

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-524755

(P2019-524755A)

(43) 公表日 令和1年9月5日 (2019.9.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/185 (2006.01)	A 6 1 K 36/185	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/047 (2006.01)	A 6 1 K 31/047	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/19 (2006.01)	A 6 1 K 31/19	
A 6 1 K 31/045 (2006.01)	A 6 1 K 31/045	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁) 最終頁に続く		

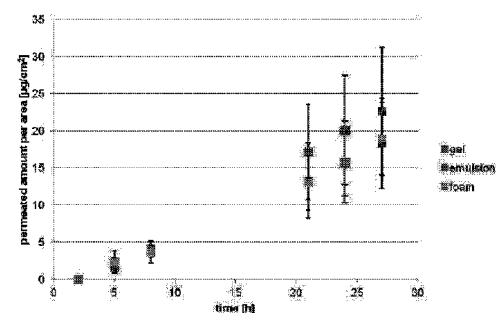
(21) 出願番号	特願2019-503457 (P2019-503457)	(71) 出願人	519018211 アムリット・リサーチ・リミテッド アイルランド・ダブリン・2・ハーコート ・ストリート・90
(86) (22) 出願日	平成29年7月18日 (2017.7.18)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	平成31年3月18日 (2019.3.18)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/042610	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 国際公開番号	W02018/017576	(72) 発明者	ロルフ・ダニエルス ドイツ・72076・チュービンゲン・ア ウフ・デア・モルゲンシュテレ・8・エバ ーハルト・カールス・ユニヴェルジテート ・チュービンゲン内
(87) 国際公開日	平成30年1月25日 (2018.1.25)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	62/363,634		
(32) 優先日	平成28年7月18日 (2016.7.18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 ベツリン含有油中水型泡沫及びその組成物

(57) 【要約】

本開示は、白樺外皮抽出物を含む泡沫に関する。その安定な組成物、並びにこうした泡沫を製造する方法、及びこうした泡沫を使用する方法も本明細書中に記載される。本開示の泡沫は、創傷治癒を改善することが知られたトリテルペンを含む。

FIG. 5



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

1つ以上の非極性液体中に分散した固形白樺樹皮抽出物を含むエマルション泡沫。

【請求項 2】

前記白樺樹皮抽出物が、少なくとも約70質量%のベツリン並びにベツリン酸、オレアノール酸、エリスロジオール、及びルペオールからなる群から選択される1つ以上のトリテルペンを含む、請求項 1 に記載の泡沫。

【請求項 3】

前記非極性液体が、ひまわり油、中鎖トリグリセリド、及びパラフィンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の泡沫。

10

【請求項 4】

さらに水を含む、請求項 1 に記載の泡沫。

【請求項 5】

前記エマルションが、油中水型エマルションである、請求項 1 に記載の泡沫。

【請求項 6】

前記エマルションが、オレオゲルを含む、請求項 5 に記載の泡沫。

【請求項 7】

前記オレオゲルが、約5質量%から約10質量%の固形白樺樹皮抽出物を含み、前記エマルションが、オレオゲル及び約20質量%から約30質量%の水からなる油中水型エマルションである、請求項 6 に記載の泡沫。

20

【請求項 8】

前記オレオゲルが、約7質量%の固形白樺樹皮抽出物からなり、前記エマルション中の水の量が約25質量%である、請求項 7 に記載の泡沫。

【請求項 9】

請求項 1 から 10 のいずれか1項に規定される固形白樺樹皮抽出物の、約50 μm 未満の平均粒径を有し、約80質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散された粒子を約1質量%から約20質量%含む、請求項1に記載の泡沫。

【請求項 10】

約10質量%の固形白樺樹皮抽出物の粒子を含む、請求項 9 に記載の泡沫。

【請求項 11】

前記非極性液体が、少なくとも1つのトリグリセリドを含む、請求項 1 から 10 のいずれか1項に記載の泡沫。

30

【請求項 12】

前記非極性液体が、少なくとも1つのC7以上の炭化水素を含む、請求項 1 から 11 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 13】

前記非極性液体が、1種以上の植物油を含む、請求項 12 に記載の泡沫。

【請求項 14】

前記非極性液体が、ヒマワリ油を含む、請求項 13 に記載の泡沫。

40

【請求項 15】

前記トリグリセリドが、中鎖トリグリセリドである、請求項 11 に記載の泡沫。

【請求項 16】

前記非極性液体が、約10未満の過酸化物価を有する、請求項 1 から 15 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 17】

前記過酸化物価が、約3以下である、請求項 16 に記載の泡沫。

【請求項 18】

約50 μm を超えるサイズを有する固形白樺樹皮抽出物粒子を実質的に含まない、請求項 1 から 17 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 19】

50

無菌である、請求項 1 から 18 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 20】

乳化剤を実質的に含まない、請求項 1 から 19 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 21】

前記エマルションの界面張力が、約4mN/mより大きい（ペンダントドロップ法）、請求項 1 から 20 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 22】

泡沫指数が、約2より大きい、請求項 1 から 21 のいずれか1項に記載の泡沫。

【請求項 23】

ホスファチジルコリン、ジステアリン酸ポリグリセリル-3-メチルグルコース、PEG/ドデシルグリコールコポリマー、セスキオレイン酸ポリグリセリル-2、ジイソステアリン酸ポリグリセリル-3、ポリリシノレイン酸ポリグリセリル-3、ソルビタン脂肪酸エステル、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される乳化剤をさらに含む、請求項 1 から 18 及び 20 から 23 のいずれか1項に記載の泡沫。

10

【請求項 24】

(a) ベツリン含有トリテルペン抽出物を非極性液体中に分散させることによりオレオゲルを調製する工程；

(b) オレオゲルを約24時間に亘って貯蔵する任意の工程；

(c) エマルションを形成する方法により、所定量の水を加える工程；及び

(d) 薬学的に許容される噴射剤を充填した容器に前記エマルションを入れる工程；を含む方法によって調製される、請求項 1 から 23 のいずれか1項に記載の泡沫。

20

【請求項 25】

工程 (a) のオレオゲルが、約70質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散された約1質量%から約30質量%のトリテルペン抽出物を含む、請求項 24 に記載の泡沫。

【請求項 26】

工程 (c) で添加される水の量が、非極性液体と約1：100から約1：1の割合である、請求項 24 に記載の泡沫。

【請求項 27】

工程 (d) の薬学的に許容される噴射剤が、二酸化炭素、亜酸化窒素、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、1種以上のクロロフルオロカーボン (CFC)、1種以上のヒドロクロロフルオロカーボン (HCFC)、及び1種以上のヒドロフルオロカーボン (HFC) からなる群から選択される、請求項 24 に記載の泡沫。

30

【請求項 28】

患者の創傷を治療する方法であって、請求項 1 から 27 のいずれか1項に記載の泡沫の有効量を前記創傷の少なくとも一部に局所適用する工程を含む方法。

【請求項 29】

治療される創傷が、火傷、外科的皮膚病変、表在性外傷；慢性創傷、褥瘡、糖尿病性足部潰瘍、慢性静脈性潰瘍、動脈不全性潰瘍；美容皮膚処置、レーザーアブレーション皮膚処置、ケミカルピーリング、皮膚剥離、医薬品副作用から生じる創傷、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、放射線皮膚炎、希少皮膚病、表皮水疱症、尋常性天疱瘡、及び類天疱瘡からなる群より選択される、請求項 28 に記載の方法。

