

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-521765

(P2024-521765A)

(43)公表日 令和6年6月4日(2024.6.4)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	4 C 0 7 6
A 6 1 P 15/10 (2006.01)	A 6 1 P 15/10	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全61頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-572709(P2023-572709)	(71)出願人	523442208 ストラテジック ドラッグ ソリューショ ンズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 9 1 7 0 9 カリフォル ニア州 チノ ヒルズ ロック クレスト レーン 1 2 8 5 0
(86)(22)出願日	令和3年12月1日(2021.12.1)	(74)代理人	240000327 弁護士 弁護士法人クレオ国際法律特許 事務所
(85)翻訳文提出日	令和5年11月22日(2023.11.22)	(72)発明者	チャウ モーゼ アメリカ合衆国 9 1 7 0 9 カリフォル ニア州 チノ ヒルズ ロック クレスト レーン 1 2 8 5 0
(86)国際出願番号	PCT/US2021/061488	(72)発明者	チャウ シェリル エル. アメリカ合衆国 9 1 7 0 9 カリフォル ニア州 チノ ヒルズ ロック クレスト レーン 1 2 8 5 0
(87)国際公開番号	WO2022/250731		
(87)国際公開日	令和4年12月1日(2022.12.1)		
(31)優先権主張番号	PCT/US2021/034334		
(32)優先日	令和3年5月26日(2021.5.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 勃起不全を治療するための製剤および方法

(57)【要約】

本明細書に開示される製剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、および/または関連するホスホジエステラーゼ阻害剤もしくは他のイオン化可能な化合物の少なくとも1つの溶解性および透過性(フラックス)を増強する有益な特性を有する。特に、製剤は、化合物が粘膜を通過する際に有益な特性を付与し、有効な血漿薬剤濃度をもたらす。いくつかの実施形態において、製剤は、アルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化C8 - C10グリセリド、および/または有機塩、またはそれらの任意の組み合わせのうちの少なくとも1つを含み得る有機水溶性溶媒を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5~約8.0のpHを有する。また、本明細書では、勃起不全または他の疾患の治療のために1つ以上の化合物を投与する際の製剤の使用であって、1つ以上の化合物が経粘膜的(経鼻的または舌下的)に投与される使用も開示される。

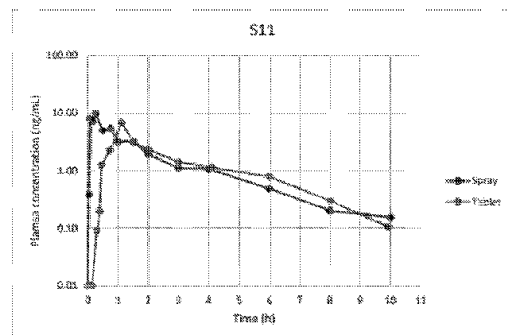


FIG. 7

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

鼻粘膜中のバルデナフィルの透過を増強するための製剤であって、前記製剤は、

(a) バルデナフィルと、

(b) アルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化 C 8 - C 1 0 グリセリド、またはそれらの組み合わせからなる有機水溶性溶媒と、

を含み、

(c) 前記製剤は約 3 . 5 ~ 約 8 . 0 の pH を有し、前記有機水溶性溶媒は、前記バルデナフィルの水への溶解度と比較して前記バルデナフィルの溶解度を高める、製剤。

10

【請求項 2】

前記有機水溶性溶媒は、アルコールを含む、請求項 1 に記載の製剤。

【請求項 3】

前記アルコールは、エタノールまたはグリセロールである、請求項 2 に記載の製剤。

【請求項 4】

前記エタノールは、5 % ~ 4 0 % の濃度で存在する、請求項 3 に記載の製剤。

【請求項 5】

前記エタノールは、1 2 % 、 2 5 % または 3 0 % の濃度で存在する、請求項 4 に記載の製剤。

【請求項 6】

前記有機水溶性溶媒は、ポリエーテルを含む、請求項 1 に記載の製剤。

20

【請求項 7】

前記ポリエーテルは、ポリエチレングリコールである、請求項 6 に記載の製剤。

【請求項 8】

前記ポリエチレングリコールは、PEG 6 0 0 0 または PEG 4 0 0 である、請求項 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

前記ポリエチレングリコールは、1 % ~ 2 0 % の濃度で存在する、請求項 7 または 8 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 0】

前記ポリエチレングリコールは、5 % の濃度で存在する、請求項 9 に記載の製剤。

30

【請求項 1 1】

前記製剤は、約 3 . 5 ~ 約 8 . 0 の pH を有する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 2】

前記バルデナフィルは、勃起不全を治療するための 1 つ以上の他の有効成分と組み合わせて提供される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の製剤。

【請求項 1 3】

前記 1 つ以上の他の有効成分は、別のホスホジエステラーゼ阻害剤を含む、請求項 1 2 に記載の製剤。

40

【請求項 1 4】

前記他のホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルデナフィルである、請求項 1 3 に記載の製剤。

【請求項 1 5】

前記他のホスホジエステラーゼ阻害剤は、タダラフィルである、請求項 1 3 に記載の製剤。

【請求項 1 6】

必要とする被験体の勃起不全を治療する方法であって、

前記方法は、前記被験体の鼻粘膜を請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の製剤と接触させ、それにより前記被験体の勃起不全を治療する、方法。

50

- 【請求項 17】
前記粘膜に接触させることは、鼻腔内投与を含む、請求項 16 に記載の方法。
- 【請求項 18】
前記粘膜に接触させることは、舌下投与を含む、請求項 16 に記載の方法。
- 【請求項 19】
請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の製剤を調製する方法であって、
前記方法は、
前記バルデナフィルを前記有機水溶性溶媒に添加するステップと、
前記バルデナフィルを含む前記有機水溶性溶媒の pH を約 3.5 ~ 8.0 に調整するステップと、
を含む、方法。 10
- 【請求項 20】
前記バルデナフィルの溶解度は、前記バルデナフィルの水への溶解度と比較して前記有機水溶性溶媒中で増加する、請求項 19 に記載の方法。
- 【請求項 21】
鼻粘膜中の前記バルデナフィルの透過は、水中での前記バルデナフィルの透過と比較して、前記有機水溶性溶媒中で増大する、請求項 19 に記載の方法。
- 【請求項 22】
前記バルデナフィルの生物学的利用能は、水中での前記バルデナフィルの生物学的利用能と比較して前記有機水溶性溶媒中で増加する、請求項 19 に記載の方法。 20
- 【請求項 23】
前記有機水溶性溶媒は、アルコールを含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 24】
前記アルコールは、エタノールまたはグリセロールである、請求項 23 に記載の方法。
- 【請求項 25】
前記エタノールは、5% ~ 40% の濃度で存在する、請求項 24 に記載の方法。
- 【請求項 26】
前記エタノールは、12%、25% または 30% の濃度で存在する、請求項 25 に記載の方法。 30
- 【請求項 27】
前記有機水溶性溶媒は、ポリエーテルを含む、請求項 19 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 28】
前記ポリエーテルは、ポリエチレングリコールである、請求項 27 に記載の方法。
- 【請求項 29】
前記ポリエチレングリコールは、PEG 6000 または PEG 400 である、請求項 28 に記載の方法。
- 【請求項 30】
前記ポリエチレングリコールは、1% ~ 20% の濃度で存在する、請求項 28 または 29 のいずれか 1 項に記載の方法。 40
- 【請求項 31】
前記ポリエチレングリコールは、5% の濃度で存在する、請求項 30 に記載の方法。
- 【請求項 32】
前記製剤は、約 3.5 ~ 約 8.0 の pH を有する、請求項 19 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 33】
前記バルデナフィルを、勃起不全を治療するための他の活性剤と組み合わせる、請求項 19 ~ 32 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 34】 50

前記他の活性剤は、他のホスホジエステラーゼ阻害剤である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記他のホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルденаフィルである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記他のホスホジエステラーゼ阻害剤は、タダラフィルである、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

鼻粘膜中の前記バルデナフィルの透過を増強するのに使用するための製剤であって、前記製剤は、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の製剤を含む、製剤。 10

【請求項 3 8】

経鼻投与による勃起不全の治療に使用するための、請求項 3 7 に記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2 0 2 1 年 5 月 2 6 日に出願された国際出願第 P C T / U S 2 1 / 3 4 3 3 4 号の一部継続出願である。

【0 0 0 2】

勃起不全を治療するための改良された製剤および方法に対する必要性が存在する。本技術は、一般に、ホスホジエステラーゼ阻害剤を用いて勃起不全を治療する製剤および方法に関するものであるが、経粘膜投与、例えば舌下投与または経鼻投与を用いて異なる疾患状態を治療する際の他の薬剤にも適用することができる。 20

【背景技術】

【0 0 0 3】

勃起不全は、男性における性機能障害の最も一般的な形態と考えられており、加齢とともにますます一般的になる。4 0 ~ 7 0 歳の男性の約 5 0 %、7 0 歳以上の男性の 7 0 % が勃起不全を患っていると推定されている。勃起不全は、神経学的、血管学的、内分泌学的、心理学的要因の 1 つ以上によって引き起こされる可能性があるため、この症状は高齢男性に限定されるものではない。心血管疾患、高血圧、糖尿病、高コレステロール血症、喫煙などの他の危険因子は、勃起不全の有病率の増加と強く関連している。その結果、勃起不全の効果的な治療の必要性が高まっている。 30

【発明の概要】

【0 0 0 4】

例えば、バルデナフィル、シルденаフィル、およびタダラフィルを含むホスホジエステラーゼ阻害剤を十分に可溶化し、十分な透過を可能にする組成物および方法に対する必要性が存在する。本明細書において開示されるのは、いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤を十分に可溶化することが可能であるとともに、ヒト被験者によって比較的安全であるかまたは十分に許容される有機水性混合物である。いくつかの実施形態において、有機水性混合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度に基づいてスクリーニングされ、同定される。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はバルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はシルденаフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はタダラフィルである。いくつかの実施形態において、p H および浸透効果が決定される。 40

【0 0 0 5】

本明細書において、いくつかの実施形態において、粘膜を横切る 1 つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解性および透過性を増強するための処方物を同定する方法であって、以下を含む方法が記載される：(a) 1 つ以上のホスホジエステラーゼインヒビタ 50

ー；および（b）アルコール、グリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化C8 - C10グリセリド、またはそれらの組み合わせを含む有機水溶性溶媒；を含み；ここで、製剤は、約3.5～約8.0であり、有機水溶性溶媒は、水中での1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度と比較して、1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度を高める。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒はアルコールを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される製剤は、1つ以上の弱塩を含む。例示的な弱塩としては、例えば、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリニン酸、乳酸、塩化アンモニウムまたは類似の有機塩などが挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、N - メチルピロリドン（NMP）、Tween 80または類似の有機化合物を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリニン酸、乳酸、塩化アンモニウムまたは類似の有機塩などの弱塩、またはN - メチルピロリドン（NMP）を含む、Tween 80または類似の有機化合物と、1種以上のアルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1種以上の飽和ポリグリコール化C8 - C10グリセリド、またはそれらの組み合わせとの組み合わせである。いくつかの実施形態において、アルコールは、エタノールまたはグリセロールである。いくつかの実施形態において、エタノールは5%～40%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは、12%、25%、または30%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒は、ポリエーテルを含む。いくつかの実施形態において、ポリエーテルは、ポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、PEG 6000またはPEG 400である。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、1%～20%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは5%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5～約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はバルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はシルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はタダラフィルである。

10

20

30

【0006】

本明細書に記載される、いくつかの実施形態では、それを必要とする被験体の勃起不全を治療する方法であって、被験体の粘膜を本明細書に開示される製剤と接触させ、それによって被験体の勃起不全を治療することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、粘膜を接触させることは、経鼻投与を含む。いくつかの実施形態において、粘膜を接触させることは、舌下投与を含む。

【0007】

本明細書において、いくつかの実施形態では、被験体の勃起不全を治療するための製剤を調製する方法であって、以下を含む方法が記載される：（a）1種以上のホスホジエステラーゼ阻害剤を、アルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1種以上の飽和ポリグリコール化C8 - C10グリセリド、またはそれらの組み合わせを含む有機水溶性溶媒に添加する工程；（b）1種以上のホスホジエステラーゼ阻害剤を含む有機水溶性溶媒のpHを約3.5～約8.0に調整する工程であって、勃起不全を処置することが、被験体の粘膜と製剤とを接触させることを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、1つ以上の弱塩を含む。例示的な弱塩としては、例えば、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリニン酸、乳酸、塩化アンモニウムまたは類似の有機塩などが挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、N - メチルピロリドン（NMP）、Tween 80または類似の有機化合物を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリニン酸、乳酸、塩化アンモニウムまたは類似の有機塩などの弱塩、またはN - メチルピロリドン（NMP）を含む、Tween 80または類似の有機化合物と、1つ以上の

40

50

アルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化C8 - C10グリセリド、またはそれらの組み合わせとの組み合わせである。いくつかの実施形態において、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度は、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの水中での溶解度と比較して、有機水溶性溶媒中で増大する。いくつかの実施形態において、粘膜を横切る1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性は、水中における1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性と比較して、有機水溶性溶媒中で増大する。いくつかの実施形態において、インビトロでの人工膜を横切る1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過は、水中での1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過と比較して、有機水溶性溶媒中で増加する。いくつかの実施形態において、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの生物学的利用能は、水中での1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの生物学的利用能と比較して、有機水溶性溶媒中で増加する。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒はアルコールを含む。いくつかの実施形態において、アルコールは、エタノールまたはグリセロールである。いくつかの実施形態において、エタノールは、5%~40%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは、12%、25%、または30%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒は、ポリエーテルを含む。いくつかの実施形態において、ポリエーテルは、ポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、PEG6000またはPEG400である。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、1%~20%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは5%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5~約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はバルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はタダラフィルである。

10

20

30

40

50

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、精製水中のバルデナフィル濃度の検量線を示している ($y = 0.00853x + 0.006553$ 、 $R^2 = 0.9962$)。

【図2】図2は、HPLC法を用いて、異なるpH値におけるバルデナフィル塩酸塩三水和物の水中安定溶解濃度 (mg/ml) を示す。

【図3】図3は、バルデナフィル塩酸塩三水和物 (mg/ml) の飽和溶液の水、12%アルコールおよび30%アルコールに対する溶解度の同時測定を示す。

【図4】図4は、PAMPA試験によるバルデナフィルの6時間と12時間における見かけの透過係数 (Papp) の関係を示す。

【図5】図5は、様々な配合物のPappに対するpHの影響 (パネルa)、様々な配合物のJssに対するpHの影響 (パネルb) の比較を示す。

【図6】図6は、PAMPAまたはCalu-3細胞株モデルのいずれかを用いた、異なる溶液におけるバルデナフィルPapp値の比較を示す。開円は水溶液を表す。閉円は、EtOH (12%)、PEG400 (15%)、NMP (10%)、乳酸カルシウム (5%)、EtOH/PEG400 (12%/15%)、EtOH/乳酸カルシウム () 12%/5%を表す。PEG400 (15%) の最も低いPapp (左下) だけが、水中より有意に低い ($p < 0.05$ test)。

【図7】図7は、経鼻 (IN) 又は経口 (PO) のいずれかによる投与後の被験者11 (「S11」) の血漿中のバルデナフィル濃度の代表的な曲線を示す。

【図8】図8は、PAMPA研究に基づくシルデナフィルのフラックス (Jss) に対するpHの効果を示す。

【図9】図9は、PAMPまたはCalu-3細胞株モデルのいずれかを用いた、異なる

溶液中の P a p p 値の比較を示している。開円は水溶液を表す。閉円は酢酸 / N M P / 乳酸カルシウム (5 / 1 0 / 3 . 5 %)、酢酸 / 乳酸カルシウム (5 / 3 . 5 %)、酢酸 / 乳酸カルシウム (1 / 3 . 5 %)、N M P (1 0 %)、乳酸カルシウム (3 . 5 %) を示す。

【図 1 0】図 1 0 は、水 (カラム 1 - 5)、1 2 % エタノール水溶液 (カラム 6 - 1 0)、および 3 0 % エタノール-水溶液 (カラム 1 1 - 1 5 における 2 4 時間のバルデナフィル塩酸塩三水和物透過の比較を示す。飽和濃度が用いられた。

【図 1 1】図 1 1 は、グリセリン (グリセロール)、ポリエチレングリコール (P E G)、および P E G エタノール (E t H O) 混合物中の飽和濃度を用いたバルデナフィルの透過の比較を示す。

【図 1 2】図 1 2 は、精製水によるバルデナフィル濃度の検量線を示す ($y = 0.481x + 0.0033$; $R^2 = 0.9994$)。

【図 1 3】図 1 3 は、2 5 % エタノール水性混合物中のバルデナフィルの検量線を示す ($y = 0.583x + 0.0043$; $R^2 = 0.9945$)。

【図 1 4】図 1 4 は、バルデナフィル原薬の水、1 2 % および 3 0 % アルコール (E t O H) に対する飽和溶解度の同時測定を示す。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本発明は、粘膜中のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解性および透過性を最適化する製剤および方法に関する。本明細書で提供される製剤および方法は、例えば、勃起不全の治療に使用することができる。本明細書に開示される製剤および方法は、酸性化合物および塩基性化合物、ならびにホスホジエステラーゼ阻害剤ではない薬剤または他の化合物を含む、任意のイオン化可能な化合物に適用可能であることが、当業者には理解されるであろう。本明細書に開示される製剤を通して粘膜中に投与され得るイオン化可能な化合物の非限定的な例としては、レボドパ、クロロチアジド、フロセミド、イブプロフェン、レボドパ、ワルファリン、アセタゾラミド、フェニトイン、テオフィリン、クロロプロパミド、ブメタニド、ジアゼパム、アロプリノール、アルプレノロール、アンフェタミン、アトロピン、コデイン、リドカイン、メトプロロール、エピネフリン、イミプラミン、メタドン、メタンフェタミン、モルヒネ、ニコチン、ノルエピネフリン、およびピロカルピンが挙げられる。

【0010】

正常な陰茎の勃起は、陰茎の血液の流入と平滑筋の弛緩から生じる。このプロセスは、脊髄反射、L - アルギニン - 一酸化窒素 - グアニリルシクラーゼ - 環状グアノシン-リン酸 (c G M P) 経路、および感覚的および精神的刺激によって媒介される。神経と内皮細胞は陰茎で直接一酸化窒素を放出し、そこで一酸化窒素はグアニリルシクラーゼを刺激して c G M P を産生し、細胞内カルシウム濃度を低下させる。これが動脈および海綿体平滑筋の弛緩を誘発し、動脈の拡張、静脈の収縮、勃起につながる。収縮と弛緩を刺激する因子のバランスが、陰茎血管系と海綿体平滑筋の緊張を決定する。

【0011】

ホスホジエステラーゼ 5 (P D E 5) は、海綿体において優勢なホスホジエステラーゼである。P D E 5 の触媒部位は、通常、c G M P を分解し、シルデナフィルのような P D E 5 阻害剤は、触媒部位での分解を阻害することにより、c G M P の内因性の増加を増強する。P D E 5 のリン酸化は、その酵素活性を高めるだけでなく、c G M P に対するアロステリック部位 (非触媒 / G A F ドメイン) の親和性を高める。アロステリック部位への c G M P の結合は、さらに酵素活性を刺激する。このように、P D E 5 のリン酸化と非触媒部位への c G M P の結合は、c G M P 経路の負のフィードバック制御を媒介する。

【0012】

シルデナフィル、タダラフィル、およびバルデナフィルは、勃起不全の治療薬として F D A によって承認されている。これらの薬剤はすべてホスホジエステラーゼ阻害剤として作用する。ホスホジエステラーゼ阻害薬とは、ホスホジエステラーゼ (P D E) という酵素

10

20

30

40

50

の5つのサブタイプのうち1つ以上を阻害し、細胞内セカンドメッセンジャーである環状アデノシンーリン酸(cAMP)と環状グアノシンーリン酸(cGMP)の不活性化を防ぐ薬剤である。ホスホジエステラーゼは、平滑筋の弛緩と性的刺激時の勃起の引き金となる環状グアノシンーリン酸(cGMP)の分解に関与していることから、これらの薬剤による1つ以上のホスホジエステラーゼの阻害は、cGMPを増加させることによって勃起機能を高めることになる。

【0013】

シルденаフィル(バイアグラ)

シルденаフィル(バイアグラ)の有効量は、必要に応じて1日1回25~100mgである。有効成分はクエン酸シルденаフィルである。その平均最高血漿中濃度は約60分(範囲30~90分)で、絶対的バイオアベイラビリティは約41%である。本剤は主にチトクロームP4503A4(CYP3A4)で代謝され、半減期は約4時間である(1)。

10

【0014】

タダラフィル(シアリス)

タダラフィル(シアリス)の有効量は、必要に応じて1日1回5~20mgである。有効成分はタルダフィルである。最高血漿中濃度の平均時間(Tmax)は、単回投与後約2時間(範囲30分~6時間)である(2)。本薬剤は主にCYP3A4で代謝され、カテコール代謝物となり、さらにグルクロン酸抱合体となる。平均終末半減期は健常人において約17.5時間である(2)。経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは80%を超えないと報告されている(3)。

20

【0015】

バルденаフィル(レビトラ)

バルденаフィル(レビトラ)の標準的な推奨用量は、必要に応じて1日1回10~20mg錠である。有効成分はバルденаフィル塩酸塩三水合物である。最高血漿中濃度の平均時間(Tmax)は約60分(30分~2時間)であり、経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは約15%である。本薬はほとんどCYP3A4で代謝され、M1代謝物は全薬理活性の約7%を占める。バルденаフィルまたはM1代謝物の終末半減期は約4~5時間であり、治療効果の発現は約30分である(4)。

