合物からなる群から選択される、約０．５パーセントから約１０パーセントのエステル；を含む。好ましくは、本製剤はまた、約２重量パーセント以下のステアリン酸スクロースを含む。

【００６１】
ＰＧＥ化合物の有効性に悪影響を及ぼさない治療組成物の変形は、当業者に明らかであり、本発明の範囲内である。前述のように、得られた製剤が望まれる性質を維持する限りにおいて、例えば、着色剤、抗菌性防腐剤、乳化剤、滑沢剤、香水、ＰＧＥ化合物安定化剤などの追加の成分を含めることができる。含有される場合、防腐剤は、通常約０．０５から約０．３０％の量で添加される。適した防腐剤は、メチルパラベン（メチルＰＡＢＡ）、プロピルパラベン（プロピルＰＡＢＡ）およびブチルヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）を含む。適した香水および芳香剤は、当分野で公知であり；適した芳香剤は、約５パーセント以下であり、芳香剤は当分野で公知であり；適した芳香剤は、組成物の全重量に基づいて約５パーセント以下のミルテノールであり、好ましくは約２パーセントミルテノールである。本発明の組成物は、少量、すなわち約０．０１から約４重量パーセントの局所麻酔剤を所望すれば含むこともできる。典型的な局所麻酔剤は、リドカイン、ベンゾカイン、ジクロニン、ジブカイン、薬学的に許容できる塩およびこれらの混合物を含む。好ましい一実施形態において、局所麻酔剤は、組成物の重量に基づいて約０．５パーセントのジクロニンである。

【００６２】
２区画剤形の実例を以下に示す。

【００６３】
【表１】

	量（重量部）	
活性物質区画	好ましい	より好ましい
PGE_1	０．０２５－１０	０．０５－０．５
２－（N, Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシル・ＨＣｌ	０．０２５－１０	０．０５－２．５
ラクトース	１－５０	２．５－１０
不活性物質区画		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	０．０５－２．５	１－６
シリコーン消泡剤	０．００１－５	０．１－２
ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン	０．５－２５	１－１０
水（脱イオンまたはU．Ｓ．Ｐ．）	５－７５	２０－６０
エタノール	５－７５	２０－６０

【００６４】
所望であれば、メチルパラベン、プロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムなどの防腐剤もまた含めることができる。

【００６５】
さらに他の２区画剤形を以下に示す。

【００６６】

【表２】

	量（重量部）
活性物質区画	
PGE_1	０．２
２－（N，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシル・ＨＣｌ	２．５
エタノール（無水、ＵＳＰ）	５
不活性物質区画	
グアーガム	２．５
ラウリン酸エチル	３
水（ＵＳＰ、０．１Ｍ KH_2PO_4（Ｎ．Ｆ．）およびＮａＯＨでｐＨ５．５に緩衝化）	１００

【００６７】

PGE_1含有フィルムを成型するための、例示的２部分組成物を以下に示す。

【００６８】

【表３】

	量（重量部）	
	好ましい	より好ましい
部分Ａ		
PGE_1	０．０２５－１０	０．０５－０．５
２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシル・ＨＣｌ	０．０２５－１０	０．０５－２．５
ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン	０．０５－２５	１－１０
部分Ｂ		
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	０．０５－２５	１－６・
ポリエチレングリコール８０００粉末	０．０５－２５	０．５－５・
シリコーン消泡剤	０．００１－５	０．１－２・
ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン	０．５－２５	１－１０
水（脱イオンまたはＵ．Ｓ．Ｐ．）	５－９０	２０－６０
エタノール	５－７５	２０－６０

【００６９】

部分ＡおよびＢを撹拌で混合し、得られた混合物を表面上に層として成型し、エタノールを蒸発させてシート状材料（すなわち、成型層の厚さによってシートまたはフィルムのいずれか）を得る。

【００７０】

以下の実施例によって本発明をさらに説明する。

【実施例１】

【００７１】

２区画容器入り剤形

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（２グラム；ＭＥＴＨＯＣＥＬ（登録商標）Ｅ４Ｍ；Ｄｏｗ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏ．）、ポリエチレングリコール８０００粉末（０．５グラム）、脱イオン水（９７．５グラム）、および微量の消泡剤（ＳＩＭＥＴＨＩＣＯＮＥ（登録商標）；Ｄｏｗ　Ｃｏｒｎｉｎｇ　Ｃｏｒｐ．，Ｍｉｄｌａｎｄ，ＭＩ）を混合することにより粘性局所送達ビヒクルを調製した。

【００７２】

最初に、脱イオン水（約２５グラム）のアリコートを約８０℃に加熱し、ついでそれにヒドロキシプロピルメチルセルロース（２グラム）を加え、溶解するまで撹拌した。得られた熱溶液に微量の消泡剤を加えた。

【００７３】

冷脱イオン水（５０グラム）にポリエチレングリコール粉末（０．５グラム；ＰＥＧ８０００）を加え、溶解するまで撹拌して冷ポリエチレングリコール溶液を得た。

【００７４】

得られた冷および熱溶液を撹拌して混合し、混合溶液（適量１００グラム）に脱イオン水をさらに加え、得られた溶液を氷浴中に置き、連続的に撹拌して約３０℃未満に冷却した。得られた溶液のｐＨ値は、６．２５と測定された。

【００７５】

この溶液は、２区画剤形の不活性物質区画の成分として適している。フィルムまたはシートなどのシート状投薬単位を成型するのに適した溶液を調製するためにエチルアルコールを加えることができる。

