

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7376105号
(P7376105)

(45)発行日 令和5年11月8日(2023.11.8)

(24)登録日 令和5年10月30日(2023.10.30)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/138 (2006.01)	A 6 1 K	31/138
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/20 (2006.01)	A 6 1 K	47/20
請求項の数 18 (全84頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-514496(P2020-514496)	(73)特許権者	519108822
(86)(22)出願日	平成30年9月10日(2018.9.10)		アトッサ・セラピューティクス・インコ
(65)公表番号	特表2020-533342(P2020-533342		ーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国・ワシントン・9 8 1 0
(43)公表日	令和2年11月19日(2020.11.19)		4・シアトル・スプリング・ストリート
(86)国際出願番号	PCT/US2018/050197		・ 1 0 7
(87)国際公開番号	WO2019/051370	(74)代理人	100078282
(87)国際公開日	平成31年3月14日(2019.3.14)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	令和3年9月10日(2021.9.10)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	62/556,884		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	平成29年9月11日(2017.9.11)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関			弁理士 飯田 貴敏
	米国(US)	(74)代理人	100181641
(31)優先権主張番号	62/556,920		弁理士 石川 大輔
(32)優先日	平成29年9月11日(2017.9.11)	(74)代理人	230113332
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 局所用組成物及び処置方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

局所用医薬組成物であって、

エンドキシフェンであって、前記局所用医薬組成物における合計エンドキシフェンに関して、前記エンドキシフェンの少なくとも60% (w/w) が、(Z)－エンドキシフェンである、前記エンドキシフェン；

第1の化合物であって、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、又はこれらの組合せを含み、前記第1の化合物の合計濃度が、前記局所用医薬組成物の10%から90% (w/w) の範囲である、前記第1の化合物；及び

第2の化合物であって、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、ステアリン酸、又はこれらの組合せを含み、前記第2の化合物の合計濃度が、前記局所用医薬組成物の5%から80% (w/w) の範囲である、前記第2の化合物

を含み、

1%未満の含水量を有する、局所用医薬組成物。

【請求項2】

前記第1の化合物が、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、DMSO、又はこれらの組合せを含み、前記第2の

化合物が、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、セチルアルコール、ミネラルオイル、ステアリン酸、又はこれらの組合せを含む、請求項 1 に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 3】

前記エンドキシフェンが、(a) 合計エンドキシフェンに関して、少なくとも 90% (w/w) の (Z) -エンドキシフェン遊離塩基；又は (b) 合計エンドキシフェンに関して、少なくとも 90% (w/w) の (Z) -エンドキシフェン塩を含む、請求項 1 又は 2 に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 4】

0.01%～20% (w/w) の前記エンドキシフェンを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 5】

前記エンドキシフェンが、エンドキシフェン塩又はその溶媒和物を含み、前記エンドキシフェン塩又はその溶媒和物が、グルコン酸エンドキシフェン、エンドキシフェン HCl、若しくはクエン酸エンドキシフェン、又はその溶媒和物である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 6】

0.01%～10% (w/w) の前記 (Z) -エンドキシフェンであって、前記 (Z) -エンドキシフェンが、(Z) -エンドキシフェン遊離塩基又は (Z) -エンドキシフェンの塩若しくはその溶媒和物を含む、前記 (Z) -エンドキシフェン；

前記第 1 の化合物；及び

前記第 2 の化合物

を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 7】

0.01%～10% (w/w) の前記 (Z) -エンドキシフェンであって、前記 (Z) -エンドキシフェンが、(Z) -エンドキシフェン遊離塩基又は (Z) -エンドキシフェンの塩若しくはその溶媒和物を含む、前記 (Z) -エンドキシフェン；

10%～90% (w/w) の前記第 1 の化合物であって、ジエチレングリコールモノエチルエーテルと、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、若しくはこれらの両方とを含む、前記第 1 の化合物；

5%～80% (w/w) の前記第 2 の化合物であって、イソプロパノール及びミネラルオイルを含む、前記第 2 の化合物

を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 8】

1% (w/w) のエンドキシフェン、20% (w/w) のセバシン酸ジエチル、39% (w/w) のジメチルスルホキシド、10% (w/w) のアジピン酸ジイソプロピル、10% (w/w) のジプロピレングリコール、及び 20% (w/w) の PEG 300 を含む製剤 1、

1% (w/w) のエンドキシフェン、40% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、30% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、19% (w/w) のダイズ油、及び 10% (w/w) のイソプロパノールを含む製剤 2、

1% (w/w) のエンドキシフェン、20% (w/w) のセバシン酸ジエチル、10% (w/w) のアジピン酸ジイソプロピル、29% (w/w) の PEG 300、及び 40% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む製剤 3、

1% (w/w) のエンドキシフェン、45% (w/w) のジメチルスルホキシド、10% (w/w) のジプロピレングリコール、29% (w/w) の PEG 300、10% (w/w) のイソプロパノール、及び 5% (w/w) の Brij L4 を含む製剤 4、

1% (w/w) のエンドキシフェン、20% (w/w) のセバシン酸ジエチル、30% (w/w) のジメチルスルホキシド、9% (w/w) のアジピン酸ジイソプロピル、10% (w/w) のジプロピレングリコール、及び 30% (w/w) のジエチレングリコールモ

10

20

30

40

50

ノエチルエーテルを含む製剤 5、

1% (w/w) のエンドキシフェン、20% (w/w) のセバシン酸ジエチル、10% (w/w) のアジピン酸ジイソプロピル、19% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、40% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、及び10% (w/w) のイソプロパノールを含む製剤 6、

1% (w/w) のエンドキシフェン、20% (w/w) のジメチルスルホキシド、40% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、29% (w/w) のダイズ油、及び10% (w/w) のイソプロパノールを含む製剤 7、

1% (w/w) のエンドキシフェン、19% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、40% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、10% (w/w) のイソプロパノール、及び30% (w/w) のミネラルオイルを含む製剤 8、

からなる群から選択されるいずれかの製剤、ならびに

1% (w/w) のエンドキシフェン、30% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、30% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、10% (w/w) のイソプロパノール、25% (w/w) のミネラルオイル、及び4% (w/w) のセチルアルコールを含む製剤 11、

1% (w/w) のエンドキシフェン、29% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、30% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、10% (w/w) のイソプロパノール、20% (w/w) のミネラルオイル、5% (w/w) のセチルアルコール、及び5% (w/w) のステアリン酸を含む製剤 12、

1% (w/w) のエンドキシフェン、19% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、40% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、10% (w/w) のイソプロパノール、及び20% (w/w) のミネラルオイルを含む製剤 13、及び

1% (w/w) のエンドキシフェン、10% (w/w) のセバシン酸ジエチル、19% (w/w) のジエチレングリコールモノエチルエーテル、40% (w/w) のカプリン酸トリグリセリド、10% (w/w) のイソプロパノール、及び10% (w/w) のミネラルオイルを含む製剤 14

からなる群から選択されるいずれかの製剤を含み、

前記局所用医薬組成物における合計エンドキシフェンに関して、少なくとも60% (w/w) の前記エンドキシフェンが、(Z)-エンドキシフェンであり、

前記局所用医薬組成物が、1%未満の含水量を有する、

局所用医薬組成物。

【請求項 9】

薬学的に許容される賦形剤を更に含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 10】

ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アビラテロン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、PEG化リポソームドキソルビシン、エピルビシン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、パクリタキセル、タンパク質結合パクリタキセル、ビンORELビン、エリブリン、イクサベピロン、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アドーラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、及びアベルマブ並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤からなる群から選択される第2の治療剤をさらに含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物。

【請求項 11】

ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法で使用するための組成物であって、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物を含む、組成物。

【請求項 12】

前記対象が、前立腺がんを有し；該対象が、化学療法を開始したか又は開始しようとし

10

20

30

40

50

ている、請求項 1 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有するか又は有するリスクがある対象が、タモキシフェン不応性又はタモキシフェン抵抗性である、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用医薬組成物を、0.01 mg ~ 200 mg の範囲のエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の単位用量で前記対象に投与するための、請求項 1 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 5】

エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用医薬組成物を投与して、前記対象の血漿エンドキシフェンを、30 nM 以下の定常状態レベルに維持するための、請求項 1 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシン、ペグ化リポソームドキソルビシン、エピルビシン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、パクリタキセル、タンパク質結合パクリタキセル、ビノレルビン、エリブリン、イクサベピロン、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アドートラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、及びアベルマブ並びに B C R P 阻害剤及び P - g p 阻害剤からなる群から選択される第 2 の治療剤と組み合わせて投与するための、請求項 1 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物を作製する方法であって、
前記エンドキシフェン；
前記第 1 の化合物；及び
前記第 2 の化合物
を組み合わせる工程、並びに；
組み合わせさせて透明な均質の溶液になるまで前記局所用医薬組成物を攪拌する工程
を含む、方法。

【請求項 1 8】

(a) 請求項 1 から 1 0 のいずれか一項に記載の局所用医薬組成物；(b) 前記局所用医薬組成物を収容するための密封容器；及び(c) 前記局所用医薬組成物の使用説明書を含む、それを必要とする対象における、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害の処置又は防止のためのキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年9月11日に出願された米国特許出願第62/556,884号；2017年9月11日に出願された同第62/556,920号；2017年9月11日に出願された同第62/556,799号；2018年1月31日に出願された同第62/624,787号；及び2018年7月3日に出願された同第62/693,885号の利益を主張し；そのそれぞれの開示は、その全容が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

乳がんは、これまで、女性における最も一般的ながんの形態であり、ヒトのがん死亡の第2の主要原因である。乳がんの診断及び処置における進歩にもかかわらず、乳がんの有病率は、1940年以来、1年に約1%の割合で着実に増えている。今日、北米に在住の女性が、一生のうちに乳がんを発症する可能性は8人に1人である。乳がんに加えて、多数の女

10

20

30

40

50

性に影響を及ぼす他の乳房障害には、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成、及び異型小葉過形成等の、良性であるが前がん性であることが多い病変が含まれる。

【0003】

乳がんの処置のための現代の最良の実践は、乳がんをマンモグラフィーで診断し、次に外科手術、放射線療法、及び化学療法で患者を処置することである。現代の広範囲に及ぶマンモグラフィーの使用により、乳がんの検出に改善がもたらされた。乳がんは、一般に男性の間では女性における約100分の1であるが、乳がんにかかる男性の生涯リスクは、1,000人に約1人である。男性において侵襲性乳がんの約2,470件の新しい症例が診断され、約460人の男性が乳がんで死亡することになる。アメリカがん協会(American Cancer Society)は、2017年に、男性及び女性の両方を合わせて、乳がんの255,180件の新しい症例が診断され、41,070人の対象が乳がんで死亡すると推計している。それにもかかわらず、乳がんによる死亡率は、女性の100,000人当たり約21人の死亡及び男性の100,000人当たり0.4人の死亡で、相対的に変化しないままである。非常に多いことであるが、乳がんは、治療的選択肢及び生存率が厳しく制限される、かなり過度に進行した段階で発見される。

10

【0004】

乳がんには、乳房細胞の任意の悪性腫瘍が含まれる。数種類の乳がんがある。例示的な乳がんには、乳管内上皮内癌、上皮内小葉癌、侵襲性(又は浸潤性)乳管癌、侵襲性(又は浸潤性)小葉癌、炎症性乳がん、三種陰性乳がん、ER+乳がん、HER2+乳がん、腺様嚢胞(又は腺嚢胞性(adenocystic))癌、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性(又はコロイド)癌、乳頭癌、管状癌、化生性癌、及び微小乳頭癌が含まれるが、これらに限定されない。単一の乳腺腫瘍は、これらの種類の組合せであるか又は侵襲性及び上皮内がんの混合でありうる。

20

【0005】

タモキシフェンは、内分泌応答性乳がん、すなわち、ホルモン依存性又はホルモン感受性の乳がんを有する女性の処置に使用される選択的エストロゲン受容体修飾薬である。主にタモキシフェンの経口送達を介するアジュバント療法は、一部の対象において、例えば、ほてりのような血管運動性症状、及び生殖器系(婦人科)がん等の、重度の副作用を有することが公知である。タモキシフェン治療について、患者コンプライアンスが問題として残る。更に、アジュバントタモキシフェン療法中の個体の多数は該薬物に応答せず、30～50%の患者は、その後これらの疾患で死亡している。

30

【0006】

いくつかのチトクロムP450(CYP)突然変異により、タモキシフェンの、その活性代謝物であるエンドキシフェンへの変換の低減が起こり、タモキシフェン有効性が低減し、薬物抵抗性が増加することが提示されている。これまでのところ、CYP2D6の140を超える対立遺伝子変異体が見出されており、これらの相当な部分が、コードされた酵素の活性の低減又は消失に関連している。保持される対立遺伝子の組合せに基づいて、それぞれ個々の対象を、血清エンドキシフェンのレベルにおける差異を反映している、4つの表現型群:低代謝群(PM)、中代謝群(IM)、高代謝群(EM)及び超速代謝群(UM)の1つに分類することができる。しかしながら、CYP遺伝子型における変化は、50%もの対象において観察されるタモキシフェン抵抗性及びエンドキシフェンレベルの低下を十分に説明していない。

40

【0007】

したがって、タモキシフェンのいくつかの代替物が、乳がんの処置のために開発されつつあり、それには、様々な選択的エストロゲン受容体修飾薬(SERD)(ラロキシフェン、トレミフェン、及びタモキシフェンの活性代謝物、アフモキシフェン(米国特許第7,485,623号;同第7,507,769号;同第7,704,516号;同第7,786,172号;同第7,968,532号;及び同第8,048,927号を参照されたい)、エンドキシフェン(米国特許第9,333,190号;米国特許第9,220,680号;同第9,090,640号;及び同第9,200,045号;米国特許出願公開第2009/0291134号及び同第2010/0112041号を参照されたい)、並びにこれらの誘導体(米国特許第8,063,249号;米国特許出願公開第2015/0080339号及び同第2014/0193334号を参照

50

されたい)等)、フルベストラント等の選択的エストロゲン受容体下方調節物質(SERD)、並びにエキセメスタン、レトロゾール、及びアナストロゾール等のアロマターゼ阻害剤(AI)が含まれる。

【0008】

(Z)-エンドキシフェンが、タモキシフェンの臨床有効性の役割を担う主要な活性代謝物であることは広く容認されている。エンドキシフェンの塩酸塩及びクエン酸塩は、主に経口投与用に当技術分野で公知であり、現在は転移性がんに関して評価下にある(例えば、Fa uqら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.20(2010)3036～3038頁;Stear nsら、J.Natl.Cancer Inst.Vol 95、No.23、2003年;米国特許出願公開第2009/0291 134号及び同第2010/0112041号;Clinical Trials Gov. Identifier Nos. NCT01273 168及びNCT02311933;Goetzら、2015年、San Antonio Cancer Symposium;Ahm adら、Clinical Pharmacology & Therapeutics. 88(6)814～817頁、2010年;及びJ Clin.Oncol.30、2012年(suppl;abstr 3089)を参照されたい)。

【0009】

局所用エンドキシフェンは、タモキシフェンについて観察される等の全身性副作用を低減するか又は除去する一方で、局所的な治療的利益を達成する可能性をもたらす。しかしながら、皮膚は、薬物透過に対してかなりの障壁であり、数十年間の重要な研究にもかかわらず、経皮又は局所的な薬物送達の成功は、主に親油性薬物にかなり限定されたままで、ほんの少数の経皮/局所用の薬物が市販されているのみである。局所用又は経皮の剤形に関連する様々な相互作用は、薬物-皮膚相互作用、薬物-ビヒクル相互作用、及びビヒクル-皮膚相互作用を含み、局所用剤形からの有効成分の放出に影響を及ぼしうる(Robert、M. S.、Structure-permeability considerations in percutaneous absorption.In Pred iction of Percutaneous Penetration.ed.by R.C.Scottら、vol.2、210～228頁、IBC Technical Services、London、1991年)。更に、様々な要因が、したがって、有効成分、ビヒクル、pH、及び活性物質の皮膚に対するビヒクル中での相対的溶解度を含み、吸収率及び浸透深さに影響を及ぼしうる(Ostrenga J.ら、Significance of vehicle compos ition I:relationship between topical vehicle composition、skin penetrability、and clinical efficacy、Journal of Pharmaceutical Sciences、60:1175～1179頁(1971))。より詳細には、透過性は、溶解度、大きさ及び1回量等の薬物特性、同様に薬物溶解速度、拡散能力、接着性、及び膜透過性を変化させる能力等のビヒクル特性により影響されうる。

【0010】

エンドキシフェンの皮膚適用製剤に関する以前の研究はほとんどない(Leeら、Cancer Chemother Pharmacol 2015年、76:1235～1246頁;Breast Cancer(Dove Med Pre ss) 2011年、3:61～70頁;及びMahら、Int J Pharm 2013年、441:433～440頁)。(Z)-エンドキシフェンは、水性条件において、その不活性で有害な形態である(E)-異性体に変換され、一般に約1:1比で平衡を保つ。Ahmadらもまた、エンドキシフェン遊離塩基及び塩の脂質複合体を含む、ある特定の油脂及び水性アルコールゲル及び溶液を開示しているが(米国特許出願公開第20100112041号)、(Z)-エンドキシフェンの(E)-エンドキシフェンへの変換が低減されているような(Z)-エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物を含む新規の局所用組成物、並びにそのような組成物を使用する、ホルモン依存性の乳房及び生殖器系の障害の処置及び/又は防止のための方法に対する未解決の医療用の必要性が依然として存在する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】米国特許第7,485,623号

【文献】米国特許第7,507,769号

【文献】米国特許第7,704,516号

【文献】米国特許第7,786,172号

- 【文献】米国特許第7,968,532号
- 【文献】米国特許第8,048,927号
- 【文献】米国特許第9333190号B2(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)
- 【文献】米国特許第9,220,680号
- 【文献】米国特許第9,090,640号
- 【文献】米国特許第9,200,045号
- 【文献】米国特許出願公開第2009/0291134号
- 【文献】米国特許出願公開第2010/0112041号(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)
- 【文献】米国特許第8,063,249号(Kushner、Olema Pharmaceuticals社)
- 【文献】米国特許出願公開第2015/0080339号 10
- 【文献】米国特許出願公開第2014/0193334号
- 【文献】国際公開第2008/070463号(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)
- 【文献】国際公開第2012/050263号(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)(Song、CJ C
heiljedang Corp社)
- 【文献】国際公開第2014/141292号(Desai、Intas Pharmaceuticals社)
- 【文献】国際公開第2017/070651号(USA/Alchem Lab.Corp.社)
- 【文献】国際公開第2009/120999号A2(Kushner)
- 【文献】米国特許第7,531,578号
- 【文献】米国特許第8,119,695号(Forman及びYu)
- 【文献】米国特許出願公開第2002/0127665号 20
- 【文献】米国特許出願公開第20070100147号、Heterletters、Vol.4:(4)、2014年、5
15～518頁
- 【文献】中国特許出願公開第201410415900号
- 【文献】国際公開第2015138340号
- 【文献】米国特許第2,914,563号
- 【文献】米国特許第3,848,030号
- 【文献】国際公開第2009078029号
- 【文献】国際公開第2014060640号
- 【文献】国際公開第2014064712号
- 【文献】欧州特許出願公開第2350111号A1 30
- 【文献】米国特許第7705159号
- 【文献】国際公開第2009069140号A1
- 【文献】米国特許第8058302号
- 【文献】欧州特許出願公開第1709062号A1
- 【非特許文献】
- 【0012】
- 【文献】Fauqら、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.20(2010)3036～30
38頁
- 【文献】Stearnsら、J. Natl.Cancer Inst.Vol 95、No.23、2003年
- 【文献】Clinical Trials Gov.Identifier Nos.NCT01273168及びNCT02311933 40
- 【文献】Goetzら、2015年、San Antonio Cancer Symposium
- 【文献】Ahmadら、Clinical Pharmacology & Therapeutics.88(6) 814～817頁、2
010年
- 【文献】J Clin.Oncol.30、2012年(suppl;abstr 3089)
- 【文献】Robert、M.S.、Structure-permeability considerations in percutaneous
absorption.In Prediction of Percutaneous Penetration.ed.by R.C.Scottら、vol.2
、210～228頁、IBC Technical Services、London、1991年
- 【文献】Ostrenga J.ら、Significance of vehicle composition I:relationship betw
een topical vehicle composition、skin penetrability、and clinical efficacy、Jo
urnal of Pharmaceutical Sciences、60:1175～1179頁(1971) 50

- 【文献】Leeら、Cancer Chemother Pharmacol 2015年、76:1235～1246頁;Breast Cancer(Dove Med Press) 2011年、3:61～70頁
- 【文献】Mahら、Int J Pharm 2013年、441:433～440頁
- 【文献】Minsun Chang.Biomol.Ther.20(3)、256～267頁(2012)
- 【文献】Therapeutics and Clinical Risk Management 2011年;7、145～148頁
- 【文献】Lemaineら、Semin Plast Surg.2013年2月;27(1):56～61頁
- 【文献】Santusら(Santus、C.G.及びBaker、R.W.、Transdermal enhancer patent literature.Journal of Controlled Release 1993年 25:1～20頁
- 【文献】The Perricone Prescription by Nicholas Perricone、Harper Collins Publishers Inc.社、ニューヨーク、2002年
- 【文献】Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Ed.Alfonso Gennaro、Mack Publishing Co.社 Easton、Pa.、1995年
- 【文献】Handbook of Pharmaceutical Excipients、第3版、Ed.Arthur H.Kibbe、American Pharmaceutical Association、ワシントン、D.C.2000年
- 【文献】Gauthierら、J.Org.Chem、61、3890～3893頁(1996年)
- 【文献】Johnsonら、Breast Cancer Research and Treatment.85:151～159頁、2004年
- 【文献】Ogawaら、Chem.Pharm.Bull.39、911～916頁、1991年
- 【文献】J.med.Chem、2013年、56、4611
- 【文献】Kebamoら、J Drug Metab Toxicol 2015年、6(5)、196
- 【文献】J.Org.Chem.、1985年、50(12)、2121～2123頁
- 【文献】Organic Preparations and Procedures International、The New Journal for Organic Synthesis、Volume 26、1994年-Issue 3
- 【文献】Chem.Res.Toxicol.、2001年、14(12)、1643～165頁
- 【文献】Tetrahedron Letters Volume 47、Issue 10、2006年3月6日、1631～1635頁
- 【文献】ISRN Oncology、Volume 2012(2012年)、Article ID 581281
- 【文献】Journal of Chemical and Pharmaceutical Research、2015年、7(7):736～741頁
- 【文献】Synthetic Communications;An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry、Volume 46、2016年-Issue 4、309～313頁
- 【文献】Eur J Med Chem.2014年10月30日;86:211-8
- 【文献】J Pharm Biomed Anal 2014年、88:174～179頁
- 【文献】2000 MedAd News 19:56～60頁
- 【文献】Physicians Desk Reference、第53版 792～796頁、Medical Economics company社
- 【文献】Kandavilliら、Pharmaceutical Technology.2002年5月、62～80頁
- 【文献】Bannayan及びHadju(A.J.C.P.Vol.57、1972年)
- 【文献】Leeら、Breast Cancer(Dove Med Press)2011年、3:61～70頁
- 【文献】Mahら、Leeら、Cancer Chemother Pharmacol 2015年、76:1235～1246頁
- 【文献】Franz、T.J.、Percutaneous absorption:on the relevance of in vitro data.J Invest Derm、64:190～195頁(1975)
- 【文献】USP 725:Topical And Transdermal Drug Products-Product Performance Tests methodology
- 【発明の概要】
- 【発明が解決しようとする課題】
- 【0013】

本開示の目的は、エンドキシフェン、並びにその塩及び溶媒和物を含む新規な局所用組成物を提供することである。

10

20

30

40

50

【0014】

本開示の別の目的は、エンドキシフェン、並びにその塩及び溶媒和物の局所的、経皮、経乳頭、及び乳管内の投与のための新規な局所用組成物を提供することである。

【0015】

本開示の別の目的は、(Z)-エンドキシフェン、並びにその塩及び溶媒和物の新規な安定した組成物を提供することである。

【0016】

本開示の別の目的は、低い全身性曝露を伴い、皮膚を通して深部組織へ透過することが可能な、エンドキシフェン、並びにその塩及び溶媒和物の新規な局所用組成物を提供することである。

【0017】

本開示の別の目的は、エンドキシフェン、並びにその塩及び溶媒和物の新規な安定した組成物を作製する方法を提供することである。

【0018】

本開示の別の目的は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象の処置方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0019】

したがって、一態様では、本開示は、それを必要とする対象に投与するための、(a)エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む新規な局所用組成物であって、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される、局所用組成物に関する。

【0020】

特定の実施形態では、第1の化合物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物は、DMSO、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含む。

【0021】

他の実施形態では、第1の化合物は、DMSOを含み、第2の化合物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含む。

【0022】

様々な実施形態では、第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、局所用組成物の約95%まで、約90%まで、約85%まで、約80%まで、約75%まで、約70%まで、約65%まで、約60%まで、約55%まで、約50%まで、約45%まで、約40%まで、約35%まで、約30%まで、約25%まで、約20%まで、約15%まで、約10%まで、又は約5%w/wまでである。

【0023】

他の実施形態では、第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、組成物の10%~90%w/wの範囲である。

【0024】

10

20

30

40

50

また他の実施形態では、第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9～9:1の範囲である。更に他の実施形態では、第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:4～4:1の範囲である。更なる実施形態では、第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:2～2:1の範囲である。また更なる実施形態では、第1の化合物の第2の化合物に対する比は、約1:1である。

【0025】

他の実施形態では、第1の化合物の合計濃度は、最終組成物の10%～90%(w/w)の範囲であり、第2の化合物の合計濃度は、最終組成物の5%～80%(w/w)の範囲である。

【0026】

一部の実施形態では、局所用組成物は、0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含む。他の実施形態では、エンドキシフェン塩は、グルコン酸エンドキシフェン、エンドキシフェンHCl及びクエン酸エンドキシフェン、又はそれらの溶媒和物である。