【0016】

これら3種類のホスホジエステラーゼ阻害薬は、それぞれ勃起不全に対してFDAによって承認されており、最大濃度の平均時間(Tmax)は約60分以上であり、初期のTmaxは30分である。したがって、これらの薬剤の作用発現は通常30分以降であり、最大効果は1時間後である。pH4.0~7(鼻腔および舌下膜における生理的pH範囲に近い)(5-7)における水溶性が低いため、これらの薬剤は速効性を得るために舌下または鼻腔内に投与する場合、水溶液としての投与には適さない。

30

【0017】

舌下または鼻の部位で良好な透過および/または吸収を達成するためには、薬剤は分子量が小さく(<1kD)、膜分配係数が良好で(log Pが良好)、水溶性が良好でなければならない(7-9)。経鼻・舌下投与では、鼻や舌の膜が薄いため、経口投与よりも速やかに吸収される(6、7)。さらに、経鼻および舌下投与経路は肝臓での初回代謝をバイパスすることができ、経口投与によるバイオアベイラビリティよりも高いバイオアベイラビリティを得ることができる(10-11)。しかしながら、3種類のホスホジエステラーゼ阻害薬のpH4.0-7.0における水溶性は低く、これは鼻腔または舌下での効率的な透過および/または吸収の大きな障害となる。舌下または鼻腔内投与経路による粘膜透過および/または吸収を最適化するためには、溶解度を向上させ、これらの部位における適切なpHにおける透過性と同様またはそれ以上の透過性を達成することができる適切な溶媒(有機水性混合溶媒など)が必要である。しかし、これらの溶媒における最適pHでの溶解度と透過性を予測する信頼できる方法はない。

40

【0018】

定義

50

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形は、文脈上明らかにそうでないことが指示されない限り、複数の参照を含む。したがって、例えば、「方法」への言及は、本開示等を読めば当業者に明らかになるであろう、本明細書に記載される種類の1つ以上の方法、および/またはステップを含む。

【0019】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において、量、時間的持続時間などのような測定可能な値に言及する際に使用される「約」は、開示される組成物に対して、または開示される方法を実施するために、そのような変動が適切であるように、指定された値から $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、または $\pm 5\%$ 、さらには $\pm 1\%$ の変動を包含することを意味する。

10

【0020】

標準的な化学用語の定義は、参考文献 Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED" Vols. A (2000) および B (2001), Plenum Press, New York を含む参考文献で見つけることもできる。特に断らない限り、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術および薬理学の当業者の慣用的な方法が採用される。特定の定義が提供されない限り、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、および医薬化学に関連して採用される命名法、ならびに実験室での手順および技術は、当技術分野で公知のものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬の調製、製剤化、および送達、ならびに患者の治療に使用することができる。反応および精製技術は、例えば、製造業者の仕様のキットを用いて、または当該技術分野において一般的に達成されるように、または本明細書に記載されるように、実施することができる。前述の技術および手順は、当技術分野で公知の方法、および本明細書を通して引用され、議論される様々な一般のおよびより具体的な参考文献に記載されるように、一般的に実施することができる。

20

【0021】

本明細書で使用される場合、「浸透」または「吸収」という用語は、別段の指定がない限り、粘膜を通る医薬の活性化合物の「浸透」を意味する。「浸透」および「吸収」という用語は、互換的に使用することができる。

【0022】

本明細書で使用される場合、「経粘膜」または「粘膜中に」という用語は、別段の指定がない限り、粘膜を介する任意の投与経路を意味する。例としては、医薬品または医薬品の活性化合物の舌下、鼻腔、膈および直腸投与が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0023】

本明細書中で使用される場合、用語「ホスホジエステラーゼ阻害剤」は、酵素ホスホジエステラーゼ (PDE) の1つ以上のサブタイプをブロックし、それによってそれぞれのPDEサブタイプ(複数可)による細胞内セカンドメッセンジャー環状アデノシンリン酸 (cAMP) および環状グアノシンリン酸 (cGMP) の不活性化を防止する任意の薬剤を指す。用語「ホスホジエステラーゼ阻害剤」は、PDE 1、PDE 2、PDE 3、PDE 4、PDE 5、PDE 6、PDE 7、PDE 8、PDE 9、PDE 10、PDE 11 および/またはPDE 12の阻害剤を指し得る。ホスホジエステラーゼ阻害剤には、選択的阻害剤と非選択的阻害剤がある。

40

【0024】

本明細書において、「被験体」という用語は、動物およびヒトを意味する。

【0025】

「環境」または「投与環境」という用語は、医薬品の活性化合物が粘膜を透過して吸収される環境を意味する。例えば、投与が舌下で行われる場合、環境は唾液であり、これは薬剤を含み、舌下粘膜を「浴」している。

【0026】

特定のpHを有する環境を提供する実施形態の方法は、医薬の投与中に好ましいpHを有

50

する環境を提供すること、および医薬自体が所望の pH を有する環境を提供することができるように医薬の適切な製剤を作製することを含む。いくつかの実施形態では、後者が好ましい。この場合、好ましくは緩衝剤が製剤に關与する。

【 0 0 2 7 】

本明細書に記載される実施形態は、治療有効濃度を達成するために可溶化され、次いで粘膜を横切って透過または吸収される必要があるバルデナフィル量の推定範囲（バルデナフィル A P I の最小量から最小有効量を表す 2 倍量まで）を計算することを含むことができる。

【 0 0 2 8 】

本明細書に記載の実施形態は、投与形態または投与経路に依存する様々な製剤または組成物を含むことができる。例えば、医薬品を含む製剤または組成物が舌下に投与される場合、錠剤、丸薬、ペレット、粉末、液体またはスプレーの形態であり得る。他の適切な製剤または組成物の例としては、軟膏、カプセル、溶液、シロップ、滴下、顆粒および座薬が挙げられるが、これらに限定されない。いずれの製剤または組成物においても、医薬品は、治療上有効な量の活性化合物またはその薬学的に許容される形態、あるいはいずれかの実体および薬学的に許容される担体を含むことができる。別の例として、医薬品を含む製剤または組成物が経鼻投与される場合、製剤または組成物は液体形態であり得る。経鼻投与に適した液体形態は、例えば、点鼻薬および点鼻薬である。

10

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態において、1 つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターは舌下投与される。1 つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの舌下投与のために、製剤または組成物は、上記の形態のいずれかであり得る。舌下投与のために錠剤、丸薬、ペレット、粉末、液体またはスプレーを製造する任意の方法を使用することができる。錠剤を製造するには、例えば、顆粒化した粉末をプレスして小さな錠剤にする。錠剤は唾液と混ぜると崩壊し、薬剤の可溶化と吸収をもたらす。薬剤の透過および / または吸収のために所望の pH 範囲を得るために、例えば唾液との混合を考慮して錠剤を製剤化する。

20

【 0 0 3 0 】

アルコール粉末は、舌下投与用の錠剤の製造に使用することができる。別の例として、ポリエチレングリコール（ P E G ）を舌下投与用の錠剤の製造に使用することができる。アルコール粉末も P E G も水と混和性である。使用できる例示的な液体 P E G には、 P E G 2 0 0 、 P E G 4 0 0 、 および P E G 6 0 0 が含まれるが、これらに限定されない。使用可能な例示的なワックス状または固体 P E G としては、 P E G 3 0 0 0 、 P E G 3 3 5 0 、 P E G 4 0 0 0 、 P E G 6 0 0 0 、 P E G 8 0 0 0 などの平均分子量が約 6 0 0 g / m o l （ P E G 6 0 0 ）を超える P E T G が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態において、1 つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターは経鼻投与される。1 つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの経鼻投与のために、製剤または組成物は、例えば、点鼻スプレーまたは液体滴を含む、上記の形態のいずれかであり得る。設定された容量の経鼻投与または舌下投与には、特別な装置を使用することができる。このような装置の例示的な容量は、1 0 μ l ~ 1 . 6 m l の範囲とすることができ、これを 2 つの鼻孔のそれぞれに送達することができる。さらに例示的な容量は、少なくとも 1 つの鼻孔につき 2 5 μ l ~ 1 . 0 m l 、 5 0 μ l ~ 8 0 0 μ l 、 7 5 μ l ~ 6 0 0 μ l 、 1 0 0 μ l ~ 5 0 0 μ l 、 または 2 0 0 μ l ~ 3 0 0 μ l の範囲とすることができ、経鼻投与用の装置は、例えば A p t a r 社から市販されている。

40

【 0 0 3 2 】

鼻腔内（ I N ）薬剤投与、例えば鼻腔スプレーによる投与は、便利な投与経路である。この投与経路は、経口薬剤投与と比較して以下の利点を達成することができる。（ a ）より速い効果をもたらし、（ b ）等しい効果を達成するために薬剤曝露量がより少量であり、（ c ）嚥下用の水を必要とせずに投与することができる。このような経鼻投与の利点は、（腸上皮と比較して）鼻粘膜を覆う漏出性の上皮、広範な血管供給、比較的大きな表面

50

積（微絨毛を含めて約 9.6 m^2 ）、および初回通過代謝の回避により可能となる（3 - 9）。IN経路での薬剤吸収の表面積が比較的大きいことも、舌下経路より有利である。舌下経路も迅速な効果発現が可能であるが、表面積がはるかに小さい（ 26 cm^2 ）ため、バルデナフィルのような薬剤の吸収には限界があり、複数回投与しない限り十分な治療効果が得られない。

【0033】

鼻の部位で良好な透過および/または吸収を達成するためには、低分子量（ $< 1 \text{ kD}$ ）が好ましく、良好な膜分配係数（良好 $\log P$ ）、良好な水溶性、および鼻の生理的 pH でイオン化および良好な透過をもたらし得る望ましい pKa を有する。鼻の生理的 pH は 6.4 であるため、鼻粘膜の刺激を避けるために、製剤の pH を $\text{pH} 3.5 - 7.5$ の間に保つことが一般的に推奨されている（5、10 - 11）。しかし、個々の薬剤の溶解性と透過性を最適化するためには、製剤の pH を生理的 pH から逸脱させる必要がある場合もある。推奨される想定される目標 pH は $\text{pH} 3.5 - 7.5$ である（11）。

10

【0034】

バルデナフィル HCL 三水和物の分子量は 579.1 である（12）。バルデナフィル遊離塩基の分子量は 488.6 であり、 $\log P = 3.64$ 、 $\text{pKa} = 7.15$ （主に塩基性）および 9.86（主に酸性）である。塩基性化合物であるバルデナフィルの水溶性は pH に依存し、 $\text{pH} 4 - 7$ （12 - 13）では 2 mg/ml 以下であると報告されている。バルデナフィル塩酸塩三水和物の水に対する溶解度はバルデナフィル塩基よりも高いが、バルデナフィル原薬の溶解度はまださらなる改善が必要である（図 2 - 3）。薬剤は、治療効果を発揮する前に速やかに経鼻吸収されるために可溶性でなければならぬため、バルデナフィル IN 製剤の基本的なステップとしては、十分な溶解性と望ましい薬剤量の透過性を達成することである。バルデナフィル原薬の IN 製剤を最適化するためには、 $\text{pH} 3.5 - 7.5$ における溶解性と透過性を実験的に決定する必要がある。

20

【0035】

製剤試薬

アルコール類

特定の実施形態において、本明細書に記載される、勃起不全を治療するための、1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度を増加させるための、および/または1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の透過性を増加させるための製剤および組成物は、少なくとも1つのアルコールを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される、勃起不全を治療するための、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度を増加させるための、および/または1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性を増加させるための製剤および組成物は、1つ以上の弱塩を含む。例示的な弱塩としては、例えば、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリニン酸、乳酸、塩化アンモニウムまたは類似の有機塩などが挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、N - メチルピロリドン（NMP）、Tween 80 または類似の有機化合物を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリニン酸、乳酸、塩化アンモニウムまたは類似の有機塩などの弱塩、または N - メチルピロリドン（NMP）を含む、Tween 80 または類似の有機化合物と、1種以上のアルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1種以上の飽和ポリグリコール化 C8 - C10 グリセリド、またはそれらの組み合わせとの組み合わせ。アルコールは、アルキル基の炭素原子に結合した1つ以上のヒドロキシル（-OH）基を含む化合物のファミリーである。アルコールは、鎖中に任意の数の炭素原子を持つことができる。アルコールは第一級アルコール、第二級アルコール、第三級アルコールのいずれでもあり得る。一価アルコールおよび多価アルコールが知られている。例示的な一価アルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、ヘキサノールなどが挙げられる。例示的な多価アルコールとしては、例えば、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール（グリセリン）などが挙げられる。いくつかの実施形態において、アルコールはエタノールである。いくつかの実施形態

30

40

50

において、アルコールは、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、およびその間の任意の数または範囲の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは約 5 % ~ 約 40 % の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは、約 12 %、約 25 %、または約 30 % の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、アルコールはグリセロール（グリセリン）である。いくつかの実施形態において、グリセロールは、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 9 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 % の濃度で存在する。

【 0 0 3 6 】

ポリエーテル

勃起不全を治療するための、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度を増加させるための、および/または1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性を増加させるための、本明細書に記載の製剤および組成物は、特定の実施形態において、ポリエーテルを含有し得る。ポリエーテルは、1つ以上のエーテル官能基を含むポリマーである。ポリエーテルとしては、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリオキシエチレン（POE）、ポリプロピレングリコール（PPG）、ポリテトラメチレングリコール（PTMG）、ポリテトラメチレンエーテルグリコール（PTMEG）、およびパラホルムアルデヒドが挙げられる。芳香族ポリエーテルとしては、例えば、ポリフェニルエーテル（PPE）およびポリ（p-フェニレンオキシド）（PPO）が挙げられる。いくつかの実施形態において、ポリエーテルはポリエチレングリコール（PEG）である。ポリエチレングリコール（PEG）の分子量は、300 g/mol ~ 100000 g/mol の範囲であり得る。いくつかの実施形態において、ポリエーテルはPEG 6000 である。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコール（PEG）は、約 0.5 %、約 1.0 %、約 2.0 %、約 3.0 %、約 4.0 %、約 5.0 %、約 6.0 %、約 7.0 %、約 8.0 %、約 9.0 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、およびその間の任意の数または範囲の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコール（PEG）は、約 1 % ~ 約 20 % の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコール（PEG）は約 5 % の濃度で存在する。

【 0 0 3 7 】

グリセリド

特定の実施形態において、本明細書に記載される、勃起不全を治療するための、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度を増加させるための、および/または1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性を増加させるための製剤および組成物は、少なくとも1つ以上のグリセリドを含む。グリセリドは、グリセロールと脂肪酸とから形成されるエステルである。例示的なグリセリドには、モノ、ジ-およびトリグリセリドが含まれる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される製剤および組成物は、中鎖グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される配合物および組成物は、ポリグリコリド化 C8 ~ C10 グリセリドを含む。いくつかの実施形態において、ポリグリコリド化 C8 ~ C10 グリセリドは、飽和ポリグリコリド化 C8 ~ C10 グリセリドである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される配合物および組成物は、グリセリドの混合物を含む。混合物中のグリセリドは、不飽和または飽和であり得る。いくつかの実施形態において、グリセリドの混合物は、追加の化学物質または化合物を含む。いくつかの実施形態において、グリセリドは、ポリオキシルグリセリドを含む。いくつかの実施形態において、グリセリドは、カプリロカプロイルポリオキシル-8 グリセリドまたはカプリロカプロイルマクロゴール-8 グリセリドからなる。いくつかの実施形態において、グリセリドは、カプリル酸/カプリン酸グリセリドからなる。いくつかの実施形態において、カプリル/カプリン酸グリセリドは、例えば PEG-8 などのポ

10

20

30

40

50

リエチレングリコールをさらに含む。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤および組成物は、LABRASOL（登録商標）を含む。

【0038】

溶剤安定剤 / 浸透促進剤

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される勃起不全を治療するための、1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度を増加させるための、および / または 1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の浸透性を増加させるための製剤および組成物は、溶媒、安定剤または浸透促進剤として機能する特定の他の化合物または化学物質を含有し得る。例として、本明細書に記載の製剤および組成物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含有し得る。ジエチレングリコールモノエチルエーテルは、2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールとしても知られており、TRANSCUTOLの商品名で販売されている。この化合物は、高純度溶媒および安定剤として機能し、局所投与剤形における皮膚浸透性の増強に関連する。他の適切な溶媒、安定剤および浸透促進剤は、当業者に周知であろう。このような化合物の量は、0.1 ~ 99.9重量%、1.0 ~ 99重量%、5 ~ 95重量%、10 ~ 90重量%、または20 ~ 80重量%の範囲など、所望の製剤に応じて変化させることができる。

10

【0039】

緩衝剤

本明細書に記載される実施形態において使用され得る緩衝化剤は、当業者に公知であろう。参照により本明細書に組み込まれるHandbooks Pharmaceutical Excipients (Second Edition), edited by Ainley Wade and Paul J W Weller, The Pharmaceutical Press London, 1994を参照されたい。例示される緩衝剤としては、リン酸ナトリウムのようなリン酸塩；リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸二水素カリウムのような一塩基性リン酸塩；リン酸水素二ナトリウムおよびリン酸水素二カリウムのような二塩基性リン酸塩；クエン酸ナトリウム（無水物または脱水物）のようなクエン酸塩；炭酸水素ナトリウムおよび炭酸水素カリウムのような炭酸水素塩が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に記載の製剤および方法において使用される緩衝剤の量は、好ましいpH値に依存して、当業者によって容易に決定される。本明細書で企図される特定の実施形態は、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、約4.0、約4.1、約4.2、約4.3、約4.4、約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約8.0、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9または約9.0、およびその間の任意の数または範囲である。いくつかの実施形態において、製剤または組成物は、約3.5 ~ 約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、製剤または組成物は、約3.5 ~ 約6.5のpHを有する。いくつかの実施形態において、製剤または組成物は、約4.0 ~ 約5.0のpHを有する。

20

30

40

【0040】

キャリア

本明細書に記載の実施形態において好適に使用されるキャリアは、医薬の特定の製剤または組成物に依存する。キャリアとしては、これらに限定されないが、充填剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、甘味剤および香味剤、保存剤、崩壊剤、焼成剤、浸透促進剤が挙げられる。キャリアの例としては、デンプン、ゼラチン、天然糖類、トウモロコシ、アカシアなどの天然および合成ガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、寒天、ベントナイト、寒天ガム、ステアリン酸ナトリウムなど

50

のステアリン酸塩、HPMC、パルミチン酸、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、1,5-ジメチル-2-ピロリドン、1-エチル-2-ピロリドン、2-ピロリドン-5-カルボン酸、N、N-ジメチル-m-トルアミド、尿素、酢酸エチル、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン(アゾン(登録商標))、オレイン酸、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、フタル酸ポリジエチル。

【0041】

様々な実施形態の一般的説明

粘膜を通過する1つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解性/透過性を高めるための例示的な製剤

本明細書において、いくつかの実施形態において、粘膜を横切る1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解性/透過性を増強するための製剤であって、以下：(a)1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビター；および(b)アルコール、グリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化C8-C10グリセリド、またはそれらの組み合わせを含む有機水溶性溶媒；を含む；ここで、製剤は、約3.5~約8.0であり、有機水溶性溶媒は、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの水への溶解度と比較して、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度を高める。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒はアルコールを含む。いくつかの実施形態において、アルコールは、エタノールまたはグリセロールである。いくつかの実施形態において、エタノールは、%~40%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは、12%、25%、または30%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒は、ポリエーテルを含む。いくつかの実施形態において、ポリエーテルは、ポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、PEG6000またはPEG400である。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、1%~20%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは5%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、弱塩を含む。弱塩の非限定的な例としては、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリン酸、乳酸、塩化アンモニウム、類似の有機塩、N-メチルピロリドン(NMP)、Tween80、または類似の有機化合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、1つ以上のアルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化C8-C10グリセリド、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5~約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5~約5.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はバルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、タダラフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルデナフィルおよび/またはタダラフィルと組み合わせたバルデナフィルである。

【0042】

勃起不全を治療するための例示的な方法

本明細書に記載される、いくつかの実施形態では、それを必要とする被験体の勃起不全を治療する方法であって、被験体の粘膜を本明細書に開示される製剤と接触させ、それによって被験体の勃起不全を治療することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、粘膜を接触させることは、経鼻投与を含む。いくつかの実施形態において、粘膜を接触させることは、舌下投与を含む。

【0043】

勃起不全治療用製剤の例示的調製方法

本明細書において、いくつかの実施形態では、被験体の勃起不全を治療するための製剤を調製する方法であって、以下を含む方法が記載される：(a) 1種以上のホスホジエステラーゼ阻害剤を、アルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1種以上の飽和ポリグリコール化C8-C10グリセリド、またはそれらの組み合わせを含む有機水溶性溶媒に添加する工程；(b) 1種以上のホスホジエステラーゼ阻害剤を含む有機水溶性溶媒のpHを約3.5~約8.0に調整する工程；ここで、勃起不全を処置することは被験体の粘膜を製剤と接触させることを含む。いくつかの実施形態において、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの溶解度は、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの水への溶解度と比較して、有機水溶性溶媒中で増加する。いくつかの実施形態において、粘膜中の1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性は、水中における1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの透過性と比較して、有機水溶性溶媒中で増大する。いくつかの実施形態において、1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの生物学的利用能は、水中における1つ以上のホスホジエステラーゼインヒビターの生物学的利用能と比較して、有機水溶性溶媒中で増加する。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒はアルコールを含む。いくつかの実施形態において、アルコールは、エタノールまたはグリセロールである。いくつかの実施形態において、エタノールは、5%~40%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは、12%、25%、または30%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒は、ポリエーテルを含む。いくつかの実施形態において、ポリエーテルは、ポリエチレングリコールである。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、PEG6000またはPEG400である。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは、1%~20%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、ポリエチレングリコールは5%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、弱塩を含む。弱塩の非限定的な例としては、クエン酸、酒石酸、酢酸、フルマリ酸、乳酸、塩化アンモニウム、類似の有機塩、N-メチルピロリドン(NMP)、Tween 80、または類似の有機化合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、1つ以上のアルコール、ポリエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、中鎖グリセリド、1つ以上の飽和ポリグリコール化C8-C10グリセリド、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5~約8.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5~約5.0のpHを有する。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、バルデナフィル、シルデナフィル、タダラフィル、またはそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はバルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルデナフィルである。いくつかの実施形態において、ホスホジエステラーゼ阻害剤はタダラフィルである。

