

(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2010-537988

(P2010-537988A)

(43) 公表日 平成22年12月9日 (2010.12.9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	4 C 0 8 3
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-522973 (P2010-522973)	(71) 出願人	510052573
(86) (22) 出願日	平成20年8月29日 (2008.8.29)		ガルデマ ラボラトリーズ インコーポレ
(85) 翻訳文提出日	平成22年2月26日 (2010.2.26)		イテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/010290		アメリカ合衆国 テキサス州 7 6 1 7 7
(87) 国際公開番号	W02009/032223		フォート ワース ノース フリーウェ
(87) 国際公開日	平成21年3月12日 (2009.3.12)		イ 1 4 5 0 1
(31) 優先権主張番号	60/967, 191	(74) 代理人	100092093
(32) 優先日	平成19年8月31日 (2007.8.31)		弁理士 辻居 幸一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100082005
			弁理士 熊倉 禎男
		(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤

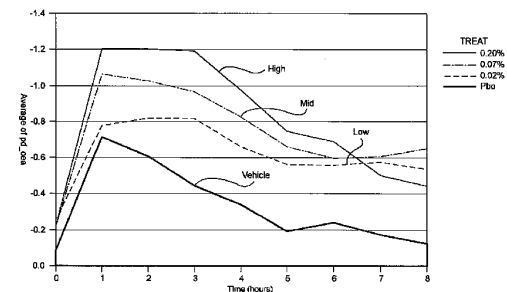
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 紅斑を治療するための改良プリモニジン組成物

(57) 【要約】

本発明は、ゲル又はクリームのような薬学的に許容可能な担体中に、約 0.17 質量% ~ 約 0.19 質量%の量のプリモニジンタルトラートを含む医薬組成物を対象とする。本発明は、患者の皮膚上の紅斑部に本発明の組成物を投与することによって、酒さを患う患者における紅斑を治療する方法、及び / 又は、使用にも関連する。

FIG. 1 Bitronidine Tartrate Gel: Clinician's Erythema Assessment Scores Over Time



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ゲル及びクリームからなる群から選択される薬学的に許容可能な担体中に、約 0.17 質量%～約 0.19 質量%の量のプリモニジントラートを含む、医薬組成物。

【請求項 2】

プリモニジントラートが、約 0.175 質量%～約 0.185 質量%の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

プリモニジントラートが、約 0.18 質量%の量で存在する、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

担体が、ゲルである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

担体が、クリームである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

皮膚浸透剤を含む、請求項 4 又は 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

皮膚浸透剤が、プロピレングリコールである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

保湿剤を含む、請求項 4 又は 5 に記載の組成物。

20

【請求項 9】

保湿剤が、グリセリンである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

防腐剤を含む、請求項 4 又は 5 に記載の組成物。

【請求項 11】

防腐剤が、メチルパラベンである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

防腐剤が、フェノキシエタノールである、請求項 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

ゲルが 10 倍希釈された場合に、

30

担体の最小 pH が約 5 であり、最大 pH が約 7.5 であるために十分な量の塩基を、前記ゲルが含む、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 14】

ゲルが 10 倍希釈された場合に、

pH の最小値が約 6.2 であり、及び、最大値が約 6.8 である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

塩基が、水酸化ナトリウム、又は、水酸化カリウムである、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

ゲルが、ゲル化剤を含む、請求項 4 に記載の組成物。

40

【請求項 17】

ゲル化剤が、カルボマーである、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

保護剤、化粧品剤、又は、それらの組合せを含む、請求項 4 又は 5 に記載の組成物。

【請求項 19】

保護剤、及び / 又は、化粧品剤は、二酸化チタンである、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

ゲルが、水、ゲル化剤、皮膚浸透剤、保湿剤、防腐剤、及び、化粧品剤を含む、請求項 4 に記載の組成物。

50

【請求項 2 1】

水、カルボマー、プロピレングリコール、グリセリン、メチルパラベン、フェノキシエタノール、二酸化チタン、及び、ゲルが 10 倍希釈された場合に、担体の最小 pH が約 6.2 であり、最大 pH が約 6.8 であるために十分な量の塩基を、
前記ゲルが含む、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