【0027】

特定の実施形態では、本開示は、局所用組成物に関し、エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、(a)最終組成物中の合計エンドキシフェンに関して、少なくとも40%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基(w/w);又は(b)(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンを、99:1～1:99、90:10～10:90、85:15～15:85、80:20～20:80、75:25～25:75、70:30～30:70、65:35～35:65、60:40～40:60、55:45～45:55、及び約50:50の範囲のZ:E比で含む。

【0028】

特定の実施形態では、本実施形態の局所用組成物は、(a)0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;(c)イソプロパノール及びミネラルオイルを含む第2の化合物を含む。

【0029】

特定の他の実施形態では、本開示の局所用組成物は、(a)0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;(c)イソプロパノール及びカプリル酸/カプリン酸グリセリドを含む第2の化合物を含む。

【0030】

一部の実施形態では、本開示の局所用組成物は、(a)0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)15%～45%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;(c)5%～30%(w/w)のイソプロパノール;25%～45%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;及び(d)100%(w/w)までミネラルオイルを含む第2の化合物を含む。

【0031】

他の実施形態では、本開示の局所用組成物は、Table 4(表4)の試料番号1～8及び試料番号11～14のいずれかを含む。

【0032】

本開示の一態様では、局所用組成物は1%未満の含水量を有するか、若しくは局所用組成物は50未満の比誘電率を有するか、又はその両方である。

【0033】

別の態様では、局所用組成物は、第2の治療剤を更に含む。様々な実施形態では、第2の治療剤は、ピカルタミド、エンザルタミド、酢酸アビラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬(oncology drug)、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docebrex, Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU, Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル

(Abraxane)、ビンOREルピン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ペバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))等)、並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーターの阻害剤からなる群から選択される。

【0034】

一実施形態では、本開示の局所用組成物は、薬学的に許容される賦形剤を更に含む。

【0035】

別の態様では、本開示の局所用組成物は、増粘剤、浸透増強剤、皮膚軟化薬、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌薬、制御放出剤、スキンケア活性物質、又はこれらの組合せを更に含む。

【0036】

一態様では、本開示は、本明細書に開示される局所用組成物の安定性に関する。一実施形態では、局所用組成物は、室温で少なくとも18か月間安定である。

【0037】

一態様では、エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物は、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、及び200mgの、エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の単位用量で製剤化される。

【0038】

別の態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、本明細書に開示される局所用組成物を投与する工程を含む。一実施形態では、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害は、良性乳房障害、過形成、異型、異型乳管過形成、異型小葉過形成、乳腺濃度の増加、女性化乳房、マキューン-オルブライト症候群、思春期早発症、DCIS、LCIS、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、膣がん、又は外陰がんである。一実施形態では、対象は前立腺がんを有し;対象は、女性化乳房を有するか若しくは有するリスクがあるか;又は対象は、化学療法を開始したか若しくは開始しようとしている。

【0039】

一態様では、本開示は、本明細書に開示される局所用組成物により恩恵を受ける患者集団に関する。一実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有するか又は有するリスクがある対象は、タモキシフェン不応性又はタモキシフェン抵抗性である。

【0040】

一実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物は、0.01mg~200mgの範囲のエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の単位用量で対象に投与される。

【0041】

他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物は、0.01mg~100mgの範囲の(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の単位用量で対象に投与される。

【0042】

更に他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、エン

10

20

30

40

50

ドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物は、2.0mg、6mg、及び10mgの(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の用量で対象に投与される。

【0043】

また他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物は、1つの乳房当たり、1.0mg、3.0mg、及び5mgの(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の用量で対象に投与される。

【0044】

別の態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む組成物の対象への投与により、対象の血漿エンドキシフェンは30nM以下の定常状態レベルに維持される。

【0045】

一態様では、本開示は、(a)エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を組み合わせる工程を含む、局所用組成物を作製する方法を提供し;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;組成物は、組み合わせられて透明な均質の溶液になるまで攪拌される。

【0046】

一態様では、本開示は、(a)エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)組成物を収容するための密封容器;及び(c)組成物の使用説明書を含む、それを必要とする対象における、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害の処置又は防止のためのキットを提供する。

【0047】

一態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象の処置のための方法を提供し、その使用は、本明細書に開示されるキットにおいて提供される組成物を投与することを含み、該キットに提供される説明書に基づく。

【0048】

別の態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象の処置のための、本明細書に開示される局所用組成物の使用を提供し、該使用は、(a)対象にタモキシフェンを含む第1の組成物を投薬すること;(b)対象から得られた試験試料中の、対象のタモキシフェン代謝物プロファイルを決定するか又は決定してあること;(c)基準タモキシフェン代謝物プロファイルにおける血漿エンドキシフェンのレベルとの比較に関して、対象のタモキシフェン代謝物プロファイルに基づいて、対象の血漿エンドキシフェンレベルが低いかどうかを決定するか又は決定してあること;及び(d)局所用組成物を対象に投与し;該局所用組成物はタモキシフェンを含まないことを含む。一部の実施形態では、局所用組成物の投与時に、対象の血漿エンドキシフェンレベルは、30nM以下の定常レベルに維持される。

【0049】

本開示の前述の態様及び多くの付随する利点は、添付の図と合わせると、以下の詳細な説明を参照することにより、より容易に認識され、同様により良く理解されるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0050】

【図1】タモキシフェンの、エンドキシフェン及び他の代謝物への代謝経路を示す図式で

ある。4-ヒドロキシタモキシフェンの血漿濃度は、N-脱メチルタモキシフェンの血漿濃度に対して低く、親薬物の代謝に関する主要経路が、チトクロムP450 3A4(CYP3A4)によるN-脱メチル化を介してN-脱メチルタモキシフェンへ、チトクロムP450 2D6(CYP2D6)によるヒドロキシ化へと続くことを示している。

【図2A】フランチ拡散セル装置を使用して実行した皮膚透過研究の結果を示し、皮膚(表皮及び真皮)層の内部へ、及びそれを越えて拡散する様々な局所用組成物の能力を提供する。(E)-エンドキシフェンの、表皮及び真皮内部へ、及び皮膚組織を越えた深部溶液への拡散を示す図である。

【図2B】フランチ拡散セル装置を使用して実行した皮膚透過研究の結果を示し、皮膚(表皮及び真皮)層の内部へ、及びそれを越えて拡散する様々な局所用組成物の能力を提供する。(E)-エンドキシフェンの、表皮及び真皮内部へ、及び皮膚組織を越えた深部溶液への拡散を示す図である。

【図2C】フランチ拡散セル装置を使用して実行した皮膚透過研究の結果を示し、皮膚(表皮及び真皮)層の内部へ、及びそれを越えて拡散する様々な局所用組成物の能力を提供する。(Z)-エンドキシフェンの、表皮及び真皮内部へ、及び皮膚組織を越えた深部溶液への拡散を示す図である。

【図2D】フランチ拡散セル装置を使用して実行した皮膚透過研究の結果を示し、皮膚(表皮及び真皮)層の内部へ、及びそれを越えて拡散する様々な局所用組成物の能力を提供する。(Z)-エンドキシフェンの、表皮及び真皮内部へ、及び皮膚組織を越えた深部溶液への拡散を示す図である。

【図3】プラセボ(0mg/1つの乳房/日)、1mg/1つの乳房/日(合計2mg/日)、3mg/1つの乳房/日(6mg/日)、又は5mg(10mg/日)の実施例9に記載される局所用エンドキシフェンを投薬された対象において、2ng/mL以上の血漿エンドキシフェンレベルを有する血漿試料の数を示す図である。各投薬群における各対象からの試料を分析して、Quest Laboratoryによって血漿エンドキシフェンレベルを決定した。0.15ng/mLのエンドキシフェン分析種感度レベルを有するタモキシフェン代謝物LCMS/MSアッセイ。

【発明を実施するための形態】

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、文脈によってそうでない旨が示されない限り、複数の指示対象を含む。

【0052】

本明細書で使用される場合、用語「有効医薬成分」、「有効成分」、「API」、「原薬」、「活性物質(active)」、「活性物質(activities)」、「活性剤」、又は「治療剤」は、互換的に使用されてもよく、医薬組成物中の薬学的に活性の化合物を指す。これは、実質的に又は完全に薬学的に不活性である賦形剤等の、組成物中の他の原料とは対照的である。治療剤は、本明細書で使用される場合、遊離塩基及びその塩としての活性化合物、プロドラッグ、並びに代謝物を含む。本明細書で使用される場合、用語「薬物」とは、ヒト又は他の動物における疾患の診断、治療、軽減、処置、及び/又は防止における使用を意図する化合物を意味し、「原薬」とは、APIを含む最終生成物を意味する。

【0053】

本明細書で使用される場合、「アジュバント療法」は、一次療法に続き、再発のリスクがある対象に施される療法を指す。乳がん又は生殖器官がんの場合におけるアジュバント全身療法は、例えばタモキシフェンを用いて、再発生を遅らせ、生存を延長するか又は対象を治療させるために、通例、一次療法の直後に開始される。

【0054】

本明細書で使用される場合、用語「タモキシフェン」は、(Z)-2-[4-(1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミンを指す。タモキシフェンはまた、E-異性体又はE-異性体及びZ-異性体の組合せを表すこともある。

【0055】

本明細書で使用される場合、互換的に使用される用語「4-ヒドロキシタモキシフェン」

、「アフィモキシフェン」、及び「4-OHT」は、4-1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニルブタ-1-エニル]フェノールを指す。

【0056】

本明細書で使用される場合、用語「クロミフェン」は、2-[4-(2-クロロ-1,2-ジフェニルエテニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミンを指す。

【0057】

本明細書で使用される場合、用語「ドロロキシフェン」は、3-[(1E)-1-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニル-1-ブテニル]フェノールを指す。

【0058】

本明細書で使用される場合、用語「エンドキシフェン」は、4-ヒドロキシ-N-デスメチル-タモキシフェンを指す。

10

【0059】

本明細書で使用される場合、用語「ラロキシフェン」は、[6-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)ベンゾ[b]チエン-3-イル][4-[2-(1-ピペリジニル)エトキシ]-フェニル]メタノンを指す。

【0060】

本明細書で使用される場合、用語「トレミフェン」は、2-[4-(1Z)-4-クロロ-1,2-ジフェニル-1-ブテニル)フェノキシ]-N,N-ジメチルエタンアミンを指す。

【0061】

本明細書で使用される場合、用語「フルベストラント」は、7a-[9-(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチルスルフィニル)ノニル]オエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17β-ジオール、(7a,17β)-7-{9-[(4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル}オエストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール又はICI182,780を指す。

20

【0062】

本明細書で使用される場合、用語「アナストロゾール」は、2,2'-[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-フェニレン]ビス(2-メチルプロパンニトリル)を指す。

【0063】

本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、用語「含む(comprising)」、「含有する(containing)」、及び「含む(including)」は、包括的、非制限的であり、追加的な引用されていない要素、構成成分又は方法工程を除外しない。したがって、用語「含む(comprising)」及び「含む(including)」は、より限定的な用語「からなる」及び「から本質的になる」を包含する。

30

【0064】

本明細書で使用される場合、用語「剤形」とは、本開示の化合物又は組成物が患者に送達される形態を意味する。剤形は、例えば、限定されることなく、局所的、経皮、経乳頭及び乳管内の送達等の、投与又は送達の経路に好適な任意の形態で対象に送達される本開示の化合物又は組成物を指す。

【0065】

本明細書で使用される場合、用語「併用療法」は、1つ又は複数の任意の予防剤、治療剤又は処置と組み合わせた、本明細書に記載される本発明の組成物の使用を指す。組合せは、本明細書に開示される本発明の組成物として、同じ組成物における(例えば、同じ局所用製剤中)又は別個の組成物における(例えば、2つの異なる局所用製剤中)、第2の治療剤又は予防剤の包含を指すこともある。別個の組成物は、異なる剤形(例えば、1つは局所用製剤及び他は経口カプセル剤)であってもよい。併用療法における処置は、化学療法、放射線療法、外科手術等の任意の処置でありうる。用語「併用療法」及び「組合せ」の使用は、本明細書に記載される本発明の組成物並びに予防剤及び/又は治療剤及び/又は処置がそれを必要とする対象に施される順序を限定しない。本開示の組成物は、1つ又は複数の予防剤及び/又は治療剤又は処置がその対象に投与される前に(例えば、1分(分(min))、5分、15分、30分、45分、1時間(時間(h))、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間、1週間(週間(wk))、2週間、3週間、4週

40

50

間、5週間、6週間、8週間、12週間、6か月(月(m))、9か月、若しくは1年前)、付随して、又は後に(例えば、1分(min)、5分、15分、30分、45分、1時間(h)、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間、1週間(wk)、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、12週間、6か月(m)、9か月、若しくは1年後)に投与されうる。

【0066】

本明細書で使用される場合、用語「制御放出」及び「調節放出」は、即時(従来の)放出とは違う方法の治療剤の放出を指す。そのような調節放出には、持続放出又は延長放出、標的放出、遅延放出(開始の遅延)、パルス性(分別)放出が含まれる。本明細書で使用される場合、用語「持続放出」及び「延長放出」は互換的に使用され、比較できる即時/従来の放出製剤より長い期間にわたる、投与された治療上活性薬剤の、より遅い放出を指し、比較できる即時放出製剤より長い期間、患部組織においてベースラインを超えて上昇した、治療的活性剤又はAPIのレベルをもたらす。

10

【0067】

本明細書で使用される場合、用語「状態」、「障害」、及び「疾患」は、互換的に使用することができる。

【0068】

本明細書で使用される場合、用語「試験試料」とは、対象から得られた血液の試料を意味する。血液試料が対象から得られた場合、対象の血液は、測定又は試験されうる対象のエンドキシフェンレベル及び/又は他のバイオマーカーを決定するために使用されることを理解されたい。

20

【0069】

本明細書で使用される場合、「血漿エンドキシフェン」は、試験が、全血、血漿又は血清のいずれに関して行われるのかにかかわらず、対象の試験試料中のエンドキシフェンレベルを表すために使用される。

【0070】

本明細書で使用される場合、用語「生物学的に許容される」、「薬学的に許容される」又は「薬理学的に許容される」とは、製剤の他の原料と適合し、対象に投与された場合、例えば、有毒性、アレルギー性、又は免疫学的な反応等の有害反応を実質的に生じることがない材料、組成物、又はビヒクルを意味する。それらは、動物、より詳細にはヒトにおける使用のために、例えば、米国連邦若しくは州政府の規制機関により承認されるか又は米国薬局方若しくは他の一般に認められている薬局方に収載されうる。

30

【0071】

本明細書で使用される場合、用語「生物学的に許容される担体」、「薬学的に許容される担体」又は「担体」とは、1つの組織、器官、若しくは身体部分から又は皮膚を越えて、1つ又は複数の本開示の化合物を運搬するか又は輸送することに関わる、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又はカプセル化材料等の、薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクルを意味する。

【0072】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される塩」は、対象(例えば、哺乳類、及び/又はin vivo、ex-vivo、in vitroにおける細胞、組織、若しくは器官)において生理学的に耐容性を示す、本開示の化合物の(例えば、酸又は塩基との反応により得られる)任意の塩を指す。本開示の化合物の「塩」は、無機又は有機の酸及び塩基に由来しうる。好適なアニオン塩には、アレコリン、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化ブチル、クエン酸塩、カミシル酸塩(camysylate)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩(glycollylarsanilate)、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナブタン酸塩、イセチオン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクロン酸塩(polygalacuronate)、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、タンニン

40

50

酸塩、テオクル酸塩、脂肪酸アニオン、及びトリエトヨージド(triethiodide)が含まれる。好適なカチオン塩には、ベンザチン、クレミゾール、クロロプロカイン、コリン、ジエチルアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、ピペラジン、プロカイン、アルミニウム、バリウム、ビスマス、リチウム、マグネシウム、カリウム、及び亜鉛が含まれる。

【0073】

本出願の目的上、本開示の化合物の塩は、治療的使用に関して薬学的に許容されると考えられる。しかしながら、酸及び塩基の薬学的に許容されない塩もまた、例えば、薬学的に許容される化合物の調製又は精製における等の使用を見出すこともある。

【0074】

本明細書で使用される場合、用語「医薬組成物」とは、活性剤(例えば、活性の医薬化合物又は原料、API)と、担体、不活性又は活性の物質(例えば、リン脂質、トリグルセリド)との組合せを意味し、組成物を、*in vitro*、*in vivo*、又は*ex vivo*における診断的又は治療的な使用に好適にする。本開示の医薬組成物の活性剤は、不均一性のリポソーム構造を形成する脂質担体と組み合わせられない。

【0075】

本明細書で使用される場合、「一次療法」は、対象におけるホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方の初期診断時の第1選択の処置を指す。例示的な一次療法には、外科手術、広範囲の化学療法、及び放射線療法が含まれる。

【0076】

本明細書で使用される場合、本開示の化合物又は組成物に関する「投与の経路」又は「送達の経路」は、本開示の化合物又は組成物を対象に送達するための、局所的、経皮、経乳頭、及び乳管内の道筋を指す。

【0077】

本明細書で使用される場合、用語「対象」、「患者」、及び「個体」は、本明細書で互換的に使用されてよく、ヒト等の哺乳類を指す。哺乳類にはまた、イヌ、ネコ等のペット動物、ラット、マウス等の実験動物、並びにウシ及びウマ等の家畜も含まれる。特に指示がない限り、哺乳類は、任意のジェンダー又は性別であってよい。

【0078】

本明細書で使用される場合、用語「スキンケア活性物質」とは、皮膚に塗布された場合、効果をもたらすことが現在公知の又は後に実証される全ての化合物又は物質、及び皮膚に塗布された場合、効果をもたらすことが、現在、主張されているか又は将来的に主張される全ての化合物を意味する。

【0079】

本明細書で使用される場合、用語「タモキシフェン抵抗性」は、(a)新規の抵抗性、すなわち、処置の最初からのタモキシフェン治療に対する非応答性、及び(b)後天性の抵抗性、すなわち、初期の応答性又はエストロゲン受容体の発現を継続中のタモキシフェン-依存性成長/刺激性成長の後のタモキシフェン治療に対する非応答性の2つの種類の抵抗性を指す。Minsun Chang, *Biomol. Ther.* 20(3)、256~267(2012)。タモキシフェンに対する後天性の抵抗性は、早くとも3か月~1年、遅くて5~10年間に発生しうる。本明細書で使用される場合、用語「タモキシフェン不応性」は、タモキシフェンを少なくとも2日間、毎日投薬され、30nM未満(例えば、20nM未満、25nM未満、又は30nM未満)の血漿エンドキシフェンの定常状態レベルを有する対象を指す。

【0080】

本明細書で使用される場合、用語「基準血漿エンドキシフェンレベル」は、30nMの値を指す。

【0081】

本明細書で使用される場合、用語「局所的」又は「局所的に」は、皮膚及び組織の表面(例えば、粘膜を含む、中空器官又は体腔を覆う歯槽、頬側、舌、咀嚼用、及び他の組織)への本開示の組成物の適用を指す。局所用製剤は、局所的、経皮、経乳頭、及び乳管内の投

10

20

30

40

50

与に使用することができる。「経皮」は、皮膚を通した投与を指し、パッチ、テープ、包帯、エアロゾル化及び非エアロゾル化のスプレー、計量投薬を備えたポンプ、並びに他の経皮送達システム等の好適な任意の手段により送達されうる。本明細書で使用される場合、用語「経乳頭」は、乳頭の皮膚の表面への本開示の組成物の適用を指し、組成物は、乳頭の皮膚を通して、乳房の乳管内を含む深部組織へと送達される。本明細書で使用される場合、用語「乳管内」又は「乳管内に」は、直接的に対象の乳房の乳管内への、本明細書に開示される組成物又は製剤の投与を指す。これは、カニューレ、シリンジ、カテーテル、ミクロカテーテル、プローブ等を使用する等の、乳管内への直接投与を可能にする任意の手段により行われうる。局所的及び経皮という用語には、本開示の目的のために最も広い可能な使用が与えられうる。

10

【0082】

本明細書で使用される場合、用語「単位剤形」は、対象への一体成形投薬に好適な物理的に個別の単位を指し、各単位は、好適な薬学的な賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように算出された所定量の活性物質を含有する。

【0083】

本明細書で使用される場合、「単位用量」は、1用量/1回/単一経路/単一接触点において、すなわち、1投与において投与される任意の治療剤又は活性剤の用量である。本明細書で使用される場合、「分割投薬」は、(1)1つ又は複数の活性剤が、少なくとも1日2回患者に投与される投薬レジメン;(2)一部の活性剤が即時放出用に配合され、一部の活性剤が遅延放出又はパルス性放出用に配合された、1つ又は複数の活性剤を含有する医薬組成物の1日1回投与;及び(3)制御放出又は持続放出用に配合された、活性剤を含有する医薬組成物の1日1回投与を指す。

20

【0084】

本明細書で言及される任意の数値は、より低値からより高値までの全ての値を含み、すなわち、列挙された最低値と最高値の間の数値の全ての可能な組合せが、本出願に明示的に示されていると考えるべきであることを特に理解されたい。例えば、濃度範囲又は有益な範囲が1%~50%と示された場合、2%~40%、10%~30%、又は1%~3%等の値が、本明細書に明示的に列挙されていることを意図する。別の例として、「20%」又は「約20%」と示された濃度は、19%~21%の値を含むことを意図する。更に別の例として、1:10~10:1という比が示された場合、1:9~9:1、1:8~8:1、1:7~7:1、1:6~6:1、1:5~5:1、1:4~4:1、1:3~3:1、1:2~2:1、1:1~2:1又は2:5~3:5等の比が特に意図されることを目的とする。濃度又は用量が、1mg又は10mg等の特定値として示された場合、示された値からの10%の変動が含まれることを意図していることも理解されたい。活性剤が(Z)及び(E)のアイソフォームの両方として存在する場合、用量は(Z)アイソフォームの量に基づくことも更に理解されたい。特に意図するものの単なるいくつかの例がある。別段に規定されない限り、組成物の構成要素又は成分の値は、成分中の各原料の質量百分率で表される。

30

【0085】

本明細書で使用される場合、用語「ホルモン依存性乳房障害」、「ホルモン依存性生殖系障害」、「ホルモン依存性の乳房及び生殖系障害」には、それぞれ及び集合的に、限定されることなく、低減する必要のある高エストロゲン又は正常エストロゲンのレベルに関連するか又は感受性である、任意の乳房又は生殖系(婦人科)障害、エストロゲン受容体陽性(ER+)及び/又はプロゲステロン受容体陽性(PR+)の障害を伴う障害、例えば、乳房障害、子宮内膜症、子宮筋腫(平滑筋腫とも呼ばれる)等が含まれる。生殖系障害には、子宮内膜、卵巣、子宮頸部、子宮、膣、及び外陰部のがんが含まれる。用語「エストロゲン関連障害」及び「エストロゲン-受容体関連障害」は、互換的に使用されてもよく、前述のホルモン依存性障害を指す。該障害は、基礎疾患、例えば、前立腺がん又は肝炎等の他の障害に対して一次的又は二次的に存在しうる。ホルモン依存性の乳房及び生殖系障害には、例えば、マキューン-オルブライト症候群が含まれ、これは、GNAS遺伝子における突然変異により起きる障害であり、骨、皮膚、及びいくつかのホルモン産生(内分泌)

40

50

組織に影響を及ぼし、そのような突然変異を保有する個体における多骨性線維性骨異形成症、甲状腺機能亢進症と呼ばれる状態である、異常な瘢痕様(線維性)組織を骨中にもたらし、少女において、思春期早発症をもたらすことが多い。

【0086】

本明細書で使用される場合、「乳房障害」とは、乳房における任意の異常性又は異常性配置を意味する。そのような異常性は、増殖性、非増殖性、良性又は悪性でありうる。乳房障害には、乳房の良性病変(例えば、過形成)、乳腺濃度の増加、女性化乳房、乳房痛、乳がん、マキューン-オルブライト症候群及び思春期早発症が含まれる。良性乳房病変には、過形成、異型、乳管過形成、小葉過形成、異型乳管過形成(ADH)、及び異型小葉過形成(ALH)が含まれるが、これらに限定されない。ADH及びALHは、がん性ではないが、乳がんに対する素因を示す可能性がある。

【0087】

乳腺濃度は、マンモグラフィー等の視覚的技術により特定される乳房障害であり、乳房内の線維腺(fibroglandular)組織の増加、すなわち、乳房中の間質細胞及び上皮細胞の過成長を反映している。乳腺濃度は、該濃度の重症度に基づいて、4種類のクラスA、B、C及びDに分類される。それは乳がんに対する独立したリスク因子である。USAの少なくとも23の州では、対象が高濃度乳腺を有する場合は、対象に告知することを医師に求めている。対象は、健康的な生活様式を選択し、定期的なマンモグラムを受けて乳房における変化を監視するよう喚起されているが、現在は高濃度乳腺のための処置はない。

【0088】

女性化乳房は、上皮過形成を含む、乳房組織の過形成の増加を反映している一般的な男性の乳房状態であり、無症候性女性化乳房の有病率は、新生児期において60%~90%、青年期において50%~60%、及び50~69歳の男性において70%までである(Therapeutics and Clinical Risk Management 2011年:7、145~148頁)。新生児の女性化乳房は、通例、出生の4週間内に自然解決し、青年期男性の少なくとも半数は、13~14歳の典型的な発症で女性化乳房を経験する(タナー段階3又は4)。しかしながら、女性化乳房の症状を12~18か月間にわたり示す対象は、不可逆性組織及び構造的変化を有すると思われる(Lemaineら、Semin Plast Surg.2013年2月;27(1):56~61頁)。女性化乳房は、男性乳がんに対するリスク因子であることが提言されてきた。

