

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6647692号
(P6647692)

(45) 発行日 令和2年2月14日 (2020.2.14)

(24) 登録日 令和2年1月17日 (2020.1.17)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34

請求項の数 23 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-502683 (P2018-502683)
 (86) (22) 出願日 平成28年7月21日 (2016.7.21)
 (65) 公表番号 特表2018-520198 (P2018-520198A)
 (43) 公表日 平成30年7月26日 (2018.7.26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/043380
 (87) 国際公開番号 W02017/015485
 (87) 国際公開日 平成29年1月26日 (2017.1.26)
 審査請求日 令和1年7月22日 (2019.7.22)
 (31) 優先権主張番号 14/805, 114
 (32) 優先日 平成27年7月21日 (2015.7.21)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 515249204
 ボドル ラボラトリーズ, インコーポ
 レイテッド
 アメリカ合衆国 フロリダ 33137,
 マイアミ, ビスケーン プールバード
 4400, スイート 980
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ソフト抗コリン類似体のための製剤

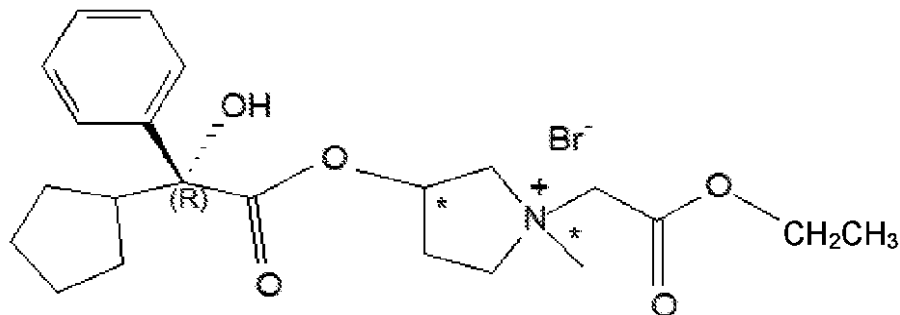
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

局所用組成物であって、以下の成分：

(i) 式：

【化 7】



10

(2)

を有する化合物であって、2位におけるR立体異性配置、ならびに1'位および3'位に

20

おける R、S、もしくは R S 立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である、化合物と、

(i i) 前記組成物の少なくとも約 70 % w / w または w / v の量で存在する無水エタノールと、

(i i i) 1 種または複数種の追加的な担体または賦形剤であって、前記担体または賦形剤のうちの 1 つがミリスチン酸イソプロピルまたは乳酸 C₁₂ ~ C₁₅ アルキルである、担体または賦形剤とを含み、

但し、前記局所用組成物が無水であり、約 1 % から約 25 % w / w または w / v の式 (2) の化合物を含むことを条件とし、前記組成物が、水性溶媒または水性緩衝液を含む組成物と比較してより大きい貯蔵安定性を有し、前記成分が、任意のエステル交換反応の生成物が前記式 (2) の化合物と同じであるような量で存在する、組成物。

10

【請求項 2】

少なくとも 1 種のゲル化成分または粘度制御成分をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

局所用組成物であって、以下の成分：

(i) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミドである化合物と、

(i i) 前記組成物の少なくとも約 70 % w / w または w / v の量で存在する無水エタノールと、

20

(i i i) 1 種または複数種の追加的な担体または賦形剤であって、前記担体または賦形剤のうちの 1 つがミリスチン酸イソプロピルまたは乳酸 C₁₂ ~ C₁₅ アルキルである、担体または賦形剤とを含み、

但し、前記局所用組成物が無水であり、約 1 % から約 25 % w / w または w / v の前記化合物 (i) を含むことを条件とし、前記組成物が、水性溶媒または水性緩衝液を含む組成物と比較してより大きい貯蔵安定性を有し、前記成分が、任意のエステル交換反応の生成物が前記化合物 (i) と同じであるような量で存在する、組成物。

【請求項 4】

少なくとも 1 種のゲル化成分または粘度制御成分をさらに含む、請求項 3 に記載の組成物。

30

【請求項 5】

前記無水エタノールが、前記組成物の約 70 % から約 85 % w / w または w / v の量で存在する、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記無水エタノールが、前記組成物の約 70 % から約 85 % w / w または w / v の量で存在する、請求項 3 または 4 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記式 (2) の化合物が、

— (2 R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド；

40

— (2 R , 3 ' R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド；

— (2 R , 3 ' S) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド；

— (2 R , 1 ' R , 3 ' S) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド；

；

— (2 R , 1 ' S , 3 ' S) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド；

；

50

__ (2 R , 1 ' R , 3 ' R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ
アセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド
; および

__ (2 R , 1 ' S , 3 ' R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシ
アセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド
からなる群から選択される、請求項 1、2 および 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記化合物が、前記組成物の約 1 % w / v または w / w から約 20 % w / v または w / w の濃度である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記化合物が、約 2 % w / v または w / w から約 10 % w / v または w / w の濃度である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

各適用のために約 0.5 ml から約 1.0 ml の前記組成物の用量を計量する複数回用量用容器にパッケージされたか、あるいは各適用のために約 0.5 ml から約 1.0 ml の前記組成物の単回用量または単位用量を送達する単回用量または単位用量用容器にパッケージされた、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

以下の特徴：

(a) 前記式 (2) の化合物が、(2 R , 3 ' R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミドである；

(b) ゲル化成分または粘度制御成分が存在し、ヒドロキシプロピルセルロースである；

(c) 少なくとも 1 つのさらなる追加的な担体または賦形剤が存在し、

(1) クエン酸；

(2) ヘキシレングリコール；および

(3) ジメチコンおよびシクロメチコンからなる群から選択される少なくとも 1 種のメンバー

からなる群より選択される、

のうちの 1 つまたはそれより多くを有する、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 12】

以下の特徴：

(a) ゲル化成分または粘度制御成分が存在し、ヒドロキシプロピルセルロースである；

(b) 少なくとも 1 つのさらなる追加的な担体または賦形剤が存在し、

(1) クエン酸；

(2) ヘキシレングリコール；および

(3) ジメチコンおよびシクロメチコンからなる群から選択される少なくとも 1 種のメンバー

からなる群より選択される、

のうちの 1 つまたはそれより多くを有する、請求項 3、4 および 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

ジメチコン中 6 % のシリコーンガムブレンドをさらに含む、請求項 1、2、5、7 および 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記シクロメチコンがシクロメチコン 5 - NF であり、かつ / または前記ジメチコンがジメチコン 350 c 5 t である、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記シクロメチコンがシクロメチコン 5 - NF であり、かつ / または前記ジメチコンがジメチコン 350 c 5 t である、請求項 12 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 16】

ミリスチン酸イソプロピルが存在する、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

ミリスチン酸イソプロピルが存在する、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 18】

対象における多汗症を処置するための医薬の調製における、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物の使用であって、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、前記組成物が、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して就寝時間前に局所投与されることを特徴とする、使用。

10

【請求項 19】

対象における多汗症を処置するための医薬の調製における、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物の使用であって、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、前記組成物が、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して局所投与されることを特徴とする、使用。

20

【請求項 20】

対象における多汗症を処置するための、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物であって、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、前記組成物が、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して就寝時間前に局所投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 21】

対象における多汗症を処置するための、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物であって、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、前記組成物が、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して局所投与されることを特徴とする、組成物。

30

【請求項 22】

対象の罹患した皮膚領域に対して 1 日に 1 回から 4 回のレジメンで局所投与される、多汗症の処置において使用するための、請求項 1 から 1 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 23】

前記対象の睡眠期間前 1 ~ 2 時間以内に、前記対象の罹患した皮膚領域に対して局所投与される、請求項 2 2 に記載される使用のための組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

背景

様々な抗コリン化合物およびこれらの化合物のための製剤については、以前から報告されている。ムスカリン受容体アンタゴニストは、平滑筋、心筋および腺細胞の神経効果器部位において、ならびに末梢神経節および中枢神経系 (CNS) において、ムスカリン性コリン受容体に対するアセチルコリンの結合を遮断することによってアセチルコリンの効

50

果を阻害する、頻繁に使用されている治療剤である。しかしながら、口渇、羞明、霧視、排尿躊躇および尿閉、嗜眠状態、眩暈、不穏状態、易刺激性、失見当識、幻覚、頻脈および心不整脈、吐き気、便秘、ならびに重度のアレルギー反応が含まれ得るそれらの副作用によって、それらの臨床使用は制限されることが多い。ムスカリン受容体の局所的遮断が臨床的に有益である、汗腺などの標的とする領域に対する抗コリン剤の局所投与は、望ましい治療戦略である。しかしながら、現在使用されている局所用抗コリン薬には、望ましくない全身性副作用を呈する可能性があり、これにより、安全に投与することができる投与量が制限され得る。

【0002】

グリコピロレートは、血液脳関門を通過できないためにCNS関連副作用が低減された第四級アンモニウム抗コリン薬の中の1つであるが、グリコピロレートは、未変化薬物または活性代謝産物として主に排出されるため、その局所投与はしばしば、一般的な望ましくない抗コリン性の全身性副作用を伴う。抗コリン薬の処置指数を増加させるために、ソフトドラッグアプローチが、様々なリード化合物から出発するいくつかの異なるデザインで適用されているが、臨床的に意義のある生物学的活性を有する、他のさらに新しいソフト抗コリン薬に対する必要性が存在する。これらの新規ムスカリンアンタゴニストは、他のすべてのソフトドラッグと同じように、適用部位においてはそれらの意図された薬理学的効果を誘発するものの、体循環に入るとそれらのデザインに組み込まれている不活性代謝産物へと急速に代謝され、身体から迅速に排出され、全身性副作用の低減および処置指数の増加をもたらすようにデザインされている。

【0003】

ソフト抗コリン性双性イオンについては、米国特許出願公開第2012/0141401号（現在はUSP8,568,699）、ならびにその関連特許であるUSP8,071,693、同7,538,219、および同7,417,147に記載されている。ソフト抗コリン性エステルについては、米国特許出願公開第2012/0177590号（現在はUSP8,628,759）、ならびにその関連特許であるUSP8,147,809、同7,576,210、および同7,399,861に記載されている。これらの公開された出願および特許は、双性イオンまたはエステル形態の抗コリン薬が、多汗症を処置するために使用される可能性について特定したが、多汗症に対する活性および作用の持続時間が、公開されている散瞳データとの比較に基づき、本発明においては予想外に高いという事実は、公知でも、以前に記載されてもなかった。

【0004】

米国特許出願公開第2012/0141401号（USP8,568,699）および同第2012/0177590号（USP8,628,759）、ならびにそれらの関連特許であるUSP8,147,809、同8,071,693、同7,576,210、同7,538,219、同7,417,147、および同7,399,861の各々は、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれる。

【0005】

多汗症は、身体を冷やすために必要とされる程度を超えた、過剰で制御不能な発汗によって特徴付けられる、特発性の病態である。汗腺の機能亢進およびそれらのコリン性刺激の障害が、この状態の考えられる原因として記載されている。人口のおよそ3%が罹患していることが公知である。多汗症は、激しい社会的羞恥をもたらすのみならず、人の職業の妨げともなり得る。

【0006】

多汗症は、最も頻繁には、1カ所またはいくつかの領域、特に手、腋窩、足または顔面に関与するが、全身に関与する場合もある。腋窩多汗症が最も一般的な形態であり、手掌多汗症がそれに続く。概して、制汗剤単独では、この過剰な発汗作用の処置において有効ではない。経口用の医薬品が有益な場合もあるが、副作用を有し得る。他の処置上の選択肢には、胸腔鏡下胸部交感神経遮断術などの外科手術が含まれる。手術は、罹患した個体のうちの約40%から90%において持続的な利益をもたらすが、侵襲性であり、全身麻

