

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6535735号
(P6535735)

(45) 発行日 令和1年6月26日 (2019.6.26)

(24) 登録日 令和1年6月7日 (2019.6.7)

(51) Int. Cl. F I

A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 K 9/12	(2006.01)	A 6 1 K 9/12

請求項の数 18 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-516360 (P2017-516360)	(73) 特許権者	516273305
(86) (22) 出願日	平成27年9月9日 (2015.9.9)		プロミウス ファーマ, エルエルシー
(65) 公表番号	特表2017-530974 (P2017-530974A)		PROMIUS PHARMA, LLC
(43) 公表日	平成29年10月19日 (2017.10.19)		アメリカ合衆国、ニュージャージー 08
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/049244		540、プリンストン、カレッジ ロード
(87) 国際公開番号	W02016/144381		イースト 107
(87) 国際公開日	平成28年9月15日 (2016.9.15)		107 College Road Ea
審査請求日	平成29年4月14日 (2017.4.14)		st, Princeton, NJ 0
(31) 優先権主張番号	14/645,338		8540, U. S. A.
(32) 優先日	平成27年3月11日 (2015.3.11)	(74) 代理人	100065248
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 野河 信太郎
(31) 優先権主張番号	PCT/US2015/020031	(74) 代理人	100159385
(32) 優先日	平成27年3月11日 (2015.3.11)		弁理士 甲斐 伸二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100163407
			弁理士 金子 裕輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所用コルチコステロイド組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) ベタメタゾン ベンゾエート、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン バレレートおよびそれらの組み合わせを含む群から選択される 1 つのベタメタゾン化合物；

b) i) オレイルアルコールを含む皮膚浸透エンハンサー；および

i i) 1 つの乳化剤

を含む油相；ならびに

c) 水を含む水相；

を含む水性局所用組成物であって、ここで、前記組成物が、患者の皮膚の患部に 1 日 1 回または 2 回、少なくとも 15 日に至る迄投与され、ジプロレン（登録商標）ローションのものより低いか、または同等の HPA 軸抑制を提供する水性局所用スプレー組成物。

【請求項 2】

前記組成物が、少なくとも 29 日に至る迄投与され、ジプロレン（登録商標）ローションのものより低いか、または同等の HPA 軸抑制を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物が、実質的に HPA 軸抑制を伴わずに 29 日に至る迄投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、乾癬、中程度～重篤な尋常性乾癬、中程度の尋常性乾癬、ステロイド反

応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応からなる群から任意に選択される、皮膚疾患または障害を治療するために投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記組成物が、患者に 1 日に 2 回 15 日間投与される場合に約 400 pg/ml より低い ベタメタゾン化合物 の平均 Cmax を提供するか、前記組成物が、患者に 1 日に 2 回 15 日間投与される場合に約 10 pg/ml ～約 275 pg/ml の範囲で ベタメタゾン化合物 の平均 Cmax を提供するか、または前記組成物が、1 日に 2 回 29 日間患者に投与される場合には、約 400 pg/ml より低い ベタメタゾン化合物 の平均 Cmax を提供する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

a) ベタメタゾン ベンゾエート、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン バレレートおよびそれらの組み合わせを含む群から選択される 1 つのベタメタゾン化合物；

b) i) オレイルアルコールを含む皮膚浸透エンハンサー；および

i i) 1 つの乳化剤

を含む油相；ならびに

c) 水を含む水相；

を含む水性局所用組成物であって、ここで、油相と水相との間の重量比が、約 1 : 1.5 ～約 1 : 4 であり、ここで前記水相が前記 ベタメタゾン化合物 を含まない、水性局所用スプレー組成物。

【請求項 7】

前記皮膚浸透エンハンサーが、エライジルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアシルアルコールおよびベヘニルアルコールから選択される脂肪族アルコールをさらに含む、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記皮膚浸透エンハンサーがオレイルアルコールからなり、かつ前記組成物が、40℃で少なくとも約 6 ヶ月の期間または 25℃で少なくとも約 24 ヶ月の期間安定である、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記組成物が、約 1 μm ～約 10 μm の範囲にある D90 を有する分散層液滴を形成するか、または前記組成物が、2 ～8℃で貯蔵した場合に少なくとも約 12 ヶ月の期間エノールアルデヒド不純物を含まない、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物が、皮膚デポーである請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 11】

a) ベタメタゾン ベンゾエート、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン バレレートおよびそれらの組み合わせを含む群から選択される 1 つのベタメタゾン化合物；

b) オレイルアルコールを含む皮膚浸透エンハンサー；

c) 少なくとも 1 つの乳化剤；および

d) 水

を含む水性局所用組成物であって、ここで、前記組成物が、プロピレングリコールを含まず、ここで前記水が前記 ベタメタゾン化合物 を含まない、水性局所用スプレー組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、塗布部位においてどんなフィルム層も形成しない、請求項 6 または 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記皮膚浸透エンハンサーが、エライジルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアシルアルコールおよびベヘニルアルコールから選択される脂肪族アルコールをさらに含む、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記組成物が、エライジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、セトステアリルアルコール、2-ヘプチル-1-ウンデカノール、1,17-ヘプタデカンジオールおよびそれらの組み合わせからなる群から任意に選択される1以上の他の脂肪族アルコールをさらに含む、請求項13に記載の組成物

【請求項 1 5】

前記皮膚浸透エンハンサーがオレイルアルコールからなり、全組成物の約0.001重量%～約15重量%の量で存在する、請求項11に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記組成物が、セトステアリルアルコールをさらに含む、請求項14に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記組成物が、患者の皮膚に対して実質的に非刺激性であり；前記組成物が、実質的に非発泡性で、かつ高压ガスを含まないか；または前記組成物が、2～8℃で貯蔵した場合に少なくとも約12ヶ月の期間エノールアルデヒド不純物を含まない、請求項11に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物が、患者に1日に2回15日間投与される場合に約400 pg/mlより低いベタメタゾン化合物の平均Cmaxを提供する；

前記組成物が、患者に1日に2回15日間投与される場合に約10 pg/ml～約275 pg/mlの範囲でベタメタゾン化合物の平均Cmaxを提供する；または

前記組成物が、1日に2回29日間患者に投与される場合には、約400 pg/mlより低いベタメタゾン化合物の平均Cmaxを提供する、請求項11に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明の分野

本願は、水性局所用コルチコステロイド組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

背景

局所薬物送達システムは、様々な皮膚障害の局所的な治療のためには、理想的な選択である。軟膏、クリーム、ゲル、スプレー等のような局所投与形態は、皮膚の罹患部へ活性薬剤を送達することが可能である。

【0003】

炎症性皮膚疾患は、全年齢層、人種および性別の人たちでよく見られ、これらの疾患は、皮膚の炎症、刺激により特徴付けられる。皮膚科の診療において、炎症性皮膚疾患の診断および治療は難しいままである。乾癬は炎症性皮膚疾患の1つである。それは、皮膚に鱗状の紅斑の出現を通して現れる慢性の丘疹鱗屑性皮膚疾患である。それは一般に、肘、膝および頭皮を侵す。多くの治療法選択、例えば局所療法、光線療法および全身療法等が乾癬の治療に対して可能であるが、局所用コルチコステロイド類は、乾癬を治療するための第1の選択である。光線治療および全身治療は、第2であり、それらは一般に、局所用コルチコステロイド類が、乾癬の治療において失敗したときに選ばれる。

【0004】

コルチコステロイド類は、臨床診療において広く使用されている。特に、局所用コルチコステロイド類は、乾癬、皮膚炎などの様々な皮膚状態を治療するために使用されている。コルチコステロイド類は、ヒドロコルチゾン型、アセトニド型、ベタメタゾン型などに化学的に分類される。これらはまた、他に皮膚白化検定と呼ばれる血管収縮検定（VCA）におけるそれらの効力に基づいても分類される。

【0005】

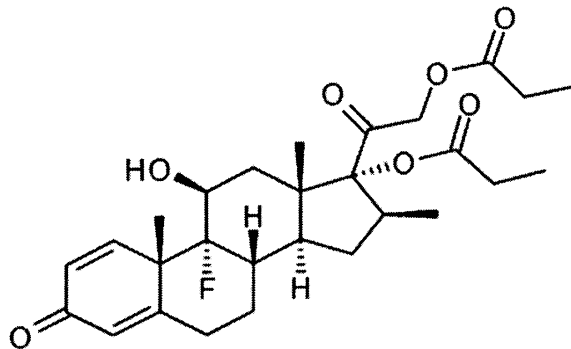
VCAは、局所的に投与されたコルチコステロイドの効力にアクセスし、産業のための米国食品医薬品局（FDA）ガイダンスとしての局所的に投与されたコルチコステロイド類の生物学的同等性を決定するために、しばしば使用される。したがって、コルチコステロイド類は、超高効力（クラス1）、高効力（クラス2）、中高効力（クラス3）、中効力（クラス4）、中低効力（クラス5）、低効力（クラス6）、最低効力（クラス7）としてVCAにより分類され得る。

【0006】

採用されている名称「ベタメタゾン ジプロピオネート」を有する薬剤化合物は、超高効力（クラス1）および/または高効力（クラス2）に属し、化学名9-フルオロ-11- β ,17,21-トリヒドロキシ-16 β -メチルプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン 17,21-ジプロピオネートを有し、構造式（I）：

10

【化1】



20

式（I）

で表される。

【0007】

ベタメタゾン ジプロピオネートは、白色～クリーム白色粉末である。それは水にほとんど溶けなくて、エタノールにやや溶け難く、アセトンとクロロホルムに自由に溶ける。

【0008】

エアゾール泡沫、クリーム、軟膏、ゲルおよびローション製剤のような、局所用ベタメタゾン投与形態は市販されている。ベタメタゾン ジプロピオネートとカルシポトリエン水和物との組合せ製剤およびクロトリマゾールとの組合せ製剤もまた存在する。ベタメタゾン ジプロピオネートは、ベタメタゾン化合物0.05%を含み、日に1または2回罹患皮膚部位への塗布が意図される、ジプロレンAF（登録商標）およびジプロレン（登録商標）として市販されている製品の有効成分である。

30

【0009】

いくつかの局所用コルチコステロイド類は、密封投与形態として投与され、それは角質層にみずみずしさを与え、その結果、皮膚層内へのコルチコステロイド薬物の浸透を改善する。軟膏基剤の密封性特性の理由で軟膏投与形態は、より大きな吸収を有するが、しかしながら、患者に対して脂を塗ったような感じを与える。さらに、表皮内への活性剤の浸透を改善するために、標的部位内へのそのような製剤を擦り込むことが必要であり、1つの行為それ自身が、刺激を生じる。その上、アルコールの存在は、患者の皮膚に対して刺激／刺痛を生じ、溶液を基剤とする局所組成物は、活性剤が表皮へ浸透する前に、蒸発する傾向を有する。高圧ガス含有局所用エアゾール組成物は、市場において、それらの対照物よりも相対的に高い価格がつけられている。

40

【0010】

角質層（SC）は、死滅細胞を含む皮膚の第一層であり、皮膚層を通過する薬物の経皮吸収における律速段階を提供する。角質層に浸透するために必要な生理化学的性質を有するごく僅かな薬物がある。経皮吸収は、濃度勾配の影響を受けて皮膚表面から角質層内への薬物分子の移動、および角質層および表皮の下層を通し、続いて真皮を通しての薬物分子の拡散を含む。

50

【0011】

局所用組成物中の賦形剤の特質は、角質層を通過する皮膚層通過において化学物質の放出速度および送達速度に対して計り知れない影響を有する。薬物を送達するために用いられる賦形剤は、製品の効力および安定性に役立ち得る。一般に、水性賦形剤は、それらの非刺激性、優れた忍容性および非毒性特性により、局所投与形態において好ましい。ここでの重要な様相は、コルチコステロイド薬物の殆どは、水性賦形剤に極めて難溶であり、不安定な性質を生じさせることである。

【0012】

局所用組成物の別の重要な様相は、活性薬剤が、皮膚層を通して浸透または拡散することを促進する物質、すなわち「皮膚浸透エンハンサー類」の含有物であることである。皮膚浸透エンハンサー類は、活性薬剤が皮膚層内へ浸透するために必要である。脂肪酸およびそのエステル類、ピロリドン類、スルフォキシド類、グリコール類、グリセライド類などの、皮膚浸透エンハンサー類の様々なクラスが利用可能である。しかしながら、皮膚浸透エンハンサー類は、異なる活性薬剤によって異なって作用することが知られている。

10

【0013】

従来、局所用コルチコステロイド製品は、クリーム、ローションおよび軟膏として入手できる。米国特許第3,892,856号は、ポリエチレングリコールに溶解したコルチコステロイド類および脂肪性基剤に乳化したコルチコステロイド類の使用を開示している。

【0014】

米国特許第3,934,013号は、少なくとも2つのコルチコステロイド類、プロピレングリコール、1つの脂肪族アルコールおよび水を含む局所用医薬組成物を記載している。特許権所有者は、「脂肪族アルコール成分」を、炭素原子16~24を有するいずれかの脂肪族アルコールで、好ましくは、セチルアルコール、ステアシルアルコールまたはベヘニルアルコールのような飽和で、一価水酸基を有する第1級アルコールとして記載している。

20

【0015】

米国特許第4,343,798号は、コルチコステロイド類との組み合わせでC₅~C₁₂脂肪酸を含む局所用抗菌剤および抗炎症剤組成物を開示している。

【0016】

PCT出願国際公開第WO 2011/026076号は、活性薬剤としてステロイドを含むスプレー可能な局所用医薬組成物を開示している。

30

【0017】

米国特許第6,126,920号および7,078,058号は、即座に壊れる発泡剤、高圧ガスおよび緩衝剤を有し、そこにはエタノールが存在するベタメタゾン バレレート エアロゾルを開示している。

【0018】

米国特許第5,369,131号は、高圧ガスを含まない、局所塗布用である液状の機械的に発泡可能な医薬組成物を開示している。

【0019】

米国特許出願公開第2008/0102039号は、プロピレングリコールを含有するスプレー発泡性投薬組成物を開示している。

40

【0020】

米国特許第5,958,379号は、液滴としてスプレー可能で、4秒未満の時間内に製剤を形成できる医薬組成物を開示している。

【0021】

米国特許出願公開第2006/0239929号は、エチルアルコールとともに活性薬剤としてクロベタゾールを含む、乾癬の治療用スプレー可能な組成物を開示している。

【0022】

乾癬のような皮膚障害の治療において効果があり、所望の作用部位において改善された活性薬剤の送達を提供し、減少された不都合および刺激を有し、患者に対する増大された

50

使用の容易さを有し、そして作用のより長い持続時間を有する局所用製剤に適応した主題に対して満たされていない要求がある。局所用スプレー組成物は、患者の需要および皮膚領域での適用の利便性により、あらゆる他の局所用投与形態よりも常に好まれる。