塩基が、水酸化ナトリウム、又は、水酸化カリウムである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

クリームが、水、乳化剤、皮膚浸透剤、保湿剤、防腐剤、及び、化粧品剤を含む、請求項 5 に記載の組成物。

10

【請求項 2 4】

クリームが、水、オレイルアルコール、プロピレングリコール、グリセリン、メチルパラベン、及び、二酸化チタンを含む、請求項 2 3 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

酒さを患う患者における紅斑を治療するための方法であって、
薬学的に許容可能なクリーム又はゲル中に約 0.17 質量% ~ 約 0.19 質量% の量で含まれるプリモニジンタルトラートを、患者の皮膚上の紅斑の部位に局所的に投与することを含む、方法。

【請求項 2 6】

酒さを患う患者における紅斑の治療のための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の組成物の使用。

20

【請求項 2 7】

酒さを患う患者における紅斑の治療において、プリモニジンタルトラートを局所的に投与するための、請求項 1 ~ 2 4 のいずれかに記載の組成物の使用。

【発明の詳細な説明】**【背景技術】****【0001】**

従来技術

プリモニジンタルトラートの水溶液 (0.15% 及び 0.20%) は、眼科用途で知られている。これは、アルファガン (ALPHAGAN (登録商標)) P の名前で、アラガン (Allergan) から、販売されている。

30

プリモニジンタルトラートは、酒さにより生じる紅斑の治療にも有用であることが分かっている。プリモニジンタルトラートを含むクリーム及びゲルは、以下の米国特許出願に開示されている：米国シリアル番号 10/853,585 (DeJovin 等)；米国シリアル番号 10/626,037 (Scherer)；及び、米国シリアル番号 10/607,439 (Gil 等)。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0002】**

発明の概要

40

一つの局面において、本発明は、酒さに関連する紅斑を治療するための医薬組成物に関する。医薬組成物は、ゲル又はクリームのような薬学的に許容可能な担体中に、約 0.17 質量% ~ 約 0.19 質量% の量のプリモニジンタルトラートを含む。該組成物中のプリモニジンタルトラートの量は、約 0.175 質量% ~ 約 0.185 質量% であることが好ましく、プリモニジンタルトラートが、約 0.18 質量% の量で存在することが更に好ましい。

【0003】

好適な態様において、薬学的に許容可能な担体は、ゲル又はクリームである。ゲルは、1 つ以上の皮膚浸透剤、保湿剤、防腐剤、ゲル化剤、及び、保護剤を含みうる。クリームは、1 つ以上の乳化剤、皮膚浸透剤、保湿剤、防腐剤、及び、保護剤、及び / 又は、化粧品

50

品剤を含みうる。

皮膚浸透剤は、約 2 質量% ~ 約 10 質量% の量で存在しうる。好適な皮膚浸透剤は、プロピレングリコールである。

保湿剤は、約 2 質量% ~ 約 10 質量% の量で存在することが好ましい。好適な保湿剤は、グリセリンである。

防腐剤は、約 0.1 質量% ~ 約 1 質量% の量で存在しうる。好適な防腐剤は、メチルパラベン、及び、フェノキシエタノールである。

ゲル化剤は、約 0.5 質量% ~ 約 2 質量% の量で存在することが好ましい。好適なゲル化剤は、カルボマー (Carbomer) 934P である。

保護剤は、約 0.1 質量% ~ 約 1.5 質量% の量で存在しうる。好適な保護剤は、二酸化チタンである。

また、組成物は、ゲルが 10 倍希釈された場合に、担体の pH が約 5 ~ 約 7.5 であるために十分な量の塩基を含むことができる。好ましくは、ゲルが 10 倍希釈された場合に、pH の範囲が約 6.2 ~ 約 6.8 である。好適な塩基は、水酸化ナトリウム、又は、水酸化カリウムである。

【0004】

好適な態様において、組成物は、水、カルボマー、プロピレングリコール、グリセリン、メチルパラベン、フェノキシエタノール、グリセリン、二酸化チタン、及び、ゲルが 10 倍希釈された場合に、担体の pH が、約 6.2 ~ 約 6.8 であるために十分な塩基を含む。

本発明は、薬学的に許容可能なクリーム又はゲル中に約 0.17 質量% ~ 約 0.19 質量% の量で含まれるプリモニジンタルトラートを、患者の皮膚上の紅斑の部位に局所的に投与することによって、酒さを患う患者における紅斑を治療するための方法にも関する。