40

【請求項 30】

治療を必要とする患者において表皮水疱症を治療する方法であって、前記患者の表皮水疱領域に請求項 1 から 27 のいずれか1項に記載の泡沫の有効量を局所適用する工程を含む方法。

【請求項 31】

治療を必要とする患者において壊死性帯状疱疹を治療する方法であって、前記患者の壊死しつつある皮膚領域に請求項 1 から 27 のいずれか1項に記載の泡沫の有効量を局所投

50

与する工程を含む方法。

【請求項 3 2】

請求項 1 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の泡沫を分配するための加圧容器であって、エマルジョン及び薬学的に許容される噴射剤を含み、前記容器から混合物の少なくとも一部を放出する際にエマルジョンが泡沫を形成する容器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、2016年7月18日に出願された、「油中水型泡沫からのベツリンのエキスビボ皮膚浸透」と題する米国仮特許出願第62/363,634号の利益を主張するが、その開示は本明細書中に組み込むこととする。

10

【背景技術】

【0 0 0 2】

本開示は、白樺樹皮の抽出物から誘導される医薬製剤に関する。

【0 0 0 3】

白樺樹皮抽出物中に見出されるトリテルペンは、創傷治癒特性を有することが知られている。白樺樹皮からこれらのトリテルペンを抽出する方法は、米国特許第7,482,383号に報告されている。これらの方法は、医薬製剤に使用することのできる、固形白樺樹皮抽出物を提供する。例えば、こうした抽出物を含有するエマルジョンは、米国特許第7,482,383号に記載されており、こうした抽出物を含有するオレオゲルは、米国特許第9,352,041号、並びに第8,828,444号及び第8,536,380号に記載されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0 0 0 4】

【特許文献 1】米国特許第7,482,383号

【特許文献 2】米国特許第9,352,041号

【特許文献 3】米国特許第8,828,444号

【特許文献 4】米国特許第8,536,380号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0 0 0 5】

創傷治癒における臨床使用のために、オレオゲルまたはクリームは、処置が必要とされる皮膚の領域に触れることによって（例えば、指、へらまたは他のアプリケーションによって）適用されねばならない。タッチ適用は、オレオゲルまたはクリームを適用するという単純な行為が皮膚状態の悪化を招く可能性があることから、所定の皮膚状態（例えば表皮水疱症）の治療には不都合である。損傷した皮膚へのタッチ適用は、さらに著しい物理的ストレスも引き起こす可能性があり、患者に苦痛を与えうる。結果として、患者の服薬遵守が危険にさらされ、このことは慢性創傷の治療にとって特に問題である。

【0 0 0 6】

したがって、患者の状態を悪化させることなく、また、さらなる疼痛を引き起こすことなく、皮膚に適用することができる固形白樺樹皮抽出物を含有する創傷治癒製剤が依然として必要とされている。

40

【0 0 0 7】

本開示は、既知の固形白樺樹皮含有エマルジョン及びオレオゲルの欠点を克服する、改善されたレオロジー特性を有する臨床的に有利な創傷治癒製剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 8】

本開示は、1つ以上の非極性液体中に分散された固形白樺樹皮抽出物を含むエマルジョン泡沫を提供する。本明細書に記載される固形白樺樹皮抽出物は、臨床的に有利なレオロジー特性を有するエマルジョン泡沫として処方することができる。

50

【0009】

本開示の様々な実施態様では、本明細書に記載の泡沫は、少なくとも約70質量%のベツリン並びにベツリン酸、オレアノール酸、エリスロジオール、及びルペオールからなる群から選択される1つ以上のトリテルペンを含む固形白樺樹皮抽出物のエマルジョンから調製される。

【0010】

固形白樺樹皮抽出物は、非極性溶媒中に分散させることができる。いくつかの実施態様では、非極性液体は、ヒマワリ油、中鎖トリグリセリド、及びパラフィンからなる群から選択される。いくつかの実施態様では、非極性液体は、少なくとも1つのトリグリセリドを含む。特定の実施態様では、トリグリセリドは中鎖トリグリセリドである。別の実施態様では、非極性液体は少なくとも1つのC7以上の炭化水素を含む。さらに他の実施態様では、非極性液体は1つ以上の植物油を含む。特定の実施態様では、非極性液体はヒマワリ油を含む。

10

【0011】

不飽和単位を有する非極性液体、例えば油及び別の脂質は、自動酸化を受ける可能性がある。過酸化物価の測定は、このプロセスが起こる程度の決定に使用される標準的な方法である。過酸化物価が高いことは、定量的尺度においてより高い酸敗度を意味する。一実施態様において、本開示は、非極性液体が約10未満の過酸化物価を有するエマルジョン泡沫を提供する。別の実施態様において、過酸化物価は約3以下である。さらに他の実施態様において、過酸化物価は15未満、14未満、13未満、12未満、11未満、10未満、9未満、8

20

【0012】

本開示の泡沫は、エマルジョンから調製される。いくつかの実施態様では、1つ以上の非極性液体中に分散した固形白樺樹皮抽出物を含む泡沫は、さらに水を含む。通常、泡沫は、噴射剤（一般にプロパン/ブタン混合物）がエマルジョンの分散脂質相と混合された、水中油型エマルジョンに基づく。対照的に、本開示の様々な実施態様は、油中水型エマルジョンを含む泡沫を説明している。この概念により、非接触適用の利点と、有利にはトリテルペン抽出物（TE）、油、及び水のみを含有する製剤における、白樺樹皮トリテルペンの治癒効果の利点との組み合わせが可能になる。

30

【0013】

本開示は、本明細書では互換的にエマルジョン泡沫と呼ばれる、エマルジョンを含む泡沫を提供する。本開示は、エマルジョンを含む泡沫を提供し、ここで前記エマルジョンは、本明細書に提供されるオレオゲルを含む。したがって、別の様々な実施態様では、泡沫を調製するために使用されるエマルジョンは、固形白樺樹皮抽出物を含むオレオゲルから調製される。油と混合すると、本開示の白樺樹皮抽出物は安定なオレオゲルを形成し、これは最大で60%の水を吸収して油中水型エマルジョンを形成することができる。

【0014】

一実施態様では、本開示の泡沫は乳化オレオゲルによって提供され、ここで、オレオゲルは約5質量%から約10質量%の固形白樺樹皮抽出物を含み、エマルジョンは、オレオゲル及び約20質量%から約30質量%の水からなる油中水型エマルジョンである。別の実施態様では、乳化されようとするオレオゲルは、約7質量%の固形白樺樹皮抽出物を含み、エマルジョン中の水の量は約25質量%である。

40

【0015】

別の実施態様では、本開示は、約80質量%から約99質量%の1種以上の非極性液体中に分散した、約1質量%から約20質量%の固形白樺樹皮抽出物の粒子を含むエマルジョン泡沫を提供する。前記固形白樺樹皮抽出物は、適切な非極性液体に分散してオレオゲルを形成しており、オレオゲルは乳化されており、エマルジョンは固形白樺樹皮抽出物を含む泡沫を調製するために使用される。

【0016】

50

別の実施態様では、本開示は、エマルションを含む泡沫を提供し、ここで、エマルションは、オレオゲルを含まないか、またはオレオゲルから調製されない。いくつかの実施態様では、泡沫は油中水型泡沫である。他の実施態様では、泡沫は水中油型泡沫である。