【0023】

局所用コルチコステロイド類は、様々な皮膚障害において使用が広く承認されており、そして局所用コルチコステロイド類は、コルチコステロイド類が水にまたは水性溶媒に不溶であるような溶解性の問題を有することで知られている。プロピレングリコールは、コルチコステロイド類を含む局所用組成物において必須の溶媒および／または共溶媒である。コルチコステロイド類の可溶化および局所用組成物におけるコルチコステロイド類の溶解性の促進のための共溶媒としての作用については広く知られている。さらに、プロピレングリコールは、コルチコステロイド類に対するより良い皮膚浸透エンハンサーとして知られている。プロピレングリコールは、コルチコステロイド類を含む100以上の承認された局所用組成物で用いられている。一方、プロピレングリコールは、患者の皮膚に著しいアレルギーおよび皮膚刺激を生じる。

10

【0024】

本願の水性局所用スプレー組成物は、市販されている製品に等しいか、またはより優れた効果を達成するためおよび局所投与形態の使用における患者の服薬順守の欠点を克服するために処方される。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

20

【0025】

本発明の要旨

本願の様相は、a) 1つのコルチコステロイド；b) 少なくとも1つの脂肪族アルコール；c) 少なくとも1つの医薬および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；およびd) 水を含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0026】

本願の他の様相は、乾癬、コルチコステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害の予防、改善または治療のための活性薬剤として1つのコルチコステロイド類を含む水性局所用スプレー組成物の使用に関する。

【0027】

30

本願の他の様相は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28日、または29日に至る迄投与され、実質的に0.05%ジプロレンローションのものより低いか、または同等の視床下部-下垂体-副腎系（HPA）軸抑制を提供する皮膚疾患の治療方法に関する。

【0028】

本願の他の様相は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28日、または29日に至る迄投与される、皮膚疾患の治療方法に関している。

40

【0029】

他の様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は、実質的に視床下部-下垂体-副腎系（HPA）軸抑制なしに病状の重症度に基づいて1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28日を超えるか、または29日に至る迄投与され得る。

【0030】

50

本願の1つの実施態様は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、少なくとも1日、15日に至る迄、または29日に至る迄投与され、0.05%ジプロレンローションのものより低いか、または同等のHPA軸抑制を提供する乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関する。

【0031】

本願の他の実施態様は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、実質的にHPA軸抑制なしに病状の重症度に基づいて29日に至る迄投与される、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関する。

10

【0032】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間または29日間投与される場合には、約400 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネート、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分（個々の製品の「平均Cmax（最高血中濃度）」値の和）の「平均Cmax」を提供する。

【0033】

他の様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約30 pg/ml、約5 pg/ml～約50 pg/ml、約5 pg/ml～約75 pg/ml、約5 pg/ml～約100 pg/ml、約10 pg/ml～約300 pg/ml、約10 pg/ml～約150 pg/ml、約10 pg/ml～約275 pg/ml、約20 pg/ml～約90 pg/ml、約30 pg/ml～約125 pg/ml、約50 pg/ml～約290 pg/ml、約20 pg/ml～約250 pg/ml、約50 pg/ml～約200 pg/mlの範囲である。

20

【0034】

上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約100 pg/mlより低く、約150 pg/mlより低く、約250 pg/mlより低く、約300 pg/mlより低い。

30

【0035】

他の様相において、「平均Cmax」は測定できない（<5 pg/ml）。

【0036】

他の様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は：a) 1つのベタメタゾン化合物；b) オレイルアルコール；c) 少なくとも1つの医薬および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；およびd) 水を含む。

【0037】

本願の他の様相は：

- a) 油性相を得るために乳化剤および水非混和性物質を含む混合物を加熱し；
- b) 任意に、a)の油性相と抗酸化剤、防腐剤、または両方を混合し；
- c) 活性薬剤を浸透エンハンサーと混合し、
- d) c)の物質をa)またはb)の混合物と混合し；
- e) 水性相を形成するためにポリマーを水に溶解し；そして
- f) d)の油性相をe)の水性層と混合してエマルジョンを形成する

40

ことを含む、水性局所用スプレー組成物の製造方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0038】

【図1】特定のベタメタゾン プロピオネート不純物の構造を示す。

【図2】ベタメタゾン ジプロピオネートスプレーの刺激性パッチテスト研究における他の賦形剤との比較における例示組成物6の平均刺激性スコアを示す。

50

【図3】例示組成物1～6による個別の皮膚層に保持されたベタメタゾン類の量を示す。

【図4】例示組成物1～6によるレセプターレベルとの比較における皮膚層に保持されたベタメタゾン類の百分率を示す。

【図5】例示組成物1～6によるレセプターレベルを経て浸透したベタメタゾンの量を示す。

【発明を実施するための形態】

【0039】

本発明の詳細な説明

本明細書中で用いられている用語「安定した」とは、局所用組成物中の活性薬剤の物理的安定性および／または化学的安定性に言及し、薬品分析値および／または不純物含有量における変化は、25℃および相対湿度（RH）60%、または30℃およびRH65%、または40℃およびRH75%、3、6、12、18、または24ヶ月の継続時間における組成物の貯蔵安定性試験の間に、約10%よりも低い。

10

【0040】

本明細書中で用いられている用語「高圧ガスを含まない」「無高圧ガス」は、組成物が、フルオロクロロ炭化水素、炭化水素、圧縮ガス等のような、一般的に用いられているエアゾール噴射剤のいずれも用いて送達されていないことを示す。

【0041】

本明細書中で用いられているように、「Cmax」は個々の患者の最高血漿濃度に言及する。本明細書中で用いられているように、「平均Cmax」は平均最高血漿濃度に言及し、そして「中央値Cmax」は最高血漿濃度の中央値に言及する。

20

【0042】

本明細書中で用いられている用語「実質的に含まない」は、言及された特定の物質が、または全組成物の10重量%よりも多くない量、または全組成物の約9重量%よりも多くない量、または全組成物の約8重量%よりも多くない量、または全組成物の約7重量%よりも多くない量、または全組成物の約6重量%よりも多くない量、または全組成物の約5重量%よりも多くない量、または全組成物の約4重量%よりも多くない量、または全組成物の約3重量%よりも多くない量、または全組成物の約2重量%よりも多くない量、または全組成物の約1重量%よりも多くない量、または全組成物の約0重量%よりも多くない量で存在することを示すか、または特定の物質が完全に無い、（すなわち）0%であることを示す。

30

【0043】

本明細書中で用いられている用語「実質的に発泡性で無い」は、局所用スプレー組成物が、罹患皮膚部位にスプレーされた際に、90%の量を超えて霧または液滴を形成することを示す。好ましくは、局所用スプレー組成物は、罹患皮膚部位にスプレーされた際に、95%の量を超えて霧または液滴を形成する。

【0044】

本明細書中で用いられている用語「実質的に刺激性が無い」は、本願の水性局所用スプレー組成物が、試験部位において、紅斑、丘疹、限定的な浮腫、水泡疹を生じず、半密封状態でさえ試験部位を超えて広がる顕著な強い反応のいずれも生じないことを示す。

40

【0045】

用語「実質的に視床下部-下垂体-副腎系（HPA）軸抑制が無い」は、HPA軸活性の相対保持に言及するが、100%活性の絶対保持を必要とするものではない。いくつかの実施態様において、「実質的にHPA軸抑制が無い」は、約0.1、0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10%より低い活性の抑制に言及する。いくつかの実施態様において、上記の用語は、0%の抑制、すなわち、100%活性の保持に言及する。

【0046】

特定の値または量に言及するとき、本明細書中で用いられているように、用語「約」は、いくつかの実施態様においては特定の値または量から±10%、いくつかの実施態様においては±5%、いくつかの実施態様においては±1%、いくつかの実施態様においては

50

±0.5%、そしていくつかの実施態様においては±0.1%の変化を包含することを意味する。

【0047】

「皮膚透過エンハンサー」または「皮膚浸透エンハンサー」または「浸透エンハンサー」は、皮膚または粘膜の不浸透性を一時的に減少することによるような、皮膚または粘膜を通して薬剤の浸透率を高めるために使用される成分である。透過エンハンサーは、また「促進剤」および「吸収促進剤」とも呼ばれている。用いられ得る多数の浸透エンハンサーがある。脂肪族アルコール類が透過遅延時間を減少させるとき、それにより表皮および真皮内への送達を増強することが見出されている。本願の1つの様相において、皮膚浸透エンハンサーは、制限無く、 $C_5 \sim C_{44}$ 脂肪族アルコール類、好ましくは $C_5 \sim C_{20}$ 脂肪族アルコール類から選択される。これらの脂肪族アルコール類は、長鎖飽和脂肪族アルコール類、不飽和鎖脂肪族アルコール、分枝鎖アルコールのグループまたはそれらの組み合わせに属する。

10

【0048】

「皮膚軟化剤類」は、皮膚を軟化させ、鎮静する物質である。それらは、皮膚の乾燥および鱗片を治すために使用される。様々な皮膚軟化剤は、アーモンドオイル、ココナツオイル、オリーブオイル、ヤシ油、ピーナツオイル等のような天然起源のオイル類；ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸およびステアリン酸のような脂肪酸類；エチル ラウレート、イソプロピル ラウレート、エチル ミリステート、n-プロピル ミリステート、イソプロピル ミリステート、エチル パルミテート、イソプロピル パルミテート、メチル パルミテート、メチル ステアレート、エチル ステアレート、イソプロピル ステアレート、ブチル ステアレート、イソブチル ステアレート、アミル ステアレートおよびイソアミル ステアレートのような脂肪酸類の一価アルコールエステル類；鉱油およびそれらのいずれかの組み合わせを含むが、限定されることはない。

20

【0049】

本明細書中で用いられている用語「水性」は、局所用スプレー組成物の担体が組成物中に大部分の水を含むことを示す。1つの様相において、本明細書中で用いられている用語「水性」は、組成物の全重量に基づき、少なくとも約60重量%または少なくとも約70重量%または少なくとも約75重量%の水を含む前記の局所用スプレー組成物を意味する。

30

【0050】

他の様相において、前記の水性局所用スプレー組成物が、a) 1つのベタメタゾン化合物；b) i) オレイルアルコールを含む少なくとも脂肪族アルコールおよびii) 1つの乳化剤を含む油相；およびc) 水を含む水相；ここで、油相と水相との間の重量比が約1：1.5～約1：4である；を含み、ならびに前記組成物が「皮膚デポー剤 (depot)」である。

【0051】

他の様相において、油相と水相との間の重量比が約1：1.5～約1：4である。具体的な様相において、油相と水相との間の重量比は、約1：1.5または約1：1.6または約1：1.7または約1：1.8または約1：1.9または約1：2または約1：2.1または約1：2.2または約1：2.3または約1：2.4または約1：2.5または約1：2.6または約1：2.7または約1：2.8または約1：2.9または約1：3または約1：3.1または約1：3.2または約1：3.3または約1：3.4または約1：3.5または約1：3.6または約1：3.7または約1：3.8または約1：3.9または約1：4から選択される。

40

【0052】

用語「担体」は、天然または合成の有機または無機成分を意味し、それとともに活性成分は組み合わせられ、組成物の適用を促進する。本文脈において、用語「担体」および「賦形剤」は、区別なく用いられる。用語「担体」は、水、アセトンを単独で、またはシリコン溶液のような材料との組合せにおいて含むが、限定されることはない。担体の量は、

50

組成物の全重量の約5%～約99%である。1つの様相において、本願による担体は水を含む。1つの様相において、担体は、水に加え、医薬的におよび／または皮膚科学的に許容な天然脂肪酸類の脂肪エステル類、動物または植物のトリグリセライド類、中鎖トリグリセライド類、モノ-、ジ-および／またはトリグリセライド類の混合物、ワックス類、硬化植物油およびそれらの混合物のような水非混和性物質を含み得る。

【0053】

用語「防腐剤」は、微生物増殖によるか、または好ましくない化学変化による分解を防ぐために製品に添加される天然または合成の化学物質に言及する。防腐剤は、潜在的に有害な微生物の増殖を防ぐために組成物中に混合される得ることが好ましい。一方、微生物は、水相において増殖する傾向がある一方、微生物はまた、疎水性または油性相にも住み得る。本願の組成物に適切な防腐剤は、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロクレゾール、ベンザルコニウムクロリド、セトリモニウムクロリド、ナトリウムエデレート、ホウ酸およびそれらの混合物のいずれをも含むが、これらに限定されるものではない。防腐剤の量は、組成物の全重量の約0.25%～25%である。

【0054】

用語「ベタメタゾン化合物」は、ベタメタゾン主成分(base)、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン バレレート、ベタメタゾン アセテート、ベタメタゾン ベンゾエート、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン バレレート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン-17-プロピオネート、ベタメタゾン-21-プロピオネートおよびベタメタゾン-17-プロピオネート 21-アセテートならびに／またはそれらの混合物を表すが、これらに限定されるものではない。他に特に規定がない限り、ベタメタゾン化合物は、その異性体、その代謝物、その塩、そのエステル、その誘導体またはそれらのプロドラッグを含むことを意図する。

【0055】

用語「ベタメタゾン」は、ベタメタゾン ジプロピオネート（ベタメタゾン-17, 21-ジプロピオネート）、ベタメタゾン-17-プロピオネート、ベタメタゾン-21-プロピオネート、ベタメタゾン主成分および／またはそれらの混合物を表す。

【0056】

用語「コルチコステロイド」は：アルクロメタゾン ジプロピオネート、アムシノニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン、ベタメタゾン ベンゾエート、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン バレレート、ベタメタゾン-17-モノプロピオネート、ベタメタゾン-21-モノプロピオネート、ブデソニド、クロベタゾール プロピオネート、クロベタゾン ブチレート、クロコルトロン ピバレート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、デキサメタゾン アセテート、デキサメタゾン ニコチネート、デキサメタゾン プロピオネート、デキサメタゾン ナトリウムホスフェート、デキサメタゾン バレレート、ジフロラゾン ジアセテート、ジフルコルトロン バレレート、フルアンドレノリド、フルメタゾン ピバレート、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチン ブチルエステル、フルチカゾン プロピオネート、ハルシノニド、ハロベタゾール プロピオネート、ハロメタゾン-水合物、ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン ナトリウムホスフェート、ヒドロコルチゾン ナトリウムスクシネート、ヒドロコルチゾン-17-ブチレート-21-プロピオネート、ヒドロコルチゾン アセポネート、ヒドロコルチゾン アセテート、ヒドロコルチゾン バレレート、ヒドロコルチゾン ブチレート、ヒドロコルチゾン プロブテート、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン アセテート、メチルプレドニゾロン アセポネート、モメタゾン フロエート、プレドニゾロン、プレドニゾロン ナトリウムホスフェート、プレドニゾロン アセテート、プレドニゾロン-17-バレレート-21-アセテート、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロン アセテート、トリアムシノロン ジアセテートおよびプレドニカルベートからなる群から選択される化合物を表す。特に規定がない限り、コルチコステロイドまたは特定の化合物の列挙は、特定の化合

