

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-542943
(P2024-542943A)

(43)公表日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	41/00 (2020.01)	A 6 1 K	41/00	4 C 0 7 6	
A 6 1 N	5/06 (2006.01)	A 6 1 N	5/06	Z	4 C 0 8 2
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 N	5/06	C	4 C 0 8 4
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/34	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	47/18 (2017.01)	A 6 1 K	9/08		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全56頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-523204(P2024-523204)			(71)出願人	321010601
(86)(22)出願日	令和4年10月19日(2022.10.19)				サン ファーマシューティカル インダス
(85)翻訳文提出日	令和6年6月3日(2024.6.3)				トリーズ, インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/IB2022/060058				アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8
(87)国際公開番号	WO2023/067519				5 4 0 プリンストン, インディペンデ
(87)国際公開日	令和5年4月27日(2023.4.27)				ンス ウェイ 2
(31)優先権主張番号	63/257,175			(74)代理人	100114188
(32)優先日	令和3年10月19日(2021.10.19)				弁理士 小野 誠
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			(74)代理人	100119253
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA				弁理士 金山 賢教
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(			(74)代理人	100124855
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A				弁理士 坪倉 道明
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR			(74)代理人	100129713
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,				弁理士 重森 一輝
	最終頁に続く			(74)代理人	100137213
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 光線力学的療法のための局所用組成物および方法

(57)【要約】

皮膚疾患治療のための方法および局所用組成物が提供される。局所用組成物は、5-アミノレブリン酸、少なくとも一つの浸透促進剤および少なくとも一つのキレート剤を含む。さらに、光線力学療法で使用するための方法および局所用組成物が開示され、局所用組成物は、約15分〜約10時間の範囲の期間にわたって患者の患部に適用される。

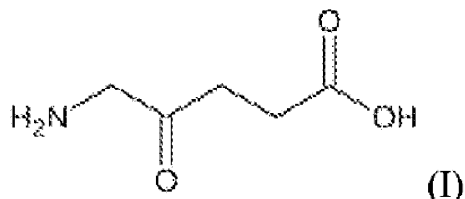
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚疾患を治療する方法であって、
患者の皮膚に、局所用組成物を適用することを含み、該局所用組成物は、
a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 1】



10

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

前記局所用組成物は、前記皮膚に約 15 分～約 10 時間の範囲の期間の間、適用され、
次いで患部である前記皮膚が、光源により照射されるものである、方法。

20

【請求項 2】

前記ビヒクルは、消泡剤をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記治療する方法は、光線力学的療法を含む、請求項 1 または請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 I の化合物またはその塩は、乾燥固体形態である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記患部の照射前または照射中に、前記皮膚の前記患部を熱することをさらに含む、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 6】

前記局所用組成物の適用後であって、前記患部を前記光源で照射する前に、前記皮膚の前記患部を遮蔽により覆うことをさらに含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記遮蔽は、遮光性密封包帯である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記遮蔽は、透明フィルム包帯である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記遮蔽は、低密度ポリエチレンバリアである、請求項 6 に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記光源は、青色光を送達する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記光源は、赤色光を送達する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記光源は、日光を送達する、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

青色光は、 $10 \sim 20 \text{ J} / \text{cm}^2$ で送達される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

赤色光は、 $10 \sim 75 \text{ J} / \text{cm}^2$ で送達される、請求項 11 に記載の方法。

50

【請求項 15】

式 I の前記化合物またはその塩は、アミノレブリン酸塩酸塩である、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記少なくとも一つの浸透促進剤は、アセトアミドおよびホルムアミドのジアルキル誘導体、ピロリドン誘導体、脂肪酸、グリコール誘導体、グリセリド、アゾン、ポリソルベート、マクロゴールグリセリド、ポリエチレングリコール誘導体、エトキシ化エーテル誘導体、胆汁酸塩、および硫酸化グリコサミノグリカンからなる群、またはそれらの任意の二つ以上の組み合わせから選択される、請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記少なくとも一つの浸透促進剤は、グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群、またはそれらの任意の二つ以上の組み合わせから選択される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

(i) 前記少なくとも一つの浸透促進剤は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールからなる群から選択され、

(ii) 前記少なくとも一つのキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項 1 から 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

前記皮膚疾患は、日光角化症である、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記皮膚の前記患部は、上肢を含むものである、日光角化症の治療に関する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記皮膚の前記患部は、頭皮領域または顔面領域を含むものである、日光角化症の治療に関する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記局所用組成物の適用後であって、前記皮膚の前記患部を前記光源で照射する前に、前記患部を遮蔽により覆うことをさらに含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

前記遮蔽は、遮光性密封包帯である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記遮蔽は、透明フィルム包帯である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 25】

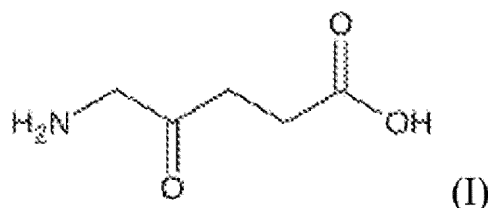
前記遮蔽は、低密度ポリエチレンバリアである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 26】

皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための方法であって、患者の皮膚に、局所用組成物を施与することを含み、前記局所用組成物は、

a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、

【化 2】



b) プロピレングリコールと、

- c) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、
d) エデト酸二ナトリウムと、を含むものである、方法。

【請求項 27】

式 I の化合物は、アミノレブリン酸塩酸塩である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記式 I の化合物は、組成物の約 1 % w / w ~ 約 30 % w / w の量で存在する、請求項 26 または請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

アミノレブリン酸塩酸塩は、前記組成物の約 20 % w / w の量で存在する、請求項 28 に記載の方法。

10

【請求項 30】

前記プロピレングリコールは、組成物の約 10 % w / w ~ 約 50 % w / w の量で存在する、請求項 26 から 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールは、組成物の約 2 % w / w ~ 約 50 % w / w の量で存在する、請求項 26 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記エデト酸二ナトリウムは、組成物の約 0.1 ~ 約 0.25 % w / w の量で存在する、請求項 26 から 31 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 33】

前記組成物は、消泡剤をさらに含む、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 34】

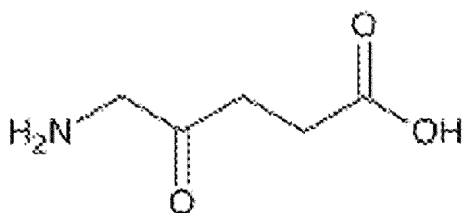
前記消泡剤は、シクロメチコンである、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

皮膚疾患を治療するための局所用組成物であって、

- a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 3】



30

またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

- (i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

- (i i) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

40

前記局所用組成物が、約 15 分 ~ 約 10 時間の期間の間、適用されるものである、局所用組成物。

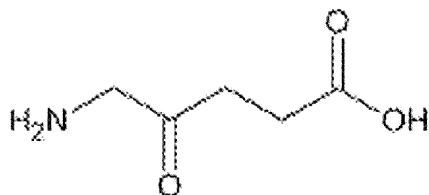
【請求項 36】

皮膚疾患を治療するための局所用組成物であって、

- a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

50

【化 4】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i i i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(i v) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

前記局所用組成物により、患者の皮膚における5炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリンIX生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の投与と比較して少なくとも約30%増加するものである、局所用組成物。

【請求項37】

前記ビヒクルは、消泡剤をさらに含む、請求項35または請求項36に記載の組成物。

【請求項38】

組成物は、光線力学的療法に利用される、請求項35から37に記載の組成物。

【請求項39】

組成物の適用後に、患部が光源で照射される、請求項35または請求項36に記載の組成物。

【請求項40】

前記式Iの化合物は、乾燥固体形態である、請求項35から39のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項41】

前記光源は、青色光を送達する、請求項39に記載の局所用組成物。

【請求項42】

前記光源は、赤色光を送達する、請求項39に記載の局所用組成物。

【請求項43】

前記光源は、日光を送達する、請求項39に記載の局所用組成物。

【請求項44】

青色光は、 $10 \sim 20 \text{ J} / \text{cm}^2$ で送達される、請求項41に記載の局所用組成物。

【請求項45】

赤色光は、 $10 \sim 75 \text{ J} / \text{cm}^2$ で送達される、請求項42に記載の局所用組成物。

【請求項46】

前記式Iの化合物は、アミノレブリン酸塩酸塩である、請求項35から45のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項47】

(i) 前記少なくとも一つの浸透促進剤は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択され、

(i i) 前記少なくとも一つのキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩から選択される、請求項35から46のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項48】

前記皮膚疾患は、日光角化症である、請求項35から36のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項49】

皮膚疾患を治療するための光線力学的療法における使用のための局所用組成物であって

10

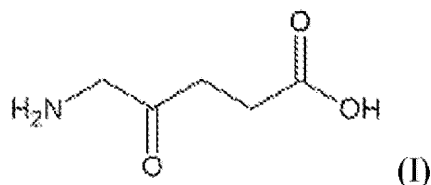
20

30

40

50

- 、
a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、
【化 5】



10

- b) プロピレングリコールと、
c) 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールと、
d) エデト酸二ナトリウムと、を含む、局所用組成物。

【請求項 5 0】

前記式 I の化合物は、組成物の約 1 % w / w ~ 約 3 0 % w / w の量で存在する、請求項 4 9 に記載の局所用組成物。

【請求項 5 1】

前記式 I の化合物は、前記組成物の約 2 0 % w / w の量で存在する、請求項 5 0 に記載の局所用組成物。

【請求項 5 2】

前記プロピレングリコールは、組成物の約 1 0 % w / w ~ 約 5 0 % w / w の量で存在する、請求項 4 9 から 5 1 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

20

【請求項 5 3】

前記 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールは、組成物の約 2 % w / w ~ 約 5 0 % w / w の量で存在する、請求項 4 9 から 5 2 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 5 4】

前記エデト酸二ナトリウムは、組成物の約 0 . 1 % ~ 0 . 2 5 % w / w の量で存在する、請求項 4 9 から 5 3 のいずれか一項に記載の局所用組成物。

【請求項 5 5】

組成物は、消泡剤をさらに含む、請求項 4 9 に記載の局所用組成物。

30

【請求項 5 6】

前記消泡剤は、シクロメチコンである、請求項 5 5 に記載の局所用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、5 - アミノレブリン酸、少なくとも一つの浸透促進剤、および少なくとも一つのキレート剤を含む、皮膚疾患の治療のための局所用組成物に関する。本発明はさらに、光線力学的療法で使用するための局所用組成物に関する。本発明はまた、光線力学的療法における皮膚疾患を治療するための方法に関する。

【背景技術】

40

【0 0 0 2】

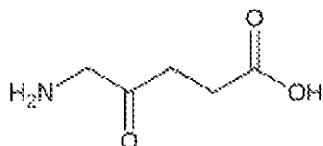
光線力学的療法 (P D T) 、光線力学的診断 (P D) 、または光化学療法は、概して、皮膚またはその近傍や、体腔内におけるものなどである他の組織またはその近傍にあるいくつかのタイプの疾患を治療および／または診断するために使用される。例えば、光線力学的療法または光線力学的診断は、患者の上肢 (例えば、手または前腕の背面)、頭皮または顔面領域の日光角化症の治療または診断に使用され得る。さらに、こうした技術は、患者の他の適応症 (例えば、にきび、疣贅、乾癬、光により損傷を受けた皮膚、がん) および他の領域 (例えば、脚、または前腕以外の腕の部分) の治療および診断に使用され得る。

【0 0 0 3】

50

光線力学的療法の一形態の間、患者はまず、治療しようとする組織に集積する光活性化可能な薬剤または光活性化可能な薬剤の前駆体が施与される。次に光活性化可能な薬剤が施与されている領域を、可視光に曝露し、これにより薬剤中で化学的変化および／または生物学的変化が引き起こされる。これら変化により、薬剤は標的組織を選択的に定め、破壊、または変化させることができる一方で、同時に、治療領域内の他の組織には最大でも軽度かつ可逆的な損傷しか引き起こさない。光活性化可能な薬剤の前駆体の一例としては、式Ⅰの５－アミノケトン化合物である５－アミノレブリン酸（「ALA」）がある。

【化１】



10

【０００４】

通常、日光角化症の光線力学的療法で使用される。本明細書で使用する場合、ALAまたは５－アミノレブリン酸という用語は、ALA自体、その前駆体、そのエステル、およびそれらの薬学的に許容可能な塩を指す。ALAを含有する局所用組成物（例えば、局所用液剤またはエマルジョンまたはナノエマルジョン）の適用後、アミノレブリン酸からプロトポルフィリンIX（PpIX）への代謝変換を経て光感作が生じる。PpIXは、皮膚に集積する光感受性物質である。ALAは、ヘム合成のはじめの段階でスクシニルCoAおよびグリシンから形成されるものであり、限られた範囲で、皮膚に浸透して、PpIXの局所的蓄積をもたらすことができるが、フェロキラーゼ（メタル化用酵素）の作用は、ヘム合成の律速段階であるため、過剰なALAは、光感受性薬であるPpIXの集積につながる。集積した光活性のあるポルフィリンは、適切な波長およびエネルギーの光に曝露すると、光線力学反応を生じ、その結果、同時に存在する酸素に応じて細胞毒性プロセスを生じる。光の吸収が、ポルフィリン分子の励起状態をもたらし、光反応性ポルフィリンから酸素分子へのその後のスピン伝達が、一重項酸素を生成し、これがさらに反応して超氧化物およびヒドロキシルラジカルを形成し得る。皮膚を覆う光線角化症の病変、基底細胞がん、および扁平上皮がんは、健康な皮膚よりもALAがより浸透し易いため、これらの変化は、PpIXが、その後標的組織を選択的に定め、破壊、または変化させることを可能にする一方で、同時に、治療領域内の他の組織に対しては最大でも軽度かつ可逆的な損傷しか引き起こさない。