【0089】

更に、女性化乳房は、前立腺がん、肝硬変及び肝疾患、男性性腺機能低下、甲状腺機能亢進症、腎不全及び血液透析を受けている患者、I型糖尿病等の基礎障害に対して二次的に現れることが多い。更に、抗アンドロゲン薬剤投与又はある特定の高血圧、統合失調症治療薬等の薬剤適用が、それ自体、女性化乳房症例の25%までを起こすことが報告されており、そのホルモン様作用により分類することができる。例えば、前立腺がんの処置に使用される非ステロイド性抗アンドロゲン薬であるビカルタミドに起因する最も一般的な副作用は、女性化乳房及び乳房痛である。

【0090】

本明細書で使用される場合、「乳がん」とは、乳房細胞の任意の悪性腫瘍を意味する。乳がんは、前がん段階、早期段階がん、非転移性がん、前転移がん、局所進行がん、及び転移性がんを含む、乳がんの任意の段階でありうる。数種類の乳がんがある。例示的乳がんには、乳管内上皮内癌(DCIS)、上皮内小葉癌(LCIS)、侵襲性(若しくは浸潤性)小葉癌(ILC)、侵襲性(若しくは浸潤性)乳管癌(IDC)、微小侵襲性乳癌(MIC)、炎症性乳がん、ER-陽性(ER+)乳がん、ER-陰性(ER-)乳がん、HER2+乳がん、三種陰性乳がん(TNBC)、腺様嚢胞(腺嚢胞性)癌、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性(若しくはコロイド)癌、乳頭癌、管状癌、化生性癌、又は微小乳頭癌が含まれるが、これらに限定されない。単一の乳がん腫瘍は、これらの種類の組合せであるか又は侵襲性及び上皮内がんの混合でありうる。

【0091】

DCISは、最も一般的な非侵襲性乳がんである。DCISは、乳管に沿って並ぶ細胞に関与

する。DCISでは、細胞は、乳管壁を越えて周囲の乳房組織内に広がることはない。新しい乳がん症例の約5件に1件はDCISである。LCISは、前がん性新生物である。LCISは、侵襲性がんに対する素因を示しうる。LCISは、上皮内(乳管又は小葉)乳がんの約15%を占めるのみである。

【0092】

IDCは、最も侵襲性の乳がんである。その名称が適用されるように、IDCは、乳管に始まり、次に周囲の脂肪組織に侵襲する癌腫である。約8～10の侵襲性乳がんが浸潤性乳管癌である。IDCは、がん組織を切除する外科手術及び放射線療法により処置されることが多い。加えて、免疫療法と組み合わせた化学療法(例えば、タモキシフェン及びトラスツズマブ)は、IDCを処置するために使用されることが多い。腫瘍が4cmより大きい場合、根治的乳房切除術が実施されてよい。

10

【0093】

ILCは、乳房の小葉で発生し、周囲の組織に侵襲したがんである。侵襲性乳がんの約10件に1件はILCである。ILCは、がん組織を切除する外科手術及び放射線療法により処置される。加えて、化学療法及び免疫療法の組合せ(例えば、タモキシフェン及びトラスツズマブ)は、アジュバント療法として、ILCを処置するために使用されることが多い。

【0094】

炎症性乳がんは、全ての乳がんの約1%～3%を占める。炎症性乳がんでは、がん細胞は皮膚中のリンパ管を遮断し、乳房を赤変させ、温感をもたらす。冒された乳房は、より大きく若しくはより堅く、触れると痛い、又はかゆくなりうる。炎症性乳がんは、化学療法、免疫療法、放射線療法及び場合によっては、外科手術で処置される。

20

【0095】

エストロゲン受容体陽性(ER+)乳がんは、がん性細胞の表面上のエストロゲン受容体の存在を特徴とする。ER+がん細胞の成長は、エストロゲンの利用能に関連する(ホルモン依存性又はホルモン感受性の乳がん)。およそ全ての乳がんの80%はER+乳がんである。ER+乳がんに対する処置選択肢には、エストロゲンを遮断する化学療法剤(例えば、タモキシフェン)が含まれる。

【0096】

本開示は、1つの活性剤又はその塩及び溶媒和物を含む新規な局所用組成物、並びにホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系(婦人科)障害又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関する。本開示は、少なくとも1つの活性剤が、タモキシフェン、エンドキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン(ormeloxifene)、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択されることを提示する。

30

【0097】

本開示の組成物は、それを必要とする対象に局所的に投与されるように製剤化される。本開示の局所用組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に、及び乳管内に投与することが可能である。特定の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、局所的に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、経乳頭的又は乳管内の経路又は投与様式を介して乳管に投与される。したがって、エンドキシフェンを含む組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤化される。

40

【0098】

本明細書に開示される局所用製剤は、患部組織に局所的に最大量の送達及び取り込みをもたらすように、必要とされる放出速度(例えば、制御放出、低速放出、急速放出、遅延放出、パルス性放出、又は持続放出)で、処置される領域の全体にわたり、治療剤の全身的血液レベルの増加がほとんどないか全くないように設計される。本明細書に開示される局所用製剤はまた、活性剤の持続放出及び漸次放出を可能にするデポ製剤であってよい。そのような製剤は、肝代謝を回避することができる。局所投与には、皮膚を通した局所用組成

50

物の経皮吸収が含まれる。局所適用という用語は、対象の皮膚の表面から、角質層、表皮、及び真皮層を通り、微小循環内への組成物の任意の送達様式を示す。これは、典型的には、細胞を通り、及び細胞間で、毛包、汗腺及び皮脂腺を通るか、又はこれらの組合せで、濃度勾配を下降させる拡散により達成される。

【0099】

組成物は、任意の好適な手段により対象に投与されうる。したがって、組成物は、手で、スポイト、ピペット、スワブ、ブラシ、布、パッド、スポンジ等のアプリーケーターを用いるか若しくは用いないで、又は当技術分野で公知の任意の他のアプリーケーター又は器具を用いるか、又はパッチ、テープ、ドレッシング材、エアロゾル化スプレー剤若しくは非エアロゾル化スプレー剤等のスプレー剤等、加圧容器若しくは非加圧容器を使用する器具等の経皮送達システムを使用して、任意の位置の皮膚の表面、例えば乳房皮膚に適用されてよい。送達は、計量用量又は非計量用量であってよい。一部の実施形態では、調製物は、ホルモン依存性障害の疑いがある場所上に直接適用される。特定の実施形態では、組成物は、乳首又は乳頭に直接適用されてよい。他の実施形態では、組成物は、乳頭に直接適用され、加圧下で乳管内に押し込まれる。他の実施形態では、イオン導入電流、熱、マイクロニードル又は電気の高電圧バースト(電気穿孔)のいずれかが、本明細書に開示される組成物の局所適用後に適用され、活性化化合物の浸透を更に補助してよい。

【0100】

一態様では、本開示は、エンドキシフェン遊離塩基及びその塩等の活性剤の、皮膚内へ又は皮膚を通した浸透又は透過を増強する化学的化合物、すなわち「分子浸透増強剤」、「MPE(商標)」、「化学的浸透増強剤」、「浸透増強剤」又は「透過増強剤」を含む組成物を提供する。これらの用語は、本開示の全体を通して互換的に使用される。浸透増強剤は、純粋又は単一の化合物であってよく、又は異なる化学物質の混合物を含んでよい。本明細書で使用される場合、複合分子浸透増強剤(MMPE(商標))は、本明細書に開示される組成物が浸透増強剤の組合せを含む2つ以上の物質を指し、それぞれの物質もまた浸透増強剤である。

【0101】

一部の実施形態では、浸透増強剤は、セバシン酸ジエチル、DMSO、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、PEG300、PEG400等のポリエチレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標))、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(商標名:Crodamol GTCC)、イソプロパノール、ミネラルオイル、セチルアルコール、ステアリン酸、又はこれらの組合せでありうる。このような浸透増強剤はまた、活性剤に対する溶媒及び共溶媒としても役立つ。

【0102】

別の態様では、複合浸透増強剤と共に調製された局所用組成物はまた、本開示の局所用組成物を安定化するためにも役立つ。本出願者は、驚いたことに、更に、予想外に、ある特定の組合せの化合物が優れた浸透増強剤であり、したがって、局所用製剤に組み込まれて、1つ又は複数の活性剤を促進しうることを発見した。浸透増強の増加により、製剤中の皮膚刺激物質の合計濃度の減少に至り、少なくとも1つの活性剤を含む組成物に安定性をもたらすことができる。本開示の医薬組成物の活性剤は、不均一性のリポソーム構造を形成する脂質担体と組み合わせられない。

【0103】

したがって、優れた浸透増強剤として作用する化合物が組合せに使用され、例えば、2つ(以上)の化合物が選択され、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれが、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(商標名、Carbitol(登録商標)、Transcutol(登録商標)、Dioxitol(登録商標)等でも公知)、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、及びミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド

、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、並びにステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択されうる。

【0104】

したがって、一態様では、本開示は、少なくとも1つの活性剤、第1の化合物、及び第2の化合物を含む局所用組成物を開示し、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれが、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、及びミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、並びにステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択されうる。

10

【0105】

一部の実施形態では、本開示は、第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物が、DMSO、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0106】

20

他の実施形態では、本開示は、第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物が、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0107】

更に他の実施形態では、本開示は、第1の化合物がカプリン酸トリグリセリドを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

30

【0108】

また他の実施形態では、本開示は、第1の化合物がセバシン酸ジエチルを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

40

【0109】

更なる実施形態では、本開示は、第1の化合物がアジピン酸ジイソプロピルを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むこ

50

とを開示する。

【0110】

また更なる実施形態では、本開示は、第1の化合物がジプロピレングリコールを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0111】

特定の実施形態では、本開示は、第1の化合物がポリエチレングリコールを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0112】

他の実施形態では、本開示は、第1の化合物がイソプロパノールを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0113】

他の実施形態では、本開示は、第1の化合物がポリエチレングリコールドデシルエーテルを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0114】

他の実施形態では、本開示は、第1の化合物がミネラルオイルを含み、第2の化合物が、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含むことを開示する。

【0115】

本開示は、以下の特定の実施形態を開示する：

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がセバシン酸ジエチルを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がアジピン酸ジイソプロピルを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がジプロピレングリコールを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がPEG300

10

20

30

40

50

、PEG400等のポリエチレングリコールを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がイソプロパノールを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がt-ブタノールを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がポリエチレングリコールドデシルエーテル(Brij L4)を含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がセチルアルコールを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がミネラルオイルを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がカプリル酸トリグリセリドを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がカプリン酸トリグリセリドを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がCrodamol GTCC等のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含む；

第1の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物がステアリン酸を含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がセバシン酸ジエチルを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がアジピン酸ジイソプロピルを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がジプロピレングリコールを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がポリエチレングリコールを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がイソプロパノールを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がt-ブタノールを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がポリエチレングリコールドデシルエーテルを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がセチルアルコールを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がミネラルオイルを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がカプリル酸トリグリセリドを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がカプリン酸トリグリセリドを含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド(商標名:Crodamol GTCC)を含む；

第1の化合物がDMSOを含み、第2の化合物がステアリン酸を含む；

第1の化合物の第2の化合物に対する比が、1:9～9:1、1:4～4:1、1:3～3:1、1:2～2:1

、及び1:1の範囲である；

第1の化合物の第2の化合物に対する比が、1:9～9:1の範囲である；

第1の化合物の第2の化合物に対する比が、1:4～4:1の範囲である；

第1の化合物の第2の化合物に対する比が、1:2～1:2の範囲である；及び

第1の化合物の第2の化合物に対する比が、約1:1である。

【0116】

別の態様では、本開示は、第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度が、組成物の量の、90%まで、85%まで、80%まで、75%まで、70%まで、65%まで、60%まで、55%まで、50%まで、45%まで、40%まで、35%まで、30%まで、25%まで、20%まで、15%まで、10%まで、又は約5%w/wまでであることを提示する。

【0117】

一部の実施形態では、第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、局所用組成物の10%～90%w/wの範囲である。

10

20

30

40

50

【0118】

一部の実施形態では、第1の化合物の合計濃度は、局所用組成物の10%~90%(w/w)の範囲であり、第2の化合物の合計濃度は、局所用組成物の5%~80%(w/w)の範囲である。

【0119】

更に、Table 1(表1)に示す望ましい量の浸透増強剤(試料1~3、試料5~11及び試料13~15)は、組み合わせるか又は複合されて、Table 4(表4)に示すMMPEとして役立ちうる。本開示の局所用製剤はまた、活性物質の輸送を増強する有意な能力を有する他の化学的浸透増強剤も含むように製剤化されてよい。そのような物質は、界面活性剤、アゾン(azone)様化合物、溶媒、アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステル、脂肪族チオール等の特徴を有しうる。化学的浸透増強剤の例は、Santusら(Santus, C. G.及びBaker, R. W., Transdermal enhancer patent literature, Journal of Controlled Release 1993年 25:1~20頁)の論文に報告されている。

【0120】

別の態様では、本開示は、局所用組成物が、1つ又は複数の化粧用に又は薬学的に許容される担体/賦形剤を更に含むことを提示する。賦形剤/担体は当技術分野で公知であり、スキンケア活性物質、溶媒、共溶媒、浸透増強剤、増粘剤、皮膚軟化薬(例えば、保湿剤及び保水剤)、制御放出剤、界面活性剤、例えばC2~C8の直鎖及び分岐鎖アルコール、ジオール及びトリオール等の可溶化剤、並びにセチルアルコール、ステアシルアルコール等の乳化剤等を含みうるが、これらに限定されない。

【0121】

局所用組成物は、組成物又は製剤の粘度を増加させるか又は溶解剤として機能する増粘剤を更に含む。本開示の目的に好適な増粘剤には、ポリアクリルアミド、セルロース誘導体、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、及びカルボキシメチルセルロース(CMC)、ポリアクリル酸、カルボキシポリメチレン、カルボキシビニルポリマー(カルボマー)、ポロキサマー、ポロキサミン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、キトサン、デキストラン、ペクチン、天然ガム、改質クレイ、ポリカルボフィル、アクリレート/アルキルアクリレートのコポリマー等のアクリル酸コポリマー、ベントン(bentone)、ステアリン酸アルミニウム等の脂肪酸金属塩及び疎水性シリカ、エチルセルロース、ポリエチレン並びにこれらの組合せが含まれる。ポリアクリル酸及びその誘導体等の増粘剤は、オハイオ州クリーブランドのB.F. Goodrich specialty Polymers and Chemicals Div.社から、Carbopol(登録商標)、及びその誘導体Carbopol(登録商標)Ultrez 10、Carbopol(登録商標)940、Carbopol(登録商標)941、Carbopol(登録商標)954、Carbopol(登録商標)980、Carbopol(登録商標)981、Carbopol(登録商標)ETD 2001、Carbopol(登録商標)EZ-2及びCarbopol(登録商標)EZ3として市販されている。付加的な増粘剤、増強剤、アジュバントは一般的に、Remington's The Science and Practice of Pharmacy、Meade Publishing Co.社、米国薬局方(United States Pharmacopeia)/National Formularyで見出すことができる。一部の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基及びその塩を含む組成物は、0.001%~10%(w/w)の増粘剤を更に含む。

【0122】

一態様では、本開示は、少なくとも1つの界面活性剤を更に含む局所用組成物を提供する。界面活性剤の好適な例には、ポリソルベート-20(低過酸化物)、ポリソルベート-40(低過酸化物)、ポリソルベート-60(低過酸化物)、ポリソルベート-80(低過酸化物)、ポリソルベート-85(低過酸化物)、リン脂質、例えば、複数のオレイク(oleique)、TX-100、AOT-Tween 80、AOT-DOLPA、AOT-OPE4、CTAB-TRPO、CTAB(臭化セチルトリメチルアンモニウム)、ラウレス硫酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、レシチン等の界面活性剤、ジエチレングリコールモノエチルエーテル等のポリエチレングリコールアルキルエーテル、例えば、ポリエチレングリコールドデシルエーテル(Brij L4)、Brij S20、及びBrij Oso、並びにこれらの組合せ等の市販の界面活性剤が含まれる。使用されうる付加的な界面活性剤は、以前はCremaphor EL又はEtocasとして公知のポリエトキシ化ヒマ

シ油である、Kolliphore ELという商標名で(Sigma-Aldrich社)供給され、限定されことなく、Cremaphor EL及びRH 40、並びにEtocas 35及び40、Cremaphor RH140及びEtocas 40を含む。一部の実施形態では、界面活性剤は、組成物中に、組成物の0.01%~15%w/wの範囲で存在しうる。

【0123】

付加的な浸透増強剤は、エタノール、プロパノール、セトステアリルアルコール、PEG 3395、PEG 4550、プロピレングリコール、オレイン酸、オレイン酸メチル、グリコール酸エーテル、テルペン(オイゲノール及びファルネソール等)、アミド(尿素、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)等)、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミン及びトリエタノールアミン、メントール、N-メチルピロリドン等のピロリドン、アゾン(1-ドデシルアゼパン-2-オン、2-ノニル-1,3-ジオキソラン(SEPA 009)、Span20、並びにジメチルアミノプロパン酸(DDAIP)等)等でありうる。

10

【0124】

付加的な溶媒及び共溶媒は、スルホキシド(デシルメチルスルホキシド等)、グリコール酸エーテル(エチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノエチルエーテル等)、脂肪酸エステル(C6~C22脂肪酸のジ(低級)アルキルエステル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオパン酸メチル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸メチル、及びオレイン酸エチル等)、若しくは脂肪アルコール(オレイルアルコール及びラウリルアルコール等)、又はこれらの組合せ等の極性有機溶媒でありうる。

20

【0125】

スキンケア活性物質は、1つ又は複数の、しわ除去又はしわ低減、皮膚の引き締め、皮膚の剥脱、皮膚美白、頭部秕糠疹の処置、ざ瘡の処置、皮膚コンディショニング、日焼け色及び人工的な日焼け色の発達、皮膚水分量の改善、皮膚バリア特性の改善、発汗の制御、老化防止、刺激の低減又は回避及び炎症の低減又は回避等の領域において、効果をもたらすか又は効果を主張しうる。スキンケア活性物質の例には、ペプチド、タンパク質、オリゴヌクレオチド、フラベン等分子、同様に小分子が含まれる。スキンケア活性物質は、プロテアーゼ及び/又は酵素阻害剤、抗コエンザイム、キレート剤、抗体、抗菌薬、皮膚軟化薬(保湿剤及び保水剤)、ビタミン、皮膚保護剤、抗酸化剤及び/又は皮膚緩和剤、植物抽出物等でありうる。スキンケア活性物質の例には、ビタミンC、ビタミンE(アルファトコフェロール)、レチノイド、ダイズ誘導体(例えばイソフラボン)、緑茶ポリフェノール、アルファヒドロキシ酸(例えばグリコール酸及び乳酸)、ベータヒドロキシ酸(例えばサリチル酸)、ポリヒドロキシ酸、アルファリポ酸、アサ油(グリセリド)、ナイアシンアミド、ジメチルアミノエタノール、コエンザイムQ10、キネチン(植物成長ホルモン)、ジメチルスルホン及びボツリヌス毒素が含まれるが、これらに限定されない。スキンケア活性物質の他の例は、The Perricone Prescription by Nicholas Perricone、Harper Collins Publishers Inc.社、ニューヨーク、2002年に見出されうる。

30

【0126】

皮膚軟化薬の付加的な例には、限定されことなく、保湿剤及び保水剤、例えばグリセリン、アミノ酸及びアミノ酸誘導体、ポリアミノ酸及び誘導体、ピロリドンカルボン酸及びそれらの塩並びに誘導体、ミネラルオイル、石油、ポリデン、イソヘキサデカン、脂肪酸、例えばペルラゴン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、ヒドロキステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、及びリシノール酸等、ココバター、ベニバナ油、オリーブ油、ヒマワリ油、タラ肝油、アボカド油、パーム油、ゴマ油、ダイズ油、シリコーン油、ポリエチレングリコール、スクアレン、ジメチコン、Q7-9120(Dow Corning社)、シクロメチコン等が含まれる。一部の実施形態では、組成物は、室温で液体である皮膚軟化薬を含む。

40

【0127】

抗酸化剤の付加的な例には、アルファトコフェロール(ビタミンE)、ブチルヒドロキシ

50

ニソール(BHA)、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、アスコルビン酸、及び薬学的に許容されるその塩及びエステル、没食子酸プロピル、クエン酸、リンゴ酸、及び薬学的に許容されるその塩、亜硫酸塩並びにこれらの混合物が含まれる。

【0128】

別の態様では、本明細書に開示される局所用組成物はまた、抗菌剤も含んでよい。抗菌剤の作用は静菌性でありえて、抗生物質は微生物の増殖を抑止するが必ずしも死滅させるわけではなく、又は抗生物質の活性は殺菌性であり微生物体を死滅させるるか、又は該活性の組合せである。使用に好適な抗生物質には、ベータ-ラクタム(ペニシリン及びセファロsporin)、バンコマイシン、バシトラシン、マクロライド(エリスロマイシン)、リンコサミド(クリンダマイシン)、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、アミノグリコシド(ゲンタマイシン)、アンホテリシン、セファゾリン、クリンダマイシン、ムピロシン、スルホンアミド、及びトリメトプリム、リファンピシン、メトロニダゾール、キノロン、ノボピオシン、ポリミキシン、及びグラミシジン等並びにそれらの任意の塩又は変異体が含まれる。消毒剤もまた使用されえて、パラ-ヒドロキシ安息香酸エチル、パラ-ヒドロキシ安息香酸プロピル、及びパラ-ヒドロキシ安息香酸ブチルが含まれる。

【0129】

一態様では、本開示は、本明細書に開示される局所用組成物が制御放出剤を含みうることを提示する。使用に好適な制御放出剤の例には、限定されることなく、ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体、硬化油、モノ-、ジ-、トリ-ベン酸のグリセリル、モノステアリン酸グリセリル、ジステアリン酸グリセリル、例えばステアリルアルコール、セチルアルコール、及びポリエチレングリコール等の長鎖アルコール;合成ワックス、微結晶性ワックス、パラフィンワックス、カルナウバワックス、及びビーズワックスを含むワックス;並びにこれらの混合物が含まれる。一部の実施形態では、制御放出性試薬は、1つ又は複数の長鎖アルコールである。少なくとも1つの実施形態では、制御放出試薬は、セチルアルコールである。したがって、局所用組成物は、従来の/即時放出、遅延放出、持続若しくは延長放出、又はパルス性放出の製剤であってよい。

【0130】

好適な賦形剤の他の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第18版、Ed.Alfonso Gennaro、Mack Publishing Co.社 Easton、Pa.、1995年及びHandbook of Pharmaceutical Excipients、第3版、Ed.Arthur H.Kibbe、American Pharmaceutical Association、ワシントン、D.C.2000年に記載されている。

【0131】

活性剤

本明細書に開示される局所用組成物/製剤は、疎水性の治療上活性薬剤、例えば、SERM(タモキシフェン、アフィモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、及びオスペミフェン等)、SERD(フルベストラント等)、アロマターゼ阻害剤(レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン等)、並びにその塩及び溶媒和物等を含む局所用組成物の製剤に特に好適である。したがって、一態様では、本開示は、一部の実施形態では、少なくとも1つの活性剤が、タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、及びオスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択されることを提示する。

【0132】

一部の実施形態では、少なくとも1つの活性剤は、組成物の0.01%~20%(w/w)の範囲である。他の実施形態では、少なくとも1つの活性剤は、組成物の0.1%~10%(w/w)の範囲である。

【0133】

エンドキシフェン

一部の実施形態では、本開示は局所用組成物に関し、少なくとも1つの活性剤は、エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物である。一態様では、本開示は、エンドキシフェン及びその塩を含む組成物に関し、最終組成物の、質量に対する質量(w/w)又は体積に対する質量(w/v)で、0.01%~20%のエンドキシフェン遊離塩基及びその塩を含む。一部の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基及びその塩を含む組成物は、最終組成物の0.01%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、及び20%のエンドキシフェン遊離塩基及びその塩(w/w)又は(w/v)を含む。

【0134】

本開示の組成物に含まれるエンドキシフェンは、(Z)-エンドキシフェン、(E)-エンドキシフェン若しくはこれらの組合せ、又はこれらの塩若しくは溶媒和物でありうる。

【0135】

エンドキシフェン遊離塩基

一態様では、本開示は、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基を含む局所用組成物に関する。

【0136】

特定の実施形態では、局所用組成物は、最終組成物中の合計エンドキシフェンの少なくとも0.1%、少なくとも0.2%、少なくとも0.3%、少なくとも0.4%、少なくとも0.5%、少なくとも1%、少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.5%、少なくとも99.99%及び100%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基(w/w)を含む。少なくとも1つの実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、最終組成物中の合計エンドキシフェンの少なくとも40%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基(w/w)を含む。

【0137】

特定の実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、最終組成物中の合計エンドキシフェンの少なくとも60%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも74%、及び少なくとも75%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基(w/w)を含む。一部の実施形態では、局所用組成物は、主に(少なくとも60%と定義される)(Z)-エンドキシフェン遊離塩基としてエンドキシフェンを含む。

【0138】

一態様では、本開示は、局所用組成物が、最終組成物の、0.01%~10%の(Z)-エンドキシフェンw/w又はw/vを含むことを提示する。様々な他の実施形態では、組成物は、最終組成物の、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%、5%、及び10%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基w/w又はw/vを含む。

【0139】

一部の実施形態では、局所用組成物中のエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンを、99:1~1:99、90:10~10:90、85:15~15:85、80:20~20:80、75:25~25:75、70:30~30:70、65:35~35:65、60:40~40:60、55:45~45:55及び約50:50の範囲のZ:E比で含む。他の実施形態では、組成物中のエンドキシフェンは、組成物中に、10:90、15:85、20:80、25:75、30:70、40:60、45:55;50:50、55:45、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1、99.5:0.5、99.9:0.1wt/wt%の、(Z)-エンドキシフェンの(E)-エンドキシフェンに対する比(Z:E比)で含まれる。他の実施形態では、局所用組成物は、平衡状態にある(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの混合物(E/Z-エンドキシフェン混合物又はE/Z-ミックス)を含む。特定の実施形態では、溶媒に溶解した(Z)-エンドキシフェ