10

20

30

40

50

酔を要し、副作用の可能性を伴わないわけではない。胸部交感神経遮断術を受けた中で50%もの人々が、体幹または大腿部において代償性の厄介な発汗を発症している。A型ボツリヌス神経毒(BOTOX)は、自律神経によって放出されるアセチルコリンの汗腺に対する作用を遮断し、多汗症において有効であると判明している。微量のBOTOXを罹患した個体の手掌または腋窩に注射することで、統計的に有意な利益がもたらされる。効果は数ヶ月間持続するが、反復注射を要し、小児患者にとっては好適な選択肢でないことが多い。イオン導入法の有効性は限定されており、腋窩領域に対して使用することはできない。

【0007】

汗を低減する活性が高く、長時間持続し、副作用がより少ない、非侵襲性の便利かつ有効な処置が、多汗症の処置にとって歓迎される選択肢である。多汗症を処置する改善された方法については、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2014年3月14日に出願された同時係属中の米国特許出願第14/213,242号に近年記載されている(発明者らBODORおよびANGULO)。

グリコピロレートのソフトエステル類似体などのソフト抗コリン類似体を含む局所用製剤が、多汗症の処置における使用に関して以前に提案されているが、法的規制を満たし、あるいはこのような製品にとって商業的に実現可能な有効期間をもたらす得る、このようなエステルの安定で薬学的に許容される製剤は、達成困難である。したがって、当該技術分野において必要とされるのは、ソフト抗コリン類似体を含む局所投与される組成物のための、安定で薬学的に許容され、商業的に実現可能な製剤である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許出願公開第2012/0141401号明細書

【特許文献2】米国特許第8,071,693号明細書

【特許文献3】米国特許第7,538,219号明細書

【特許文献4】米国特許第7,417,147号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2012/0177590号明細書

【特許文献6】米国特許第8,147,809号明細書

【特許文献7】米国特許第7,576,210号明細書

【特許文献8】米国特許第7,399,861号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

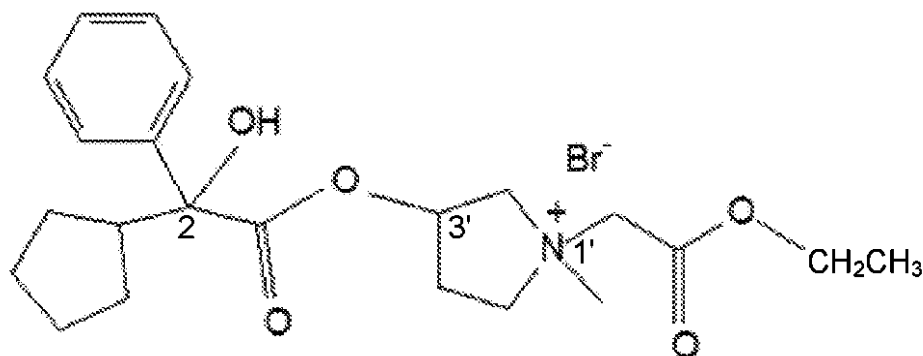
【0009】

要旨

本出願は、多汗症を患っているヒトなどの対象における過剰な発汗の状態を処置するための局所用製剤に関する。本発明の組成物は、多汗症などの状態に起因する過剰な発汗作用を阻害することができる有効量または有効濃度で、グリコピロレートのソフトエステル類似体である少なくとも1種のソフト抗コリン剤を含む。一実施形態は、(a)式(1)

:

【化 1】



10

(1)

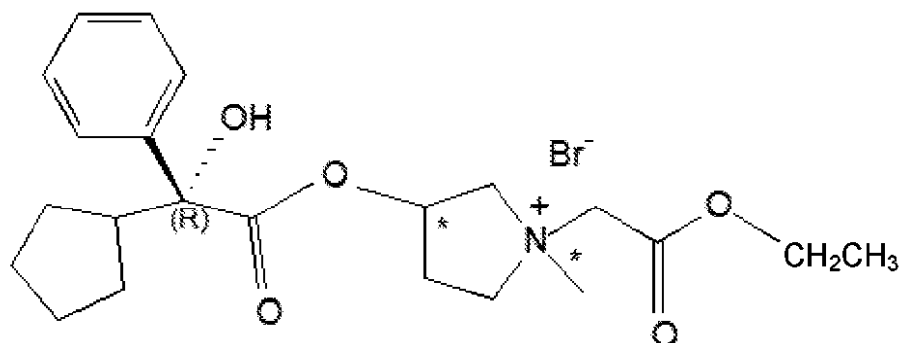
を有する少なくとも 1 種の化合物であって、2 位、ならびに 1' 位および 3' 位における R、S、もしくは R S 立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である、化合物と、(b) 無水エタノールとを含み、但し、無水であることを条件とする、局所用組成物である。

20

【0010】

局所用組成物の好ましい一実施形態は、(a) 以下の立体特異的な式 (2)：

【化 2】



30

(2)

を有する少なくとも 1 種の化合物であって、2 位における R 立体異性配置を有し、1' 位および 3' 位 (アスタリスクによって示される) における R、S、もしくは R S 立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である、化合物と、(b) 無水エタノールとを含み、但し、前記局所用組成物が無水であることを条件とする。

40

【0011】

別の実施形態は、(a) 1 種または複数の前述の式 (2) の化合物と、(b) 無水エタノールと、(c) 1 種または複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、但し、無水であることを条件とする、局所用医薬組成物を提供する。さらに別の実施形態は、上の (a) および (b) と、(c) 任意選択で、少なくとも 1 種のゲル化成分または粘度制御成分と、(d) 任意選択で、少なくとも 1 種の追加的な担体または賦形剤とを含み、但し、無水であり、約 1 % から約 25 % の式 (2) の化合物を含むことを条件とし、水性溶媒または水性緩衝液を含む組成物と比較してより大きい貯蔵安定性を有する、局所用組成物を提供する。

50

【 0 0 1 2 】

また、本明細書に記載されるような局所用組成物を使用して、多汗症などの状態を含む過剰な発汗を処置または阻害または寛解させる方法も含まれる。2014年3月14日出願された同時係属中の米国特許出願第14/213,242号の方法は、上の式(2)のエチルエステルと無水エタノールとを含み、但し、無水であることを条件とする、局所用製剤を投与することによって実行される場合、特に興味深く、有利である。

【 0 0 1 3 】

本出願の組成物は、固体もしくは半固体、散剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、フォーム剤、溶液剤、懸濁剤、エアロゾル、貼付剤、ワイプまたはエマルションなどとして製剤化することができ、多汗症を処置、阻害、または寛解させるための局所適用のために製剤化される。上に定義されたような組成物は、無水エタノール局所用ゲル剤として製剤化されることがより好ましく、これにより、組成物の優れた安定性または有効期間の増加を含むある特定の利点、および組成物における別個の保存料に対する必要性の最小化または排除という利益がもたらされ得る。

【 0 0 1 4 】

本発明の局所用無水エタノールゲル組成物に関するさらなる利点には、迅速な乾燥時間、皮膚または衣類に対する残留物が限定されること、および適用毎に製品を定量で分配でき易くなることなどの特性が含まれる。特定の製剤はさらに、本明細書に記載されるある特定の化合物などの一部のソフト抗コリン薬が有し得る粘着特性を覆い隠すことができる。

【 0 0 1 5 】

1つの製剤は、70~99.9%の非水性溶媒、エタノール中に、約0.1%から約30%の化合物を含む。製剤はさらに、それ自体が無水であり非水性であるゲル化または粘度制御賦形剤を含む1種または複数の追加的な担体または賦形剤を含み得る。

【 0 0 1 6 】

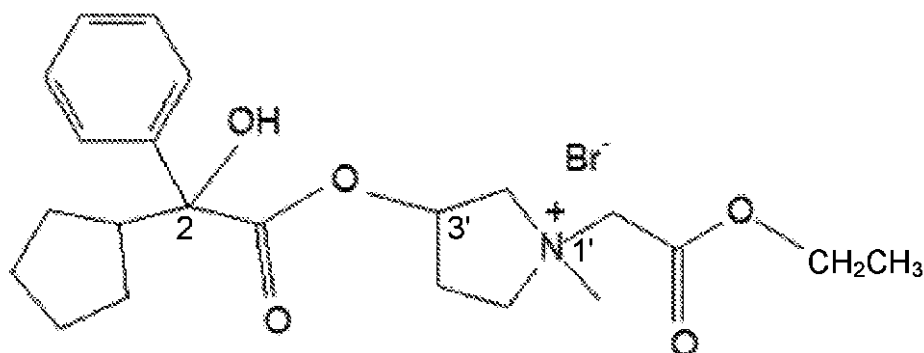
式(1)および(2)の化合物は、エチルエステルである。エステルとして、これらの化合物は、エステルのアルキル基をアルコール/アルカノールのアルキル基と交換するプロセスである、エステル交換反応に供される。この反応は、酸もしくは塩基によって、またはさらには酵素によって触媒される。残念ながら、エステル交換反応は、相当量の薬物のエステル基を、あまり望ましくない、あまり生物学的に許容されない基へと相互交換することにつながり得る。例えば、エチルエステルのための溶媒として無水メタノールを使用することは、エチルエステルと混合された相当量のメチルエステルの許容されない形成につながる。一方で、無水エタノールの使用は、エステル交換反応の生成物として、エチルエステルの形成しかもたらさない。さらに、無水エタノールを使用することによって、および組成物自体が無水であることを確保することによって、活性成分のエチルエステル基の加水分解を回避することが可能となる。

【 0 0 1 7 】

したがって、本発明の一態様では、対象における多汗症を処置、阻害、または寛解させるための方法であって、

(A)(a)約1%から約25%の式(1)：

【化 3】



10

(1)

を有する化合物であって、2位、ならびに1'位および3'位におけるR、S、もしくはRS立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である、化合物と、(b)無水エタノールと、(c)任意選択で、少なくとも1種のゲル化成分または粘度制御成分と、(d)任意選択で、少なくとも1種の追加的な担体または賦形剤とを含み、但し、無水であることを条件とする、局所用組成物を提供することと、
(B)多汗症などの過剰な発汗を患っている対象に対して組成物を局所投与することを含む方法が提供される。

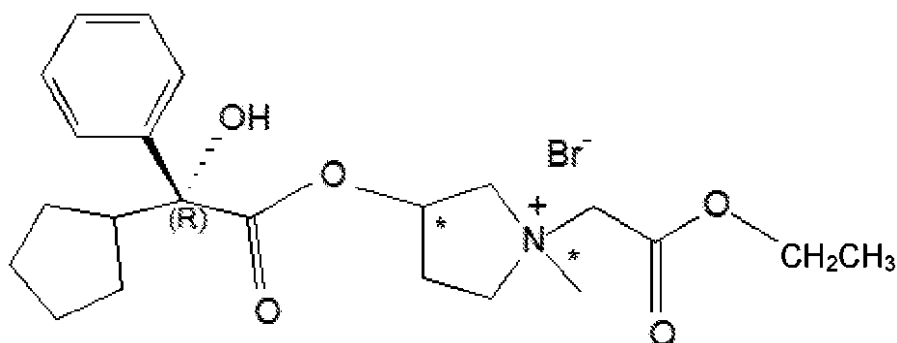
20

【0018】

さらに、本発明の別の態様では、対象における多汗症を処置、阻害、または寛解させるための方法であって、

(A)(a)約1%から約25%の式(2)：

【化 4】



30

(2)