20

30

【０００５】

有効な光線力学的療法のため、他の因子の中でも特に、強度および持続時間に対して制御され得る電力出力を有することが望ましい。通常、照明装置を使用して、治療目的のために適切な均一の光が提供される。これら装置は、概して、光源（例えば、蛍光灯またはLED）と、照射光が使用可能な形態でその意図された標的に到達するように、照射光を方向付ける、フィルターをかける、またはその他の方法で伝達する接続要素と、必要に応じて光の生成を開始および停止する制御システムとを含む。

40

【０００６】

光線力学的療法は、上述の照明装置とともに、ALAなどの特定の組成物を使用して実施され得る。こうした組成物および／または装置は、例えば、（１）Golubに対する米国特許第5,954,703号、発明の名称「５－アミノレブリン酸を適用する方法および装置（Method and apparatus for applying 5-aminolevulinic acid）」、1999年9月21日発行、（２）Lundahlらに対する米国特許第6,223,071号、発明の名称「実質的に均一強度の可視光を生じる、光線力学的療法および光線力学的診断のための照明装置（Illuminator for photodynamic therapy and diagnosis which produces substantially unif

50

orm intensity visible light)」、2001年4月24日発行、(3) Boyajianらに対する米国特許第10,814,114号、発明の名称「局所用液剤を適用する方法および装置 (Method And Apparatus For Applying A Topical Solution)」、2020年10月27日発行、(4) Boyajianらに対する国際特許出願PCT/US2016/056572、発明の名称「光線力学的療法および光線力学的診断のための調節可能な照明装置 (Adjustable Illuminator For Photodynamic Therapy And Diagnosis)」、国際公開第2017/066270号として2017年4月20日に公開、(5) Boyajianらに対する米国特許第10,589,122号、発明の名称「光線力学的療法および光線力学的診断のための調節可能な照明装置 (Adjustable Illuminator For Photodynamic Therapy And Diagnosis)」、2020年3月17日発行、および(6) Boyajianらに対する米国特許第10,603,508号、発明の名称「光線力学的療法および光線力学的診断のための調節可能な照明装置および方法 (Adjustable Illuminators and Methods For Photodynamic Therapy and Diagnosis)」、2020年3月31日発行、に開示されている。

10

【0007】

しかしながら、PDTの欠点のひとつとして、患者が照明段階中に疼痛を経験することが多いということがある。PDTに伴う疼痛は、最も深刻な有害作用であり、また治療の中断または中止につながる可能性があり、結果として耐え難い不快感が原因で、その先の日程でその工程を繰り返すことの拒否につながる。この疼痛は、いずれの表面麻酔薬（氷片および蒸発冷却以外）によっても軽減されず、また患者が治療の完了を拒否し、および／またはその先のあらゆるPDTを受けることを拒否するほどに非常に深刻であることがある (Warren CB et al. J Am Acad Dermatol 2009; 61:1033-43、Ang JM et al. Photodiagnosis Photodyn Ther 2017; 19:308-44)。

20

【0008】

したがって、PDT関連疼痛は、最適な治療転帰を達成することの相当な障壁を意味する。長い処置、待ち時間、および付随する疼痛は、ますます多くの患者が療法から離脱する原因となっている。光曝露の前により多量の光感受性物質の集積が余儀なくされており、疼痛は、照射前のインキュベーション時間の長さに正比例することが考えられる。当技術分野では、同等の治療転帰を維持しながら、インキュベーション時間を減少させクリニック滞在時間を短縮し、付随する疼痛を低減するという要望が存在している。

30

【発明の概要】

【0009】

発明者らは驚くべきことに、患者の皮膚に適用されたときに、5-アミノケトン化合物とともに少なくとも一つの浸透促進剤および少なくとも一つのキレート剤を含む光線力学的療法のための局所用組成物が、5-アミノケトン化合物の皮膚への浸透の増大、および皮膚におけるこの化合物のPpIXへの変換の増大も示すということを見出した。さらに、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤および／またはキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも30%短縮した。キレート剤が、PpIXの集積を増強することがわかった。いかなる理論にも束縛されるものではないが、PpIXのこの集積は、鉄のキレート化によって増強され、それによって当該金属がPpIXに組み込まれる際にフェロケラターゼの不活性化作用を防止し、PpIXの蓄積につながると考えられる。したがって、光感作効果が増強される。

40

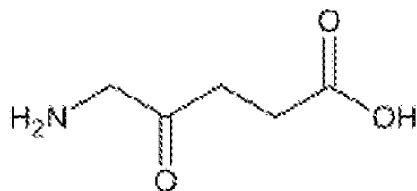
【0010】

本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

a) 式Iの5炭素アミノケトン化合物、

50

【化 2】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) 少なくとも一つの浸透促進剤と、
- c) 少なくとも一つのキレート剤と、
- d) 任意選択での消泡剤と、を、含む。

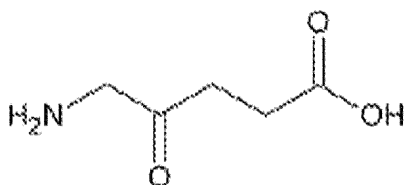
10

【0011】

一部の実施形態においては、本発明は、皮膚疾患の治療のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

- a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 3】



20

またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、
- 該ビヒクルが、

- (i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、
- (ii) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患者の患部（例えば、皮膚）に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用される。

30

【0012】

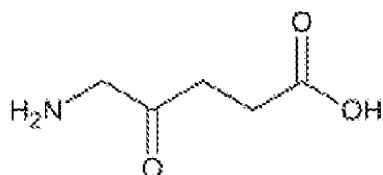
一部の好ましい実施形態では、ビヒクルは、任意選択での消泡剤をさらに含む。別の好ましい実施形態では、治療方法は光線力学的療法である。別の好ましい実施形態では、患部は、組成物の適用後、光源で照射される。別の好ましい実施形態では、式 I の化合物は乾燥固体形態である。

【0013】

一部の実施形態においては、本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 4】



40

またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、
- 該ビヒクルが、

- (i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

50

(i i) 少なくとも一つのキレート剤と、

(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

局所用組成物は、患者の患部（例えば、皮膚）に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0014】

一部の実施形態では、少なくとも一つの浸透促進剤は、アセトアミドおよびホルムアミドのジアルキル誘導体、ピロリドン誘導体、脂肪酸、グリコール誘導体、アゾン、ポリソルベート、マクロゴールグリセリド、ポリエチレングリコール誘導体、エトキシ化エーテル誘導体、およびグリコサミノグリカンからなる群から選択される。

【0015】

いくつかの実施形態では、少なくとも一つのキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびその薬学的に許容可能な塩であって、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム脱水物（disodium edetate dehydrate）、エデト酸二カリウム、エデト酸二カリウム脱水物（dipotassium edetate dehydrate）、エデト酸カルシウム二ナトリウム、およびジエチレントリアミン五酢酸など、からなる群から選択される。

【0016】

本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

a) 5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) プロピレングリコールと、

c) EDTA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

d) 任意選択での消泡剤と、を含む。

【0017】

一部の実施形態においては、本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコールと、

(i i) EDTA、およびその薬学的に許容可能な塩と、

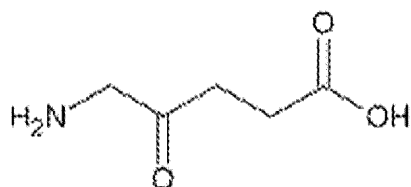
(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0018】

本発明はまた、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法に向けられ、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含み、局所用組成物は、

a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 5】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

c) 少なくとも一つのキレート剤と、

d) 任意選択での消泡剤と、を含む。

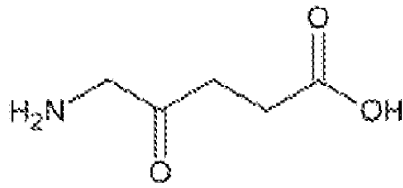
【0019】

一部の実施形態では、本発明はまた、日光角化症の治療における方法に向けられ、局所

用組成物を患者の皮膚に施与することを含み、局所用組成物は、

a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 6】



10

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

局所用組成物は、患者の患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0020】

好ましい実施形態では、方法は、任意選択での消泡剤を含むビヒクルを含む。別の好ましい実施形態では、治療方法は光線力学的療法である。別の好ましい実施形態では、式 I の化合物は乾燥固体形態である。

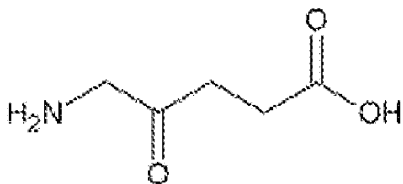
20

【0021】

一部の実施形態では、本発明はまた、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法に向けられ、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含み、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 7】



30

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

局所用組成物は、患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

40

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図 1】図 1 は、実施例 2～5 で使用される *in-vitro* 皮膚モデルの試験セットアップを示す。

【図 2】図 2 は、参照リスト薬（「RLD」（Reference Listed Drug））と比較した、本発明の例示的な製剤に関するレセプター液中の PpIX の量の比較を示すグラフである。

【図 3】図 3 は、RLD と比較した、本発明の例示的な製剤に関する皮膚の PpIX 保持情報を示すグラフである。

50

【図 4】図 4 は、E D T A を含む製剤とエデト酸カルシウム二ナトリウムを含む製剤とを比較した、レセプター液中の P p I X の量および皮膚保持量における比較を示すグラフである。

【図 5】図 5 は、レセプター液中の P p I X の量を決定することによる、P p I X 製剤に対する温度の影響を示すグラフである。

【図 6】図 6 は、提供者 1 (A)、提供者 2 (B)、および提供者 3 (C) の浸透データの概要であり、この結果はブランクデータを差し引いている。

【図 7】図 7 は、提供者 1、2、および 3 に関して皮膚区画内部で定量化された P p I X 含量を示すグラフである。

【図 8】図 8 は、三人の提供者（提供者 1、2 および 3）におけるレセプター区画 (A) および皮膚 (B) における P p I X レベルに対する P G および E D T A の影響を示すグラフである。

10

【図 9】図 9 は、三人の提供者（提供者 1、2 および 3）におけるレセプター区画 (A) および皮膚 (B) における P p I X レベルに対する、T r a n s c u t o l（登録商標）、P G および E D T A の影響を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0023】

様々な実施形態を以下に記載する。特定の実施形態が、本明細書に議論される網羅的な説明として、またはより広範な態様への限定として意図するものではないことに留意するべきである。ある特定の実施形態と併せて説明された一態様は、必ずしもその実施形態に限定されず、他の任意の実施形態とともに実施できる。

20

【0024】

以下の用語は、全体を通して使用され、以下に規定されるとおりである。

【0025】

本明細書において、および添付の特許請求の範囲で使用される場合、要素（特に、続く特許請求の範囲の文脈において）を説明する文脈での「a」および「an」および「the」および類似の指示語などである単数形の冠詞は、本明細書に別段の指示のない限り、または文脈によって明確に矛盾のない限り、単数と複数との両方を包括するものと解釈される。本明細書での値の範囲の列挙は、本明細書に別段の指示のない限り、その範囲内にある別個の値のそれぞれを個別に参照する略記法としての役割を果たすことを意図しているに過ぎず、別個の値のそれぞれが、それらが本明細書に個別に列挙されたかのごとく、本明細書に組み込まれる。

30

【0026】

本明細書に別段の記載のない限り、または別途文脈によって明確な矛盾のない限り、本明細書に記載される全ての方法は、任意の適切な順序で実施することができる。本明細書に示されるあらゆる例、または例示的な文言（例えば、「など」）の使用は、単に実施形態をより良好に説明することを意図するものであり、別段に明記のない限り、特許請求の範囲に関する限定を及ぼさない。本明細書においては、特許請求の範囲で請求されていない任意の要素を不可欠であるものとして示すと解されるべき文言はない。

【0027】

40

本明細書に例示的に記載される実施形態は、任意の要素、および限定がなくとも、適切に実践され得る。ゆえに、例えば、「含む (comprising)」、「含む (including)」、「含有する (containing)」などの用語は、拡張的に制限なく読まれるものとする。さらに、本明細書で用いられる用語および表現は、限定ではなく説明の用語として使用しており、そのような用語および表現の使用に際して、示され記載された特徴またはその一部のいかなる均等物も除外する意図は何もないが、特許請求の範囲で請求された技術の範囲内で様々な変形が可能であることを認識されたい。さらに、「本質的に～からなる」という語句は、具体的に列挙された要素と、特許請求の範囲で請求した技術の基本的特徴および新規特徴に実質的に影響を与えない追加的な要素とを含むことが理解されよう。表現「～含む」とは、「～を含むが、これに限定されない」ことを

50

意味する。それ故に、言及していない他の物質、付加物、装置、または工程が存在してもよい。別段の指定がない限り、「a」または「an」は、一以上を意味する。

【0028】

別途示されない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される特性、パラメータ、条件などの量を表現する全ての数は、全ての例において「約」という用語が修飾されているものとして理解されるべきである。したがって、そうでないことが示されていない限り、以下の明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、近似値である。任意の数値パラメータは、少なくとも、有効桁数を考慮して、かつ通常の丸め技術を適用して解釈されるべきである。「約」という用語は、例えば範囲を含めた温度、時間、量および濃度などの数値指定の前に使用される場合、(+)または(−)の10%、5%、または1%だけ変化し得る近似を表す。

10

【0029】

当業者によって理解されることになるように、あらゆる目的のために、特に明細書を提供するという観点から、本明細書に開示される全ての範囲はまた、可能性のあるあらゆる下位の範囲とその下位の範囲の組み合わせとを包含する。列挙されたいかなる範囲も、十分に記載し、そして同じ範囲を少なくとも均等な半分ずつ、三分の一ずつ、四分の一ずつ、五分の一ずつ、十分の一ずつなどに分割できるものとして、容易に認識され得る。非限定的な例として、本明細書で議論した各範囲は、小さい方の三分の一、大きい方の三分の一、その中央の三分の一など、容易に分割することができる。また当業者によって理解されることとなるように、「最大」、「少なくとも」、「～より大きい」、「～より小さい」などの全ての文言は、上記で議論したような下位の範囲にその後分割できる範囲を記載し指している数字を含む。最後に、当業者によって理解されることとなるように、ある範囲は、それぞれの個々の構成員を含む。