10

20

30

40

50

ンは、(E)-エンドキシフェンと、30:70～70:30、35:65～65:35、40:60～60:40、45:55～55:45、及び約1:1の範囲のE:Z比(wt/wt%)で平衡に達する(Table 5及びTable 6(表5及び表6)を参照されたい)。

【0140】

特定の実施形態では、局所用組成物中の少なくとも1つの活性剤であるエンドキシフェンは、0.3～2、0.5～1.8、0.6～1.5、0.8～1.25、0.9～1.1、及び1.1～1.9の範囲の、(Z)-エンドキシフェンの(E)-エンドキシフェンに対する比(Z/E比)である(Table 5及びTable 6(表5及び表6)を参照されたい)。

【0141】

本出願者は、驚いたことに、更に、予想外に、本明細書に開示される化合物(浸透増強剤)の組合せが、溶液又は液体の製剤において、活性の(Z)-エンドキシフェン形態から不活性で有害な(E)-エンドキシフェンへの相互変換の低減を示す、(Z)-エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物を含む局所用組成物の調製に有用であることも発見した。したがって、一部の実施形態では、主に(Z)-エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物を含む局所用組成物は、室温で、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、及び少なくとも18か月間、安定である。

【0142】

エンドキシフェン塩

一部の実施形態では、本開示は、エンドキシフェンの薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。当技術分野で公知のエンドキシフェン塩は、エンドキシフェンの塩酸塩(Fa uqら、Bioorg Med Chem Lett. 2010年5月15日;20(10):3036～3038頁)及びクエン酸塩(米国特許出願公開第2010/0112041号)である。

【0143】

一態様では、本開示は、エンドキシフェンの様々な塩を含む組成物を提供する。特定の実施形態では、エンドキシフェンのアニオン塩は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、アレコリン、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、臭化ブチル、カミシル酸塩、塩化物、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、ヒドロキシナブタン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシル酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、タンニン酸塩、テオクル酸塩、トリエトヨージド、ウンデカン酸塩等からなる群から選択される。他の実施形態では、エンドキシフェンのカチオン塩は、ベンザチン塩、クレミゾール塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、メグルミン塩、ピペラジン塩、プロカイン塩、アルミニウム塩、バリウム塩、ビスマス塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、及び亜鉛塩からなる群から選択される。

【0144】

一部の実施形態では、塩は、グルコン酸塩又はその化学的等価物である。したがって、少なくとも1つの実施形態では、本開示の組成物に含まれるエンドキシフェンは、グルコン酸エンドキシフェン又はその化学的等価物である。別段に規定されない限り、本明細書でグルコン酸エンドキシフェンに言及する場合、その化学的等価物もまた包含されることが理解されよう。

10

20

30

40

50

【0145】

本開示の目的上、グルコン酸エンドキシフェンの化学的等価物には、エンドキシフェン分子とグルコン酸部分の間の全てのアニオン性、カチオン性、及び非イオン性の反応複合体が含まれる。そのような複合体は、典型的には、エンドキシフェン分子のヒドロキシル基と反応する。グルコン酸部分には、D-グルコン酸、グルコン酸、グリコーゲン酸、グリカン-Δ-ラクトン等が含まれる。一部の実施形態では、グルコン酸部分は、薬学的に許容されるグルコン酸塩である。そのような塩には、グルコン酸カルシウム、グルコン酸ナトリウム、並びにグルコン酸カリウム、グルコン酸マグネシウム、グルコン酸リチウム等のアルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩等が含まれる。

【0146】

グルコン酸塩の立体異性体である、D-体及びL-体の両方とも、本開示に包含される。一部の実施形態では、本開示の組成物に含まれるグルコン酸エンドキシフェンは、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、D-グルコン酸(E)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(E)-エンドキシフェン及びこれらの組合せからなる群から選択される。一部の実施形態では、医薬組成物は、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを含む。組成物は、別段の指示がない限り、ラセミ混合物、純粋な立体異性体(例えば、エナンチオマー及びジアステレオマーの異性体)、立体的富化(stereo-enriched)混合物等として存在しうる。特定の立体異性体が本明細書に示されるか又は名称が挙げられる場合、別段の指示がない限り、少量の他の立体異性体が、そのような他の異性体の存在により組成物の有用性が全体として失われることはないとする条件で、本開示の組成物中に存在しうる。当業者には理解されよう。個々の異性体は、好適なキラル固定相若しくは支持体を使用するキラルクロマトグラフィー、又はそれらを化学的にジアステレオマーに変換し、該ジアステレオマーを、クロマトグラフィー若しくは再結晶等の従来の手段により分離し、次に元の立体異性体を再生することによることを含む、当技術分野で周知の多くの方法により得ることができる。

【0147】

他の実施形態では、局所用組成物は、エンドキシフェンを、主に(Z)-エンドキシフェンの塩及び溶媒和物として含む。

【0148】

本明細書は、特定の実施形態では、最終組成物中の合計エンドキシフェングルコン酸塩の、1%、5%、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.99%又は100%の、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、D-グルコン酸(E)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(E)-エンドキシフェン又はこれらの組合せからなる群から選択されるグルコン酸エンドキシフェンw/wを含む組成物を提供する。

【0149】

一部の実施形態では、局所用組成物は、最終組成物中の合計グルコン酸エンドキシフェンの、10%~100%のD-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンw/w又はw/vを含む。他の実施形態では、局所用組成物は、最終組成物中の合計グルコン酸エンドキシフェンの、10%~100%のL-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンw/w又はw/vを含む。

【0150】

他の実施形態では、グルコン酸エンドキシフェンを含む組成物は、最終組成物中のグルコン酸エンドキシフェンの、10%、20%、30%、40%、50%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.75%、99.99%及び100%のD-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン又はこれらの組合せw/wで構成されている。

【0151】

本明細書は、一部の実施形態では、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン及びD-グルコン酸(E)-エンドキシフェンを含む組成物を提供する。D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン及

びD-グルコン酸(E)-エンドキシフェンは、それぞれ、1:99～99:1 w/w又はv/vの範囲の比で組成物中に存在しうる。本明細書は、一部の実施形態では、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン及びL-グルコン酸(E)-エンドキシフェンを含む組成物を提供する。特定の実施形態では、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンのL-グルコン酸(E)-エンドキシフェンに対する比(w/w又はv/v)は、それぞれ、99:1～1:99 w/w又はv/vである。

【0152】

当業者は、グルコン酸エンドキシフェン異性体の他の組合せが本開示により包含されることを理解するであろう。

【0153】

特に接頭辞(Z)、(E)又は(Z/E)により示されない限り、一般に接頭辞を伴わずに使用されるエンドキシフェンは、任意の又は全てのエンドキシフェンアイソフォームを含むものとして本明細書で使用する。

10

【0154】

(Z)-エンドキシフェン遊離塩基及びその塩の合成

合成エンドキシフェンのいくつかの調製方法は、当技術分野で公知である。例えば、特許及び特許出願は、エンドキシフェン並びにそのプロドラッグ及び塩の合成調製方法を、米国特許第9333190号B2(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社);国際公開第2008/070463号(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)、米国特許出願公開第2010/0112041号(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)、国際公開第2012/050263号(Ahmad、Jina Pharmaceuticals社)、国際公開第2014/141292号(Desai、Intas Pharmaceuticals社)、国際公開第2017/070651号(USA/Alchem Lab.Corp.社);国際公開第2009/120999号A2(Kushner)、米国特許第8,063,249号(Kushner、Olema Pharmaceuticals社)、米国特許第7,531,578号及び同第8,119,695号(Forman及びYu)、並びに国際公開第2012/050263号(Song、CJ Cheiljedang Corp社)に記載している。

20

【0155】

エンドキシフェンの合成調製方法はまた、研究文献(Gauthierら、J.Org.Chem、61、3890～3893頁(1996年)、Fauqら、Bioorg Med Chem Lett.2010年5月15日;20(10):3036～3038頁);Stearnsら、J.Natl.Cancer Inst.Vol 95、No.23、2003年;Johnsonら、Breast Cancer Research and Treatment.85:151～159頁、2004年;Ogawaら、Chem.Pharm.Bull.39、911～916頁、1991年)にも発表されている。しかしながら、大規模の工業的に拡張可能な製造に対する未解決の必要性が依然として存在する。安定な(Z)-エンドキシフェン遊離塩基は、図式1に基づいて調製されえて、更に以下及び実施例1に記載される。

30

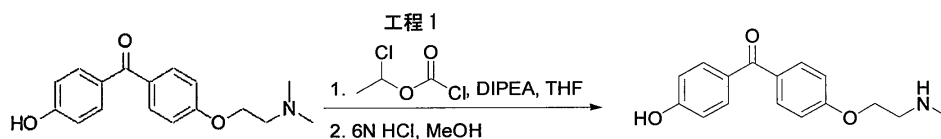
【0156】

40

50

【化 1】

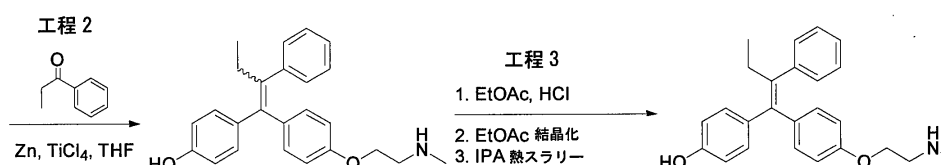
図式1. (Z)-エンドキシフェン遊離塩基の合成



式(I)の化合物

式(II)の化合物

10



式(III)の化合物

式(IV)の化合物

20

(E/Z)-エンドキシフェン混合物)

(Z)-エンドキシフェン

【0157】

工程1.N-脱メチル化

出発物質[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノンである式(I)の化合物を、テトラヒドロフラン(THF)等の溶媒及び1-クロロエチル-クロロギ酸等の脱メチル化剤中で、N'-N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)等のプロトンアクセプターの存在下で式(I)の化合物を反応させ、続いてメタノール及び6NのHClで抽出することにより、N-脱メチル化する。反応混合物を、NaOHで中和し、濾過する。得られた湿潤ケーキを水及びEtOAcで洗浄し、中間体生成物(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノンである式(II)の化合物を得る。

30

【0158】

工程2.マクマリー反応

式(II)の化合物及びプロピオフェノンとZnとを、溶媒THF及び TiCl_4 等の還元剤中で反応させることにより、式(II)1011M01の中間体化合物にマクマリー反応を施し、続いて酢酸エチル(EtOAc)及びn-ヘプタンで抽出して、(E)-エンドキシフェン及び(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の混合物(E/Z-エンドキシフェン)である式(III)の化合物を得る。式(III)の化合物は、結晶化によるか又はカラムクロマトグラフィーにより、E/Z-エンドキシフェン混合物としての医薬調製における使用のために、更に精製されうる。

40

【0159】

工程2のE/Z混合物は、以下の工程3に記載の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の更なる精製を施されうる。

【0160】

工程3.(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の精製。

(E)/(Z)-エンドキシフェン混合物である式(III)の化合物に、EtOAcを用いて分別結晶化を施し、続いてイソプロパノール(IPA)中で加熱する。この混合物を冷却し、イソプロパノール

50

ールで洗浄し、湿潤ケーキを得て、これを乾燥して、(Z)-4-(1-(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)-2-フェニルブタ-1-エニル)フェノールの富化された白色から灰色がかった白色粉末、Z-エンドキシフェン遊離塩基である式(IV)の化合物を得る。(分子量 373.49; 分子式: C₂₅H₂₇N₂O₂; 融点 139℃～143℃)。得られた固体の分別結晶化及び再結晶のための異なる溶媒の使用は、(Z)-エンドキシフェンの精製に有利である。

【0161】

付加的な精製方法は、当技術分野で記載されてきた(Fauqら、Bioorg Med Chem Lett. 2010年5月15日; 20(10):3036～3038頁; 国際公開第2012050263号A1; J. Org. Chem. Chem 1996年、61、3890; Chem. Pharm. Bull. 1991年、911; (5); J. med. Chem.、2013年、56、4611)。

【0162】

本開示は、合成調製されたエンドキシフェン遊離塩基及び市販の合成エンドキシフェンから富化されたエンドキシフェン遊離塩基を含む組成物を提供する一方、例えば、微生物培養、細胞培養(例えば、全細胞培養)、器官移植体培養、CYP酵素生物反応器及び生体触媒を使用した、タモキシフェンの、その活性代謝物へのex-vivo及びin-vitroの転換、続いてエンドキシフェンの単離(「単離されたエンドキシフェン」)により単離されたエンドキシフェンを含む組成物もまた、本開示に包含される(その全容が参照により本明細書に組み込まれる、Kebamoら、J Drug Metab Toxicol 2015年、6(5)、196を参照されたい)。したがって、別の態様では、本開示は、ex-vivo及びin-vitroで単離されたエンドキシフェンを使用して調製されたエンドキシフェン遊離塩基及びその塩を含む組成物に関する。Ex-vivo及びin-vitroで単離されたエンドキシフェンは、本明細書に記載の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基に、更に富化されるか又は精製されうる。そのようなex-vivo及びin-vitroで単離されたエンドキシフェンはまた、エンドキシフェン塩の合成にも有用である。当業者は、通常の技能及び知識を適用し、当技術分野で公知の技術及び本明細書に開示される技術を使用して、エンドキシフェンを単離及び精製することができるであろう。

【0163】

一部の実施形態では、エンドキシフェンD-グルコン酸塩(D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン等)は、遊離塩基としてのエンドキシフェン((Z)-エンドキシフェン等)のエタノール性スラリーと、水中のD-グルコノラクトンの20%w/v溶液を70℃で15～30分間加熱することにより加水分解することによって得られるD-グルコン酸の水溶液とを混合することにより得ることができる。一部の実施形態では、最小体積のエタノールを使用し、1gのエンドキシフェン遊離塩基当たり5mlのD-グルコン酸水溶液が添加される。次に、透明な溶液が得られるまで攪拌を継続する。次に、必要とする体積のこの溶液を、1つ又は複数の他の賦形剤に添加して、「有効成分」がエンドキシフェンD-グルコン酸塩である製剤を生成する。

【0164】

精製された(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又は(E)/(Z)-エンドキシフェンの混合物は両方とも、エンドキシフェンD-グルコン酸塩の調製という目的に有用である。D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン及びL-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンの溶液をまた、本明細書に記載の(E)/(Z)-エンドキシフェンD-グルコン酸塩の混合物から、分別結晶化又は再結晶(実施例1及び実施例2)により精製し、固体の精製された(Z)-エンドキシフェン塩を得ることもできる。この固体塩を、更に使用するまで、-5℃で保管することができる。

【0165】

他のエンドキシフェン塩もまた、グルコン酸部分又はグルコン酸塩と共に出発物質として使用して、グルコン酸エンドキシフェン又はその化学的等価物を得ることができることが当業者により理解されよう。

【0166】

グルコン酸エンドキシフェン又はその化学的等価物は、容易に入手可能な出発反応物を使用して調製されうる。例えば、エンドキシフェンHCl(純度98%以上)及びグルコン酸ナトリウムは、米国Sigma-Aldrich社から容易に入手可能である。

【0167】

グルコン酸エンドキシフェン又はその化学的等価物を作製するのに好適な溶媒には、有機溶媒、例えばアルコール、アセトン、DMSO、ポリエチレングリコール、脂肪酸及び脂肪アルコール並びにそれらの誘導体、ヒドロキシル酸、ピロリドン、尿素、植物油、魚油等の動物油、精油等又はこれらの混合物、並びに水混和性溶媒、例えば水混和性アルコール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、水混和性エーテル、例えばテトラヒドロフラン、水混和性ニトリル、例えばアクリロニトリル、アセトン又はメチルエチルケトン等の水混和性ケトン、ジメチルアセトアミド等のアミド、プロピレングリコール、グリセリン、ポリエチレングリコール400、グリコフロール、テトラグリコール等、又はこれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0168】

グルコン酸エンドキシフェンの調製に有用な水混和性溶媒は、グリセリン、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、又はこれらの混合物である。有用である付加的な溶媒には、ジグリコールモノエチルエーテル(トランスクトール);ジプロピレングリコール、プロピレングリコール、PEG 300、400、3395、4450等のポリエチレングリコール等のアルキレングリコール;ジメチルイソソルビド;及び脱水アルコールが含まれる。一部の実施形態では、溶媒は、無水アルコール等の脱水アルコールである。特定の実施形態では、溶媒の量は、エンドキシフェン(遊離塩基、塩)及びグルコン酸塩を溶解するのに十分である。溶媒の濃度もまた、必要に応じて調節されうる。反応は、室温及び大気圧で実行されうる。

20

【0169】

グルコン酸エンドキシフェン又はその化学的等価物を作製するために使用されうるエンドキシフェン遊離塩基又はエンドキシフェン塩(エンドキシフェンHCl等)並びにグルコン酸塩(及びグルコン酸ナトリウム等)の量は、使用される反応物の量に応じて変化しうる。得られるグルコン酸エンドキシフェンは、約1:1比におけるエンドキシフェン:グルコン酸部分を有する。

【0170】

一部の実施形態では、グルコン酸エンドキシフェンを作製するために使用されるエンドキシフェン又はエンドキシフェン塩の量は、合計組成物の質量により(w/w)、0.01%~40%(例えば、1%~10%、又は3%~5%)である。一部の実施形態では、グルコン酸エンドキシフェンを作製するために使用されるグルコン酸塩は、0.01%~40%(w/w)(例えば、1%~10%(w/w)、又は3%~5%(w/w))である。当業者は、所望の収率を達成するのに効果的である反応物の量を限定されることなく含む、当技術分野及び本開示における技能及び知識を指針とする。

30

【0171】

治療剤であるグルコン酸塩を作製する方法は、当技術分野で公知である(例えば、米国特許出願公開第2002/0127665号)。

【0172】

(Z)タモキシフェンの立体特異的な合成は、J.Org.Chem.、1985年、50(12)、2121~2123頁に記載されるように実行されうる。ヨードキシフェンは、Organic Preparations and Procedures International、The New Journal for Organic Synthesis、Volume 26、1994年-Issue 3に記載される方法を使用して合成されうる。ラロキシフェン合成は、米国特許出願公開第20070100147号、Heterletters、Vol.4:(4)、2014年、515~518頁に記載されている。トレミフェン及びその塩は、中国特許出願公開第201410415900号及びChem.Res.Toxicol.、2001年、14(12)、1643~165頁に記載される方法により合成されうる。ドロロキシフェン及びその塩は、Chem. Res. Toxicol.、2001年、14(12)、1643~1653頁、及びTetrahedron Letters Volume 47、Issue 10、2006年3月6日、1631~1635頁に記載されるように合成されうる。クロメフェンは、国際公開第2015138340号、米国特許第2,914,563号及び同第3,848,030号、並びにISRN Oncology、Volume 2012(2012年)、Article ID 581281に記載されるように合成されう

40

50

る。オルメロキシフェンは、国際公開第2009078029号及びJournal of Chemical and Pharmaceutical Research、2015年、7(7):736～741頁に記載されるように調製される。ラソフォキシフェン及びナホキシジン並びにその塩は、Synthetic Communications; An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry、Volume 46、2016年-Issue 4、309～313頁に記載されるように合成される。オスペミフェンは、国際公開第2014060640号、Eur J Med Chem.2014年10月30日;86:211-8に記載されるように合成される。フルベストラントは、国際公開第2014064712号及び欧州特許出願公開第2350111号A1に記載されるように調製される。レトロゾールは、米国特許第7705159号及び国際公開第2009069140号A1に記載されるように合成される。アナストロゾールは、米国特許第8058302号に記載されるように合成される。エキセメスタンは、欧州特許出願公開第1709062号A1に記載されるように合成される。

【0173】

タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン(クロミフェン)、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン並びにその塩及び溶媒和物を作製する付加的な方法は、当技術分野で公知である。

【0174】

活性剤(例えば、エンドキシフェン遊離塩基及びその塩)は皮膚表面に直接塗布できるが、それらを局所用の組成物又は製剤として、極性有機溶媒等の薬学的に許容される担体等の1つ又は複数の賦形剤と組み合わせて皮膚に投与することが一般に望ましい。

【0175】

一態様では、本開示は、ジメチルスルホキシド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジ-プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、PEG300及びPEG400等のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、オレイン酸、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ミネラルオイル、セチルアルコール、及びステアリン酸(Table 1(表1)を参照されたい)等の好適な極性有機溶媒中に可溶化されたエンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物等の少なくとも1つの活性剤を提供する。エンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物は、本明細書に開示される組成物中で均質に分布したままであり、脂質複合体に封入されることはない。したがって、少なくとも1つの実施形態では、組成物は、脂質複合体を無含有で、均一に分布したエンドキシフェン遊離塩基、及びその塩を含む。

【0176】

一態様では、本開示は、0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩が、Table 1(表1)の溶媒1～3、溶媒5～11及び溶媒13～15のいずれか、又はこれらの組合せに溶解することを提示する。エンドキシフェン遊離塩基及びその塩は、2.13mg/溶液のgから50mg/gを越える合計エンドキシフェン(Z+E)の溶解度の範囲で溶媒に溶解した。Z-エンドキシフェンの溶解度は、約1mg/溶液のgから30mg/溶液のgを超える範囲であった(Table 1(表1))。Table 1(表1)の極性有機溶媒はまた、浸透増強剤又はMPEとしても機能するのに役立つ。したがって、本開示はまた、0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩、並びにジメチルスルホキシド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジ-プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、PEG300及びPEG400等のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、オレイン酸、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ミネラルオイル、セチルアルコール、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される1つ又は複数の浸透増強剤を含む組成物も提供する。

【0177】

一態様では、本開示は、タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン(クロミフェン)、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン並びにその塩及び溶媒和物からなる群から選択される少なくとも1つの活性剤;第1の化合物及び第2の化合物を含む局所用組成物を提供し、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される。

10

【0178】

一態様では、本開示は、少なくとも1つの活性剤としてのエンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物;第1の化合物及び第2の化合物を含む局所用組成物を提供し、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される。

20

【0179】

本開示の特定の実施形態は、

タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン(クロミフェン)、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン並びにこれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される、0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;

30

タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン(クロミフェン)、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン並びにこれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される、0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9~9:1、1:4~4:1、1:3~3:1、1:2~2:1、及び約1:1の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9~9:1の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:4~4:1の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:2~1:2であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、約1:1であるか;又は第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、組成物の90%

40

50

まで、85%まで、80%まで、75%まで、70%まで、65%まで、60%まで、55%まで、50%まで、45%まで、40%まで、35%まで、30%まで、25%まで、20%まで、15%まで、10%まで、若しくは5%w/wまでであるか;又は第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、局所用組成物の10%~90%w/wの範囲であるか;又は第1の化合物の合計濃度は、組成物の10%~90%(w/w)の範囲であり;第2の化合物の合計濃度は、組成物の5%~80%(w/w)の範囲であり;

タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン(クロミフェン)、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン並びにこれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される、0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;第1の化合物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み;第2の化合物は、DMSO、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含み;

タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン(クロミフェン)、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン並びにこれらの塩及び溶媒和物からなる群から選択される、0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;第1の化合物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み;第2の化合物は、DMSO、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤を含み;

少なくとも1つの活性剤としての0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;並びにジメチルスルホキシド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジ-プロピレングリコール、エタノール、イソプロパノール、PEG300及びPEG400等のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ポリエチレングリコールドデシルエーテル(Brij L4)、オレイン酸、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ミネラルオイル、セチルアルコール、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される、5%~90%(w/w)の少なくとも2つのMPEを含み;

少なくとも1つの活性剤としての0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合

10

20

30

40

50

物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;

少なくとも1つの活性剤としての0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;

組成物は、0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含むか;又は

エンドキシフェンは、少なくとも40%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含むか;又は

エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、70:30~30:70の範囲のZ:E比を有するか;又は

(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、室温で少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも18か月間安定であるか;又はエンドキシフェンは、局所用組成物中のエンドキシフェンに関して、少なくとも60%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を、室温で少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、及び少なくとも18か月間含むか;又は

局所用組成物中の(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、室温で3か月、6か月、9か月、12か月、及び18か月で、<10%、<9%、<8%、<7%、<6%、<5%、<4%、3%、<2%、<1%分解するか;又は

局所用組成物中の(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、6か月で<10%分解するか;又は

組成物は、増粘剤、皮膚軟化薬、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌薬、スキンケア活性物質、又はこれらの組合せを更に含み;

少なくとも1つの活性剤としての0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;第1の化合物及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9~9:1、1:4~4:1、1:3~3:1、1:2~2:1、及び約1:1の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9~9:1の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:4~4:1の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:2~1:2の範囲であるか;又は第1の化合物の第2の化合物に対する比は、約1:1であるか;又は第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、組成物の90%まで、85%まで、80%まで、75%まで、70%まで、65%まで、60%まで、55%まで、50%まで、45%まで、40%まで、35%まで、30%まで、25%まで、20%まで、15%まで、10%まで、若しくは5%w/wまでであるか;又は第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、局所用組成物の10%~90%w/wの範囲であるか;又は第1の化合物の合計濃度は、組成物の10%~90%(w/w)の範囲であり;第2の化合物の合

10

20

30

40

50

計濃度は、組成物の5%~80%(w/w)の範囲であり;

少なくとも1つの活性剤としての0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及び第2の化合物を含み、第1の化合物及び第2の化合物は異なり、第2の化合物は、DMSO、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤であり;

少なくとも1つの活性剤としての0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;DMSOを含む第1の化合物;及び第2の化合物を含み、第2の化合物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択される浸透増強剤であり;

タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、エンドキシフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択される、0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤;第1の化合物;及び第2の化合物を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;組成物は、増粘剤、皮膚軟化薬、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌薬、制御放出剤、スキンケア活性物質、又はこれらの組合せを更に含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテル;イソプロパノールを含む第1の化合物;及びミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及びセバシン酸ジエチルを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及びアジピン酸ジイソプロピルを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及びジブロピレングリコールを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及びポリエチレングリコールを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及びイソプロパノールを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及びt-ブタノールを含む第2の化合物