40

を有する化合物であって、2位におけるR立体異性配置、ならびに1'位および3'位におけるR、S、もしくはRS立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である、化合物と、(b)無水エタノールと、(c)任意選択で、少なくとも1種のゲル化成分または粘度制御成分と、(d)任意選択で、少なくとも1種の追加的な担体または賦形剤とを含み、但し、無水であることを条件とする、局所用組成物を提供することと、
(B)多汗症などの過剰な発汗を患っている対象に対して組成物を局所投与することを含む方法が提供される。

【0019】

有利なことに、本方法は、最大約48時間の過剰な発汗の低減をもたらし得る。また、

50

驚くべきことに、組成物の局所投与は、ベースライン条件と比較して、少なくとも約6時間、等しい濃度のグリコピロレートを含む組成物の投与に起因する、やはりベースライン条件と比較した場合の汗の生成の低減と実質的に等しい量で、汗の生成における低減を予想外にもたらし得る。グリコピロレートのソフトエステル類似体は、以前には、実質的に等しい活性をもたらすには、グリコピロレートの濃度の最大5～10倍を要すると考えられていた。

【0020】

それを必要とする対象における多汗症を処置する、またはその対象における過剰な発汗を処置、阻害、もしくは寛解させるための好ましい方法は、米国特許出願第14/213,242号の方法に従って本組成物を投与することを含む。これに従うと、上の式(2)の化合物を含む本明細書に定義されるような組成物は、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも6時間、少なくとも25%低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、多汗症を患っている対象の皮膚に対して就寝時間前に投与される。特に、5%の薬物濃度では、'242出願に記載されている試験において、ソフトエステルに関する全身性の抗コリン性副作用は観察されなかった。また、本明細書で以下に記載されるように、5%または10%でも、臨床治験において、全身性の抗コリン性副作用は観察されなかった。

【0021】

本方法は、ヒト対象に対して、汗の低減が必要とされる表皮の解剖学的領域において対象の皮膚に組成物を局所投与することによって実行されることが好ましい。組成物を適用または投与するための解剖学的領域は、対象の手掌領域、足底領域、鼠径部領域、腋窩領域、および顔面領域から選択されることが好ましい。

【0022】

本方法は、汗の生成を約25%から約99%、好ましくは約30%から約90%、より好ましくは少なくとも50%低減することができ、これは、多汗症の処置に関する指標にとって、臨床的に有意なエンドポイントであり得る。

【0023】

先に記載したように、方法は、固体もしくは半固体、散剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、フォーム剤、溶液剤、懸濁剤、エアロゾル、貼付剤、ワイプまたはエマルジョンなどとして製剤化された組成物を用いることができ、上の式(1)、好ましくは式(2)の約0.1%から約30%の濃度の化合物、好ましくは約1%から約25%の濃度の化合物、より好ましくは約1%から約20%の濃度の化合物、最も好ましくは約2%から約10%の濃度の化合物を含むことができる。

【0024】

本記載による方法は、必要であれば(p r n)、対象に対して本明細書に定義されるような組成物を局所投与することを含み得る。投与は、好ましくは1週間当たり少なくとも1回、より好ましくは1週間当たり少なくとも3回から4回(例えば、1日おき)であるか、あるいは1日当たり約6～8回の用量または適用という好ましい上限を伴って、より頻繁に、例えば、1日に1回(QD)、例えば就寝時間前(典型的には夜)または対象が起床した後(典型的には午前中、好ましくは風呂またはシャワーの後); 1日に2回(BID)、例えば10～12時間毎; 1日に3回(TID)、例えば6～9時間毎; 1日に4回(QID)、例えば3～5時間毎に投与されてもよい。

【0025】

驚くべきことに、本方法は、単回または複数回の適用後、約4時間から約24時間の期間、好ましくは約6時間から約12時間の期間、汗の生成を低減することができる。

【0026】

本発明の好ましい組成物は、
活性成分としての、1種または複数の式(1)または(2)のソフトグリコピロレート類

似体と、
無水エタノール（活性成分のための非水性溶媒として）と、
を含み、但し、無水であることを条件とする。

【 0 0 2 7 】

本明細書に記載されるように、本製剤は、好ましくはゲル剤である。したがって、より
好ましい組成物は、
活性成分としての、１種または複数の式（１）または（２）のソフトグリコピロレート類
似体と、

無水エタノール（活性成分のための非水性の薬学的に許容される溶媒として）と、

１種または複数のゲル化剤または粘度制御剤と、

を含み、但し、無水であることを条件とする。

【 0 0 2 8 】

式（１）または（２）のソフトグリコピロレート類似体は、ソフト抗コリン性エチルエ
ステルである。調和する非水性溶媒のエタノールを使用することで、メタノールなどのア
ルコールをエチルエステルのための溶媒として使用した場合のエステル交換反応に起因し
得る、エステルの混合が回避される。また、水が存在しないことにより、遥かに大きくな
った貯蔵安定性がもたらされる。

【 0 0 2 9 】

有利なことに、無水エタノールは自己保存性組成物を提供することができ、これにより
、保存料の添加を伴わずに、組成物に微生物安定性がもたらされ得る。

【 0 0 3 0 】

また、無水エタノールは、細菌の増殖を阻害し、組成物に対して消臭特性を提供するこ
ともできる。

【 0 0 3 1 】

本記載による組成物のさらなる利点は、非水性溶媒である無水エタノールが、特に体熱
によって生み出される局部的温度において揮発性であるため、対象に対して局所的に適用
された場合に、組成物の迅速な乾燥をもたらすという事実によって提供される。

【 0 0 3 2 】

好ましいゲル化剤または粘度制御剤は、好ましくは約 1 0 0 から約 1 0 , 0 0 0 c p s
の組成物の粘度を提供し得る変性セルロース、例えば市販の K L U C E L（商標）などの
ヒドロキシプロピルセルロース（H P C）であってもよい。

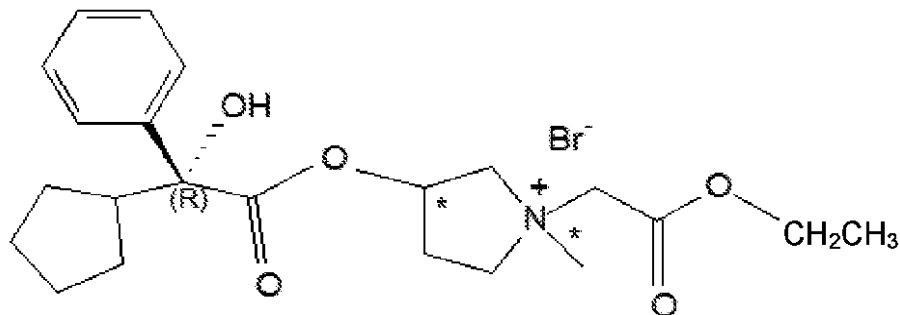
特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目 1）

過剰な発汗を処置、阻害、または寛解させるための局所用組成物であって、以下の成分
：

（ a ）式：

【化 7】



を有する化合物であって、2位におけるR立体異性配置、ならびに1'位および3'位におけるR、S、もしくはRS立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である、化合物と、

(b) 無水エタノールと、

(c) 任意選択で、少なくとも1種のゲル化成分または粘度制御成分と、

(d) 任意選択で、少なくとも1種の追加的な担体または賦形剤とを含み、

但し、前記局所用組成物が無水であり、約1%から約25% w/wまたはw/vの式(2)の化合物を含むことを条件とし、前記組成物が、水性溶媒または水性緩衝液を含む組成物と比較してより大きい貯蔵安定性を有し、前記成分が、任意のエステル交換反応の生成物が前記式(2)の化合物と同じであるような量で存在する、組成物。

10

(項目2)

少なくとも約70% w/wまたはw/vの無水エタノールを含む、項目1に記載の組成物。

(項目3)

約70%から約99.99% w/wまたはw/vの無水エタノールを含む、項目1または2に記載の組成物。

(項目4)

約70%から約85% w/wまたはw/vの無水エタノールを含む、項目1、2または3に記載の組成物。

20

(項目5)

少なくとも1種のゲル化成分または粘度制御成分が存在する、項目1から4のいずれか一項に記載の組成物。

(項目6)

少なくとも1種の追加的な担体または賦形剤が存在する、項目1から5のいずれか一項に記載の組成物。

(項目7)

前記式(2)の化合物が、

(i) 3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-

(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(ii) (2R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(iii) (2R, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(iv) (2R, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

；

(v) (2R, 1'R, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(vi) (2R, 1'S, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(vii) (2R, 1'R, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；および

(viii) (2R, 1'S, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

30

40

；

(viii) (2R, 1'S, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(ix) (2R, 1'R, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(x) (2R, 1'S, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(xi) (2R, 1'R, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(xii) (2R, 1'S, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(xiii) (2R, 1'R, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(xiv) (2R, 1'S, 3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(xv) (2R, 1'R, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

(xvi) (2R, 1'S, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；

50

ウムブロミド

からなる群から選択される、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 8)

前記式 (2) の化合物が、前記組成物の約 1 % w / v または w / w から約 20 % w / v または w / w の濃度である、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 9)

前記式 (2) の化合物が、約 2 % w / v または w / w から約 10 % w / v または w / w の濃度である、項目 8 に記載の組成物。

(項目 10)

各適用のために約 0.5 ml から約 1.0 ml の前記組成物の用量を計量する複数回用量用容器にパッケージされた、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

10

(項目 11)

各適用のために約 0.5 ml から約 1.0 ml の前記組成物の単回用量または単位用量を送達する単回用量または単位用量用容器にパッケージされた、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 12)

前記式 (2) の化合物が、(2R, 3'R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミドである、先行する項目のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 13)

前記ゲル化成分または粘度制御成分が、ヒドロキシプロピルセルロースである、項目 5 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

20

(項目 14)

クエン酸をさらに含む、項目 5 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 15)

ヘキシレングリコールをさらに含む、項目 5 から 14 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 16)

ジメチコン中 6 % のシリコーンガムブレンドをさらに含む、項目 5 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 17)

ジメチコン、シクロメチコン、プロピオン酸ミリスチル、ミリスチン酸イソプロピル、および乳酸 C₁₂ ~ C₁₅ アルキルからなる群から選択される少なくとも 1 種のメンバーをさらに含む、項目 5 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

30

(項目 18)

前記シクロメチコンがシクロメチコン 5 - NF であり、かつ / または前記ジメチコンがジメチコン 350 c5t である、項目 17 に記載の組成物。

(項目 19)

ミリスチン酸イソプロピルをさらに含む、項目 5 から 15 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 20)

未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して就寝時間前に局所投与することによる、対象における多汗症を処置する際の、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

40

(項目 21)

未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置

50

のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して局所投与することによる、対象における多汗症を処置する際の、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物の使用。

(項目 2 2)

対象における多汗症を処置する方法であって、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して就寝時間前に項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物を局所投与することを含む、方法。

10

(項目 2 3)

対象における多汗症を処置する方法であって、未処置のベースライン条件と比較して、汗の生成を少なくとも 6 時間、少なくとも 25 % 低減するように、かつ同濃度のグリコピロレートを含む組成物を投与した後に、未処置のベースライン条件と比較して汗の生成が低減される量と実質的に等しい量で汗の生成を低減し、局所用グリコピロレートと比較して改善された安全性プロファイルを伴うように、多汗症を患っている対象の皮膚の領域に対して項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物を局所投与することを含む、方法。

20

(項目 2 4)

対象の罹患した皮膚領域に対して 1 日に 1 回から 4 回のレジメンで局所投与される、多汗症の処置において使用するための、項目 1 から 19 のいずれか一項に記載の組成物。