20

【0030】

本明細書で使用される場合、「相乗的」という用語は、成分の組み合わせであって、その組み合わせによる活性がその組み合わせの各成分の個々の活性の相加よりも大きいものである、成分の組み合わせを意味すると規定する。

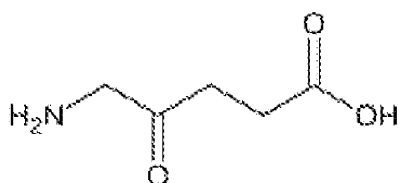
【0031】

一部の実施形態によれば、本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

30

a) 式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化8】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

40

b) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

c) 少なくとも一つのキレート剤と、

d) 任意選択での消泡剤と、を含む。

【0032】

好ましくは、少なくとも一つの浸透促進剤は、アセトアミドおよびホルムアミドのジアルキル誘導体、ピロリドン誘導体、脂肪酸、脂肪酸エステル、グリコール誘導体、グリセリド、アゾン、ポリソルベート、マクロゴールグリセリド、ポリエチレングリコール誘導体、エトキシ化エーテル誘導体、胆汁酸塩、およびグリコサミノグリカンからなる群から選択される。より好ましくは、本発明の局所用組成物は、浸透促進剤として、例えばジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミドなどのアセトアミドおよびホルムアミドのジアル

50

ルキル誘導体、例えばN-メチル-2ピロリドンなどのピロリドン誘導体、例えばオレイン酸などの脂肪酸、例えばプロピレングリコールなどのグリコール誘導体、およびその脂肪酸エステルであって、例えばモノカプリル酸プロピレングリコール、モノラウリン酸プロピレングリコールなど、例えばラウロカプラムまたはL-ノードデシル-アザシクロヘプタン-2-オンなどのアゾン、例えばTween 80などのポリソルベート、例えばステアロイルマクロゴールグリセリド、オレオイルマクロゴールグリセリド、ラウロイイマクロゴールグリセリド (lauroyl macroglyceride)、カプリル-カプロイルマクロゴールグリセリドなどのマクロゴールグリセリド、例えばポリエチレングリコール400などのポリエチレングリコール誘導体、例えばジエチレングリコールモノエチル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、およびジプロピレングリコールモノメチルエーテルなどのエトキシ化エーテル誘導体、例えばコンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、デルマトンスルフィド (dermatan sulfide)、ヘパリン硫酸およびヘパラン硫酸などのグリコサミノグリカンを含む。

10

【0033】

浸透促進剤は、組成物中に、組成物の約10%w/w～約50%w/wの範囲の量で存在し、例えば組成物の約10%、20%、30%、40%、または50%w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。より好ましくは、浸透促進剤は、組成物中に、組成物の約20%w/w～約40%w/wの範囲の量で存在し、例えば組成物の約20%、約30%、または約40%w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。

20

【0034】

好ましい実施形態では、少なくとも一つの浸透促進剤は、グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される。別の好ましい実施形態では、少なくとも一つの浸透促進剤は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および2-(2-エトキシエトキシ)エタノール (Transcutol (登録商標)) からなる群から選択される。プロピレングリコールは、組成物中に、組成物の約10%w/w～約50%w/wの範囲の量で存在し、例えば組成物の約10%、20%、30%、40%、または50%w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。好ましくは、プロピレングリコールは、組成物中に、組成物の約20%w/w～約40%w/wの範囲の量で存在し、例えば組成物の約20%、約30%、または約40%w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。2-(2-エトキシエトキシ)エタノール (Transcutol (登録商標)) は、浸透促進剤として使用される場合、組成物中に、組成物の約2%w/w～約50%w/wの範囲の量で存在し、例えば、組成物の約2%、4%、6%、8%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、または40%w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。好ましくは、2-(2-エトキシエトキシ)エタノールは、組成物中に、組成物の約4%w/w～約10%w/wの範囲の量で存在し、例えば組成物の約4%、5%、6%、7%、8%、9%、または10%w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。

30

40

【0035】

別の実施形態では、少なくとも一つのキレート剤は、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) およびその薬学的に許容可能な塩であって、エデト酸二ナトリウム、エデト酸二ナトリウム脱水物 (disodium edetate dehydrate)、エデト酸三ナトリウム、エデト酸二カリウム、エデト酸二カリウム脱水物 (dipotassium edetate dehydrate)、エデト酸カルシウム二ナトリウム、ジエチレントリアミン五酢酸など、ならびに例えばクエン酸、フマル酸、リンゴ酸、乳酸およびグリコール酸などである有機酸、からなる群から選択される。好ましくは、少なくとも一つのキレート剤は、エデト酸二ナトリウムである。

【0036】

50

少なくとも一つのキレート剤は、組成物中に、約 0.01% w/w ~ 約 2% w/w の範囲の量で存在し得、例えば、組成物の約 0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.25%、0.4%、0.5%、0.75%、0.80%、0.90%、1.0%、1.1%、1.2%、1.25%、1.4%、1.5%、1.75%、1.80%、1.90% または 2.0% w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。好ましくは、約 0.05% w/w ~ 約 1% w/w の範囲の量であり、例えば組成物の約 0.05%、0.1%、0.2%、0.25%、0.4%、0.5%、0.75%、0.80%、0.90%、または 1.0% w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。

【0037】

EDTA またはその薬学的に許容可能な塩は、キレート剤として使用される場合、組成物中に、組成物の約 0.01% w/w ~ 約 2% w/w の範囲の量で存在し得、例えば、組成物の約 0.01%、0.05%、0.1%、0.2%、0.25%、0.4%、0.5%、0.75%、0.80%、0.90%、1.0%、1.1%、1.2%、1.25%、1.4%、1.5%、1.75%、1.80%、1.90% または 2.0% w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。好ましくは、約 0.05% w/w ~ 1% w/w の範囲の量であり、例えば組成物の約 0.05%、0.1%、0.2%、0.25%、0.4%、0.5%、0.75%、0.80%、0.90%、または 1.0% w/w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。最も好ましい実施形態では、EDTA またはその薬学的に許容可能な塩は、組成物中に、組成物の約 0.1% w/w ~ 約 0.25% w/w の量で存在する。

【0038】

驚くべきことに、キレート剤と浸透促進剤との組み合わせが、5-ALA の浸透および PpIX の形成の増加に対して相乗効果を示すことが見出された。好ましくは、プロピレングリコールおよび EDTA またはその塩の組み合わせが、5-ALA の浸透および PpIX の形成の増加に対して相乗効果を示した。キレート剤と浸透促進剤との組み合わせに Transcutol (登録商標) を添加することで、この組み合わせの相乗効果がさらに増強される。好ましくは、プロピレングリコールおよび EDTA またはその塩の組み合わせに Transcutol (登録商標) を添加することで、5-ALA の浸透および PpIX の形成の増加に対して相乗効果を示した。

【0039】

別の実施形態では、キレート剤と浸透促進剤との組み合わせが、5-ALA の浸透および PpIX の形成の増加に対して相加的な効果を示した。好ましくは、プロピレングリコールおよび EDTA またはその塩の組み合わせが、5-ALA の浸透および PpIX の形成の増加に対して相加的な効果を示した。キレート剤と浸透促進剤との組み合わせに Transcutol (登録商標) を添加することで、この組み合わせの相乗効果がさらに増強される。例えば、プロピレングリコールおよび EDTA またはその塩の組み合わせに Transcutol (登録商標) を添加することで、5-ALA の浸透および PpIX の形成の増加に対して相加的な効果を示した。

【0040】

一実施形態では、5 炭素アミノケトン化合物は、5-アミノレブリン酸 (ALA) またはその薬学的に許容可能な塩である。好ましくは、5 炭素アミノケトン化合物は、アミノレブリン酸の塩酸塩である。

【0041】

式 I の化合物

10

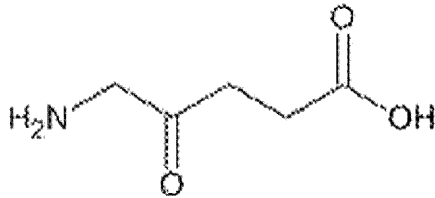
20

30

40

50

【化 9】



またはその薬学的に許容可能な塩は、組成物中に、組成物の約 10 % w / w ~ 70 % w / w の範囲の量で存在し、例えば組成物の約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、または 70 % w / w を含む。好ましくは、組成物の約 20 % w / w ~ 50 % w / w の範囲の量であり、例えば組成物の約 20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、または 50 % w / w を含む。最も好ましい実施形態では、式 I の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、約 20 % w / w の量で存在する。

10

【0042】

5-ALA の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、組成物中に、組成物の約 10 % w / w ~ 約 70 % w / w の範囲の量で存在し、例えば組成物の約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、または 70 % w / w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。好ましくは、組成物の約 20 % w / w ~ 約 50 % w / w の範囲の量であり、例えば組成物の約 20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、または 50 % w / w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。最も好ましい実施形態では、5-ALA またはその薬学的に許容可能な塩は、組成物中に、約 20 % w / w の量で存在する。

20

【0043】

本発明の組成物は、本発明の利点を許容できないほど変化させないことを条件として、所与の生成物のタイプで従来使用されている様々な他の不活性成分を含有してもよい。不活性成分は、アルコール、イソプロピルアルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、または精製水、またはそれらの組み合わせから選択され得る。これは、界面活性剤または浸潤剤および/または湿潤剤をさらに含み得る。界面活性剤または浸潤剤は、ラウレスー 4、ラウリル硫酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸アンモニウム、またはそのオクテック-1 (octech-1) / デセス-1 (deceth-1) 硫酸ナトリウムからなる群から選択され得る。湿潤剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ヒアルロン酸、またはそのグリセリンからなる群から選択され得る。

30

【0044】

一実施形態では、本発明の局所用組成物は任意選択で消泡剤を含む。適切な消泡剤には、ポリジメチルシロキサンおよびその他のシリコン、特定のアルコール、ステアリン酸塩およびグリコールが含まれ得るが、これに限定されない。消泡剤は、環状ポリジメチルシロキサンであることが好ましい。消泡剤は、シクロメチコンであることがより好ましい。消泡剤は、組成物中に、組成物の約 0.2 % w / w ~ 約 1.0 % w / w の範囲の量で存在し、例えば組成物の約 0.2 %、0.25 %、0.4 %、0.5 %、0.75 %、0.80 %、0.90 %、または 1.0 % w / w、ならびにその中のあらゆる範囲および下位の範囲を含む。好ましくは、消泡剤は、組成物中に、組成物の約 0.2 % w / w ~ 約 0.5 % w / w の範囲の量で存在する。より好ましくは、消泡剤は、組成物中に、組成物の約 0.5 % w / w の量で存在する。

40

【0045】

組成物は、ALA とビヒクルとの簡単な混合によって調製され得る。ビヒクルは、浸透促進剤、キレート剤、消泡剤、および他の不活性成分を任意の順序で混合することによって調製され得る。好ましくは、ビヒクルは、以下の順序で成分を精製水に添加し、キレート剤を添加し、よく混合することによって調製され得る。これに、エチルアルコールなど

50

の溶媒を添加し、次いでプロピレングリコールを添加し、次いでポリエチレングリコール 400、次いでイソプロピルアルコール、次いでTranscutol（登録商標）を添加し、次いでラウレスー4を添加した。各成分を添加した後で、ビヒクルを混合した。最後に、シクロメチコンなどの消泡剤を添加して、最終混合物を得た。驚くべきことに、この順序での添加順により、EDTAなどのキレート剤の沈殿を防止することが発見された。

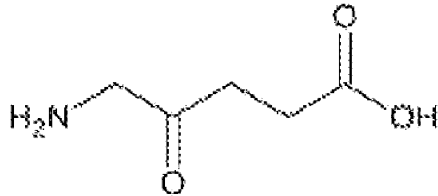
【0046】

一実施形態においては、本発明は、皮膚疾患の治療のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

a) 式Iの5炭素アミノケトン化合物、

10

【化10】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

20

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部である皮膚に15分～10時間の範囲の期間の間、適用される。

【0047】

好ましい実施形態では、ビヒクルは、任意選択での消泡剤を含む。別の好ましい実施形態では、治療方法は光線力学的療法である。別の好ましい実施形態では、患部は、組成物の適用後、光源で照射される。別の好ましい実施形態では、組成物は、乾燥固体の形態で式Iの化合物を含む。

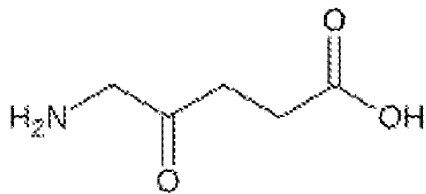
【0048】

30

別の実施形態においては、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物に向けられるものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化11】



40

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部である皮膚に15分～10時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部である皮膚が、光源により照射される。

【0049】

50

驚くべきことに、本発明の局所用組成物は、光線力学的療法におけるインキュベーション時間を、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%短縮させることがわかった。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約40%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約50%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約60%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約70%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約80%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約90%短縮する。好ましくは、光線力学的療法におけるインキュベーション時間が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約95%短縮する。

10

【0050】

インキュベーション時間のこうした短縮は、PDTに付随する疼痛を軽減すると考えられる。

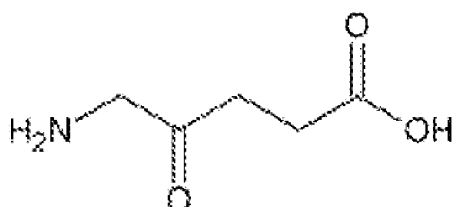
【0051】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

20

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化12】



30

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患者の患部（例えば、皮膚）に15分～10時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

40

【0052】

局所用組成物は、例えば、15分、2時間、4時間、6時間、8時間、または10時間の期間の間、適用される。

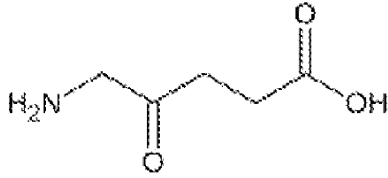
【0053】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