第二の局面において、本発明は、酒さを患う患者における紅斑の治療の方法であって、薬学的に許容可能なクリーム又はゲル中に約 0.17 質量% ~ 約 0.19 質量% の量で含まれるプリモニジンタルトラートを、患者の皮膚上の紅斑の部位に局所的に投与することを含む方法に関する。好ましくは、プリモニジンタルトラートは、約 0.175 質量% ~ 約 0.185 質量% の量で存在する。最も好ましくは、プリモニジンタルトラートは、約 0.18 質量% の量で存在する。

担体は、ゲル、又は、クリームであることが好ましい。担体がゲルである場合、ゲルは、皮膚浸透剤を含むことが好ましい。好適な皮膚浸透剤は、プロピレングリコールである。ゲルは、保湿剤も含みうる。好適な保湿剤は、グリセリンである。ゲルは、防腐剤も含みうる。好適な防腐剤としては、メチルパラベン、及び、フェノキシエタノールが挙げられる。

【0005】

好適な態様において、ゲルは、該ゲルが 10 倍希釈された場合に、担体の最小 pH が約 5 であり、最大 pH が約 7.5 であるために十分な量の塩基を含む。他の好適な態様において、ゲルは、該担体の最小 pH が約 6.2 であり、最大 pH が約 6.8 であるために十分な量の塩基を含む。好適な塩基は、水酸化ナトリウム、及び、水酸化カリウムである。

ゲルは、ゲル化剤を含みうる。好適なゲル化剤は、カルボマーである。ゲルは、保護剤、化粧品剤、又は、それらの組合せを含んでもよい。好適な保護剤、及び/又は、化粧品剤は、二酸化チタンである。

好適な態様において、ゲルは、水、ゲル化剤、皮膚浸透剤、保湿剤、防腐剤、及び、化粧品剤を含む。他の好適な態様において、ゲルは、水、カルボマー、プロピレングリコール、グリセリン、メチルパラベン、フェノキシエタノール、グリセリン、二酸化チタン、及び、ゲルが 10 倍希釈された場合に、担体の最小 pH が約 6.2 であり、最大 pH が約 6.8 であるために十分な量の塩基を含む。好適な塩基は、水酸化ナトリウム、又は、水酸化カリウムである。

担体がクリームである場合に、クリームは、水、乳化剤、皮膚浸透剤、保湿剤、防腐剤、及び、化粧品剤を含むことが好ましい。好適な態様において、クリームは、水、オレイ

10

20

30

40

50

ルアルコール、プロピレングリコール、グリセリン、メチルパラベン、及び、二酸化チタンを含む。

本発明の他の局面は、酒さを患う患者における紅斑の治療のための薬剤の製造における、上記いずれかの態様における組成物の使用に関する。

本発明は、酒さを患う患者における紅斑の治療における、プリモニジンタルトラートを局所的に投与するための、上記いずれかの態様における組成物の使用にも関する。

【図面の簡単な説明】

【0006】

【図1】全3回の来診に関する、ベースラインCEAの3日間分の平均変化を8時間にわたって示す。

【図2】3つの各投与レベル及び賦形剤に関する、CEA用量反応、すなわち、前投与スコアからの変化を示す。

【図3】成功率を示す。患者は、28日目に診断された。「成功」とは、患者が0か1のCEAスコアを達成した場合、又は、患者の紅斑が少なくとも2点減少している場合として定義される。Y軸、すなわち「%応答者」は、「成功」した患者の割合を8時間にわたって示す。

【発明を実施するための形態】

【0007】

発明の詳細な説明

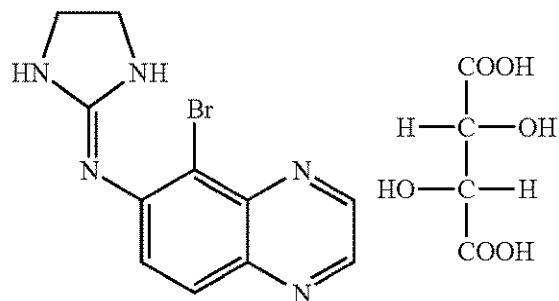
本発明は、クリーム又はゲルのような薬学的に許容可能な担体におけるプリモニジンタルトラートを含む改良された医薬組成物に関する。プリモニジンタルトラートは、酒さの症状の治療に効果がある。酒さは、一般的に患者の頬、鼻、顎、及び、額に影響を及ぼす炎症性皮膚疾患である。酒さの主な症状は、紅斑、すなわち、皮膚の異常な赤みである。本発明の薬学的に許容可能な組成物は、患者の皮膚上の紅斑の部位に局所的に塗布することができる。