10

20

30

40

50

物またはそれらの任意の塩、エステル、異性体代謝物、複合体、誘導体またはプロドラッグを含むことが意図される。ベタメタゾン-17-プロピオネート、ベタメタゾン-21-プロピオネートおよびベタメタゾン は、親薬物ベタメタゾン ジプロピオネートの代謝物である。

【0057】

「溶媒」は、組成物中の薬物の溶解に役立つ構成要素を指す。溶媒は、組成物中の薬物の溶液を維持するのに役立つ。いくつかの溶媒は、また薬物の経皮浸透を高め、および／または湿潤剤として作用することもできる。コルチコステロイド薬物にとって、溶媒は、天然脂肪酸の脂肪エステル類、動物または植物のトリグリセリド類、中鎖トリグリセリド類、モノ-、ジ-および／またはトリグリセリド類の混合物、ワックス類、硬化植物油類、およびそれらの混合物などのような水非混和性物質を含むことができる。いくつかの具体例は、ヒマシ油、ラノリン油、炭素原子10～18を有するクエン酸トリイソセチルトリグリセリド類、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド類、ココナッツ油、コーン油、綿実油、アマニ油、ミンク油、オリーブ油、パーム油、ヒマワリ油、ナッツ油、飽和パラフィン油類、軽または重鉱油類、植物油類、グリセリド類など、および／またはそれらの混合物を含む。

10

【0058】

本明細書中で使用される用語「投与量」は、局所用スプレー装置の一回の作動で、患者の皮膚に投薬される局所用スプレー組成物の量を意味する。たとえば、もし投与量が約170mgであり、それがベタメタゾン ジプロピオネート約0.064重量%（約0.108mg）含めば、皮膚層におけるベタメタゾンの滞留百分率は、ベタメタゾン ジプロピオネート0.108mgの約0.1%～約10%である。

20

【0059】

本明細書中で使用される用語「皮膚デポー剤」は、同一薬物の全身暴露に比べ、投与薬物のより高い皮膚保持を提供する局所用組成物を指す。

【0060】

本明細書中で使用される用語「皮膚層」は、哺乳類の皮膚の角質層、表皮および真皮を含む。

【0061】

本明細書中で用いられる用語「全身暴露」は、哺乳類の体循環に入るいずれかの局所用投与薬物の傾向を含み、その結果、全身性副作用、例えば当業者により認識されるような、コルチコステロイド類が、視床下部-下垂体-副腎系（HPA）軸抑制の全身性副作用を引き起こす。

30

【0062】

用語「乳化剤（emulsifying agent）」、「界面活性剤」および「乳化剤（emulsifier）」は、置き換えて用いられる。

【0063】

本願の様々な様相は、1つのコルチコステロイドを含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0064】

本願の更なる様相は、1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物に関する。

40

【0065】

本願のなお更なる様相は、ベタメタゾン ジプロピオネートを含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0066】

本発明の様相は：a) 1つのコルチコステロイド；b) 少なくとも1つの脂肪族アルコール；c) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤（類）；およびd) 水；を含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0067】

50

本願の1つの様相は、a) 1つのベタメタゾン化合物；b) 少なくとも1つの脂肪族アルコール；c) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤（類）；およびd) 水；を含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0068】

1つの様相において、上記の組成物における脂肪族アルコールが、皮膚浸透エンハンサーまたは皮膚透過エンハンサーとして作用している。

【0069】

他の様相において、前記脂肪族アルコールはC₅～C₂₀脂肪族アルコール類である。

【0070】

他の様相において、これらの脂肪族アルコール類は、飽和脂肪族アルコール類、不飽和脂肪族アルコール類、分枝鎖脂肪族アルコール類およびこれらの混合物から選択される。

10

【0071】

他の様相において、前記脂肪族アルコールは、エライジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール、2-ヘプチル-1-ウンデカノール、1,17-ヘプタデカンジオールおよびそれらの組み合わせからなる群から選択されるが、これらに限定されるものではない。

【0072】

他の様相において、前記組成物は、水中油型エマルジョンである。

【0073】

20

他の様相において、前記組成物は、(C₁～C₄)アルコールを実質的に含まない。

【0074】

他の様相において、前記組成物は、高圧ガスを含まない。

【0075】

他の様相において、本願の組成物は、皮膚に対して非刺激性で、非毒性および良好な忍容性を示す。

【0076】

他の様相において、コルチコステロイドは、ベタメタゾン、クロベタゾール、ハロベタゾール、クロコルトロン、デソニド、トリウムシノロン、モメタゾン、アルクロメタゾン、およびヒドロコルチゾンを含む群から選択される。前記コルチコステロイドは、その酸又は塩基の形態、その塩の形態、そのエステル形態、その異性体の形態またはそのプロドラッグの形態として存在し得る。

30

【0077】

他の様相において、本願の組成物中に存在するコルチコステロイドは、ベタメタゾン化合物またはその塩、エステル、異性体、誘導体もしくはプロドラッグである。

【0078】

他の様相において、ベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ベンゾエート、ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン ナトリウムホスフェート、ベタメタゾン バレレート、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0079】

40

他の様相において、ベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ジプロピオネートの形態である。

【0080】

他の様相において、本願の組成物中に存在するコルチコステロイドは、モメタゾン フロエートである。

【0081】

他の様相において、本願の組成物中に存在するコルチコステロイドは、ベタメタゾン バレレートである。

【0082】

他の様相において、本願の組成物中に存在するコルチコステロイドは、トリウムシノロ

50

ンアセトニドである。

【0083】

他の様相において、本願の組成物中に存在するコルチコステロイドは、アルクロメタゾン ジプロピオネートである。

【0084】

本願の1つの様相は、乾癬、コルチコステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他に関連する疾患または障害の予防、改善または治療のための1つのコルチコステロイドを含む水性局所用スプレー組成物の使用に関する。

【0085】

本発明の1つの様相は、中程度～重篤な尋常性乾癬の予防、改善、または治療するための1つのコルチコステロイドを含む水性局所用スプレー組成物の使用に関連する。

10

【0086】

本発明の1つの様相は、中程度の尋常性乾癬の予防、改善または治療のための1つのコルチコステロイドを含む水性局所用スプレー組成物の使用に関連する。

【0087】

本願の1つの様相は、a) 1つのベタメタゾン化合物；b) 約0.1重量%～約10重量%の範囲でオレイルアルコールを含む、少なくとも1つの脂肪族アルコール；c) 約0.01重量%～約1重量%の範囲にあるポリマー；d) 乳化剤；e) 水；およびf) 少なくとも1つの医薬的に許容な賦形剤；を含む局所用スプレー組成物に関しており、ここで、前記組成物は、水性エマルジョンであり；実質的に高压ガス、グリコール類およびアルコールが無く；前記組成物が非発泡性であり、かつ注ぐことができる液体のような粘度を有し、そして約100cps～1000cpsの粘度を有する。

20

【0088】

本願の1つの様相は、乾癬、コルチコステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他に関連する疾患または障害の予防、改善または治療のために1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物の使用に関する。

【0089】

他の様相において、ベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ジプロピオネートである。

【0090】

本発明の1つの様相は、中程度～重篤な尋常性乾癬の予防、改善、または治療するための1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物の使用に関連する。

30

【0091】

他の様相において、ベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ジプロピオネートである。

【0092】

本発明の1つの様相は、中程度の尋常性乾癬の予防、改善または治療のためのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物の使用に関連する。

【0093】

他の様相において、ベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ジプロピオネートである。

【0094】

他の様相において、本願の組成物中のベタメタゾン化合物の濃度は、組成物の全重量に対して約0.01重量%～約10重量%、または約0.025重量%～約5重量%、または約0.025重量%～約0.5重量%迄である。

40

【0095】

本願の1つの特定の様相は、製品の約0.025重量%～約0.1重量%に相当する量で1つのベタメタゾン化合物を含む、水性局所用スプレー組成物に関する。

【0096】

本願の他の様相は、組成物の約0.05重量%に等しい量で1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0097】

他の様相において、ベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ジプロピオネートである。

50

【0098】

本願の他の様相において、ベタメタゾン ジプロピオネートの重量は、約0.643 gである。

【0099】

本願の他の様相において、ベタメタゾン ジプロピオネート0.643 gは、ベタメタゾン主成分0.5 mgに等しい。

【0100】

本願の他の様相において、脂肪族アルコールは、組成物の全重量に基づいて約0.001重量%～約15重量%の量で存在する。

【0101】

本発明の1つの様相は：1つのコルチコステロイド、皮膚浸透エンハンサー、乳化剤、ポリマー、水および水非混和性物質を含み、ここで、皮膚浸透エンハンサーは、前記組成物の全重量に基づいて約0.001重量%～約15重量%の量で存在する水性局所用スプレー組成物に関する。

【0102】

他の様相において、皮膚浸透エンハンサーは、前記組成物の全重量に基づいて、約0.05重量%～約12重量%、具体的には約3重量%～約10重量%の量で存在する。

【0103】

本願の他の様相は：a) ベタメタゾン ジプロピオネート；b) 1つのオレイルアルコール；c) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；およびd) 水；を含む水性局所用スプレー組成物に関する。

【0104】

本願の更なる様相において、水性局所用スプレー組成物は：a) ベタメタゾン ジプロピオネート；b) 少なくとも1つの脂肪族アルコール；c) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；およびd) 水を含み、ここで、前記脂肪族アルコールはエライジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール、2-ヘプチル-1-ウンデカノール、1,17-ヘプタデカンジオールおよびそれらの混合物から選択され、そしてここで、前記局所用スプレー組成物には、実質的に(C₁～C₄)アルコールが無く、かつ高圧ガスを含まない。

【0105】

他の様相において、前記組成物はさらに乳化剤を含む。

【0106】

他の様相において、前記組成物は、いずれのフィルム層も形成しない。

【0107】

他の様相において、前記組成物は、水中油型エマルジョンである。

【0108】

他の様相において、上記組成物は、(C₁～C₄)アルコールを実質的に含まない。

【0109】

他の様相において、前記組成物は、高圧ガスを含まない。

【0110】

本願の他の様相は：

- a) 油性相を得るために、乳化剤および水非混和性物質を含む混合物を加熱し；
- b) 必要に応じて、抗酸化剤、防腐剤または両方を、a)の油相とともに混合し；
- c) 浸透エンハンサーとともに活性薬剤を混合し；
- d) a)またはb)の混合物とともにc)の材料を混合し；
- e) 水性相を形成させるために水にポリマーを溶解し；そして
- f) e)の水性相とともにd)の油性相と混合し、エマルジョンを形成する；

ことを含む、本願の局所用スプレー組成物の製造方法に関する。

10

20

30

40

50

【0111】

さらなる様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は、皮膚に対して実質的に非刺激性で、非毒性および良好な忍容性であり、それにより高い患者の服薬順守を提供し、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の予防、改善または治療において有益である。

【0112】

他の様相において、本願の組成物は、より良い皮膚透過および患者の快適さのための、コルチコステロイドの持続放出に関する。

【0113】

他の様相において、本願の組成物は、より良い皮膚透過および患者の快適さのための、ベタメタゾン化合物の持続放出に関する。

10

【0114】

他の様相において、本願の組成物は、より良い皮膚透過および患者の快適さのための、ベタメタゾン ジプロピオネートの持続放出に関する。

【0115】

1つの様相において、本願は、活性薬剤として少なくとも1つのコルチコステロイドを含む高圧ガスを含まない局所用スプレー組成物の使用方法を提供し、ここで前記の方法は、医薬的および／または皮膚科学的に有効なスプレー組成物の有効量を、それを必要とする患者の皮膚の患部に直接投与することを含む。

【0116】

20

他の様相において、本願は、ベタメタゾン化合物を含む高圧ガスが無い局所用スプレー組成物の使用方法を提供し、ここで前記の方法は、それを必要とする患者の患部に直接スプレー組成物の医薬的および／または皮膚科学的に有効量を投与することを含む。

【0117】

他の様相において、本願は、ベタメタゾン ジプロピオネートを含む高圧ガスが無い局所用スプレー組成物の使用方法を提供し、ここで前記の方法は、それを必要とする患者の患部に直接スプレー組成物の医薬的および／または皮膚科学的に有効量を投与することを含む。

【0118】

他の様相において、本願の局所用スプレー組成物は、乾癬の管理において有益であり、かつさらに皮膚の塗布部位に保湿作用および／または鎮静作用を提供できる。

30

【0119】

他の様相において、前記組成物は、乾癬プラークにおける皮膚の堆積を伴う乾燥を軽減する。

【0120】

他の様相において、本願の前記組成物は、乾癬の病変または皮膚病に直接適用でき、炎症の軽減、鱗片の堆積の除去、皮膚ターンオーバーの減少および／または明らかなプラークの罹患皮膚を治すのに役立ち得る。

【0121】

血管収縮アッセイ（VCA）は、局所用コルチコステロイド類の皮膚科学的な効力の測定に用いられ、それは米国食品医薬品局により局所用コルチコステロイドのインビボの生物学的同等性にアクセスするための推奨されている方法である（参照：Guidance for industry; Topical dermatological corticosteroids: in vivo Bioequivalence; 1995年6月2日付け）。

40

【0122】

VCA研究は、インビボで行われ、結果は、2つの方法による皮膚の白化効果に基づき得られ、1つは色彩色差計法であり、もう1つは視覚的点数化法である。VCAは、しばしば効力にアクセスするために考慮されるが、しかしながら、VCA研究の結果は、角質層および表皮における薬物の濃度に依存する。

【0123】

50

脂肪族アルコール類は、(C₅～C₄₄)長鎖炭化水素中に少なくとも1つの第1級アルコール含み、天然物由来ならびに合成的に脂肪酸類から作られる。脂肪族アルコール類は、局所用薬物組成物の製造およびヘアケア製品、コンディショナー等のような化粧品の製造における化粧品および医薬工業において広く用いられている。脂肪族アルコール類は、皮膚軟化剤、皮膚浸透エンハンサー、乳化剤および増粘剤として用いられる。不飽和脂肪族アルコールは、第1級アルコール基に加えて、少なくとも1つのオレフィン基を鎖中に含み、さらに鎖中のオレフィン基において「Z」(シス)および「E」(トランス)配置を有する。脂肪族アルコール類の物理的および化学的特性は、鎖の長さおよび／または鎖中におけるオレフィン基の存在または非存在に依存して大いに変化する。脂肪族アルコール類の選択および有用性は、脂肪族アルコールは活性薬剤の化学的特性により異なった活性薬剤とともに異なる作用をすることが知られているので、活性薬剤の選択に主として依存している。他の様相において、前記の脂肪族アルコールは、(C₅～C₂₀)長鎖炭化水素において、少なくとも1つの第1級アルコールを含む。