物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はポリエチレングリコールドデシルエーテルを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はセチルアルコールを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はミネラルオイルを含み;

10

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はカプリル酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はカプリン酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み、第2の化合物はステアリン酸を含み;

20

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はジエチレングリコールモノエチルエーテルを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はセバシン酸ジエチルを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はアジピン酸ジイソプロピルを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はジプロピレングリコールを含み;

30

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はポリエチレングリコールを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はイソプロパノールを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はt-ブタノールを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はポリエチレングリコールドデシルエーテルを含み;

40

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はセチルアルコールを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はミネラルオイルを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はカプリル酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はカプリン酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;
第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含

50

み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含み;第1の化合物はDMSOを含み、第2の化合物はステアリン酸を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;第1のジエチレングリコールモノエチルエーテル;イソプロパノール;及びカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテル;イソプロパノール;ミネラル及びカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテル;イソプロパノール;及びカプリ酸トリグリセリド(caprylic triglyceride)を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテル;イソプロパノール;カプリ酸トリグリセリド;及びダイズ油を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテル;セバシン酸ジエチル;アジピン酸ジイソプロピル;ポリプロピレングリコール及びカプリン酸トリグリセリドを含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びにイソプロパノール;及びミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びにイソプロパノール;ミネラルオイル及びカプリル酸/カプリン酸グリセリドを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;15%~45%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに5%~30%(w/w)のイソプロパノール;25%~45%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~65%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに10%~30%(w/w)のセバシン酸ジエチル;5%~20%(w/w)のジプロピレングリコール;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;及び100%(w/w)までのPEG300等のポリエチレングリコールを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~55%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに5%~20%(w/w)のイソプロパノール;20%~40%(w/w)のカプリン酸トリグリセリド;及び100%(w/w)までのダイズ油を含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~65%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに10%~30%(w/w)のセバシン酸ジエチル;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;及び100%(w/w)までのPEG300等のポリエチレングリコールを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~65%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに5%~15%(w/w)のジプロピレングリコール;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;0.01%~10%の、ポリエチレングリコールドデシルエーテル(Brij L4)、Tween 20等の界面活性剤;及び100%(w/w)までのPEG300等のポリプロピレングリコールを含む第2の化合物を含み;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;15%~45%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに15%~45%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテル;5%~15%(w/w)のジプロピレングリコール;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;15%~40%(w/w)のセバシン酸ジエチル;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

10

20

30

40

50

0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;15%～25%(w/w)のセバシン酸ジエチルを含む第1の化合物;並びに10%～30%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテル;5%～20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;5%～20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含む第2の化合物を含み;

0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%～30%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに20%～60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%～20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのダイズ油を含む第2の化合物を含み;

0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%～40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに20%～60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%～20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

10

0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%～40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;20%～60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%～20%(w/w)のイソプロパノール;0.01%～20%(w/w)のセチルアルコール;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%～40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに20%～60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%～20%(w/w)のイソプロパノール;0.01%～20%(w/w)のセチルアルコール;0.01%～20%(w/w)のステアリン酸;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物を含み;

20

0.01%～10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%～40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに20%～60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;1%～20%(w/w)のセバシン酸ジメチル;5%～20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物を含む。

【0180】

本開示の一態様は、本明細書に開示される局所用組成物が少なくとも18か月間安定であることである。医薬品組成物の安定性は、薬物開発の期間及び費用、規定の提出を支持するために必要とされる研究の性質、並びに究極的な安全性及び承認可能性に重大な影響を与えうる。例えば、組成物中の様々な原料間の相互作用に起因して経時的に形成する不純物又は分解生成物の量を、最小限度に抑えることが重要である。皮膚透過性を増加するように設計されている組成物において、これは特に重要でありうる。

30

【0181】

本開示の一態様は、局所用組成物中に存在する(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物において、(Z)-エンドキシフェンアイソフォームから(E)-エンドキシフェンアイソフォームへの相互変換が低減することである。

【0182】

Elkinsらは、室温における149日の t_{90} 及び45℃における9日の t_{90} 、並びに15日目に45℃における、水性媒体中の(Z)-エンドキシフェンHClの98%から75%への観察された分解を提供している(J Pharm Biomed Anal 2014年、88:174～179頁)。公開情報とは対照的に、本開示の局所用組成物は、40℃で15週において(Table 6(表6))、(Z)-エンドキシフェンのレベルにおける実質的な変化の欠如(＜10%の力価低下及び60:40を越えて保持される(Z):(E)比)、定温において相分離及び結晶化がないこと、並びに不純物の低レベルに示されるような、好ましい安定性という驚くべき付加的な利点をもたらす。

40

【0183】

昇温時の安定性促進試験は、室温における長期(少なくとも18か月)の安定性を予測している。40℃における10日間の安定性促進研究及び3.5か月間の安定性研究(Table 5及びTable 6(表5及び表6))は、本明細書に開示される局所用組成物中に存在する(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物が、室温で長期間安定を保持する可能性があることを示している。したがって、一部の実施形態では、(Z)-エンドキシフェン並びにその塩及

50

び溶媒和物を含む局所用組成物は、室温で、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも15か月、及び少なくとも18か月間安定である。特定の実施形態では、本開示は、室温で18か月間にわたり、10%未満、8%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満及び1%未満で分解する局所用組成物を提供する。特定の実施形態では、分解率は、室温で18か月間にわたり、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%未満、又は0.1%未満、及びその間の全ての割合である。したがって、特定の実施形態では、(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物は、室温で、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも15か月、及び少なくとも18か月間安定である。エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物の(Z):(E)比は、室温で少なくとも60:40に維持される。

10

【0184】

本開示の別の態様では、本開示の局所用組成物は、2つ以上の活性剤を含みうる。特定の実施形態では、本開示の局所用組成物は、1つ又は複数の付加的な治療剤を含む。複数の活性剤の組合せにより、対象が摂取する必要がある薬剤適用の数を低減し、潜在的に患者コンプライアンスの改善をもたらすことができる。例えば、対象が前立腺がんを有し、前立腺がんの処置のために、ビカルタミド、エンザルタミド、又は酢酸アピラテロンの治療中である場合、対象は、該治療の結果として、女性化乳房を発症する可能性がある。単一組成物中の、エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物を含む局所用組成物並びにビカルタミド、エンザルタミド、又は酢酸アピラテロン等の前立腺がん化学療法薬を、前立腺がんを有する対象に、女性化乳房を防止及び/又は処置するために投与することができる。

20

【0185】

別の例として、任意の1つ又は複数の抗悪性腫瘍薬(トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、抗新生物薬、例えばカペシタビン、酢酸ゴセレリン、免疫的抗悪性腫瘍薬、例えばニボルマブ(Opdivo(商標))、ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))並びに当技術分野で公知の他のチェックポイント阻害剤、免疫療法剤等)、並びにエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物の組合せが、ER+/Her2+陽性乳がんを有する対象の処置用の単一組成物に、併用療法として含まれうる。

【0186】

したがって、一部の実施形態では、組成物は、ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、及び抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docebrex、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU、Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標)等))等の第2の治療剤を更に含む。

30

40

【0187】

別の態様では、本明細書に開示される組成物は、対象においてエンドキシフェンの生物学的利用能を増加させる治療剤を含みうる。P-糖タンパク質(P-gp、ABCB1)は、脳、肝臓、及び小腸に発現する高度に効率的な薬物排出ポンプであるが、またがん細胞にも発現し、それは薬物動態に影響を及ぼし、多くの抗がん薬に対する治療抵抗性を与える。したがって、一部の実施形態では、組成物は、乳がん抵抗性タンパク質(BCRPタンパク質)及びP-gpの阻害剤等のATP-結合カセット(ABCファミリー)輸送体の阻害剤を更に含む。BCRPタンパク質及びP-Gpのいくつかの阻害剤は、当技術分野で公知である。例えば、BCRPタンパク質の阻害剤には、シクロスポリン、オメプラゾール、パントプラゾール、サキナビル

50

、及びタクロリムスが含まれる。

【0188】

P-gp阻害剤の非限定的な例には、ベラパミル、シクロスポリンA、レセルピン、キニジン、ヨヒンビン、タモキシフェン及びトレミフェン等の第一世代阻害剤、デクスベラパミル、デクスニグルジピン(dexniguldipine)、バルスポダール(PSC 833)、及びフマル酸ドフェキダール(Dofequidar)(MS-209)等の第二世代阻害剤、シクロプロピルジベンゾスベランゾスキダール(Cyclopropyldibenzosuberane zosuquidar)(LY335979)、ラニキダール(laniquidar)(R101933)、ミトタン(NSC-38721)、ビリコダール(biricodar)(VX-710)、エラクリダール(elacridar)(GF120918/GG918)、ONT-093、タリキダール(tariquidar)(XR9576)、及びHM30181等の第三世代P-gp阻害剤、並びにMRK-16等の抗P-gpモノクローナル抗体が含まれる。

10

【0189】

0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤は、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、エンドキシフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択され;第1の化合物;及び第2の化合物;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;組成物は、第2の治療剤を更に含み;

20

0.01%~20%(w/w)の少なくとも1つの活性剤は、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、エンドキシフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択され;第1の化合物;及び第2の化合物;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;組成物は、ピカルタミド、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docefrez、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リボソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU、Atracil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標)等)、並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーターの阻害剤からなる群から選択される第2の治療剤を更に含む。

30

40

【0190】

本明細書に開示される局所用製剤に含まれる他の活性剤は、2000 MedAd News 19: 56~60頁;及びPhysicians Desk Reference、第53版 792~796頁、Medical Econo

50

mics company社に収載されている。

【0191】

(Z)-エンドキシフェン等の少なくとも1つの活性剤は、本明細書に開示される局所用組成物中で均質に分布したままであり、脂質複合体に封入されないことが可能である。したがって、一部の実施形態では、局所用組成物は、脂質複合体を無含有で均一に分布したエンドキシフェン遊離塩基、並びにその塩及び溶媒和物を含む。

【0192】

本開示の局所用製剤は、液体剤、溶液剤、乳剤、クリーム剤、ローション剤、懸濁剤、粉碎剤、ゲル剤、ゼリー剤、フォーム剤、ペースト剤、軟膏剤、シャンプー、粘着剤等として、当業者により製剤化されうる。

【0193】

一態様では、本開示は、(a)少なくとも1つの活性剤;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を組み合わせる工程を含む、局所用組成物を作製する方法を提供し;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;組成物は、組み合わせられて透明な均質の溶液になるまで攪拌される。

【0194】

一態様では、本開示は、(a)少なくとも1つの活性剤;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を組み合わせる工程を含む、局所用組成物を作製する方法を提供し;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸、又はこれらの組合せからなる群から選択され;

組成物は、組み合わせられて透明な均質の溶液になるまで攪拌され;

少なくとも1つの活性剤は、タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、ヨードキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物からなる群から選択され;

組成物は、0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含み;第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9~9:1、1:4~4:1、1:3~3:1、1:2~2:1、及び1:1の範囲であり;

ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docebrex、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU、Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))等)、並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーターの阻害剤からなる群から選択される第2の治療剤を更に組み合わせる工程を含み;

組成物は、合計エンドキシフェンに関して、少なくとも60%の(Z)-エンドキシフェン(w/w)を、少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月及び18か月間含み;

組成物は、少なくとも60:40の(Z):(E)比を、少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも15か月、及び少なくとも18か月間維持し;

組成物は、少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも15か月、及び少なくとも18か月間安定であり;

(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、6か月、9か月、12か月、15か月、及び18か月において、〈10%、〈9%、〈8%、〈7%、〈6%、〈5%、〈4%、3%、〈2%、〈1%分解し;

(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、6か月において、〈10%分解する。

【0195】

浸透増強効果は、当技術分野で公知の技術を使用して測定されうる。1つの測定方法の例を以下の実施例に記載する。

【0196】

本開示は、エンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物等の少なくとも1つの治療的活性剤の局所的又は経皮の投与を促進するための局所用製剤を提供する。この増強された効果は更に以下で論じられ、実施例を含む、本明細書に記載される本開示の特定の実施形態で例示される。別の実施形態では、本開示の局所用製剤は、皮膚又は深部組織のいずれかの局部組織を、治療的活性剤の標的とする手段を提供する。この後の実施形態は、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害等の状態の処置に、特に有益に適用されうる。

【0197】

経皮投与は、種々の手段で達成することができる。1つのそのような非限定的な例には、エンドキシフェンの組成物を、好適な薬学的担体及び浸透増強剤と混合して、溶液剤、軟膏剤、乳剤、ゲル剤、ローション剤、クリーム剤等を形成する工程が含まれ、局所用組成物は、例えば乳房皮膚のような特定の領域の皮膚に適用される。局所用製剤は、閉塞的又は非閉塞的のいずれかで皮膚に適用されうる。本開示の別の実施形態では、目的が治療的活性剤の体循環への経皮投与である適用において、局所用製剤は、経皮パッチ中に閉塞下で皮膚に適用される。例えば、エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物を含む局所用組成物は、当技術分野で公知の技術に基づいてパッチ又は他の経皮送達システムに組み込むことができる。

【0198】

したがって、エンドキシフェン遊離塩基及びその塩を含む本組成物は、任意の公知の手段により局所的に皮膚の表面に適用され、局所的に又はアプリケーター、ブラシ、スワブ、パッチ、テープ、シート、ドレッシング材、スプレー器具及び噴霧器等の経皮送達システムを使用して経皮的に、それを必要とする対象に送達することを含みうる。そのような経皮送達システムは、貯蔵エネルギー型の計量用量ポンプ又は手動の計量用量ポンプ等の、単位用量の送達のための一定用量又は計量用量のシステムでありうる。薬物送達システムは、ロールオン又は他の型のアプリケーターを備えるか又は備えていない単位体積ディスペンサーであってよい。未処置の皮膚に数回の投薬を行い、所望の結果を得ることもまた必要でありうる。

【0199】

薬物送達システムは、約0.1~10cm²の間、約1~5cm²、及び約1.5~2cm²の間の送達表面積にわたる、対象の皮膚に適用される。薬物送達システムは、ロールオン又は他の型のアプリケーターを備えるか又は備えていない単位体積ディスペンサーであってよい。未処置の皮膚に複数の投薬を行い、所望の結果を得ることもまた必要でありうる。

【0200】

例えば、一部の実施形態では、経皮送達用のパッチは、(i)裏面層;及び(ii)皮膚接触する接着表面を有する接着層を備え;接着層は、本明細書に開示されるエンドキシフェン遊離塩

10

20

30

40

50

基及びその塩を含む組成物を含有する薬物リザーバーを備える。他の実施形態では、パッチは、典型的には、4つの要素:裏面、接着部、剥離ライナー、及び薬物を備える。加えて、リザーバー及び多層設計は、パッチからの送達速度を制御する膜フィルムを含んでよい。

【0201】

一部の実施形態では、パッチは、(i)溶液-不透過性の裏面ホイル、(ii)リザーバー、(iii)微孔質又は半透過性の膜、(iv)粘着性層、及び(v)任意選択で除去可能な裏面フィルムを備える。リザーバーは、裏面ホイル及び膜により形成されてよい。

【0202】

他の実施形態では、パッチは、(i)裏面層;(ii)第1の層上に配置された薬物リザーバー;及び(iii)感圧接着層を含む、皮膚接触する第2の層を備え;第2の層は、第1の層の、裏面層に接触する表面とは反対側の表面に接着しており、第2の層は、速度制御層であり、薬物リザーバーは、本明細書に開示されるエンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物を含む。

10

【0203】

また他の実施形態では、パッチは、(i)裏面層;(ii)第1の層上に配置された薬物リザーバー;(iii)速度制御膜を含む第2の層、該膜は、第1の層の、裏面層に接触する表面とは反対側の表面に接着しており;及び(iv)速度制御膜の、第1の層に接触する表面とは反対側にある膜の表面に接着された、感圧接着部を含む、皮膚接触する第3の層を備え;薬物リザーバーはエンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物を含み、それはホルモン依存性乳房障害及びホルモン依存性生殖器系障害を処置するのに、少なくとも3日間十分なエンドキシフェン又はその塩を放出する。

20

【0204】

一部の実施形態では、パッチは、対象にエンドキシフェン遊離塩基及びその塩を、少なくとも3日、少なくとも7日、少なくとも10日、少なくとも14日、少なくとも15日、少なくとも30日、少なくとも1か月、少なくとも3か月、及び少なくとも6か月間、送達するのに十分な量の本明細書に開示の組成物を含む。

【0205】

パッチを作製するために使用される方法及びポリマーは、当技術分野で公知である(Kandavilliら、Pharmaceutical Technology.2002年5月、62~80頁)。

【0206】

当業者は、本明細書に開示される組成物が、当技術分野で公知の及び本明細書に開示される1つ又は複数の賦形剤を、所望の製剤に適切な任意の組合せで含むことを更に理解するであろう。付加的な賦形剤は、一般にRemington's The Science and Practice of Pharmacy、Meade Publishing Co.社、米国薬局方/National formularyで見出すことができる。当業者は、製剤の調製及び投与経路に適合する適切な剤形に必要な好適な賦形剤を、当技術分野における技能及び知識並びに本明細書でなされる開示に基づいて選択することができるであろう。全ての場合において、最終的な剤形は、製造及び保管の状態下で、無菌で安定でなければならない。

30

【0207】

使用方法

一態様では、本開示は、それを必要とする対象の処置方法を提供し、対象は、1つ又は複数の本明細書に開示される局所用組成物を投与される。

40

【0208】

別の態様では、本明細書に開示される局所用組成物は、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象の処置に使用される。

【0209】

本開示の局所用組成物は、一次療法として、ネオアジュバント療法(一次療法に対して)の一部として、又はアジュバント療法レジメンの一部として使用されてよく、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリ

50

スクがある対象を軽快するか又は治癒することを意図する。したがって、本開示は、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法を提供し、対象は、本明細書に開示される局所用組成物を投与される。

【0210】

特定の実施形態では、障害はホルモン依存性乳房障害である。他の実施形態では、障害はホルモン依存性生殖器系障害である。また他の実施形態では、対象は、ホルモン依存性乳房障害及びホルモン依存性生殖器系障害の両方を有する。一部の実施形態では、ホルモン依存性障害は、良性乳房障害、過形成、異型、異型乳管過形成、異型小葉過形成、乳腺濃度の増加、女性化乳房、マキューン-オルブライト症候群、思春期早発症、DCIS、LCIS、乳がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、膣がん又は外陰がんである。

10

【0211】

一部の実施形態では、乳房障害は乳腺濃度の増加である。例えば、乳房障害は、クラスB(かつてはクラスII)、クラスC(かつてはクラスIII)又はクラスD(かつてはクラスIV)の乳腺濃度である。一部の実施形態では、対象は、クラスC又はクラスDの乳腺濃度に分類される、マンモグラフィー乳腺濃度の増加を有する。

【0212】

一部の実施形態では、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害は、思春期早発症である。他の実施形態では、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害は、マキューン-オルブライト症候群である。

20

【0213】

一部の実施形態では、乳房障害は女性化乳房である。一部の実施形態では、女性化乳房は、基礎疾患に対して二次的に生じる。したがって、一部の実施形態では、対象はまた、前立腺がん、肝硬変及び肝疾患、男性性腺機能低下、甲状腺機能亢進症、腎不全及び血液透析を受けている患者、又はI型糖尿病からなる群から選択される基礎疾患も有する。特定の実施形態では、対象は、基礎疾患として前立腺がんを有する。特定の他の実施形態では、化学療法処置を受けているか又は開始しようとしている、前立腺がんを有する対象は、薬物誘発性の女性化乳房を呈するか又は発症するリスクを有する。一態様では、本開示は、女性化乳房等のホルモン依存性障害を有するか又は有するリスクがある、前立腺がんを有する対象の処置方法を提供する。女性化乳房を有する対象は、女性化乳房の症状を示す12~18か月内の不可逆性組織変化を経験する。したがって、本開示は、12か月内の総体的症状を伴う(すなわち、女性化乳房の症状を示す)、女性化乳房を有する対象を処置する方法を提供する。

30

【0214】

Bannayan及びHadju(A.J.C.P.Vol.57、1972年)は、女性化乳房の3つの組織学的型:鮮紅色型、線維性型、及び中間型を記載している。鮮紅色型は、緩く浮腫性の間質を伴う、乳管過形成及び増殖を特徴とする。線維性型は、より多くの間質性の線維及びより少ない管を含む。その名称が意味するように、女性化乳房の中間型は、その2つの特色を示す。別の態様では、本開示は、組織学的変化により決定される、鮮紅色型及び中間型の女性化乳房を示す対象の処置方法を提供する。別の態様では、本開示は、線維性型の女性化乳房を有する対象のための処置ウィンドウを提供する。したがって、対象が線維性型の女性化乳房を1年未満示す、線維性組織学的変化を示す女性化乳房を有する対象の処置方法を本明細書に提供する。

40

【0215】

特定の実施形態では、乳がんは、DCIS、LCIS、ILC、IDC、MIC、炎症性乳がん、ER-陽性(ER+)乳がん、HER2+乳がん、腺様嚢胞(腺嚢胞性)癌、低悪性度の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性(又はコロイド)癌、乳頭癌、管状癌、化生性癌、又は微小乳頭癌である。少なくとも1つの実施形態では、単一の乳がん腫瘍は、前述のものの組合せであるか又は侵襲性及び上皮内がんの混合でありうる。

【0216】

50

本開示は、進行性及び/又は高悪性度の新生物、すなわち、外科手術又は放射線療法等の局所様式の処置により容易に治癒することがない対象における明白な疾患、転移性疾患、局所進行性疾患の処置を含む、腫瘍の形成及び進行の様々な段階における、本明細書に開示される化合物及び組成物の使用を企図する。したがって、一部の実施形態では、乳がんは、前がん性、早期段階がん、非転移性がん、前転移がん、又は局所進行がんである。少なくとも1つの実施形態では、乳房障害は転移性がんである。一部の実施形態では、対象は、前立腺がんを更に有し、女性化乳房を有するか又は有するリスクがあるか;又は化学療法を開始したか若しくは開始しようとしている。

【0217】

タモキシフェンは、様々な重篤有害作用、乏しい患者コンプライアンス、及びタモキシフェンを摂取している対象に見られる低血漿エンドキシフェンレベルに起因する薬物抵抗性にもかかわらず、そのような障害に対する治療のために現時点でも依然として選択されている。そのような対象は、例えば、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9において、それらがタモキシフェンを、その活性代謝物であるエンドキシフェンへ代謝することができなくなるようなCYP遺伝子突然変異を有すること、又は十分なタモキシフェン取り込みを妨害(若しくは減少)する低いか若しくは機能障害性のエストロゲン受容体、まだ特定されていない他の理由から等の、様々な理由から、タモキシフェン投薬時に低エンドキシフェンレベルを有しうる。対象における低血漿エンドキシフェンの根底にある機構に妨げられることなく、本開示の組成物は、対象がタモキシフェンを投薬された場合に低エンドキシフェンを有するか、又は対象がホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有するか若しくは有するリスクがある、任意の状態に有用である。したがって、本開示の組成物は、タモキシフェン抵抗性のホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害の処置において特に重要でありうる。

【0218】

本明細書は、特定の実施形態では、この医薬組成物が特に有用である患者集団を提供する。本開示の組成物はまた、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有する、タモキシフェン不応性の患者集団に属する対象の処置においても特に重要でありうる。したがって、一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがある、タモキシフェン不応性又はタモキシフェン抵抗性の対象の処置に有用である。一部の実施形態では、そのような対象に本明細書に開示される用量で投与される、エンドキシフェン並びにその塩及び溶媒和物(局所用(Z)-エンドキシフェン遊離塩基、(E)/(Z)-エンドキシフェン遊離塩基混合物、グルコン酸エンドキシフェン、エンドキシフェンHCl及びクエン酸エンドキシフェン等)を含む局所用組成物は有利である。

【0219】

一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物の局所投与により、対象の血漿エンドキシフェンは、 $\leq 30\text{nM}$ 、 $\leq 25\text{nM}$ 、 $\leq 20\text{nM}$ 、 $\leq 15\text{nM}$ 、 $\leq 12\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 8\text{nM}$ 、 $\leq 6\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 、 $\leq 4\text{nM}$ 、 $\leq 3\text{nM}$ 、 $\leq 2\text{nM}$ 、又は $\leq 1\text{nM}$ のレベルに維持される。一部の実施形態では、本明細書に開示される局所用組成物の投与により、対象の血漿エンドキシフェンは、 30nM 以下という定常状態レベルに維持される。少なくとも1つの実施形態では、本明細書に開示される局所用組成物の投与により、対象の血漿エンドキシフェンは、 15nM 以下という定常状態レベルに維持される。本開示の局所用組成物の、乳房皮膚又は乳管等の乳房組織への投与は、エンドキシフェンの全身的血液レベルをほとんど伴わない処置のための、局所的な最大量の送達及び取り込みに特に有利であり、それによりタモキシフェンについて見られる有害作用の可能性を低減する(実施例9を参照されたい)。特定の実施形態では、局所的、経皮、経乳頭及び乳管内の送達様式を介する、本開示の組成物の投与は、肝代謝を回避する。

【0220】

対象がタモキシフェン不応性又はタモキシフェン抵抗性であるかどうかは、対象に初回投薬量のタモキシフェン(タモキシフェンを含む第1の組成物)を投薬し、対象の血漿エンド

10

20

30

40

50

キシフェンレベルを決定することにより決定することができる。タモキシフェンを投薬された対象における血漿エンドキシフェンレベルは、タモキシフェン不応性対象のバイオマーカーとして役立つ。血漿エンドキシフェンレベル(急性及び/又は定常状態)は、対象にタモキシフェンを投薬した後に対象から収集される血液試料でありうる試験試料を、対象から得ることにより決定することができる。血漿又は血清は、バイオマーカーであるエンドキシフェンレベルを試験するために、血液試料から得ることができる。初回投薬は、タモキシフェンを毎日、少なくとも1日、2日、3日、15日、1週間、2週間、4週間、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、又は6か月間、投与することを含みうる。対象はまた、タモキシフェンを含む第1の組成物を毎日、少なくとも1日、2日、3日、15日、1週間、2週間、4週間、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、1年、2年、3年、4年、5年又は10年間、投与されてよい。