【0017】

別の様々な実施態様において、本開示のエマルション泡沫は、生存し得る微生物を本質的に含まず、薬局方、例えばUSPまたはPhEurによる無菌製品の要件を満たす。別の実施態様では、泡沫は乳化剤を実質的に含まない。

【0018】

いくつかの実施態様では、泡沫は乳化剤を含む。特定の実施態様では、乳化剤は、ホスファチジルコリン、ポリグリセリン-3-メチルグルコースジステアレート、PEG/ドデシルグリコールコポリマー、ポリグリセリル-2セスキオレエート、ポリグリセリル-3ジイソステアレート、ポリグリセリル-3ポリリシノレエート、ソルビタン脂肪酸、及びこれらの混合物からなる群から選択される。乳化剤は、非混和性液体成分中における液滴の分散を促進することによってエマルションを安定化させるために使用される作用剤である。本開示のいくつかの実施態様では、乳化剤を製剤に添加して、非極性液体中の水の分散（または代替的に水中の非極性液体の分散）を維持することができる。

10

【0019】

一実施態様では、本開示の泡沫は、約80質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散し、約50 μm 未満の平均粒径を有する、約1質量%から約20質量%の本明細書に開示される固形白樺樹皮抽出物の粒子を含む。別の実施態様では、本開示の泡沫は、約10質量%の固形白樺樹皮抽出物の粒子を含む。いくつかの別の実施態様では、本開示の泡沫は、約50 μm を超えるサイズを有する固形白樺樹皮抽出物粒子を実質的に含まない。

20

【0020】

本開示の様々な実施態様において、泡沫はエマルションを含み、エマルションの界面張力は、ペンダントドロップ法で測定して約4mN/mより大きい。

【0021】

別の様々な実施態様において、本開示のエマルション泡沫は、約2より大きい泡沫指数を有する。泡沫指数とは、体積膨張の尺度であり、

規定体積のエマルションの質量を同体積の泡沫の質量で除算することによって算出される。

30

【0022】

本開示はまた、いくつかの実施態様では非極性溶媒中に分散させて臨床的に有利なオレオゲルを提供することができ、(a) 白樺樹皮を適切な溶媒と接触させて、ベツリン及び少なくとも1つのトリテルペンを含む抽出溶液を形成する工程；(b) 白樺樹皮を抽出溶液から分離する工程；(c) 抽出溶液を冷却して、ベツリン及びトリテルペンの一部を溶液から結晶化させる工程；(d) 結晶化ベツリンとトリテルペンを分離する工程；(e) 分離され結晶化したベツリン及びトリテルペンを乾燥させて、固形白樺樹皮抽出物を形成する工程；(f) ベツリン含有トリテルペン抽出物を非極性液体中に分散させることによりオレオゲルを調製する工程；(g) 約24時間に亘ってオレオゲルを任意に貯蔵する工程；(h) 所定量の水を加えてエマルションを形成する工程；及び(i) 前記エマルションを、薬学的に許容される噴射剤を充填した容器に入れる工程を含む、固形白樺樹皮抽出物から泡沫を製造する方法を提供する。いくつかの実施態様において、オレオゲルは、約70質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した、本明細書中に記載される約1質量%から約30質量%のトリテルペン抽出物を含む。別の実施態様では、オレオゲルのエマルションを形成するために添加される水の量は、非極性液体と、約1:100から約1:1、または別の実施態様では約2:1から約1:2の割合である。さらに別の実施態様では、薬学的に許容される噴射剤は、二酸化炭素、亜酸化窒素、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、クロロフルオロカーボン(CFC)、ヒドロクロロフルオロカーボン(HCFC)、及びヒドロフルオロカーボン(HFC)からなる群から選択される。

40

【0023】

50

本開示は、治療を必要とする患者において様々なタイプの創傷の治療の方法を提供するものであり、この方法は、治療を必要とする創傷の少なくとも一部に本開示の泡沫の有効量を局所投与する工程を含む。いくつかの実施態様では、治療される創傷は、火傷、外科的皮膚病変、表在性外傷；慢性創傷、例えば褥瘡、糖尿病性足部潰瘍、慢性静脈性潰瘍、動脈不全性潰瘍；美容皮膚処置、例えばレーザーアブレーション皮膚処置、ケミカルピーリング、皮膚剥離、医薬品副作用から生じる創傷、例えば中毒性表皮壊死症、ライエル症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、放射線皮膚炎、希少皮膚病、例えば表皮水疱症、尋常性天疱瘡、または類天疱瘡、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0024】

本開示はまた、治療を必要とする創傷をもたらすかまたはこれに関連する様々な疾患または状態を治療する方法を提供する。一実施態様では、治療を必要とする患者において、表皮水疱症を治療するための方法であって、患者の表皮水疱症に起因するかまたは関連する創傷の少なくとも一部に、本明細書に開示される泡沫の有効量を局所投与する工程を含む方法が提供される。別の実施態様は、本方法は、治療を必要とする患者における、壊死性帯状疱疹の治療に有用な方法であって、こうした患者の壊死しつつある皮膚領域に、本明細書に開示される泡沫の有効量を局所投与する工程を含む方法である。

【0025】

本開示は、本開示のベツリン含有泡沫の創傷治癒効果とベツリン含有オレオゲルの治癒効果との比較を、例えば、これら新規な泡沫からのベツリン浸透を、既に創傷治癒を促進することが判明しているオレオゲルからのベツリンの浸透と比較することによって提供する。いくつかの実施態様において、本開示の泡沫は油中水型泡沫である。本開示の泡沫の主成分であるベツリンの皮膚浸透速度を調べた。(1)人工の損傷皮膚の皮膚病変の深さ、及び(2)担体として使用される様々な種類の油の影響に特に重点が置かれた。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、ベツリン及び1つ以上のトリテルペンを含む抽出溶液を提供するための、白樺樹皮の連続抽出を示す。

【図2】図2は、未処置のブタ皮膚(左)、テープ剥離後の皮膚(中央)、及び移植皮膚(右)の顕微鏡画像である。

【図3】図3は、様々な損傷を受けた皮膚及びFTSへの、ヒマワリ油オレオゲルからのベツリン浸透の比較を示す； $n=5$ ；エラーバー：標準偏差。

【図4】図4は、移植皮膚(左)及びテープ剥離後の皮膚(右)への、3つの異なるオレオゲルの浸透流束を示す； $n=5$ ；エラーバー：標準偏差； $*p<0.05$ 。

【図5】図5は、MCT含有泡沫、エマルジョン、オレオゲルからの、移植皮膚へのベツリン浸透の比較である； $n=5$ ；エラーバー：標準偏差。

【発明を実施するための形態】

【0027】

以下の用語は当業者には十分理解されていると考えられるが、以下の定義は、本明細書に開示される主題の説明を容易にするために記載される。

【0028】

本明細書で使用される用語は、特定の実施態様を説明することのみを目的としており、限定を意図するものではないことが理解される。

【0029】

特記のない限り、本明細書中で使用されるすべての技術的及び科学的用語は、本開示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ものと同様の意味を有する。本明細書中に記載のものと類似または同等の任意の方法及び材料を、本開示の実施または試験に使用可能であるが、好ましい方法、装置、及び材料が記載される。本明細書中に引用された全ての参考文献(米国特許第9,352,041号；第8,828,444号；第8,536,380号；及び第7,482,383号を含む)は、その全体を参照により全ての目的のために援用することとする。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