限られた濃度範囲でプリモニジンタルトラートを含む組成物が、優れた臨床上的特性、例えば、薬効及び許容可能な副作用が均衡の取れた状態を示すことは、予想できない発見である。

プリモニジンタルトラート、すなわち、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-L-タルトラートは、選択的 α -2 アドレナリン作動薬である。その構造は、以下の通りである。

【0008】

【化1】



(プリモニジンタルトラート)

本発明の医薬組成物は、該組成物の全質量に基づいて、約0.17質量%～約0.19質量%の量のプリモニジンタルトラートを含む。好ましくは、プリモニジンタルトラートは、約0.175質量%～約0.185質量%の量で投与される。最も好ましくは、プリモニジンタルトラートは、約0.18質量%の量で投与される。

【0009】

< 薬学的に許容可能な担体 >

一つの態様において、薬学的に許容可能な担体は、ゲルである。ゲルは、液体により浸透された（広げられた(interpenetrate)）、無機粒子、通常は、小さな無機粒子、又は、有機粒子、通常は、大きな有機粒子の懸濁液を含む半固体系である。ゲルの大部分が、小さな別々の無機粒子の網状組織を含む場合に、それは、2相のゲルとして分類される。単相ゲルは、明確な境界が、分散した高分子と液体との間に存在しないように、液体の全体にわたって均一に分散した有機高分子からなる。本発明における使用のために好適なゲルは、本分野で公知であり、2相系であっても単相系であってもよい。好適なゲルのいくつかの例は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19版、1995) に開示されている。本発明における使用のための他の好適なゲルは、米国特許番号第 6, 387, 383 (2002年5月14日公開)；米国特許番号第 6, 517, 847 (2003年2月11日公開)；及び米国特許番号第 6, 468, 989 (2002年10月22日公開) に開示されている。

10

【0010】

使用されうるゲル化剤は、化粧品工業及び製薬工業で頻繁に使用される親水性及び含水アルコール性のゲル化剤のような、当業者に公知であるものを含む。好ましくは、親水性又は含水アルコール性のゲル化剤としては、"CARBOPOL (登録商標)" (B.F. Goodrich, Cleveland, Ohio)、"HYPERAN (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.) が挙げられる。

20

"CARBOPOL (登録商標)" は、一般名カルボマーで示される多くの架橋アクリル酸ポリマーの一つである。"カルボマー" は、分散可能であるが水不溶性である様々なポリマー酸のための USP (米国薬局方) 名称である。酸性分散物が塩基で中和されたときに、透明で安定したゲルが形成される。好適なカルボマーは、カルボマー 934P である。なぜならば、それは、生理的に不活性であり、かつ、一次刺激原でも増感剤でもないためである。他のカルボマーとしては、910、940、941、及び、1342 が挙げられる。

カルボマーは、水に溶解し、そして、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、他のアミン塩基のような腐食性物質で中和することで透明なゲル、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、そして、完全に水和することで均一なゲルを形成するセルロースポリマーである。他に好適なゲル化剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースガム、MVE/MACALDAGEN 架橋ポリマー、PVM/MACOPOLYMER、又は、それらの組合せが挙げられる。

30

【0011】

好適な態様において、組成物中のゲル化剤の最小量は、約 0.5% であり、より好ましくは、約 0.75% であり、最も好ましくは約 1% である。

他の好適な態様において、組成物中のゲル化剤の最大量は、約 2% であり、より好ましくは、約 1.75% であり、最も好ましくは約 1.5% である。

薬学的な担体は、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 つの不混和相 (1 つの相が、他の相の中に、0.1 μm ~ 100 μm の直径の範囲の液滴で分散している) を含む分散系である。乳化剤は、概して安定性を改良するために含まれる。好適な乳化剤としては、制限されないが、グリセリルステアレート、オレイルアルコール、ペグ (Peg) - 20 ステアレート、セトアリアル (cetaryl) アルコール、セチルアルコール、レシチン、蜜蝋、及び、ポリソルベート 80 が挙げられる。

40

水が分散相であり、油が分散媒である場合に、エマルションは、油中水エマルションと呼ばれる。水相の全体にわたって、油が液滴で分散している場合、エマルションは、水中油エマルションと呼ばれる。局所用の担体として用いることができるエマルション及びそれらの調製は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19版、1995) に開示されている。