50

【化 1 3】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、エトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患者の患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0054】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

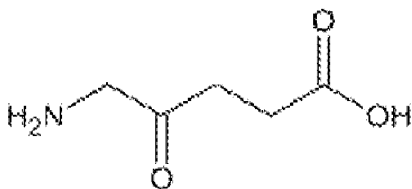
局所用組成物は、患者の患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0055】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 1 4】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患者の患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0056】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、5-A L A、またはその薬学的に許容可能な塩と、
 - b) ビヒクルであって、
- 該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部である皮膚に15分~10時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部である皮膚が、光源により照射される。

10

【0057】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

- a) 5-A L A、またはその薬学的に許容可能な塩と、
- b) プロピレングリコールと、
- c) EDTA、またはその薬学的に許容可能な塩と、
- d) 任意選択での消泡剤と、を含む。

【0058】

さらに別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療における光線力学的療法のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

20

- a) 乾燥固体形態での、5-A L A、またはその薬学的に許容可能な塩と、
 - b) ビヒクルであって、
- 該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコールと、

(ii) EDTA、およびその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

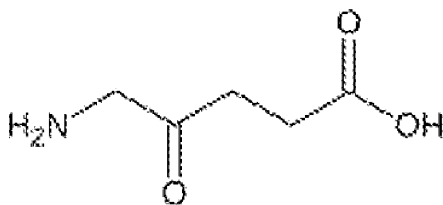
【0059】

さらに別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

30

- a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化15】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

40

- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコールと、

(ii) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

(iii) エデト酸二ナトリウムと、

(iv) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0060】

さらに別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、5-A L A、またはその薬学的に許容可能な塩と、

50

b) ビヒクルであって、
該ビヒクルが、

- (i) プロピレングリコールと、
- (i i) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、
- (i i i) エデト酸二ナトリウムと、
- (i v) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

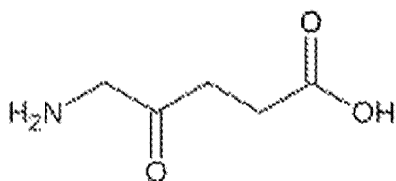
【0061】

さらに別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

10

【化 1 6】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、
該ビヒクルが、

20

- (i) 約 10% w/w ~ 約 50% w/w の範囲の量のプロピレングリコールと、
- (i i) 約 2% w/w ~ 約 50% w/w の範囲の量の 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、
- (i i i) エデト酸二ナトリウムと、
- (i v) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0062】

さらに別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

30

b) ビヒクルであって、
該ビヒクルが、

- (i) 約 10% w/w ~ 約 50% w/w の範囲の量のプロピレングリコールと、
- (i i) 約 2% w/w ~ 約 50% w/w の範囲の量の 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、
- (i i i) エデト酸二ナトリウムと、
- (i v) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

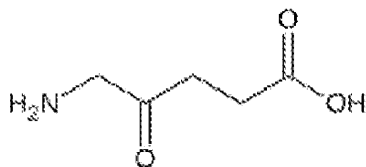
【0063】

別の好ましい実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

40

a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、

【化 1 7】



b) プロピレングリコールと、
c) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

50

d) エデト酸二ナトリウムと、を含む。

【0064】

別の好ましい実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 組成物の20%w/wの量の5-アミノレブリン酸と、

b) 組成物の20%~40%w/wの量のプロピレングリコールと、

c) 組成物の0.1%~0.5%w/wの量のEDTAと、を含む。

【0065】

好ましくは、組成物は、組成物の4%~10%w/wの量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノールをさらに含む。

10

【0066】

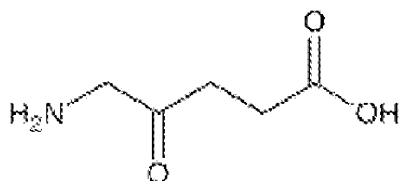
別の好ましい実施形態では、組成物は、組成物の0.2~0.5%w/wの量のシクロメチコンをさらに含む。

【0067】

さらに好ましい実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 1~30%w/wの量の、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化18】



20

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) 約10%w/w~約50%w/wの範囲の量のプロピレングリコールと、

c) 約2%w/w~約50%w/wの範囲の量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

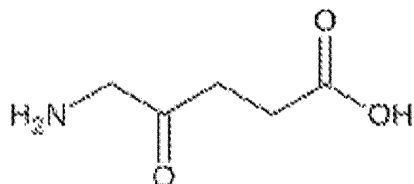
d) エデト酸二ナトリウムと、を含む。

【0068】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化19】



40

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) エタノールと、

c) ラウレス-4と、

d) ポリエチレングリコールと、

e) イソプロピルアルコールと、

f) プロピレングリコールと、

g) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

h) エデト酸二ナトリウムと、

i) シクロメチコンと、

j) 精製水と、を含む。

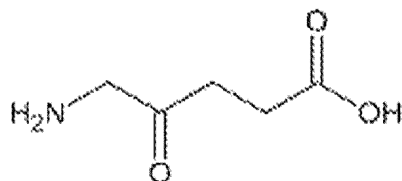
50

【0069】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 20】



10

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) エタノールと、

(ii) ラウレス-4 と、

(iii) ポリエチレングリコールと、

(iv) イソプロピルアルコールと、

(v) プロピレングリコールと、

(vi) 2-(2-エトキシエトキシ) エタノールと、

(vii) エデト酸二ナトリウムと、

(viii) シクロメチコンと、

(ix) 精製水と、を含む、ビヒクルとを含む。

20

【0070】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) エタノールと、

c) ラウレス-4 と、

d) ポリエチレングリコールと、

e) イソプロピルアルコールと、

f) プロピレングリコールと、

g) 2-(2-エトキシエトキシ) エタノールと、

h) エデト酸二ナトリウムと、

i) シクロメチコンと、

j) 精製水と、を含む。

30

【0071】

別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) エタノールと、

(ii) ラウレス-4 と、

(iii) ポリエチレングリコールと、

(iv) イソプロピルアルコールと、

(v) プロピレングリコールと、

(vi) 2-(2-エトキシエトキシ) エタノールと、

(vii) エデト酸二ナトリウムと、

(viii) シクロメチコンと、

40

50

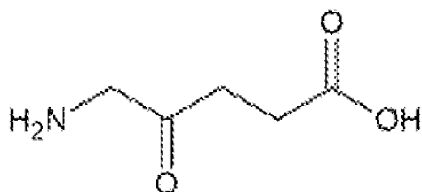
(ix) 精製水と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0072】

最も好ましい実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 20% w/wの量の、式Iの5炭素アミノケトン化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、

【化21】



10

b) 組成物の10～15% w/wの量のエタノールと、

c) 組成物の5～10% w/wの量のラウレス-4と、

d) 組成物の1～5% w/wの量のポリエチレングリコールと、

e) 組成物の2～4% w/wの量のイソプロピルアルコールと、

f) 組成物の20～40% w/wの量のプロピレングリコールと、

g) 組成物の2～4% w/wの量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

20

h) 組成物の0.1～0.25% w/wの量のエドト酸二ナトリウムと、

i) 組成物の0.2～0.5% w/wの量のシクロメチコンと、

j) 精製水と、を含む。

【0073】

別の好ましい実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 20% w/wの量の、5-ALAまたはその薬学的に許容可能な塩と、

b) 組成物の10～15% w/wの量のエタノールと、

c) 組成物の5～10% w/wの量のラウレス-4と、

d) 組成物の1～5% w/wの量のポリエチレングリコールと、

30

e) 組成物の2～4% w/wの量のイソプロピルアルコールと、

f) 組成物の20～40% w/wの量のプロピレングリコールと、

g) 組成物の2～4% w/wの量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

h) 組成物の0.1～0.25% w/wの量のエドト酸二ナトリウムと、

i) 組成物の0.2～0.5% w/wの量のシクロメチコンと、

j) 精製水と、を含む。

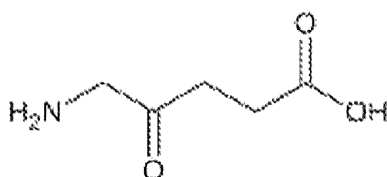
【0074】

さらに別の実施形態では、本発明は、皮膚疾患の治療のための光線力学的療法における使用のための局所用組成物を提供するものであり、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

40

【化22】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

50

該ビヒクルが、

- (i) 組成物の 10～15 % w/w の量のエタノールと、
- (ii) 組成物の 5～10 % w/w の量のラウレスー 4 と、
- (iii) 組成物の 1～5 % w/w の量のポリエチレングリコールと、
- (iv) 組成物の 2～4 % w/w の量のイソプロピルアルコールと、
- (v) 組成物の 20～40 % w/w の量のプロピレングリコールと、
- (vi) 組成物の 2～4 % w/w の量の 2- (2-エトキシエトキシ) エタノールと

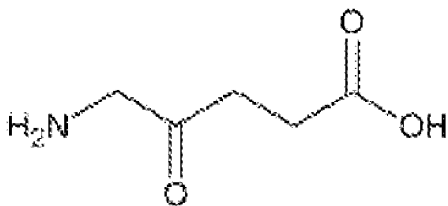
、
 (vii) 組成物の 0.1～0.25 % w/w の量のエデト酸二ナトリウムと、
 (viii) 組成物の 0.2～0.5 % w/w の量のシクロメチコンと、を含む、ビ
 ヒクルとを含む。 10

【0075】

別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法
 に向けられ、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含み、局所用組成物は、

- a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 2 3】



20

またはその薬学的に許容可能な塩と、

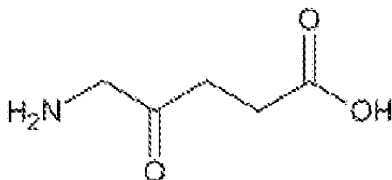
- b) 少なくとも一つの浸透促進剤と、
- c) 少なくとも一つのキレート剤と、
- d) 任意選択での消泡剤と、を含む。

【0076】

別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における方法に向けられ、局所用組成
 物を患者の皮膚に施与することを含み、局所用組成物は、

- a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 2 4】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

- (i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、
- (ii) 少なくとも一つのキレート剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

局所用組成物は、患者の患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患
 部が、光源により照射される。

【0077】

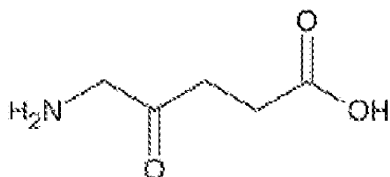
好ましい実施形態では、方法は、任意選択での消泡剤を含むビヒクルを含む。別の好ま
 しい実施形態では、治療方法は光線力学的療法である。別の好ましい実施形態では、式 I
 の化合物は乾燥固体形態である。

【0078】

50

さらに別の実施形態では、本発明はまた、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法に向けられ、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含み、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、
【化 2 5】



10

またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(i i) 少なくとも一つのキレート剤と、

(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

20

【0079】

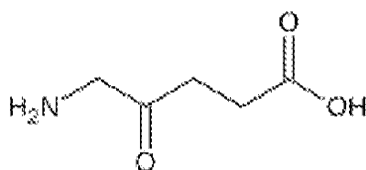
一実施形態では、日光角化症の治療における光線力学的療法の方法は、例えば 15 分、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間または 10 時間の期間の間の、局所用組成物の適用を含む。

【0080】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、
【化 2 6】

30



またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(i i) 少なくとも一つのキレート剤と、

(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

40

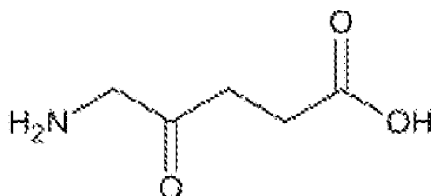
【0081】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

50

【化 2 7】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

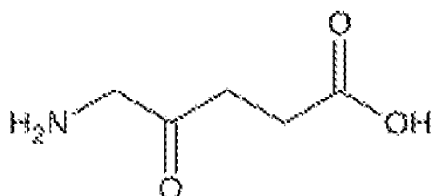
局所用組成物は、患部に15分～10時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0082】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化 2 8】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部に15分～10時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0083】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

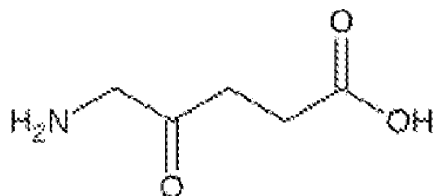
局所用組成物は、患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0084】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 29】



10

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

20

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

【0085】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

30

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

局所用組成物は、患部に 15 分～10 時間の範囲の期間の間、適用され、次いで患部が、光源により照射される。

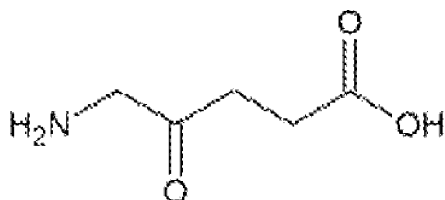
【0086】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

40

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 30】



50

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコールと、

(ii) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

(iii) エデト酸二ナトリウムと、

(iv) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0087】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

10

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコールと、

(ii) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

(iii) エデト酸二ナトリウムと、

(iv) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

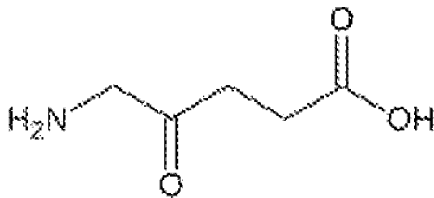
【0088】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

20

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化31】



30

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 約10%w/w～約50%w/wの範囲の量のプロピレングリコールと、

(ii) 約2%w/w～約50%w/wの範囲の量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

(iii) エデト酸二ナトリウムと、

(iv) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0089】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

40

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 約10%w/w～約50%w/wの範囲の量のプロピレングリコールと、