長年の特許法上の慣例に従い、特許請求の範囲を含む本願において使用される場合、「a」、「an」、及び「the」なる語は、「1つ以上」を指す。したがって、例えば、「1つの担体」への言及は、1つ以上の担体の混合物、2つ以上の担体の混合物などを含む。

【 0 0 3 1 】

特記のない限り、明細書及び特許請求の範囲で使用される成分の量、反応条件その他を表す全ての数字は、全ての場合において「約」なる語で修飾されていると理解されるべきである。したがって、逆の表記がない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、本出願によって得られることが求められる所望の特性に応じて変動し得る変わり得る近似値である。一般に、「約」なる語は、測定可能な値、例えば、体重、時間、用量などの量を指す場合には、以下の変動は、開示された方法を実施するために適切であることから、特定の値から $\pm 15\%$ または $\pm 10\%$ 、別の例では $\pm 5\%$ 、別の例では $\pm 1\%$ 、さらに別の例では $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味する。

10

【 0 0 3 2 】

本明細書を通して、数値範囲が、所定の量について提供されている。これらの範囲はその中の全ての部分範囲を含むことが理解される。したがって、「50~80」の範囲には、その中の可能な全ての範囲（例えば、51~79、52~78、53~77、54~76、55~75、60~70など）が含まれる。さらに、所与の範囲内の全ての値は、それによって包含される範囲の終点であり得る（例えば、50~80の範囲には、55~80、50~75などの終点を有する範囲が含まれる）。

20

【 0 0 3 3 】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される動詞「含む」及びその活用形は、その語に続く項目は含まれるが、特に言及されない項目が除外されるものではないことを意味して、非限定的な意味で使用される。

【 0 0 3 4 】

本明細書を通して、「一実施態様」または「実施態様」などへの言及は、その実施態様に関連して説明される特定の特徴、構造、または特性が、少なくとも1つの実施態様に含まれることを意味する。したがって、本明細書全般の様々な箇所での「一実施態様では」または「実施態様では」という文言は、全てが必ずしも同じ実施態様を指すものではない。さらに、特定の特徴、構造、または特性は、1つ以上の実施態様において任意の適切な方法で組み合わせることができる。

30

【 0 0 3 5 】

「投与する」とは、任意の投与様式、例えば、経口、皮下、舌下、経粘膜、非経口、静脈内、動脈内、頬側、舌下、局所、腔内、直腸内、眼内、耳、鼻、吸入、及び経皮などを含む。「投与する」とはまた、特定の化合物を含む剤形のための処方の規定することまたは調剤することを含み得る。「投与する」とはまた、特定の化合物またはその化合物を含む剤形を含む方法を実施するための指示を提供することを含み得る。

【 0 0 3 6 】

「治療する」なる語は、対象における状態の少なくとも1つの症状の、緩和、軽減、遅延、低減、逆行、改善、または管理のうちの1つ以上を行うことを意味する。「治療する」なる語はまた、状態の発現または悪化の阻止、遅延（すなわち、状態の臨床的発現の前の期間の延長）、または危険性の低減の1つ以上を意味し得る。

40

【 0 0 3 7 】

「治療有効量」とは、疾患、障害、または他の望ましからぬ医学的状态を治療するために対象に投与した場合に、その疾患、障害、または状態に関して有益な効果を有するのに十分な活性物質の量を意味する。治療有効量は、活性物質の化学的性質及び製剤形態、疾患または状態及びその重篤度、並びに治療しようとする患者の年齢、体重、及び他の関連特性に応じて変化する。所与の活性物質の治療有効量を決定することは、当業者の通常の技量の範囲内であり、典型的にはルーチン実験以上の技量を要しない。

【 0 0 3 8 】

50

「白樺樹皮」なる語は、白樺の樹の外皮を意味する。好ましい実施態様には、*Betula pendula* Roth及び*Betula pubescens* Ehrh、並びにこれら双方の掛け合わせ由来の白樺樹皮が含まれる。

【0039】

本開示は、臨床的に有利なエマルション泡沫に処方することのできる固形白樺樹皮抽出物を提供する。

【0040】

本開示の固形白樺樹皮抽出物は、それらの化学組成に基づいて特徴付けることができる。いくつかの実施態様では、本開示の固形白樺樹皮抽出物は、ルバン及びオレアナントリテルペンを含む。特に、白樺樹皮抽出物は、ルバントリテルペン：ベツリン、ルペオール、及びベツリン酸、並びにオレアナントリテルペン：エリスロジオール及びオレアノール酸を含み得る。

10

【0041】

いくつかの実施態様では、固形白樺樹皮抽出物は、少なくとも約50質量%、約50質量%、約55質量%、約60質量%、約65質量%、約70質量%、約75質量%、約80質量%、約85質量%、または約90質量%の、ベツリン及び1つ以上のトリテルペンを含む。いくつかの実施態様では、1つ以上のトリテルペンは、ベツリン酸、オレアノール酸、エリスロジオール、及びルペオールからなる群より選択される。

【0042】

いくつかの実施態様において、固形白樺樹皮抽出物は、以下の物質のうちの少なくとも1つを含む：3-b-カフェオイルベツリン、ベツリン酸メチルエステルのアセテート、アセチルオレアノール酸、アロベツリン、ベツリンアルデヒド、ベツロン酸、ベツロンアルデヒド、ルバン-3 β ,20,28-トリオール、ルバン-3 β ,20-ジオール（モノジノール）、オレアノールアルデヒド、シトステロール、ウルソール酸、または β -アミリン。

20

【0043】

本開示の固形白樺樹皮抽出物は、固形白樺樹皮抽出物の粒子の粒径によって特徴づけることができる。いくつかの実施態様では、固形白樺樹皮抽出物の粒子の平均粒径は、約10 μ m未満、約90 μ m未満、約80 μ m未満、約70 μ m未満、約60 μ m未満、約50 μ m未満、約40 μ m未満、約30 μ m未満、または約25 μ m未満である。

【0044】

別の実施態様において、本開示の固形白樺樹皮抽出物は、約30 μ m超、約40 μ m超、約50 μ m超、約60 μ m超、約70 μ m超、約80 μ m超、約90 μ m超、約100 μ m超の粒径を有する固形白樺樹皮抽出物粒子を実質的に含まない。

30

【0045】

好ましい実施態様では、固形白樺樹皮抽出物は、*Betula pendula* Roth及び*Betula pubescens* Ehrh、並びにこれら両種のハイブリッドに由来する。

【0046】

本開示は、臨床的に有利なエマルション泡沫に処方可能な固形白樺樹皮抽出物の調製方法を提供する。一般に、この方法は、白樺の樹を入手する工程、前記白樺の木から樹皮を剥ぎ取って処理する工程、処理された白樺樹皮を適切な溶媒と接触させてベツリン及び1つ以上のトリテルペンを含む抽出溶液を提供する工程、及び、抽出液からベツリン及び1つ以上のトリテルペンを含む白樺樹皮抽出物を単離して乾燥させる工程を含む。いくつかの実施態様において、単離された白樺樹皮抽出物は固体の形態である。例えば、本開示の白樺樹皮抽出物は、米国特許第7,482,383号、第8,536,380号、第8,828,444号、第9,352,041号に開示されている方法によって調製することができ、これらの全体を参照により全ての目的のために本明細書中に援用することとする。