50

【 0 0 1 2 】

薬剤的な担体の pH は、例えば、水酸化ナトリウム、又は、水酸化カリウムのような塩基で調製される。担体の最小 pH は、該担体が 10 倍希釈された場合に、約 5 であり、好ましくは 5.5 であり、最も好ましくは 6.2 である。担体の最大 pH は、該担体が 10 倍希釈された場合に、約 7.5 であり、好ましくは 7 であり、最も好ましくは 6.8 である。各最小 pH 値は、各最大 pH と組合せて、様々な pH 範囲を作ることができる。例えば、pH は、最小 6.2 で、最大 7.5 であってもよい。

上記の pH 値は、組成物が水で 10 倍希釈された場合に、生じる値である。pH 値を得るために組成物を 10 倍希釈することは必要でない。実際には、組成物は、pH の測定を可能とするいずれかの値に希釈することができる。例えば、組成物は、約 5 倍から約 20 倍に希釈することができる。

10

【 0 0 1 3 】

< 賦形剤 >

本発明の組成物は、薬学的に許容可能な賦形剤、例えば、制限されないが、保護剤、吸着剤、防腐剤、保湿剤、及び、皮膚浸透剤を含んでもよい。薬学的に許容可能な賦形剤は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19 版、1995) ; Ghosh, T. K ; 等 TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997) に記載されている。

好適な保護剤、及び / 又は、化粧品剤、及び、吸着剤としては、制限されないが、散布剤、ステアリン酸亜鉛、コロジオン、ジメチコン、シリコン、炭酸亜鉛、アロエベラゲル、及び、他のアロエ製品、ビタミン E オイル、アラントイン (allatoin)、ワセリン、二酸化チタン、及び、酸化亜鉛が挙げられる。好適な保護剤は、二酸化チタンである。二酸化チタンは、化粧品剤としても作用しうる。

20

好適な態様において、組成物中の化粧品剤の最小量は、約 0.01 % であり、より好ましくは約 0.025 % であり、最も好ましくは、約 0.05 % である。

他の好適な態様において、組成物中の化粧品剤の最大量は、約 0.15 % であり、より好ましくは約 0.1 % であり、最も好ましくは、約 0.075 % である。

【 0 0 1 4 】

好適な防腐剤としては、制限されないが、第 4 級アンモニウム化合物、例えば、ベンザルコニウム クロリド、ベンゼトニウム クロリド、セトリミド、デカリニウム クロリド、及び、セチルピリジニウム クロリド；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；パラベン、例えば、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、及び、ブチルパラベン；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；及び、他の抗-微生物剤、例えば、クロルヘキシジン、クロクレゾール、安息香酸、ポリミキシン、及び、フェノキシエタノールが挙げられる。好適な防腐剤は、メチルパラベン、及び、フェノキシエタノールである。

30

好適な態様において、組成物中の防腐剤の最小量は、約 0.1 % であり、より好ましくは、約 0.2 % であり、最も好ましくは、約 0.3 % である。

他の好適な態様において、組成物中の防腐剤の最大量は、約 1 % であり、より好ましくは、約 0.75 % であり、最も好ましくは、約 0.5 % である。

40

好適な保湿剤としては、限定されないが、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。好適な保湿剤は、グリセリンである。

好適な態様において、組成物中の保湿剤の最小量は、約 2 % であり、より好ましくは、約 3.5 % であり、最も好ましくは約 4.5 % である。

他の好適な態様において、組成物中の保湿剤の最大量は、約 10 % であり、より好ましくは約 8 % であり、最も好ましくは約 6 % である。

【 0 0 1 5 】

好適な皮膚浸透剤としては、制限されないが、エチルアルコール、イソプロピルアルコ

50

ール、オクチルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール 400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル（例えば、イソプロピル ミリスタート、メチル ラウラート、グリセリン モノオレアート、及び、プロピレングリコール モノオレアート）；及び、N-メチルピロリドンが挙げられる。好適な皮膚浸透剤は、プロピレングリコールである。