10

20

30

40

50

【0044】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の製剤は、1種以上の有機溶媒または成分を含む有機水溶性溶媒を含む。例示的な有機溶媒または成分の混合物としては、例えば、水中のPEGおよびエタノールが挙げられる。いくつかの実施形態において、水性有機溶媒混合物中のPEGは、PEG400である。いくつかの実施形態において、エタノールは、約5%~約40%の濃度で水性有機溶媒混合物中に存在する。いくつかの実施形態において、エタノールは、水性有機溶媒混合物中に約12%の濃度で存在する。いくつかの実施形態において、PEGは、約1%~約40%の濃度で水性有機溶媒混合物中に存在する。いくつかの実施形態において、PEG400は、約1%~約40%の濃度で水性有機溶媒混合物中に存在する。いくつかの実施形態において、PEG400は、約10%、約15%、または約20%の濃度で水性有機溶媒混合物中に存在する。いくつかの実施形態において、製剤は、12%エタノール中に10%のPEG400を含む。いくつかの実施形態において、製剤は、12%のエタノール中の15%のPEG400からなる。いくつかの実施形態において、製剤は、12%のエタノール中の20%のPEG400からなる

。1つ以上の有機溶媒または成分を水中に含む製剤は、本明細書に記載される方法のいずれにおいても使用することができる。

【0045】

いくつかの実施形態において、有機水溶性溶媒が1種以上の有機溶媒または成分を含む場合、第2の有機成分は、溶解性、安定性、浸透性、および安全性の群から選択される少なくとも1つの特性を増強する目的で選択される。いくつかの実施形態において、製剤は、約3.5～約8.0のpHを有する。

【0046】

本明細書に開示された実施例の多くは、勃起不全の治療に使用される製剤に関するものであるが、この製剤は、任意のイオン化可能な薬剤の1つ以上と組み合わせることができ、その結果、この製剤は、1つ以上のイオン化可能な薬剤によって標的とされる任意の疾患、障害、または症状の治療に使用されることが想定されることが理解されるであろう。

10

【0047】

処方例

本明細書に開示されるように、新規粘膜製剤（例えば、IN、舌下製剤）は、(a)良好な治療効果または体内の有効薬剤濃度（例えば、血漿薬剤濃度）だけでなく、(b)確立された経口投与経路からのものと比較して迅速な効果発現または体内の迅速なピーク薬剤濃度（ T_{max} ）を達成するか、または確立された注射投与経路（例えば、静脈内または皮下経路）からのものと同様の効果を達成するのに役立つ。いくつかの選択肢において、製剤は、以下の方法論を用いて、所定のイオン化可能な化合物に対して最適化される。

20

【0048】

ステップ1：粘膜製剤の有効薬剤量の推定

効果的な薬剤投与量を推定する目的は、経口または注射経路からの薬剤と同等の効果または濃度時間曲線下面積（AUC）を達成するようにすることである。いくつかの選択肢では、有効粘膜投与量を計算するために、確立された経口薬剤の経口投与によるバイオアベイラビリティ、または注射薬剤の注射投与によるバイオアベイラビリティを最初に検討する。例えば、薬剤Xの経口バイオアベイラビリティが、肝臓初回通過代謝のために静脈内投与と比較して0.5である場合、IN経路では肝初回通過代謝が回避されるため、IN用量は経口用量の半分と推定できる。したがって、薬剤Xの経口投与量が10mgの場合、IN投与量は約5mgと推定できる。

30

【0049】

ステップ2：粘膜薬剤投与に必要な最小可溶性薬剤濃度または S_{olmin}

ある種の粘膜投与では、投与部位に投与できる量に制限がある。例えば、IN投与の場合、鼻腔スプレーによる最適容量は、「垂れ落ち」を防止するために、鼻孔あたり通常0.1～0.15mlで0.2ml以下である。したがって、両鼻孔に投与する溶液量は約0.2～0.3mlとなる。従って、上記のIN5mg薬剤Xの例（ステップ1）に必要な S_{olmin} は、2つの鼻孔にそれぞれ0.1mlスプレーまたは0.15ml/スプレーを使用する場合、それぞれ5mg/0.2mlまたは5mg/0.3ml = 25mg/mlまたは17mg/mlと推定される。同様に、舌下スプレーの場合、選択された所望の容量を使用して、このような S_{olmin} は同様に計算することができる。

40

【0050】

ステップ3：基準薬剤フラックスまたは $J_{ss(ref)}$ の決定

薬剤フラックスまたは $J_{ss(ref)}$ は、特定のpHの粘膜に投与された水溶液中の薬剤から粘膜を横切って透過する面積あたりの時間あたりの薬剤の基準量として定義される。薬剤フラックスまたは J_{ss} は溶解度 \times 見かけの透過性（ P_{app} ）で構成されることがよく知られており、生体膜を通過する薬剤の P_{app} は主に非攪拌水層（UWL）と薬剤に対する膜の透過性に依存する。粘膜（鼻粘膜など）のUWLは、水を主成分とするゲル状の液体である粘液で覆われている。このような構造から、本特許では、純粋な水溶液中の薬剤の J_{ss} が、有機水溶性溶媒中の薬剤の J_{ss} （粘膜投与を意図した新しい製剤である。 $J_{ss} = (P_{app})(溶解度)$ であるから、 P_{app} は人工膜PAMP（膜

50

の両面がUWLと接触している)によって決定することができる(16-19)。PAMP AからのPappは、JSS(ref)の推定に有用なアプローチであり、薬剤の有機水性製剤化の指針となることが提案されている。従って、本特許では、さらに以下を提案する。

【数1】

$$JSS_{(ref)} = (JSS_{pHmax}) \left(\frac{Sol_{min}}{Drug} \right)_{pHmax}$$

10

ここで、飽和水溶液中のイオン化可能な薬剤について、 JSS_{pHmax} は、PAMP Aによって決定された JSS vs pH プロットからの JSS の最大値であり、最大 JSS に対応する pH は pH_{max} であり、 Sol_{min} 、 $Drug$ ($ssol$) pH_{max} は、 pH_{max} における薬剤の飽和溶解度である。 $Drug$ ($ssol$) pH_{max} と $Papp$ とは通常、室温、大気圧で測定される。

【0051】

ステップ4：有機水溶性溶媒中の薬剤の JSS_{pHmax} の測定

有機水溶性溶媒中の薬剤の $Drug$ ($ssol$) pH_{max} および pH_{max} または $Papp$ pH_{max} における $Papp$ は、それぞれ通常の「シェイクフラスコ」法(溶解度の決定)(20-22)およびPAMP A(透過性の決定)を用いてスクリーニングする。 $Drug$ ($ssol$) pH_{max} Sol_{min} (ステップ2で定義)であり、所定の有機水溶性溶媒(または粘膜投与用の特定の製剤)中の薬剤に関する複合($Drug$ ($ssol$) pH_{max})($Papp$ pH_{max})または JSS_{pHmax} が $JSS_{(ref)}$ と等しいか、またはそれを超える場合、その特定の製剤は、投与される薬剤の適切な粘膜製剤として適格である(例えば、INまたは舌下投与による)。例えば、INまたは舌下投与により、ステップ1で計算された経口投与によるものと同等の治療効果およびより短い T_{max} を達成することができる。

20

【0052】

ステップ5：適切な細胞株モデルを用いた JSS_{pHmax} のコンフォメーション

PAMP Aによって得られる $Papp$ は比較的単純で簡便であるが、水溶液や様々な有機水溶性溶媒中での薬剤の $Papp$ を決定する、より生理学的なアプローチは、上記のステップ1-4で記載された選択された製剤のさらなる確認を提供する。IN製剤の場合、Calu-3細胞株モデルを用いて決定された適切な $Papp$ の確認を用いることができる(23-24)。舌下製剤の場合、HO-1U-1細胞株を用いることができる(25)。 pH_{max} で水溶液中の製剤と比較して有意に低い $Papp$ を示す有機水溶液製剤は除外すべきである。

30

【0053】

使用例

ホスホジエステラーゼ阻害剤の効果的なIN投与または舌下投与を達成するための特定の製剤および方法の同定に関連する追加の実施形態をさらに詳細に開示する。これらは、特許請求の範囲を限定することを決して意図するものではない。さらに、本明細書に記載される有効なINまたは舌下投与を達成するための特定の処方および方法の同定は、任意の他のイオン化可能な化合物に適用可能である。以下に含まれる具体例A1、A2、B1、B2、およびD1~D4は、溶解性および透過性プロフィールの組み合わせ、ならびにバルデナフィルおよびシルデナフィルが体内で迅速かつ有効な濃度を達成するために必要とされる投与量に基づいて、望ましいIN製剤を同定する方法の連続的なステップを表す。C1、C2、C3およびD5の具体例は、上記の段階的方法によって特定された製剤およびIN投与方法の適切性を確認する生体内の証拠である。

40

【0054】

実施例A1

50

経鼻（IN）投与と処方

本明細書に記載の承認された経口投与と同等の治療効果を達成するために必要なホスホジエステラーゼ阻害剤、例えばバルデナフィル/シルデナフィルの最小IN有効投与要件の実施形態は、特定の計算を用いて推定された。このような計算は、十分なバルデナフィル/シルデナフィルおよび鼻腔透過性が同定され、所望の血漿中濃度およびバイオアベイラビリティを導くことができると仮定している。

【0055】

所望の投与にはさらに、バルデナフィル原薬またはシルデナフィル原薬のIN製剤が必要であり、経口経路からの投与と同様であるが有意に早い有効濃度を達成する量のバルデナフィル塩酸塩三水和物を提供する。例えば、10 - 20 mgのバルデナフィル経口投与がFDAによって承認されている場合、適切な製剤によるIN投与は、経口投与と同様のバイオアベイラビリティを達成しつつ、より早いピーク時間（ T_{max} ）を達成するはずである。IN投与は鼻腔スプレーまたは点鼻薬のいずれかで行われるため、IN投与量は経鼻投与されたバルデナフィル製剤溶液の量と相対的バイオアベイラビリティ調整後の濃度から推定することができる。以下に計算例を示す。

10

【0056】

IN投与では通常、各鼻孔に50 ~ 200 μ l / スプレーを使用するため（200 μ l を超えるスプレー量は鼻から垂れ落ちる可能性が高い）、10 mgのバルデナフィル経口投与量に相当するIN投与量として、望ましいスプレー量を100 μ l / 鼻孔または $2 \times 100 \mu$ l / 2鼻孔に設定することができる。点鼻薬の量を2倍にすれば、20 mgの経口投与量に相当するIN用量が得られる。タダラフィルやシルデナフィルのような他のホスホジエステラーゼ阻害剤のIN用量 / 投与量も、同様に経口投与量と同等に計算できる。

20

【0057】

経口投与によるバルデナフィル水溶液の吸収が、適切な製剤のIN投与に関連すると仮定し、経口投与によるバルデナフィルの既知のバイオアベイラビリティ / 薬剤動態学に基づく、経鼻投与は0.4 - 0.8経口投与と同等のバイオアベイラビリティをもたらすと仮定することができるが、はるかに早いピーク濃度を達成することができる。これは、肝臓での初回通過代謝を回避できる経鼻投与の既知の利点に基づくものであり、以前に発表された肺吸入によるバイオアベイラビリティと同様に、鼻腔膜を介した迅速な透過を達成することができる（26）。このため、IN製剤には最低2 mg / 100 μ lの濃度または最低20 mg / mlのバルデナフィル塩酸塩三水和物の溶解度が必要となる。シルデナフィルやタダラフィルのような他のホスホジエステラーゼ阻害剤も同様の方法で計算できる。鼻腔内投与には特別な装置を使用し、2つの鼻孔のそれぞれに投与することができる。経鼻投与用の装置は、例えばAptar社から市販されている。

30

【0058】

実施例 A 2

バルデナフィルの有機水性混合溶媒に対する溶解性および安定性のスクリーニング

本明細書に記載されたバルデナフィルの溶解性および安定性の実施形態は、様々な有機水性混合物中で測定された。

【0059】

医薬品有効成分である塩酸バルデナフィル三水和物の分子量は579.1 g / モルであり、対応する遊離塩基は488.6 g / モルである（12）。バルデナフィル塩基は $pK_a = 7.15$ および9.88、 $\log P = 3.64$ である。バルデナフィルの溶解度は、 $pH 1$ で約8.8 g / L、 $pH 2$ で3 g / L、 $pH 3$ で1.6 g / L、 $pH 4$ で0.88 g / L、 $pH 5$ で0.16 g / L、 $pH 6$ で0.019 g / Lである（13）。医薬品有効成分（API）であるバルデナフィル塩酸塩三水和物の水への溶解度ははるかに良好である（図3）。しかしながら、このような溶解度は依然として低く、 pH の上昇に伴って低下する水溶性は、舌下および鼻腔内投与による迅速かつ十分な透過および / または吸収を達成する上で重要な障害となる。従って、バルデナフィル塩基の優れた膜分配係数（ $\log P = 3.64$ ）にもかかわらず、バルデナフィル水溶液を用いた舌下または経鼻投与は、

40

50

鼻または舌下部位の適切な生理的 pH に近い、または適切な生理的 pH で投与した場合、経口投与と比較して十分なバイオアベイラビリティを得ることができない（実施例 A 1 の計算を参照）。

【 0 0 6 0 】

しかしながら、バルデナフィル原薬は、特定の溶媒、例えばアルコール（ 1 3 ）または他の有機水性混合溶媒において改善された溶解度を達成することができる。バルデナフィルの純粋なアルコール溶液の使用は、潜在的な膜刺激および損傷のために懸念される。したがって、「一般に安全とみなされる」または「GRAS」のカテゴリーに属する有機化合物（比較的 low 濃度）のような、ヒト被験者にとって比較的 safety であるか、または忍容性の高いアルコール水性混合溶媒または他の有機水性混合溶媒が望ましい。このような理由から、点鼻薬における 1 2 % アルコール溶媒の使用は、FDA によってヒト被験者に対する許容濃度として認められている（ 2 7 , 2 8 ）。1 2 % アルコールはバルデナフィル原薬を速やかに可溶化することができるが、2 4 時間以内に沈殿する。したがって、飽和溶解度を測定するために 3 日間にわたる「シェイクフラスコ」法が利用された（ 2 0 - 2 2 ）。

10

【 0 0 6 1 】

一例として、異なる pH における飽和バルデナフィルの水への溶解度をまずスクリーニングし、続いて異なる pH における透過性をスクリーニングした。このような情報は、水系における最適な溶解性と透過性の組み合わせ（すなわち J s s ）を生成するために使用され、これは、所望の適切な IN バルデナフィル製剤および用量として使用される有機水性溶媒の望ましい pH 、溶解性および透過性の初期手がかりを提供するために使用される。

20

【 0 0 6 2 】

加えて、いかなる混合溶媒も、舌下投与または経鼻投与された場合に迅速かつ十分な吸収のためにバルデナフィルを可溶化できるものでなければならない。

【 0 0 6 3 】

一例として、バルデナフィル原薬のエタノール水性混合物への溶解度をまずスクリーニングし、続いて異なる pH における透過性をスクリーニングして、舌下投与および経鼻投与に適する最適な溶解度および透過性を決定した。

【 0 0 6 4 】

材料

塩酸バルデナフィル（CAS 番号 2 2 4 7 8 5 - 9 1 - 5 ）を、India Alembic Pharmaceutical Ltd , Gujarat - 3 9 1 4 5 0 から購入した（ロット番号 1 7 0 4 0 0 2 3 6 1 ）。

30

【 0 0 6 5 】

タダラフィル（TDA）5 mg 錠剤を Polpharam（ポーランド）から購入した。

【 0 0 6 6 】

アセトニトリル 9 9 . 5 % ACS（CAS No . 7 5 - 0 5 - 8 ）を VWR Chemicals BDH（登録商標）から購入した。

【 0 0 6 7 】

メタノール（「MeOH」）を VWR Chemicals BDH（登録商標）から購入した。

40

【 0 0 6 8 】

エタノール 1 9 0 - Proof（CAS 番号 6 4 - 1 7 - 5 ）を EDM Millipore（米国マサチューセッツ州バーリントン）から購入した。

【 0 0 6 9 】

細孔サイズ w / 0 . 2 μ m セルロースアセテート膜（Cat # 2 8 1 4 5 - 4 7 5 ）のリングフィルターを VWR（米国ペンシルバニア州ラドナー）から購入した。

【 0 0 7 0 】

ポリエチレングリコール 4 0 0（Lot 5 2 0 8 1 3 1 4 ）を EDM Millipore（米国マサチューセッツ州バーリントン）から購入した。

50

【0071】

グリセリンまたはグリセロール (Lot 70K0044) を Sigma - Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。

【0072】

乳酸カルシウム五水和物 (Lot SLGB7173) を Sigma - Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。

【0073】

氷酢酸 (Lot B21R026) を Alfa Aesa (米国マサチューセッツ州ハーバーヒル) から購入した。

【0074】

NMP (1 - メチル - 2 - ピロリジノン) (Lot 51K3683) を Sigma - Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。

【0075】

設備

ベーシック pHメーターを Fisher Scientific (英国レスターシャー州) から購入した。

【0076】

G1311B 1269 Quatポンプ、B7129 1260 バイアルサンプラー、G1315D 1260 DAD VAL 検出器からなる Agilent 1260 Infinity HPLC システムを Agilent (カリフォルニア州サンタクララ) から購入した。

【0077】

分析天秤を Mettler - Toledo, LLC (オハイオ州コロンバス) から購入した。

【0078】

手順

様々な有機溶媒をスクリーニングするために、まず、様々な%エタノール水混合溶媒におけるバルデナフィル原薬の溶解度を調べ、純水中の溶解度と比較した。本明細書に開示されているように、溶液は「シェイクフラスコ」法によって調製された。簡単に言うと、バルデナフィル原薬を飽和するまで様々な混合物に添加した。飽和した有機水性混合物を pHメーターを用いて pH調整した (pH 3.5 ~ 7.5 の範囲)。飽和溶液は、室温でマグネチックスターラーを用いてゆっくり振とうするか、1日に数回、24時間またはそれ以上、最長3日間、急速に振とうした。その後、溶液を VWR の 0.2 ミクロンフィルターでろ過した。ろ液は透明度の検査に使用し、濃度は HPLC で測定した。さらに、バルデナフィルの様々な有機水溶性溶媒、例えばグリセリン (グリセロール)、ポリエチレングリコール 400 (PEG) および2つの有機溶媒の組み合わせにおける飽和溶解度を調べた。バルデナフィルの他の代表的な有機水溶性溶媒に対する溶解性も調査した。

【0079】

(a) バルデナフィル濃度測定のための HPLC 法

溶解性試験および透過性試験 (実施例 B1 および B2 参照) からの濃度決定のために、試料を MeOH と 1 : 1 で混合して HPLC 分析用に調製した。標準曲線は MeOH で調製し、分析マトリックスが同じになるように PBS と混合した。HPLC 分析は、Agilent 1260 Hypersil BDS - C8、5 μm、4 x 250 mm コラム (PN79926B8 - 584、SN USUE000480、LN512010961) を用い、アセトニトリル:0.02 M リン酸ナトリウムバッファー pH 4 (35 : 65 v/v) イソクラティックフローを 1 mL / 分で 10 分間行った。

【0080】

結果

アッセイの妥当性は、直線性、感度、反復性、安定性、精度、および正確さに関して FDA ガイダンスに従って評価された。バルデナフィルの検量線は 0.2 - 200 μg / mL

10

20

30

40

50

の濃度範囲で直線的であった。相関係数 (r^2) は、3つの異なるランのそれぞれで0.99より大きかった。0.5、10および200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の品質管理サンプルについて、精度の相対標準偏差 (RSD) 値は1.8~6.1% (日間) および0.07~4.1% (日中) であった。精度は-4.2%~2.2% (日間)、-0.9~3.4% (日中) であった。定量下限は0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

【0081】

表1は、異なるpHにおけるいくつかの有機水溶性溶媒へのバルデナフィル濃度の飽和溶解度の比較を示す。表2は、6つの異なる溶液と2つの異なるpH値を含む溶液の日間精度と精度を、各溶液の標準曲線を用いて測定し、50%メタノール標準曲線と比較したものである。表3は、異なる溶媒におけるpH4.0でのバルデナフィル原薬の飽和溶解度の比較である。

10

【表1】

サンプル・ソリューション	pH					
	3.5	4.0	4.5	5.0	6.0	
H ₂ O中の10% グリセリン	32.06	16.84	1.44	0.43	0.10	mg/mL
H ₂ O中の20% グリセリン	31.42	18.44	1.67	0.27	0.10	mg/mL
H ₂ O中の10% PEG400	34.30	20.37	2.46	0.56	0.17	mg/mL
H ₂ O中の15% PEG400	32.79	18.23	3.56	1.01	0.86	mg/mL
H ₂ O中の20% PEG400	30.67	20.98	2.59	1.49	0.44	mg/mL
12% EtOH中の10% PEG400	48.91	40.73	8.11	1.51	0.28	mg/mL
12% EtOH中の15% PEG400	46.54	44.23	9.89	2.87	0.38	mg/mL
12% EtOH中の20% PEG400	47.06	45.56	11.50	2.90	0.41	mg/mL
12% EtOH	51.28	47.18	22.61	1.06	0.04	mg/mL