10

【0124】

本発明の1つの様相は、皮膚浸透エンハンサーは、エライジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール、2-ヘプチル-1-ウンデカノール、1,17-ヘプタデカンジオールおよびそれらの混合物を含む群から選択される。

20

【0125】

本願の他の様相において、皮膚浸透エンハンサーは分枝鎖脂肪族アルコールであり、それは、2-メチル-1-ペンタノール、2-エチルヘキサノール、2-プロピルヘプタノール、2-ブチルオクタノール、2-ペンチル-1-ノナノール、2-ヘキシル-1-デカノール、1,6-ヘキサジオール、1,7-ヘプタンジオール、1,8-オクタンジオール、1,9-ノナンジオール、1,10-デカンジオール、1,11-ウンデカンジオール、1,12-ドデカンジオール、1,13-トリデカンジオール、1,14-テトラデカンジオール、1,15-ペンタデカンジオール、1,16-ヘキサデカンジオール、1,17-ヘプタデカンジオール、1,18-オクタデカンジオールおよびそれらの混合物から選択される。

【0126】

他の様相において、皮膚浸透エンハンサーは、不飽和脂肪族アルコール類から選択される。

30

【0127】

他の様相において、皮膚浸透エンハンサーは、脂肪族アルコール鎖中に少なくとも1つの不飽和結合を有し、「Z」配置を有する不飽和脂肪族アルコールから選択される。他の様相において、オレイルアルコールは、本願の文脈において皮膚浸透エンハンサーである。

【0128】

他の様相において、本願の組成物は、乾癬および関連する病状の管理に有益な、合成、半合成または天然で得られた活性薬剤を含む、1以上の更なる活性薬剤を含む。本願の組成物は、それを必要とする患者に対してスプレー組成物の医薬的および／または皮膚科学的に有効量を投与することによる、皮膚疾患及び障害の予防、改善または治療のために用いられ得る。本願の組成物は、また光線療法のような他の治療との組み合わせにおいても有用である。

40

【0129】

他の様相において、本願の組成物は、塗布部位から、容易に水洗でき、除去できる。

【0130】

他の様相において、本願の前記組成物は、皮膚にスプレーすることにより塗った場合に、皮膚に対して実質的に非閉塞性であり、塗布部位においていかなるフィルム／残留物も形成しない。

【0131】

50

他の様相において、本願の組成物類は、プロピレングリコールを実質的に含まない。

【0132】

他の様相において、本願の組成物は、存在するいくらかの量が、顕著な皮膚刺激を起こさないか、または組成物にいかなる望まれない属性を付与しないように、(C₁~C₄)アルコール類および／またはプロピレングリコールを実質的に含まない。

【0133】

他の様相において、本願の組成物には、実質的に非発泡性であり、プロピレングリコールを含まず、そして高圧ガスを含まない。

【0134】

他の様相において、本願の組成物は、グリコール類を実質的に含まない。本願による前記のグリコール類は、アルキレンまたはポリアルキレングリコール類である。例は、エチレングリコール、ポリエチレングリコール(2~20モノマー類)、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ブチレングリコール、ペンチレングリコール、およびヘキシレングリコールのような(C₁~C₆)アルキレンおよびポリアルキレングリコール類を含む。それらは、オキシエチレン化(2~50EO)されていてもよく、またはされていなくてもよい。また、例示的には、エトキシジグリコールまたはガットフォセ(Gattefosse)による商標トランスクトール(Transcutol)HPの下に市販されているジエチレングリコールモノエチルエーテル、ガットフォセによる商標ラウログリコール(Lauroglycol)の下に市販されているプロピレングリコールラウレート、ユニゲマ(Unigema)による商標エストール(Estol)1526の下に市販されているプロピレングリコールジカプレートジカプリレートおよびプロピレングリコールジペラルゴネートのようなグリコールエーテル類でもある。

【0135】

他の様相において、本発明の組成物は、密封状態においてでさえ顕著な皮膚刺激を生じない。本願の水性局所用スプレー組成物は、実質的にプロピレングリコールを含まず、かつ40℃で少なくとも約6ヶ月の期間、または25℃で少なくとも24ヶ月の期間安定である。

【0136】

他の様相において、前記の水性局所用スプレー組成物は、40℃で少なくとも約6ヶ月の期間、または25℃で少なくとも24ヶ月の期間安定である。

【0137】

他の様相において、前記の水性局所用スプレー組成物は：a)1つのベタメタゾン化合物；b)オレイルアルコール；c)少なくとも1つの乳化剤；d)；少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；および水；を含み、ここで、該組成物は、皮膚デポー剤組成物であり、かつ40℃で少なくとも約6ヶ月の期間、または25℃で少なくとも24ヶ月の期間安定である。

【0138】

他の様相において、本願の前記組成物は、塗布部位においてフィルムを形成しない。

【0139】

他の様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は、実質的に視床下部-下垂体-副腎系(HPA)軸抑制なしに病状の重症度に基づいて1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27または28日を超えて投与され得る。

【0140】

他の様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は、実質的に視床下部-下垂体-副腎系(HPA)軸抑制なしに病状の重症度に基づいて29日に至る迄投与され得る。

【0141】

いくつかの実施態様において、前記の方法は、患者の皮膚の患部に1日に1回または2回1つのベタメタゾン化合物を含む水性局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、実質的に視床下部-下垂体-副腎系(HPA)軸抑制なしに病状の重症

10

20

30

40

50

度に基づいて29日に至る迄投与される。

【0142】

本願の1つの実施態様は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、少なくとも1日間投与され、0.05%ジプロレンローションのものより低いか、または同等のHPA軸抑制を提供する乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関する。

【0143】

本願の1つの実施態様は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、少なくとも15日に至る迄投与され、0.05%ジプロレンローションのものより低いか、または同等のHPA軸抑制を提供する乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関する。

10

【0144】

本願の1つの実施態様は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、少なくとも29日に至る迄投与され、0.05%ジプロレンローションのものより低いか、または同等のHPA軸抑制を提供する乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関する。

【0145】

20

本願の他の実施態様は、患者の皮膚の患部に1日1回または2回ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物を投与することを含み、ここで、前記組成物は、実質的にHPA軸抑制なしに病状の重症度に基づいて29日に至る迄投与される、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関する。

【0146】

本願の1つの様相は、皮膚疾患が、中程度～重篤な尋常性乾癬である。

【0147】

本願の1つの様相は、皮膚疾患が、中程度の尋常性乾癬である。

【0148】

30

本願の他の様相は、スプレーの形態で皮膚に組成物を局所送達するための投薬装置を提供する。他の様相において、本願は、中に組成物が詰め込まれ、容器、投薬装置、クロージャーを含む装置を提供する。

【0149】

本願の他の様相は、高圧ガスを含まない局所用組成物を含む投薬装置に関しており、ここで装置は、容器、ポンプ式投薬装置、浸漬管、絞り弁、作動装置を含み、ここでポンプ式投薬装置は、浸漬管を通して絞り弁内に、そしてオリフィスを備えた作動装置を通して組成物を投薬でき、前記組成物は、実質的に均一なスプレー形態で安定して放出される。

【0150】

40

本願の1つの様相は、高圧ガスを含まない局所用組成物を含む投薬装置に関しており、ここで前記装置は、組成物で満たされた袋システムまたはバッグをそこに有する容器を含み、任意に浸漬管を備え、かつ弁を備えた作動装置を有し、前記容器は、前記の袋またはバッグを取り囲む窒素ガスまたは圧縮空気のようなガスで満たされている。前記システムへの組成物の導入は、システムの圧をさらに増加させることができ、それは弁を備えた作動装置内へ前記袋またはバッグから組成物を投薬でき、組成物は、スプレーの形態で作動により放出される。

【0151】

他の様相において、本願の局所用スプレー可能な組成物の利点は、塗布部位に対する非刺激性、塗布の容易性、長期の有益性、布地の非染色性および悪臭または不快臭を有さないことを含む。これは、薬物治療の規則正しい塗布を維持するために、それらを必要とし

50

ている患者を容易にし、従って、コルチコステロイド組成物使用の突然の中止を避けることができ、病状のしつこい再発を順に防ぐ。

【0152】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約400 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネート、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分（個々の製品の「平均Cmax」値の和）の「平均Cmax」を提供する。他の様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約300 pg/mlの範囲である。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約275 pg/mlの範囲である。

10

【0153】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約400 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネート、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分（個々の製品の「平均Cmax」値の和）の「平均Cmax」を提供する。他の様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約300 pg/mlの範囲である。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約50 pg/ml～約290 pg/mlの範囲である。

【0154】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約300 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約20 pg/ml～約250 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約50 pg/ml～約200 pg/mlの範囲である。

20

【0155】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約150 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約100 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約20 pg/ml～約90 pg/mlの範囲である。

30

【0156】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約300 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約20 pg/ml～約250 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約50 pg/ml～約200 pg/mlの範囲である。

【0157】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約200 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約150 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約30 pg/ml～約125 pg/mlの範囲である。

40

【0158】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネートの「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約75 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約50 pg/mlの範囲である。

50

。更なる様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約30 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は測定できない(<5 pg/ml)。

【0159】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約1000 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約900 pg/mlより低い。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約850 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約800 pg/mlの範囲である。

【0160】

10

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約500 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約400 pg/mlより低い。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約400 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約300 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約250 pg/mlの範囲である。

【0161】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約700 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約600 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約6 pg/ml～約550 pg/mlの範囲である。

20

【0162】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約500 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約400 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約6 pg/ml～約350 pg/mlの範囲である。

【0163】

30

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネートの「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約75 pg/mlより低い。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約75 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は測定できない(<5 pg/ml)。

【0164】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約80 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約65 pg/mlの範囲である。

40

【0165】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約15 pg/ml～約75 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約65 pg/mlの範囲である。

【0166】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患

50

者に1日に2回15日間投与される場合には、約200 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約10 pg/ml～約150 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約100 pg/mlの範囲である。

【0167】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約200 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約10 pg/ml～約150 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約100 pg/mlの範囲である。

10

【0168】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回29日間投与される場合には、患者に15日間投与されものと比べた場合に、より低いベタメタゾン主成分の「平均Cmax」を提供する。

【0169】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、0.05%ジプロレンローションのものと比べた場合に、より低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。

20

【0170】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、0.05%ジプロレンローションのものと比べた場合に、より低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。

【0171】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、患者に1日に2回15日間投与される場合には、0.05%ジプロレンローションのものと比べた場合に、より低いベタメタゾン主成分の「中央値Cmax」を提供する。

30

【0172】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、最大使用量条件下で、中程度～重篤な尋常性乾癬を有する患者に1日に2回15日間投与される0.05%ジプロレンローションと比べて、1日に2回15日間投与された場合に、同じくらいの強さのHPA軸抑制を提供する。

【0173】

他の実施態様において、ベタメタゾン化合物を含む本願の局所用スプレー組成物は、最大使用量条件下で、中程度～重篤な尋常性乾癬を有する患者に1日に2回15日間投与される0.05%ジプロレンローションのものと比べて、1日に2回29日間投与された場合に、同じくらいの強さのHPA軸抑制を提供する。

40

【0174】

本願の1つの実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約400 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネート、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分（個々の製品の「平均Cmax」値の和）の「平均Cmax」を提供する。他の様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約300 pg/mlの範囲である。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約275 pg/mlの範囲である。

50

【0175】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約400 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネート、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分（個々の製品の「平均Cmax」値の和）の「平均Cmax」を提供する。他の様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約300 pg/mlの範囲である。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約50 pg/ml～約290 pg/mlの範囲である。

10

【0176】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約300 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約20 pg/ml～約250 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約50 pg/ml～約200 pg/mlの範囲である。

【0177】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約150 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約100 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約20 pg/ml～約90 pg/mlの範囲である。

20

【0178】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約300 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約20 pg/ml～約250 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約50 pg/ml～約200 pg/mlの範囲である。

30

【0179】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約200 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約10 pg/ml～約150 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約30 pg/ml～約125 pg/mlの範囲である。

40

【0180】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネートの「平均Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約75 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約50 pg/mlの範囲である。更なる様

50

相において、「平均Cmax」は約5 pg/ml～約30 pg/mlの範囲である。他の様相において、「平均Cmax」は測定できない(<5 pg/ml)。

【0181】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約1000 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約900 pg/mlよりも低い。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約850 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約800 pg/mlの範囲である。

10

【0182】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約500 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は400 pg/mlよりも低い。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約400 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約300 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約250 pg/mlの範囲である。

20

【0183】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約700 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約600 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約6 pg/ml～約550 pg/mlの範囲である。

【0184】

30

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約500 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約400 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約6 pg/ml～約350 pg/mlの範囲である。

【0185】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン-17,21-ジプロピオネートの「Cmax」を提供する。1つの様相において、「Cmax」は75 pg/mlよりも低い。他の様相において、「Cmax」は約5 pg/ml～約75 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は測定できない(<5 pg/ml)。

40

【0186】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に

50

2回15日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約80 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約65 pg/mlの範囲である。

【0187】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約100 pg/mlより低いベタメタゾン主成分の「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約15 pg/ml～約75 pg/mlの範囲である。他の様相において、「Cmax」は約20 pg/ml～約65 pg/mlの範囲である。

10

【0188】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、約200 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約10 pg/ml～約150 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約100 pg/mlの範囲である。

20

【0189】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、約200 pg/mlより低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。上記の実施態様の1つの様相において、「中央値Cmax」は約10 pg/ml～約150 pg/mlの範囲である。他の様相において、「中央値Cmax」は約20 pg/ml～約100 pg/mlの範囲である。

【0190】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、1日に2回15日間投与のものと比較して、より低いベタメタゾン主成分の「平均Cmax」を提供する。

30

【0191】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、0.05%ジプロレンローションを患者に投与したものと比較して、より低いベタメタゾン-17-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。

40

【0192】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、0.05%ジプロレンローションを患者に投与したものと比較して、より低いベタメタゾン-17,21-プロピオネートの「中央値Cmax」を提供する。

【0193】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む

50

、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、0.05%ジプロレンローションを患者に投与したものと比較して、より低いベタメタゾン主成分の「中央値Cmax」を提供する。