(ii) 約2%w/w～約50%w/wの範囲の量の2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

(iii) エデト酸二ナトリウムと、

50

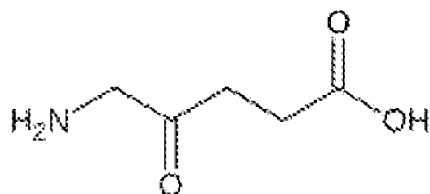
(iv) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む。

【0090】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、

【化 3 2】



10

b) プロピレングリコールと、

c) 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

d) エデト酸二ナトリウムと、を含む。

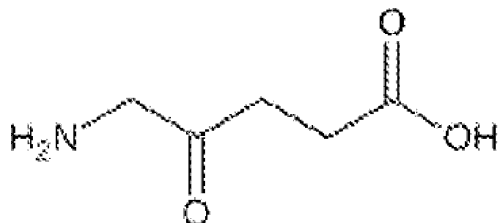
【0091】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

20

a) 1～30% w/w の量の、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 3 3】



30

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) 約 10% w/w ～ 約 50% w/w の範囲の量のプロピレングリコールと、

c) 約 2% w/w ～ 約 50% w/w の量の 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと、

d) エデト酸二ナトリウムと、を含む。

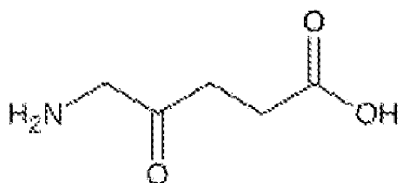
【0092】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

40

a) 式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 3 4】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) エタノールと、

50

- c) ラウレスー 4 と、
- d) ポリエチレングリコールと、
- e) イソプロピルアルコールと、
- f) プロピレングリコールと、
- g) 2- (2-エトキシエトキシ) エタノールと、
- h) エデト酸二ナトリウムと、
- i) シクロメチコンと、
- j) 精製水と、を含む。

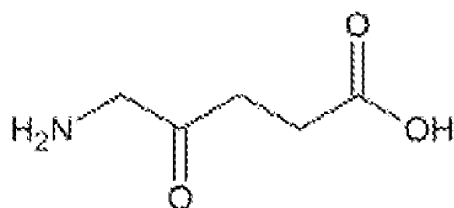
【0093】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

10

- a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 35】



20

またはその薬学的に許容可能な塩と、

- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

- (i) エタノールと、
- (i i) ラウレスー 4 と、
- (i i i) ポリエチレングリコールと、
- (i v) イソプロピルアルコールと、
- (v) プロピレングリコールと、
- (v i) 2- (2-エトキシエトキシ) エタノールと、
- (v i i) エデト酸二ナトリウムと、
- (v i i i) シクロメチコンと、
- (i x) 精製水と、を含む、ビヒクルとを含む。

30

【0094】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

- a) 5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、
- b) エタノールと、
- c) ラウレスー 4 と、
- d) ポリエチレングリコールと、
- e) イソプロピルアルコールと、
- f) プロピレングリコールと、
- g) 2- (2-エトキシエトキシ) エタノールと、
- h) エデト酸二ナトリウムと、
- i) シクロメチコンと、
- j) 精製水と、を含む。

40

【0095】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための

50

の方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

- a) 乾燥固体形態での、5-A L A、またはその薬学的に許容可能な塩と、
- b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

- (i) エタノールと、
- (i i) ラウレス-4 と、
- (i i i) ポリエチレングリコールと、
- (i v) イソプロピルアルコールと、
- (v) プロピレングリコールと、
- (v i) 2-(2-エトキシエトキシ) エタノールと、
- (v i i) エデト酸二ナトリウムと、
- (v i i i) シクロメチコンと、
- (i x) 精製水と、を含む、ビヒクルとを含む。

10

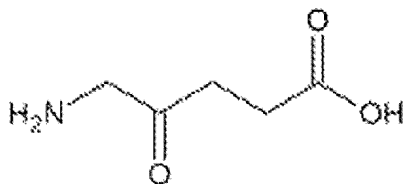
【0096】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

- a) 組成物の20% w/wの量の、式Iの5炭素アミノケトン化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、

20

【化36】



- b) 組成物の10~15% w/wの量のエタノールと、
- c) 組成物の5~10% w/wの量のラウレス-4 と、
- d) 組成物の1~5% w/wの量のポリエチレングリコールと、
- e) 組成物の2~4% w/wの量のイソプロピルアルコールと、
- f) 組成物の20~40% w/wの量のプロピレングリコールと、
- g) 組成物の2~4% w/wの量の2-(2-エトキシエトキシ) エタノールと、
- h) 組成物の0.1~0.25% w/wの量のエデト酸二ナトリウムと、
- i) 組成物の0.2~0.5% w/wの量のシクロメチコンと、
- j) 精製水と、を含む。

30

【0097】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

40

- a) 組成物の20% w/wの量の、5-A L Aまたはその薬学的に許容可能な塩と、
- b) 組成物の10~15% w/wの量のエタノールと、
- c) 組成物の5~10% w/wの量のラウレス-4 と、
- d) 組成物の1~5% w/wの量のポリエチレングリコールと、
- e) 組成物の2~4% w/wの量のイソプロピルアルコールと、
- f) 組成物の20~40% w/wの量のプロピレングリコールと、
- g) 組成物の2~4% w/wの量の2-(2-エトキシエトキシ) エタノールと、
- h) 組成物の0.1~0.25% w/wの量のエデト酸二ナトリウムと、
- i) 組成物の0.2~0.5% w/wの量のシクロメチコンと、

50

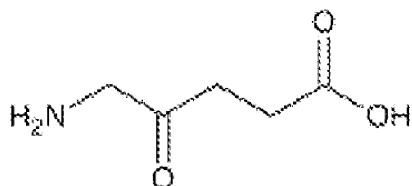
j) 精製水と、を含む。

【0098】

さらに別の実施形態では、本発明は、光線力学的療法での日光角化症の治療のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 3 7】



10

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 組成物の 10～15% w/w の量のエタノールと、

(ii) 組成物の 5～10% w/w の量のラウレス-4 と、

(iii) 組成物の 1～5% w/w の量のポリエチレングリコールと、

(iv) 組成物の 2～4% w/w の量のイソプロピルアルコールと、

(v) 組成物の 20～40% w/w の量のプロピレングリコールと、

(vi) 組成物の 2～4% w/w の量の 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールと

20

(vii) 組成物の 0.1～0.25% w/w の量のエデト酸二ナトリウムと、

(viii) 組成物の 0.2～0.5% w/w の量のシクロメチコンと、

(ix) 精製水と、を含む、ビヒクルとを含む。

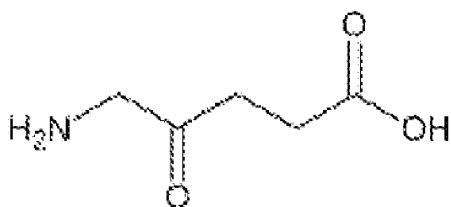
【0099】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

30

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 3 8】



40

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約 30% 増加する。

【0100】

好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における 5 炭素アミノケトンの浸透が、浸

50

透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約40%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約50%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約60%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約70%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約80%増加する。

10

【0101】

好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約90%増加する。

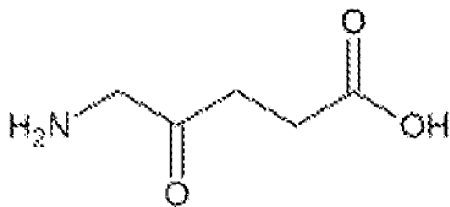
【0102】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化39】

20



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

30

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約30%増加する。

【0103】

好ましくは、方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%増加する。

40

【0104】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテ

50

ル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(i i) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約30%増加する。

【0105】

好ましくは、方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%増加する。

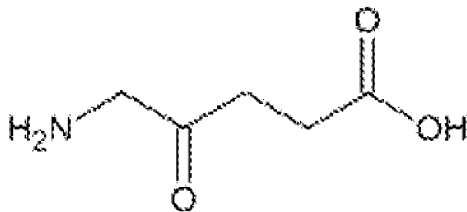
10

【0106】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化40】



20

またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(i i) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約30%増加する。

30

【0107】

好ましくは、方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%増加する。

【0108】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

40

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(i i) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(i i i) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトンの浸透が、浸透促進剤およびキレ

50

ト剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約 30% 増加する。

【0109】

好ましくは、方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン浸透が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、または少なくとも約 90% 増加する。

【0110】

一実施形態では、方法により、日光角化症の光線力学的療法中に、患者の皮膚における 5-アミノレブリン酸の浸透が少なくとも約 30% 増加するものであり、該方法は、患者の皮膚の患部に 5-アミノレブリン酸を含む医薬組成物を適用することを含み、該 5-アミノレブリン酸は、医薬組成物の約 20% w/w の量で存在する。

10

【0111】

一実施形態では、方法により、日光角化症の光線力学的療法中に、患者の皮膚における 5-アミノレブリン酸の浸透が少なくとも約 30% 増加するものであり、該方法は、患者の皮膚の患部に 5-アミノレブリン酸を含む医薬組成物を適用することを含み、該 5-アミノレブリン酸は、医薬組成物の約 10% w/w の量で存在する。

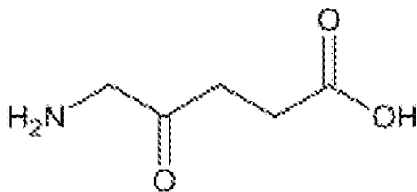
【0112】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

20

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 4 1】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

30

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) 少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) 少なくとも一つのキレート剤と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約 30% 増加する。

【0113】

好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約 30% 増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約 40% 増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも 50% 増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも 60% 増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキ

40

50

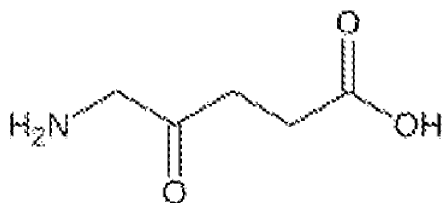
レート剤を欠く組成物と比較して少なくとも70%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリンIX生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも80%増加する。好ましくは、光線力学的療法での患者の皮膚における5炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリンIX生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも90%増加する。

【0114】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式Iの5炭素アミノケトン化合物、

【化42】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリンIX生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約30%増加する。

【0115】

好ましくは、方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリンIX生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、または少なくとも約90%増加する。

【0116】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) グリコール誘導体、ポリエチレングリコール誘導体、およびエトキシ化エーテル誘導体からなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸(EDTA)またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含む、

方法により、患者の皮膚における5炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリンIX生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約30%増加する。

【0117】

10

20

30

40

50

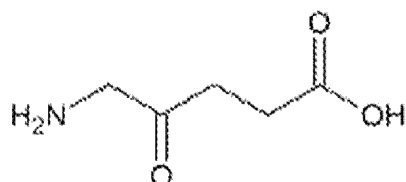
好ましくは、方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、または少なくとも約 90% 増加する。

【0118】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、式 I の 5 炭素アミノケトン化合物、

【化 43】



またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約 30% 増加する。

【0119】

好ましくは、方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、または少なくとも約 90% 増加する。

【0120】

さらに別の実施形態では、本発明は、日光角化症の治療における光線力学的療法のための方法であって、局所用組成物を患者の皮膚に施与することを含む方法を提供し、局所用組成物は、

a) 乾燥固体形態での、5-ALA、またはその薬学的に許容可能な塩と、

b) ビヒクルであって、

該ビヒクルが、

(i) プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、および 2-(2-エトキシエトキシ)エタノールからなる群から選択される少なくとも一つの浸透促進剤と、

(ii) エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) またはその薬学的に許容可能な塩と、

(iii) 任意選択での消泡剤と、を含む、ビヒクルとを含み、

方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物の施与と比較して少なくとも約 30% 増加する。

【0121】

好ましくは、本発明の方法により、患者の皮膚における 5 炭素アミノケトン化合物のプロトポルフィリン IX 生成への変換が、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物と比較して少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、または少なくとも約 90% 増加する。

【0122】

一実施形態では、方法により、日光角化症の光線力学的療法中に、患者の皮膚における5-アミノレブリン酸のプロトポルフィリンIX生成への変換が、少なくとも約30%増加するものであり、該方法は、患者の皮膚の患部に5-アミノレブリン酸を含む医薬組成物を適用することを含み、該5-アミノレブリン酸は、医薬組成物の約20% w/wの量で存在する。

【0123】

一実施形態では、方法により、日光角化症の光線力学的療法中に、患者の皮膚における5-アミノレブリン酸のプロトポルフィリンIX生成への変換が、少なくとも約30%増加するものであり、該方法は、患者の皮膚の患部に5-アミノレブリン酸を含む医薬組成物を適用することを含み、該5-アミノレブリン酸は、医薬組成物の10% w/wの量で存在する。

【0124】

5-アミノレブリン酸の浸透量および5-アミノレブリン酸のPpIXへの変換量は、浸透促進剤およびキレート剤を含む製剤のための図1に示すin-vitro皮膚モデルにおいて決定した。製剤6、7、8、10、17、およびRLDを、レセプター液中および皮膚におけるPpIXの量を決定することによって、5-ALAの浸透のためのin-vitro皮膚モデルにおいて女性の腹部皮膚を使用して試験した。in-vitroでの状態で皮膚全体に浸透する薬剤に関して、皮下または深部皮膚組織および全身的な血液循環に利用可能な量を決定する。ALAは、皮膚内において最終的にPpIXに変換される天然アミノ酸である。図2に示されるように、4%のTranscutol（登録商標）と0.2% w/wのEDTAを伴って30% w/wの量でプロピレングリコール（「PG」）を含有する製剤17が、20時間および24時間時点でレセプター相中に最も高いPpIX量が存在するという最大の浸透を示し、それに、40% w/wの量のプロピレングリコールおよび0.25% w/wのEDTAを含有する製剤10、そして30% w/wの量のプロピレングリコールおよび0.2% w/wのEDTAを含有する製剤8が続くことが観察された。PGおよびEDTAを含む製剤は、RLDと比較して有意に高い浸透を示した。0.25%のEDTAを添加することで、RLDと比較して、レセプター液中で2.5~2.9倍多いPpIXが示された。