40

【0047】

本開示は、局所用創傷治癒剤として有用な固形白樺樹皮抽出物を含む、臨床的に有利な創傷治癒用エマルション泡沫組成物及び製剤を提供する。

【0048】

50

様々な実施態様において、本開示の泡沫はエマルションを含む。一実施態様では、本開示のエマルション泡沫の調製に有用なエマルションは、オレオゲルから得られる。ゲルは、液相と固相を含む微細分散系である。固相は整然とした三次元構成を形成し、2つの相は互いに浸透する。オレオゲルは、所望の物理的特性を達成するためにゲル形成剤が添加された、非極性液体（例えば、油、ワックス、またはパラフィン）に基づく疎水性ゲルである。

【0049】

一実施態様では、本開示は、非極性液体及びオレオゲル形成剤を含むオレオゲル由来のエマルション泡沫を提供する。本開示のオレオゲルにおける使用に適した非極性液体には、例えば、植物油、動物油、または合成油、ワックス、及びパラフィンが含まれる。様々な実施態様において、非極性液体は脂質である。いくつかの実施態様において、非極性液体は、ヒマシ油、落花生油、ホホバ油、ヒマワリ油、オリーブ油、アボカド油、及びアーモンド油からなる群から選択される植物油である。特定の実施態様では、非極性液体はヒマワリ油である。

10

【0050】

いくつかの実施態様では、非極性液体は中鎖トリグリセリドである。いくつかの実施態様では、非極性液体は少なくとも1つのトリグリセリドを含む。所定の実施態様において、少なくとも1つのトリグリセリドがミグリオールである。別の実施態様では、非極性液体は少なくとも1つのC7以上の炭化水素を含む。所定の実施態様では、少なくとも1つのC7以上の炭化水素はパラフィンである。

20

【0051】

様々な実施態様において、非極性液体の過酸化物価は、15未満、14未満、13未満、12未満、11未満、10未満、9未満、8未満、7未満、6未満、5未満、4未満、3未満、2未満、1未満であり、これらの間の全ての値を含む。一実施態様では、本開示は、エマルション泡沫を提供し、ここで、非極性液体は約10未満の過酸化物価を有する。所定の実施態様では、非極性液体は約3以下の過酸化物価を有する。「過酸化物価」なる語は、非極性液体が経る自動酸化の程度を表すために当技術分野において既知の語である。値が低いほど、非極性液体の分解はより少ない。

【0052】

本開示は、オレオゲルを含むエマルションから泡沫を製造する方法を提供する。いくつかの実施態様において、固形白樺樹皮抽出物を乾燥させた後、約1質量%から約20質量%の乾燥させた固形白樺樹皮抽出物を、非極性液体中に分散させてオレオゲルを形成する。所定の実施態様では、非極性液体はヒマワリ油である。一般的なアプローチとして、オレオゲルは、水の添加によって（例えば、シリンジューシリンジ技術によって、または高剪断ミキサーまたは別の大規模方法を利用して）乳化させてエマルションを形成させ、均一な油中水型エマルションをもたらすことができ、これは、薬学的に許容される噴射剤を使用して泡沫として容器から分配することができる。

30

【0053】

所定の実施態様において、オレオゲルは無菌である。オレオゲルは、当業者に既知の適切な方法によって滅菌することができる。

40

【0054】

いくつかの実施態様では、乳化前のオレオゲルは、約70質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した、約1質量%から約30質量%の固形白樺樹皮抽出物（TE）を含み、前記オレオゲルは、前記固形白樺樹皮抽出物粒子に加えて少なくとも1つのオレオゲル形成剤を含有する。いくつかの実施態様では、オレオゲルは、約80質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した、約1質量%から約20質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子を含み、前記オレオゲルは、前記固形白樺樹皮抽出物粒子に加えて少なくとも1つのオレオゲル形成剤を含有する。

【0055】

別の実施態様では、乳化前のオレオゲルは、約70質量%から約99質量%の1つ以上の非

50

極性液体中に分散した、約1質量%から約30質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子を含み、分散した前記固形白樺樹皮抽出物粒子が、オレオゲル中の唯一のオレオゲル形成剤である。いくつかの実施態様では、オレオゲルは、約80質量%から約99質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した、約1質量%から約20質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子を含み、前記オレオゲルは、前記固形白樺樹皮抽出物粒子に加えて少なくとも1つのオレオゲル形成剤を含有する。

【0056】

所定の実施態様において、乳化前のオレオゲルは、約95質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した約5質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子、約90質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した約10質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子、約85質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した約15質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子、または約80質量%の1つ以上の非極性液体中に分散した約20質量%の固形白樺樹皮抽出物粒子を含む。

10

【0057】

前述の実施態様では、固形白樺樹皮抽出物粒子の量（例えば、約1質量%及び約20質量%）は、非極性液体中に溶解した固形白樺樹皮抽出物粒子を最高で約0.5質量%を含む。

【0058】

本明細書に記載されるように、本開示は、固形白樺樹皮抽出物を含むエマルション泡沫の調製方法を提供する。エマルションなる語は、互いに混和性ではないか、または限られた程度においてのみ混和性であり、典型的には相と呼称される2つの液体からなる不均一系に関する。エマルション中では、2つの液体のうち的一方が、他方の液体中に微小液滴の形態で分散している。

20

【0059】

いくつかの実施態様において、本開示の固形白樺樹皮抽出物を含むエマルションが提供される。別の実施態様は、本開示のオレオゲルを含むエマルションを提供する。様々な実施態様において、本開示のエマルションは、非極性液体中に極性液体を分散させることによって提供される。特定の実施態様では、極性液体は水である。

【0060】

いくつかの実施態様では、本開示のエマルションは乳化剤を含む。いくつかの実施態様において、乳化剤は、エマルションの安定性を促進する界面活性剤または他の成分である。所定の実施態様では、乳化剤は（ヒドロキシプロピル）メチルセルロースである。別の所定の実施態様では、エマルションは実質的に乳化剤を含まない。

30

【0061】

所定の皮膚創傷を治療するために、泡沫は、オレオゲルの適用が触れることを要するのに対して、ほとんど触れることなく創傷に適用することができることから、泡沫はオレオゲルよりもいくつかの点で優れている。泡沫は、一般に、噴射剤がエマルションの分散脂質相と混合されたエマルションに基づく。いくつかの実施態様では、噴射剤は二酸化炭素（CO₂）である。さらに別の実施態様では、噴射剤は、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、クロロフルオロカーボン（CFC）、ヒドロクロロフルオロカーボン（HCFC）、ヒドロフルオロカーボン（HFC）、及び亜酸化窒素（N₂O）のうちの1つ以上である。

40

【0062】

本開示は、上記のような固形白樺樹皮抽出物含有エマルションを含む泡沫を提供する。

【0063】

所定の実施態様において、エマルションは約5質量%から約10質量%の固形白樺樹皮抽出物からなるオレオゲルを含み、前記エマルションは、オレオゲル及び約20質量%から約30質量%の水からなる油中水型エマルションである。

【0064】

別の所定の実施態様では、エマルションは、約7質量%の固形白樺樹皮抽出物からなるオレオゲルを含み、前記エマルションは、オレオゲル及び約25質量%からなる油中水型エマルションである。

50

【0065】

所定の実施態様では、本開示の泡沫は乳化剤をさらに含む。所定のさらなる実施態様では、乳化剤は、ホスファチジルコリン、ポリグリセリル-3-メチルグルコース、PEG/ドデシルグリコールコポリマー、ポリグリセリル-2セスキオレート、ポリグリセリル-3ジイソステアレート、ポリグリセリル-3ポリリシノレート、ソルビタン脂肪酸エステル等、及びこれらの組み合わせから成る群より選択される。