【0194】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回15日間投与される場合には、最大使用量条件下で、中程度～重篤な尋常性乾癬を有する患者に1日に2回15日間投与される0.05%ジプロレンローションのものと比較して、同じくらいの強さのHPA軸抑制を提供する。

10

【0195】

本願の他の実施態様は、ベタメタゾン化合物を含む局所用スプレー組成物の投与を含む、乾癬、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触過敏症反応および他の関連する疾患または障害のような、皮膚疾患または皮膚障害の治療方法に関しており、それは、患者に1日に2回29日間投与される場合には、最大使用量条件下で、中程度～重篤な尋常性乾癬を有する患者に1日に2回15日間投与される0.05%ジプロレンローションのものと比較して、同じくらいの強さのHPA軸抑制を提供する。

【0196】

本願の1つの様相において、皮膚疾患は中程度～重篤な尋常性乾癬である。

20

【0197】

本願の1つの様相において、皮膚疾患は中程度の尋常性乾癬である。

【0198】

上記の実施態様の1つの様相において、ベタメタゾン化合物はベタメタゾン ジプロピオネートである。

【0199】

上記の実施態様の1つの様相において、ベタメタゾン化合物はベタメタゾン ジプロピオネートである。

【0200】

他の様相において、前記の局所用組成物中に存在するコルチコステロイドは、ベタメタゾン ジプロピオネートであり、典型的には、約0.001mg/kg体重～約0.5mg/kg体重の用量で、それを必要とする患者に投与される。

30

【0201】

他の様相において、本願の組成物は、溶液、懸濁液、乳液、ローション、マイクロエマルジョン、ナノエマルジョン、エマルゲル (emulgels)、ゲル等の形態であり得る。実施形態において、組成物は、エマルジョンの形態であり得る。エマルジョンは、水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンの形態であり得る。水中油型エマルジョンのような水性エマルジョンは、しばしば他の型のエマルジョンよりも低い粘度を有し、相当の貯蔵安定性を示す。一般的に、水中油型エマルジョンは、皮膚に塗った場合に、これらは水性材料と同様の感覚を与えるので、より良好な皮膚感触特性を有する。油性相が、水性連続層中に液滴として分散された場合に、これは水中油型エマルジョンと呼ばれる。水性相が、油性連続層中に液滴として分散された場合に、これは油中水型エマルジョンと呼ばれる。1つの様相において、疎水性層は、組成物の約0.5重量%～約90重量%を含む。エマルジョンの形態の組成物は、マイクロエマルジョンまたはナノエマルジョンであり得る。実施態様において、分散層液滴の平均サイズは、約500nm未満である。1つの様相において、分散層液滴の平均サイズは、約2000nm未満である。1つの様相において、分散層液滴のD90は、約1μm～約10μmの範囲である。

40

【0202】

他の様相において、本願の組成物は、油性相または疎水性層、水性相または親水性層および乳化剤を含む懸濁液として製剤化される。

50

【0203】

他の様相において、本願の組成物は、担体、乳化剤、共乳化剤、透過エンハンサーまたは浸透エンハンサー、溶媒、共溶媒、皮膚軟化剤、抗酸化剤、防腐剤、緩衝剤、ゲル化剤または増粘剤、ポリマー、界面活性剤、無痛化剤、pH調節剤、可溶化剤、湿潤剤、皮膚軟化剤、保湿剤、油性基剤等の1以上を含む、医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤を含むが、これらに限定されるものではない。

【0204】

本願における使用に適したポリマーの例は、カルボマー、ポリエチレングリコール、アクリレートポリマー、メタクリレートポリマー、ポリビニルピロリドン、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートポビドンに基づくコポリマー、ビニルアセテート、ポリビニルアセテート、セルロース、ガム、アルギネート、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートブチレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等を含むが、これらに限定されるものではない。例は、カルボポール（登録商標）製品、PEG 400、オイドラギット（登録商標）100、オイドラギット（登録商標）RSPPO、オイドラギット（登録商標）RLPO、オイドラギット（登録商標）ND40、プラスドン（登録商標）、ブチルメタクリレートおよびメチルメタクリレートに基づくコポリマー（プラストイド（登録商標）B）、エチルセルロースおよびメチルセルロースのようなアルキルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースのようなヒドロキシアリールセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシブチルメチルセルロースのようなヒドロキシアリールアルキルセルロース、キサンタンガム、トラガカントガム、グアーガム、ローカストビーングラム、アカシアのようなゴム等を含む。

【0205】

有益な他のポリマーは、ポリアミド、ポリカーボネート、ポリアルキレン、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレンオキシド、ポリアルキレンテレフタレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルエステル、ポリビニルハライド、ポリグリコリド、ポリシロキサン、ポリウレタンおよびそれらのコポリマー、セルロースエーテル、セルロースエステル、ニトロセルロース、アクリル酸エステルおよびメタクリル酸エステルのポリマー、セルロースアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートブチレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシエチルセルロース、セルローストリアセテート、セルロース硫酸ナトリウム塩、ポリ（メチルエタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（ビニルアセテート）、ポリ（ビニルクロリド）、ポリスチレン等を含み、それらの任意の混合物も含む。

【0206】

さらなる有用なポリマーは、乳酸およびグリコール酸のポリマー、ポリ無水物、ポリ（オルトエステル）、ポリウレタン、ポリ（酪酸）、ポリ（吉草酸）、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（ヒドロキシブチレート）、ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）、ポリ（ラクチド-コ-カプロラクトン）のような合成ポリマー；ならびにアルギネートおよびアラビナン、フルクタン、フカン、ガラクタン、ガラクトウロナン、グルカン、マンナン、（例えばイヌリンのような）キシラン、レバン、フコイダン、カラギーナン、ガラクトカロロース、ペクチン酸、ペクチン、アミロース、プルラン、グリコーゲン、アミロペクチン、セルロース、デキストラン、プスツラン、キチン、アガロース、ケラタン、コンドロイチン、デルマタン、ヒアルロン酸、アルギン酸、キサンタンガム、デンプンを含むがそれらに限定されない他の多糖のような天然ポリマー；ならびにアルドース、ケトース、酸またはア

ミン、エリトロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、エリトルロース、リブロース、キシルロース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、スクロース、トレハロース、マルトース、セロビオース、グリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン、アルギニン、ヒスチジン、グルクロン酸、グルコン酸、グルカル酸、ガラクトツロン酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、およびノイラミン酸の1以上を含むものなどの種々の他の天然ホモポリマーおよびヘテロポリマーを含み、デキストランおよびセルロース、コラーゲン、アルブミンおよび他の親水性タンパク質、ゼインおよび他のプロラミンおよび疎水性タンパク質、それらのコポリマーまたは混合物を含むそれらの天然素材の誘導体を含む。

10

【0207】

さらなる様相において、ポリマーの量は、組成物の全重量の約0.001重量%~約45重量%の範囲である。1つの様相において、ポリマーの量は、組成物の全量の約0.01重量%~約5重量%の範囲である。1つの様相において、ポリマーの量は、組成物の全重量に基づいて約0.1重量%の範囲である。1つの様相において、ポリマーの量は、組成物の全量に基づいて約0.1重量%未満である。1つの様相において、ポリマーの量は、組成物の全重量に基づいて約0.05重量%である。

【0208】

20

適切な乳化剤の例は、限定されることなく、ココアンホジナトリウムジアセテート、オキシエチレン化グリセリルココエート(7EO)、PEG30ジポリヒドロキシステアレート(シトロールDPHS)、ポリグリセリル-3ジイソステアレート、PEG-20ヘキサデセニルスクシネート、PEG-15ステアリルエーテル、ポリオキシ20セトステアリルエーテル、PPG-11ステアリルエーテルおよびPPG-15ステアリルエーテルのようなポリプロピレングリコール(PPG)-ステアリルエーテル、ポリオキシプロピレンステアリルエーテル(アルラモルE)、リシノール酸モノエタノールアミドモノスルホスクシネート塩、商標クレモフォル(登録商標)RH60またはクレモフォル(登録商標)RH40(ポリオキシ40水素化ヒマシ油)の下、BAS Fから製品として販売されているようなエチレンオキシド単位60を含むオキシエチレン化水素化リシノール酸トリグリセリド、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマーであるポロキサマーのようなポリマー、およびゴマ油のような室温(すなわち、約20~35℃の範囲の温度)で非固形の脂肪性物質、スイートアーモンド油、アブリコット油、ヒマワリ油、オクトキシグリセリルパルミテート(または2-エチルヘキシルグリセリルエーテルパルミテート)、オクトキシグリセリルベヘネート(または2-エチルヘキシルグリセリルエーテルベヘネート)、ジオクチルアジペート、および分枝鎖ジアルコールのタートレートを含む。ソルビタン脂肪酸エステルは、ソルビトールとそのモノ-およびジアンハイドライドと脂肪酸との部分エステルの混合物のシリーズである。ソルビタンエステルは、アラセル(登録商標)20、アラセル40、アラセル60、アラセル80、アラセル83、アラセル85、アラセル987、アラセルC、PEG-6ステアレートおよびグリコールステアレートおよびPEG-32ステアレート(テフォース(Tefose)(登録商標)63)ならびにPEG-6ステアレートおよびPEG-32ステアレート(テフォース(登録商標)1500)ならびにそれらの任意の混合物として販売されている製品を含む。ステアリン酸のポリエチレングリコールエーテルは、エマルジョンで用いられ得る乳化剤の他のグループである。ステアリン酸のポリエチレングリコールエーテルの例は、ステアレス-2、ステアレス4、ステアレス-6、ステアレス-7、ステアレス-10、ステアレス-11、ステアレス-13、ステアレス-15、ステアレス-20、ステアリルアルコールのポリエチレングリコールエーテル(ステアレス-21)およびそれらの任意の混合物である。他の乳化剤は、ラウリル硫酸ナトリウム、セチルトリアルキルアンモニウムブロミド、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、またはこれらの任意の混

30

40

50

合物を含む。

【0209】

1つの様相において、乳化剤は、非イオン性界面活性剤から選択される。

【0210】

非イオン性乳化剤は、長鎖アルコール、例えば、 $C_{8\sim 30}$ アルコールと、糖またはでんぷんポリマーとの縮合生成物、すなわち、グリコシドとして、広く定義され得るものを含む。様々な糖類は、限定されることなく、グルコース、フルクトース、マンノースおよびガラクトースを含み、様々な長鎖アルコール類は、限定されることなく、デシルアルコール、セチルアルコール、ステアシルアルコール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール等を含む。

10

【0211】

他の有益な非イオン性乳化剤は、脂肪酸のアルキレンオキシドエステルのようなアルキレンオキシド類と脂肪酸との縮合生成物を含む。他の非イオン性界面活性剤は、脂肪酸のアルキレンオキシドジエステルのようなアルキレンオキシドと脂肪酸2モルとの縮合生成物である。

【0212】

乳化剤はまた、当業者に公知の多種多様のカチオン性、アニオン性、双極性イオン性、両性および非イオン性界面活性剤およびそれらの組み合わせのいずれかを含むこともできる。アニオン性乳化剤の非限定的な例は、アルキルがエチオネートであり、アルキルおよびアルキルエーテルスルフェートおよびその塩、アルキルおよびアルキルエーテルホスフェートおよびその塩、アルキルメチルタウレート、および脂肪酸の石鹸（例えば、アルカリ金属塩およびナトリウムまたはカリウム塩）を含む。

20

【0213】

両性および双極性イオン性乳化剤の例は、脂肪族基が直鎖または分枝鎖であり得る脂肪族第2級および第3級アミンの誘導体として広く記載されているものを含み、ここで、脂肪族置換基の1つは、炭素原子約8～約22を含み、1つは、アニオン性の水溶性化基、例えば、カルボキシ、スルホネート、サルフェート、ホスフェートまたはホスホネートを含む。具体的な例は、アルキルイミノアセテート、イミノジアルカノエートおよびアミノアルカノエート、イミダゾリニウムおよびアンモニウム誘導体を含む。他の適切な両性および双極性イオン性乳化剤は、ベタイン、スルタイン、ヒドロキシスルタイン、アルキルサルコシネートおよびアルカノイルサルコシネートを含む。

30

【0214】

シリコン乳化剤は、典型的には、有機的に修飾したオルガノポリシロキサンであり、時々シリコン界面活性剤と呼ばれる。有益なシリコン乳化剤は、ジメチコンコポリオールを含む。これらの材料は、ポリエチレンオキシド鎖、ポリプロピレンオキシド鎖、これら鎖の混合物のようなポリエーテル側鎖、ならびにエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの両方から導かれた部分を含むポリエーテル鎖を含むために修飾されているポリジメチルシロキサンである。

【0215】

乳化剤の量は、組成物の全量の約0.25%～約45%である。

40

【0216】

共乳化剤または二次乳化剤は、オレオイルマクロゴールグリセリド（ラブラフィル（Labrafil）（登録商標）M 1944CS）、リノレオイルマクロゴールグリセリド（ラブラフィル（登録商標）M 2125CS）、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド（ラブラソール（Labrasol）（登録商標））、セチルアルコール（および）セテス-20（および）ステアレス-20（エマルシール（Emulcire）（商標）61WL 2695）、グリセリルステアレート（および）PEG-75ステアレート（ゲロット（Gelot）（登録商標）64）、またはそれらの任意の混合物のようなポリオキシグリセリドを含む。

【0217】

1つの様相において、本願の乳化剤は、皮膚浸透エンハンサーとして作用できる。

50

【0218】

1つの様相において、組成物は、さらに、1以上の抗酸化剤、防腐剤、湿潤剤または可塑剤を含む。

【0219】

抗酸化剤は、酸化を阻害するかまたは酸素もしくは過酸化物により促進される反応を抑制する物質である。抗酸化剤、特に脂溶性抗酸化剤は、酸素ラジカルを中和するために細胞膜内に吸収されることができ、従って、膜を保護できる。本願の組成物の適切な抗酸化剤は、限定されることなく、アスコルビン酸（ビタミンC）、グルタチオン、リポ酸、尿酸、カロチン、 α -トコフェロール（ビタミンE）、ユビキノール、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、ナトリウムベンゾエート、プロピルガレート（PG、E310）および第3級ブチルヒドロキノンを含む。抗酸化剤の量は、組成物の全重量の約0.01～約20%である。

10

【0220】

上記の賦形剤物質の一部は、製剤中において1以上の機能を有し得る。例えば、1つの物質は、溶媒および浸透エンハンサーの両方であり得るか、または溶媒および担体の両方であり得る。上記の材料の分類は、いかなる方法によっても制限するか、または限定するものと解釈されない。