20

30

略語：PEG = ポリエチレングリコール

各有機水溶性溶媒に対する飽和溶解度の比較

40

50

【表 2】

ソリューション	スロープ	インターセプト	R ²	精度 (%)	(%) バイアス
50% MeOH	0.03881	8.12E -04	0.999		
50% MeOH中のpH2	0.03870	-1.27E -03	0.998	100%	0%
50% MeOH中のpH12	0.03894	7.09E -05	0.992	101%	1%
EtOH (12%)	0.03695	4.97E -03	0.984	95%	-5%
PEG400 (15%)	0.04009	-4.32E -03	0.991	108%	8%
NMP (20%)	0.04241	2.06E -03	0.974	106%	6%
乳酸カルシウム (5%)	0.03871	3.29E -03	0.990	91%	-9%
EtOH/PEG400 (12%/15%)	0.03901	-5.09E -04	0.993	101%	1%
酢酸 (2%)	0.03649	-4.39E -04	0.996	94%	6%

10

20

指示された有機水溶性溶媒の分析における希釈精度とバイアスの比較

【 0 0 8 2 】

希釈精度は、20 mg / ml で様々な溶液を比較することによって決定された。RSD は 3.1% であった。品質管理サンプルの安定性は、再構成後 0、9、18 および 24 時間後にサンプルを再注入し、200 でオートサンプラーに保存することにより試験した。RSD 値は 2.8 - 7.8% であった。

30

40

50

【表 3】

行ラベル	N	Satの平均濃度 (mg/mL)	SD (mg/mL)
水	16	18.19	4.36
酢酸(1%)	1	11.60	
酢酸(10%)	1	79.12	
酢酸(20%)	1	141.70	
酢酸(5%)	1	52.01	
乳酸カルシウム(1%)	2	8.49	0.87
乳酸カルシウム(3%)	2	16.36	2.50
乳酸カルシウム(5%)	6	14.26	0.79
EtOH(3%)	1	28.07	
EtOH(5%)	5	24.98	3.80
EtOH(8%)	4	29.95	2.29
EtOH(10%)	5	31.71	0.87
EtOH(12%)	7	31.24	8.67
EtOH(15%)	1	37.68	
EtOH(20%)	5	42.41	6.72
EtOH(30%)	5	54.13	22.91
EtOH(35%)	1	101.59	
NMP(5%)	4	37.38	1.21
NMP(10%)	12	53.19	6.43
NMP(15%)	4	52.98	4.35
NMP(20%)	4	56.78	3.06
NMP(25%)	13	88.35	27.24
NMP(35%)	1	107.49	
NMP(40%)	3	127.81	15.41
PEG400(10%)	14	20.25	4.31
PEG400(15%)	12	17.05	3.94
PEG400(20%)	16	20.06	5.16
PEG400(40%)	3	20.01	4.98
PEG400(5%)	11	16.52	4.33
乳酸カルシウム/NMP(3%/10%)	2	31.95	4.82
乳酸カルシウム/NMP(5%/10%)	1	29.11	
EtOH / 乳酸カルシウム(10%/5%)	2	18.79	1.00
EtOH / 乳酸カルシウム(12%/5%)	5	23.14	2.61
EtOH / 乳酸カルシウム(5%/5%)	1	16.56	
EtOH / 乳酸カルシウム(8%/5%)	1	16.95	
EtOH / NMP(5%/5%)	3	37.91	3.11
EtOH / NMP(5%/10%)	5	51.80	11.20
EtOH / NMP(5%/15%)	3	46.38	3.58
EtOH / NMP(8%/5%)	3	37.76	2.92
EtOH / NMP(8%/10%)	3	46.90	3.64
EtOH / NMP(8%/15%)	1	56.05	
EtOH / NMP(10%/5%)	3	40.06	3.38
EtOH / NMP(10%/10%)	4	52.74	2.69
EtOH / NMP(10%/15%)	3	56.84	1.77
EtOH / NMP(12%/10%)	1	70.47	
EtOH / NMP(12%/15%)	2	80.81	2.82
EtOH / PEG400(3%/10%)	1	17.72	
EtOH / PEG400(5%/5%)	1	18.68	
EtOH / PEG400(5%/10%)	2	27.45	15.75
EtOH / PEG400(8%/10%)	5	27.03	10.78
EtOH / PEG400(8%/15%)	3	24.90	0.87
EtOH / PEG400(8%/20%)	3	23.99	1.37
EtOH / PEG400(10%/10%)	3	25.73	1.75
EtOH / PEG400(10%/15%)	3	24.90	2.37
EtOH / PEG400(10%/20%)	3	24.99	1.35
EtOH / PEG400(12%/10%)	4	26.37	3.96
EtOH / PEG400(12%/15%)	6	28.60	5.94
EtOH / PEG400(12%/20%)	3	29.57	1.35
EtOH / PEG400(15%/10%)	1	23.20	
EtOH / PEG400(15%/15%)	1	20.52	
PEG400 / NMP(15%/10%)	1	41.59	

10

20

30

40

異なる溶媒*における pH 4 でのバルデナフィル原薬の溶解度

* 室温、平均 pH 4.0 (3.9 - 4.1)、Sat 濃度 - 飽和濃度、SD 標準偏差。

【0083】

結論

本明細書に開示されているように、エタノール水性混合物のような有機水性混合物は、純粋な水溶液中の溶解度と比較して、バルデナフィルの溶解度を著しく高めることができる(図3および表3)。バルデナフィル原薬の溶解度は pH 依存性であり、pH が低いほど溶解度は高くなる。エタノール水性混合物のような有機水性混合物は、水への溶解度と比較してバルデナフィルの溶解度を著しく高めることができる。バルデナフィルの溶解性は

50

、例えばエタノールなどの有機溶媒濃度を増加させることにより、さらに向上させることができる。さらに、ある種の有機溶液混合物を組み合わせることにより、バルデナフィルの溶解性を向上させることができる。例えば、PEG 15 水溶液と比較した場合、15% PEG - 12% EtOH - 水溶液混合物が挙げられる。

【0084】

本明細書に開示された結果は、メタノール標準曲線をアッセイに使用することにより、異なる溶媒または溶媒混合物、および異なる pH において、正確かつ精密なバルデナフィル濃度測定が可能であることを示している。20 mg / mL 濃度からの 100 倍希釈も、± 15% 以内で正確 / 精密に測定できる。

【0085】

バルデナフィル原薬の pH 4 における最小溶解度 20 mg / mL が IN 製剤に望まれる場合、pH 4 における平均飽和溶解度が 20 mg / mL を下回る水はバルデナフィル IN 製剤に適した溶媒ではない。しかし、pH 4 で 20 mg / mL の高い溶解度を持つ GRAS 分類の他の有機水溶性溶媒が多数同定されており (表 3 参照)、本明細書に開示されているように、これらの溶液のさらなる混合物がバルデナフィル IN 製剤に適している可能性が高い。

【0086】

実施例 B 1

バルデナフィル IN 製剤選択のための PAMPA を用いた透過性とフラックスのスクリーニング

この実施例は、パラレル人工膜透過性アッセイ (PAMPA) を用いたバルデナフィルの透過性の決定を記述する。

【0087】

本明細書に開示されているように、室温および大気圧における異なる溶媒中のバルデナフィル原薬の透過性は、生体外 PAMPA を用いてスクリーニングされた。PAMPA は薬剤の受動的吸収を予測し、エタノール (濃度 30% まで) を含む多くの溶液を用いた研究に適している (22 - 24)。測定単位は定常状態で得られる見かけの透過率 (Papp) で、cm / 秒で表される。また、Papp と飽和溶解度から計算される、特定の pH における最大薬剤流束 (Jss) は、1 秒あたりの単位面積を横切る薬剤量として表される。

【0088】

本明細書で開示されるように、粘膜を横切る薬剤の透過性 / 吸収性を改善するエタノール水溶液の効果が決定された。12% エタノール - 水溶液および 30% エタノール水溶液が溶解度を有意に改善し得ることを考慮して、異なる pH での透過性研究がさらに実施された。研究以前は、異なるエタノール水溶液濃度における pH が透過に及ぼす影響は未知であり、正確に予測することはできなかった。

【0089】

材料と設備

トランスポートレーバプレート (Cat # TRNS 50) およびマルチスクリーン IP フィルタープレート (Cat # MAIPN 4550) を Millipore (米国マサチューセッツ州バーリントン) から購入した。

【0090】

塩酸バルデナフィル (CAS 番号 224785 - 91 - 5); India Alembic Pharmaceutical Ltd, Gujarat - 391450 (ロット番号 1704002361)。

【0091】

エタノール 190 - ブルーフ (CAS 番号 64 - 17 - 5) を EME

Millipore (米国マサチューセッツ州バーリントン) から購入した。

【0092】

アセトニトリル (Cat # BDH 83639 . 400) を BDH

10

20

30

40

50

Chemicals (米国ペンシルバニア州ラドナー) から購入した。

【0093】

ドデカン (Cat # D221104)、リン酸ナトリウム一塩基性 (Cat # S0751)、リン酸ナトリウム二塩基性 (Cat # S0876) およびポリエチレングリコール6000 (Cat # 8.07491) をSigma-Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。

【0094】

レシチン精製物質 (Cat # 36486) をAlfa Aesar (米国マサチューセッツ州ハーバーヒル) から購入した。

【0095】

細孔サイズw/o. 2 μmセルロースアセテート膜 (Cat # 28145-475) のシリンジフィルターをVWR (米国ペンシルバニア州ラドナー) から購入した。

【0096】

ポリエチレングリコール400 (Lot 52081314) をEMD Millipore (米国マサチューセッツ州パーリントン) から購入した。

【0097】

手順

(a) 溶液の調製

異なる溶媒中のバルデナフィル塩酸塩三水和物 (5 ml) の飽和溶液を、バルデナフィルの量を増加させることにより調製し、上記の実施例 A 2 に記載したように、所望の pH (pHメーターを用いて 3.5 ~ 6.0 の範囲) に調整した。飽和溶液を室温で 24 時間ゆっくり振るか、または急速に数回振り、室温で 24 時間またはそれ以上保持した。その後、0.2 μm フィルターを用いて溶液をろ過した。濾液を透過試験に使用した。

【0098】

(b) PAMPA を用いた透過試験

バルデナフィルの透過試験は、レシーバプレートおよびマルチスクリーン-IP フィルタープレートを用いた Parallel Artificial Membrane Permeation Assay (PAMPA) を用いて行った。PAMPA アッセイは薬剤の受動的吸収を予測し、エタノール溶媒を用いた試験に適している (22-23)。定常状態透過アッセイは、定常状態を表すために、3 連以上で、6 時間または 24 時間実施した。いくつかの溶液では、6 時間と 24 時間の両方を実施し、2 つの持続時間間の一貫性を確立した。ドナーチャンバーに 150 μL の希望サンプルを移す前に、ドデカン中の 3% (w/v) レシチンでドナーチャンバーを 5 μL コーティングした。その後、3000 μL のリン酸緩衝液をアクセプターウェルに移した。6 時間または 24 時間の透過後、HPLC を用いた濃度分析のために、サンプルをドナーとレシーバのチャンバーから採取した。

【0099】

cm / 秒で表される見掛けの透過係数 (P_{app}) の決定は、定常状態における以下の式に基づいて計算した (24)。

【数 2】

$$P_{app} = \frac{V_D \times V_A}{(V_D + V_A) \cdot A \cdot t} * -\ln \left(1 - \frac{C_A}{C_E} \right)$$

【0100】

ここで、パラメータは以下の通りである。

【0101】

V_D = ドナーチャンバーの容量

【0102】

10

20

30

40

50

V_A = アクセプターチャンバーの容量

【0103】

A = 膜の有効面積 (PAMP A : 0.3 cm²)

【0104】

t = 透過性試験の時間

【0105】

C_A = 試験終了時のアクセプターウェル中の薬剤濃度

【0106】

C_E = 両方のウェルにおける平衡濃度、および

【数3】

10

$$C_E = \frac{C_A \cdot V_A + C_D \cdot V_D}{V_A + V_D}$$

【0107】

定常フラックス (J_{ss})

u g / 秒 / cm² として表される J_{ss} は、以下の式に基づいて計算された。

【数4】

20

$$J_{ss} = p_{app} \times C_D$$

【0108】

ここで、パラメータは以下の通りである。

【0109】

C_D = ドナーチャンバー内の負荷濃度

【0110】

pH 4 における異なる溶媒中のバルデナフィルの P_{app} と J_{ss} の比較を表 4 に示す。

30

40

50

【表 4】

行ラベル	N	平均 P_{app} (cm/s)	SDP $_{app}$ (cm/s)	平均 J_{ss} (ug/sec/cm ²)	SD J_{ss} (ug/sec/cm ²)
水	34	3.93E-09	5.39E-10	7.74E-05	9.17E-06
乳酸カルシウム (3%)	8	5.34E-08	8.51E-09	8.60E-04	5.16E-05
乳酸カルシウム (5%)	8	4.89E-08	3.17E-09	7.23E-04	4.91E-05
EtOH (3%)	6	4.16E-09	3.64E-10	1.17E-04	1.02E-05
EtOH (5%)	6	3.82E-09	4.19E-10	1.21E-04	1.32E-05
EtOH (8%)	6	3.68E-09	3.27E-10	1.23E-04	1.09E-05
EtOH (12%)	10	3.65E-09	5.63E-10	1.27E-04#	1.88E-05
EtOH (15%)	6	3.07E-09	1.11E-10	1.16E-04	4.19E-06
EtOH (20%)	4	1.26E-09	6.06E-11	6.83E-05	3.28E-06
EtOH (35%)	2	9.81E-10	2.26E-11	9.97E-05	2.29E-06
NMP (5%)	6	2.47E-09	4.08E-10	9.52E-05	1.57E-05
NMP (10%)	10	1.63E-09	2.85E-10	7.33E-05	1.14E-05
NMP (15%)	6	1.25E-09	4.57E-10	5.85E-05	2.14E-05
NMP (20%)	4	9.51E-10	4.16E-11	5.33E-05	2.33E-06
NMP (25%)	30	3.40E-10	2.27E-10	2.70E-05	1.30E-05
NMP (40%)	11	5.85E-10	9.87E-11	7.37E-05	1.35E-05
PEG400 (10%)	12	2.09E-09	3.77E-10	5.22E-05	1.07E-05
PEG400 (15%)	4	5.35E-09	4.13E-10	1.02E-04	7.87E-06
PEG400 (20%)	11	1.80E-09	3.29E-10	4.01E-05	1.03E-05
PEG400 (40%)	12	8.12E-10	1.22E-10	1.61E-05	3.44E-06
乳酸カルシウム/NMP (3%/10%)	7	1.96E-08	1.31E-09	6.17E-04#	9.52E-05
乳酸カルシウム/NMP (5%/10%)	4	2.45E-08	9.83E-10	7.14E-04#	2.86E-05
EtOH/乳酸カルシウム (12%/5%)	8	3.32E-08	1.89E-09	7.18E-04#	5.28E-05
EtOH/NMP (5%/10%)	9	1.01E-09	3.21E-10	6.06E-05	1.62E-05
EtOH/NMP (12%/10%)	4	1.02E-09	2.82E-10	7.20E-05	1.98E-05
EtOH/NMP (12%/15%)	8	4.08E-10	8.21E-11	3.29E-05	6.36E-06
EtOH/PEG400 (5%/5%)	6	4.93E-09	3.28E-10	9.21E-05	6.13E-06
EtOH/PEG400 (5%/10%)	10	3.78E-09	1.14E-09	8.53E-05	2.68E-05
EtOH/PEG400 (8%/10%)	8	4.48E-09	2.15E-09	8.03E-05	2.16E-05
EtOH/PEG400 (12%/10%)	6	4.28E-09	2.55E-10	9.03E-05	5.38E-06
EtOH/PEG400 (12%/15%)	10	6.08E-09	5.53E-09	2.03E-04#	1.64E-04
EtOH/PEG400 (15%/10%)	6	3.29E-09	1.99E-10	7.64E-05	4.62E-06
EtOH/PEG400 (15%/15%)	6	3.14E-09	1.44E-10	6.44E-05	2.95E-06
PEG400/NMP (15%/10%)	4	8.59E-10	1.69E-10	3.57E-05	6.98E-06

10

20

30

40

バルデナフィル原薬の透過性とフラックス*に対する溶媒の影響

* 室温、24時間の平均 pH 4.0 (3.9 - 4.1) で PAMPA により決定；#バルデナフィル有機水性混合物（飽和溶解度 20 mg/ml）の J_{ss} は、水または J_{ss} (ref)（下記参照）の J_{ss} よりはるかに高い、 $p < 0.05$ （-テスト）；SD = 標準偏差。

【0111】

pH 3.5 - 8.0 以上では、バルデナフィル水溶液の pH - 溶解度時間 pH - P_{app} プロファイルは、pH - フラックスまた pH - J_{ss} プロファイルとなる（図 10b の

50

プロファイルを参照)。最も高い J_{ss} に対応する pH は pH_{max} であり、それに対応するバルデナフィル水溶液飽和溶解度は $V_{(ssol)pH_{max}}$ と指定される。したがって pH_{max} または $J_{ss\ pH_{max}}$ での J_{ss} は、 J_{ss} または $J_{ss\ (ref)}$ として指定される、必要な最小溶解度に対応する参照 Sol_{min} ([0061]の前の計算による最小 IN 用量 $2\ mg / \text{ノストリル}$ に対して $20\ mg / ml$ である) を計算するために使用することができる。

【数 5】

$$J_{ss\ (ref)} = J_{ss\ pH_{max}} (Sol_{min} / V_{(ssol)pH_{max}})$$

10

ここで、 Sol_{min} は、要求される最小溶解度(最小 IN 用量 $2\ mg / \text{ノストリル}$ バルデナフィルの場合は $20\ mg / ml$ 、または IN 用量に対応する高い値)である； $V_{(ssol)pH_{max}}$ は、 pH_{max} (すなわち、図 10 b による pH 4) における水性バルデナフィル飽和溶解度であり、18.19 である(表 3 から)。 $Sol_{min} = 20$ 、 $V_{(ssol)pH_{max}} = 18.19$ 、 $J_{ss\ pH_{max}} = 7.74 \times 10^{-5}\ \mu g / s / cm^2$ (表 4 より)、 $J_{ss\ (ref)} = 8.5 \times 10^{-5}\ \mu g / s / cm^2$ を用いると、必要バルデナフィル IN 用量は $2\ mg / \text{ノストリル}$ となる。

【0112】

20

任意の pH ($pH\ 3.5 - 7.5$ の範囲内) におけるバルデナフィル有機水性混合物であって、 $20\ mg / ml$ を超える溶解度を有し、対応する J_{ss} 値 $J_{ss\ (ref)}$ を有するものは、IN バルデナフィル製剤として適格である。

【0113】

(c) HPLC アッセイ

$100\ \mu L$ のドナーまたはレシービングチャンパーサンプルを $100\ \mu L$ の MeOH および $10\ \mu L$ の内部標準と 2 分間混合した後、HPLC 注入前にサンプルを $10000\ rpm$ で 10 分間遠心分離した。HPLC 注入前に、負荷原液を 50% MeOH 50% で希釈した。HPLC アッセイは実施例 A 2 に記載したように行った。

【0114】

30

結果

表 4 に示す比較透過試験の結果。これらの 6 時間および 24 時間の浸透試験の間の Papp 結果の優れた相関が観察され、Papp 実験の一貫性を示した。例えば、純粋な水溶液および他のエタノール水混合物を用いた追加の個々の試験も図 5 に示すように、透過性に対する pH の影響の同様の傾向を支持した。

【0115】

結論

本明細書に開示されているように、バルデナフィル API は pH が低下するにつれて溶解度が増加する。しかしながら、バルデナフィルの透過性 (Papp) は、pH が 3.5 から 5.0 に増加するにつれて増加する(組合された種のより高い%に対応する)ことが理論的に予想される(図 5 バルデナフィル水溶液の薬剤フラックスまたは $J_{ss\ (Papp)}$ 、飽和溶解度の倍で構成されるパラメータ)は、pH 4.0 で最適となる(図 5 b)。代表的なバルデナフィル有機水性 (EtOH (12%) - 水) 溶媒も同様の傾向を示す(図 5 B)。これらのデータから、 $J_{ss\ max}$ 、pH 4 が選択される。

40

【0116】

pH 4 で $20\ mg / ml$ を超える溶解度を有する多くの有機溶媒は、バルデナフィルの水溶液または $J_{ss\ (ref)}$ の平均 J_{ss} ($8.5 \times 10^{-5}\ \mu g / s / cm^2$) をも著しく上回ることが発見されており、バルデナフィル IN のための適切な製剤と考えることができる(表 4)。

【0117】

50

多くの有機水性混合物または有機 - 有機水性混合物は、バルデナフィルの現在の医薬品有効成分であるバルデナフィル塩酸塩三水和物の溶解度および透過度を改善することができる。一方、水中での2つの異なる有機溶媒の組み合わせは、例えば12% EtOH - 水溶液のような単一の有機水性混合溶媒と比較して溶解性が改善されなくても、透過性を改善することができる。いかなる理論によっても限定されたり束縛されたりすることなく、本明細書に記載された溶媒および鼻腔または舌下部位における生理学的pHに近いpH範囲において異なるホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解性を改善することができる他の適切な有機水溶性溶媒もまた、それらの透過性を改善することができ、鼻腔および舌下送達に適していると考えられる。