(項目 2 5)

前記対象の睡眠期間前 1 ~ 2 時間以内に、前記対象の罹患した皮膚領域に対して局所投与される、項目 2 4 に記載される使用のための組成物。

【発明を実施するための形態】

【0033】

詳細な説明

本明細書全体を通じて、以下の定義、一般的言明、および例証が適用可能である。

【0034】

本明細書において言及される特許、公開された出願、および科学文献は、当業者の知識を確立するものであり、各々が参照により組み込まれることを具体的かつ個別に示したのと同じ程度に、本明細書にそれらの全体が参照により組み込まれる。本明細書に引用される任意の参考文献と、本明細書の具体的な教示との間のあらゆる齟齬は、後者を優先して解決するものとする。同様に、当該技術分野で理解されているある単語または語句の定義と、本明細書において具体的に教示されている単語または語句の定義との間のあらゆる齟齬も、後者を優先して解決するものとする。

30

【0035】

本明細書において使用される場合、移行句においても請求項の主要部においても、「含む (comprise(s))」および「含む (comprising)」という用語は、オープンエンドの意味を有するものとして解釈されるべきである。すなわち、用語は、「少なくとも ~ を有する」または「少なくとも ~ を包含する」という語句と同義的に解釈されるべきである。プロセスの文脈において使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、プロセスが、少なくとも列挙されたステップを包含するものの、追加的なステップを包含してもよいことを意味する。組成物の文脈において使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、組成物が、少なくとも列挙された特色または構成成分を包含するものの、追加的な特色または構成成分を包含してもよいことを意味する。

40

【0036】

「から本質的になる (consists essentially of)」または「

50

から本質的になる (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f) 」という用語は、部分的に閉鎖的な意味を有する。すなわち、これらの用語は、プロセスまたは組成物の本質的な特徴を実質的に変化させ得るステップまたは特色または構成成分、例えば本明細書に記載される化合物または組成物の所望される特性を有意に妨害し得るステップまたは特色または構成成分の包含を許容しない。すなわち、プロセスまたは組成物は、特定されているステップまたは材料、ならびにプロセスまたは組成物の基本および新規の特徴に対して実質的に影響を及ぼさないものに限定される。

【 0 0 3 7 】

「からなる (c o n s i s t s o f) 」および「からなる (c o n s i s t s) 」という用語は、閉鎖的な術語であり、列挙されるステップまたは特色または構成成分の包含 10
に関してのみ許容する。

【 0 0 3 8 】

本明細書において使用される場合、「1つの (a) 」「1つの (a n) 」、および「その (t h e) 」という単数形は、別途内容が明確に規定しない限り、それらが指す用語の複数形も具体的に包括する。

【 0 0 3 9 】

「約 (a b o u t) 」という用語は、本明細書において、およそ (a p p r o x i m a t e l y) 、 ~ の辺りで (i n t h e r e g i o n o f) 、大体 (r o u g h l y) 、またはほぼ (a r o u n d) を意味するように使用される。「約」という用語が数値範囲と併せて使用されている場合、この用語は、示される数値の上および下に境界を延長 20
することによってその範囲を修飾する。概して、「約」または「およそ」という用語は、本明細書において、ある数値を修飾して、述べた値の上および下に 2 0 % 変動させるように使用される。

【 0 0 4 0 】

本明細書において使用される場合、変数についての数値範囲の記述は、変数が、その範囲内の任意の値に等しいものであり得ることを伝えるように意図される。したがって、本来的に不連続である変数については、変数は、数値範囲の任意の整数値 (範囲の端点を含む) に等しいものであり得る。同様に、本来的に連続である変数については、変数は、数値範囲の任意の実数値 (範囲の端点を含む) に等しいものであり得る。例として、0 と 2 との間の値を有するように記載されている変数は、本来的に不連続である変数については 0 、 1 または 2 であり得、本来的に連続である変数については 0 . 0 、 0 . 1 、 0 . 0 1 、 0 . 0 0 1 または任意の他の実数値であり得る。 30

【 0 0 4 1 】

本明細書および特許請求の範囲において、単数形は、別途文脈が明確に規定しない限り、複数の指示対象を含む。本明細書において使用される場合、別途具体的に示されない限り、「または」という単語は、「および/または」の「包括的な」観念で使用され、「いずれか/または」の「排他的な」観念では使用されない。

【 0 0 4 2 】

本明細書において使用される専門的用語および科学的用語は、別途定義されない限り、本記載の属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。本明細書では、当業者に公知の様々な方法論および材料に対して参照がなされる。薬理学の一般原則を示す標準的な参考資料には、GoodmanおよびGilmanのThe Pharmacological Basis of Therapeutics、第 1 0 編、McGraw Hill Companies Inc.、New York (2 0 0 1 年) が含まれる。 40

【 0 0 4 3 】

本明細書において使用される場合、「処置する」は、式 (1) または (2) の化合物を含む組成物が投与された個体における症状を、化合物または組成物を投与されていない個体の症状と比較して、低減する、その発症を阻止もしくは阻害する、制御する、阻害する、緩和する、および/または回復させることを意味する。専門家であれば、本明細書に記載される組合せ、組成物、剤形、および方法が、後続の療法を決定するための熟練の専門 50

家（内科医または獣医）による連続的な臨床評価に付随して使用されるべきであることを理解するであろう。このような評価は、特定の処置用量を増加、減少もしくは継続させるか、および／または投与の様式を変更するかどうかを評価する際に役立ち、情報を与える。

【 0 0 4 4 】

また、本化合物または組成物は、上の式（１）または（２）の化合物を含む組成物が投与された個体において、化合物または組成物を投与されていない個体の症状と比較して、症状を予防したり、症状の発生を予防したりすることもできる。これは、状態の原因に対処しておらず、投与された用量が有効である期間（数時間）、状態の顕在化を阻害するものであるため、絶対的な意味における多汗症または過剰な発汗の予防ではなく、医学的状態を予防するものではない。

10

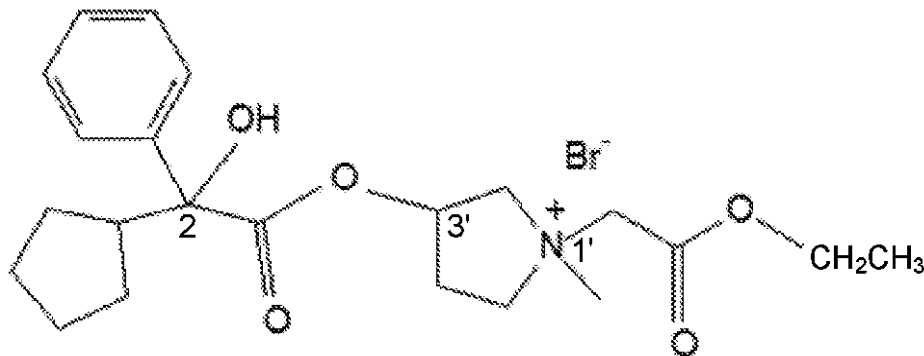
【 0 0 4 5 】

本明細書に記載される方法は、これらの利益を経験し得る任意の対象／患者での使用が意図される。したがって、「対象」、ならびに「患者」、「個体」および「温血動物」という用語には、ヒトおよび非ヒト対象、例えば過剰な発汗を経験し得る動物が含まれる。

【 0 0 4 6 】

本発明の組成物において有用な化合物には、式（１）：

【化５】



20

(1)

30

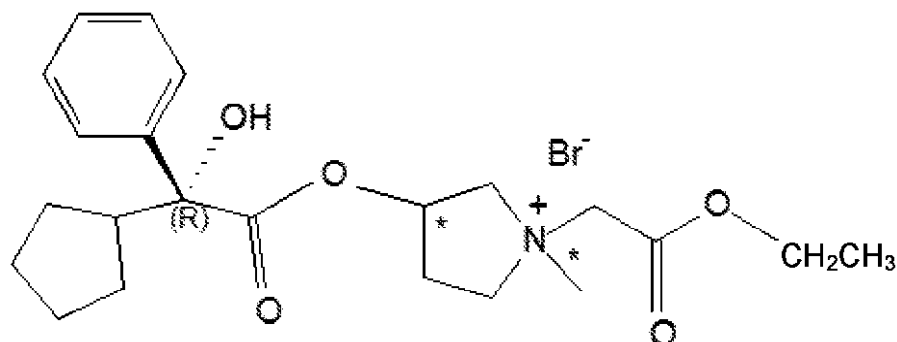
のものが含まれる。

この化合物は、２位、ならびに１'位および３'位におけるＲ、Ｓ、もしくはＲＳ立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である。

【 0 0 4 7 】

キラル中心２に関してＲ配置を有する化合物が、本組成物における使用にとって特に興味深いものである。例えば、本発明の組成物において有用な好ましい化合物は、立体特異的な式（２）：

【化 6】



10

(2)

を有し、前記化合物は、2位におけるR立体異性配置、ならびに1'位および3'位（アスタリスクによって示される）におけるR、S、もしくはRS立体異性配置を有するか、またはそれらの混合物である。

【0048】

以下の化合物が、本記載の組成物における使用にとって特に興味深いものである：

20

- (i) 3-(2-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ)-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；
- (ii) 3-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；
- (iii) 3'(R)-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；
- (iv) 3'(S)-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；
- (v) 1'(R)-3'(S)-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；
- (vi) 1'(S)-3'(S)-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；
- (vii) 1'(R)-3'(R)-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド；および
- (viii) 1'(S)-3'(R)-[2(R)-シクロペンチルフェニルヒドロキシアセトキシ]-1'-メチル-1'-エトキシカルボニルメチルピロリジニウムブロミド。

30

【0049】

上の化合物は、2014年3月13日に出願された米国仮特許出願第61/952,505号において、正確ではあるが異なる命名体系を用いて元来は開示された化合物と同一であると注記される。これらの化合物は、以前にはそれぞれ以下の通りに開示された：

40

- (i) 3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；
- (ii) (2R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；
- (iii) (2R,3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド；
- (iv) (2R,3'S)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシ

50

アセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド ;

(v) (2R, 1'R, 3'S) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド ;

(vi) (2R, 1'S, 3'S) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド ;

(vii) (2R, 1'R, 3'R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド ; および

(viii) (2R, 1'S, 3'R) 3 - (2 - シクロペンチル - 2 - フェニル - 2 - ヒドロキシアセトキシ) - 1 - (エトキシカルボニルメチル) - 1 - メチルピロリジニウムブロミド。

【0050】

上の化合物(i) ~ (viii)は、単独で使用してもよく、上の化合物のうちの2種またはそれよりも多くを、単一の組成物において組み合わせて使用することもできる。本化合物を作製する様々な方法については、当該技術分野で記載されている。

【0051】

抗コリン有効量のこのような薬剤は、神経効果器部位において、ムスカリン性コリン受容体に対するアセチルコリンの結合を遮断することによってアセチルコリンの効果を阻害する。抗コリン応答を誘発する方法を必要とする対象は、抗コリン剤による処置に応答する状態を患っている対象であり、これには、過剰な発汗または多汗症を患っている対象が含まれる。

【0052】

式(1)または(2)の化合物は、典型的には、抗コリン有効量の化合物と、無水エタノールと、無毒性の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含み、但し、組成物自体も無水であることを条件とする、医薬組成物の形態で投与される。薬学的に許容される担体または希釈剤は、当該技術分野において周知である。担体は、ヘキシレングリコールなどのアルコール、ゼラチン、アラビアガム、ラクトース、微結晶性セルロース、デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルカン、コロイド状二酸化ケイ素などの、投与にとって好適な任意の不活性材料、有機もしくは無機の粉末、液体、または気体であり得、但し、これらの成分が無水であることを条件とする。