【0125】

一実施形態では、患部としては、上肢（例えば、手、上腕、または前腕の背側表面）、頭皮または顔面領域、および患者の他の領域（例えば、脚、前腕以外の腕の部分）が含まれる。

【0126】

方法は、本発明の局所用組成物を患部に適用することと、遮蔽の有無にかかわらずインキュベートし、続いて患部を光源で照射することを含む。好ましくは、方法は、局所用組成物の適用後に患部を遮蔽して覆ってから、患部を光源で照射することを含む。遮蔽は、遮光性密封包帯または防湿閉鎖包帯であり得る。遮蔽は、低密度ポリエチレンバリアまたは透明フィルム包帯であることが好ましい。

【0127】

一実施形態では、光線力学的療法のために組織への5-アミノレブリン酸（ALA）の局所用組成物の浸透を増強する方法がさらに提供される。方法は、光線力学的療法で治療しようとする治療領域にALAを局所的に適用することを含む。方法は、ALAが治療領域に適用された後で、65%以上の遮蔽度を有する高分子バリアで治療領域を覆うことをさらに含む。

【0128】

方法は、ALAが治療領域に適用された後で、低密度ポリエチレンバリアで治療領域を覆うことを含むことが好ましい。治療領域は、治療領域からの経皮的な水分損失を最小限に抑えるために、光照射処置の前に低密度ポリエチレンバリアで被覆される。PDTおよびPDに関連する技術、方法、組成物、および装置については、その全体が参照により組み

10

20

30

40

50

込まれる米国特許第 10, 357, 567 号を参照されたい。

【0129】

一実施形態では、光線力学的療法で使用される光源は、レーザー、アルゴン励起される色素レーザーまたは金属蒸気レーザー、および周波数二倍化 Nd:YAG レーザーを含む。非レーザー源としては、タングステンフィラメント、キセノンアーク、金属ハロゲン化物、および蛍光灯、ハロゲン電球、LED 光送達、直射日光が挙げられる。

【0130】

効果的な治療のために、強度および色が均一な出力を有することが望ましい。典型的には、PDT および PD に関連する技術、方法、組成物、および装置についてその全体が参照により組み込まれる米国特許第 8, 758, 418 号、第 8, 216, 289 号、第 8, 030, 836 号、第 7, 723, 910 号、第 7, 190, 109 号、第 6, 709, 446 号、および第 6, 223, 071 号、ならびに国際特許出願の国際公開第 2017/066270 号に開示されているものなどである照明装置が、治療目的のために適切な均一の光を提供するために使用される。これら装置は、概して、光源（例えば、蛍光灯、LED または LED アレイ）と、照射光が使用可能な形態でその意図された標的に到達するように、照射光を方向付ける、フィルターをかける、またはその他の方法で伝達する接続要素と、必要に応じて光の生成を開始および停止する制御システムとを含む。光源は、例えばアレイにした、複数の LED を含むことが好ましい。

【0131】

少なくとも一つの実施形態では、ALA が日光角化症の治療に使用される場合、LED は、400 ナノメートル (nm) 以上の波長、例えば約 430 nm、約 420 nm、または例えば 417 nm の波長を有する青色光を放射することが好ましい。しかしながら、LED はまた、400 ~ 700 nm の緑色および／または赤色の範囲、例えば約 625 nm ~ 640 nm または例えば 635 nm など、スペクトルの他の範囲の可視光を放射し得る。例えば、LED はまた、510 nm、540 nm、575 nm、630 nm、または 635 nm の波長を有する光を放射してもよい。さらに、LED は、光を連続的に放射するように構成されてもよく、または LED は、所定の間隔に基づいてダイオードを点滅させるように構成されてもよい。さらに、LED は、一つの波長の光（例えば、青色）のみが放射されるように構成されてもよい。あるいは、LED は、二つ以上の波長の光がアレイから放射されるように構成されてもよい。例えば、LED は、治療目的のために青色光および赤色光を交互に放射するように構成されてもよい。一実施形態では、LED アレイはまた、570 ~ 670 nm の波長を有する赤色光を放射し得る。

【0132】

本開示の一実施形態では、約 417 nm の波長を有する青色光を、 $10 \text{ mW} / \text{cm}^2$ の強度で 1000 秒間印加して、 $10 \text{ J} / \text{cm}^2$ の線量を提供する。しかしながら、強度は、 $20 \text{ J} / \text{cm}^2$ を提供するように増加（例えば、二倍化）させて、治療時間を短縮することもできる。例えば、強度は、治療時間を約半分だけ短縮するように増加させることもできる。青色光は、5 ~ 15 分の範囲の期間の間印加されることが好ましい。他の実施形態では、赤色光（例えば 635 nm で、発光ダイオード (LED) によって生成される赤色光など）が使用され得る。赤色光は、例えば 10 分以内で、例えば $10 \sim 75 \text{ J} / \text{cm}^2$ （例えば、 $37 \text{ J} / \text{cm}^2$ ）の線量を提供することができる。

【0133】

別の実施形態では、照明装置は、所定の期間の間、均一な強度の赤色光で病変を照射し得る。特定の実施形態では、照明装置は、第一の処方期間の間、均一な強度の青色光で病変を照射し、その後第二の処方期間の間、均一な強度の赤色光で病変を照射する。例えば一部の実施形態では、照明装置が、均一な強度の青色光（例えば 417 nm）で低強度（例えば、約 $0.1 \text{ J} / \text{cm}^2 \sim 2 \text{ J} / \text{cm}^2$ ）で病変を照射し、例えば患者の皮膚の表面に存在するプロトポルフィリン IX (PpIX) を光退色させ、均一な強度の赤色光（例えば 635 nm）で高強度（例えば、約 $30 \text{ J} / \text{cm}^2 \sim 150 \text{ J} / \text{cm}^2$ ）で病変を照射し、患者の皮膚の深層に存在する PpIX を活性化させ、その結果患者の皮膚の上

10

20

30

40

50

層への損傷の可能性が回避されるように構成される。

【0134】

さらに、光の総線量 (J/cm^2) は、照射量 (W/cm^2) を時間 (秒) で乗算したものに等しいため、正しい治療光線量の送達のために制御されるさらなるパラメータとしては、曝露時間がある。これはタイマーによって達成され得るものであり、LEDアレイに供給される電力を適切に制御することができ、また医師によって設定することができる。データは、 $10mW/cm^2$ の照射密度、または約 $9.3 \sim 10.7mW/cm^2$ の照射密度を有する供給源から送達された $10J/cm^2$ が、所望の治療領域 (例えば、顔、頭皮、四肢) に対して臨床的に許容可能な転帰をもたらすことを示した。調整可能な照明装置は、500秒 (8分20秒) の曝露時間の間、 $20mW/cm^2$ の照射密度を送達して、臨床的に許容可能な $10J/cm^2$ の光線量を送達し得る。特定の実施形態では、より低い強度を、より長い曝露時間 (例えば、 $10J/cm^2$ の光線量に対して1,000秒の曝露時間) で使用してもよい。あるいは、照明装置は、曝露時間にわたって、 $10J/cm^2$ の光線量をもたらす、 $30mW/cm^2$ などであるより高い電力範囲を含んでもよい。選択された光線量はまた、追加的または代替的に、治療時間にわたって照射密度を変化させることで施与されてもよい。

10

【0135】

光は、第一の治療期間の後で、第二の治療期間の間、例えば約8~15分間、印加され得る。少なくとも一つの実施形態において、熱源が使用されてもよく、赤外線石英管式ストーブであり得る。少なくとも一つの実施形態において、熱源は、上述の通り、IR LED、抵抗カートリッジヒーター、正の温度係数ヒーター、またはIR石英管式ストーブを含む群から選択される少なくとも一つを含む、フレームに取り付けられた抵抗テープヒーターまたは複数のヒーターを備え得る。熱は、臨床環境内の周囲熱や照明装置の一つ以上の動作機構からの副生成熱とは対照的に、意図的に発生させ、治療しようとする領域に向けて方向付けることができる。

20

【0136】

方法は、病変が存在する患部を、患部の照射前または照射中に熱することをさらに含む。少なくとも一つの実施形態において、発熱体 (熱源) が提供され得る。熱源は、治療対象領域を熱するために使用され得る。

【0137】

一実施形態によれば、治療方法は、照明装置から熱を放射させるように照明装置を加熱することと、治療部位を照明装置に曝露することと、を含む。熱により、ALAのポルフィリン (例えば、光感受性のあるポルフィリンまたはプロトポルフィリン) への変換が加速される。曝露温度とALA変換との間の関係は、非線形であり、変換に関与する酵素経路は、温度に対して非常に感度が高い。少なくとも一実施形態では、組織の温度を約 $2^\circ C$ 上昇させることで、例えば、プロトポルフィリンIX (PpIX) の生成速度がおよそ二倍になり得る。熱は、照明装置での照射の前または間に印加されてもよい。

30

【0138】

例えば、はじめにALAを適用することができる。次に、発熱体を起動して、例えば20~30分であり得る熱浸漬のための第一の治療期間の間、患者の皮膚に熱を印加することができる。熱している間、治療部位は遮蔽されてもよく、または遮蔽されなくともよい。言い換えれば、治療部位は、遮蔽しながら熱することができる。

40

【0139】

光は、第一の治療期間の後で、第二の治療期間の間、例えば約8~15分間、印加され得る。少なくとも一つの実施形態において、熱源は、赤外線石英管式ストーブであり得る。少なくとも一つの実施形態において、熱源は、上述の通り、IR LED、抵抗カートリッジヒーター、正の温度係数ヒーター、またはIR石英管式ストーブを含む群から選択される少なくとも一つを含む、フレームに取り付けられた抵抗テープヒーターまたは複数のヒーターを備え得る。熱は、臨床環境内の周囲熱や照明装置の一つ以上の動作機構からの副生成熱とは対照的に、意図的に発生させ、治療しようとする領域に向けて方向付ける

50

ことができる。

【0140】

いくつかの実施形態において、照明装置は、皮膚表面に対して接線方向である穏やかな空気の流れ（例えば、層状またはその他の概ね均一な流れ）を提供するファンまたは他の空気分配器を備えてもよく、これが疼痛の感覚を軽減し得る。

【0141】

局所用組成物は、5-アミノレブリン酸とビヒクルとを混合することによって調製され、例えば日光角化症、播種性表在性日光角化症（DSAP）、または難治性播種性日光角化症、にきび（例えば、囊腫性ざ瘡、炎症性ざ瘡、非炎症性ざ瘡）をはじめとする皮膚疾患の治療において、光線力学的療法のために患者の皮膚に適用される準備ができている組成物を形成する。皮膚疾患は、前述のものに限定されない。皮膚疾患はまた、接触性皮膚炎、発疹、主婦湿疹、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ヴィダール苔癬、痒疹、疣贅、薬疹、光により損傷を受けた皮膚、日光皮膚炎、皮膚そう痒、乾癬、尋常性ざ瘡、紅斑症、ならびにがんを含む細胞増殖障害（例えば、ケラチノサイトがんまたは他の悪性皮膚がんを含む非黒色腫がん）などの皮膚異常を包含する。皮膚疾患には、例えば、基底細胞がん（浸潤性基底細胞がん、結節性基底細胞がん、再発性結節性基底細胞がん、多巣性基底細胞がんを含む）、扁平上皮がん、ボーエン病、日光性角化症、および皮下がんが含まれる。

10

【0142】

A L Aを用いた光線力学的療法による、日光角化症などの前がん病変の治療方法の一例を、本明細書で記述する。本質的に無水のA L Aを、その使用直前にビヒクルと混合する。無水A L Aは、例えば、内在性5炭素アミノケトンであるアミノレブリン酸（A L A）の塩酸塩であり得る。少なくとも一実施形態では、A L Aは、第一のアンブル内に粉末形態で含有される。第二のアンブルが、ビヒクル溶液を含有する。第一のアンブルおよび第二のアンブルは、プラスチック製の塗布器内に含まれる。第一のアンブルおよび第二のアンブルは、例えば指で加圧することによって、またはアンブルに圧力を加えるように構成されたデバイスの内側が、つぶされ得る。アンブルがつぶされると、第一のアンブルに予め含有されていたA L Aが、第二のアンブルに予め含有されていた溶液と接触し、ビヒクル溶液中に溶解する。これらアンブルを備えていた塗布器は、ビヒクル溶液中に粉末A L Aが分散および溶解するように振盪させることができる。合わせたら、得られた溶液を調製から2時間以内に患者に適用する。

20

30

【0143】

一部の実施形態では、A L Aは、溶液、ゲル、クリーム、またはローション製剤用のすぐに使用できる溶液または再構成粉末などの組成物で提供され得る。別の実施形態では、組成物は、組成物の総重量を基準として約10%～約70% w/wの量、好ましくは組成物の総重量を基準として約20%～約50% w/wの量で、5-アミノレブリン酸塩酸塩を含む。一実施形態では、A L Aは、20%の濃度で局所用組成物に適用され得る。A L A混合物は、少なくとも一実施形態では、A L Aを病変表面と接触させることによって病変表面において実質的に均一にA L Aで湿潤させることを達成するように、A L A混合物の分散を制御する点塗布器を使用して病変に局所的に適用される。本明細書で使用される場合、「実質的」または「実質的に」という用語は、平均値から最大±15%の変動によって規定される範囲内にある任意の値を指し得る。しかしながら、他の実施形態では、A L Aは、指で（すなわち最初に、手袋をはめた医師の指先にA L Aをのせ、その後、治療対象領域にA L Aを塗布することによって）、またはスパチュラなどの道具を用いて適用され得る。好ましくは、上肢の日光角化症のための治療方法では、局所用組成物の適用後、光源で照射する前に、病変を遮蔽で覆うことをさらに含む。遮蔽は、遮光性密封包帯または防湿閉鎖包帯であり得る。遮蔽は、低密度ポリエチレンバリアまたは透明フィルム包帯であることが好ましい。遮蔽は、弾性ネット包帯を用いて然るべき位置に保持され得る。