【0118】

10

実施例 B 2

Calu - 3細胞株モデルを用いた選択溶液中におけるバルデナフィルの透過性の測定この実施例では、Calu - 3細胞株モデルを用いたバルデナフィルの透過性の測定について説明する。

【0119】

本明細書に開示されているように、生体内細胞株モデルCalu - 3（非小細胞肺癌株）を用いて、異なる溶媒におけるバルデナフィル原薬の透過性をスクリーニングした。バルデナフィル原薬の透過性に及ぼす各種溶媒の影響は、PAMPA法を用いて効率的にスクリーニングすることが可能であるが、標的膜に類似した細胞株などの生理学的モデルを用いて確認することにより、その信頼性を向上させることができる。そこで本研究では、IN透過のモデルとして好適なCalu - 3細胞株を用いて、PAMPA試験結果の透過性を確認した。

20

【0120】

Calu - 3細胞株モデルによって決定された水溶性薬剤のPappは、pH7.4で決定された場合、動物実験におけるIN吸収に関連することが示されている（23 - 24）。本明細書で開示するように、Calu - 3細胞株モデルは、様々な有機水溶性溶媒のPappの相対値を、pH4.0の水中と比較して確認するために利用された（バルデナフィル製剤のIN投与をシミュレートするため）。

【0121】

材料

30

氷酢酸（純度99%以上、CAS 64 - 19 - 7）をAlfa Aesar（米国マサチューセッツ州ハーバーヒル）から購入した。

【0122】

アセトニトリル 99.5% ACS (CAS No. 75 - 05 - 8) をVWR Chemicals BDH（登録商標）から購入した。

【0123】

ナトリウムリン酸塩一塩基一水和物（リン酸バッファー）をBDH Chemicals（米国ペンシルバニア州ラドナー）から購入した。

【0124】

NaOH（水酸化ナトリウム）をBiobasic Canada Inc.（カナダ、オンタリオ州マーカム）から購入した。

40

【0125】

ナトリウムリン酸二塩基性、Heptahydrate（リン酸バッファー）をEMD Millipore（米国マサチューセッツ州バーリントン）から購入した。

【0126】

バルデナフィル塩酸塩三水和物USPをSMS Pharmaceuticals Ltd.（インド）から購入した。

【0127】

Gibco Hank S Balanced Salt Solution（HBS S）、o - リン酸、85%（HPLC）、浸透性ポリカーボネート膜インサートトリエチ

50

ルアミンを有するトランスウエル（登録商標）マルチウエルプレート（Thermo Fisher Scientific（米国マサチューセッツ州ウォルサム）から購入した。

【0128】

0.2 μm 酢酸セルロース膜付きシリンジフィルターをAvantorのVWR（米国ペンシルバニア州ラドナー）から購入した。

【0129】

設備

ベーシックpHメーターをFisher Scientific（英国レスターシャー州）から購入した。

【0130】

G1311B 1269 Quat Pump, G7129 1260 バイアルサンプラー、G1315D 1260 DAD VAL 検出器からなるAgilent 1260 Infinity HPLCシステムをAgilent（カリフォルニア州サンタクララ）から購入した。

【0131】

分析天秤をMettler-Toledo, LLC（オハイオ州コロンバス）から購入した。

【0132】

使用した水は、ナノピュア水ろ過システム（Barnsted Nanopoure Diamond Life Sci UV/UFシステム（Cat#119310, APS Water Services Corporation（米国カリフォルニア州レイクバルボア）から購入）から得た。

【0133】

経上皮電気抵抗（TEER、単位： $\Omega \cdot \text{cm}^2$ ）測定装置。

【0134】

手順

（a）溶液の調製

異なる溶媒中のバルデナフィル（2 mg/mL）の飽和溶液を調製し、上記の実施例A2およびB1に記載されているように、所望のpH（pHメーターを使用して3.9~4.1の範囲）に調整した。2 mg/mLのバルデナフィルを含む様々な溶液を、ボルテックスにより各粉末を完全に溶解し、次いで回転台上で一晩混合することにより調製した。その後、0.2 μmのフィルターを用いて溶液をろ過した。濾液を透過/浸透性試験に使用した。

【0135】

（b）Calu-3の培養と単層の調製

研究は、以前に記載されたものと同様に実施した（26-27）。ヒト気管支粘膜下腺癌細胞株であるCalu-3を、10% FBSおよび1% ペニシリン/ストレプトマイシン溶液を補充したDMEM: Ham's F-12（1:1）混合液中で増殖させた。細胞を0.25% トリプシン-EDTAで回収し、ポリカーボネートフィルター（孔径：0.4 μm、増殖面積：1.12 cm^2 、12 ウェル/プレート、コーニング社製）に 5×10^5 セル/ウェルの密度で播種した。実験期間中、培地は2日ごとに交換した。播種後9~10日目に単層を生体内輸送試験に使用した。

【0136】

（c）Calu-3細胞株モデルを用いたインビトロ透過性試験

単層膜のTEERを測定し、約500 $\Omega \cdot \text{cm}^2$ 、増殖培地を吸引し、上下のチャンバーを輸送培地（TM: 15 mM グルコースと10 mM HEPES 緩衝液を添加したハंकのバランス塩類溶液 pH 7.4）で洗浄した。

【0137】

10分間のインキュベーションの後、アピカルチャンバー内の溶液をpH 4.0の研究バルデナフィル溶液と交換した。BSL2フード下で、15、30、45、60、90、1

10

20

30

40

50

20分後に、基底側からサンプルのアリコート(50 μL)を採取した。輸送培地50 μLを毎回補充し、TEER測定を定期的に行った。

【0138】

(d) HPLCアッセイの調製と測定

レセプターチャンバーとアピカルチャンバーから50 μLのサンプルを50 μLの50% MeOHと10 μLの内部標準物質と混合するか、50 μLの培地と内部標準物質で希釈した。HPLC分析用に遠心分離後、上清を採取した。HPLCアッセイは、実施例A2およびB1で概説したように行った。

【0139】

(e) パップの計算

P_{app} (単位: cm/秒) は、HPLCで分析した試料から式を使って計算した。

【0140】

【数6】

$$P_{app} = dQdt / (AC); \text{ ここで}$$

【0141】

$dQdt$ は、受容チャンバー内の薬剤の出現 (nmol/秒)、 A は、単分子膜の表面積 (1.12 cm²)、 C は、先端チャンバー内の薬剤の初期濃度である。

【0142】

結果

異なるバルデナフィル溶液の計算された平均 P_{app} を表5に示す。大部分の P_{app} 値は、15% PEG 400 溶液中のバルデナフィルの P_{app} 値を除いて、水中のバルデナフィルの P_{app} 値に近かった。15% PEG 400 溶液中のバルデナフィルでは、TEER値は最初のベースライン値より約1200 Ohm・cm²まで上昇し、120分後にはベースライン値と同様のレベル(約500 Ohm・cm²)まで徐々に低下した。EtOH/PEG(12%/15%)を添加した場合も初期TEERは約1200 Ohm・cm²上昇したが、40分後にはベースラインと同程度のレベルまで、より迅速に戻った。他のほとんどの溶液は通常、20~40分未満でTEERを500 Ohm・cm²ベースライン値以下まで急速に低下させた。

10

20

30

40

50

【表 5】

	番号	平均Papp (cm/s)	PappのSD (cm/s)
水	3	3.04E-05	4.17E-06
酢酸(2%)	2	3.57E-05	1.62E-06
乳酸カルシウム(5%)	2	2.22E-05	2.77E-06
EtOH(12%)	2	2.08E-05	5.73E-06
NMP(10%)	2	3.16E-05	2.69E-06
PEG400(15%)	2	1.36E-06*	6.10E-07
酢酸/NMP(2%/10%)	3	4.99E-05	1.43E-05
EtOH/乳酸カルシウム(12%/5%)	3	2.95E-05	1.06E-05
EtOH/NMP(12%/10%)	3	2.60E-05	3.86E-06
EtOH/PEG400(12%/15%)	3	2.08E-05	4.86E-06
HBSS(pH4)	1	3.60E-05	該当なし

*pH4.0(3.9-4.1)、37°Cで測定;Papp=見かけの透過率;SD=標準偏差;透過時間は2時間未満。*水と比較してP<0.01(t-テスト)。

10

20

C a l u - 3 細胞株モデル*を用いたバルデナフィル原薬の透過性

【0143】

結論

この実験では、各溶液の濃度が2mg/mlであるため、溶液の相対的なPapp値も相対的なJss値を直接反映している。異なる有機水溶性溶媒中のバルデナフィル原薬のPapp値は、20倍低い15%PEG400溶液を除いて、ほとんどの溶液で水中のバルデナフィルのPapp値とほぼ同じである(p<0.001、2標本tテスト)。これは、バルデナフィルを含む有機水溶性溶媒のTEERが15%PEG400溶液で増加したこと(培地の初期TEER、すなわち500Ohm・cm²)に対応していると考えられる。TEERの増加は、細胞膜のタイトジャンクション機能の増加を示しているのかもしれない。この仮説を支持するものとして、PEG400にエタノールを加えた場合(エタノールは膜透過性を高めることが知られている)、TEER値は有意に低下した。したがって、PAMPAによって最初に同定されたバルデナフィル製剤をさらにスクリーニングするためにCalu-3モデルを使用することは、望ましくない製剤を排除する上で有用なステップとなりうる。

30

40

【0144】

実施例C1

ホスホジエステラーゼ阻害剤の投与方法

この実施例では、ホスホジエステラーゼ阻害剤の鼻腔内投与および舌下投与の方法を説明する。

【0145】

ホスホジエステラーゼ阻害剤を有機水性混合溶媒に添加し、溶媒のpHを調整する。ホスホジエステラーゼ阻害剤としては、例えば、バルデナフィル(レビトラ)、シルデナフィル(バイアグラ)、タダラフィル(シアリス)など、任意のものを使用することができる。ホスホジエステラーゼ阻害剤を所定のpHの有機水溶性溶媒に添加すると、ホスホジエ

50

ステラーゼ阻害剤の溶解度および透過性が増大する。任意の有機水性混合物または溶媒を使用することができ、これには、ヒト被験者に比較的安全であるか、または十分に許容され、ホスホジエステラーゼ阻害剤を十分に可溶化し、透過性を高めることができる任意の有機水溶性溶媒が含まれる。

【0146】

ホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度の改善は、例えば、バルデナフィル、シルデナフィル、またはタダラフィルなどのホスホジエステラーゼ阻害剤の粘膜中のフラックス（溶解度×透過性または J_{ss} ）の改善をもたらし得る。有機水性混合物中のホスホジエステラーゼ阻害剤の粘膜流速は、約4.0から約8.0のpH範囲で好適である。粘膜中のフラックスが改善された結果、同じホスホジエステラーゼ阻害剤の経口投与と比較して、ホスホジエステラーゼ阻害剤の C_{max} およびバイオアベイラビリティを増加させ、 T_{max} を短縮させることができる。このことは、同じ用量のホスホジエステラーゼ阻害剤の経口投与と比較して、鼻腔内または舌下投与では血漿中濃度が高くなり、作用発現が速くなることを意味する。

10

【0147】

ホスホジエステラーゼ阻害剤は、任意の剤形で鼻腔または舌下膜を介して送達され得るが、溶液製剤、例えばスプレーを使用することは、他の剤形と比較して最も速い効果発現をもたらすはずである。一例として、ホスホジエステラーゼ阻害剤の量を有機水性混合溶媒に添加し、所望の量のホスホジエステラーゼ阻害剤を、1噴霧あたり100 μ l容量で、鼻腔内または舌下に送達することができる。

20

【0148】

上記のように溶解性および浸透性が改善されたホスホジエステラーゼ阻害剤は、例えば勃起不全の治療のために投与される。

【0149】

ホスホジエステラーゼ阻害剤に加えて、この方法はあらゆるイオン化可能な化合物に適用できる。

【0150】

実施例C2

ラットにおけるバルデナフィルの静脈内投与と経口投与の比較

この実施例では、経口投与またはIN投与後のバルデナフィルのバイオアベイラビリティの測定、および製剤のパリエーションが薬剤動態にどのように影響するかについて説明する。

30

【0151】

IN投与により、化合物は肝臓代謝をバイパスすることができる。さらに、鼻粘膜の層が薄いため、適切な製剤が投与されれば、IN投与は経口投与と比較して、薬剤の迅速な吸収、より高い生物学的利用能、およびより速いピーク濃度時間（ T_{max} ）を可能にする。特定の製剤は、生体内においてバルデナフィルの J_{ss} または P_{app} が異なることが判明している。したがって、これらの製剤の違いは、IN経路で投与された場合、上記の薬剤動態パラメータに影響を及ぼす可能性が高い。研究に先立ち、適切な投与量/薬剤濃度を推定し、IN投与に望ましい溶解性および透過性を有する特定の製剤を同定し確認することで、用量の経口投与と比較して改善された適切なバルデナフィル血漿中濃度を達成する段階的アプローチは不明であった。

40

【0152】

手順

バルデナフィル水溶液および有機水溶液を、実施例A2に記載したのと同じプロトコルを用いて調製した。頸静脈カニューレを挿入したSprague DawleyラットをEnvigo RMA（インディアナ州インディアナポリス）に注文した。到着後、ラットは薬剤動態試験前の1週間、ウエスタン大学のヘルスサイエンスの動物飼育室の環境に慣らした。麻酔および試験手順は、以前に発表された研究（29）と同様に行った。合計6種類の製剤をIN投与で1種類を経口投与で試験した（下記表6参照）。

50

【 0 1 5 3 】

ラットのサブセットにバルデナフィル (5 . 6 m g / k g) を含む製剤を経口 (P O 、 または経口) 投与した。他のラットのサブセットには、バルデナフィル (2 . 8 m g / k g) を含有する製剤を経鼻投与 (I N) した。I N ラット群には、鼻孔あたり約 1 2 . 5 u l 投与でマイクロピペットを通して製剤を投与した。I N 経路で水および P E G 製剤の製剤を与えられたラットは、それぞれ 1 . 7 m g / k g および 2 . 0 m g / k g であった。ラットは 6 種類の製剤を投与するように無作為に割り付けられた (表 6 参照) 。

【 0 1 5 4 】

製剤の投与後、0、2、5、10、15、20、30、45、60、120、180分後にラットから200 u l の血液を得た。投与1週間後、ラットのヘマトクリット値は、試験において無作為に選択されたラットの血漿によって確認されたように、正常値に戻った。このようなヘマトクリットの反応、一般的な身体活動、およびカニューレの開通性に基づいて、ラットは1週間後に同じ血液サンプルを採取して、異なる製剤治療に切り替えられた。採血終了後、サンプルは遠心分離され、血漿は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (L C / M S / M S 、 S c i e x A P I 4 0 0 0 および A g i l e n t H P L C 1 2 0 0 システム) を用いて分析するために採取・保存された。測定には、標準曲線を構築するためにラット血漿が用いられ、シルデナフィルは内部標準 (I S) として用いられた。アッセイ手順は、以下に記載するヒト試験と同様であった (実施例 C 3 のバルデナフィルの血漿中濃度の測定を参照) 。

【 0 1 5 5 】

結果

ラット血漿中のバルデナフィル濃度測定のための標準曲線は、優れた相関係数を示した (濃度 0 . 1 - 1 0 0 0 n g / m l について $R^2 = 0 . 9 9 8 1$) 。バルデナフィルの製剤と I N および P O 投与ラットの数を表 6 に示す。エタノール / P E G 4 0 0 (1 2 % / 1 5 %) の経口投与製剤と I N 投与製剤の薬剤動態パラメータを表 7 に示す。製剤 2 ~ 6 の I N 投与時の薬剤動態を表 8 に示す。

【 表 6 】

#	配合	N	ルート	用量
1	EtOH/PEG400 (12%/15%)	3	プライベートオフアールリング	5.6mg/kg
2	EtOH/PEG400 (12%/15%)	3	イン	2.8mg/kg
3	EtOH 12%	3	イン	2.8mg, k
4	PEG400 15%	2	イン	2.0mg/kg
5	ペグ 400/NMP (15%/10%)	4	イン	2.8mg/kg
6	水	3	イン	1.7mg/kg

バルデナフィルを含む製剤をラットに経口または静脈内投与

【 表 7 】

パラメータ	単位	鼻 平均±SD	経口 平均±SD
$T_{1/2}$	分	59.19±13.66	137.42 ±78.57
T_{max}	分	6.67±2.88	16.67 ± 12.58
* C_{max}	ng/mL	30.79±16.87	12.18± 7.22
* AUC_{0-inf}	ng/mL*min	1622.57±712.45	982.10± 300.94

エタノール / P E G 4 0 0 (1 2 % / 1 5 %) の経鼻・経口投与によるバルデナフィルの薬剤動態パラメータ

* mg / kg 投与あたり標準化

【表 8】

パラメータ	単位	F2	F3	F4	F5	F6
$T_{1/2}$	分	59±13	46±45	55±20	48±79	54±201
T_{max}	分	7±3	12±3	16±20	6±3	4±2
C_{max}	ng/mL	31±17	40±13	13±2	10±3	33±14
AUC_{0-inf}	ng/mL.min	1622±712	2262±567	812±42	508±187**	1728±656

10

バルデナフィルの5製剤のIN投与時の薬剤動態パラメータ*

F = 製剤、* mg / kg 用量あたり正規化。F6 (水製剤) と比較して** $P < 0.01$ (tテスト)

【0156】

考察と結論

相対的バイオアベイラビリティ (AUC)、 C_{max} (ピーク濃度) および T_{max} (C_{max} の時間) の結果は、実施例 A2、B2、B2 および C1 で同定された製剤から予想されるものと一致している。水中と比較して $P_{app}/flux$ が低い溶媒、例えば生体内の PAMP A および / または Calu-3 試験から、15% PEG 400 中または 15% PEG - 10% NMP 中のバルデナフィルは、IN 経路で投与された場合、比較的低いバイオアベイラビリティをもたらす可能性がある。水製剤 (F6) と比較して、F5 の AUC は有意に低い。4号製剤の AUC および C_{max} も F6 号製剤の AUC および C_{max} と比較して有意に低いが、試験を完了したラットの数が少ないため、値は $p < 0.05$ で統計学的に有意ではない。しかしながら、水中と同様 / より良好な $P_{app}/flux$ を有する溶媒、例えばバルデナフィルの 12% エタノール中およびエタノール / PEG 400 (12% / 15%) 中は、水中と同様 / より良好なバイオアベイラビリティをもたらす可能性がある。したがって、これらのラットのデータは、実施例 A1、A2、B1、および B2 で実証された段階的アプローチを用いた、所望の製剤をスクリーニングし選択する現在の方法を裏付けるものである。

20

30

【0157】

実施例 C3

ヒトにおける選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬の静脈内投与と経口投与の比較

この実施例では、ヒトにおける経口投与または IN 投与後のバルデナフィルのバイオアベイラビリティの測定、ならびに製剤のバリエーションが薬剤動態にどのように影響するかについて説明する。

【0158】

本明細書に開示されているように、この研究は、鼻腔スプレー (IN 投与) として投与された SDS - 089 溶液 (12% EtOH / 15% PEG 400 に溶解したバルデナフィル 20 mg / ml からなる) を、レビトラ経口錠剤 10 mg (経口、または PO 投与) と比較した。バルデナフィルの溶解度 > 20 mg / ml、鼻腔薬剤送達のための 12% エタノール - 15% PEG 400 中のその溶液を選択するためのステップは、実施例 A1、A2、B1、B2 および C1 に記載されている。

40

【0159】

材料

バルデナフィル点鼻液 (SDS - 089 点鼻液) を、研究責任者の処方に従って、研究に参加する各ヒト被験者のために調製した。

【0160】

医薬品有効成分は、USP 規格に適合するインドの Alembic Pharmaceutical Ltd. のもの (バッチ 1704002361) である。

50

【0161】

点鼻液はバルデナフィルAPI 20 mg / ml を 12 % エタノールと 15 % PEG 400 に可溶化したもので、pH は約 4.0 であった。SDS - 089 点鼻スプレー溶液を濾過し (0.22 μm フィルター)、小容量 5 mL 琥珀ボトルに移し、1 スプレーあたり 100 μL を供給する点鼻スプレー装置を取り付けた (Aptar, Pharma, フランス製)。パイロット臨床試験の前に、Aptar 製点鼻スプレー装置が 1 回 100 μL を噴霧できることを確認した。このスプレーは、1 噴霧あたり 2 mg のバルデナフィル塩酸塩を 12 % エタノールと 15 % PEG 400 溶液に溶解して投与した。

【0162】

バイエル薬品社製のバルデナフィル塩酸塩 (レビトラ) 10 mg 経口錠 (NDC : D17 10
3 - 0830 - 13、ロット番号 : 5930248) を薬局から購入した。

【0163】

SFS089 は、米国カリフォルニア州ポモナにあるウエスタン大学ヘルスサイエンスの患者ケアセンター内のメディカルセンターで、免許を持つ薬剤師の監督のもと、免許を持つ薬剤師によって調製された。

【0164】

手順

この研究に採用された 12 人のヒト被験者は、21 歳から 45 歳までの健康なボランティアであった。各被験者は 2 つの試験治療を受けた : SDS - 089 点鼻液 (4 mg バルデナフィル塩酸塩三水和物) およびレビトラ経口錠 (10 mg) を、7 ± 1 日の期間をおいて無作為に連続して投与した。 20