【0066】

所定の実施態様では、本開示の泡沫は、所定の物理的特性を有する。いくつかの実施態様では、泡沫指数は約2より大きい。別の実施態様では、泡沫に使用されるエマルションは、ペンダントドロップ法で測定して約4mN/mを超える界面張力を示す。

10

【0067】

本開示はまた、本発明のエマルション及び薬学的に許容される噴射剤を充填した加圧容器を提供するが、前記エマルションは、混合物の少なくとも1部が前記容器からデカントされると泡沫を形成する。

【0068】

様々な実施態様において、本開示はまた、有効量の本開示の泡沫を創傷の少なくとも一部に局所適用することによって患者の創傷を治療する方法も提供する。

【0069】

所定の実施態様では、治療される創傷は、火傷、外科的皮膚病変、表在性損傷；慢性創傷、例えば、褥瘡、糖尿病性足部潰瘍、慢性静脈性潰瘍、動脈不全性潰瘍；美容皮膚処置、例えば、レーザーアブレーション皮膚処置、ケミカルピーリング、皮膚剥離；医薬品副作用から生じる創傷、例えば、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、または放射線皮膚炎、希少皮膚病、例えば、表皮水疱症、尋常性天疱瘡、または類天疱瘡、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

【0070】

本開示はまた、創傷の形成をもたらして患者を悩ませる様々な疾患及び状態の治療に有用な方法を提供し、この方法は、治療を必要とする患者の創傷の領域に本明細書中に記載の泡沫の有効量を局所投与する工程を含む。様々な実施態様では、疾患または状態は、火傷、外科的皮膚病変、表在性損傷；慢性創傷、例えば、褥瘡、糖尿病性足部潰瘍、慢性静脈性潰瘍、動脈不全性潰瘍；美容皮膚処置、例えば、レーザーアブレーション皮膚処置、ケミカルピーリング、皮膚剥離；医薬品副作用から生じる創傷、例えば、中毒性表皮壊死症、ライエル症候群、スティーブンス・ジョンソン症候群、または放射線皮膚炎、希少皮膚病、例えば、表皮水疱症、尋常性天疱瘡などからなる群より選択される。

30

【実施例】

【0071】

(実施例1：泡沫の調製)

白樺の外皮(TE)由来のトリテルペン抽出物を、Birken AG, Niefern-Oschelbronn, Germanyから得た。これは、表1に示される組成及び物理特性を有していた。試験した処方の全てについて、パラフィン、ヒマワリ油、または中鎖トリグリセリドが、様々なオレオゲルの基礎として機能した。10% (w/w) のTEを含有するこれらのオレオゲルは、TEをそれぞれの油中に、Ultra-Turrax T25 (IKA, Staufen, Germany) を8000rpmで3分間用いて分散させることによって調製した。24時間の貯蔵期間の後、同量の水を、シリンジツーシリンジ技術を用いてオレオゲルに添加し、均質なw/oエマルションを得た。50mlのエマルションをアルミニウムエアロゾル缶に充填し、毎日CO₂を充填して、5日後に5バールの一定平衡圧力を得た。

40

【0072】

【表 1】

表1. 使用したTEの組成及び物理特性

化学組成	比表面積	粒径D50%
81.6% ベツリン	42±0.4 m ² /g	5.8 μm
3.84% ベツリン酸		
2.08% ルペオール		
1.05% エリスロジオール		
0.97% オレアノール酸		
0.52% メツリン酸メチルエステル		
9.94% 未特定成分		

10

【0073】

(実施例2：ブタの皮膚の準備)

ブタの耳を等張生理食塩水で洗浄し、綿棒で血液を除去して乾燥させた。切除した耳の後ろの皮膚をアルミホイルで包み、-30℃で貯蔵した。実験当日、室温で解凍し、発泡スチロールブロックに固定した。以下に記載のように他の方法で前処理されていない場合、次にブタの皮膚は、皮膚採取器 (Dermatom GA 630、Aesculap AG & Co. KG) を用いて0.8 mmの厚さに切断した。

20

【0074】

皮膚の損傷：表在性創傷は、外皮層に限定されており、しばしば擦過によって引き起こされる。擦過プロセスの深度に応じて、表皮または真皮の様々な層が関与し得る。傷害の重篤度は、治癒過程に、また残りの皮膚組織のバリア特性が変化することから、活性物質の浸透にも、明らかな影響を及ぼす。

【0075】

2種類の擦過傷を擬製するために、ブタの皮膚をこの研究のために2つの異なる方法で「損傷」させた。この目的のために、皮膚を前述のように準備し、続いて以下の2つの方法のいずれかによって損傷させた。

30

i. 第一の方法は、皮膚 (テープ) 剥離して皮膚の角質層を除去することを含むものであった。テープ剥離のために、発泡スチロールブロック上の皮膚をテープ (tesa No 4124, Beiersdorf AG, Hamburg, Germany) に押し付け、そして1回の速い動きで剥離した。この手順を20回繰り返した。

ii. 第二の方法は、皮膚の外側200 μmを除去するために皮膚採取器を使用する皮膚移植を含むものであった。皮膚移植のために、皮膚の最表層0.2mmを、皮膚採取器 (Dermatom GA 630, Aesculap AG & Co. KG) を使用し、皮膚の生きた層を直接切り取って除去した。

40

【0076】

3種類全ての皮膚 (未処理、テープ剥離後の皮膚、及び移植皮膚) は、最終的に0.8mmの一定の厚さに採皮された。両タイプの損傷が均一な重篤度であることが、光学顕微鏡検査によって確認された。

【0077】

(実施例3：損傷した皮膚の顕微鏡検査)

損傷の重篤度を決定するために、顕微鏡画像を撮った。皮膚を前述のように処置し、液体窒素中で凍結させた。低温ミクロトーム (HM 560 Cryo-Star; Thermo Fisher Scientific Inc.; Langenselbold, Germany) を用いて横断面を切断した。切片は50 μmの厚さを有し、顕微鏡画像 (Microscope Axio Imager Z1, Carl Zeiss, Jena, Germany) を撮る前に

50

ヘマトキシリン及びエオシンで染色した。

【0078】

図2の顕微鏡画像は、2つの異なる処置、テープ剥離及び皮膚移植の後の皮膚の損傷の重篤度を、未処置の全層皮膚（FTS）と比較して示す。未処置の皮膚は、角質層、表皮、及び真皮を含む皮膚の典型的な層構造を示す。テープ剥離後、皮膚の最外層である角質層は皮膚から完全に除去されている。対照的に、皮膚移植はより重篤な損傷をもたらし、皮膚の生きた表皮層を直接深く切っている。

【0079】

（実施例4：浸透実験）

ベツリンアッセイ：

以下のシステムを使用してHPLCによりベツリンを定量した：LC-20AプロミネンスHPLCシステム（Shimadzu, Duisburg, Germany）、HPLCカラムNucleosil 100-5 C18 EC 125/4、HPLCプレカラムUniversal RP EC 4/3（HPLC）（いずれもMacherey-Nagel, Duren, Germany）。カラムの温度は40℃に設定し、流速は1.5mL/分に設定した。移動相の組成は、70%のアセトニトリル及び30%の水であった。検出限界は0.0491 µg/ml、定量限界は0.1473 µg/mlであった。各試料の体積20 µlを注入し、UV吸光度を210nmで測定した。ベツリンの保持時間は約10.3分であった。