【００７６】

乾燥したプロスタグランジン$Ｅ_1$（０．０１８グラム）および２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシル（０．１２グラム）を混合することにより、活性物質区画の内容物を調製した。

【００７７】

ついで上記のように調製された活性物質内容物を、３グラムの前述の不活性物質組成物と混合し、これに無水エチルアルコール（３グラム）を加えた。

【００７８】

局所または外尿道口内への投与に適した、透明な粘性ゲルが得られた。得られたゲルのpH値は、４．５と測定された。

【実施例２】

【００７９】

$ＰＧＥ_1$および皮膚透過促進剤を含有するフィルム

実施例１に記載されているようにして調製された透明なゲルの一部を６ミルフィルム展延機でガラスパネル上に塗布し、フィルムができるまで数時間乾燥した。少量の水（１００ミリグラム）の添加により、約１５秒以内に１平方インチのフィルムは透明なゲルに戻った。

【実施例３】

【００８０】

$ＰＧＥ_1$を含有するフィルム

$ＰＧＥ_1$粉末（０．０２４グラム）を以下の成分：

【００８１】

【表４】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	０．０６グラム
ＰＥＧ８０００粉末	０．０１５グラム
脱イオン水	２．９２５グラム
エチルアルコール（無水）	３グラム

を有する水溶液と混合し、上記の実施例１に記載されているようにして調製した。得られたＰＧＥ$_1$および水溶液の混合物を、ＰＧＥ$_1$が溶液に溶けるまで１５から３０秒激しく振盪した。

【００８２】

得られた溶液をガラスパネル上に注ぎ、周囲温度で約３．５時間乾燥した。実質的に均一に分散されているＰＧＥ$_1$を含有するフィルムが得られた。

【実施例４】

【００８３】

ＰＧＥ$_1$および２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシルを含有するフィルム

上記の実施例３の手順を用いて、以下の成分：

【００８４】

【表５】

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	０．０６グラム
ＰＥＧ８０００粉末	０．０１５グラム
脱イオン水	２．９グラム
エチルアルコール（無水）	３グラム

を有する水溶液にＰＧＥ$_1$（０．０２４グラム）および２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－プロピオン酸ドデシル（０．０３グラム）を溶解した。得られた溶液をガラスパネル上に注ぎ、６ミルフィルム展延機で広げ、約３．５時間乾燥した。実質的に均一に分散されているＰＧＥ$_1$および２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）プロピオン酸ドデシルを含有する乾燥フィルムが得られた。このフィルムは、容易に水と混和した。所望であれば、材料のための薬学的に適合できる局所送達ビヒクルを含有する密閉不活性物質区画に加えて、フィルムを密閉活性物質区画中に包装することができる。適した送達ビヒクルは、上記のように、患者への局所適用用プロスタグランジンＥ群化合物と混合することができる材料である。このフィルムは、切断され、送達ビヒクルの個別容器に入れた量で、適用のための個別の用量の容器に入れることができる。フィルムおよび送達ビヒクルの複数の個別容器入り用量は、所望であれば複数回投与キットの形態で一緒に包装することができる。

【００８５】

前述の実施例は、本発明の好ましい実施形態の例示として提供したものであって、本発明の範囲を限定することを意図したものではない。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US06/00147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8): A61K 9/00(2007.01),9/14(2007.01),6/00(2007.01);A61L 15/16(2007.01);A01N 37/08(2007.01)

USPC: 424/400,401,433,444,484,486,488;514/573
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)
U.S. : 424/400,401,433,444,484,486,488;514/573

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)
WEST, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4,136,162 (Fuchs et al) 03 January 1979 (03.01.1979), see abstract and column 2, lines 45-46.	22
Y	US 6,593,369 (Neal) 15 July 2003 (15.07.2003), abstract, column 12, column 15.	1-22

☐ 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 published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 November 2006 (10.11.2006)	06 DEC 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer S. Gollamudi Telephone No. (703) 308-0196

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ 43/00	１１２	
Ａ６１Ｋ 47/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/10		
Ａ６１Ｋ 47/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/12		
Ａ６１Ｋ 47/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/14		
Ａ６１Ｋ 47/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/16		
Ａ６１Ｋ 47/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/08		
Ａ６１Ｋ 47/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/18		
Ａ６１Ｋ 47/36	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/36		
Ａ６１Ｋ 47/26	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/26		
Ａ６１Ｋ 47/40	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/40		
Ａ６１Ｋ 47/38	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/38		
Ａ６１Ｋ 47/34	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ 47/34		

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

(74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 モー，ワイ・ジヨージフ
アメリカ合衆国、ニユー・ジヤージー・０８５４０、プリンストン、ワン・ベルビユー・テラス
(72)発明者 フランク，ダニエル・ダブリユ
アメリカ合衆国、ペンシルバニア・１９００８、ブルームオール、ラングフオード・ロード・３０７

Ｆターム(参考) 4C076 AA08 AA09 AA73 AA94 BB28 BB31 CC17 CC30 DD01A DD23A DD37A DD40A DD41A DD44A DD45A DD49A DD52A DD68A EE23A EE27A EE32A EE39A FF12 FF15 FF16 FF31 FF34 FF36 FF43 FF68 GG45 GG46
4C086 AA01 AA02 DA03 MA02 MA05 MA07 MA08 MA09 MA10 MA28 MA32 MA63 NA10 ZA81 ZC12