10

【0221】

対象の血漿エンドキシフェンレベルは、試験試料中のエンドキシフェンを測定することにより決定することができる。対象の血漿エンドキシフェンレベルは、基準血漿エンドキシフェンレベルと比較される。本開示の目的上、基準血漿レベルは30nMである。対象の血漿エンドキシフェン定常状態レベルが30nMより低いと決定された場合、該対象は、タモキシフェン不応性と定義される。ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有するか又は有するリスクがありうる、そのようなタモキシフェン不応性対象は、本明細書に開示される局所用組成物(本明細書に開示されるエンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物等)を対象に投与することにより処置される。そのような対象は、本明細書に開示される局所用組成物を、局所的に、経皮的に、経乳頭的に又は乳管内に投与されてよい。

20

【0222】

一部の実施形態では、そのような対象に投与される局所用組成物は、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基を含む。他の実施形態では、投与される組成物は、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、アレコリン、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ベシル酸塩、炭酸水素塩、酒石酸水素塩、臭化物、臭化ブチル、カミシル酸塩、塩化物、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、フルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、ヒドロキシナブタン酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシル酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、タンニン酸塩、テオクル酸塩、トリエトヨージド、ウンデカン酸塩等からなる群から選択されるエンドキシフェン塩を含みうる。他の実施形態では、エンドキシフェンのカチオン塩は、ベンザチン塩、クレミゾール塩、クロロプロカイン塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩、メグルミン塩、ピペラジン塩、プロカイン塩、アルミニウム塩、バリウム塩、ビスマス塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、及び亜鉛塩からなる群から選択される。他の実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、エンドキシフェンHCl又はクエン酸エンドキシフェンである。他の実施形態では、そのような対象に投与される組成物は、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、D-グルコン酸(E)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(E)-エンドキシフェン、又はこれらの組合せからなる群から選択されるグルコン酸エンドキシフェンを含む。

30

40

【0223】

50

本開示は、本明細書に開示される組成物及び処置レジメンの有効性及び安全性が、処置中及び処置後に評価されうることを更に提示する。本開示はまた、対象の乳房状態が、本明細書に開示される局所用組成物を用いる予防的処置前に決定されうることも提示する。例えば、本開示は、乳房障害又はエストロゲン関連障害の前病歴及び/又は家族歴を有する女性が、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を発症するか又は再発するリスクを検査され、そのような障害の防止及び処置のために、本明細書に開示される局所用組成物を投与されることを提示する。したがって、一部の実施形態では、この方法は、対象の乳房状態(乳房障害及び/又はエストロゲン関連障害の発症、再発、及び予後に関するリスク等)を、本明細書に開示される組成物を用いる処置前、処置中、及び/又は処置後に評価する工程を含む。一部の実施形態では、この方法は、対象から生体試料を収集し、該生体試料を試験し、試験結果に基づいて、対象におけるホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を予測するか又は診断し、それを必要とする対象に本開示の局所用組成物を投与する工程を含む。

10

【0224】

一態様では、本開示はまた、対象の血漿エンドキシフェンレベルが、定期的に、又は疾患の発生若しくは進行(又はその欠如)を監視する必要がある場合に、追跡されるか又は監視されることを提示する。必要であれば、初回投薬量のタモキシフェンを投与された対象は、試験結果に基づいて継続的に、本明細書に開示されるエンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物を投与することにより、対象の血漿エンドキシフェンレベルを調節してよい。

20

【0225】

一部の実施形態では、対象のタモキシフェン不応性状態は、対象のタモキシフェン代謝物プロファイルを決し、それを対照又は正常な対象において見られる基準タモキシフェン代謝物プロファイルと比較することにより決定することができる。基準タモキシフェン代謝物プロファイルと比較して、対象のタモキシフェン代謝物プロファイルにおいて低血漿エンドキシフェンレベルを有する対象は、本明細書に開示されるエンドキシフェン又はその塩を含む局所用組成物を投与される。そのような組成物は、合成調製エンドキシフェン若しくは単離エンドキシフェン、又はその塩若しくは溶媒和物を含んでよい。

【0226】

血漿エンドキシフェンは、当技術分野で公知の任意の方法により測定されうる。試験試料中の血漿エンドキシフェンのレベルは、対象のCYP遺伝子、DNA、RNA、エンドキシフェンタンパク質、タモキシフェン代謝物プロファイル又はこれらの組合せに基づいて決定することができる。タモキシフェン代謝物プロファイルは、Quest Laboratories社により提供されるもの等の試験において、少なくともタモキシフェン、4-OHT、N-デスメチルタモキシフェン、及びエンドキシフェンを含有するパネルを含みうる。

30

【0227】

一部の実施形態では、試験試料中の血漿エンドキシフェンのレベル及び/又はタモキシフェン代謝物プロファイルは、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、ガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS)、液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)、免疫組織化学的検査(IHC)、ポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)、定量的PCR(qPCR)等により測定される。一部の実施形態では、タモキシフェン代謝物プロファイルは、対象の遺伝的組成に基づいて予測される。一部の実施形態では、対象のCYP遺伝子型には、限定されることなく、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9遺伝子が含まれ、分析される。一部の実施形態では、対象のエストロゲン受容体レベルが分析される。他の実施形態では、血漿エンドキシフェンの決定は、第三者研究所により行われうる。

40

【0228】

別の態様では、対象は、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を示しうるそのバイオマーカープロファイルのために、又は本明細書に開示されるホルモン依存性障害の進行(又はその欠如若しくは寛解)の監視のために、その試験試料を試験しうる。そのようなバイオマーカーは、当技術分野で公知であり、非限定的な

50

例として、CYP2D6、BRCA-1、BRCA-2、ER、PR、Her2、uPA、PAI、Tf、p53、Ki67、サイトケラチン、がん腫瘍抗原等のバイオマーカー、及びMammaprint、Oncotype Dx、PAM50、EndoxPredict、MammoStrat、並びに他の診断的及び予測的な試験により測定される他のバイオマーカーが含まれる。少なくとも1つの実施形態では、対象のバイオマーカーはKi67である。対象がホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがあることを示しているバイオマーカープロファイルを有する対象は、本明細書に開示される局所用組成物を投与されうる。

【0229】

別の態様では、対象のバイオマーカープロファイルは、処置期間の前、処置中及び後に監視され、患者の疾患負担及び疾患の再発生のリスクに対する、組成物の有効性及び予防的効果を決定することができる。

【0230】

一部の態様では、タモキシフェン不応性又はタモキシフェン抵抗性対象を処置する方法を本明細書に提供し、該方法は、本明細書に開示される局所用組成物(エンドキシフェン遊離塩基、又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物等)を対象に投与する工程を含む。一部の実施形態では、ホルモン感受性乳房障害若しくはホルモン感受性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがあるタモキシフェン不応性対象を処置する方法を本明細書に開示し、該方法は、本明細書に開示される局所用組成物(エンドキシフェン遊離塩基、又はその塩若しくは溶媒和物を含む局所用組成物等)を対象に投与する工程を含み、該対象は、 $\leq 30\text{ nM}$ 、 $< 25\text{ nM}$ 、 $< 20\text{ nM}$ 、 $< 15\text{ nM}$ 、 $< 10\text{ nM}$ 、 $< 5\text{ nM}$ 又は $< 1\text{ nM}$ の血漿エンドキシフェンレベルを有する。特定の実施形態では、エンドキシフェンを含む局所用組成物は、グルコン酸エンドキシフェン、エンドキシフェンHCl、又はクエン酸エンドキシフェンである。一部の実施形態では、最終組成物中のエンドキシフェンにおいて少なくとも40%の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基w/wを含む局所用組成物が対象に投与される。他の実施形態では、最終組成物中に0.01%~10%の(Z)エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物w/wを含む局所用組成物が対象に投与される。エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物のそのような投与により、対象における血漿エンドキシフェンが 30 nM 以下の定常状態レベルに維持される。また他の実施形態では、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、ナホキシジン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択される活性剤を含む局所用組成物が、対象に投与される。

【0231】

タモキシフェン不応性対象を処置する方法もまた本明細書に開示され、該方法は、(a)対象から得られた試験試料中の血漿エンドキシフェンレベルを決定するか又は決定してある工程と;(b)試験試料中の血漿エンドキシフェンのレベルを、基準血漿エンドキシフェンレベルと比較するか又は比較してあるか若しくは決定してある工程と;(c)基準血漿エンドキシフェンレベルと比較した、試験試料中の血漿エンドキシフェンのレベルの低減を決定するか又は決定してある工程と;及び(d)エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物を対象に投与し、該組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に又は乳管内に投与される工程とを含む。エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物のそのような投与により、対象における血漿エンドキシフェンが 30 nM 以下の定常状態レベルに維持される。また他の実施形態では、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、ナホキシジン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択される活性剤を含む局所用組成物が対象に投与される。

【0232】

ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有するか又は有するリスク

10

20

30

40

50

がある対象を処置する方法を本明細書に提供し、該方法は、(a)対象にタモキシフェンを含む第1の組成物を投与する工程と;(b)対象から得られた試験試料中の血漿エンドキシフェンのレベルを決定するか又は決定してある工程と;(c)試験試料中の血漿エンドキシフェンが、血漿エンドキシフェンの基準レベルと比較して低減しているかどうかを、決定するか又は決定してある工程と;及び(d)本明細書に開示される組成物を対象に投与し、該組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に又は乳管内に投与される工程とを含む。対象は、タモキシフェンを含む第1の組成物を毎日、少なくとも1日、2日、3日、15日、1週間、2週間、4週間、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、1年、2年、3年、4年、5年又は10年間、投与されてよい。一部の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む組成物の投与により、対象の血漿エンドキシフェンは、 $\leq 30\text{nM}$ 、 $\leq 15\text{nM}$ 、 $\leq 10\text{nM}$ 、 $\leq 5\text{nM}$ 及び $\leq 1\text{nM}$ の定常状態レベルに維持される。一部の実施形態では、対象は、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン、D-グルコン酸(E)-エンドキシフェン、L-グルコン酸(E)-エンドキシフェン、又はこれらの組合せを含む組成物を投与され、該組成物は、経皮的、経乳頭的又は乳管内を含み、局所的に投与される。他の実施形態では、エンドキシフェン塩を含む組成物は、エンドキシフェンHCl又はクエン酸エンドキシフェンであり、該組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に又は乳管内に投与される。

【0233】

ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有する対象を処置する方法を本明細書に提供し、該方法は、(a)対象にタモキシフェンを含む第1の組成物を投与する工程と;(b)対象から得られた試験試料中の、対象のタモキシフェン代謝物プロファイルを決

定するか又は決定してある工程と;(c)基準タモキシフェン代謝物プロファイルにおける基準血漿エンドキシフェンのレベルと比較して、対象のタモキシフェン代謝物プロファイルに基づいて、対象の血漿エンドキシフェンが低減しているかどうかを決定する工程と;及び(d)本明細書に開示される局所用組成物(エンドキシフェン遊離塩基又はその塩を含む局所用組成物等)を対象に投与し、該組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に及び/又は乳管内に投与される工程とを含む。一部の実施形態では、対象は、本明細書に開示される最終組成物に関して、0.01%~10%の(Z)-エンドキシフェンw/wを含む局所用組成物を投与される。特定の実施形態では、エンドキシフェンを含む組成物は、グルコン酸エンドキシフェン、エンドキシフェンHCl、又はクエン酸エンドキシフェンであり、該組成物は、経皮的、経乳頭的又は乳管内を含み、局所的に投与される。他の実施形態では、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、ナホキシジン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択される活性剤を含む局所用組成物が対象に投与される。

【0234】

一態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法を企図し、該方法は、対象の乳房組織の切除又は対象に放射線療法を施す工程と、本明細書に開示されるエンドキシフェン又はその塩を含む局所用組成物を投与する工程とを含み、該組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に及び/又は乳管内に投与される。別の態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害若しくはホルモン依存性生殖器系障害又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法を包含し、該方法は、対象の乳房組織の切除又は対象に放射線療法を施す前に、本明細書に開示される局所用組成物を投与する工程を含み、該組成物は、局所的に、経皮的に、経乳頭的に又は乳管内に投与される。

【0235】

本開示の一態様では、対象は、局所的及び乳管内に、局所的及び経乳頭的に、経乳頭的及び経皮的に等の2つ以上の経路又は送達様式を介して、処置中に、本明細書に開示される局所用組成物を投与されてよい。

10

20

30

40

50

【0236】

対象に投与される投薬は、通例、単位剤形における。例えばエンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物等の本明細書に開示される少なくとも1つの活性剤に関する範囲の例は、各単位剤形において、単位用量当たり0.01mg～200mgの範囲である。

【0237】

一部の実施形態では、タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、ナホキシジン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せからなる群から選択される少なくとも1つの活性剤を含む組成物は、0.01mg～200.0mgの用量で対象に投与される。

10

【0238】

一部の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物を含む組成物は、0.01mg～200.0mgの用量で対象に投与される。他の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基及びエンドキシフェン塩を含む局所用、経皮、経乳頭及び乳管内用の組成物は、1mg～200mgの用量で対象に投与される。一部の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物を含む組成物は、1つの乳房当たり、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、3mg、4.0mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、40mg、50、及び100、及び200mgの用量で対象に投与される。

20

【0239】

一部の実施形態では、エンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物を含む組成物は、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、40mg、50mg、75mg、100mg、及び200mgの単位用量で対象に投与される。

【0240】

一部の実施形態では、(Z)-エンドキシフェン遊離塩基並びにその塩及び溶媒和物を含む組成物は、0.01mg、0.05mg、0.1mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、3mg、4.0mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、40mg、50mg、75mg、及び100mgの単位用量で対象に投与される。

30

【0241】

特定の実施形態では、エンドキシフェンの少なくとも40%の(Z)-エンドキシフェン(w/w)を含む組成物は、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、40mg、50mg、75mg、及び100mgの単位用量で投与される。

【0242】

一部の実施形態では、グルコン酸エンドキシフェン等のエンドキシフェン塩又はそれらの溶媒和物を含む組成物は、0.01～200mgの範囲の用量で投与される。一部の実施形態では、D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン又はL-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを含む組成物は、単位用量当たり0.5mg、1mg、2mg、3mg、4.0mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mg、15mg、20mg、25mg、40mg、50、及び100mg投与される。他の実施形態では、0.5mg～100mgのD-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを含む組成物が投与される。更に他の実施形態では、0.5mg～100mgのL-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを含む組成物が投与される。また他の実施形態では、0.5mg～200mgのD-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン及びD-グルコン酸(E)-エンドキシフェンを含む組成物が投与される。更なる実施形態では、0.5mg～100mgのD-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン及びL-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを含む組成物が投与される。

40

【0243】

乳房障害又はエストロゲン関連障害を、本明細書に開示される局所用組成物を用いて処置するための処置レジメンが、対象の体型、年齢、体重、性別、食餌、及び病状、並びに

50

利用される特定の活性剤の活性、有効性、薬物動態的及び毒物学的なプロファイル等の薬理学的考慮を含む、種々の要因に依存しうることが当業者には理解されよう。したがって、実際に利用される処置レジメンは、対象ごとに大きく異なりうる。本開示はまた、本明細書に記載される用量又は処置及び送達の方法に限定されない。当業者は、本開示により包含される投薬レジメンが、1日1回、1日2回、1日3回、週1回、2週に1回、月2回、月1回、2か月に1回、年4回、6か月に1回、及び年1回で、又は医師若しくは医療専門家が好適と考えうる任意のレジメンで、対象に投薬することを含むことを理解するであろう。用量は、単回用量又は分割用量で投与されうる。

【0244】

本開示の一態様は、本開示の組成物が、単独で、又は一次療法、ネオアジュバント療法、若しくはアジュバント療法の一部として1つ又は複数の治療剤と組み合わせて使用されうることである。組成物の組合せは、治療剤の有効性を改善するように作用しえて、したがって、標準的がん治療法を改善するために使用することができる。例えば、対象が前立腺がんを有し、前立腺がんの処置のためにビカルタミド又はエンザルタミドの治療中である場合、該対象は、治療の結果として、女性化乳房を発症する可能性がある。本明細書に開示される組成物を、女性化乳房を防止及び/又は処置するために、前立腺がんを有する対象に投与することができる。

【0245】

別の例として、ER+/Her2+陽性乳がんを有する対象は、トラスツズマブ又は抗新生物薬等の他の抗悪性腫瘍薬、免疫療法を用いる併用療法を受け、本明細書に開示される組成物を、ER+/Her2+陽性乳がんを有するそのような対象を処置するために使用することができる。

【0246】

したがって、一部の実施形態では、組成物は、ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docefrez、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ベグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU、Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標)等)を更に含む。

【0247】

別の態様では、本明細書に開示される組成物は、対象においてエンドキシフェンの生物学的利用能を増加させる治療剤を含みうる。P-糖タンパク質(P-gp、ABCB1)は、脳、肝臓、及び小腸に発現する高度に効率的な薬物排出ポンプであるが、またがん細胞にも発現し、それは薬物動態に影響を及ぼし、多くの抗がん薬に対する治療抵抗性を与える。したがって、一部の実施形態では、組成物は、乳がん抵抗性タンパク質(BCRPタンパク質)及びP-gpの阻害剤等のATP-結合カセット(ABCファミリー)輸送体の阻害剤を更に含む。BCRPタンパク質及びP-Gpのいくつかの阻害剤は、当技術分野で公知である。例えば、BCRPタンパク質の阻害剤には、シクロスポリン、オメプラゾール、パントプラゾール、サキナビル、及びタクロリムスが含まれる。

【0248】

P-gp阻害剤の非限定的な例には、ベラパミル、シクロスポリンA、レセルピン、キニジン、ヨヒンビン、タモキシフェン及びトレミフェン等の第一世代阻害剤、デクスベラパミル、デクスニグルジピン、バルスポダール(PSC 833)、及びフマル酸ドフェキダール(MS-209)等の第二世代阻害剤、シクロプロピルジベンゾスベランゾスキダール(LY335979)、ラニキダール(R101933)、ミトタン(NSC-38721)、ビリコダール(VX-710)、エラクリ

10

20

30

40

50

ダール(GF120918/GG918)、ONT-093、タリキダール(XR9576)、及びHM30181等の第三世代P-gp阻害剤、並びにMRK-16等の抗P-gpモノクローナル抗体が含まれる。

【0249】

本開示は、ホルモン依存性乳房障害又はホルモン依存性生殖器系障害を有するか又は有するリスクがある対象の処置における使用のための、1つ又は複数の組成物を含有する治療用キットを付加的に提供する。本開示のキットは、本明細書に開示される組成物、組成物を収容するための密封容器、及び組成物の使用説明書を含む。特定の実施形態では、キットの内容物は凍結乾燥することができ、該キットは、凍結乾燥された成分を元に戻すのに好適な溶媒を付加的に含有しうる。キットの個々の成分は別々の容器に包装され、そのような容器に随伴して、医薬製品の製造、使用、又は販売を規制する政府機関により規定された形式の通知書があり、この通知書は、対象の投与のための使用又は販売のための製造の該機関による承認を反映している。

【0250】

一部の実施形態では、本開示は、1用量、単位用量、又は複数回用量の医薬用量パッケージを提供する。一部の実施形態では、包装は、1日2回、1日1回、週1回、週2回、2週に1回、月1回、年4回、6か月に1回、又は年1回の適用等の投薬レジメン又は適用のスケジュールを反映している。有利には、医薬組成物のそのような包装により、治療有効量等の組成物の量の正確な適用が促進され、単回用量のアプリケーション若しくは器具、又は計量用量のアプリケーション若しくは器具を備える。

【0251】

キットの成分が、1つ又は複数の液体溶液又はゲルで提供される場合、該液体溶液は、本明細書に開示される局所用組成物、例えば、少なくとも1つの活性剤(エンドキシフェン遊離塩基又はタモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、ナホキシジン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せ等)、第1の化合物及び第2の化合物を含む無菌溶液でありうる。乳管内投与用に、組成物は、薬学的に許容されるシリンジ注入可能な組成物に製剤化されてよい。容器媒体は、それ自体で、乳管内投与に好適なシリンジ、カテーテル、マイクロカテーテル、プローブでありうる。容器はまた、ピペット、スポイト、アプリケーション、変形チューブ、バイアル、ビン、計量ポンプ又はディスペンサー、小容器、ブリストア包装、アンプル、パウチ、成形同時充填チューブ、円筒形容器、広口ビン、計量投薬用のポンプを備えるガラス又はプラスチックのビン、押出しチューブ、エアロゾルスプレー又はそのような装置であってもよく、それらから製剤が対象の患部に適用されうる。容器は、単回の単位用量又は複数回の単位用量に好適な任意のサイズであってよい。例えば、成形同時充填単位用量は、0.5～20mlの範囲のサイズであってよい。容器は、単回使用容器、又は計量用量をもたらすポンプを備えるビン等の複数回使用容器であってよい。本開示のキットは、器具(組成物を乳房の皮膚の表面に適用するためのアプリケーション又は組成物の乳管内投与のためのシリンジ若しくはカテーテル等)、又は組成物を投与するための経皮薬物送達システム(パッチ、テープ、包帯等)、及び器具又は経皮薬物送達システムの使用のための説明書を備えうる。

【0252】

併用療法のために本明細書に開示される、1つ又は複数の治療剤、例えば、ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アビラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docefrez、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU、Atracil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ピノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブ

10

20

30

40

50

ロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))等)、並びにB CRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーター阻害剤と組み合わせた、本明細書に開示される1つ又は複数の組成物を含む医薬キット又はパックもまた、本開示により企図される。当技術分野で公知の他の治療剤もまた、そのようなキット及びパックに含まれてよい。

【0253】

様々な態様では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)少なくとも1つの活性剤;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択される。

【0254】

様々な実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)少なくとも1つの活性剤;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択され;

第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:9~9:1の範囲であり;

第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:4~4:1の範囲であり;

第1の化合物の第2の化合物に対する比は、1:2~1:2の範囲であり;

第1の化合物の第2の化合物に対する比は、約1:1であり;

第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、組成物の約95%まで、約90%まで、約85%まで、約80%まで、約75%まで、約70%まで、約65%まで、約60%まで、約55%まで、約50%まで、約45%まで、約40%まで、約35%まで、約30%まで、約25%まで、約20%まで、約15%まで、約10%まで、又は約5%w/wまでであり;

第1の化合物及び第2の化合物の合計濃度は、局所用組成物の10%~90%w/wの範囲であり;

少なくとも1つの活性剤は、タモキシフェン、ラロキシフェン、エンドキシフェン、トレミフェン、ヨードキシフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、ナホキシジン、オスペミフェン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物からなる群から選択され;

少なくとも1つの活性剤は、グルコン酸エンドキシフェン、エンドキシフェンHCl及びクエン酸エンドキシフェン、又はそれらの溶媒和物であり;

エンドキシフェンは、組成物中のエンドキシフェンに関して、少なくとも40%(Z)-エンドキシフェン遊離塩基(w/w)を含むか;又は

エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、99:1~1:99、90:10~10:90、85:15~15:85、80:20~20:80、75:25~25:75、70:30~30:70、65:35~35:65、60:40~40:60、55:45~45:55及び約50:50の範囲のZ:E比を有するか;又は

局所用組成物は、0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;

増粘剤、浸透増強剤、皮膚軟化薬、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌薬、制御放出剤、スキン

ケア活性物質、又はこれらの組合せ;

第2の治療剤を含み;

第2の治療剤は、ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アピラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docebrex、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Erlence)、フルオロウラシル(5-FU、Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))等)並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーターの阻害剤からなる群から選択され;

局所用組成物は1%未満の含水量を有するか、若しくは該組成物は50未満の比誘電率を有するか、又はその両方であり;

局所用組成物中の(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、室温で少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも15か月、及び少なくとも18か月間安定であり;

局所用組成物は、室温で少なくとも18か月間安定である。

【0255】

特定の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)タモキシフェン、ラロキシフェン、トレミフェン、N-デスメチル-タモキシフェン、ヨードキシフェン、ドロロキシフェン、クロメフィン、オルメロキシフェン、ラソフォキシフェン、オスペミフェン、ナホキシジン、フルベストラント、レトロゾール、アナストロゾール、及びエキセメスタン、並びにその塩及び溶媒和物、又はこれらの組合せ;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択される。

【0256】

一部の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジブロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択される。

【0257】

他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエ

チル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、*t*-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択される。

【0258】

更に他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第2の化合物は、DMSO、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、*t*-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択される浸透増強剤を含む。

10

【0259】

更に他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、(a)0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;(b)DMSOを含む第1の化合物;及び(c)第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第2の化合物は、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、*t*-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択される浸透増強剤を含む。

20

【0260】

更に他の実施形態では、本開示は、ホルモン依存性乳房障害、ホルモン依存性生殖器系障害、又はその両方を有するか又は有するリスクがある対象を処置する方法に関し、該方法は、

30

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びにイソプロパノール;及びミネラルオイルを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びにイソプロパノール;及びカプリル酸/カプリン酸グリセリドを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;ジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びにイソプロパノール;ミネラルオイル及びカプリル酸/カプリン酸グリセリドを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン遊離塩基又はその塩若しくは溶媒和物;15%~45%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに5%~30%(w/w)のイソプロパノール;25%~45%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物;

40

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~65%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに10%~30%(w/w)のセバシン酸ジエチル;5%~20%(w/w)のジプロピレングリコール;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;及び100%(w/w)までのPEG300等のポリエチレングリコールを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~55%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに5%~20%(w/w)のイソプロパノール;20%~40%(w/w)のカプリン酸トリグリセリド;及び100%(w/w)までのダイズ油を含む