【0053】

有利な特性を有する本薬剤は、水または水性担体が薬剤に添加されない場合に、結果として生じることが発見された。したがって、本発明の組成物は、無水薬剤である。「無水」という用語は、この単語の通常の科学的意味、すなわち、水または水性賦形剤が薬剤に添加されないことを意味する。

【0054】

また、このような組成物は、添加剤および組成物が無水である、すなわち、(エステル薬物の加水分解による)組成物の貯蔵安定性に対する有意な悪影響を回避するために必要とされる程度に水を含まない限りは、従来の添加剤、例えば溶媒、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、芳香剤、滑沢剤、流動促進剤、接着防止剤、噴射剤などを含有してもよい。

【0055】

活性成分は、化合物が可溶性であるか、または少なくともわずかに可溶性である溶媒としての無水エタノール中に溶解される。組成物の見かけのpHは、酸性であること(すなわち、見かけのpH < 7)が好ましい。

【0056】

本発明の組成物は、固体、半固体、または液体として、例えば散剤、溶液剤、ローション剤、クリーム剤、ゲル剤、半固体スティック剤、フォーム剤、スプレー剤、エアロゾル、溶液剤、懸濁剤またはエマルション、貼付剤、ワイプなどの形態で製剤化することができ、局所投与のために製剤化される。単なる例証として、多汗症を処置するためには、無水制汗剤スティック剤、ゲル剤、スプレー剤、クリーム剤、溶液剤、フォーム剤、エマルションなどとして製剤化された局所用調製物が好ましいものであり得る。

【0057】

製剤の調製において、適切な粒径を提供するために、他の成分と組み合わせる前に活性化化合物を粉砕することが必要となる場合がある。活性化化合物は、200メッシュ未満の粒径に粉砕され得る。

【0058】

無水エタノール中の式(1)または(2)の化合物に添加される、好適な局所用担体または賦形剤の一部の例には、ヘキシレングリコールおよびプロピレングリコールなどのアルコール、ジメチコン、例えばジメチコン350 cSt、ジメチコンコポリオール、Dimethiconol Blend 20、ジメチコノール20 cSt、シクロメチコン、例えばシクロメチコン5-NF、PGE、アラントイン、グリセリン、ビタミンA油およびビタミンE油、鉱物油、PPG2、プロピオン酸ミリスチル、ミリスチン酸イソプロピル、乳酸C₁₂₋₁₅アルキル、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、ならびにメチルセルロース、ならびにこれらの混合物が含まれる。製剤はさらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱物油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；ならびにヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤を含んでもよい。組成物は、当該技術分野において公知である手順を用いることによって、対象への投与および/または適用後の活性成分の即時的、調節的、持続的、または遅延的な放出または活性を提供するように製剤化することができる。別個の保存剤の使用は、下でより詳細に考察されるように、他の成分を賢明に選択することによって回避することができる。

【0059】

組成物はさらに、1種または複数の任意選択の添加剤、例えば着色剤、香料などを含有してもよい。実践に際して、これらの任意選択の添加剤の各々は、活性化化合物と適合性であるべきである。適合性の添加剤とは、本明細書に記載される様式において、化合物の使用を妨げない、または化合物の分解をもたらさないような添加剤である。

【0060】

例証を目的として、液体製剤の投与量は、別途指定されない限り、パーセント溶液(g/100ml)またはパーセント濃度(w/v)に基づいて表される。固体製剤の投与量については、別途指定されない限り、パーセント濃度は、mg/mgまたはw/w濃度として表され得る。当業者であれば、記載される製剤の種類の文脈におけるパーセント濃度について、容易に理解するであろう。

【0061】

概して、本発明の式(1)または(2)の化合物の治療有効量または抗コリン有効量は、約1%溶液(10mg/ml)から約30%溶液(300mg/ml)である。好ましくは、局所用組成物の用量は、約1%濃度から約25%濃度、またはより好ましくは約1%濃度から約20%濃度、特に2%から10%であり、処置領域当たり約3%から約6%、例えば約5%の化合物を含む、およそ0.5から約1.0mlまたは2.0mlの組成物の用量適用体積を使用することが最も好ましい。本組成物中の化合物の正確な投与量は、その効力、投与の様式、適用領域、対象の年齢および体重、ならびに処置される状態の重症度に応じて異なり得る。1日の投与量は、単回で、または1日に1回から4回、もしくはそれよりも多くの複数回で投与されてもよい。

【0062】

就寝時間前の投与（本発明の好ましい多汗症を処置する方法に従う）は、夜間、または1日のうちの特定の時間もしくは時刻を示唆するものではない。むしろ、就寝時間前（before or prior to bedtime）とは、組成物が、ある人物の通常の休息または睡眠（典型的には4時間から10時間）期間の前の概して約1～2時間以内に投与されることが好ましいことを意味する。就寝時間前の投与時間は、先願である同時係属中の米国特許出願第14/213,242号の方法に従えば、式（1）および（2）の活性化合物の好ましい応答または活性をもたらし得る。

【0063】

本明細書に記載されるような組成物の投与は、同濃度のグリコピロレートを含む組成物の投与と比較した場合、対象において実質的に同一または同様の臨床（汗の低減）応答をもたらし得る。したがって、この発見の結果は、本化合物が、同様または実質的に同一の臨床応答を呈するグリコピロレート組成物の濃度の5倍から10倍の濃度で組成物中に存在することが必要であると示した、以前に刊行された散瞳研究の観点からは驚くべきものである。

【0064】

加えて、初回用量後約6～10時間以内に第2の用量を投与することも、好ましい投与方法または投薬レジメンであり得る。

【0065】

多汗症を処置するための局所用組成物は、液体溶液、半固体、または固体であり得る。溶液は、通常の方法で、例えば賦形剤および無水エタノール溶媒の添加によって調製され、任意選択で乳化剤および/または分散剤を使用して、p-ヒドロキシ安息香酸などの保存料またはエチレンジアミン四酢酸のアルカリ金属塩などの安定化剤を含んでもよく、他の有機溶媒が、任意選択で、溶媒和剤もしくは溶解補助剤として使用され、バイアル、アンプル、ボトル、チューブ、シリンジなどに移されてもよい。

【0066】

しかしながら、無水組成物は、製剤中に含まれる追加的な保存料に対する必要性を最小化または排除するという利点を有し得る。したがって、組成物の好ましい一実施形態は、実質的に「保存料不含」の組成物である。「保存料不含」とは、この組成物が、エタノールを含有し、さらにはいくらかの保存特性を提供し得る別の有機溶媒を含有する可能性もあるものの、その保存料としての特性のために組成物に特に添加されるような、追加的な保存料の構成成分を有しないことを意味する。

【0067】

追加的な担体または賦形剤が、本発明の組成物において使用されてもよく、例えば、薬学的に許容される有機溶媒、例えばパラフィン（例えば石油留分）、植物油（例えば落花生油またはゴマ油）、単官能アルコールまたは多官能アルコール（例えばヘキシレングリコールまたはグリセロール）；担体、例えば天然鉱物粉末（例えばカオリン、クレイ、タルク、チョーク）、合成鉱物粉末（例えば高分散ケイ酸およびケイ酸塩）、糖（例えばショ糖、ラクトース、およびグルコース）；乳化剤（例えばリグニン、亜硫酸廃液、メチルセルロース、デンプン、およびポリビニルピロリドン）、ならびに滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸、およびラウリル硫酸ナトリウム）が含まれる。

【0068】

本発明の組成物は、公知の技法を使用して製剤化することができ、必要な場合には、保存料を含む、一般的に公知の賦形剤を用いて製剤化されるものとして通常許容される。例えば、特許文献では、ソフトグリコピロレート化合物は、少なくとも部分的に水溶性であると記載されている。したがって、ソフト抗コリン類似体（例えばエステル）などのソフトグリコピロレート化合物は、緩衝（水性または水系）溶液中で製剤化可能であるとして以前は記載されていた。しかしながら、水性構成成分が製剤に添加されると、活性成分としてソフト抗コリン類似体（エステル）を含む無水製剤と比較して、組成物中で見出される加水分解生成物は増加し、活性化合物の安定性は減少し、結果的に、製品の有効期間は

10

20

30

40

50

減少する。

【0069】

また、水性または水系組成物中に製剤化されるソフト抗コリン類似体（エステル）に関して見出される、安定性の減少および加水分解生成物の増加によって、追加的な保存料を組成物中に含めることが、提案されるか、または必要とすらされることになる。

【0070】

処置される対象による保存料化学物質への曝露を減少させる一般的嗜好または必要性に加えて、抗酸化剤 / pH調整剤であるアスコルビン酸などのある特定の成分は、局所的に適用される場合、追加的な不利な点を有し得る。例えば、アスコルビン酸を含む水性調製物は、調製物への曝露後2、3時間から数時間後に、個体の皮膚においてピンク色の残留物を生じさせることが見出された。

10

【0071】

したがって、アスコルビン酸不含組成物でもある保存料不含組成物は、対象の皮膚に適用した後およびそこに残留している間も、調製物を無色に維持するというさらなる利点をもたらし得る。抗酸化剤 / pH調整剤としてクエン酸を含む組成物は、組成物を皮膚に適用した後、ピンク色の残留物を生じさせなかったため、本発明の組成物は、抗酸化剤としてクエン酸を含んでもよい。

【0072】

実験データは、水性または水系組成物が、組成物中の加水分解生成物の存在の増加、および組成物の安定性の減少をもたらし、これが、組成物を含む製品の有効期間の低減につながることを実証している。十分な有効期間は、局所用ゲル組成物にとって、法的承認および商業的成功のための有利な因子である。

20

【0073】

下の実施例1に提示されるHPLC実験データも、本記載による無水局所用ゲルを含む製品に関する、特定された加水分解生成物の低減および安定性の上昇を実証している。

【実施例】

【0074】

（実施例1）

実証実験

水と相互作用してヒドロゲルを形成するゲル形成性構成成分の利用可能性という観点では、水性または水系局所用製剤が最も一般的である。以下の実験は、参照の簡便性のために「BBI-4000」として示される化合物、(2R, 3'R)3-(2-シクロペンチル-2-フェニル-2-ヒドロキシアセトキシ)-1-(エトキシカルボニルメチル)-1-メチルピロリジニウムブロミド(上のリストの化合物(iii))を使用して実行した。

30

【0075】

およそ2%のBBI-4000の様々な製剤を作製し、それらの安定性を評価した。溶媒系は、以下の通りであった：

- (a) 溶媒内容物：水100%、
- (b) 溶媒内容物：水60%/エタノール40%、
- (c) 溶媒内容物：水30%/エタノール70%、
- (d) 溶媒内容物：エタノール100%。

40

各試料を、ベースライン；25 / 湿度60%で7日間後；および40 / 湿度75%で7日間後に評価した。各場合において、40 で7日間後のベースラインからの変化百分率を計算した。HPLC分析を、下の実施例2に記載されているように実行した。

【0076】

試験は、試験した4種の溶媒系のうち、エタノール100%（すなわち、無水エタノール）のみが、40 の高温で7日間後でもBBI-4000のベースライン量を本質的に維持する組成物を提供可能であったことを結論的に示した。含水製剤と比較して、無水エタノール製剤の安定性においては、劇的な差異が明確に存在する。下の表Iに結果を示す