【0165】

試験当日、被験者には静脈カテーテルが挿入された。すべての被験者に、10 mg のレビトラ錠剤 (経口 PO) または 4 mg の SDS - 089 溶液 (鼻孔あたり 2 mg / スプレー) 鼻腔スプレーのいずれかを IN 投与した。投与後、240 ml の水を飲ませた。1 週間後、各被験者において治療をクロスオーバーさせた (以前 IN 投与を行った被験者には PO 投与を行い、以前 PO 投与を行った被験者には IN 投与を行った)。各被験者は薬剤投与と同時に 240 ml の水を摂取し、単回投与後 2 時間は水や透明な液体を飲むことが許可された。食事は投与後 4 時間以上経過してから摂取させた。

【0166】

薬剤製剤の投与後、合計 17 の血液サンプル (各 2 cc) を採取した。血液サンプルは、0 (投与前)、2 分、5 分、10 分、15 分、30 分、45 分、60 分、90 分、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、および 10 時間に採取した。すべての血液サンプルは、直ちに 3000 rpm で 10 分間遠心分離し、バイオ分析の準備が整うまで - 80 で保存した。 30

【0167】

試験期間中、安全性評価には、有害事象モニタリング、バイタルサイン、および医療監督者の判断に従った必要な病歴および身体検査が含まれた。

【0168】

(a) バルデナフィルの血漿中濃度の測定 40

血漿中のバルデナフィル濃度の分析は、南カリフォルニア大学薬学部のスタンレイ博士が提供する分析認定研究所の委託サービスを通じて、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC / MS / MS、Sciex API 4000 および Agilent HPLC 1200 システム) を用いて実施した。検証実験中、各校正用標準品と QC サンプルは、指定量のバルデナフィル塩酸塩 (USP 製) とシルデナフィル (LETCOL 製) を内部標準としてブランクヒト血漿にスパイクして調製した。50 μl の分析物のアリコート を 850 μl のメタノールで抽出し、遠心分離し、上澄みを乾燥させた。粉末を 60 μl の 50 % メタノールで再構成し、その後 30 μl を LCMS に注入した。分離された分析物は、逆相高性能 Eclipse Plus C18 コラム (Agilent) を用いて分離された。各標準物質中の分析物の濃度は、エレクトロスプレーイオン化モード (ES 50

I) のポジティブモードで動作するトリプル四重極タンデム質量分析計を用いて定量した。バルデナフィルおよびシルデナフィルは、それぞれの分析物について多重反応モニタリング (MRM) を用いて検出された。平均測定精度は 92 ~ 110 % だった。検量線の R^2 は 0.9977 から 0.9998 の範囲であった。変動係数 (CV) = (標準偏差 / 測定値の平均値 × 100 %) で定義される精度は 4 ~ 8 % の範囲であった。定量下限は 0.05 ng/mL であった。

【0169】

結果

代表的なバルデナフィル濃度時間曲線を図 12 に示し、平均比較薬剤動態パラメータを表 9 に示す。0 から無限大までの濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{0-inf}) に基づき、SDS 点鼻薬の全体的なバイオアベイラビリティは、経口バルデナフィルの約 1.4 倍であると計算された。最大濃度発現時間 (T_{max}) は、経口投与では 58 分であったのに対し、SDS 089 点鼻では中央値で 10 分であった。 T_{max} は、IN 投与を受けた被験者の 85 % で 6 ~ 15 分であったのに対し、経口投与を受けた被験者の 92 % で 45 ~ 60 分であった) SDS 089 投与後の最大濃度 (C_{max}) は、経口投与後の C_{max} の範囲内であった。これらのデータから、SDS 089 点鼻スプレー 4 mg のバイオアベイラビリティは、10 mg 経口投与のそれに近いことが示されたが、 T_{max} より短いことが示された。

【表 9】

非区画モデル					
パラメータ	単位	点鼻スプレー (4mg)		経口タブレット (10mg)	
		平均	範囲	平均	範囲
λ_z	1/h	0.305 ± 0.085	0.148-0.416	0.304 ± 0.084	0.183-0.423
$T_{1/2}$	h	2.517 ± 0.987	1.665-4.688	2.463 ± 0.737	1.640-3.778
T_{max}	h	0.167 ± 0.544	0.083-2.000	0.971 ± 0.349	0.750-2.000
C_{max}	ng/mL	9.216 ± 4.109	3.550-16.500	11.236 ± 7.830	2.040-27.900
AUC_{0-inf}	ng/mL*L	21.025 ± 15.538	10.010-67.069	37.252 ± 41.514	7.436-156.896

注：記の薬物動態パラメータの平均値は平均値であるが、 T_{max} 値は T_{max} をより意味のある表現にするための中央値である。

点鼻薬と経口錠剤の平均薬剤動態パラメータの比較

【0170】

2つの治療期間中、47件の有害事象 (AE) が発生した。47件の有害事象のうち、42件が副作用 (ADR) として記録され、そのうち33件が点鼻薬に関連し、9件が経口錠剤に関連した。観察された副作用は、頭痛、くしゃみ、鼻水、涙目、鼻刺激、のど刺激などであった。SDS-089点鼻スプレー製剤はより多くの鼻症状を引き起こしたが、全体的に副作用は一過性であり、被験者の忍容性は良好であった。報告された頭痛は、軽度および中等度の頭痛を C_{max} および AUC_{0-inf} と関連させた場合、関連を示さなかった。

【0171】

結論

本明細書に開示されているように、12人の健康なボランティアにおいて、バルデナフィルの経鼻投与と経口投与を比較した。副作用は、経鼻投与においてより一般的であったが、これらの影響は一過性であり、忍容可能であった。この試験の全体的な結果は、ラットにおける結果と一致しており、IN投与は、より早い T_{max} 、より良好なバイオアベイラビリティを達成した。これらのヒトでの試験結果は、実施例 A1、A2、B1 および B2

に記載されたような段階的アプローチを用いて、適切な製剤および用量を同定できることをさらに確認するものである。

参考文献

【0172】

以下の各文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

1. シルデナフィル(バイアグラ)の処方情報、2017年
2. タダラフィル(シアリス)の処方情報、2018年
3. Kim J. S., Kim MS, Baeck IH, ビーグル犬における経鼻投与後のタダラフィルのバイオアベイラビリティの向上。Pharmaceutics 2018年10月15; 10(4): doi: 10.3390/Pharmaceutics10040187 10
4. バルデナフィル(レビトラ)の処方情報、2014年
5. Bhise, S. B, Yadav AV, Avachat AM, Malayandi R. 経鼻薬剤送達システムのバイオアベイラビリティ Asian J Pharmaceutics 2008; 2: 201-215
6. Romeo, VD, deMeireles J, Sileno AP, Pimplaskar HK, Behl CR. 全身経鼻薬剤送達における物理化学的特性およびその他の要因の影響 Advanced Drug Delivery Reviews 1998; 29: 89-116
7. Wang, Y., Chow, M. S. S., Zuo, Z. 両性化合物のpH依存溶解性と膜透過性のメカニズム解析: シルデナフィルへの応用 Int. J. Pharm., 2008; 352, 217-224 20
8. Chhajed, Sangale S, Barhate 鼻腔薬剤搬送システムの利点: Review. <http://ijpsr.com/bft-article/advantageous-drug-delivery-system-a-review/view=fulltext>; DOI: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2\(6\).1322-36](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.2(6).1322-36).
9. Auora, J. 鼻腔送達システムの開発 総説 Drug Deliv Technol 2002; 2: 1-8
10. 鼻および副鼻腔の呼吸器粘膜の生理と病態生理 GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2010; 9: 1-24 30
11. Bitter, C., Suter-Zimmermann, K., & Surber, C (2011) ヒトにおける経鼻薬剤送達 Curr Probl Dermatol, 40, 20-35 <https://doi.org/10.1159/000321044>
12. Park J, Agyemang A, Chow M. S. S. (2019) Can Current available drugs for erectile dysfunction be reformulated to achieve rapid effect? J. Asian Assoc of Schools of Pharmacy 8, 58-63 40
13. ScienceFinder <https://www.Scifinder.com>
14. Malpani, A., Pankaj, W., Belonkar, N. V., (2009) 水溶性の測定と予測ツール Pharmainfolnet Latest Reviews, 7, 1-15
15. Eric, S., Kalinic, M., Popovic, A., et al, (2020), the importance of accuracy of experimental data for prediction of solubility, J. Serb. Chem. Soc., 75, 483-495 50

16. Berben P, Bauer - Brandl A, Brandl M, Fall er B, Flaten GE, Jacobsen AC, Brouwers J, Au gustijns P. 無細胞浸透ツールを用いた薬剤透過性プロファイリング：概要と 応用 *Eur J Pharm Sci*. 2018 Jul 1; 119: 219 - 233 . doi: 10.1016/j.ejps.2018.04.016. Epub 2018 Apr 13
17. Kansy, M., Senner, F., Gubernator, K., (199 8) 物理化学的ハイスループットスクリーニング：受動的吸収過程の記述におけるパラレル人工膜透過アッセイ。日本医化学、41、10071010
18. 人工膜を用いたハイスループット透過性 pH プロファイルとハイスループットアル 10
カン/水ログ P, J. Med. Chem., 2001; 44, p. 923 - 930
19. Nielsen PE., Avdeef A. (2004). PAMPA - a 薬剤 10
吸収生体外モデル 8 見かけのフィルター多孔性と非攪拌水層 *European J Ph armaceutical Sciences* 22: 33 - 41
20. Birch, H., Redman, A. D., Letinski, D. J., L yon, D. Y., & Mayer, P (2019) 難試験物質の水溶性の決定：チュートリアルレビュー *Anal Chim Acta*, 1086, 16 - 28 <http://doi.org/10.1016/j.aca.2019.2019.07.034>
21. He, Y., Ho, C., Yang, D., Chen, J., & Orton, E . 20
(2017) 医薬品塩の溶解度の測定と正確な解釈 *J Pharm Sci*, 105 (5), 1190 - 1196 <http://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.01.023>
22. Bergstrom, C., Avdeef, A., (2019) 溶解度の測定と解 釈における展望 *Admet & DMPK* 7, 88 - 105
23. Inoue, D., Furubayashi, T., Tanaka, A. et a l (2020) ラット経鼻投与後の生体内バイオアベイラビリティ予測のための Calu - 3 細胞層を介した生体外膜透過性を用いた鼻粘膜からの薬剤透過の定量的評価 *Eur opean J. Pharmaceutics and Biopharm.*, 149, 145 - 153
24. 古林 崇、井上大輔、西山直樹、他 (2020) 薬剤透過性を推定するための様々 30
な細胞株および三次元粘膜組織モデルシステムの比較とラットにおける鼻腔内薬剤吸収を 予測する生体外輸送試験 *薬学* 12、1 - 14
25. Wang, Y, Zuo, Z, Chow, MS (2008) 舌下薬剤送達スクリーニングのための HQ - 1u - 1 モデル - pH、浸透圧および浸透促進剤の影響 *Int J Pharm.* 209 Mar 31; 370 (1 - 2): 68 - 74. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2008.11.010
26. 吸入用超音波ネブライザーを用いたバルデナフィルの薬剤動態と 10 mg 経口錠剤 単回投与との比較 *J sex Med.* 2016 Jul; 13 (7): 1111 - 8 . doi: 10.1111/j.1743 - 6109.2009.01403.x. PMID: 27318021 40
27. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202813Orig1s000SumR.pdf
28. <https://www.druginformation.com/RxDrugs/B/Beclo methasone%20Dipropionate%20HFA.html>
29. Qian, S, Wong, YC, Zuo, Z (2014), Development, Characterization and application of in situ gel systems for intranasal deliv ery of tacrine. *Int J Pharm* 2014 Jul 1; 468 (50

1 - 2) : 2 7 2 - 8 2 . d o i ; 1 0 . 1 0 1 6 / j . i j p h a r m . 2 0 1 4 . 0 4 . 0 1 5 . E p u b 2 0 1 4 A p r 5 . p m i d : 2 4 7 0 9 2 2 0 3 0 . L u , H T . , C h e n , R . , S h e u , M 他 (2 0 1 1) マイクロエマルジョンシステムによる速効性シルデナフィル点鼻スプレー：ウサギにおける生体外評価および生体内薬剤動態試験 *Xenobioica* DOI : 1 0 . 3 1 0 9 / 0 0 4 9 8 2 5 4 . 2 0 1 1 . 5 6 3 8 7 7

【 0 1 7 3 】

実施例 D 1

シルデナフィルの経鼻 (I N) 投与と製剤化

シルデナフィルの溶解性および安定性を含む特性を、様々な有機水性混合物中で測定した 10

【 0 1 7 4 】

シルデナフィルは、E D 治療のための経口錠剤として F D A により承認されており、通常 2 5 ~ 1 0 0 m g の用量で使用される (1)。その医薬品有効成分であるクエン酸シルデナフィルの分子量は 6 6 6 . 7 g / モルであり、シルデナフィル塩基の分子量は 4 7 4 . 6 g / モルである (1)。シルデナフィル塩基の p K a は 7 . 2、l o g P は 2 . 7 である (1 2)。その溶解度は、p H 3 - 4 で約 7 . 0 m g / m l、p H で 2 . 1 m g / m l、p H 6 で 0 . 1 1、p H 7 で 0 . 0 3 m g / m l である (7)。このような水への溶解度は、適切な I N 製剤を開発するには低すぎる。(I N 投与によるバイオアベイラビリティが経口投与によるものより 2 倍優れていると仮定すると、少なくとも 2 5 m g の経口投与と同等の有効濃度を達成するためには、約 4 2 m g / m l のシルデナフィル塩基の溶解度が必要である。このような濃度は、鼻孔あたり 0 . 1 5 0 m l の望ましい噴霧量に基づいて計算されるため、必要な濃度は両鼻孔で $1 2 . 5 m g / 0 . 3 m l = 4 2 m g / m l$ となる)。このように、優れた膜分配係数 (l o g P = 2 . 7) を有するにもかかわらず、水性シルデナフィルを用いた経鼻投与は、最も溶解性の高い p H 範囲 (p H 3 - 4) であっても、有効な I N 用量 (少なくとも 2 5 m g の経口用量に相当) を達成することは不可能である。 20

【 0 1 7 5 】

しかしながら、クエン酸シルデナフィルは、特定の油 (例えばオレイン酸、サフラワー油) または界面活性剤 (例えば T w e e n 2 0)、クレモホール R H 6 0、クレモホール E L) または共界面活性剤 (例えば P E G 2 0 0) (3 0) において、改善された溶解性を達成することができる。経鼻シルデナフィル製剤のための 4 0 % オレイン酸、1 0 % H 2 0、および 5 0 % T w e e n 8 0 エタノール (重量比 1 : 4) からなるマイクロエマルジョン系は、迅速な作用をもたらすことが判明している (3 0)。しかし、このような油性の溶液は、点鼻薬による通常の使用には適さない。したがって、安全性が高く、適切な溶解性と浸透性を達成できる単純な有機水性混合物からなる油分を含まない新しい製剤が最も望ましい。 30

【 0 1 7 6 】

実施例 D 2

様々な有機水性混合物の溶解性および安定性特性のスクリーニング：シルデナフィル一例として、バルデナフィル I N スプレー製剤について述べた方法を用いて、異なる p H における飽和シルデナフィルの水への溶解度をまずスクリーニングし、続いて異なる p H における透過性をスクリーニングした。このような情報は、水系における最適な溶解度と透過度の組み合わせ (すなわち、J s s) を生成するために使用される。この情報は、所望の適切な舌下および I N シルデナフィル製剤および用量として使用される有機水溶液の望ましい p H、溶解度および透過度の初期手がかりを提供するために使用される。さらに、様々な溶媒に対するシルデナフィルの飽和溶解度を約 p H 4 . 0 - 6 . 0 で測定した。 40

【 0 1 7 7 】

材料

クエン酸シルデナフィルは、Teva API (イスラエル) で製造された A s s i a n C h 50

mical Industries Ltd (イスラエル) から購入した。

【0178】

使用した水は、ナノピュア水ろ過システム (Barnstead Nanopure Diamond Life Sci UV/UFシステム (Cat # D119310 を APS Water Services Corporation (米国カリフォルニア州レイクバルボア) から購入) から得た。

【0179】

タダラフィル (TAD) 5mg 錠剤を Polpharma (ポーランド) から購入した。

【0180】

アセトニトリル 99.5% ACS (CAS No. 75-05-8) を VWR Chemicals BDH (登録商標) から購入した。 10

【0181】

メタノール (「MeOH」) を VWR Chemicals BDH (登録商標) から購入した。

【0182】

エタノール 190-Proof (CAS No. 64-17-5) を EMD Millipore (米国マサチューセッツ州パーリントン) から購入した。

【0183】

グリセリンまたはグリセロール (Lot 70K0044) を Sigma-Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。 20

【0184】

乳酸カルシウム五水和物 (Lot SLCB7173) を Sigma-Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。

【0185】

氷酢酸 (Lot B21R026) を Alfa Aesar (米国マサチューセッツ州ハーバーヒル) から購入した。

【0186】

NMP (1-Methyl-2-Pyrrolidinone) (Lot 51K3683) を Sigma Aldrich (米国ミズーリ州セントルイス) から購入した。

【0187】

ナトリウムリン酸塩一塩基水和物 (リン酸バッファー) (Cat # BDH9298, Lot # 19E0356407) を BDH Chemicals (米国ペンシルバニア州ラドナー) から購入した。 30

【0188】

NaOH (水酸化ナトリウム) (Cat # SB0617, Lot # C26S617R0S) を Biobasic Canada Inc (カナダオンタリオ州マーカム) から購入した。

【0189】

ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol) (Cat # 8.03127, Lot # S7591827 831) 40

【0190】

マルチスクリーン-IP フィルタープレート (Cat # MAIPN4550)

【0191】

二塩基性リン酸ナトリウム七水和物 (リン酸緩衝液) (Cat # 8210, Lot # BB-0680R)

【0192】

ポリエチレングリコール 400 (Cat # PX1286B-2, Lot # 60297045) を EMD Millipore (米国マサチューセッツ州パーリントン) から購入した。

【0193】

50

H C 1 (塩 酸) (C a t # 3 2 0 3 3 1 ; L o t # S H B G 2 4 3 5 V)

【 0 1 9 4 】

リン酸緩衝生理食塩水 (P B S 、 錠 剤) (C a t # P 4 4 1 7 ; L o t # S L C D 5 9 3 8) を S i g m a - A l d r i c h (米 国 ミ ズ ー リ 州 セ ン ト ル イ ス) から 購 入 し た。

【 0 1 9 5 】

O - リン酸、85% (H P L C) (C a t # A 2 6 0)

【 0 1 9 6 】

トリエチルアミン (C a t # 0 4 8 8 4 ; L o t # 0 1 1 4 6 4) を T h e r m o F i s h e r S c i e n t i f i c (米 国 マ サ チ ュ ー セ ッ ツ 州 ウ オ ル サ ム) から 購 入 し た。

【 0 1 9 7 】

孔サイズ0.2 μmのセルロースアセテート膜付きシリンジフィルター (C a t # 2 8 1 4 5 - 4 7 5) を V W R (米 国 ペ ン シ ル バ ニ ア 州 ラ ド ナ ー) から 購 入 し た。

【 0 1 9 8 】

E M D ミ リ ボ ア 社 (米 国 マ サ チ ュ ー セ ッ ツ 州 バ ー リ ン ト ン) の T w e e n 2 0 お よ び T w e e n 8 0

【 0 1 9 9 】

設備

以下の実験で使用した装置は、実施例 A 2 で説明したものと同一である。

【 0 2 0 0 】

手順

シルデナフィル水溶液および複数の有機シルデナフィル水溶液を飽和溶解度についてスクリーニングした。異なる pH におけるシルデナフィルの飽和溶解度を測定するために、過剰量のクエン酸シルデナフィル原薬を用い、pHメーターを用いて pH を調整 (pH 3 . 5 ~ 7 . 5 の 範 囲) し た 溶 液 を 「 シ ェ イ ク フ ラ ス コ 」 法 に よ っ て 室 温 で 調 製 し た 。 そ の 後 、 溶 液 を V W R 0 . 2 μ フ ィ ル タ ー で 過 し た 。 そ の 後 、 濾 液 を H P L C で シ ル デ ナ フ ィ ル 濃 度 を 測 定 し 、 内 部 標 準 と し て タ ダ ラ フ ィ ル を 用 い 、 実 施 例 A 1 お よ び B 1 に 記 載 し た バ ル デ ナ フ ィ ル H P L C 測 定 と 同 様 の 方 法 で 行 っ た 。

【 0 2 0 1 】

結果

シルデナフィル H P L C アッセイの有効性を、品質管理サンプルおよび標準曲線に関して、有効なバルデナフィルアッセイ (実施例 A 2) を参照して評価した。同様の結果が得られ、定量下限は 0 . 2 u g / m l であった。

【 0 2 0 2 】

表 1 0 は 、 p H 3 . 5 - 7 . 5 の 範 囲 内 で 、 い く つ か の 溶 媒 に 対 す る シ ル デ ナ フ ィ ル の 飽 和 溶 解 度 の 比 較 を 示 し て い る 。 p H が 低 い ほど 溶 解 度 は 高 く な り 、 p H 4 . 5 を 超 え る と 溶 解 度 は 大 き く 低 下 す る 。 異 な る p H 値 に お け る 水 溶 液 中 の シ ル デ ナ フ ィ ル J_{SS} の 比 較 を 図 8 に 示 す 。 こ の よ う な デ ー タ に 基 づ き 、 水 中 で の シ ル デ ナ フ ィ ル $J_{SS p H_{max}}$ は p H 4 . 6 と 推 定 さ れ る 。 し か し 、 代 表 的 な 有 機 水 溶 液 の 溶 解 度 は p H 4 . 2 - 4 . 5 が 最 適 と 思 わ れ 、 こ れ は シ ル デ ナ フ ィ ル $J_{SS p H_{max}}$ の 範 囲 内 (図 8 に 示 す よ う に p H 4 . 2 - 5 . 2) に 相 当 す る 。 工 業 的 応 用 を 考 慮 し 、 表 1 1 お よ び 表 1 2 に 異 な る 溶 媒 に お け る p H 4 . 2 お よ び p H 4 . 5 付 近 で の シ ル デ ナ フ ィ ル の 飽 和 溶 解 度 を 示 す 。