【0080】

統計分析：

全てのデータは、測定を繰り返すことによって得られ（n = 4）、一元配置分散（単一因子）分析とそれに続くスチューデント-ニューマン-コイルス検定によって分析された。

【0081】

エキスピボ浸透実験：

浸透実験は、12mlのレセプター容量を有する改変フランツ型拡散セル（Gauer Glas, Puttlingen, Germany）を用いて実施した。ベツリンの溶解度を高めるために、リン酸緩衝生理食塩水pH7.4を、10%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンと共にレセプター液として使用して、ベツリンの溶解を促進した。レセプター液を32℃に予熱し、拡散セル中に充填した。皮膚試料（厚さ0.8mm、直径2.5cm）を、天然の皮膚バリアを保持した未処理の、あるいはテープ剥離または皮膚移植によって「損傷」させた、ブタの皮膚から得た。ドナー区画を細胞に適合させ、これらを水浴中で32℃に加熱した後、30分間の平衡時間をおいた。無限投与実験のために、1gの製剤をブタの皮膚に均一に塗布した。水の蒸発を避けるために、拡散セルをパラフィルム（登録商標）で覆った。レセプター液の攪拌速度は500rpmであった。0.5mlの試料を、2時間後、5時間後、8時間後、21時間後、24時間後、及び27時間後に採取し、新たに予熱したレセプター液と交換した。浸透したベツリンの量を得るために、試料をHPLCにより分析した。面積当たりのベツリンの累積浸透量を時間に対してプロットした。浸透流束を、8時間から27時間の結果を用いて算出した。最初の2つの試料は、全ての実験で流束がまだ定常状態になっていないため、線形回帰から除外された。全ての実験を5回行った。

【0082】

（様々な損傷した皮膚への浸透）

最初に、ヒマワリオレオゲルからの、様々なタイプの皮膚へのベツリンの浸透を調べた。損傷を受けていない皮膚はほぼ完全なバリア機能を示し、生体異物分子、例えばベツリンなどの皮膚を通過した送達を妨ぐことができる。FTSを用いた実験では、定量限界以下の値でベツリンの浸透性がほとんどないことが明らかになった（0.88 µg/cm²、図3）。予想通り、浸透流束は、皮膚のバリア機能が人為的に損なわれた場合に有意に高かった。テープ剥離は角質層のみを除去することから、テープ剥離後の流束（0.44 ± 0.11 µg/cm²・h）は、移植皮膚を経た場合の値（1.13 ± 0.15 µg/cm²・h）の半分に過ぎない値であった。さらにまた、ベツリンが最初にレセプター液に入るまでの時間を定義する遅延時間は、剥離皮膚と比較して、皮膚採取器による損傷を受けた皮膚への浸透ではより短い（4.02 ± 1.02対6.51 ± 1.48時間）。流束が皮膚の厚さに反比例することから、この変数は全ての実験

10

20

30

40

50

を通して一定に保たれた。したがって、これは、通過せねばならない組織の構造に依存する拡散係数のみによって影響される。テープ剥離及び皮膚移植による皮膚損傷の後に、主要なバリアである角質層が除去されてはいても、ベツリン浸透に対する別の抵抗が依然として存在する。可能性のある説明としては、テープ剥離後には滑らかな表面が残るのに対し、移植は無傷の組織に直接切り込み、浸透するトリテルペンのための追加の経路を開くためであろう。創傷治癒の文脈では、このことは、損傷が深いほど、単位時間当たりの浸透するベツリンの量が多くなり、さらに、創傷の重篤度が増すにつれてより顕著な創傷治癒効果が期待できることを意味する。

【 0 0 8 3 】

(実施例5：様々な油を含むオレオゲルからの浸透の比較)

TEオレオゲルの溶解度及びゲル強度は、使用される脂質の極性に強く依存するが、いくつかの効果の複雑な重なり合いのために単純な相関関係を示さない。使用された油の性質がベツリンの浸透に影響を与えるかどうかを評価するため、この研究のために、媒体極性であって創傷治癒を促進することが既に証明されているヒマワリ油を選択する。同様の極性を有するが溶解度はより高い第2のトリグリセリドとして、MCTが選択された。パラフィンが、非極性脂質の例として選択された。選択された油の特性を表2にまとめる。興味深いことに、様々な油を用いて調製されたオレオゲルの浸透流束は、ベツリン流束に関して損傷の重篤度とは無関係の明らかな傾向を示した。移植された皮膚並びにテープ剥離後の皮膚について、流束は、使用した脂質相とは独立に以下の順：MCT<ヒマワリ油<パラフィンで増加する（図4）。全てのオレオゲルは、油相中に固形粒子として懸濁した過剰量のTEで油が飽和しているという事実を共有する。結果として、油はベツリンで飽和されており、その活性係数は全てのオレオゲル中で1である。全ての場合において、皮膚中の濃度は、分布平衡が達成された時にその飽和濃度となるべきである。しかしながら、皮膚浸透は動的過程であり、媒体からの活性物質の放出動態にも依存し得る。明らかに、オレオゲルの様々な粘度が活性成分の皮膚への輸送に影響を与える。それぞれの見掛け粘度を表3にまとめる。流束及び粘度の比較は明らかな関係を示すが、レオロジー測定が系のマクロ粘度を特徴付け、拡散及び放出はミクロ粘度によって影響されることから、全相関は示さない。興味深いことに、様々な油による浸透流束で観察された順序は、同等のオレオゲルから測定された放出速度とは異なる。このことは、主な皮膚バリアである角質層がこれらの実験のために除去されてはいても、媒体として使用される油と損傷を受けた皮膚との間には特定の相互作用があることを示す。

【 0 0 8 4 】

【表 2】

表 2. 様々な油を用いた場合の TE の界面張力、溶解度、及び log P の値

	界面張力[mN/m]	TE溶解度	log P
パラフィン	42.7	0.41	3.21
ヒマワリ油	25.4	4.4	4.24
MCT	27.1	7.9	4.50

【 0 0 8 5 】

10

20

30

40

【表 3】

表 3. 様々なオレオゲルの粘度；n=3；平均±標準偏差

	粘度[Pas]
パラフィン	0.11±0.025
ヒマワリ油	0.41±0.028
MCT	0.48±0.026

10

【0086】

(実施例 6：同じ油を含有する様々な処方からの浸透の比較)

最後に、同じ油に基づく様々なタイプの処方（オレオゲル、エマルション、及び泡沫）を調べた。MCTを含有する処方の例を示す図5及び表4に見られるように、全ての種類の処方が、同様の前処理を伴って皮膚に適用された場合のベツリンについて、ほぼ同一の浸透動態を示した。このことは、過剰量のTEを有するオレオゲルが全タイプの処方の外相を形成し、したがって同様に皮膚に直接接触しているという事実起因し得る。結果として、水も、存在する場合はこれらの処方の内相に位置するCO₂も、浸透流束または遅延時間に有意な影響を及ぼさない。注：オレオゲル、エマルション、及び泡沫の浸透は、同一の油及び同一の損傷についてのみ比較される。