40

【0144】

50

特定の用途では、低密度ポリエチレン以外の材料は、65%以上の遮蔽度を有する限り、使用することができる。特定の用途では、特定の材料は、75%以上の遮蔽度を有する限り、使用することができる。

【実施例】

【0145】

以下の実施例は、本明細書に記載される様々な実施形態にかかる組成物および方法をより具体的に例示する。これら実施例は、決して本技術の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0146】

実施例1－局所用組成物の調製

10

以下の表に、本発明の実施形態による代表的な製剤1～19の組成を提供する。

20

30

40

50

【表 1】

表 1：局所用組成物－

成分	RLD*	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
アルコール、USP	44.37	24.37	43.46	44.37	24.37	24.37	14.37	24.37	14.42	24.37	4.37	24.37	24.37	24.37	24.37	24.37	10.37	10.42	4.42	24.37
精製水	43.36	43.46	24.37	43.36	43.36	43.36	43.21	43.21	43.21	43.21	43.21	43.06	42.86	42.71	43.36	43.46	43.21	43.21	43.21	43.21
ラウレス-4	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59	3.3
ポリエチレングリコール 400	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65
イソプロピルアルコール 99%、USP	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93
プロピレングリコール	0	20	20	0	30	20	30	20	30	20	40	20	20	20	20	40	30	30	20	20
ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol (登録商標))	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	20	4	4	10	0
エデト酸カルシウム二ナトリウム	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.1	0	0	0	0	0
エデト酸二ナトリウム(EDTA)	0	0	0	0.1	0.2	0.1	0.25	0.25	0.2	0.25	0.25	0.4	0.5	0.75			0.25	0.2	0.2	0.25
シクロメチコン					0.5															
ALA HCl	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

*本明細書において、RLD とは、浸透促進剤およびキレート剤を欠く組成物を指す。

【0147】

調製方法－

組成物は、ALA を含有し、ALA をビヒクルと混合することによって調製される。最初に、以下の順序で各成分を混合することによってビヒクルを調製した。精製水に、エデト酸二ナトリウムまたはエデト酸カルシウム二ナトリウムなどのキレート剤を添加し、よく混合した。次いで、エチルアルコールを添加し、次いでプロピレングリコールを添加し、次いでポリエチレングリコール 400、次いでイソプロピルアルコール、次いで Transcutol (登録商標) を添加し、次いでラウレス-4 を添加した。各成分を添加した後で、ビヒクルを混合した。最後に、シクロメチコンを添加して、最終混合物を得た。

10

20

30

40

50

キレート剤を含まない組成物については、任意の順序で各成分を混合することによってビヒクルを調製した。

【0148】

実施例2-5-A L Aの浸透の決定-

製剤6、7、8、10、17、およびR L Dについて、レセプター液中におけるP p I Xの量、皮膚に蓄積した量、および皮膚表面上に残っている量を決定するように設計されている図1に示す特製のi n - v i t r o皮膚浸透試験モデル(I V P T) 10を使用して試験した。

【0149】

図1に示す通り、この研究で使用されたI V P Tセットアップは、ドナー区画12、膜14、およびレセプター区画16を有する静的F r a n zセル(2.5ml)で構成される。これら試験では、ヒト全層皮膚を使用した。皮膚温度を、温度制御した水浴(44℃)への浸漬により $40 \pm 1^\circ\text{C}$ に維持し、攪拌プレート(図1に示すマグネチックスターラー18など)を使用して、リン酸緩衝液生理食塩水(P B S)中30mMのC P Cのレセプター液を確実に均質にした。5-A L A製剤およびプラセボ製剤を別個に供給し、用量適用直前に混合した。30mg $\pm$ 10%の用量を、セルごとに人手で適用し、0.5mlのレセプター液を、細胞汚染がないことを確かにするために、適用前にt 0でサンプリングし、続いて、20時間後に一回(t 20)、24時間後に一回(t 24)である二回、サンプルをサンプリングした。選択されたこの時点は、レセプター液中のP p I Xの検出を最大化すること、およびP p I Xの変換に対する青色光照射(20時間時点で、20mW、16.25分間の印加)の影響を調べることを意味した。試験終了時に、各セルの皮膚表面を、三回の液体洗浄(20%メタノール水溶液)および一回のドライワイプで洗浄した。次いで、残った皮膚層を小片に切断し、例えば、ジメチルスルホキシド(D M S O)などの強溶媒を使用して、P p I Xを抽出した。

【0150】

回収された全てのサンプルを、S y n e r g y H T Xマイクロプレートリーダー内の蛍光エンドポイント検出を使用して、P p I Xについて二つ組みで定量した。

【0151】

図2に示すように、製剤17(30% P G、4% T C、および0.2% E D T Aを含有する)が、20時間および24時間の時点でレセプター相に存在する最も高い量のP p I Xで最も高い浸透を示し、それに製剤10(40% P Gおよび0.25% E D T Aを含有する)および製剤8(30% P Gおよび0.2% E D T Aを含有する)が続き、またそれに製剤7(20% P Gおよび0.25% E D T Aを含有する)が続くことが観察された。P GおよびE D T Aを含む製剤は、R L Dと比較して有意に高い浸透を示した。0.25% E D T Aの添加により、R L Dと比較して、レセプター液中で2.5~2.9倍多いP p I Xが示された。

【0152】

皮膚のP p I X保持値もまた、図3に見られるように、製剤17(4.76 ng / cm²)および製剤10(3.93 ng / cm²)で最も高い保持値を示した。

【0153】

キレート剤の変更の影響

製剤5(20% P G + 0.1% E D T A)および製剤14(20% P G + 0.1% エドト酸カルシウム二ナトリウム)を、レセプター液中および皮膚におけるP p I Xの量について試験した。図4に示すように、製剤間に有意差は見られなかった。

【0154】

実施例3-P p I X形成に対する温度の影響

この試験では、製剤5(20% P G + 0.1% E D T A)を使用して、P p I X含量に対する皮膚およびセルの環境温度の影響を評価した。試験は、同じ皮膚提供者を使用して二つの異なる温度で繰り返された。最初の試験の皮膚温度は32℃であり、二回目の試験では40℃であった。温度以外の他の全ての試験条件は、前述のI V P T法と一致させた

10

20

30

40

50

。試験の結果は、図5で見ることができる。32℃では、PpIXの生成に関して、適用後サンプル皮膚とブランク皮膚とで有意差はない。40℃では、PpIXの生成に関して、適用後サンプル皮膚とブランク皮膚とで有意な差異がある。PpIX形成の点で見ると、製剤4適用後についての32℃と40℃とでも有意差がある。前述を考慮すると、温度は、PpIXの形成に有意な影響を与え得ると考えられる。

【0155】

追加の利点および変形は、当業者に容易に生じるであろう。したがって、本発明は、そのより広範な態様において、本明細書に示され、記載された特定の詳細および代表的な組成物および方法に限定されない。したがって、添付の特許請求の範囲およびそれらの均等物によって規定されるような概略的な発明の概念の趣旨および範囲から逸脱することなく、様々な変形がなされ得る。

10

【0156】

実施例4：PpIXの*in vitro*での皮膚浸透試験（IVPT）の研究

1. リン酸緩衝溶液（PBS）の調製

十錠のPBS錠剤を一リットルのメスフラスコに取り、そこに脱イオン水800mLを添加した。錠剤は、PTFE被覆した磁気攪拌棒を入れて水中で溶解した。次いで、攪拌棒を取り外し、脱イオン水を使用して体積を一リットルにした。

【0157】

2. PBS-CPC（塩化セチルピリジニウム）の調製

30mMのPBS-CPC溶液を調製するために、約5.37gのCPC（Sigma-Aldrich社）を計量し、500mLのメスフラスコに移した。PBSを添加して、20分間（およそ）超音波処理することによってCPCを溶解し、最終体積にさせた。

20

【0158】

3. 20%（w/v）5-アミノレブリン酸（5-ALA）製剤の調製

約70mgの5-ALAを計量し、微小遠心管に取った。350μLのプラセボ製剤を加え、管を30秒間ボルテックスにかけて、薬剤をプラセボ製剤中に溶解させた。

【0159】

4. 20%メタノール溶液の調製

試薬瓶に、メタノール100mLおよび脱イオン水400mLを添加した。この溶液を、PTFE被覆した磁気攪拌棒を使用して混合した。

30

【0160】

5. 浸透試験

浸透試験は、ヒト全層表皮（女性腹部）を使用して実施した。5-ALA製剤の浸透試験は、垂直型の静的Franz拡散セルを使用して実施した。セルの平均表面積は0.6cm²であり、レセプター区画は2.25mLのPBS-CPC（30mM）で満たした。コルク穿孔器を使用して皮膚を切断し、過剰な組織残渣を除去するために脱イオン水中で静かにすすいだ。一片のろ紙を、皮膚の下（真皮側）かつドナー側とレセプター側との間に置いた。この二つの区画を、金属製のねじ留め具を使用して一緒に固く保持した。Franzセルのセットアップ、皮膚完全性の試験、および用量の適用を、以下のとおり行った：

40

－皮膚の完全性を、セルの両区画においてPBSを使用して、経皮電気抵抗（TEER）リーダーを使用して確認した。

－皮膚TEER値が<20KΩであるセルは除外した。

【0161】

両区画からPBSを除去し、レセプター区画を2.25mLのPBS-CPCで充填し、またドナー区画をティッシュペーパーで乾かした。セルを水浴に入れ、水浴は40±1℃の皮膚表面温度を維持するために温度を43.5～45℃に設定した。350rpmの攪拌速度をとした。ブランクの皮膚を使用して、皮膚温度を定期的にモニタリングした。皮膚温度が目標温度に達すると、調製したばかりの30mgの20%5-ALA製剤を皮膚の表皮側に適用した。0、20、および24時間の時点で、500pLのサンプルをレ

50

セプター区画から採取した。毎回、これを同体積の新鮮な温度平衡化 P B S で置き換えた。浸透試験の総期間は 24 時間であった。20 時間の時点で、試料の回収後に、セルに青色光 (20 mW) を 16 分 25 秒間印加した。製剤ごとの複製数 (n) は、4~5 とした。ブランクのセルを対照として使用して、あらゆる可能性のある干渉を決定した。全ての浸透サンプルを、Synergy HTX マイクロプレートリーダーを使用して分析した。96 ウェルプレートに、200 μ L 浸透サンプルを二つ組みで入れ、分析した。

【0162】

6. 洗浄および皮膚抽出

24 時間後、プロセスを以下のように実施した：

- ・皮膚表面を 20% メタノール溶液で三回洗浄し、次いで該表面を綿棒で静かに拭いた。サンプルをシンチレーションバイアルに取り、3 秒間ボルテックスにかけた。

- ・洗浄後、皮膚を小片に切断し、1 mL の DMSO を含むエッペンドルフ管に入れた。管を 20 分間超音波処理し、続いて 15000 rpm および 21°C で 10 分間遠心分離した。上清溶液を分析した。

【0163】

100 μ L の洗浄サンプルおよび皮膚サンプルを、100 μ L のブランク P B S - C P C (30 mM) と共に、96 ウェルプレートに二つ組みで入れ、Synergy HTX マイクロプレートリーダーを使用して分析した。

【0164】

7. 0.1%、0.15%、および 0.2% の E D T A 濃度による P p I X への影響
それぞれ 0.1%、0.15%、および 0.2% の E D T A 濃度での三種の製剤最終生成物からの P p I X 生成の影響について、準備し、三人の異なる提供者で比較した。レセプター液中で t₂₀ および t₂₄ 時点で定量された P p I X 量の概要を図 6 に示す。

【0165】

加えて、図 7 は、試験した三人の提供者からの皮膚区画で生成された P p I X の量を示すものであり、このデータは、提供者 1、2、および 3 からの皮膚区画内部で定量化された含有量に関して示している。

【0166】

実験の所見に基づき、分析は、E D T A 濃度の三種のレベルの間で統計的差異を示さなかった。このことは、低めの E D T A 濃度 (< 0.2%) の使用することで、0.2% E D T A と比較して同等の P p I X レベルをもたらす得ることを支持している。

【0167】

実施例 5：製剤中の成分を変化させることの影響

本開示の組成物の成分間の相乗効果を決定するために試験を実施した。本製剤の成分、すなわち T r a n s c u t o l (登録商標)、プロピレングリコール (P G) および E D T A を、5 つの異なる製剤戦略を使用して調査した。製剤の詳細は、以下の表 2 a および 2 b において本明細書で提供する。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2 a：試験した製剤の一覧：

成分	D	E	X	B	Y
	(w/w%)				
水	46.96	47.16	46.96	42.96	46.96
EDTA	0.2	0	0.2	0.2	0
プロピレングリコール (PG)	30	30	0	30	0
ポリエチレン グリコール400	1.65	1.65	1.65	1.65	1.65
イソプロピルアルコール	3.93	3.93	3.93	3.93	3.93
Transcutol（登録商標）	0	0	0	4	4
アルコール (エタノール)、USP	10.42*	10.42*	40.42*	10.42*	36.62*
ラウレスー 4	6.59	6.59	6.59	6.59	6.59
シクロメチコン	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
ALA HCL	20	20	20	20	20

【表 3】

表 2 b：追加の製剤は以下の通りである。

成分	F	P	Q	R	S
	(w/w%)				
水	45.46	48.15	49.15	41.35	48.48
EDTA	0.3	0.1	0.15	0.1	0.15
プロピレングリコール (PG)	25	10	21	33	37.50
ポリエチレン グリコール400	2.15	2.95	3.25	3.30	1.94
イソプロピルアルコール	4.75	2.96	4.63	2.45	3.20
Transcutol（登録商標）	3.5	3	1.5	0	0
アルコール (エタノール)、USP	11.0*	26.64*	13.25*	13.05*	3*
ラウレスー 4	7.49	5.85	6.92	6.25	5.35
シクロメチコン	0.35	0.35	0.15	0.5	0.38
ALA HCL	20	20	20	20	20