好適な態様において、組成物中の皮膚浸透剤の最小量は、約 2 % であり、より好ましくは約 3 . 5 % であり、最も好ましくは、約 4 . 5 % である。

他の好適な態様において、組成物中の皮膚浸透剤の最大量は、約 10 % であり、より好ましくは約 8 % であり、最も好ましくは、約 6 % である。

【0016】

10

< 局所性投与 >

好適な態様において、医薬組成物を、皮膚の患部に局所的に供することができる。酒さの症状、更に具体的には、紅斑を治療するために、本発明の医薬組成物は、本分野でよく知られた従来の方法で、患部に局所的に直接塗布される。例えば、該組成物は、綿棒又は塗布用スティックによって、又は、簡単に本発明の調合物を指で患部に広げることによって塗布される。概して、皮膚の患部に塗布される本発明の局所的な調合物の量は、約 0 . 0001 g / cm² (皮膚面積) ~ 約 0 . 01 g / cm² (皮膚面積) の範囲であり、好ましくは、0 . 0001 g / cm² (皮膚面積) ~ 0 . 003 g / cm² (皮膚面積) の範囲である。典型的に、治療の期間中、1日当たり 1 ~ 4 回の塗布が、推奨される。

20

【実施例】

【0017】

< 実施例 1 >

ブリモニジン (5 - プロモキノキサリン - 6 - イル) - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) アミンの合成

6 - アミノ - 5 - プロモキノキサリン ヒドロブロミド (10 g) を含む希釈水 (150 ml) の攪拌溶液に、チオホスゲン (3 ml) を添加した。該溶液を 2 時間、室温で、攪拌し、得られた沈殿物を、ろ過して回収し、水で洗浄し、乾燥させて、5 - プロモ - 6 - イソチオシアナト - キノキサリンを得た。

5 - プロモ - 6 - イソチオシアナト - キノキサリン (3 . 5 g) を、ベンゼン (400 ml) の中に直接溶解し、エチレンジアミン (15 g) を含むベンゼン (500 ml) の良く攪拌された溶液に滴下した。約 2 時間で、油が下層として分離した。上のベンゼン層を捨て、油をジエチルエーテルで洗浄し、次いで、メタノール (500 ml) 中に溶解した。硫化水素の発生が止むまで、メタノール溶液を還流した。メタノール溶液を真空で、容積がおおよそ 100 ml になるまで濃縮し、黄色の固体が沈殿した。沈殿物をろ過して回収し、メタノールから再結晶させて、(5 - プロモ - キノキサリン - 6 - イル) - (4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - アミン (融点: 250 ~ 251 °C) を得た。

30

【0018】

< 実施例 2 >

ブリモニジン タルトラート 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 L - タルトラートの合成

40

(L) - (+) - 酒石酸を、水メタノール中のブリモニジンの溶液に添加することで、ブリモニジンの酒石酸塩を合成することができる。ブリモニジンのタルトラートは、溶液から分離される。

< 実施例 3 >

ゲル調合物

【0019】

【表 1】

成分	質量%
ブリモニジントラート	0.18%
カルボマー 934P	1.25%
メチルパラベン	0.3%
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%
脱イオン水	QS
合計	100%

10

20

< 実施例 4 >

クリーム調合物 I

【 0 0 2 0 】

【表 2】

成分	質量%
ブリモニジンタルトレート	0.18%
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%
EDTA ニナトリウム	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6 ステアラート(及び) グリコールステアラート(及び) PEG-32 ステアラート	7.5%
セトステアリル(Cetostearyl) アルコール	4.0%
カプリル酸 カプリン酸(Caprylic capric) トリグリセリド	7.0%
ジイソプロピルアジパート	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(Ceteareth)-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%
脱イオン水	56.209%
合計	100%

10

20

30

40

< 実施例 5 >

クリーム調合物 I I

【 0 0 2 1 】

【表 3】

成分	質量%
<u>ブリモニジンタルトラート</u>	<u>0.18%</u>
<u>メチルパラベン</u>	<u>0.60</u>
<u>EDTA</u>	<u>0.10</u>
<u>グリセリン</u>	<u>2.00</u>
<u>プロピレングリコール</u>	<u>2.00</u>
<u>グリセリルステアレートSE</u>	<u>5.90</u>
<u>セチルアルコール</u>	<u>0.15</u>
<u>コレステロール</u>	<u>0.65</u>
<u>カプリル酸 カプリン酸(Caprylic capric) トリグリセリド</u>	<u>6.00</u>
<u>ジイソプロピルアジパート</u>	<u>6.00</u>
<u>オレイルアルコール</u>	<u>10.00</u>
<u>BHT</u>	<u>0.10</u>
<u>プロピルパラベン</u>	<u>0.30</u>
<u>ラノリン</u>	<u>2.00</u>
<u>キサンタンガム</u>	<u>3.00</u>
<u>水</u>	<u>Qs 100</u>
<u>合計</u>	<u>100%</u>