50

。【表 1】
表 I

製剤	溶媒内容物: 水 100%			
条件/ 時点	ベースライン	25°C/60% で 7 日目	40°C/75% で 7 日目	ベースライン からの変化 (40°C/75%)
BBI-4000 アッセイ	1.99%	1.91%	1.80%	9.5%の低減
BBI-4000 の主要 加水分解生成物 (RRT-0.79-0.84)	0	1.90%	7.42%	
製剤	溶媒内容物: 水 60%、エタノール 40%			
条件/ 時点	ベースライン	25°C/60% で 7 日目	40°C/75% で 7 日目	ベースライン からの変化 (40°C/75%)
BBI-4000 アッセイ	1.99%	1.94%	1.89%	5%の低減
BBI-4000 の主要 加水分解生成物 (RRT-0.79-0.84)	0	0.83%	3.40%	
製剤	溶媒内容物: 水 30%、エタノール 70%			
条件/ 時点	ベースライン	25°C/60% で 7 日目	40°C/75% で 7 日目	ベースライン からの変化 (40°C/75%)
BBI-4000 アッセイ	1.99%	1.95%	1.89%	5%の低減
BBI-4000 の主要 加水分解生成物 (RRT-0.79-0.84)	0	0.84%	3.50%	
製剤	溶媒内容物: 100%エタノール			
条件/ 時点	ベースライン	25°C/60% で 7 日目	40°C/75% で 7 日目	ベースライン からの変化 (40°C/75%)
BBI-4000 アッセイ	2.02%	2%	2.01%	1%未満の 低減
BBI-4000 の主要 加水分解生成物 (RRT-0.79-0.84)	0	0	0	

(実施例 2)

水性製剤

【 0 0 7 7 】

以下の表ⅠⅠは、調製し、加水分解および安定性試験に供した、ＢＢⅠ-４０００、ソフト抗コリン性エチルエステルを含む水性製剤中に含まれる構成成分を示す。

【表２】

表Ⅱ

材料	ロット番号(% w/w)				
	BB-61-1	BB-62-1	BB-63-1	BB-64-1	BB-65-1
BBI-4000	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
ヒドロキシエチルセルロース	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
ヘキシレングリコール	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
ベンジルアルコール	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
95%エタノール	26.31	26.32	26.32	26.32	26.32
ポリソルベート80	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
Dimethiconol Blend 20	2.50	2.50	2.50	2.50	2.50
二塩基リン酸ナトリウム、乾燥物		0.09	0.09	0.09	
一塩基リン酸ナトリウム、無水物		0.53	0.53	0.53	
クエン酸、無水物					0.20
クエン酸三ナトリウム二水和物					1.16
水	61.19	60.56	60.56	60.56	59.83
2N の HCl	pH5まで	pH4.5まで	pH5まで	pH5.5まで	pH5まで
2N の NaOH	pH5まで	pH4.5まで	pH5まで	pH5.5まで	pH5まで

【 0 0 7 8 】

ソフト抗コリン類似体および関連する物質（加水分解生成物を含む）をアッセイするための H P L C 法を、民間試験所において開発した。

機器

10

20

30

40

50

・高速液体クロマトグラフィー (H P L C) システムクロマトグラフィーデータシステム
 ・ X B r i d g e S h i e l d R P 1 8、4 . 6 × 1 5 0 m m、3 . 5 μ m H P L C カラム

・ 0 . 0 0 0 0 1 g まで秤量可能である分析用天秤

・ 超音波浴

・ 容量フラスコ、1 m L、5 m L

・ シリンジフィルター：2 5 m m、0 . 4 5 μ m、H P F M i l l e x - H V、M i l l i p o r e または好適な代替物

試薬、消耗品、媒体、および溶液：

・ B B I - 4 0 0 0 標準

10

・ 水、H P L C グレード

・ アセトニトリル (c a n)、O p t i m a グレード

・ トリフルオロ酢酸 (T F A)、F i s h e r

・ 移動相「A」：水中 0 . 1 % の T F A

・ 移動相「B」：アセトニトリル中 0 . 1 % の T F A

・ オートサンプラー洗浄：1 : 1 の水 : アセトニトリル

・ 希釈剤：アセトニトリル

【 0 0 7 9 】

B B I - 4 0 0 0 標準調製 (希釈剤中 2 m g / m L)：

標準は、1 m L 容量フラスコに 2 . 0 ± 0 . 1 m g の B B I - 4 0 0 0 を秤量することによって、デュプリケートで調製した。アセトニトリルで溶解し、規定の体積に希釈し、転倒させることで混合した。

20

【 0 0 8 0 】

試料調製 (B B I - 4 0 0 0 ゲル)：

ゲル試料は、5 m L 容量フラスコにおいて、2 m g / m L の標的濃度で、デュプリケートで調製した。1 . 5 m L の H₂O を添加し、混合して試料を分散させた。アセトニトリルで規定の体積に希釈し、シリンジフィルターを通してアリコートを通した。

【 0 0 8 1 】

H P L C 条件：

液体クロマトグラフィーシステムを、以下の通りに設定した：

30

H P L C カラム：X B r i d g e S h i e l d R P 1 8、4 . 6 × 1 5 0 m m、3 . 5 μ m

カラム温度：2 5 ± 1

試料温度：周囲

流量：1 . 5 m L / 分

注入体積：1 0 μ L

UV 検出：2 2 0 n m

ランタイム：2 0 分間

【 0 0 8 2 】

異なる pH 値での製剤に対して H P L C アッセイを実行し、その結果を「0 時間」および 4 0 での 7 日目について検討した。

40

【 0 0 8 3 】

B B I - 4 0 0 0 の含有量を決定した。7 日目までにアッセイ数が減少し、これは、B B I - 4 0 0 0 の加水分解および一部の加水分解劣化による生成物が目立って増大した (2 種の双性イオン立体異性体、R R T 0 . 8 4 および R R T 0 . 8 0 によって特定) ことを示し、この製剤系の安定性の欠如を示している。pH の調整は、緩衝製剤においてより低いパーセントの加水分解劣化をもたらしたが、そのみでは問題は解決しなかった。

【 0 0 8 4 】

7 日間冷蔵、2 5 (R T)、および 4 0 での安定性について試験した第 2 の実験を、水性緩衝系中 2 % のソフトグリコピロレートエチルエステル (S G E) を含む調製物を

50

使用して実行したが、同じ傾向または同様の結果を示した。

【 0 0 8 5 】

したがって、pHとは無関係に、水または水性緩衝液が存在する場合、SGEは、比較的迅速に加水分解によって劣化し、1週間未満で実質的に低減される。

(実施例3)

無水製剤

【 0 0 8 6 】

無水製剤を調製する場合、水または水溶液は調製物に添加されないことが注記される。

【 0 0 8 7 】

無水製剤は、異なる量または比の、エタノール(溶媒)、ヘキシレングリコール(保湿剤)、およびヒドロキシプロピルセルロース(HPC、ゲル化剤)に基づく。各製剤に対して、識別番号を以下の通りに付与した：

69 - 1 = 抗酸化剤を含まない

73 - 2 = 抗酸化剤を含まないが、ポリソルベート80を含む

72 - 2 = プロピレングリコールおよびポリソルベート80を添加した

78 - 1および78 - 2 = 異なる量のHPC

79 - 1 = 抗酸化剤/酸性化剤としてアスコルビン酸を含む

79 - 2 = 抗酸化剤としてビタミンEを含む

84 - 1 = 抗酸化剤/酸性化剤としてクエン酸を含む

【 0 0 8 8 】

最大14日間の反復用量研究

G o t t i n g e n M i n i p i gにおける14日間の経皮および全身性の毒性ならびに毒物動態学研究を実行し、上の製剤79 - 1および84 - 1に基づくが、耐容性を試験するために相対的に高濃度の活性薬物を有する製剤を使用して完了させた。具体的に、本研究において使用された調製物の組成には、活性成分としてのBB I - 4 0 0 0 (ビヒクルのみの対照を除く)、ゲル化剤としてのヒドロキシプロピルセルロース、エモリエントとしてのヘキシレングリコール、抗酸化剤/pH調整剤としてのアスコルビン酸またはクエン酸、および無水ビヒクルとしてのエタノールが含まれた。

【 0 0 8 9 】

1頭のオス動物および1頭のメス動物の3つの群が、主研究に含まれ、群1はビヒクルを受容し、群2は10%濃度のBB I - 4 0 0 0ゲルを受容し、群3は20%濃度のBB I - 4 0 0 0ゲルを受容した。すべての群は、14日間連続して、1日1回2mLのゲル製剤を受容し、それらの背面において体表面積のおよそ10%に適用された。

【 0 0 9 0 】

本研究には、毎日の適用部位の観察ならびに紅斑および浮腫のスコア付け(存在する場合)、心拍数を含む毎日の一般的検査、ならびに1、2、3、5、7、10および14日目における瞳孔サイズ評価が含まれた。心拍数および瞳孔サイズの頻繁な観察は、何らかの潜在的な全身性抗コリン効果を特定することを意図するものであった。剖検の間に主要な器官を評価し、処置したおよび未処置の皮膚についての組織病理学的評価を完了させた。化学的および血液学的分析のための血液試料、ならびにPK試料を回収した。

【 0 0 9 1 】

この結果から、組成物は良好に耐容され、いずれの動物の処置した皮膚においても紅斑または浮腫の証拠は存在しなかったことが示された。毎日の観察からは、心拍数または任意の他のパラメーターにおいて、異常は何ら報告されなかった。瞳孔サイズ評価は、すべての動物においてすべての時間で正常と報告された。血液の化学的パラメーターおよび血液学的パラメーターは、正常の範囲内であると報告された。剖検からは、いずれの動物においても、いかなる異常も明らかにされなかった。

【 0 0 9 2 】

BB I - 4 0 0 0を含む無水組成物で処置された皮膚についての組織病理学的分析に目立ったものはなく、未処置の皮膚およびビヒクルで処置した皮膚と同じであった。異なる

群に由来するすべての皮膚試料は同様であり、処置に関連するとは思われない非特異的な変化しか伴わなかった。すべての群および未処置の領域に由来する大部分の皮膚試料の真皮において、軽度の表在性炎症が報告されたが、これは、この知見が、薬物または組成物に関連するものではなく、動物のケージ飼育に関連付けられることを示している。

【 0 0 9 3 】

この研究において皮膚に適用された B B I - 4 0 0 0 の推定用量は、群 3 では 4 0 m g / k g / 日、群 2 では 2 0 m g / k g / 日であった。

【 0 0 9 4 】

P K 分析からは、B B I - 4 0 0 0 の、可変的な用量関連の全身性曝露が明らかとなった。最も高い濃度は、2 0 % の B B I - 4 0 0 0 濃度を受容していたミニブタにおいて、1 4 日目の投薬の 2 時間後に観察された。カルボン酸代謝産物に関する P K 値の大部分は、定量下限（このアッセイでは、L L O Q = 4 . 7 5 n g / m L ）よりも下であり、この代謝産物の短い半減期と一貫している。群 1（ビヒクル）では、予想された通り、L L O Q よりも上の値は何ら報告されなかった。

【 0 0 9 5 】

本研究の間に、アスコルビン酸含有製剤を受容したすべての動物の皮膚において、赤味を帯びた製剤残留物が観察されることが認められた。この残留物は、皮膚から拭き取ることによって除去することはできたが、この種の残留物は、ヒト対象にとっては許容されないため、さらなる製剤を評価した。アスコルビン酸を除去し、代わりにクエン酸を添加した新たな製剤を用いて、2 頭の新たなブタにおいて新たな実験を実行した。クエン酸含有製剤の試験も良好に耐容され、赤味を帯びたまたはピンク色の残留物は観察されなかった。