【0221】

組成物は、乾癬斑または皮膚病のような皮膚の患部に直接塗布され得る。スプレー可能な組成物は、患部に液滴／ミストの形態でスプレーされ、実施形態において、延長された持続時間で活性薬剤の放出が提供され得る。

20

【0222】

脂肪族アルコールの添加は、粘着性をさらに高め得るスプレー可能な組成物を導き得るが、しかしながら、本願の水性局所用スプレー組成物は、低粘度およびスプレー可能な組成物であり、本願の水性局所用スプレー組成物は、組成物の全重量に基づき約5重量%の範囲で少なくとも1つの脂肪族アルコールを含む。本願の水性エマルジョンの粘度は、約0.01～15パスカル秒「Pa・s」（10～15,000センチポアズ、「cP」）、約0.1～1.5 Pa・s（100～1,500 cP）、または約0.2～1 Pa・s（200～1,000 cP）の範囲でしばしば変化する。1つの様相において、本願の局所用スプレー組成物は、注ぐことができる液体様濃度かつ粘度約100 cP～約1000 cP（ブルックフィールド粘度計DVII+Pro、100回転のスピンドルLV3により測定した場合）を有する。

30

【0223】

本願の局所用スプレー組成物は：a）少なくとも1つのベタメタゾン化合物；b）エライジルアルコール、リノレイルアルコール、リノレニルアルコール、カプロイルアルコール、ラウリルアルコール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、オレイルアルコール、2-ヘプチル-1-ウンデカノール、1,17-ヘプタデカンジオールおよびそれらの混合物を含む群から選択される少なくとも1つの脂肪族アルコール；c）少なくとも1つの乳化剤；d）少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；およびe）水；を含み、ここで、前記組成物は、皮膚層においてベタメタゾン類のより長い保持および実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験におけるレセプターレベルに浸透したベタメタゾン類の低い割合を提供する。

40

【0224】

他の様相において、本願の局所用スプレー組成物は、実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験におけるレセプターレベルに浸透したベタメタゾン類の（投与量の）約10%低く提供する。

【0225】

他の様相において、レセプターレベル内に浸透したベタメタゾン類の百分率は、投与量の約5%より低い。

50

【0226】

他の様相において、a) 全組成物の約0.05重量%に相当する量で存在する1つのベタメタゾン化合物；b) オレイルアルコール；c) 少なくとも1つの乳化剤；d) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；e) 水を含む本願の組成物は、実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験におけるレセプターレベルに浸透したベタメタゾン類の（投与量の）約2%低く提供する。

【0227】

他の様相において、a) 全組成物の約0.05重量%に相当する量で存在する1つのベタメタゾン化合物；b) オレイルアルコール；c) 少なくとも1つの乳化剤；d) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤；e) 水を含む本願の組成物は、実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験における真皮および表皮レベル内に保持されたベタメタゾン類の（投与量の）約3～8%の間で提供する。

10

【0228】

他の様相において、本願の局所用スプレー組成物は、作動当たり約50mg～約230mgの排出量を提供するか、または作動当たり約160mg～約190mgの排出量を提供する。

【0229】

他の様相において、本願の局所用スプレー組成物は、実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験における投与量の約0.1%～約20%の皮膚層におけるベタメタゾン類の保持を提供する。

20

【0230】

他の様相において、前記組成物は、実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験における投与量の約0.1%～約10%の皮膚層におけるベタメタゾン類の保持を提供する。

【0231】

他の様相において、局所用組成物に用いられている脂肪族アルコールは、ベタメタゾン類のより高い皮膚層の保持を提供し、レセプターレベルを通して浸透したベタメタゾン類のより低い濃度を提供する。前記脂肪族アルコールのこの傾向は、皮膚デポー剤組成物を提供する。

30

【0232】

他の様相において、本願の前記組成物において用いられるオレイルアルコールは、実施例3において記載しているように、インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験において約50の皮膚保持率を提供する。さらに実施例3において記載されているように、表4に言及される。

【0233】

皮膚保持率は、以下の式：

皮膚保持率＝皮膚層における全ベタメタゾン類／レセプターにおける全ベタメタゾン類を用いて計算される。

40

【0234】

1つの様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は、水中油型エマルジョンであり、不連続のオイル相および連続的な水相を有する。

【0235】

1つの様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は：a) ベタメタゾン化合物；b) オレイルアルコール；c) 少なくとも1つの乳化剤；およびd) 水を含み、ここで、前記組成物は、水中油型エマルジョンであり：油相中に1つのベタメタゾン化合物を含み、水相は実質的にベタメタゾン化合物を含まない。

【0236】

1つの様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は：a) i) ベタメタゾン化合

50

物、i i) オレイルアルコール、および i i i) 少なくとも1つの乳化剤を含む油相；b) 水を含む水相；および c) 少なくとも1つの医薬的および／または皮膚科学的に許容な賦形剤を含む。

【0237】

1つの様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は：a) ベタメタゾン ジプロピオネート；b) オレイルアルコール；c) 少なくとも1つの乳化剤；および d) 水を含み、ここで、前記組成物は、水中油型エマルジョンであり：油相中にベタメタゾン ジプロピオネートを含み、水相は実質的にベタメタゾン ジプロピオネートを含まない。

【0238】

1つの様相において、本願の水性局所用スプレー組成物は：a) ベタメタゾン ジプロピオネート、b) i) オレイルアルコールを含む少なくとも1つの脂肪族アルコール；および i i) 1つの乳化剤を含む油相；および c) 水を含む水相；を含み、ここで、前記組成物は油相中にベタメタゾン ジプロピオネートを含み、水相は実質的にベタメタゾン ジプロピオネートを含まない。

【0239】

他の様相において、容器に用いられているクロージャは、高密度ポリエチレン (HDPE)、低密度ポリエチレン (LDPE)、または樹脂のような重合物質で作られている。前記クロージャは、投薬装置に対するサポートを提供するのに役立ち、および／または外部環境から容器の内容物を遮蔽するために容器に取り付けられている、特にキャップの形態である。様々な容器材料は、限定されることなく、錫めっき銅、アルミニウム、ステンレス鋼、プラスチックおよびガラスを含む。

【0240】

投薬装置の例は、容器に装着するのにマッチするねじ山または1つの部品が他の部品上の隆起した穴の淵を越して滑る迄動き、それらの分離を防ぎ、カム運動を発揮するはめ合い部品である自動ロック式結合によるような、容器の任意の型に取り付けるために適合され得るポンプを含むユニットである。ポンプは、作動装置から容器内に伸長し、スプレーの形態で作動装置内のオフリスから組成物を放出する弁は絞り弁であり得、逆止め弁に取り付けられている浸漬管を通して、本願のスプレー可能な組成物を投薬できる。前記の弁は絞り弁であり得る。

【0241】

用いられ得る様々な型の弁は、制限されることなく、連続スプレー弁および絞り弁を含む。作動装置は、弁の容易な開閉を可能にし、装置の欠くことができない部分である。これらはまた、生成物排出の所要の型を製造するのに役立つ。作動装置の様々な型は、制限されることなく、スプレー作動装置、泡状物質作動装置、固体流作動装置および特定作動装置を含む。

【0242】

他の様相において、投薬装置は、容器を含み、生産物を含む袋システムまたはバッグをそこに有し、任意に浸漬管および弁を備えた作動装置を備え、ここで容器は、前記の袋またはバッグをとり囲む窒素ガスまたは圧縮空気で満たされている装置であり得る。容器は、アルミニウムまたは錫鉄板から作られることができ、生成物を含む袋システムまたはバッグは、ポリエチレン (PE)、ポリプロピレン (PP)、ポリエチレンテレフタレート (PET) の層およびアルミニウムから作られることができる。前記システムへの組成物の導入は、システムの圧をさらに増加させ、弁を備えた作動装置内へ前記袋から組成物を投薬でき、組成物は、作動で実質的に均一なスプレーの形態で連続して放出される。前記の袋はそこに浸漬管を有し、スプレー速度を制御し、液滴サイズを減少させるために、作動弁とつながっている。

【0243】

他の様相において、本願の組成物を投薬するために有益な投薬装置は、ある意味では実質的に均一な投与量が毎回投薬され、組成物がスプレーされる皮膚の所望の患部を明らかにカバーするスプレー速度とスプレーパターンを提供する。前記のポンプは、皮膚上に組

10

20

30

40

50

成物を均一に送達することを意図する。それは皮膚の所望の部位をカバーし、限定されることなく、約20～約500mg/作動、または約100～200mg/作動のような特定のスプレー速度で、非常に微細で均一な液滴を生じる。前記の装置は、円形のような再現可能なスプレーパターンを提供し、投与部位からの距離に依存して約0.1～10cm²の部位を高い頻度でカバーする。

【0244】

組成物を再現性良く投薬するために、新しいポンプには約2～6回の噴射作動が必要であり得る。具体的な様相において、ポンプ作動当たり製剤約160μLが投薬される。装置は、高い頻度で再現可能な液滴の散布を提供し、散布における液滴の約90%が、約1～約500μmを範囲とする大きさを有する。前記のオリフィスは、投薬される生成物の液滴の大きさを制御するために作られる。前記のオリフィスの大きさはまた、均一な特性のスプレーパターンの提供に影響する。

10

【0245】

他の様相において、乾癬の治療に有益な組成物は、罹患皮膚に組成物を塗るために、患者または介護人による機械的に作動され得る取り付けられたスプレーポンプクロージャーを備えたボトル内にひとまとめにされる（すなわち、ポンプ型スプレークロージャー）。

【0246】

他の様相において、本願のスプレー組成物は、塗布されるクリームおよび軟膏よりも、本質的により容易で、より正確な方法で塗布され得る。スプレー塗布を用いることで、ある決まった量をスプレーすることのみが強制されるのに対して、（クリームのような）半固体の製品の塗布は、利用し易さとクリームの量または軟膏の量の目測を必要とする。さらに、衣類の汚れおよび染みが、本発明のスプレー組成物を用いると広い表面積に対してより容易に避けられ得る。液体の蒸発または気化により体表面上に形成された層は、すでに理想的な活性薬剤の微細分散を有しているので、スプレー組成物にとって、クリームおよび軟膏製品に反して、拡散することおよびこすことは必要でなく；それ故に、本願の局所用スプレー組成物から、「圧痛」は起こらないであろう。

20

【0247】

1つの様相において、本願のスプレー可能な水性エマルジョン組成物はまた、塗布部位、（すなわち）肘、膝、頭皮、および背中がスプレーのみにより接触される方法による医薬品の塗布も可能にする。本願のスプレー可能な水性エマルジョン組成物は、スプレーのみにより接触される塗布部位、（すなわち）、肘、膝、頭皮、および背中に対して自分で投与される。

30

【0248】

1つの様相において、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、中程度～重篤な尋常性乾癬、酒さ、座瘡、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触性過敏性反応およびそれらの組み合わせの治療方法であって、前記の方法は、それらを必要とする患者の皮膚の患部に、局所用スプレー組成物の医薬的および／または皮膚科学的に有効な量を直接投与することを含む。

【0249】

1つの様相において、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、湿疹、中程度～重篤な尋常性乾癬、酒さ、座瘡、ステロイド反応性皮膚病、紅斑、接触性過敏性反応およびそれらの組み合わせの治療方法であって：1つのベタメタゾン化合物；およびそれを必要とする患者の皮膚の患部に、該組成物のスプレーを直接送達することを含む局所用スプレー組成物を有する装置を提供する工程を含み、ここで前記方法は、約35mm～約60mmの第1軸、約35mm～約55mmの第2軸ならびに第1および第2軸の間の比率が約1～約1.5を有する、広い角度の完全な円錐状のスプレーパターンのスプレー特性を提供する。

40

【0250】

1つの様相において、投与距離は、患者の皮膚から装置まで約20mm～約60mmであり、かつスプレー角度は、患者の皮膚に対して約50～約70度である。

【0251】

50

1つの様相において、局所用スプレー組成物の投与方法は：コルチコステロイド；およびそれを必要とする患者の皮膚の患部に、該組成物のスプレーを直接送達することを含む局所用スプレー組成物を有する装置を提供する工程を含み、ここで前記装置は、ストローク当たりのスプレー組成物約65mg～約210mgを送達し、ここで、装置内の組成物が空になるためにスプレーは、約230～約270ストロークを数える。

【0252】

1つの様相において、本願の組成物の局所塗布は、密閉フィルムを形成せず、従って、皮膚呼吸を可能にする一方で、活性薬物の作用の持続時間を延長する。

【0253】

本願の他の様相は、さらに、適切な投薬装置内に充填され得る組成物の製造方法を提供する。実施形態において、方法は：a) 活性薬剤および1以上の適切な賦形剤を含む組成物の調製；およびb) 投薬装置内に前記の組成物の所望の量の充填、を含む。

10

【0254】

他の様相において、活性薬剤としてベタメタゾン化合物ならびに賦形剤を含む局所用組成物の製造方法は：a) 油性相を得るために乳化剤および溶媒を含む混合物を加熱し；b) 任意に、a)の油性相中に抗酸化剤および／または防腐剤を混ぜ；c) 1つのコルチコステロイドを浸透エンハンサーと混ぜ；d) c)の材料と、a)またはb)の材料とを混ぜ、e) 水性相にポリマーを溶解させ；f) 連続的に混合しながらd)の油性相をe)の水性相とゆっくり混ぜ；そしてg) f)の混合物をホモジナイズし、その後冷却する、を含む。

20

【0255】

他の様相において、上記の工程におけるベタメタゾン化合物は、ベタメタゾン ジプロピオネートから選択される。

【0256】

他の様相において、本願の組成物は、約3～約7または約3.5～約6を範囲とするpH値を有する。

【0257】

他の様相において、エマルジョンのための油相は、乳化剤および溶媒の混合物である。

【0258】

他の様相において、本願のベタメタゾン プロピオネート組成物は、不純物A（ベタメタゾン-17-プロピオネート）多くて約5%の量、不純物B（ベタメタゾン-21-プロピオネート）多くて約2%の量、不純物C（ベタメタゾン-17-プロピオネート 21-アセテート）多くて約1%の量（これらの不純物は、図1に示されている構造を有する）および単一の未知の不純物多くて約1.0%の量のような1以上のいずれかの不純物、ならびに該組成物の安全性に実質的に悪影響を及ぼさない不純物の量で薬物に関する任意の不純物を含んでもよい。不純物AおよびBは、製剤の安定性試験の間に最初に観察され、そして不純物Cは、一般に薬物の合成に由来する製法関連の不純物である。上記の不純物の限度は、該組成物中の標識薬物含有量の百分率として表される。