10

20

30

40

50

【表 1 0】

	pH					
サンプル・ソリューション	3.5	4.0	4.5	5.0	6.0	mg/ml
水	3.68	3.54	3.27	1.00	0.05	mg/ml
乳酸カルシウム(3.5%)	6.93	8.62	7.13	0.44	0.1	mg/ml
酢酸 (5%)	10.69	12.86	14.83	1.05	0.27	mg/ml

*室温、大気圧で測定

pH * の異なる溶媒に対するシルデナフィルの飽和溶解度

10

20

30

40

50

【表 1 1】

ソリューション	飽和濃度	標準偏差	N
水	3.54	0.63	28
乳酸カルシウム (3.5%)	8.62	4.37	2
酢酸/乳酸カルシウム (1%/3.5%)	31.69	7.16	4
酢酸/乳酸カルシウム (5%/3.5%)	47.27		1
NMP (10%)	6.98		1
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (1%/10%/3.5%)	49.20	2.25	4
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/10%/3.5%)	37.21	5.46	8
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (20%/20%/3.5%)	90.89	12.66	2
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (5%/10%/3.5%/5%/10%)	55.77		1
酢酸 (1%)	4.57		1
酢酸 (5%)	12.86	0.91	2
酢酸/乳酸カルシウム/グリコフロール (1%/3.5%/20%)	51.22		1
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20 (5%/10%/3.5%/10%)	43.89		1
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20 (5%/10%/3.5%/20%)	46.40		1
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (5%/10%/3.5%/10%/10%)	48.26		1
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (5%/10%/3.5%/20%/10%)	44.83		1
乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (3.5%/5%/10%)	32.62		1
NMP/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (10%/3.5%/5%/10%)	37.42		1
プロピレングリコール/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (10%/3.5%/5%/10%)	44.53		1
Tween20/EtOH (20%/10%)	7.59		1
Tween80/EtOH (20%/10%)	6.33		1

*室温、大気圧で測定。

シルデナフィルの pH 4.2 * における各種溶媒への飽和溶解度

10

20

30

40

50

【表 1 2】

ソリューション	飽和濃度	標準偏差	N
水	3.27	1.07	28
酢酸(1%)	3.22	0.65	3
乳酸カルシウム(3.5%)	33.74	0.01	4
NMP(10%)	9.50	0.01	4
NMP(25%)	12.70		1
NMP(35%)	12.50		1
酢酸/NMP(5%/10%)	29.03		1
酢酸/NMP/乳酸カルシウム(5%/20%/3.5%)	61.11	0.01	5
酢酸/NMP/乳酸カルシウム(1%/10%/3.5%)	55.53	0.01	4
酢酸/NMP/乳酸カルシウム(5%/10%/3.5%)	26.81	0.25	2
酢酸/NMP/乳酸カルシウム(5%/15%/3.5%)	56.03		5
酢酸/NMP/乳酸カルシウム(5%/25%/3.5%)	59.88	0.01	5
酢酸/乳酸カルシウム(1%/3.5%)	7.65	4.71	3
酢酸/乳酸カルシウム(5%/3.5%)	4.69	0.48	3
NMP/乳酸カルシウム(25%/5%)	55.16	0.01	5
NMP/乳酸カルシウム(20%/5%)	63.68	6.87	13
NMP/トランスカトール(40%/20%)	27.23	0.15	3
NMP/トランスカトール/PEG400(30%/20%/10%)	23.04	3.41	3

*室温、大気圧で測定

pH 4.4*におけるシルデナフィルの各種溶媒への飽和溶解度

【0203】

結論

本明細書に開示されているように、酢酸/NMP/乳酸カルシウム - 水性混合溶媒のような特定の有機水性混合溶媒は、純粋な水溶液における溶解度と比較して、シルデナフィルの溶解度を有意に高めることができる(表11および12)。シルデナフィルの溶解度はpHに依存する。本研究の結果から、飽和シルデナフィルの溶解度は、有機溶媒濃度を高めることでさらに高めることができる。

【0204】

IN製剤に望まれるシルデナフィルの最小溶解度が42mg/mlの場合(実施例D1に示した計算)、シルデナフィルの水性飽和溶解度はpH4で5ml/ml以下であり、シ

10

20

30

40

50

ルデナフィルのIN製剤には適さない溶媒である。しかし、約pH4で少なくとも42 mg/mlの溶解度を有する他の有機水溶性溶媒または混合物が多数同定されており(表11および12を参照)、それらの透過性値がシルデナフィル水溶液の透過性値と同等かそれ以上であれば、シルデナフィルIN製剤に適している可能性が高い(以下の実施例D3の表13および14を参照)。

【0205】

実施例D3

PAMPAを用いたシルデナフィルの透過性とフラックスのスクリーニング

この実施例では、平行人工膜透過性アッセイ(PAMPA)を用いたシルデナフィルの透過性の測定について説明する。

10

【0206】

本明細書に開示されているように、室温および大気圧における異なる溶媒中のシルデナフィルの透過性は、生体外PAMPAを用いてスクリーニングされた。PAMPAは薬剤の受動的吸収を予測する(22-24)。測定単位は定常状態で得られる見かけの透過率(Papp)で、cm/秒で表される。また、Pappと飽和溶解度から計算される特定のpHにおけるフラックス(Jss)は、1秒間に単位面積を横切る薬剤の量として表される。

【0207】

本明細書に開示されているように、飽和シルデナフィル水溶液の透過性に対するpHの効果が決定された。さらに、pH4.2および4.6において、飽和シルデナフィルの透過性を改善するための異なる有機水溶液も測定した。我々の研究以前は、異なる有機水溶液中でのシルデナフィルの透過に対するpHの影響は不明であり、正確に予測することはできなかった。

20

【0208】

材料と設備

材料および装置は実施例B1に記載したものと同様であり、シルデナフィルおよび溶媒はD2に記載したものと同一である。

【0209】

手続き

(a) 溶液の調製

異なる溶媒中のシルデナフィル塩酸塩三水合物(3ml)の飽和溶液を、上記実施例E2に記載したように、シルデナフィルの量を増加させ、所望のpH(pHメーターを用いて3.5~6.0の範囲)に調整することにより調製した。

30

【0210】

(b) PAMPAを用いた透過試験

シルデナフィルの透過試験は、実施例B2でバルデナフィルについて記載したように、PAMPAを用い、レシーブプレートおよびマルチスクリーン-IPフィルタープレートを用いて行った。pH4.2および4.5における異なる溶媒中のシルデナフィルを表13および14に示す。

【0211】

(c) HPLC分析

供与チャンバーまたは受容チャンバー中のシルデナフィルの濃度は、バルデナフィルについて記載したのと同様に調製し、HPLCアッセイは実施例D2に記載したのと同様にを行った。

40

【0212】

結果

pH4.2および4.5における異なるシルデナフィル溶液中のシルデナフィルの平均PappおよびJssを表13および14に示す。

50

【表 1 3】

ソリューション	N	平均 Papp (cm/s)	SD パップ (cm/s)	平均 Jss ($\mu\text{g}/\text{sec}/\text{cm}^2$)	SD Jss ($\mu\text{g}/\text{sec}/\text{cm}^2$)
水	28	3.27E -08	3.03E -08	1.08E -04	9.45E -05
乳酸カルシウム (5%)	8	1.13E -07	1.22E -07	1.66E -03	1.78E -03
NMP (25%)	4	6.69E -09	4.40E -09	4.21E -05	2.77E -05
酢酸/乳酸カルシウム (1%/3.5%)	4	2.13E -07	2.62E -07	5.99E -03#	7.37E -03
酢酸/乳酸カルシウム (5%/3.5%)	1	>2.1E -07	該当なし	>5.99E -03#	該当なし
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (1%/10%/3.5%)	4	7.76E -08	5.18E -08	3.73E -03#	2.49E -03
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/10%/3.5%)	8	1.82E -07	1.00E -07	6.32E -03#	2.91E -03
酢酸 (20%)	34	1.18E -09	3.35E -09	6.76E -05	1.92E -04
酢酸/乳酸カルシウム/Tween20/ EtOH/グリコフロール (1%/3.5%/5%/10%/20%)	5	3.79E -06	5.27E -06	2.11E -01#	2.93E -01
酢酸/NMP (20%/10%)	24	2.75E -09	6.41E -09	1.30E -04	3.02E -04
酢酸/NMP (20%/25%)	31	3.51E -09	9.53E -09	1.42E -04	3.85E -04
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20 (1%/10%/3.5%/5%)	4	4.06E -06	4.70E -06	1.88E -01#	2.17E -01
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (1%/10%/3.5%/5%/10%)	5	3.55E -06	4.94E -06	1.87E -01#	2.61E -01
酢酸/NMP/乳酸カルシウム/Tween20/EtOH (5%/10%/3.5%/5%/10%)	4	4.25E -06	8.51E -06	2.31E -01#	4.63E -01
乳酸カルシウム (3%)	5	1.71E -07	9.57E -08	2.38E -03	1.33E -03
乳酸カルシウム/NMP (5%/20%)	9	7.30E -08	4.47E -08	2.08E -03#	1.07E -03
NMP (20%)	6	3.62E -08	4.00E -08	5.15E -04	5.69E -04

*室温、大気圧で測定。#水中でのJss、またはJss(ref)よりも高く、溶解度は42mg/ml以上。

p h 4 . 2 * におけるシルデナフィルの透過性とフラックスに対する溶媒の影響

10

20

30

40

50

【表 1 4】

ソリューション	N	平均 Papp (cm/s)	SD パップ (cm/s)	平均 Jss ($\mu\text{g}/\text{sec}/\text{cm}^2$)	SD Jss ($\mu\text{g}/\text{sec}/\text{cm}^2$)
水	28	6.64E-08	5.50E-08	1.83E-04	1.32E-04
乳酸カルシウム (3.5%)	4	7.08E-08	8.27E-08	2.39E-03	2.79E-03
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/20%/3.5%)	5	2.16E-07	1.88E-08	1.32E-02	1.15E-03
NMP/乳酸カルシウム (20%/5%)	13	7.51E-09	4.58E-09	4.59E-04	2.83E-04
酢酸/乳酸カルシウム (1%/3.5%)	7	4.87E-07	4.39E-07	5.20E-03	1.18E-03
NMP (10%)	4	2.16E-08	3.71E-09	2.05E-04	3.52E-05
酢酸/乳酸カルシウム (5%/3.5%)	7	2.70E-06	1.45E-06	1.51E-02	9.59E-04
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (1%/10%/3.5%)	4	1.01E-07	2.30E-08	5.61E-03#	1.28E-03
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/15%/3.5%)	5	2.35E-07	1.67E-08	1.31E-02#	9.35E-04
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/25%/3.5%)	5	2.03E-07	1.46E-08	1.21E-02#	8.76E-04
NMP/乳酸カルシウム (25%/5%)	5	1.44E-08	4.39E-09	7.94E-04	2.42E-04
酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/10%/3.5%)	22	1.95E-07	9.89E-08	9.67E-03	4.99E-03

*室温、大気圧で測定。#水中でのJss、またはJss(ref)よりも高く、溶解度は42mg/ml以上

pH 4.5*におけるシルデナフィルの透過性とフラックスに対する溶媒の影響

【0213】

結論

本明細書で開示するように、シルデナフィルの溶解度はpH依存性である。シルデナフィル水溶液は、pHが増加するにつれて透過/浸透性が増加する(pHが2.25から7.0に増加するにつれて、理論的に予想される結合種の割合が高くなることに対応する)(図8)。シルデナフィル水溶液の薬剤フラックスは、pH4.5付近またはpH4.6付近で最適と思われる。

【0214】

鼻孔1つにつき150 μl または0.15ml、あるいは両鼻孔で0.3mlの点鼻薬量に基づき、シルデナフィルの1IN投与に必要なソルミンは42mg/ml(12.5mg/0.3ml=42mg)と推定される(実施例D1の計算を参照)。

【0215】

【数7】

10

20

30

40

50

$$J_{ss}(\text{ref}) = J_{ss}pH_{\text{max}} (\text{Solmin} / \text{Sil}(\text{ssol})pH_{\text{max}})$$

(実施例 B 1 の式を参照) であるから、 $pH_{\text{max}} 4.5 - 4.6$ において、シルデナフィルの水溶性は 3.34 mg/ml (表 10) であり、 $J_{ss}pH_{\text{max}}$ は $1.83 \text{ E} - 04 \text{ ug/秒/cm}^2$ である。

【数 8】

$$J_{ss}(\text{ref}) = (1.83\text{E}-04) (42/3.34)=2.3\text{E}-03 \text{ ug/s/cm}^2$$

10

【0216】

同様に、 $pH_{\text{max}} 4.2$ で見積もった場合、シルデナフィルの水溶性は 3.54 mg/ml (表 9) であり、 $J_{ss}pH_{\text{max}}$ は $1.08 \text{ E} - 04 \text{ ug/秒/cm}^2$ である。

【0217】

【数 9】

$$J_{ss}(\text{ref}) = (1.08\text{E}-04) (42/3.54)=1.3\text{E}-03 \text{ ug/s/cm}^2$$

20

【0218】

実施例 A 1、A 2、B 1、および B 2 に記載された処方および方法に従って、溶解度が 42 mg/ml を超え、対応する J_{ss} 値が $1.3 \text{ E} - 03 \sim 2.3 \text{ E} - 03 \text{ ug/秒/cm}^2$ であるシルデナフィル有機水性混合物は、INシルデナフィル処方として適格であるべきである。

【0219】

約 $pH 4.2$ において 42 mg/ml を超える溶解度を有する多くの有機溶媒が、 $1.28 \text{ E} - 03 \text{ ug/秒/cm}^2$ のシルデナフィル J_{ss} (参考値) を満たすか、または超えることが発見されており、INシルデナフィル(表 11 を参照) に適した製剤と考えることができる。同様に、 $pH 4.5$ で 42 mg/ml を超える溶解度を有する多くの有機溶媒も、 $2.3 \text{ E} - 03 \text{ ug/秒/cm}^2$ のシルデナフィル J_{ss} (参考値) を満たすか、または超えることが指摘されており、Calu-3 試験で適切な候補がさらに確認されれば、INシルデナフィルに適した製剤とみなすことができる(表 14 参照)。

30

【0220】

実施例 D 4

Calu-3 細胞株を用いたシルデナフィルの透過性スクリーニング

この実施例では、Calu-3 細胞株モデルを用いたシルデナフィルの透過性の測定について説明する。

40

【0221】

本明細書に開示されているように、37 および大気圧における異なる溶媒中のシルデナフィルの透過性が、生体内細胞株モデルである Calu-3 (非小細胞肺癌株) を用いてスクリーニングされた。

【0222】

Calu-3 細胞株モデルによって決定された水溶性薬剤の P_{app} は、 $pH 7.4$ で決定された場合、動物実験における IN 吸収に関連することが示されている(25 - 26)。本明細書で開示されるように、Calu-3 細胞株モデルは、異なる有機水溶液のシル

50

デナフィル P a p p 値の整合性を、水中と比較して確認するために利用された。

【 0 2 2 3 】

材料

使用した材料は、実施例 B 2 に記載したバルデナフィル試験および E 2 に記載したシルデナフィル溶液と同様であった。

【 0 2 2 4 】

設備

使用した装置は、実施例 B 2 に記載したバルデナフィルの試験と同様である。

【 0 2 2 5 】

手続き

(a) 溶液の調製

シルデナフィルの飽和溶液 (1 . 5 m g / m L) を 6 種類の選択された溶媒で調製し、前述のように約 p H 4 . 2 または p H 4 . 5 に調整した。シルデナフィル粉末を溶解した後、溶液を回転台上で一晩攪拌した。その後、 0 . 2 m フィルターを用いて溶液をろ過した。濾液を透過試験に使用した。

【 0 2 2 6 】

(b) C a l u - 3 の培養と単層の調製

培養は、前出 [2 5 - 2 6] および実施例 B 2 に記載したものと同様に行った

【 0 2 2 7 】

(c) C a l u - 3 細胞株モデルを用いたインビトロ透過性試験

T E E R の測定、増殖培地および手順は、実施例 B 2 に記載したものと同様であった。

【 0 2 2 8 】

(d) H P L C アッセイの調製と測定

レセプターおよびアピカルチャンパーからの 5 0 μ のサンプルを、 5 0 μ l の 5 0 % M e O H および 1 0 μ l の内部標準物質と混合するか、または 5 0 μ l の培地および内部標準物質で希釈した。H P L C アッセイ用に遠心分離後、上清を採取した。H P L C アッセイは D 2 のように行われた。

【 0 2 2 9 】

(e) パップの計算

c m / 秒で表した P a p p は、実施例 B 2 に記載した式を用いて、H P L C で分析したサンプルから計算した。

【 0 2 3 0 】

結果

P A M P A によるシルデナフィルの P a a p と C a l u - 3 による P a p p の比較を図 9 に示す。データ点数が少ないため、ベストフィットの直線の周囲でかなりの点の散乱が観察される。このプロットの目的は、シルデナフィル (有機水溶液で得られた) の P a p p を、P A M P A と C a l u - 3 の両方の方法によって水溶液で得られたものと比較することであるため、シルデナフィル水溶液からの P a p p よりも有意に低い値は、左下四分円に容易に特定することができる。他の点はすべて、水溶液から得られた P a p p と同等かそれ以上の P a p p 値を示している。図 9 では、左下四分円に低い点が 1 つあり、それは乳酸カルシウム (3 . 5 %) - 水溶液に相当するが、その大きさは大きくなく、P A M P A または C a l u - 3 によってそれぞれ決定された乳酸カルシウム (3 . 5 %) - 水溶液からのシルデナフィル P a p p と水溶液中のシルデナフィル P a p p を比較しても、統計的な有意差はない。

【 0 2 3 1 】

結論

各溶液の濃度が 1 . 5 m g / m l であるため、様々な溶液の相対的な P a p p 値も、相対的な J s s 値を直接反映している。

【 0 2 3 2 】

p H 4 . 2 におけるシルデナフィル P A M P A P a p p は p H 4 . 5 におけるそれに近

10

20

30

40

50

いので、pH 4.2におけるPAMPAPapp対Calu-3 Pappの関係は、pH 4.5で示された関係(図9)と同様であると予想される。今回の方法によって提案された有機水溶液におけるシルデナフィルの溶解度とPappの要件、およびさまざまな有機水溶液におけるシルデナフィルの溶解度と透過性の結果から、酢酸/乳酸カルシウム(1%/3.5%)水溶液、酢酸/乳酸カルシウム(5%/3.5%)水溶液、酢酸/NMP/乳酸カルシウム(5%/10%/3.5%)水溶液(pH 4.2またはpH 4.5)が、シルデナフィルIN製剤として適していると考えられる。

【0233】

実施例D5

ラットにおける選択的ホスホジエステラーゼ阻害薬の経口投与と静脈内投与の比較
本実施例では、(1)経口経路と比較して、INにより適切な製剤を投与した場合のシルデナフィルのバイオアベイラビリティの改善、および(2)INシルデナフィル製剤に必要な特定の溶解度、Papp、および濃度の同定における、現在提案されている方法の確認について説明する。 10

【0234】

IN投与により、化合物は肝代謝をバイパスし、急速な経粘膜透過(適切な製剤を使用した場合)とともに、経口投与と比較して、より速い吸収(より速いピーク濃度時間またはTmax)、より高いピーク濃度(Cmax)、およびより高いバイオアベイラビリティをもたらすことができる。シルデナフィルは肝臓での初回通過代謝が高いため、経口投与が有効である。IN投与によるCmax、Tmaxおよびバイオアベイラビリティの向上を達成するためには、適切な製剤が不可欠である。従って、現行法に準じたシルデナフィルIN製剤に必要な特異的溶解度、Papp、濃度が必要となる。本研究に先立ち、IN製剤に適したシルデナフィルの溶解度およびPappに対する特定の有機水性製剤(水性含量が50%以上)の影響は不明である。今回のD5の研究は、IN製剤から優れた結果を得るためのシルデナフィルに対する提案法の適用を確認するものである。 20

【0235】

手順

シルデナフィル水溶液および有機水溶液は、先に記載したのと同じプロトコルを用いて調製した。頸静脈カニューレを挿入したSprague DawleyラットをEnvigo RMS社(インディアナ州インディアナポリス)に注文した。到着後、ラットは薬剤動態試験の1週間前からWestern University of Health Sciencesの動物飼育室の環境に慣らした。麻酔および試験手順は、以前に発表された研究(29)と同様に行った。合計3種類のシルデナフィル製剤が、その溶解性、浸透性、および提案された方法に従って適切なIN製剤に必要な濃度に基づいて選択された。3つの製剤(表参照)はすべてIN経路で投与され、1つは経口(PO)経路で経管投与された。 30

【0236】

バルデナフィルについて記載したラット試験(実施例C2参照)と同様に、製剤の投与は無作為化し、2匹のラットが各処置を受け、1週間後にクロスオーバーした。各ラットから、0、2、5、10、15、20、30、45、60、120、180分後に200ulの血液を採取した(経口製剤を投与されたラットでは、2分間のサンプルは省略された。いずれの採血も終了後、サンプルを遠心分離し、血漿を採取し、液体クロマトグラフ・タンデム質量分析計(LC/MS/MS、Sciex API 4000およびAgilent HPLC 1200システム)を用いた分析のために保存した。測定には、標準曲線を構築するためにラット血漿を用い、内部標準(IS)としてタダラフィルを用いた。アッセイ手順はバルデナフィルアッセイと同様であった(実施例C3のシルデナフィルの血漿中濃度の測定を参照)。 40