【0168】

製剤の相乗効果試験は、三人の提供者について実施した。P p I Xレベルを、レセプタ

10

20

30

40

50

一液中（浸透後）で、および皮膚内部で定量した。製剤D、E、およびXの結果を比較すると、EDTAとPGとの間で相乗効果を示した。EDTAのみを含有する製剤Xと比較して、レセプター区画（浸透後）および皮膚内部の両方におけるPpIXレベルが、製剤Dより有意に高かった（図8）。

【0169】

第二の実験では、Transcutol（登録商標）、PG、およびEDTAの間の相乗効果を調査した（図9）。Transcutol（登録商標）、PG、およびEDTAを含有する製剤Bの適用後に定量されたPpIXレベルは、Transcutol（登録商標）のみを含有する製剤Yと比較して有意に高かった。製剤BおよびDからのPpIXレベルの比較では、製剤Bが優位であることは示されなかった。PGおよびEDTAは、PpIX増強レベルの主要な駆動因子となり得る一方で、Transcutol（登録商標）は、皮膚表面での保持量の増加によりALAの放出を遅らせ得る。

【0170】

図および説明は、方法の各工程を特定の順序で例示し得るが、こうした工程の順序は、上記で異なるように特定されていない限り、図示および説明されたものとは異なってもよい。また、二以上の工程は、上記で異なるように特定されていない限り、同時または一部同時に実施され得る。

【図面】

【図1】

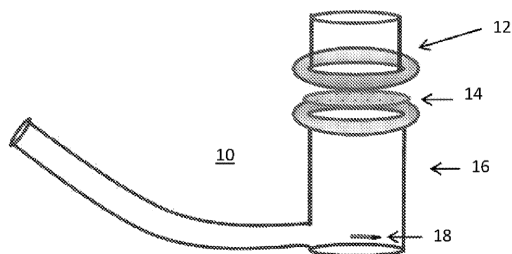


図1

【図2】

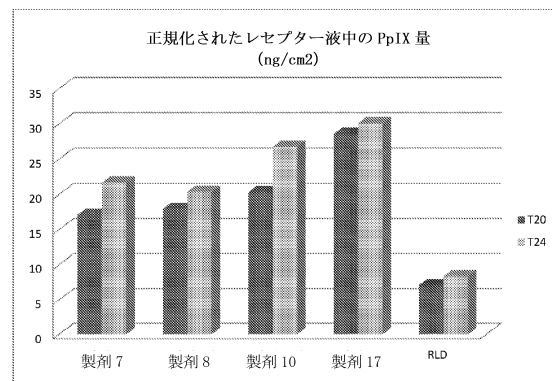


図2

【図 3】

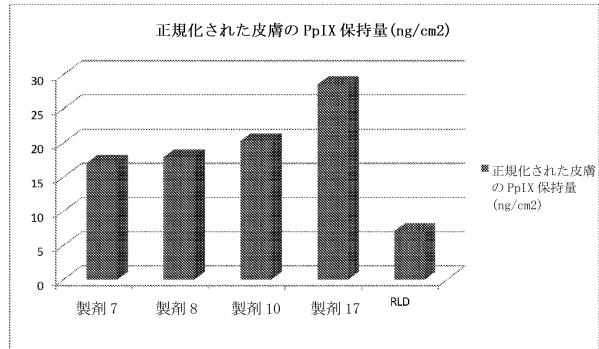


図 3

【図 4】

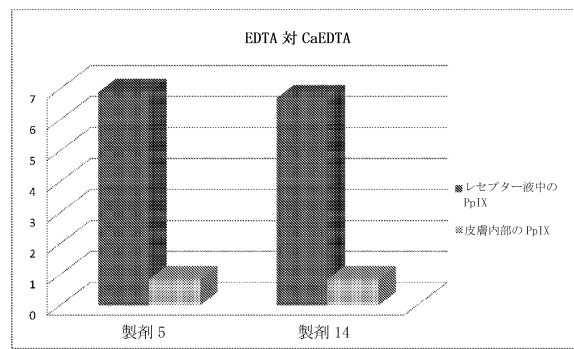


図 4

【図 5】

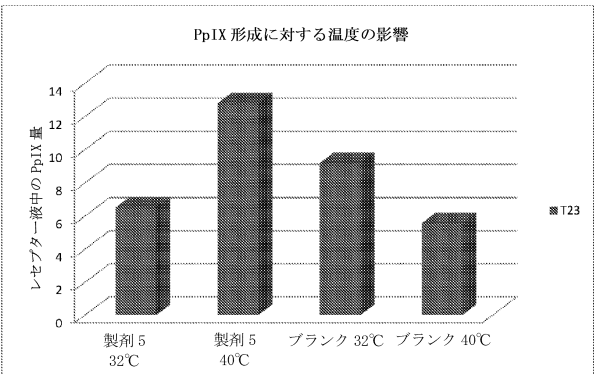


図 5

【図 6】

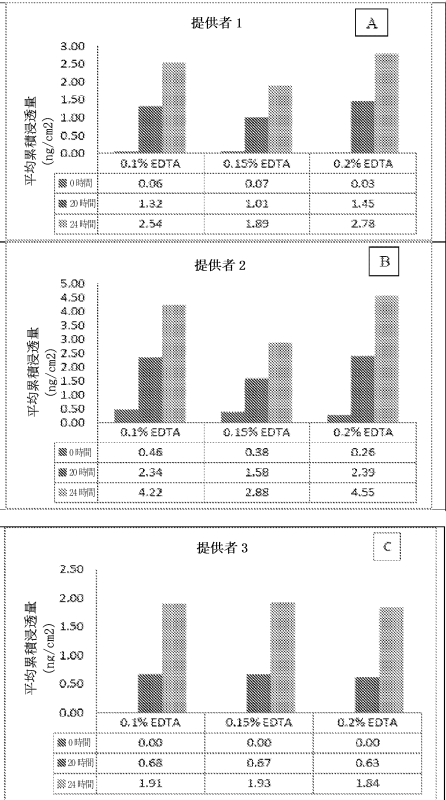


図 6

10

20

30

40

50

【図 7】

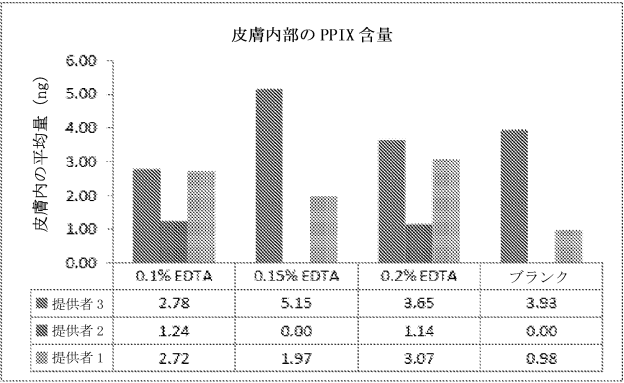
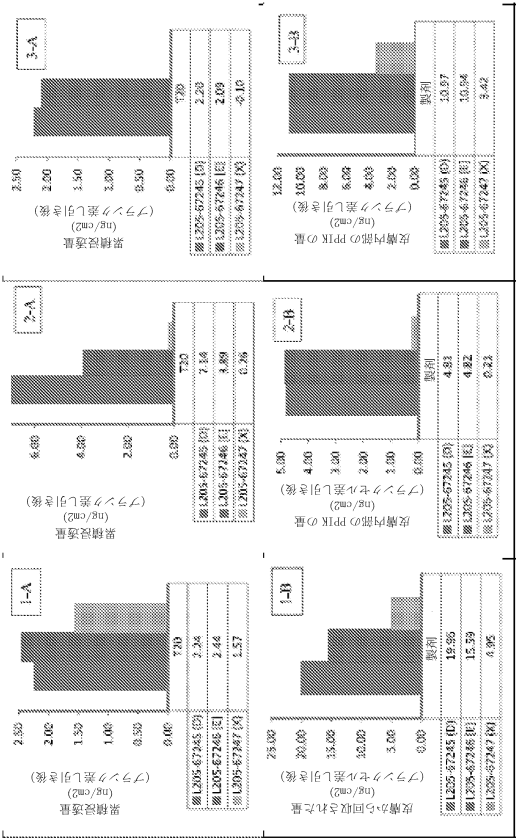


図 7

【図 8】



10

20

8

【図 9】

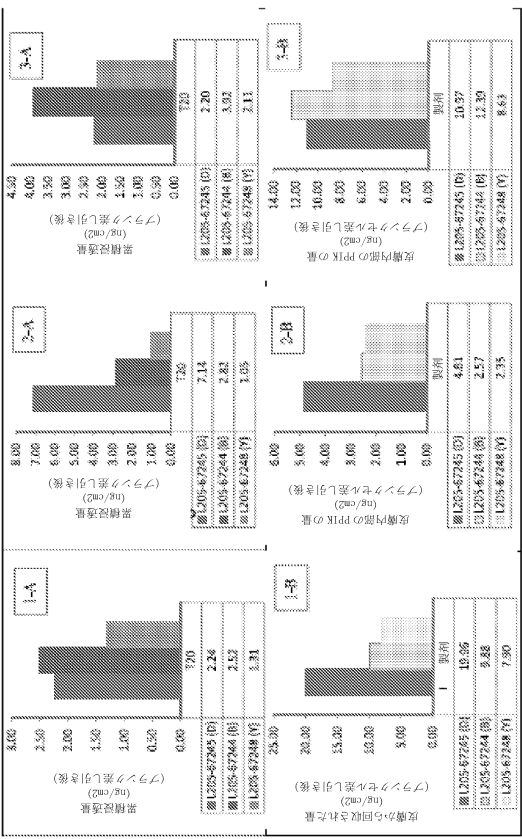


図 9

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/060058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/00	A61K47/10
	A61K47/18	A61K47/24
	A61K41/00	
ADD.		
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)		
A61K		
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)		
EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 143 986 A1 (ZIMMER MEDIZINSYSTEME GMBH [DE]) 22 March 2017 (2017-03-22)	1-4, 10, 15-21, 35-40, 42, 46-48
Y	paragraph [0001]	5-14,
	paragraph [0021]	22-25,
	paragraph [0026] - paragraph [0027]	41-45
A	paragraph [0029]	26-34,
	paragraph [0033]	49-56
	paragraph [0036]	
	paragraph [0047] - paragraph [0048]	
	paragraph [0004]	
	paragraph [0006]	
	paragraph [0008]	
	paragraph [0055]	

	-/--	
☒ 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 January 2023		25/01/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Weiss, Marie-France

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/060058

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2019/216927 A1 (LUNDAHL SCOTT [US] ET AL) 18 July 2019 (2019-07-18)	5-14, 22-25, 41-45
	paragraph [0051]	
	paragraph [0053] - paragraph [0054]	
	paragraph [0055]	
	paragraph [0056] - paragraph [0057]	
	paragraph [0058]	
	paragraph [0063]	
	paragraph [0067]	
	paragraph [0068] - paragraph [0069]	
	paragraph [0070]	
	paragraph [0074]	

1

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/060058

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3143986	A1	22-03-2017	AU 2016328549 A1	22-03-2018
			CA 2996983 A1	30-03-2017
			CN 108348452 A	31-07-2018
			EP 3143986 A1	22-03-2017
			EP 3352736 A1	01-08-2018
			IL 258117 A	31-05-2018
			RU 2018109412 A	17-09-2019
			US 2018344852 A1	06-12-2018
			US 2020376122 A1	03-12-2020
			WO 2017050759 A1	30-03-2017
US 2019216927	A1	18-07-2019	AU 2019200152 A1	27-02-2020
			AU 2020103365 A4	21-01-2021
			AU 2020267186 A1	03-12-2020
			AU 2021102111 A4	03-06-2021
			AU 2021107564 A4	06-01-2022
			AU 2022209242 A1	18-08-2022
			CA 3029792 A1	12-07-2019
			JP 2019123708 A	25-07-2019
			US 2019216927 A1	18-07-2019
			US 2019290763 A1	26-09-2019
			US 2021085788 A1	25-03-2021
			US 2022008538 A1	13-01-2022
			US 2022370610 A1	24-11-2022

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/22 (2006.01)	A 6 1 K	47/18
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/08 (2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/08
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 K	47/28
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 P	17/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 K	31/197(2006.01)	A 6 1 P	17/16
A 6 1 K	47/24 (2006.01)	A 6 1 K	31/197
		A 6 1 K	47/24

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川寄 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100228980

弁理士 副島 由加里

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 サンガビ, プラディーブ

カナダ国、オンタリオ・エル6ピー1ケーエス、ブランプトン、イーストブルック・ウェイ・29

(72)発明者 ランダール, スコット

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01821、ビレリカ、ダナム・ロード・29、ドウサ・フ
ァーマシューティカルズ、インコーポレイテッド気付

(72)発明者 ジン, シャオピン

カナダ国、オンタリオ・エル5エヌ・6ダブリュー8、ミシサガ、ペリウィンクル・クレセント・
3805

(72)発明者 ハジケジアン, ブレンデン・ビー

カナダ国、オンタリオ・エル6エー・0エヌ1、ヴォーン、チャイナ・クレセント・104

(72)発明者 ザディコヴィッツ, ジェルジ

カナダ国、オンタリオ・エル6ティ・1シー1, ミシサガ、アルボーナ・プレイス・3867

(72)発明者 アブダルハフォル, ヘイダル

F ターム (参考)

4C076	AA12 DD38N DD39N DD41N DD46N DD49 DD52N DD60N DD70N EE23N EE27 EE30N FF03 FF31 FF34
4C082	PA02 PA04 PC01 PE02 PE09 PG05 PG16 PJ01 PL05
4C084	AA11 MA05 MA17 MA63 NA10 NA11 NA12 NA14 ZA891 ZA892
4C206	AA01 AA02 FA51 MA03 MA05 MA37 MA83 NA10 NA11 NA12 NA14 ZA89