10

20

30

40

【0022】

< 実施例 6 >

ブリモニジンタルトラートゲルの臨床研究

二重盲検法、プラセボ対照試験を、中度から重度の紅斑を患う、6センターの110人

50

の患者に対して行った。患者は、実施例 3 における調合物と同様のゲルを投与された。該ゲルは、「低」用量のプリモニジナルトラート（0.02 質量%）、「中」用量のプリモニジナルトラート（0.07 質量%）、「高」用量のプリモニジナルトラート（0.20 質量%）のいずれかを含むゲルか、又は、プリモニジナルトラートなし（「賦形剤」又はプラセボ群）のゲルとした。（これらの濃度は、請求の範囲におけるものより大きい、小さい。）治療は、28 日間続け、その間、患者は毎日ゲルを塗布した。第 1、14、28 日目に、該研究センターの臨床スタッフの指揮の下で、患者は、ゲルを塗布し、8 時間にわたって、規定の間隔で診断された。

診断により、臨床医の紅斑アセスメントスコア（Clinician's Erythema Assessment Score (CEA)）を求めた。各患者の紅斑は、0～4 のスケール（0 が紅斑なしを示し、4 が極度の紅斑を示す）で評価した。この研究で選ばれた各患者の最初のスコアは、3 又は 4 であった。

平均 CEA における統計的に有意な低下は、高い用量群（ $p < 0.001$ ）における全ての来診を通して確認された。また、副作用プロファイルが確立された。結果を、図 1～3 に示す。