【 0 0 9 6 】

表 I I I に示される以下の製剤を、安定性について試験した：

【表 3】

表 III

構成成分	A 84-1 % (w/w)	B 84-2 % (w/w)	C 84-3 % (w/w)
BBI-4000	10	10	10
KLUCEL ^(商標) MF (ヒドロキシプロピルセルロース)	1.25	1.25	1.25
ヘキシレングリコール	10	10	10
DIMETHICONOL BLEND 20	2.5	2.5	2.5
BHT	--	0.1	--
没食子酸プロピル	--	--	0.05
クエン酸、無水物	0.1	0.1	0.1
エタノール(200 プルーフ) (無水エタノール)	76.15	76.05	76.1

【 0 0 9 7 】

K L U C E L (商標) M F ヒドロキシプロピルセルロース (H P C) は、様々な供給源から市販されている。D O W C O R N I N G (登録商標) D I M E T H I C O N O L B L E N D 20 は、ジメチコン中のシリコンガム (6 %) の特徴的なブレンドである。B H T は、ジブチルヒドロキシルエンとしても公知である、ブチル化ヒドロキシルエンである。

【 0 0 9 8 】

「 0 」時間において決定した B B I - 4 0 0 0 および非 B B I - 4 0 0 0 レベルを、下の表 I V に示す。

【表 4】

表 IV

0 日目の結果		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	アッセイ (重量%)	9.81%		9.89%		9.72%	
	TAN %	98.19%		95.15%		92.17%	
HPLCによる 非BBI-4000 (%)		RRT	面積%	RRT	面積%	RRT	面積%
		RRT 0.80	0.67%				
		RRT 0.96	0.10%	RRT 0.80	0.62%	RRT 0.64	6.07%
		RRT 1.09	0.86%	RRT 0.96	0.07%	RRT 0.80	0.69%
		RRT 1.48	0.19%	RRT 1.09	0.79%	RRT 0.96	0.09%
				RRT 1.49	0.16%	RRT 1.09	0.81%
				RRT 2.05	0.90%	RRT 1.49	0.17%
				RRT 2.07	2.31%		
HPLCによる 非BBI-4000 の合計(%)		1.82%		4.85%		7.83%	

【 0 0 9 9 】

加速条件、40 の下で7日目に決定した B B I - 4 0 0 0 および非 B B I - 4 0 0 0

10

20

30

40

50

レベルを、下の表 V に示す。

【表 5】

表 V

7 日目の結果		BB-84-1		BB-84-2		BB-84-3	
BBI-4000	アッセイ (重量%)	10.32%		10.18%		10.08%	
	TAN %	97.89%		94.75%		93.84%	
HPLC による非 BBI-4000 (%)		RRT	面積%	RRT	面積%	RRT	面積%
		RRT 0.80	0.59%	RRT 0.80	0.42%	RRT 0.64	4.28%
		RRT 0.82	0.03%	RRT 0.91	0.16%		
		RRT 0.91	0.17%	RRT 0.96	0.15%	RRT 0.80	0.58%
		RRT 0.96	0.29%	RRT 1.09	0.96%	RRT 0.96	0.20%
		RRT 1.08	0.04%	RRT 1.49	0.18%	RRT 1.09	0.90%
		RRT 1.09	0.80%	RRT 1.50	0.02%	RRT 1.49	0.18%
		RRT 1.49	0.19%	RRT 2.05	0.88%	RRT 1.50	0.02%
		RRT 1.50	0.01%	RRT 2.07	2.49%		
HPLC による非 BBI-4000 の合計(%)		2.11%		5.25%		6.16%	

【 0 1 0 0 】

すべての製剤は良好な安定性を示したが、抗酸化剤である没食子酸プロピルまたは BHT が製剤中に存在しなかった場合の製剤においては、特定された非 BBI-4000 材料

10

20

30

40

50

はより少なかった。

【 0 1 0 1 】

製剤番号 8 4 - 1 を使用して、加速 (4 0)、室温 (2 5)、および冷蔵 (約 4) の 3 種の温度で試験したさらなる安定性試験を、3 ヶ月間の時間枠で完了させた。製剤番号 8 4 - 1 は、以下の調製指示を使用して特別に調製した。

- a) 好適な容器においてヘキシレングリコールとエタノールとを合わせ、混合する。
- b) クエン酸を添加し、攪拌して溶解させる。
- c) 活性剤 (B B I - 4 0 0 0) を添加し、攪拌して溶解させる。
- d) K L U C E L (商 標) M F を添加し、攪拌して溶解させ、生成物の粘度を増加させる。

10

e) 最後に、D I M E T H I C O N O L B L E N D 2 0 を添加し、短時間分散させる。

f) ステップ a) から e) の混合物を均質化する。少量のバッチの場合、均質化は、マイクロ乳化ニードルで接続した 2 つのシリンジの間で通過 / 混合させることによって実行してもよい。より多量のバッチの場合、オーバーヘッドまたはインラインホモジナイザーが必要となり得る。

【 0 1 0 2 】

3 ヶ月間の安定性研究の結果を、下の表 V I に提供する。

【表 6】

表 VI 製剤 A84-1 の安定性

20

日/温度	0	7D- 40C	14D- 40C	30D -40C	30D -5C	90D -5C	30D -25C	90D -25C
BBI-4000アッセイ (%)	9.81	10.32	10.21	10.25	9.32	10.50	10.26	10.63
HPLCによる非 BBI-4000の合計 (%)	1.82	2.12	2.12	3.48	2.77	2.35	3.29	3.87

30

【 0 1 0 3 】

表 V I I に示される処方を有する製剤 8 4 - 1 は、良好な安定性を示し、i n v i v o で試験した。

【表 7】

表 VII

構成成分	A 84-1 % (w/w)
BBI-4000	10
KLUCEL ^(商標) MF (ヒドロキシプロピルセルロース (Hydroxypropyl Cellulose))	1.25
ヘキシレングリコール	10
DIMETHICONOL BLEND 20	2.5
クエン酸、無水物	0.1
エタノール(200プルーフ) (無水エタノール)	76.15

10

20

【 0 1 0 4 】

以下の臨床研究では、上の A 8 4 - 1 製剤をわずかに修正した。5 % および 1 0 % の B B I - 4 0 0 0 ゲルについて、それぞれ、0 . 0 0 1 % の無水クエン酸を使用して、エタノールの量を適宜調整した（5 % ゲルの場合は 8 1 . 2 5 %、および 1 0 % ゲルの場合は 7 6 . 2 5 %）。

（実施例 4）

臨床研究

B B I - 4 0 0 0 - C L - 1 0 1 研究：多汗症を有する対象において局所的に適用された B B I - 4 0 0 0 ゲルの安全性および汗の生成に対する効果を評価するための単一施設無作為化二重盲検ビヒクル対照研究

30

研究デザインおよび試験対象患者基準

【 0 1 0 5 】

B B I - 4 0 0 0 - C L - 1 0 1 研究は、腋窩多汗症を有する 2 4 名の対象において実行した、B B I - 4 0 0 0 ゲルの第 1 相無作為化二重盲検ビヒクル対照研究であった。この研究は、ドミニカ共和国の単一施設において実行した。この研究は、米国の I N D の下で実行されたわけではないが、ドミニカ共和国の適用される規則および医薬品の臨床試験の実施に関する基準のガイドラインを全面的に遵守して行われた。

【 0 1 0 6 】

この探査的研究の目的は、局所的に適用された B B I - 4 0 0 0 ゲルの安全性、局部耐容性、および汗の生成に対する効果を評価することであった。B B I - 4 0 0 0 の薬物動態に基づく全身性曝露の予備的評価も、ゲルの局所的適用の後に実行した。

40

【 0 1 0 7 】

本研究において使用した薬物製品は、B B I - 4 0 0 0、ヒドロキシプロピルセルロース、ヘキシレングリコール、D I M E T H I C O N O L B L E N D 2 0、クエン酸、およびエタノールを含む組成を有する、無水半透明ゲルであった。

【 0 1 0 8 】

本研究は、2 つの連続コホートからなり、コホート 1 では、対象の別個の群をコホート 2 に登録する前に、5 % の B B I - 4 0 0 0 ゲル（一方の腋窩に適用された）に対して許容可能な耐容性が確立されていた。

50

・コホート1：6名の対象は、無作為化スプリットボディーデザインに基づき、一方の腋窩に5%のBBI-4000ゲルを、他方の腋窩にビヒクルを、1日1回（夜間）14日間連続で受容した。

・コホート2：18名の対象（各処置群に6名）は、並行群デザインに基づき、両方の腋窩に5%のBBI-4000ゲル、10%のBBI-4000ゲル、またはビヒクル（対照）を、1日1回（夜間）14日間連続で受容するように無作為化された。

【0109】

対象は、年齢が18歳から45歳であり、良好な一般的健康状態を有し、以下のベースラインでの基準に基づく原発性腋窩多汗症の診断を受けていた：

・3または4のHDS（HDS = 多汗症疾患重症度スコア）

・重量測定試験が、安静状態（25 から 27 ）で5分間に各腋窩において平均で少なくとも100mgの汗の生成を示す

・両側性および対称性の多汗症

【0110】

以前にボツリヌス毒素を腋窩で使用した対象（2年以内）または任意の抗コリン医薬品を受容している対象は、本研究の参加資格がなかった。出産の可能性を有するすべての女性対象は、積極的処置の間、医学的に許容される避妊方法を使用する必要があった。

【0111】

対象は、ベースライン評価前の7日間および研究期間中は、いかなる制汗剤の使用も許されなかった。

研究評価およびエンドポイント

局部耐容性の評価

【0112】

局所用BBI-4000に対する局部耐容性を、治験責任医師（紅斑、乾燥、および落屑）および研究対象（灼熱感および掻痒感）が評価した。

【0113】

治験責任医師は、各腋窩について、紅斑、乾燥、および落屑の重症度を、4ポイントの評価尺度に基づいてグレード付けした。ここで、「0」とは存在しないことであり、「1」は最小であり（かすかに知覚可能）、「2」は軽度であり、「3」は中度であり、「4」は重度であった。

【0114】

対象は、あらゆる灼熱感または掻痒感の重症度を、4ポイントの評価尺度に基づいてグレード付けした。ここで、「0」とは存在しないことであり、「1」は最小であり（自覚はあるが、不快感はない）、「2」は軽度であり、「3」は中度であり、「4」は重度であった。

安全性の評価

【0115】

安全性は、AE、重篤AE（SAE）、または突発AE；バイタルサイン（血圧および心拍数）；ならびに臨床検査尺度（血液学、化学、および尿検査）によって評価した。臨床的に関連する検査所見は、AE（AE = 有害事象）として回収した。

有効性の評価

【0116】

ベースラインから15日目（療法の終了）までの、重量測定的に測定した汗の生成における変化、および多汗症疾患重症度評価尺度（HDS）における変化によって、有効性を評価した。

【0117】

重量測定評価の場合、対象が室温で半ば横になった姿勢でいる間に、（事前に秤量した）濾紙を5分間腋窩に当てることによって、汗の生成を測定した。濾紙は、腋窩への曝露の間、プラスチックで覆い、次いで5分間の曝露期間後に秤量して、生成された汗の量を計算した。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 8 】

H D S S の場合、対象は、彼らの日常の活動に対する妨害のレベルに基づいて、彼らの多汗症の重症度を 4 ポイントの評価尺度（ 1、 2、 3 または 4 ）で格付けした。スコア 1 は、「自分の発汗が目立ったことはなく、自分の日常の活動に対する妨げとなったことはない」ことを示し、スコア 4 は、「自分の発汗は耐えがたいものであり、常に自分の日常の活動に対する妨げとなる」ことを示した。