【0237】

結果

ラット血漿中のシルデナフィル濃度測定のための標準曲線は、優れた相関係数を示した(50

2 ng/ml - 500 ng/ml の濃度について、 $R^2 = 0.9924 - 0.9976$)。品質管理 (QC) サンプルの精度は、試験した4つのQCサンプルについて96 - 100%の範囲であった。精度またはCVは1.9 ~ 4.6%であった。シルデナフィルの製剤およびINおよびPO投与ラットの数を表15に示す。IN製剤および経口投与製剤の薬剤動態を表16に示す。表16に示すように、mg/kg用量で規格化した場合、経口投与製剤と比較してIN投与製剤ではCmax及びAUCが有意に高かった。同じ製剤をIN投与と経口投与で比較すると、IN投与の方がAUCが6倍高かった。また、Tmaxは経口投与に比べIN投与で有意に短かった。IN投与と経口投与のCmaxまたはTmaxの平均差は10倍以上であった。これらのパラメータには、IN投与による3製剤間で有意差は認められなかった。

10

【表15】

#	配合	N	ルート	用量
F1	酢酸/乳酸カルシウム (5%/3.5%)	5	イン	0.84mg
F1	酢酸/乳酸カルシウム (5%/3.5%)	4	プライベート オファースリング	1.69mg
F2	酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/10%/3.5%)	6	イン	0.76mg
F3	酢酸/乳酸カルシウム (1%/3.5%)	4	イン	0.76mg

20

シルデナフィルを含む製剤をラットに経口または静脈内投与した場合

30

40

50

【表 16】

		経口	鼻	鼻	鼻
パラメータ	単位	F1	F1	F2	F3
T1/2	分	64.0 ± 22.1	43.1 ± 10.1	49.7 ± 21.9	40.2 ± 10.1
Tmax	分	65.0 ± 37.9	3.8 ± 1.6	4.5 ± 1.2	6.3 ± 2.5
Cmax	ng/mL	73.2 ± 61.5	715.6 ± 245.2	713.6 ± 68.7	415.9 ± 148.9
AUC0-t	ng/ml・分	6473.0 ± 6704.9	18589.8 ± 2954.9	22619.3 ± 6191.9	15458.5 ± 8153.8
1mg/kg への用量標準化					
Cmax	(ng/ml)/(mg/kg)	*14.6 ± 12.4	280.8 ± 94.9	312.5 ± 30.4	171.6 ± 57.3
AUC0-t	(ng/ml・分)/(mg/kg)	*1291.6 ± 1355.2	7783.2 ± 1086.3	9982.7 ± 2733.2	6360.2 ± 3213.2

F 1 = 酢酸/乳酸カルシウム (5%/3.5%) ;
 F 2 = 酢酸/NMP/乳酸カルシウム (5%/10%/3.5%) ;
 F 3 = 酢酸/乳酸カルシウム (1%/3.5%) ;
 * I N 治療と経口治療を比較した場合、P < 0.05

ラットにおけるシルденаフィルの点鼻薬および経口錠剤の薬剤動態パラメータ (データは平均値 ± S D で表した)

【0238】

考察と結論

I N と経口経路の間の相対的バイオアベイラビリティ (AUC)、Cmax (ピーク濃度) および Tmax (Cmax の時間) の結果は有意に異なり、実施例 A 1、A 2、B 1、B 2 に記載された本発明の新しい方法により同定された I N 製剤から予想されるものと一致する。したがって、これらのラットデータは、所望の I N 製剤を同定する本方法の有効性および有用性をさらに確認するものである。

【0239】

実施例 E

1 種類以上のホスホジエステラーゼ阻害剤およびその他のイオン化可能な塩基性 / 酸性薬剤の、粘膜を介した透過およびフラックスを促進する製剤
 この実施例は、粘膜を横切る 1 つ以上のホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解性および透過性 (フラックス) を増強するための製剤に記載する。

【0240】

本明細書に開示されるように、実施例 A 1、A 2、B 1、B 2 に記載される方法に基づいて、同定される製剤は、pH 4.0 でエタノールおよび PEG 400 からなる有機水溶性溶媒に溶解されたホスホジエステラーゼ阻害剤バルデナフィルからなり、有機水溶性溶媒

は、水中でのホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度に対してホスホジエステラーゼ阻害剤の溶解度を高める。この製剤は、成分として12%のエタノールを含む。他の選択肢では、製剤はグリセロールのような任意のアルコールを含んでもよく、25%および30%を含む5%~40%の任意の濃度で存在してもよい。本明細書に開示されているように、この製剤の有機水溶性溶媒は、別の成分、15%のPEG400からなる。他の選択肢では、製剤は、PEG6000などの任意のポリエーテルまたはポリエチレングリコールを1%~20%の濃度で含んでもよい。本明細書に開示されているように、製剤はpH4.0である。他の選択肢では、製剤は3.5から7.5の間の任意のpHであってもよい。本明細書に開示されるように、製剤のホスホジエステラーゼ阻害剤はバルデナフィルである。他の選択肢では、製剤は、実施例A1、A2、B1およびB2と同様に記載された製剤および方法に従って同定された適切なオルジアン水溶液中の他の薬剤を含んでもよい。次いで、製剤は、勃起不全または適切な他の疾患を治療するために被験者に経鼻投与される。経鼻投与により、製剤は被験者の粘膜に接触する。他の選択肢では、被験体への舌下投与により、粘膜が製剤と接触される。

10

【0241】

本明細書における実質的に任意の複数および/または単数の用語の使用に関して、当業者であれば、文脈および/または用途に適切であるように、複数から単数へ、および/または単数から複数へ翻訳することができる。様々な単数/複数の順列は、明確にするために本明細書で明示することができる。

【0242】

文脈が他に必要としない限り、本明細書および特許請求の範囲全体を通して、「含む」、「含有する」、または「~によって特徴付けられる」と互換的に使用される「~からなる」(comprises)および「~からなる」(comprising)などの「~からなる」(comprises)という語およびその変形は、包括的またはオープンエンドな言語であり、追加の、再述されていない要素または方法ステップを排除するものではない。

20

【0243】

「からなる」という文言は、請求項に明記されていない要素、ステップ、または成分を除外する。

【0244】

「から本質的になる」という語句は、クレームの範囲を、指定された材料またはステップ、およびクレームされた発明の基本的かつ新規な特性に重大な影響を与えないものに限定する。本開示は、これらの句のそれぞれの範囲に対応する本発明の製剤、組成物、および方法の実施形態を企図する。したがって、記載された要素またはステップからなる製剤、組成物、または方法は、製剤、組成物、または方法が本質的にこれらの要素またはステップからなるか、またはこれらの要素またはステップからなる特定の実施形態を企図する。

30

【0245】

成物または製剤を使用する方法(例えば、製剤を投与することからなる、または製剤を粘膜に接触させることからなる、勃起不全を処置する方法)が本明細書において開示される場合、使用のための対応する組成物または製剤もまた明示的に企図される。例えば、製剤を投与することからなる、または有機-性溶媒中に1以上のホスホジエステラーゼ阻害剤を含む製剤を粘膜に接触させることからなる、勃起不全を処置する方法の開示については、勃起不全を処置するための対応する組成物または製剤もまた企図される。

40

【0246】

本明細書全体を通して「一実施形態」または「一実施形態」または「一態様」という言及は、実施形態に関連して記載される特定の特徴、構造または特性が、本発明の少なくとも1つの実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書を通じて様々な箇所「一実施形態において」または「一態様において」という表現が現れるが、必ずしもすべてが同じ実施形態を指すわけではない。

【0247】

50

さらに、特定の特徴、構造、または特性は、1つまたは複数の実施形態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。

【0248】

上述した様々な実施形態を組み合わせ、さらなる実施形態を提供することができる。これらおよび他の変更は、上記の詳細な説明に照らして実施形態に加えることができる。一般に、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を明細書および特許請求の範囲に開示される特定の実施形態に限定するように解釈されるべきではなく、そのような特許請求の範囲が権利を有する等価物の全範囲と共に、全ての可能な実施形態を含むように解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されるものではない。

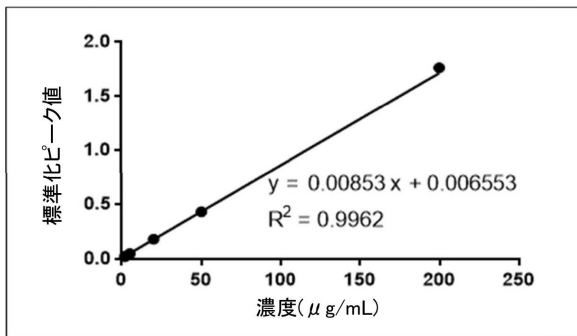
10

【0249】

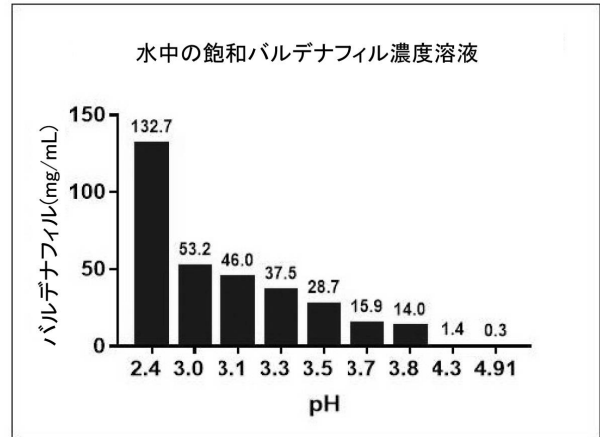
本明細書において様々な態様および実施形態を開示したが、他の態様および実施形態も当業者には明らかであろう。本明細書に開示された様々な態様および実施形態は、説明のためのものであり、限定することを意図するものではなく、真の範囲および精神は、以下の特許請求の範囲によって示される。

【図面】

【図1】



【図2】



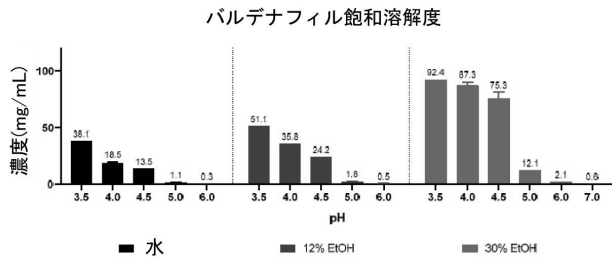
20

30

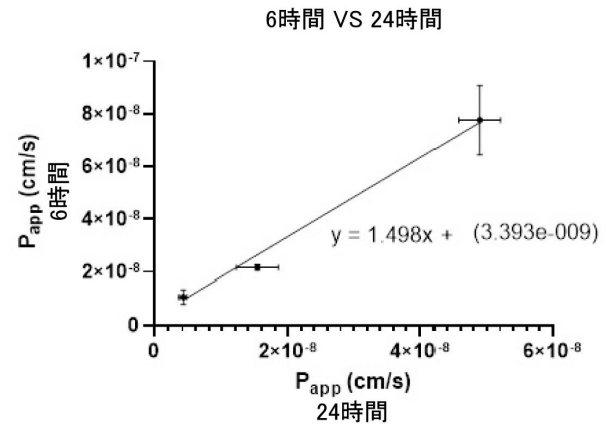
40

50

【 図 3 】

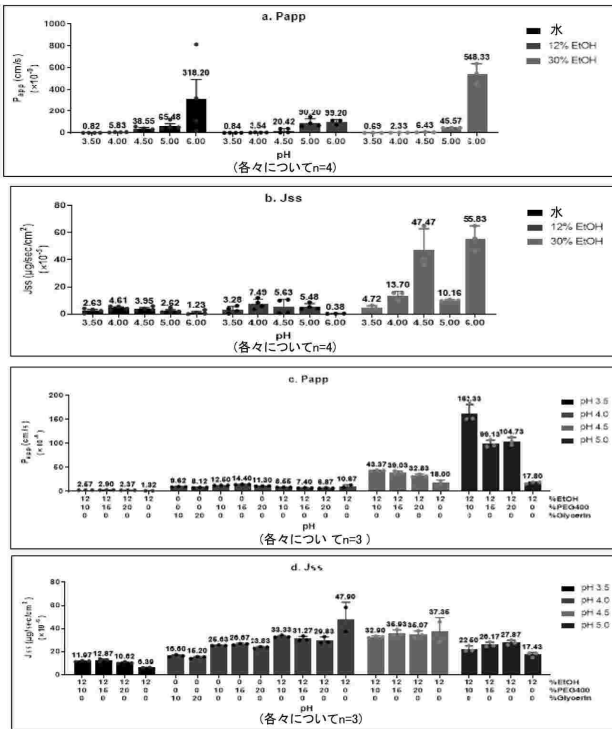


【 図 4 】

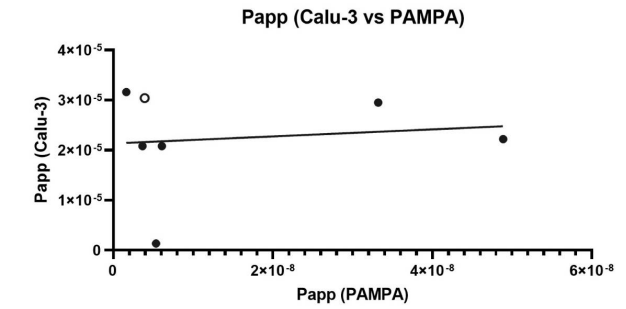


10

【 図 5 】



【 図 6 】



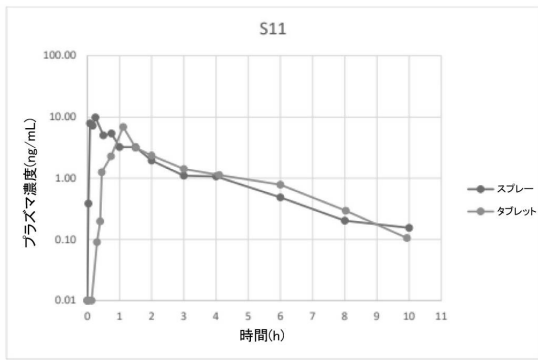
20

30

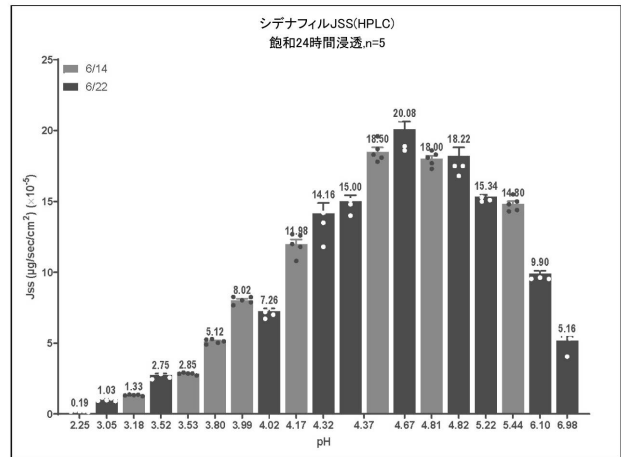
40

50

【 図 7 】

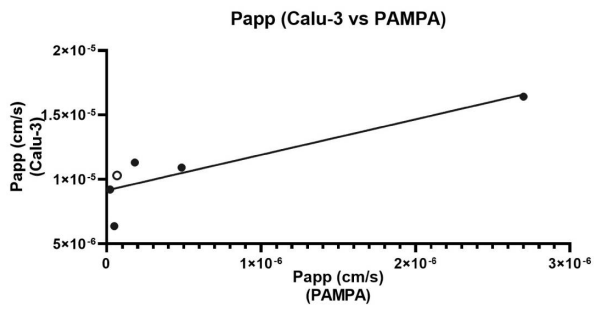


【 図 8 】

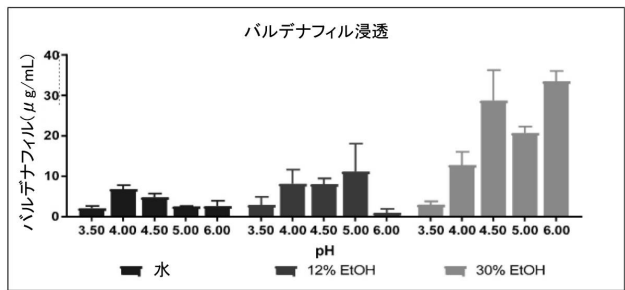


10

【 図 9 】



【 図 10 】



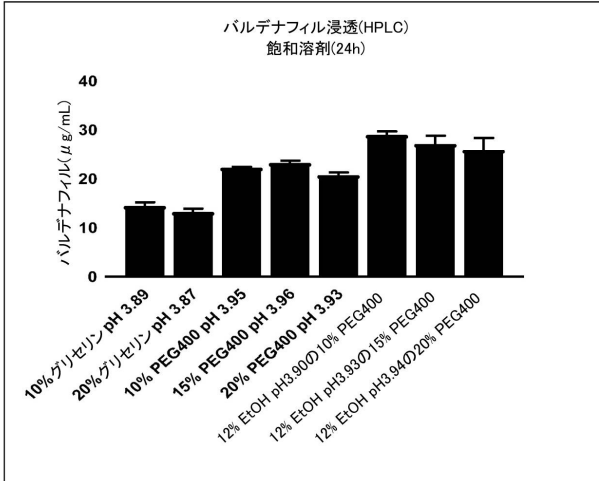
20

30

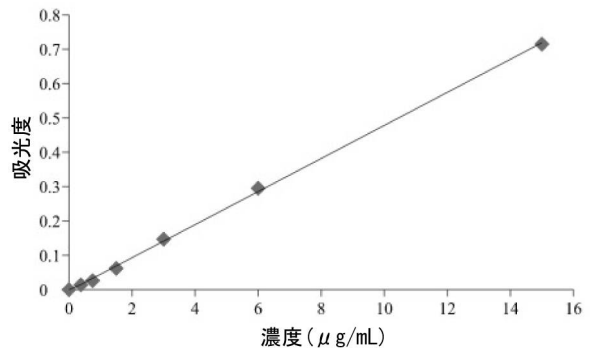
40

50

【 図 1 1 】

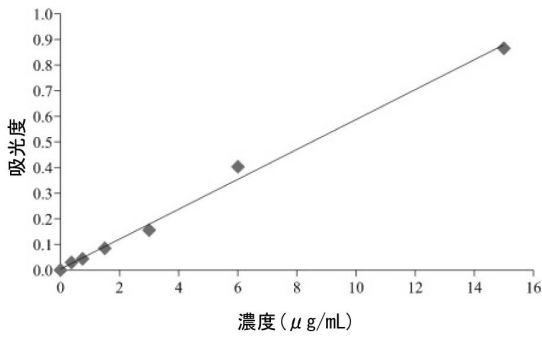


【 図 1 2 】

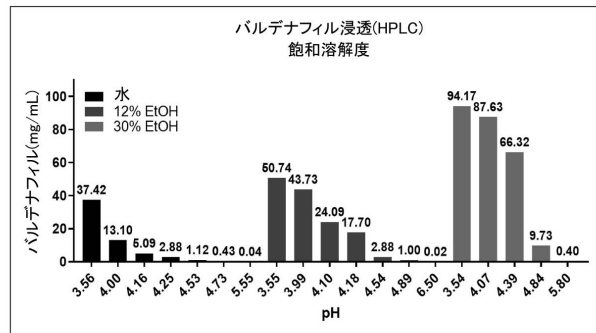


10

【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC - A61K 31/4985; A61K 9/20 (2022.01)
 CPC - A61K 31/53; A61K 9/2013; A61K 9/2095

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
 See Search History document

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	US 6,740,306 B2 (Semo et al.) 25 May 2004 (25.05.2004) Entire document, especially Abstract, col 5 in 26-30; col 9 in 1-4, 18-19; col 10 in 60-63; col 11 in 48-55; col 12 in 1-9; col 18 in 23-24; Examples 1, 2	1-3, 6-7, (9-10)/7
X	US 8,911,751 B2 (Touitou et al.) 16 December 2014 (16.12.2014) Entire document, especially Abstract, col 2 in 21-22, 52-55; col 3 in 22-29; col 4 in 14-15, 53-57; col 11 in 50-53; col 12 in 9-11; col 13 in 44-45; col 15 in 50-52; col 32 in 42-58	1-10
A	US 8,012,503 B2 (Chow et al.) 6 September 2011 (06.09.2011) Entire document	1-10
A	US 2006/0207596 A1 (Lane) 21 September 2006 (21.09.2006) Entire document	1-10
A	US 2014/0271847 A1 (SatisPharma, LLC) 18 September 2014 (18.09.2014) Entire document	1-10
A	WO 2009/052421 A1 (Innozen, Inc.) 23 April 2009 (23.04.2009) Entire document	1-10

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
 "D" document cited by the applicant in the international application
 "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
 21 January 2022

Date of mailing of the international search report
 JUL 01 2022

Name and mailing address of the ISA/US
 Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer
 Kari Rodriguez
 Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61488

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.: 11-38
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.

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
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,IT,JO,JP,K
E,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,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ニア州 チノ ヒルズ ロック クレスト レーン 1 2 8 5 0

F ターム (参考)	4C076	AA11 AA24 BB02 BB25 CC17 DD37E DD37N DD38E DD38N DD46E DD46N EE23E EE23N FF33 FF34 FF68
	4C084	AA19 MA02 MA57 MA59 NA02 NA05 NA10 NA11 ZA811 ZA812 ZC751
	4C086	AA01 AA02 CB05 CB06 CB09 MA02 MA05 MA13 MA17 MA57 MA59 NA02 NA05 NA10 NA11 ZA81 ZC75