20

【0087】

結論として、この研究は、活性成分としてTEを有するエマルションから調製された泡沫は、これに対応し、創傷治癒を促進することが証明されているオレオゲルに匹敵する、損傷皮膚の浸透速度をもたらすことを示した。オレオゲルと比較して、エマルション泡沫は、活性成分を含まない有意量の極性液体（例えば、水）及び空隙容積（例えば、起泡剤/噴射剤によって生じる空隙）を含むため、エマルション泡沫は、オレオゲルと比較するとより低い局所用量の活性剤を提供すると予想されることから、この結果は驚くべきである。このことは、創傷部位への活性成分の浸透レベルを低下させると予想される。従って、意外にも、泡沫は、白樺樹皮乾燥抽出物の好ましい効果と、事実上接触のない適用を可能にする適用形態の利点とを組み合わせた創傷治療における有利な適用形態を提供する。

30

【0088】

【表 4】

表 4. 様々な製剤からのベツリンの流束及び遅延時間の比較；n=4～5；平均±標準偏差

使用された油	損傷の種類	製剤	流束 [$\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{h}$]	遅延時間 [h]
ヒマワリ油	テープ剥離	ゲル	0.44 ± 0.11	6.51 ± 1.48
		エマルション	0.36 ± 0.11	5.70 ± 2.18
		泡沫	0.43 ± 0.14	4.34 ± 2.24
	移植	ゲル	1.13 ± 0.15	4.02 ± 1.02
		エマルション	1.15 ± 0.13	3.37 ± 0.64
		泡沫	1.29 ± 0.25	3.32 ± 1.15
パラフィン	テープ剥離	ゲル	1.02 ± 0.17	4.01 ± 2.07
		エマルション	0.87 ± 0.42	3.21 ± 3.11
		泡沫	0.98 ± 0.31	2.46 ± 2.29
	移植	ゲル	1.95 ± 0.39	4.06 ± 1.29
		エマルション	1.67 ± 0.45	4.82 ± 1.28
		泡沫	1.45 ± 0.50	5.02 ± 1.88
MCT	テープ剥離	ゲル	0.58 ± 0.17	7.47 ± 0.79
		エマルション	0.76 ± 0.22	6.38 ± 1.97
		泡沫	0.65 ± 0.22	6.49 ± 1.07
	移植	ゲル	0.76 ± 0.34	2.72 ± 2.03
		エマルション	0.98 ± 0.47	3.51 ± 2.05
		泡沫	0.78 ± 0.20	3.69 ± 1.72

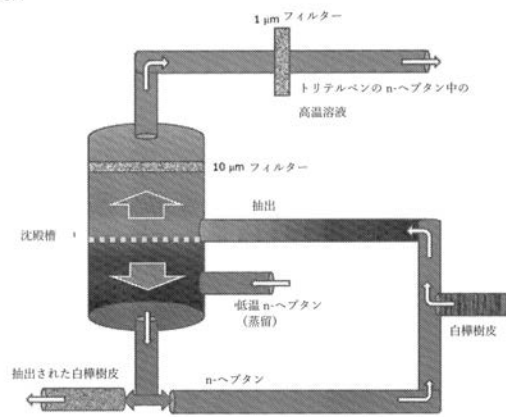
【 0 0 8 9 】

参照による組み込み

本明細書中において引用した全ての参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願は、あらゆる目的のためにこれらの全体が参照のために本明細書中に組み入れられる。しかしながら、本明細書中に引用されたいずれの参考文献、論文、刊行物、特許、特許公報、及び特許出願への言及は、これらが有効な先行技術を構成するか、または世界中のいかなる国においても一般的知識の一部を形成するとの承認またはいかなる形態の示唆ではなく、そのようにみなされるべきでない。

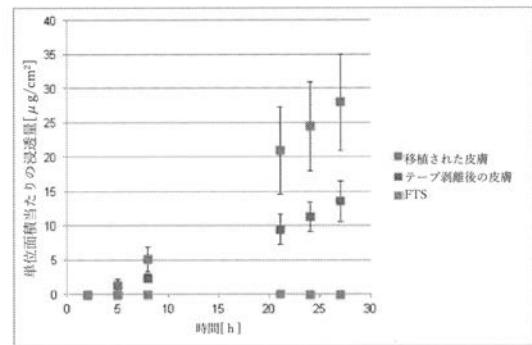
【図 1】

FIG. 1



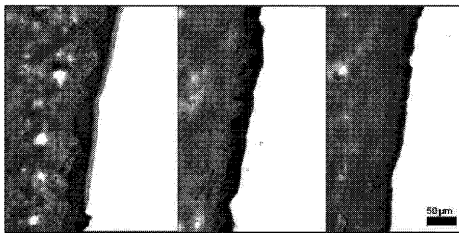
【図 3】

FIG. 3



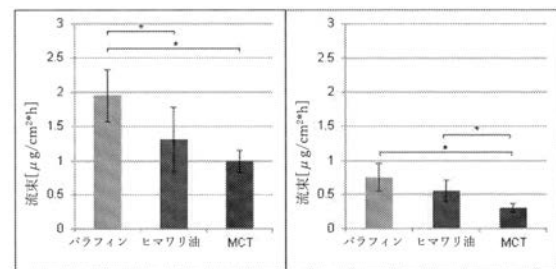
【図 2】

FIG. 2



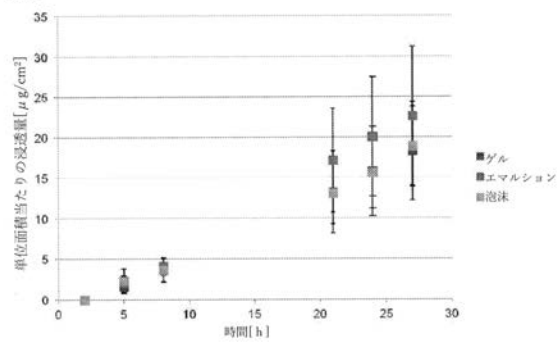
【図 4】

FIG. 4



【図 5】

FIG. 5



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/042610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 8/00; A61K 8/06; A61K 9/06; A61K 9/107 (2017.01) CPC - A61K 8/97; A61K 36/00; A61K 36/185; A61Q 19/00 (2017.08)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/107522 A2 (NEUBOURG SKIN CARE GMBH & CO KG) 09 September 2011 (09.09.2011) entire document	1-4
—		5, 6
Y	US 3,489,690 A (LACHAMPT et al) 13 January 1970 (13.01.1970) entire document	5, 6
Y	US 2007/0299285 A1 (SCHEFFLER) 27 December 2007 (27.12.2007) entire document	6
A	US 2003/0087789 A1 (SCHEFFLER) 08 May 2003 (08.05.2003) entire document	1-8
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 September 2017		Date of mailing of the international search report 02 OCT 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2017/042610

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 9-32
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/44 (2017.01)		A 6 1 K 47/44	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/06 (2006.01)		A 6 1 K 47/06	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)		A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)		A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)		A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00	

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

(72) 発明者 トビアス・ザーン

アイルランド・ダブリン・２・フィッツウィリアム・プレイス・(番地なし)・フィッツウィリアム・ホール・アムリット・リサーチ・リミテッド内

F ターム(参考) 4C076 AA17 AA24 BB31 CC19 DD34 DD46 DD46F DD63F DD69F EE23F
 EE49F EE53 FF16 FF43 GG45
 4C088 AB25 AC06 MA05 MA13 MA22 MA63 NA03 NA05 ZA89
 4C206 AA01 AA02 CA14 DA11 KA04 MA02 MA03 MA05 MA33 MA42
 MA83 NA03 NA05 ZA89