B B I - 4 0 0 0 - C L - 1 0 1 研究の重要な結果

【 0 1 1 9 】

すべての対象が、 1 6 日目の追跡調査来院を含めて本研究を完遂し、研究プロトコールに従って、 1 4 日間の研究処置を受けた。すべての対象が、研究評価の分析に含まれた（評価可能な集団）。コホート 1 の対象（スプリットボディー）では、A E は報告されず、5 % の B B I - 4 0 0 0 ゲルおよびビヒクルに対して良好な耐容性が示され、研究中、2 名の対象において最小から軽度の乾燥および紅斑が報告されたのみであった。

10

【 0 1 2 0 】

並行デザインで両方の腋窩領域に研究薬物を受容したコホート 2 の対象からの結果が、この研究からの最も情報価値のあるデータであると考えられ、以下のセクションの中心である。

【 0 1 2 1 】

これは、測定した有効性のパラメーターにおいて統計学的に有意な差異を達成することをではなく、局所的に適用された B B I - 4 0 0 0 の安全性、耐容性、および潜在的な処置効果の早期指標を提供することを可能にするような探索的研究であった。

20

ベースラインデモグラフィックスおよび疾患の特徴

【 0 1 2 2 】

コホート 2 の対象の年齢は、 1 8 . 6 歳から 4 3 . 7 歳の範囲であり、各処置群における年齢の中央値は 3 1 歳以下であった。すべての対象が、ヒスパニック / ラテンアメリカ系であった。性別、人種、または民族性に関して、処置群の間での不均衡は認められなかった。

【 0 1 2 3 】

ベースラインでの汗の生成の測定値は、処置群の間で概ね同様であり、腋窩多汗症と一貫していた。ベースラインでの重量測定評価に基づく、すべての処置群に関して、5 分間の汗の生成の中央値は、 2 0 0 m g 超であった（両方の腋窩）。すべての対象が、ベースラインで、3 または 4 の H D S S スコアを有した。

30

局部耐容性

【 0 1 2 4 】

治験責任医師および対象に基づく局部耐容性の評価は、腋窩領域に対して局所的に適用された 5 % および 1 0 % の B B I - 4 0 0 0 ゲルが、 1 4 日間の処置期間にわたって、良好に耐容されたことを示した。乾燥、紅斑、掻痒感、および灼熱感は、 1 名または 2 名の対象から時折報告されたが、それらは最小であり、どの個体においても療法の中断には至らなかった。

安全性

40

【 0 1 2 5 】

研究の実行中、どの対象からも A E は報告されず、死亡または重篤 A E は報告されなかった。

【 0 1 2 6 】

追跡調査期間（ 1 6 日目）を通じて、治験責任医師から検査関連 A E が報告されなかったことから示されるように、臨床的に関連すると考えられる検査パラメーターにおける変化はなかった。

【 0 1 2 7 】

研究中、どちらのコホートの任意の処置群においても、バイタルサイン（血圧および心拍数）における臨床的に関連するベースラインからの変化はなかった。

50

有効性

【0128】

BBI-4000 製剤は、ビヒクルと比較した場合、重量測定的に測定した汗の生成におけるより大きな低減およびHDS S評価におけるより大きな改善の達成を示した。汗の生成における全体的低減およびHDS S改善のエンドポイントは、BBI-4000の10%ゲルが、BBI-4000の5%ゲルよりも良好に機能したことを示唆しているが、このサンプルサイズが小さい2つの活性アームの効果の規模における差異に関して、決定的結論を下すことは困難である。ここで、臨床的に意義のある改善と一般的に関連付けられている、重要なエンドポイントに関する結果（すなわち、少なくとも50%の汗の生成物における低減、およびHDS Sにおける2ポイント以上の改善）が、ビヒクルと比較して、BBI-4000に曝露された対象の総数で提供されている。

10

【0129】

15日目に汗の生成において少なくとも50%の低減を有した、BBI-4000で処置された対象の割合は、ビヒクルを受容した対象の33%（6名中2名）と比較して、75%（12名中9名）であった。加えて、BBI-4000を受容した12名の対象のうち8名（67%）が、ビヒクル群の6名中2名（33%）と比較して、15日目にHDS Sにおいて2ポイント以上の改善を報告した。このHDS Sスコアにおける低減は、これらの対象に関して、耐えがたい、またはかろうじて耐えられる多汗症から、耐えられる、またはまったく気づかない多汗症へと有意義に変化したことを表す。

（実施例5）

20

さらなる無水製剤

【0130】

以下の表に示されるように、他の製剤を開発した。

【表 8】

表 VIII

構成成分	組成(% w/w)				
	ゲル 2	ゲル 3	ゲル 4	ゲル 5	ゲル 6
ヒドロプロピル セルロース	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
BBI-4000	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000
ヘキシレン グリコール	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
クエン酸、 無水物	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
タルク	0.500	-	-	-	-
乳酸 C12~15 アルキル	-	2.500	-	-	-
ジメチコン コポリオール	-	-	1.000	-	-
ステアリン酸 マグネシウム	-	-	-	0.001	-
ミリスチン酸 イソプロピル (IPM)	-	-	-	-	2.500
エタノール、 無水物	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量
t=0 での外観	半透明、 中～高粘 度、滑らか	無色透明、 低粘度、滑 らか	無色透明、 低粘度、滑 らか	無色透明、 低粘度、滑 らか	無色透明、 低粘度、滑 らか
短期安定性に 関する評価	√	√	√	√	√

例として、BBI-4000の量は、他の選択肢として、無水エタノールの量を適宜調整しながら、10.000、15.000、または20.000(%w/w)であってもよい。

これに従う他の製剤を、下の表Ⅸに列挙する。

【表 9】

表Ⅸ

構成成分	組成(% w/w)				
	ゲル AA	ゲル BB	ゲル CC	ゲル DD	ゲル EE
ヒドロプロピルセルロース	1.250	1.250	1.250	1.250	1.250
BBI-4000	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
ヘキシレングリコール	10.000	10.000	10.000	10.000	10.000
クエン酸、無水物	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
ジメチコン、 例えば 350 cSt	1.000	0.500	-	1.000	1.000
シクロメチコン、 例えば 5-NF	1.000	1.000	1.000	-	-
ミリスチン酸イソプロピル	-	-	2.500	-	2.500
プロピオン酸ミリスチル	-	-	-	2.500	-
エタノール、無水物	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量

例として、BBI-4000の量は、他の選択肢として、無水エタノールの量を適宜調整しながら、5.000% w/w、15.000% w/w、または20.000% w/wであってもよい。

【0132】

以下は、本組成物の特に好ましい実施形態のための一般的処方である。

処方

【表 10】

構成成分	量
BBI-4000	1%～20% w/w
ヘキシレングリコール	10% w/w
ヒドロキシプロピルセルロース	1.25% w/w
クエン酸、無水物	0.001 % w/w
Dimethiconol Blend 20 または ミリスチン酸イソプロピル	2.5% w/w
無水エタノール	100 %w/w まで適量

10

さらに好ましい実施形態では、上の処方において、Dimethiconol Blend 20 の代わりに、ジメチコンもしくはシクロメチコンが別個に、または組み合わせて、任意選択でミリスチン酸イソプロピルとともに含まれる。

20

【0133】

これらの組成では、2つの理由により、Dimethiconol Blend 20 よりもミリスチン酸イソプロピルの方が好ましい。第1の理由は、製造プロセスの移送およびスケールアップに関する。バッチサイズの増加および製造プロセスの移送を試みた場合、製剤中でDimethiconol Blend 20 の液滴を安定化させるのは困難であることが見出されている。経時的に、少量のDimethiconol Blend 20 が、容器の底部で小さい液滴として癒合する。ミリスチン酸イソプロピル (IPM) への変更により、これは排除される。第2の理由は、Dimethiconol Blend 20 のFDAによる承認に関する。Dimethiconol Blend 20 は、化粧品の成分としては承認されているが、医薬製剤においてはこれまで承認されていない。これを臨床研究において使用することは、FDAも承認しているが、最終製剤において適格とするには、さらなる研究が必要とされ得る。IPMは、他の医薬調製物において承認されているため、ミリスチン酸イソプロピルへの変更は、この追加的な試験を実行する必要性を排除する。Dimethiconol Blend 20 は、製剤の機能に対して有害ではなかったものの、ミリスチン酸イソプロピルは、スケールアップおよび商業化に対して利益をもたらす。いくつかの選択肢について評価した後、ミリスチン酸イソプロピルが、乾燥中に粘着性を低減し、かつ同様のin vitro浸透性をもたらすというその能力に基づいて選択された。ミリスチン酸イソプロピルはまた、Dimethiconol Blend 20 と同様に、化学的安定性プロファイルを製剤に提供した。ミリスチン酸イソプロピル製剤を、前臨床動物試験において、Dimethiconol Blend 20 製剤と比較した。ミリスチン酸イソプロピル製剤は、Dimethiconol Blend 20 製剤に対して、ミニブタでの浸透における増加を実証した。ヒトにおける2つの研究が、近く計画されている。第1の研究では、ミリスチン酸イソプロピルを含有する5%および15%のBBI-4000ゲルの薬物動態を、Dimethiconol Blend 20 を含有する15%のBBI-4000ゲルと比較する。第2の研究では、ミリスチン酸イソプロピルを含有するBBI-4000ゲルの有効性を評価/確認する。

30

40

【0134】

50

ある特定の好ましい実施形態および代替的な実施形態が、開示を目的として示されているが、開示された実施形態に対する修正形態が、当業者には想到され得る。したがって、本明細書では、以下の特許請求の範囲の趣旨および範囲から逸脱しないすべての実施形態、ならびにその組合せおよび修正形態を網羅することが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
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 K 8/34	(2006.01)	A 6 1 K 8/34
A 6 1 K 8/37	(2006.01)	A 6 1 K 8/37
A 6 1 K 8/365	(2006.01)	A 6 1 K 8/365
A 6 1 K 8/891	(2006.01)	A 6 1 K 8/891
A 6 1 K 8/73	(2006.01)	A 6 1 K 8/73
A 6 1 Q 15/00	(2006.01)	A 6 1 Q 15/00

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ボドール, ニコラス エス.

アメリカ合衆国 フロリダ 33154, バル ハーバー, コリンズ アベニュー 10225, ユニッツ 1002-1004

(72)発明者 コレン, ジョン ジェイ.

アメリカ合衆国 テキサス 78750, オースティン, アリソン パーク トレイル 11113

(72)発明者 アングロ, デイビッド

アメリカ合衆国 フロリダ 33647, タンパ, ソラーノ ヴィラ ドライブ 8706

審査官 今村 明子

(56)参考文献 国際公開第2014/144075(WO, A1)

国際公開第2015/015446(WO, A1)

特開平04-266813(JP, A)

米国特許出願公開第2014/0151255(US, A1)

米国特許第06433003(US, B1)

米国特許出願公開第2003/0064040(US, A1)

特表2008-517882(JP, A)

特表2017-507970(JP, A)

ESTER, ORGANIC, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2013年12月19日, Vol.10, pp.497-526, DOI:10.1002/0471238961.05192005200121.a01.pub2

改訂 医薬品添加物ハンドブック, 2007年 2月28日, pp.953-955

フレグランスジャーナル, 1996年 4月15日, Vol.24, No.4, pp.34-41

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9/00 - 9/72

A 6 1 K 31/00 - 31/80

A 6 1 K 33/00 - 33/44

A 6 1 K 47/00 - 47/69

A 6 1 P 1/00 - 43/00

A 6 1 K 8/00 - 8/99

A 6 1 Q 1/00 - 90/00

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