10

【図 1】

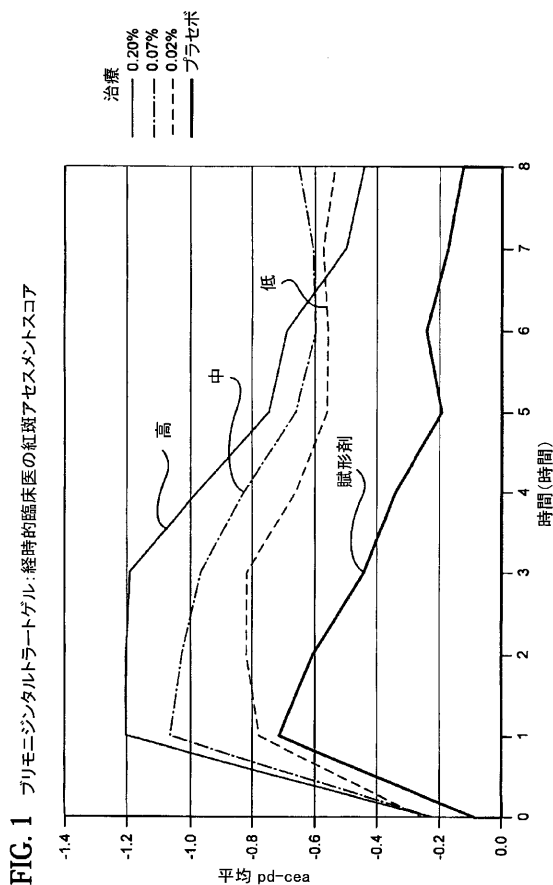


FIG. 1 プリモニジナルトラートゲル：経時的臨床医の紅斑アセスメントスコア

【図 2】

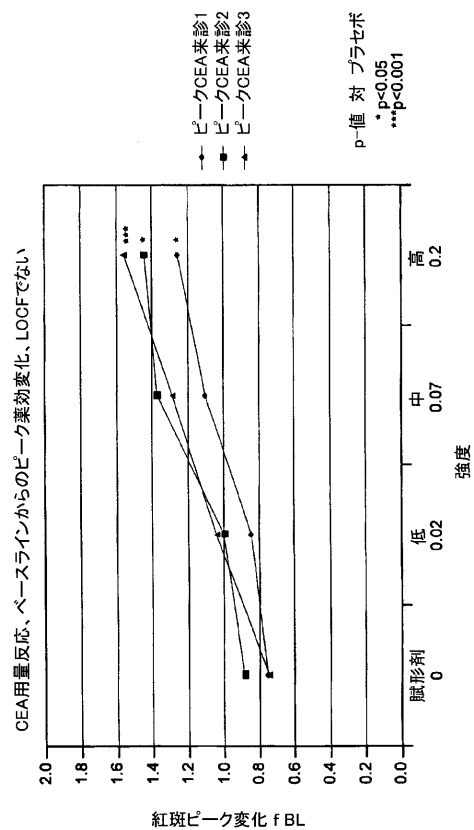
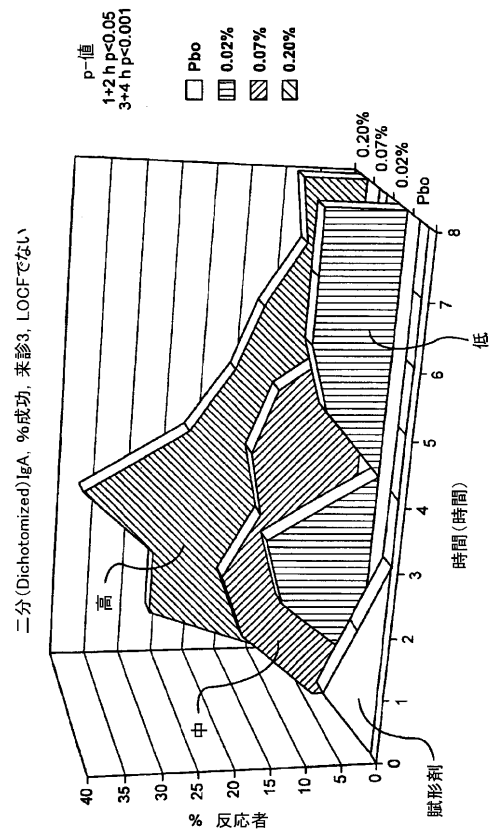


FIG. 2 ピーク薬効、赤斑スコア

【図 3】

FIG. 3 プリモニジンタラトゲル:28日目(0か)のCEAスコア



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/10290
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/535 (2008.04) USPC - 514/235.8 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) USPC- 514/235.8 IPC (8): A61K 31/535 (2008.04)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC- 514/235.8; 514/247 ; 514/393; 514/397 IPC (8): A61K 31/535 (2008.04)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: DB=PGPB,USPT,USOC,EPAB,JPAB; Google: Scholar/Patents; brimonidine tartrate topical gel composition skin glycerol methylparaben		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ----- Y	US 2006/0264515 A1 (DEJOVIN et al) 23 November 2006 (23.11.2006) para [0009];[0015]-[0017]; [0050]-[0054];[0058]; [0064]; [0067]; [0070]; [0091];[0102]; [0108]; [0111]; Tables 1 and 5	1-11; 13-14; 16-17; 25 ----- 12; 15; 18-24
Y	US 2005/0276765 A1 (NGHIEM et al) 15 December 2005 (15.12.2005) para [0024]; [0082]; [0086]	12; 15; 18-24
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 November 2008 (09.11.2008)		Date of mailing of the international search report 25 NOV 2008
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: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/10290

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 26-27
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/04 (2006.01)		A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/32 (2006.01)		A 6 1 K 47/32	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	
A 6 1 K 8/49 (2006.01)		A 6 1 K 8/49	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)		A 6 1 Q 19/00	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, 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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100154988

弁理士 小林 真知

(72) 発明者 テオバルト クラウス

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 9 3 0 1 パオリ グレンウォルド ドライヴ 1 8 5 2

(72) 発明者 ボワラ クリストファー ヴィー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 9 0 8 7 ラドナー ウッドクレスト ロード 7 1 4

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA17 BB31 CC18 DD09 DD29 DD30Z DD37 DD38N DD38X
DD39R DD41R DD46 DD47 DD49 DD70 EE09P EE23 EE30 EE45P
EE51 EE55
4C083 AB031 AB032 AB172 AC072 AC121 AC122 AC171 AC172 AC182 AC302
AC372 AC402 AC472 AC481 AC482 AC532 AC851 AC852 AD042 AD091
AD352 AD512 CC02 CC05 DD31 DD41
4C086 AA10 BC51 GA07 MA03 MA05 MA21 MA28 MA63 NA06 NA10
ZA89