30

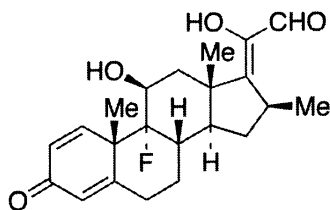
【0259】

他の様相において、本願のベタメタゾン ジプロピオネート組成物は、1以上の未知の不純物を含んでもよい。前記ベタメタゾン ジプロピオネートのそのような不純物の1つは、エノールアルデヒド不純物（不純物D）である。エノールアルデヒドは、それらのD環上の1,3-ジヒドロキシアセトン側鎖を有する、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ベクロメタゾン等のようなコルチコステロイド類の分解生成物であることが知られている。側鎖およびエノールアルデヒド類からの水分子の酸触媒脱離を経由して、これらのコルチコステロイド類から形成されるエノールアルデヒド不純物は、またアルカリ条件下で、これらのコルチコステロイド類の対応する17,21-ジエステル類からも形成され得る。

40

【0260】

【化 2】



ベタメタゾンエノールアルデヒドのE-異性体

【0261】

10

組成物のpHのような様々な条件および貯蔵条件は、前記のエノールアルデヒドの形成に影響を与え、このエノールアルデヒドは、2つの異なるE-異性体およびZ-異性体で存在することが知られている。しかしながら、EおよびZ異性体の間の比率は、製剤のpH、媒体および温度のような条件に依存して異なり得る。E-異性体の形成が、温度の上昇によって増加することが見出された。

【0262】

他の様相において、本願のベタメタゾン プロピオネート組成物は、標識薬物含有量の約0.001重量%～1.3重量%の量の不純物Dを含み得る。

【0263】

驚くべきことに、本願の1つの様相において、前記のエノールアルデヒド不純物は、25℃で少なくとも6ヶ月の期間または25℃で少なくとも12ヶ月の期間または25℃で少なくとも18ヶ月の期間または25℃で少なくとも24ヶ月の期間1%をはるかに下回って制御されている。

20

【0264】

1つの様相において、本願の局所用スプレー組成物は、2～8℃で貯蔵した場合に、少なくとも12ヶ月の期間エノールアルデヒド不純物は、実質的に無い。

【0265】

他の様相において、上記の局所用スプレー組成物は、ベタメタゾン ジプロピオネートおよびオレイルアルコールを含む。

【0266】

30

以下の実施例は、本願のある特定の様相および実施形態を説明するために記載されているが、どんな方法においても本願の範囲を限定すると解釈されるべきものではない。以下の実施例は、本発明に関する開発および実験の進行の間の様々な時点において集められたデータの代表であるデータの編集を含み得る。

【実施例】

【0267】

実施例1：組成物の例およびその製造

実施例において、用いられている活性薬物ベタメタゾン ジプロピオネートは、粒子の半分が、約50 μm未満の大きさを有し、そして粒子の90%が約300 μm未満の大きさを有している粒子径分布を有していた。

40

【0268】

例示ベタメタゾンスプレー組成物：

【表 1】

実施例	組成物 1	組成物 2	組成物 3	組成物 4	組成物 5	組成物 6
成分	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%	重量%
ベタメタゾン ジプロピオネート	0.0643	0.0643	0.0643	0.0643	0.0643	0.0643
ソルビタン モノステアレート	4.58	4.58	4.58	4.58	4.58	4.58
ポリオキシ20 セトステアリルエーテル	2.42	2.42	2.42	2.42	2.42	2.42
セトステアリルアルコール	1	1	1	1	1	1
鉱油	7.06	7.06	7.06	7.06	7.06	7.06
オレイルアルコール	-	-	-	-	-	5
エラジルアルコール	5	-	-	-	-	-
カプロイルアルコール	-	5	-	-	-	-
ラウリルアルコール	-	-	5	-	-	-
ステアリルアルコール	-	-	-	5	-	-
ベヘニルアルコール	-	-	-	-	5	-
プロピルパラベン	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
メチルパラベン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
ヒドロキシエチルセルロース	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
精製水	78.7757	78.7757	78.7757	78.7757	78.7757	78.7757

【0269】

製造工程：

- i. 薬物溶液の調製：絶えず攪拌しながらベタメタゾン ジプロピオネートおよびブチル化ヒドロキシトルエンを、オレイルアルコールに溶解した；
- ii. 油相の調製：ソルビタンモノステアレート、ポリオキシ20 セトステアリルエーテル、セトステアリルアルコールおよび鉱油をステンレス鋼容器内で70±2℃迄加熱した。プロピルパラベンを油相に添加した；
- iii. 工程1で調製した薬物溶液を、攪拌下に油相にゆっくり加えた。温度70±2℃より下のステンレス鋼容器；
- iv. 水相の調製：水およびメチルパラベンをホモジナイズし、若干のヒドロキシエチルセルロースを加えて水相を調製した；
- v. 油相および水相をホモジナイズした。ホモジナイズを、2400rpmで10分間継続した；そして
- vi. 次いで、前記の容器を、ウォータージャケットを用い、250rpmで攪拌下に、30℃±2℃で冷却し、室温に冷却した。

【0270】

さらなる例示組成物：

【表 2】

例示組成物	ベタメタゾン ジプロピオネートの溶液組成の詳細
組成物 7	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+エラジルアルコール(5重量%)
組成物 8	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液 (0.0643重量%)+カプロイルアルコール(5重量%)
組成物 9	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+ラウリルアルコール(5重量%)
組成物 10	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+ステアリルアルコール(5重量%)
組成物 11	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+ベヘニルアルコール(5重量%)
組成物 12	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+オレイルアルコール(5重量%)
組成物 13	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+メントール(5重量%)
組成物 14	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+アルファ テルピネオール(5重量%)
組成物 15	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+トランスクトール(5重量%)
組成物 16	ベタメタゾン ジプロピオネートのエタノール+プロピレングリコール(1:1)溶液(0.0643重量%)+イソプロピル ミリスレート(5重量%)

【0271】

実施例 2：例示組成物 6 の安定性試験

前記の調製した製剤を密閉容器に充填し、安定性試験条件：25℃および相対湿度（RH）60%、30℃およびRH65%、ならびに40℃およびRH75%に、2ヶ月間さらした。すべての試料は、相分離がなく、オフホワイト色の均一なエマルジョンのままであった。薬品分析値は、標識薬物含有量の90～110%の指定限界内である。

【0272】

様々な保管場所における試験結果を表1に示すが、ここで、値は、表示薬剤含量の百分率を示す。

【0273】

【表 3】

表 1 安定性試験の結果

貯蔵条件		薬品分析	不純物				
			A	B	C	D	全量
初期	--	100.2	0.14	0.03	ND	ND	0.17
1 5 日	2-8℃	100.1	ND	ND	ND	ND	0.00
	25℃	101.4	ND	0.02	ND	ND	0.02
	30℃	99.6	0.15	0.06	ND	ND	0.21
	40℃	100.1	0.07	0.03	ND	ND	0.10
1 ヶ月	2-8℃	101.3	0.03	ND	ND	ND	0.03
	25℃	101.2	0.06	0.05	ND	ND	0.11
	30℃	100.9	0.09	0.05	ND	ND	0.14
	40℃	100.4	0.20	0.15	ND	0.024	0.59
2 ヶ月	2-8℃	102.8	0.04	0.05	ND	ND	0.09
	25℃	103.5	0.10	0.07	ND	ND	0.17
	30℃	103.3	0.11	0.08	ND	ND	0.18
	40℃	102.2	0.32	0.38	ND	0.44	1.13
3 ヶ月	2-8℃	99.5	ND	0.08	ND	ND	0.08
	25℃	100.0	0.13	0.06	ND	0.07	0.27
	30℃	100.1	0.20	0.13	ND	0.15	0.49
	40℃	98.0	0.38	0.56	ND	0.68	1.62
6 ヶ月	2-8℃	101.2	0.09	ND	ND	ND	0.09
	25℃	102.2	0.21	0.15	ND	0.15	0.51
	30℃	100.0	0.35	0.31	ND	0.3	0.97
	40℃	98.8	0.67	1.09	ND	1.12	2.98
9 ヶ月	2-8℃	100.7	0.11	ND	ND	ND	0.11
	25℃	102.5	0.23	0.20	ND	0.17	0.60
	30℃	100.9	0.39	0.47	ND	0.44	1.30
1 2 ヶ月	2-8℃	102.5	0.16	0.12	ND	ND	0.28
	25℃	96.2	0.30	0.26	ND	0.12	0.68
	30℃	98.4	0.46	0.55	ND	0.37	1.38
1 8 ヶ月	2-8℃	101.2	0.18	0.15	ND	0.14	0.47
	25℃	103.1	0.36	0.41	ND	0.31	1.08
2 4 ヶ月	2-8℃	100.2	0.27	0.20	ND	0.13	0.60
	25℃	101.7	0.43	0.51	ND	0.39	1.33

ND=検出不可

【0 2 7 4】

実施例 3：局所吸収および通過率

例示組成物 1～16 の試験

局所用スプレー組成物（組成物 1～16）を、皮膚の異なる層への薬物の浸透および鉛直拡散セル（フランツ型（Franz-type））を用いる有限投与方法（finite dosing method）によるレセプター相への浸透について評価した。

【0275】

方法および材料：

16処置群（各々について $n = 9$ 細胞）であった。各群は、3人の異なる提供者から受けた3つの皮膚試料を有していた（55才以下；3人の提供者 $\times$ 3つの複製）。全試験組成物を室温で貯蔵した。

【0276】

皮膚モデル：

この調査において、ヒトの死体皮膚を用いた。採皮したヒト死体皮膚細胞は、約350～450 μm の平均厚みを有する。提供者の組織は、拡散セルの間で均等に分割した。

【0277】

インビトロ経皮吸収および経皮浸透試験：

組成物1～16の局所用スプレー組成物を、鉛直拡散セル（フランツ型）を用いて評価した。皮膚試料を、個々の拡散セルに取り付けた。各位置のセルは、拡散面積0.503 cm^2 （直径8mm）を有していた。個々のセル各々は、静的フランツ-セル型である。レセプター室は、ゲンタマイシンサルフェート0.01%を追加した4%BSA水溶液3.0mlで満たされ、激しく継続的に混合した。温度を $32 \pm 0.2^\circ\text{C}$ に設定した。投与前に、セルを1時間 32°C でインキュベートした。

【0278】

インキュベーション時間の終わりに、レセプター液から試料を $t = 0$ の試料として獲得した。予め 32°C でインキュベートしたレセプター液の新鮮なバッチを、HTSセルのレセプター室内へ導入した。前記の組成物を、セル当たり約2.5mgのレベルで投与し、それは5mg/ cm^2 に等しく、それらを、容積式ピペットを用いて投与した。投与容量を各組成物の密度を計算することにより計算した。試料を、0時間、2時間、6時間、10時間、12時間または24時間の間隔で収集し、分析前に、フリーザーにおいて貯蔵した。皮膚浸透試験を、0、2、6、10、12または24時間で獲得した試料により分析し、そしてフルマスバランス試験を24時間後に実施した。

【0279】

ベタメタゾン ジプロピオネートおよびその代謝物のフルマスバランス試験量を、以下の皮膚の位置から分析した：（未吸収および／または未浸透）皮膚表面、（テープ剥離からの）角質層、および（真皮からの分離およびその後続く溶媒抽出）表皮、（表皮からの分離およびその後続く溶媒抽出）真皮。組織表面を、 $1 \times \text{PBS}$ で湿らせたQ-チップで3回拭き取り、吸収されていないおよび浸透してないAPI、（すなわち）、ベタメタゾン ジプロピオネートおよびその代謝物を除去した。標準のテープ剥離方法は、角質（SC）層を除去するために用いられた。角質層の除去後、残っている組織を $1 \times \text{PBS}$ で湿らせ、表皮層および真皮層を機械的に分離した。

【0280】

集めた試料全てを、以下の分析物：ベタメタゾン ジプロピオネート、ベタメタゾン-17-プロピオネート、ベタメタゾン-21-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分について認定された方法を備えるLC-MS/MSを用いて分析した。

【0281】

【表 4】

表 2：皮膚層において保持されたベタメタゾン

例示組成物	角質層(ng)	表皮(ng)	真皮(ng)	全量(ng)
組成物 1	5.40	17.09	14.22	36.71
組成物 2	11.11	15.23	4.87	31.21
組成物 3	36.83	42.55	33.81	113.19
組成物 4	2.02	1.89	0.79	4.70
組成物 5	17.57	7.43	6.38	31.39
組成物 6	33.00	18.34	14.11	65.45
組成物 7	82.65	198.11	40.52	321.28
組成物 8	78.76	244.14	57.68	380.59
組成物 9	78.61	162.92	67.49	309.01
組成物 10	70.48	199.21	49.78	319.47
組成物 11	76.09	182.91	86.33	345.32
組成物 12	73.29	206.15	54.89	334.32
組成物 13	108.23	197.96	53.02	359.21
組成物 14	141.82	165.20	68.15	375.17
組成物 15	184.39	133.52	106.10	424.01
組成物 16	236.14	98.17	87.07	421.39

10

20

【0 2 8 2】

【表 5】

表 3：皮膚層およびレセプターレベルに保持されたベタメタゾンの百分率

例示組成物	投与量 (ng)	皮膚保持量 (ng)	24時間後 のレセプター レベル (ng)	皮膚層における 保持の百分率	レセプター内 に浸透した百 分率
組成物 1	1500	36.71	11.26	2.45	0.75
組成物 2	1360	31.21	19.35	2.29	1.42
組成物 3	1520	113.19	50.69	7.45	3.33
組成物 4	745	4.70	2.31	0.63	0.31
組成物 5	1370	31.39	2.78	2.29	0.20
組成物 6	1255	65.45	11.82	5.22	0.94
組成物 7	1340	321.28	188.78	23.98	14.09
組成物 8	1385	380.59	124.92	27.48	9.02
組成物 9	1340	309.01	130.58	23.06	9.74
組成物 10	1520	319.47	132.89	21.02	8.74
組成物 11	1445	345.32	241.54	23.90	16.72
組成物 12	1190	334.32	16.64	28.09	1.40
組成物 13	1165	359.21	50.69	30.83	4.35
組成物 14	1160	375.17	183.24	32.34	15.80
組成物 15	1055	424.01	237.29	40.19	22.49
組成物 16	1300	421.39	211.86	32.41	16.30

【0283】

10

20

30

【表 6】

表 4：皮膚保持率範囲（n＝9セル）

例示組成物	最小値	最大値
組成物 1	1.4	8.4
組成物 2	0.7	8.3
組成物 3	1.1	13.7
組成物 4	0.9	7.3
組成物 5	0.7	49.6
組成物 6	1.5	47.7
組成物 7	0.2	10.5
組成物 8	1.3	10.4
組成物 9	0.9	10.0
組成物 10	0.6	24.1
組成物 11	0.4	3.9
組成物 12	5.7	82.1
組成物 13	2.8	81.5
組成物 14	0.7	3.8
組成物 15	0.3	10.1
組成物 16	1.1	5.0