50

第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~65%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに10%~30%(w/w)のセバシン酸ジエチル;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;及び100%(w/w)までのPEG300等のポリエチレングリコールを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;25%~65%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに5%~15%(w/w)のジブロピレングリコール;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;0.01%~10%の、ポリエチレングリコールドデシルエーテル(Brij L4)、ポリソルベート20(Tween 20)、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、ポリソルベート85等のポリソルベート等の界面活性剤;及び100%(w/w)までのPEG300等のポリブロピレングリコールを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;15%~45%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに15%~45%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテル;5%~15%(w/w)のジブロピレングリコール;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;15%~40%(w/w)のセバシン酸ジエチル;並びに100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;15%~25%(w/w)のセバシン酸ジエチルを含む第1の化合物;並びに10%~30%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテル;5%~20%(w/w)のアジピン酸ジイソプロピル;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までカプリル酸/カプリン酸トリグリセリドを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%~30%(w/w)のDMSOを含む第1の化合物;並びに20%~60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのダイズ油を含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%~40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに20%~60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%~40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;20%~60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;0.01%~20%(w/w)のセチルアルコール;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%~40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに20%~60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;0.01%~20%(w/w)のセチルアルコール;0.01%~20%(w/w)のステアリン酸;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物;

0.01%~10%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩;10%~40%(w/w)のジエチレングリコールモノエチルエーテルを含む第1の化合物;並びに20%~60%(w/w)のカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド;1%~20%(w/w)のセバシン酸ジメチル;5%~20%(w/w)のイソプロパノール;及び100%(w/w)までのミネラルオイルを含む第2の化合物;

増粘剤、浸透増強剤、皮膚軟化薬、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌薬、制御放出剤、スキンケア活性物質、又はこれらの組合せ;

第2の治療剤

を含む局所用組成物を投与する工程を含み;

第2の治療剤は、ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アビラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docefrez、Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Erlence)、フルオロウラシル(5-FU、Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)

10

20

30

40

50

、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))等)並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーターの阻害剤からなる群から選択され;

局所用組成物は1%未満の含水量を有するか、若しくは該組成物は50未満の比誘電率を有するか、又はその両方であり;

(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物は、室温で少なくとも3か月、少なくとも6か月、少なくとも9か月、少なくとも12か月、少なくとも15か月、及び少なくとも18か月間安定であり;

局所用組成物は、室温で少なくとも18か月間安定であり;

0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物;第1の化合物;及び第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸から選択され;組成物は、増粘剤、皮膚軟化薬、界面活性剤、抗酸化剤、抗菌薬、制御放出剤、スキンケア活性物質、又はこれらの組合せを更に含み;

0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物;第1の化合物;及び第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択され;組成物は、第2の治療剤を更に含み;

0.01%~20%(w/w)のエンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物;第1の化合物;及び第2の化合物を含む局所用組成物を投与する工程を含み;第1の化合物及び第2の化合物は異なり、それぞれは、DMSO、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ジプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、イソプロパノール、t-ブタノール、ポリエチレングリコールドデシルエーテル、セチルアルコール、ミネラルオイル、カプリル酸トリグリセリド、カプリン酸トリグリセリド、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、及びステアリン酸からなる群から選択され;組成物は、ビカルタミド、エンザルタミド、酢酸アビラテロン、抗新生物薬等の抗悪性腫瘍薬、例えば、カペシタビン(Xeloda)、カルボプラチン(Paraplatin)、シスプラチン(Platinol)、シクロホスファミド(Neosar)、ドセタキセル(Docefrez, Taxotere)、ドキソルビシン(Adriamycin)、ペグ化リポソームドキソルビシン(Doxil)、エピルビシン(Ellence)、フルオロウラシル(5-FU, Adrucil)、ゲムシタビン(Gemzar)、メトトレキサート(複数の商標名)、パクリタキセル(Taxol)、タンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、ビノレルビン(Navelbine)、エリブリン(Halaven)、イクサベピロン(Ixempra)、酢酸ゴセレリン、トラスツズマブ、アド-トラスツズマブ、ベバシズマブ、エベロリムス、チェックポイント阻害剤(ペンブロリズマブ(Keytruda(商標))、ニボルマブ(Opdivo(商標))、アテゾリズマブ(Tecentriq(商標))、デュルバルマブ(Imfinzi(商標))、及びアベルマブ(Bavencio(商標))等)、並びにBCRP阻害剤及びP-gp阻害剤等のABC-結合カセットレポーターの阻害剤からなる群から選択される第2の治療剤を更に含む。

【0261】

本開示の実施形態は、以下の実施例に関連して記載され、これらは単に例示目的で提供

され、本開示の範囲又は解釈を限定するために使用されるべきではない。

【実施例】

【0262】

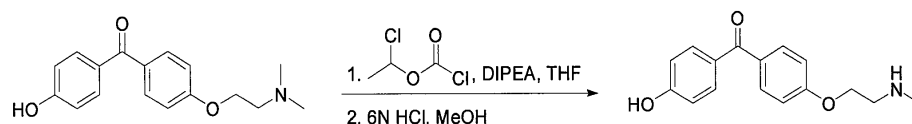
(実施例1)

(Z)-エンドキシフェン及び(E)/(Z)-エンドキシフェン混合物の合成

工程1. [4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノンの脱メチル化

【0263】

【化2】



10

【0264】

好適な10L反応器に、N₂雰囲気下で、出発物質[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル](4-ヒドロキシフェニル)メタノンである式(I)の化合物(0.5Kg、1.0当量)、DIPEA(1.5Kg、6.65当量、3.0wt./wt.)及びテトラヒドロフラン(5L、10vol./wt.、8.9wt./wt.)を入れた。クロロギ酸1-クロロエチル(1.7Kg、6.65当量、3.3wt./wt.)を、内部温度を20℃以下に維持しながら、ゆっくりと添加した。この混合物を加熱還流し、還流状態で12時間以上撹拌した。この混合物を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、減圧下、75℃以下で蒸発させた。メタノール(2.5L、5vol./wt.、4.0wt./wt.)をゆっくりと添加し、この混合物を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、減圧下、75℃以下で蒸留した。メタノール(2.5L、5vol./wt.、4.0wt./wt.)を添加し、この混合物を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、減圧下、75℃以下で蒸留した。メタノール(2.5L、5vol./wt.、4.0wt./wt.)を更に1回添加し、この混合物を、体積が再度、撹拌可能な最低体積に到達するまで、減圧下、75℃以下で更に蒸留した。メタノール(2L、4vol./wt.、3.2wt./wt.)及び6NのHCl(2L、4vol./wt.、4.0wt./wt.)を混合物に添加し、この混合物を加熱還流した。該混合物を、還流状態で12時間以上撹拌した。反応完了後、該混合物を、大部分のMeOHが除去されるまで、減圧下、75℃以下で蒸発させた。この混合物を、25±5℃まで冷却し、混合物のpHが11~12となるまで、8NのNaOH(2.5L、5vol./wt.、5.0wt./wt.)をゆっくりと添加した。この混合物を、0~5℃で2時間以上撹拌した。該混合物を濾過し、H₂O(1L、2vol./wt.)及び酢酸エチル(1L、2vol./wt.、1.8wt./wt.)で洗浄した。湿潤ケーキを、50℃以下、減圧下で乾燥させて、(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノンである式(II)の化合物を得た。収率:297mg、63%;純度:100%(予測収率60~90%)

20

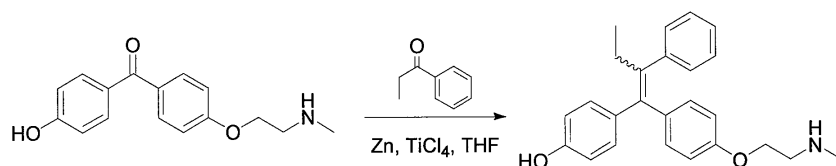
30

【0265】

工程2. マクマリー反応

【0266】

【化3】



40

【0267】

好適な10L反応器に、N₂雰囲気下で、Zn粉末(0.27Kg、4.0当量、0.9wt./wt.)及びテ

50

トラヒドロフラン(1.5L、5vol./wt.、4.4wt./wt.)を入れた。TiCl₄(0.42Kg、2.0当量、1.4wt./wt.)を、内部温度を15℃以下に維持しながら、ゆっくりと添加した。反応物を加熱還流し、還流状態で2時間以上撹拌した。テトラヒドロフラン(3.0L、10vol./wt.、8.9wt./wt.)中の、工程1から得られた(4-ヒドロキシフェニル)(4-(2-(メチルアミノ)エトキシ)フェニル)メタノンである式(II)の化合物(0.297Kg、1.0当量)及びプロピオフェノン(0.21Kg、1.5当量、0.7wt./wt.)の懸濁液を添加し、還流を8時間以上継続した。この混合物を20～30℃まで冷却し、25%の塩化アンモニウム(5.9L、20vol./wt.、20wt./wt.)/Sigma Aldrich社から入手可能なシリカ(珪藻土/二酸化ケイ素;商標名Celite(登録商標)S)(0.3Kg、1.0wt./wt.)の混合物に添加した。この混合物を濾過し、テトラヒドロフラン(0.9L、3vol./wt.、2.7wt./wt.)で洗浄した。

10

【0268】

該混合物を静置して相分離させた。有機層を収集し、水性層をテトラヒドロフラン(0.9L、3vol./wt.、2.7wt./wt.)で洗浄した。有機層を再び収集し、最初の有機層と合わせた。合わせた有機層を、40%のK₂CO₃(1.2L、4vol./wt.、5.6wt./wt.)で洗浄した。該有機層を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、減圧下、75℃以下で濃縮した。酢酸エチル(1.5L、5vol./wt.、4.5wt./wt.)を添加し、この混合物を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、減圧下、75℃以下で蒸留した。酢酸エチル(1.5L、5vol./wt.、4.5wt./wt.)を添加し、この混合物を、体積が5vol.(1.5L)に到達するまで、減圧下、75℃以下で蒸留した。この混合物を加熱して溶解させ、n-ヘプタン(3.0L、10vol./wt.、6.8wt./wt.)を添加した。この混合物を0±5℃まで冷却し、0±5℃で2時間以上撹拌した。該混合物を濾過し、残留物を酢酸エチル/n-ヘプタン=1/2(v/v、1.5L、5vol./wt.、3.7wt./wt.)で洗浄した。残留した湿潤ケーキを減圧下、60℃以下で乾燥させ、(E/Z)-4-[1-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニル-1-ブテン-1-イル]-フェノール、(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの混合物である式(III)の化合物を得た。収率:176g、42%;純度:81.96%。E/Z比:3.1:1(予測収率 - 40～60%)。

20

【0269】

好適な10L反応器に、上記の(E/Z)-エンドキシフェン(0.250Kg、1.0wt.)、イソプロパノール(1.25L、5vol./wt.、3.9wt./wt.)及び精製水(1.25L、5vol./wt.、5.0wt./wt.)を入れた。この混合物を70±5℃まで加熱し、70±5℃で2時間以上撹拌した。この混合物を0±5℃まで冷却し、0～5℃で2時間以上撹拌した。この混合物を濾過し、予冷却したイソプロパノール/精製水=1/1(0.5L、2vol./wt.、3.6wt./wt.)で洗浄した。残留した湿潤ケーキを60℃以下で乾燥し、(E/Z)-4-[1-[4-[2-(メチルアミノ)エトキシ]フェニル]-2-フェニル-1-ブテン-1-イル]-フェノール、(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの混合物である式(III)の化合物を得た。収率:105g、41%;純度:96.79%。E/Z比:48.6:1(予測収率 - 40～60%)。

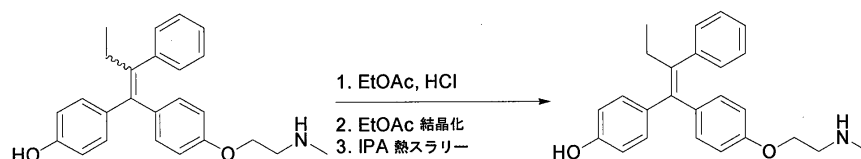
30

【0270】

工程3. (Z)-エンドキシフェンの富化及び精製

【0271】

【化4】



式(III)の化合物

式(IV)の化合物

40

【0272】

好適な反応器に、(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの混合物である式III

50

の化合物(0.105Kg、1.0wt.)、及び酢酸エチル(1.1L、10vol./wt.、9.0wt./wt.)を入れた。この混合物を0~5℃まで冷却し、6NのHCl(0.3L、3vol./wt.、3.0wt./wt.)をこの混合物にゆっくりと添加した。この混合物を60±5℃まで加熱し、60±5℃で6時間以上撹拌した。この混合物を、0±5℃まで冷却し、混合物のpHが12以上となるまで、8NのNaOH(0.3L、3.0vol./wt.、3.0wt./wt.)をゆっくりと添加した。

【0273】

この混合物を静置して相分離させ、有機層を収集し、水性層を酢酸エチル(0.5L、5vol./wt.、4.5wt./wt.)で洗浄した。有機層を収集した。合わせた有機層を、20%のNaCl(0.3L、3vol./wt.、3.0wt./wt.)で洗浄した。有機層を活性炭(木炭)(0.005Kg、0.05wt.)で処理し、50±5℃で1時間以上撹拌した。この混合物を、珪藻土/シリカ(Celite(登録商標)S)床を通して濾過し、酢酸エチル(0.5L、5vol./wt.、4.5wt./wt.)で洗浄した。濾液を、体積が10vol.(1.1L)に到達するまで、75℃以下で濃縮した。この混合物を0~5℃まで冷却し、0~5℃で2時間以上撹拌した。この混合物を濾過し、濾液を収集した。濾液を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、75℃以下で濃縮した。

【0274】

イソプロパノール(1.1L、10vol./wt.、7.9wt./wt.)を添加し、この混合物を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、75℃以下で濃縮した。イソプロパノール(1.1L、10vol./wt.、7.9wt./wt.)を再び添加し、この混合物を、体積が撹拌可能な最低体積に到達するまで、75℃以下で濃縮した。イソプロパノール(1.1L、10vol./wt.、7.9wt./wt.)を添加し、この混合物を、体積が5vol.(0.5L)に到達するまで、75℃以下で濃縮した。この懸濁液を、50±5℃で6時間以上撹拌した。この混合物を20±5℃まで冷却し、20±5℃で4時間以上撹拌した。この混合物を濾過し、イソプロパノール(0.2L、2vol./wt.、1.6wt./wt.)で洗浄した。湿潤ケーキを60℃以下で乾燥して、精製(Z-エンドキシフェン)固体である式(IV)の化合物を、灰色がかった白色の固体として得た。収率:39.5g、36%、(E)/(Z)比:1/12.2;純度(Z):HPLCにより89.59%。(予測収率 - 20~40%)

【0275】

次に、好適な1L反応器に、上記のZ-エンドキシフェン(39g)固体である式(IV)の化合物及びイソプロパノール(390mL、10vol./wt.)を入れた。この懸濁液を、50±5℃で6時間以上撹拌した。この混合物を20±5℃まで冷却し、20±5℃で4時間以上撹拌した。この混合物を濾過し、イソプロパノール(78mL、2vol./wt.)で洗浄した。湿潤ケーキを60℃以下で乾燥して、精製(Z-エンドキシフェン)固体である式(IV)の化合物を、灰色がかった白色の固体として得た。収率:25g、61%、(E)/(Z)比:1/55.1;純度(Z):95.81%;(予測収率 - 50~70%)。

上記の手順により調製されたエンドキシフェン遊離塩基は、エンドキシフェン塩を本質的に含まない。不純物は、1%未満であった。

【0276】

(実施例2)

エンドキシフェン遊離塩基の相対的溶解度

(Z)-エンドキシフェン遊離塩基を、上述の実施例1のように合成した。(Z)-エンドキシフェンを、Table 1(表1)に提供する様々な溶媒に可溶化させ、溶液中での物理的及び化学的な安定性に関して試験した。典型的には、溶解度及び安定性の試験のために、溶液を約1mlのバッチで調製した。過剰量のエンドキシフェンを、Table 1(表1)に記載される溶媒に添加した。この混合物を、ロティセリー上で、室温で終夜撹拌した。翌日、シリンジフィルター(0.2um孔径 GHP膜)を使用して、懸濁液を濾過した。濾過した溶液を、次に、以下に記載の認定済みHPLC-UV法を使用して、(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの濃度に関して分析した。

【0277】

10

20

30

40

50

【表 1】

Table 1. 極性有機溶媒中での(Z)及び(E)-エンドキシフェンの溶解度

溶媒 番号	溶媒/担体	Z/E 比	Z:E (wt%/wt%)	溶解限度		
				(E)-エン ドキシフ エン遊離 塩基	(Z)-エン ドキシフ エン遊離 塩基	合計エン ドキシフ エン遊離 塩基
1	ジメチルスルホキシド	1.87	65:35	++	++++	+++++
2	セバシン酸ジエチル	1.7	63:37	+	+	++
3	アジピン酸ジイソプロピル	1.87	65:35	+	+	+
4	ジメチルイソソルビド	1.82	65:35	+	++	+++
5	ジプロピレングリコール	1.82	65:35	+	+	++
6	エタノール	1.72	63:37	++	++++	+++++
7	イソプロパノール	1.88	65:35	+	+	+
8	PEG300	1.77	64:36	+	+	++
9	プロピレングリコール	1.60	62:38	+	+	+
10	ジエチレングリコールモノエチルエーテル	1.89	65:35	++	+++	++++
11	PEG 400	1.78	64:36	+	+	+
12	ミリスチン酸イソプロピル	1.09	52:48	+	+	+
13	ダイズ油	0.76	43:57	+	+	+
14	オレイン酸	1.02	50:50	+	+	++
15	カプリン酸トリグリセリド	0.63	38:62	+	+	+

【0278】

HPLC-UV。簡潔に言えば、(E)-及び(Z)-エンドキシフェンを、UV検出器(Agilent社)を使用して、高速液体クロマトグラフィー、HPLC(機器:Agilent 1100)により分析した。Luna Phenyl Hexyl Column(3.0um×4.6um×150mm)を40℃のカラム温度で使用して、クロマトグラフ分離を得た。試料を10ulの注入体積で注入し、1.0ml/分の流量で実行した。使用した移動相は、A)水と共に10mMのギ酸アンモニウム(HCOONH₄)と共に0.03%のギ酸、及びB)メタノールと共に10mMのギ酸アンモニウム(HCOONH₄)から構成された。移動相を、ZapCap CR 0.2 μmの膜フィルターを通して濾過し、Table 2(表2)に示す勾配で実行した。

【0279】

【表2】

Table 2. 勾配

時間(分)	%B
0	50
15	70
19	85

10

【0280】

(E)-エンドキシフェン及び(Z)-エンドキシフェンの異性体のUV検出を、243nmにおいて、30分間の実行時間で実施した。(E)-エンドキシフェン及び(Z)-エンドキシフェンの保持時間は、それぞれ、15.14m及び16.25mであった。結果から、(Z)-エンドキシフェンが、上記で研究した溶媒に可溶性であることが示される。合計エンドキシフェンの溶解度は、約2mg/溶液のgから、50mg/溶液のgを超える範囲であった。(Z)-エンドキシフェンの溶解度は、約1mg/溶液のgから、30mg/溶液のgを超える範囲であった。

20

【0281】

エンドキシフェンは、DMSO、エタノール、ジエチレンモノエチルエーテル、及びオレイン酸等の極性有機溶媒/MPEに著しく可溶性であった。(Z)-エンドキシフェンが、溶液中でその(E)-異性体に変換されることは公知である。しかしながら驚いたことに、上記データにより、(Z)-異性体のその不活性形態(E)-異性体への変換は、Elkinsらにより公開されたデータに従った予測より低く、溶媒中の(Z)-異性体の(E)-異性体に対する比(Z:E)は、上記Table 1(表1)に示す各試料において、87:13~38:62の範囲であったことが示される。Z/E比は、0.63~1.89の範囲であった。(Z)-エンドキシフェンは、上に開示する極性有機溶媒中で驚くほど安定である。Table 1(表1)の極性溶媒はまた、安定な局所用組成物の調製に関する多様化に好適な浸透増強剤/MPEでもある。

30

【0282】

(実施例3)

(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の極性有機溶媒中での安定性

様々な純粋極性有機溶媒/MPE中でのエンドキシフェン遊離塩基の安定性研究を、以下に記載のように実施した。溶媒/MPE中での(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の安定性促進研究を、ヒト屍体皮膚の存在下及び非存在下の両方において45℃で2日間にわたり実施し、異性化による(Z)-エンドキシフェンの(E)-エンドキシフェンへの変換、及び又はエンドキシフェンの化学的分解が、皮膚及び皮膚成分との接触時に促進される程度を評価した。約80%の飽和濃度における(Z)-エンドキシフェン溶液を、以下のTable 3(表3)に記載される溶媒中で、1mlのバッチで調製した。(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの力価を、上述のHPLC-UV分析により決定した。試料を安定性研究の開始時に保管した時に測定した力価と比較した、力価結果を示す。

40

【0283】

50

【表 3】

Table 3 - 極性有機溶媒中での皮膚の非存在下及び存在下におけるエンドキシフェン遊離塩基の安定性

溶媒	状態	%力価 (E)-エンドキシフェン	%力価 (Z)-エンドキシフェン
ジメチルスルホキシド	45°C	101	102
	45°C + 皮膚	101	101
セバシン酸ジエチル	45°C	101	100
	45°C + 皮膚	99	94
アジピン酸ジイソプロピル	45°C	100	99
	45°C + 皮膚	101	99
ジメチルイソソルビド	45°C	15	16
	45°C + 皮膚	16	17
ジプロピレングリコール	45°C	95	93
	45°C + 皮膚	95	94
イソプロパノール	45°C	106	105
	45°C + 皮膚	106	105
PEG 300	45°C	91	91
	45°C + 皮膚	92	92
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	45°C	100	100
	45°C + 皮膚	98	98
ミリスチン酸イソプロピル	45°C	67	65
	45°C + 皮膚	68	63

【0284】

結果から、(E)-及び(Z)-エンドキシフェン遊離塩基の両方とも、2日後に、皮膚の非存在下における力価と比較して、皮膚の存在下における溶媒中で力価及び安定性を維持したことが示される。DMSO、セバシン酸ジメチル、アジピン酸ジイソプロピル、イソプロパノール、及びジエチレングリコールモノエチルエーテル等の極性有機溶媒/MPEを用いた安定性研究の結果から、それらが、驚くほど化学的及び物理的に安定な、エンドキシフェンを含む局所用製剤の調製に有用であることが示される。予想外に、ジメチルイソソルビド及びミリスチン酸イソプロピルに溶解したエンドキシフェンは、安定性が乏しかった。本明細書に開示される組成物の製剤は、したがって、このTable 3(表3)の1つ又は複数の極

性有機溶媒/MPEを含みうる。

【0285】

(実施例4)

局所用エンドキシフェン遊離塩基製剤の調製

(Z)-エンドキシフェン遊離塩基を、上述の実施例1のように合成した。(Z)-エンドキシフェンを皮膚に送達する局所用製剤を調製し、物理的及び化学的な安定性に関して試験した。該製剤を、典型的には、約1mlのバッチで調製した。出願者は、以下の成分の驚くほど有利な組合せが、本開示の安定な局所用組成物の調製に使用されうることを発見した。Table 4(表4)に示すエンドキシフェン(1.8:1のZ/E比を伴う)、ジエチレングリコールモノエチルエーテル(transcutol(登録商標))、カプリン酸トリグリセリド、イソプロパノール、ミネラルオイル、ポリエチレングリコールドデシルエーテル(Brij L4)、PEG400、セバシン酸ジエチル等の全ての原料を、ガラスバイアル中で共に混合し、この混合物を終夜強く攪拌して、透明な均質の溶液を調製した。エンドキシフェン遊離塩基は、組成物中の脂質複合体に封入されなかった。

【0286】

10

20

30

40

50

【表 4 A】

Table 4 - エンドキシフェン遊離塩基溶液製剤

試料番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
原料 (wt%/wt%)														
エンドキシフェン	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
セバシン酸ジエチル	20		20		20	20								10
ジメチルスルホキシド	39			45	30		20							
アジピン酸ジイソプロピル	10		10		9	10								
ジプロピレングリコール	10			10	10									
PEG 300	20		29	29										
ジエチレングリコールモノエチルエーテル		40	40		30	19		19		19	30	29	19	19
カプリン酸トリグリセリド		30				40	40	40	40		30	30	40	40
ダイズ油		19					29							
イソプロパノール		10		10		10	10	10	10	10	10	10	10	10
Brij L4				5										
ミネラルオイル								30		40	25	20	20	10
ジメチルイソソルビド									19	19				

【 0 2 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 4 B】

ヒマラヤスギ 葉油										30				
セチルアルコ ール											4	5		
ステアリン酸												5		

10

【0288】

上記の手順により調製されたエンドキシフェン遊離塩基を用いた製剤は、エンドキシフェン塩を本質的に含まない。不純物は、1%未満であった。

【0289】

(実施例5)

(Z)-エンドキシフェン遊離塩基製剤の安定性

製剤安定性研究のために、製剤試料1～10(Table 1(表1))を、1mlのバッチで最初に調製した。10日間の安定性促進研究を実施した。製剤から試料アリコート(約20ul)を取り、試料中の(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの開始時(0日)濃度に関して、HPLC-UVにより分析した。次に、残りの量の製剤を、ガラスバイアル中で40℃において乾燥窒素(不活性)下で10日間保管した。10日間のインキュベーション後、製剤の20ulアリコートを3回収集し、(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェン濃度に関してHPLC-UVにより分析し、データをTable 5(表5)に示す。特定の試料製剤をより長い期間保管し、これらの製剤の付加的なアリコートを、5～8週に収集した。(Z)-エンドキシフェン及び(E)-エンドキシフェンの力価に関して、HPLC-UVにより試料を3回分析し、データをTable 6(表6)に示す。(E)-エンドキシフェン及び(Z)-エンドキシフェンのそれぞれの力価は、0日目の同一の試料における力価に対して、試料の百分率力価として示されている。示される結果は、3回の測定の前平均である。