10

20

【0284】

実施例 4：ベタメタゾン ジプロピオネートスプレーの刺激パッチテスト試験

患者全 40 を登録し、このうち 34 が試験を完了した。これは、健康なボランティアの半密封状態で皮膚に繰り返しあてた場合の刺激の潜在力に対する以下の、無作為抽出され、二重盲検、単一中心、賦形剤対照群、被験者内比較パッチテスト研究である。

30

- i. ベタメタゾン ジプロピオネートスプレー（例示組成物 6）、
- ii. 賦形剤スプレー（実施例 6 の活性薬物なし）、
- iii. 賦形剤ローション（イソプロピルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、リン酸一ナトリウム水和物、プロピレングリコール、リン酸、水酸化ナトリウムおよび水、すなわち、0.05%ジプロレンローションの賦形剤）、
- iv. 0.2%ラウリル硫酸ナトリウム（SLS）、および
- v. 0.9%生理食塩水。

【0285】

40

全患者は、背中の隣接部位の無作為に割り当てられた傷がない皮膚に、各試験物の貼用を受けた。評価する人および患者は、パッチテスト部位における試験物の正体を知らされずそして気づかなかった。試験物は、パッチ 2 cm×2 cmを用いて半密封パッチコンディション下に用いられた。前記の試験物は、背中の肩甲骨下の範囲のどちらかの部位に用いられた。あてた部位における皮膚反応の評価は、紅斑、浮腫、および皮膚刺激の他のサインの度合いを等級に分け、目で見える測定尺度を用いて臨床的に評価した。

【0286】

21 日間にわたり、全 21 パッチアプリケーションが作られた。各組成物の刺激性スコアを記録した。

【0287】

50

結論：

賦形剤ローション部位および0.2% S L S部位において、ベタメタゾン ジプロピオネートスプレー部位および0.9%無菌生理食塩水部位よりも顕著なさらに強い刺激が観察された。賦形剤ローション部位および0.2% S L S部位の間の刺激において顕著な差はなく、ベタメタゾン ジプロピオネートスプレー部位、賦形剤スプレー部位および0.9%無菌生理食塩水部位の間の刺激において顕著な差はなかった。21日間の半密封下の連続暴露を伴う、この試験における使用の過度の条件下、ベタメタゾン ジプロピオネートスプレー（組成物6）およびその賦形剤スプレー（組成物6の活性薬物なし）は、有意な刺激差の証拠を何ら生じなかった。それに引き換え、賦形剤ローション部位および軽度の刺激で知られている0.2% S L S部位との間に有意差はなかったので、賦形剤ローション（0.05%増加されたジプロリンローション）は、軽度の刺激を生じた。

10

【0288】

実施例5：例示組成物6の組成物のスプレー特性

スプレーパターンは、適切な標的、すなわち薄層クロマトグラフィー（TLC）プレート上への埋伏に従うスプレーを特徴付ける。シリカゲル60、F254（蛍光指示剤）、ガラス上に厚さ層250 μmを有するTLCプレートを本試験の標的として用い、TLCプレートを適切な留め具で固定した。

【0289】

自動空気圧駆動装置は、スプレー作動を自動化する試験において用いられた。Mark V I I（登録商標）Maxポンプ（1～10）を、スプレーパターン試験において組成物を噴出させるために用いた。スプレー距離は、スプレーノズルからTLCプレートまで40 mmであった。噴霧器（容器はa2oz HDPEボトル）は、例示組成物が詰め込まれており、組成物の密度は0.9081 g/mlであり、各ストロークからの排出量を測定するために、Kern ALJ 220-4 NMを用いた。呼び水の前に組成物を3回振り、フルストロークを確実にするためにフード内にむけポンプに10回呼び水を入れることを行った。噴霧器および留め具を備えたTLCプレートを、距離40 mmの正しい位置に持ち込んだ。作動プロフィールは、噴出量は0.16 mlであり；作動／リターン速度は100 mm/sであり；作動／リターン加速度は5700 mm/s²であり；最初の遅れは0 msであり；一時待機時間は100 msであり；最後の遅れは0 msであり、およびインターアクチュエーション（inter actuation）遅れは0 msであった。スプレー後、TLCプレートを留め具から外し、254 nmの紫外線の下で見て、紫外線中、写真を撮るために適切なカメラ（例えば、デジタルカメラ）を用い、スプレーパターンの最小および最大直径を測定した。このテストを28日（1日に2回）繰り返し、毎日のテストの間、組成物を、水平方向および直立位置で室温に貯蔵した。

20

30

【0290】

実施例6：油相／水相におけるベタメタゾン ジプロピオネートの分配を評価するための例示化合物6の画分溶解度（fractional solubility）試験

水中油型エマルジョン組成物中のベタメタゾン ジプロピオネート分布を評価するために画分溶解度試験を実施した。例示組成物6を正確に約3.1 g秤量し、15 mlの遠心分離管に移した。塩化ナトリウム約3.1 gを前記組成物を含む同じ遠心分離管に加え、よく振った。TKA浄水装置の水10 mlを前記遠心分離管に加え、エマルジョン破壊のために2分間よく振った。前記遠心分離管を遠心分離器に装着し、15℃10000 rpmで5分間組成物を遠心分離した。遠心分離後、2つの別個の層が観測された。容量に基づいて、上層は油層（説明における白色クリーム）であり、下層は水層（説明における透明無色液体）であった。

40

【0291】

前記下層をHPLCに注入し、アッセイ用のHPLC標準試験手段を用いて分析したところ、ベタメタゾン ジプロピオネートのピークは観測されなかった。前記上層を、100 ml容量のフラスコ内に注意深く移し、薬剤含量アッセイをアッセイ用のHPLC標準試験手段により実施した。前記上層（すなわち、油相）におけるベタメタゾン ジプロピオネートのア

50

ッセイは、約100.3%であったことが観測された。

【0292】

実施例7：視床下部－下垂体－副腎系（HPA）軸抑制試験

HPA軸抑制のためにスプレー組成物6の潜在能力を、最大使用条件下に中程度～重篤な尋常性乾癬を有する患者において評価した。75人の患者を、15日間の処置を伴う組成物6（n=23）、29日間の処置を伴う組成物6（n=25）、または15日間の処置を伴う0.05%ジプロレンローション（n=27）のいずれかによる処置に無作為に割り当てた。上記の処置を日に2回塗布した。患者は、最大使用量に達するために処置された体表面積20～50%を有した。標的投与量は、1日当たり少なくとも5～7gであった。HPA軸機能は、正常刺激後コルチゾールレベルとして表される $\geq 18 \mu\text{g/dL}$ を用いるACTH刺激テストを用いて試験した。

10

【0293】

血漿コルチゾールは、組成物6（15日間または29日間）または0.05%ジプロレンローション（15日間）を用いて日に2回処置した中程度～重篤な乾癬を有する患者の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）の刺激前後に測定した。治療中に発生した有害反応（TEAEs）の発生率は、全治療グループにわたって同様であった（25.9～32%）。重大なTEAEまたはTEAEに起因する試験の中止は、いずれの治療グループにおいても何ら報告されなかった。塗布部位の掻痒は、同様の発生率：（15日間処置グループにおける組成物6、29日間処置グループにおける組成物6および15日間処置群における0.05%ジプロレンローションに対して、それぞれ、4%、7.4%および4.5%）で、全治療グループにおいて報告された。塗布部位のヒリヒリ／チクチク（塗布部位痛とコード化されている）の更なるTEAEは、29日間処置グループにおける組成物6のたった1人の患者に対して報告された（3.7%）。

20

【0294】

評価可能な68人の患者のうち、15日間に2回組成物6を用いた治療後の患者24人中5人（20.8%）、15日間に2回0.05%ジプロレンローションを用いた治療後の患者20人中5人（25.0%）に、副腎抑制を思わせる異常なACTH刺激試験結果が確認された。29日間に2回組成物6を用いた治療後に、異常なACTH刺激試験結果を有する患者は誰もいなかった（24人中0）。

【0295】

30

15日間治療グループにおける組成物6および15日間治療グループにおける0.05%ジプロレンローションとの間において、HPA軸抑制の発生率は、それぞれ、20.8%および25.0%で同様であった（表5）。HPA軸抑制は、29日間治療グループにおける組成物6に対して観察されなかった。

【0296】

【表7】

表5：処置の最後におけるACTH刺激テストの概要（安全個体数データを伴う患者）

ACTH 刺激 試験結果	組成物6 15日間 (患者数=24)	組成物6 29日間 (患者数=24)	0.05%ジプロレンロー ション 15日間 (患者数=20)
正常	19 (79.2%)	24 (100.0%)	15 (75.0%)
異常	5 (20.8%)	0 (0.0%)	5 (25.0%)

40

【0297】

ベタメタゾン ジプロピオネート代謝産物、即ち、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分は、患者の大多数において検出された。29日間処置グループの組成物6の患者は15日間処置グループの組成物6と比べた場合に、ベタメタゾン-17-プロピオネートおよびベタメタゾン主成分血漿濃度に対するより低い「中央値(med

50

ian) C m a x」を有していた（表 6）。

【 0 2 9 8 】

【表 8】

表 6：組成物 6 を用いた 1 5 日間および 2 9 日間グループの処置後のベタメタゾン－1 7－プロピオネートおよびベタメタゾン主成分の最高中央値血漿濃度（「中央値 C m a x」 p g / m L）

分析物	組成物 6 日に 2 回 1 5 日間	組成物 6 日に 2 回 2 9 日間
ベタメタゾン－1 7－プロピオネート	6 5 (9、4 9 0)	5 2 (1 0、2 2 5)
ベタメタゾン主成分	5 4 (5、7 6 1)	4 2 (1 0、2 2 3)

10

データは、最高血漿濃度の中央値（「中央値 C m a x」）（最小値、最大値）を表す。

【 0 2 9 9 】

【表 9】

表 7：組成物 6 を用いた 1 5 日間および 2 9 日間グループの処置後のベタメタゾン－1 7－プロピオネートおよびベタメタゾン主成分の平均最高血漿濃度（「平均 C m a x」 p g / m L）

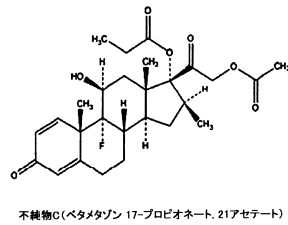
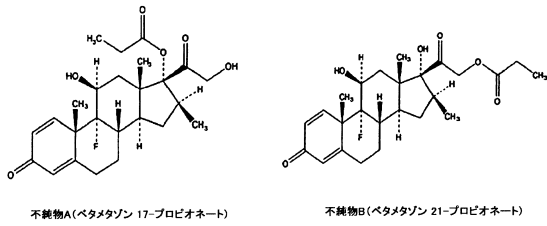
20

分析物	組成物 6 日に 2 回 1 5 日間	組成物 6 日に 2 回 2 9 日間
ベタメタゾン－1 7－プロピオネート	1 2 0 (9、4 9 0)	6 4 (1 0、2 2 5)
ベタメタゾン主成分	1 1 9 (5、7 6 1)	5 8 (1 0、2 2 3)

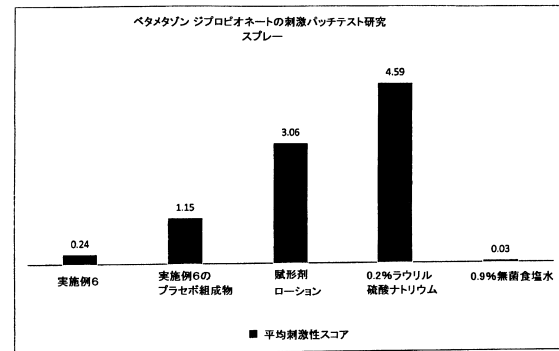
データは、最高血漿濃度の平均（「平均 C m a x」）（最小値、最大値）を表す。

【図 1】

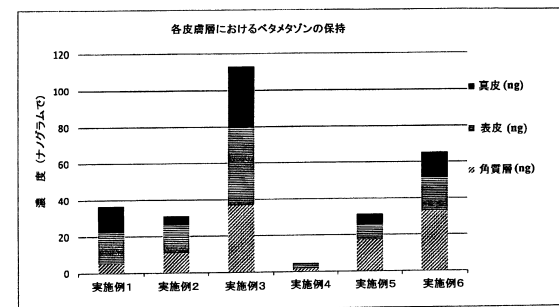
特定のベタメタゾンプロピオネートの不純物の構造



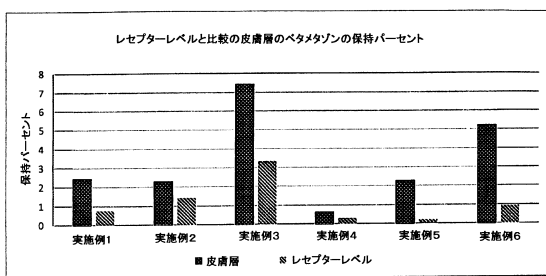
【図 2】



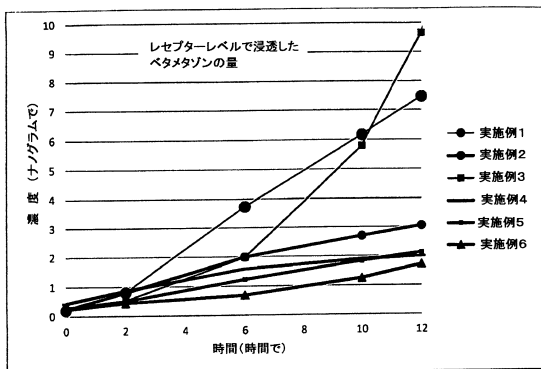
【図 3】



【図 4】



【図 5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 9/107 (2006.01) A 6 1 K 9/107

(74)代理人 100166936

弁理士 稲本 潔

(74)代理人 100174883

弁理士 富田 雅己

(72)発明者 カンダヴィッリ, サティーシュ

アメリカ合衆国、ニュージャージー 08536、プレインスポロ、フォックス ラン ドライブ
412

(72)発明者 サフカー, プリヤダーシャニ

インド、ハイデラバード、テランガナ、ニアー ユニセント スクール、ミヤプール エックス
ロード、シヴァラマ レジデンス、フラット ナンバー4

(72)発明者 オクム, フランクリン

アメリカ合衆国、カリフォルニア 94611、オークランド、ピエモント アベニュー 409
6

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2013-503203 (JP, A)

国際公開第2014/024891 (WO, A1)

特表2013-528212 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 9/107

A 6 1 K 9/12

A 6 1 K 47/10

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/06

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

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