20

【0290】

30

40

50

【表 5】

Table 5. エンドキシフェンアイソフォームの、0 日目に対する 10 日間の安定性促進

試料 ID.	平均 %wt E	平均%wt Z	(Z):(E) %	Z/E 比	%力価 E	%力価 Z
1	0.338	0.619	64:36	1.831	97.7	97.1
2	0.368	0.665	64:36	1.804	97.2	96.9
3	0.335	0.593	64:36	1.772	93.6	90.8
4	0.331	0.592	64:36	1.790	93.0	90.2
5	0.362	0.638	64:36	1.763	99.2	95.3
6	0.368	0.651	64:36	1.771	99.0	95.3
7	0.316	0.543	63:37	1.717	83.5	80.6
8	0.371	0.635	63:37	1.713	98.2	98.0
9	0.080	0.143	64:36	1.791	23.9	24.4
10	0.089	0.157	64:36	1.768	26.6	27.1

【0291】

【表 6】

Table 6. 7~15 週間の曝露後のエンドキシフェン局所用製剤の安定性

試料 ID.	安定性 期間 (週)	平均 %wt E	平均 %wt Z	Z/E 比	(Z):(E) % wt:%wt	%力価 E	%力価 Z
1	8	0.076	0.128	1.701	63:37	70.8	65.4
5	8	0.077	0.115	1.498	60:40	81.5	66.2
6	7	0.368	0.611	1.659	62:38	101.0	91.3
8	12.5	0.364	0.636	1.750	64:36	96.4	95.9
8	15	0.364	0.617	1.694	62:36	96.5	93.5

【0292】

結果から、本開示の局所用製剤は、40℃における不活性状態下での10日及び7~15週間の保管で、驚くほど安定であることが示される。文献に基づく集合的な予測とは対照的に、(Z)-エンドキシフェンの(E)-エンドキシフェンへの相互変換は、本明細書の研究により示されるように驚くほど低い(Elkinsらは、室温での149日間の t_{90} 及び45℃での9日間の t_{90} を提供し、水性媒体中での45℃における15日目に、(Z)-エンドキシフェンHClの98

%から75%までの分解を観察した)。

【0293】

試料9及び10を除いて、10日後に、局所用製剤中の(Z)-エンドキシフェンの相対的力価は80%~98%の範囲であり、(Z):(E)比は60:40を超えて保持された。試料6及び8は、40℃で保管された場合、7~15週後でさえも、88.5%~91.3%で保持され、(Z):(E)比は60:40を超えて保持された。これらの安定性促進研究は、長期(約18か月)の室温安定性を予測している。

【0294】

(実施例6)

皮膚透過研究

フランチ拡散セル実験を使用して、基材膜を越える、様々なエンドキシフェン局所用製剤の流出率を分析した。フランチ拡散セルは、経皮流出率を測定するための一般的で周知の方法である(Leeら、Breast Cancer(Dove Med Press)2011年、3:61~70頁;Mahら、Leeら、Cancer Chemother Pharmacol 2015年、76:1235~1246頁;Int J Pharm 2013年、441:433~440頁)。一般的なフランチセル手順は、Franz、T.J.、Percutaneous absorption:on the relevance of in vitro data.J Invest Derm、64:190~195頁(1975)に記載されている。以下は、本実施例で使用された方法論であった。

【0295】

本明細書に開示される局所用製剤及びヒト屍体皮膚を使用した対照に関して、フランチ拡散セル(FDC)において、皮膚送達及び透過の研究を実施した。単一ドナーからの皮膚を入手し、必要となるまで-20℃で冷凍保管した。透過研究を実行するために、該皮膚を冷凍庫から取り出し、室温と平衡状態にして、次に試験前に約2cm×2cm片に切断した。3.3mlのレシーバ体積及び0.55cm²の拡散部を備えるFDCを利用した。レセプターウェルを、レセプタ液(1×PBS緩衝剤、pH7.4、wt%で0.01%のNaN₃の4%ヒドロキシプロピルベータ-シクロデキストリン(HBCD))で満たした。皮膚片を、レセプターセルに載せた。次に、ドナーウェルをレセプターウェルに取り付け、このアセンブリを、ピンチクランプを使用して均一圧力で固定した。FDCの組み立て後、皮膚をレセプタ液と接触させ、20分間水和させた。この期間に漏出がはっきり見えたFDCはどれも除いた。

【0296】

トリチウム標識水の経皮流出の測定を通して、試験製剤の適用前に、皮膚の完全性及び質を試験した。トリチウム標識水の過剰な高流出をはっきり示した皮膚片を除き、容認された皮膚片のトリチウム標識水流出を使用して、皮膚片セットを超える製剤試料の分布を誘導した。トリチウム標識水試料をドナーウェルから取り除いた後、クランプ及びドナーウェルを取りはずした。皮膚をKimWipeでタッピング乾燥し、レセプターウェル溶液を、新鮮なレセプターウェル媒体で再び満たした。

【0297】

各製剤の6個の複製(Table 4(表4)からの試料1、2、5、6及び8)を、36のFDCのバッチで検査した。各試験製剤を、5µL/0.55cm²の限定用量で(約9mg cm⁻²に相当する)、実験全体を通して32℃に維持された皮膚に塗布した。レセプタウェル中の液体を、その間中ずっと磁気攪拌子で攪拌した。

【0298】

試料アリコートを、各レセプターウェルから、それぞれ4時間、8時間、24時間及び48時間で抜き出し、レセプターウェルを新鮮なレセプタ液で再び満たした。48時間において、皮膚を取り出し、水/エタノール溶液で洗浄し、この皮膚をKimwipeでタッピング乾燥して、残留製剤を除去した。次に、洗浄した皮膚に、3回テープを貼って剥がし、すなわち、セロハンテープを均一圧力で皮膚に貼り、剥がして、角質層の最外層を意図的に取り去った。次にこれらのテープ細片を廃棄した。残りの皮膚を、1対のスパテルを使用して表皮及び真皮の部分に分割した。この皮膚片をガラスバイアルに入れ、3mlのDMSOを該バイアルに添加し、40℃で24時間インキュベートすることにより、各皮膚試料の表皮及び真皮の部分におけるエンドキシフェンを抽出した。24時間で、DMSOの20ulの試料

アリコートを集めた。各レセプターウェル試料中のAPI((Z)-エンドキシフェン)及び(E)-エンドキシフェン)の濃度(皮膚を通してその下のウェル内に拡散したエンドキシフェンの量を反映している)、並びに表皮及び真皮からのDMSO試料を上述のHPLC分析法により分析した。

【0299】

FDCを使用する皮膚透過研究からの結果から、本開示の局所用製剤は、時間依存して皮膚バリアを通過することができ、2日間にわたり次第に蓄積することが示される。表皮及び真皮もまた、2日間にわたる製剤の蓄積を示す(図2A、図2B、図2C及び図2D)。

【0300】

(実施例7)

In Vitroでの放出試験

(Z)-エンドキシフェンの局所用及び経皮製剤。延長放出剤形の例には、制御放出、持続放出、及び長期作用型の薬物製品が含まれる。試料は、USP 725:Topical And Transdermal Drug Products-Product Performance Tests methodologyにより試験される。局所用及び経皮製剤は、例えば、Table 4(表4)からの試料番号5及び8を含む延長放出製剤であり、20mL入っている25×150mmの試験官の蒸留水中で、1、2、4、6、12、18、24、36、48、及び72時間、経皮往復動ディスク(装置7)を、ストローク深さ:2〜3cm;1分当たり30〜60サイクルで使用するにより、延長放出特性に関して試験することができる。経皮製剤はまた、0.1Mのリン酸緩衝液、一塩基性、pH5、32℃において500mL中で、1、2、4、8、12、16、20及び24時間、パドルオーバーディスク(装置5)を、50RPMで使用するにより、又は0.1Mのリン酸緩衝液、一塩基性、pH5、32℃で1000mLの体積中で、1、2、4、8、12、16、20及び24時間、回転シリンダ(装置6)を、50rpmで使用するにより、延長放出特性に関して試験する。

【0301】

(実施例8)

(E/Z)-エンドキシフェン塩の調製

(E/Z)-エンドキシフェンD-グルコン酸塩を、(E/Z)-エンドキシフェン遊離塩基混合物のエタノール性スラリーと、D-グルコン酸の水溶液とを混合し、続いて水中のD-グルコノラクトンの20%w/v溶液を加水分解し、70℃で15〜30分間加熱することにより調製する。最小体積のエタノールを使用し、エンドキシフェン遊離塩基の1g当たり5mlのD-グルコン酸水溶液を添加する。次に、透明な溶液が得られるまで、攪拌を継続する。次に、必要とする体積のこの溶液を、他の賦形剤に添加して、「有効成分」がエンドキシフェンD-グルコン酸塩であるゲル製剤を生成する。

【0302】

【表7】

Table 8- D-グルコン酸(E/Z)-エンドキシフェンゲル

原料	百分率(%)
D-グルコン酸 E/Z-エンドキシフェン	0.01〜10
HPMC	5
Dow Corning 社 Q7-9180 シリコーン液	100 まで

【0303】

(実施例9)

局所用エンドキシフェンのプラセボ-対照研究

年齢18～60歳の健康な女性対象を、8人の対象の3コホートに無作為分類した。各コホート中の6人の対象は、2mg(1mg/1つの乳房)、6mg(3mg/1つの乳房)、又は10mg(5mg/1つの乳房)の1日用量の局所用エンドキシフェンを受け、2人の対象はプラセボを受けた。投薬は、E/Z-エンドキシフェン混合物を含む局所用エンドキシフェン中の(Z)-エンドキシフェンの量に基づいた。対象は、63日(28日間のスクリーニング、28日間の研究期間及び7日間の処置後期間を含む)の期間、研究に従事した。28日間のスクリーニング期間に続いて、対象は、1～28日間、毎日投薬を受けた。14日目に、安全性データ審査を実行した。付加的な処置後安全性審査を、終了後28日、29日、31日、及び33日並びに35日目の研究終了通院時に実行した。

【0304】

毎朝、対象の両方の乳房の皮膚を、清浄し、乾燥させ、確実に皮膚が傷つかないようにした。局所用エンドキシフェンを、事前に密封された2つの小容器で対象に提供した。各小容器を個々に開封した。1個の小容器の内容物を1つの乳房に塗布した。小容器を、小容器の上縁近くに示された切れ込みで切るか又は裂いた。左乳房から開始して、小容器の内容物を乳房の上縁部に塗布し、確実に全内容物を使用した。片手又は両手を使用して、局所用エンドキシフェンを、参加者が左乳房領域に丁寧に塗り込んだ。局所用エンドキシフェンを均等に塗布し、3分間又は局所用エンドキシフェンが完全に吸収されるまで、乳房に連続して塗り込んだ。次に、この過程を右乳房に対して繰り返した。連続投薬は、24時間(±2時間)空けて施された。

【0305】

研究投薬の1日目に、プラセボ又は局所用エンドキシフェンのいずれかを投薬する前に、バイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍、体温、呼吸数)及びほてり発生を、投薬する前及び投薬を施した後の以下の時間点:1、2、4、8及び12時間において点検した。12-誘導ECGを、投薬する前及び第1の投薬を施した4時間後に実施した。バイオマーカー及び薬物動態(PK)分析用の血液試料を、投薬を施す10±1分前に収集し、ベースラインを確立した。

【0306】

4、7、14、21日目及び研究の最終日に、バイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍、体温、呼吸数)及びほてり発生を点検した。投薬を施す前の60分以内に、ECGもまた実施し、血液学、血清化学、凝固及び尿分析並びにPK分析用の血液試料を、研究薬物の投与の10±1分前に収集した。

【0307】

安全性エンドポイントを、投薬コホートにより要約し、プラセボはコホート全体でプールした。処置創発的有害事象(TEAE)を、MedDRAの最新版を使用して、器官別大分類(SOC)及び基本語によりコード化し、逐語的用語から分類した。TEAEの発生率及び発生頻度、並びに重篤有害作用(SAE)を、SOC及び基本語並びに重症度及び関係性に基づいて、コホートにより要約した。AEの持続時間を決定し、行われた行為及び転帰と共に、表の記載事項に含んだ。バイタルサイン、ECG及び安全性研究室パラメータを、それぞれ予定した時間点において、記述統計学を使用して要約した。投薬後評価を、ベースライン測定と比較した。検査所見異常の発生を要約した。身体的検査所見を、表に記載した。

【0308】

平均及び個々の(Z)-エンドキシフェン血清濃度-時間曲線を、各投薬コホートに関して作成した。薬物動態のパラメータを、各参加者に関して決定し、記述統計学(加算平均、標準偏差、変動係数、試料サイズ、最小値、最大値及び中央値)を使用してコホートにより要約した。加えて、AUC及びCmaxに関して、幾何平均を算出した。線形モデルを使用した解析を実施して、用量比例性、時間依存性及び蓄積、並びに定常状態の到達(複数回投薬)を評価した。

【0309】

結果

薬物動態-血漿エンドキシフェンレベル。対象の血漿エンドキシフェンレベルを、乳房組

10

20

30

40

50

織への局所用エンドキシフェン透過の尺度として、認定済みタンデムLC-MS/MSタモキシフェン代謝物アッセイにより決定した。タンデムLC-MS/MSタモキシフェン代謝物アッセイによるエンドキシフェン分析種検出の感度は、0.15 ng/mLであった。分析を実行して、血漿エンドキシフェンと用量依存関係性があるかどうかを決定した。12全ての試料からの合計血漿エンドキシフェンを、各投薬群における各対象において決定した。合計310の試料を分析した。

【0310】

活性薬物対象からの合計232の血液試料の71%(165)は、検出可能なエンドキシフェンレベルを有した。80%超は、1 ng/mL(2.68 nM)以下の血漿エンドキシフェンレベルを有した。活性エンドキシフェンを投薬された対象からのおよそ56%の試料が、0.93 ng/mLから5 ng/mL(13.4 nM)までの範囲の血漿エンドキシフェンレベルを示した。結果は、様々な投薬群の血漿エンドキシフェンレベルにおける用量依存的増加(図3を参照されたい)が、局所用エンドキシフェンが乳房組織へと透過することを証明しており、確実に低いが検出可能なレベルで最適な全身性曝露を達成していることを示唆している。

【0311】

重篤有害作用(SAE)。672の対象-研究日中のあらゆる時点で、どの対象にもSAEはなかった。観察された用量制限的毒性又は副作用はなかった。

【0312】

処置関連の副作用。本研究を反映するように適切に修正されたFACT-ES認定済み質問表で、週1回の通院中に、対象が処置の副作用により悩まされたかどうかを質問した時、96%の対象が「全くない」と回答し、3%の対象が「ほんの少し」と回答し、1%の対象が「いくらか」と回答した。「かなり」又は「非常に多く」という報告はなかった。応答との用量関係性はなかった。

【0313】

認容性。観察された処置関連の有害事象は、全般に軽度で自然治癒的であった。7人の研究対象(1人プラセボ及び各コホートからの2人の対象)が、ほてりがあったと報告した(文献で報告された、経口タモキシフェンを摂取した場合にほてりを経験した、対象の46%と比較して、局所用エンドキシフェンを投薬された対象の33%)。更に、ほてりを報告している7人の対象中の4人が、試験薬物を与えられる前に、ベースラインでほてりを有した。これらの4人の対象は、研究中の21件のほてりの報告中の18件を報告した。投薬前にほてりがなかったと報告した3人のみの対象が、研究中にそれぞれ1件のほてりエピソードを報告し、処置創発である2回以上のほてりを報告した対象はいなかった。血漿エンドキシフェンレベルと、ほてりの発生及び/若しくは重症度、又は参加者が割り付けられた用量レベルとの間に、認識できる関係性は認められなかった。

【0314】

凝固パラメータ。稀であるが重篤な経口タモキシフェン毒性には、脳卒中及び肺塞栓が含まれる。本研究に関して、国際標準化比(INR)及び活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を、ベースラインにおいて及び研究中に測定した。本研究中のいかなる対象においても、いずれのパラメータにおいても臨床的に有意な変化はなかった。

【0315】

血清化学的パラメータ。経口タモキシフェンは、約5%の患者において、上昇肝機能試験、特に、SGOT/ASTに関連する。本研究では、23の血清化学的パラメータを、ベースラインにおいて及び研究中に4回の間隔で、24人全ての対象において測定した。2,760の全試験の分析により、臨床的に有意な手法で変化がなかったことが示された。

【0316】

血液学的パラメータ。11の血液学的パラメータを、ベースラインにおいて及び研究中に4回の間隔で、24人全ての対象において測定した。1,320の全試験スコアの分析により、臨床的に有意な手法で変化がなかったことが示された。

【0317】

尿分析。10の尿分析パラメータを、ベースラインにおいて及び研究中に4回の間隔で、

24人全ての対象において測定した。1,200の全試験の分析により、臨床的に有意な手法で変化がなかったことが示された。

【0318】

バイタルサイン。バイタルサインを、ベースラインにおいて及び研究中に22回、24人全ての対象において測定した。全てのバイタルサイン測定値の分析により、本研究中のいかなる対象においても、臨床的に有意な手法で変化がなかったことが示された。

【0319】

心電図(ECG)。本研究中に、ECGを、ベースラインにおいて及び研究中に9回、24人全ての対象において測定した。全てのECGの分析により、臨床的に有意な手法で変化がなかったことが示された。

【0320】

局所的耐性(自己評価)。97%を超える対象が、発赤、灼熱感、そう痒、過敏及び疼痛がなかったと報告した。3360の評価が実施された。1.8%の軽度及び0.2%の発赤、灼熱感、そう痒、過敏及び疼痛の経験が報告された。

【0321】

【表8】

Table 9. 少なくとも中等強度及び研究処置と関連する処置創発的有害事象の要約

器官別大分類 優先使用語	局所用エンドキシフェン					
	コホート 1 2 mg (n=6)	コホー ト 2 6 mg (n=6)	コホー ト 3 10 mg (n=6)	全ての活 性物質 (n=18)	プラセ ボ 0 mg (n=7)	全ての対 象 (n=25)
少なくとも1つの TEAE を有する対象 TEAE の数		1 (17%) (3)		1 (6%) (3)	1 (14%) (1)	2 (8%) (4)
神経系障害		1 (17%) (2)		1 (6%) (2)	1 (14%) (1)	2 (8%) (3)
頭痛		1 (17%) (2)		1 (6%) (2)	1 (14%) (1)	2 (8%) (3)
消化管障害		1 (17%) (1)		1 (6%) (1)		1 (4%) (1)
悪心		1 (17%) (1)		1 (6%) (1)		1 (4%) (1)

【0322】

結果は、局所用エンドキシフェンが、薬物に対する全身性曝露を低く(≤ 30 nM)に保持しながら、対象の皮膚バリアを越えて透過し、乳房組織に入ることに成功していることを示唆している。局所用エンドキシフェンは、凝固、血清化学、血液学、及び尿分析のパラメータ、バイタルサイン、ECGにおける臨床的に有意な変化を生じることではない。局所用

エンドキシフェンは、経口タモキシフェンと比較して、全ての用量において局所用エンドキシフェンで処置された対象によってより良く耐受性が示され、患者コンプライアンスの失敗の可能性が低いと考えられる。

【0323】

(実施例10)

男性における、局所用エンドキシフェンの二重盲検、プラセボ対照、用量漸増研究

年齢18～65歳の、18～32の範囲のBMIを有し、急性又は慢性の疾患を持たず、健康な男性対象を、8人の対象の3コホートに無作為分類した。各コホート中の6人の対象は、2mg(1mg/1つの乳房)、6mg(3mg/1つの乳房)、又は10mg(5mg/1つの乳房)の1日用量の局所用エンドキシフェンを受け、2人の対象はプラセボを受けた。投薬は、E/Z-エンドキシフェン混合物を含む局所用エンドキシフェン中の(Z)-エンドキシフェンの量に基づいた。対象は、63日(28日間のスクリーニング;28日間の研究薬物投与;及び7日間の処置後期間を含む)の期間、研究に従事した。28日間のスクリーニング期間に続いて、対象は、1～28日に、研究薬物の1日用量を自己投与した。14日目に、安全性データ審査を実行した。付加的な処置後安全性審査を、終了後28日、29日、31日、及び33日並びに35日目の研究終了通院時に実行した。

【0324】

毎朝、対象の両方の乳房の皮膚を、清浄し、乾燥させ、確実に皮膚が傷つかないようにした。研究薬物(局所用エンドキシフェン又はプラセボ)は、1つの乳房当たりの単回用量小容器として、事前に密封された小容器で供給された。各小容器を、使用時に個々に開封した。1個の小容器の内容物を1つの乳房に塗布した。小容器を、小容器の上縁近くに示された切れ込みで切るか又は裂いた。左乳房から開始して、小容器の内容物を乳房の上縁部に塗布し、確実に全内容物を使用した。片手又は両手を使用して、局所用エンドキシフェンを、参加者が左乳房領域に丁寧に塗り込んだ。研究薬物を均等に塗布し、3分間又は研究薬物が完全に吸収されるまで、乳房に連続して塗り込んだ。次に、この過程を右乳房に対して繰り返した。連続投薬は、24時間(±2時間)空けて施された。

【0325】

研究投薬の1日目に、研究薬物(プラセボ又は局所用エンドキシフェン)のいずれかを投薬する前に、バイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍、体温、呼吸数)及び血管運動性症状(例えば、ほてり等)の発生を、投薬を施した後の以下の時間点:1、2、4、8及び12時間においても点検した。12-誘導ECGを、投薬する前及び第1の投薬を施した4時間後に実施した。バイオマーカー及び薬物動態(PK)分析用の血液試料を、投薬を施す10±1分前に収集し、ベースラインを確立した。

【0326】

4、7、14、21日目及び研究の最終日に、バイタルサイン(収縮期/拡張期血圧、脈拍、体温、呼吸数)及び血管運動性症状(例えば、ほてり等)の発生を得た。投薬を施す前の60分以内に、ECGもまた実施し、同様に血液学、血清化学、凝固及び尿分析並びにPK分析用の血液試料を、研究薬物の投与の10±1分前に収集した。

【0327】

安全性エンドポイントを、投薬コホートにより要約し、プラセボはコホート全体でプールした。処置創発的有害事象(TEAE)を、MedDRAの最新版を使用して、器官別大分類(SOC)及び基本語によりコード化し、逐語的用語から分類した。TEAEの発生率及び発生頻度、並びに重篤有害作用(SAE)を、SOC及び基本語並びに重症度及び関係性に基づいて、コホートにより要約した。AEの持続時間を決定し、行われた行為及び転帰と共に、表の記載事項に含んだ。バイタルサイン、ECG及び安全性研究室パラメータを、それぞれ予定した時間点において、記述統計学を使用して要約した。投薬後評価を、ベースライン測定と比較した。検査所見異常の発生を要約した。身体的検査所見を、表に記載した。

【0328】

平均及び個々のエンドキシフェン血清濃度-時間曲線を、各投薬コホートに関して作成した。薬物動態的パラメータを、各参加者に関して決定し、記述統計学(加算平均、標準偏差

10

20

30

40

50

、変動係数、試料サイズ、最小値、最大値及び中央値)を使用してコホートにより要約した。加えて、AUC及びC_{max}に関して、幾何平均を算出した。線形モデルを使用した解析を実施して、用量比例性、時間依存性及び蓄積、並びに定常状態(複数回投薬)の到達を評価した。

【0329】

結果

安全性シグナル。臨床的に有意な安全性シグナルは、血液化学、凝固パラメータ、血液学パラメータ、尿分析、バイタルサイン、心臓、及び身体的検査の週1回の評価において、観察されなかった。

【0330】

重篤有害事象/処置創発的有害事象。研究薬物に関連する重篤有害事象又は臨床的に有意な処置創発的有害事象はなかった。

【0331】

耐性。局所的耐性の毎日の自己評価を、24人の対象に対して28日間、合計672の毎日の評価を実施した。各参加者に、7日間に1回、副作用情報に関して問診を行った。発赤、灼熱感、疼痛、そう痒、及び過敏を、毎日評価した。対象は、全部で5のパラメータに関して、全くない、軽度、中等度又は重度としてスコア付けした。97%を超えて、認容性スコアにおいて全くないとスコア付けし、1.8%が認容性スコアにおいて軽度とスコア付けした。

【0332】

薬物動態-血清エンドキシフェンレベル。対象の血清エンドキシフェンレベルを、乳房組織からの全身的エンドキシフェン分布の尺度として、認定済みタンデムLC-MS/MSタモキシフェン代謝物アッセイにより決定した。タンデムLC-MS/MSタモキシフェン代謝物アッセイによるエンドキシフェン分析種検出の感度は、0.15ng/mLであった。認識できるレベルの局所用エンドキシフェンは、対象の血清中に検出されなかった。

【0333】

これまでに得られた結果に基づいて、局所用エンドキシフェンは、研究中に利用された各用量レベルにおいて及び投薬持続時間に、局所用エンドキシフェンを受けた対象において、血流中の検出可能なレベルの局所用エンドキシフェンがなく、臨床的に有意な安全性シグナルがなく、臨床的に有意な有害事象がない状態で、良好な耐容性を示したと考えられる。

【0334】

(実施例11)

Z-エンドキシフェン遊離塩基の局所投与によるタモキシフェン不応性乳がんの治療的処置

本研究の目的は、安定した治療的な(Z)-エンドキシフェンレベルが、タモキシフェン不応性患者において、タモキシフェンに(Z)-エンドキシフェンを補充することにより達成できることを実証することである。血漿エンドキシフェンレベルを代替エンドポイントとして使用し、本集団における臨床的利益と同様に再発率を予測し、タモキシフェンと比較した場合の、(Z)-エンドキシフェン投与の安全性及び認容性を確認する。

【0335】

早期段階のエストロゲン受容体陽性乳がんを有し、タモキシフェンのアジュバント療法を少なくとも30日間受けている、全般に健康な対象が、本研究に6か月間まで登録される。少なくとも75人のタモキシフェン不応性乳がん対象が本研究に登録され、少なくとも25人のタモキシフェン対象及び25人の(Z)-エンドキシフェン対象からなる評価可能な集団が確実に達成される。タモキシフェン不応性対象の所望の集団を達成するために、付加的な対象が登録されうる。これらの対象は、乳がんを診断されており、乳房切除術又は乳腺腫瘍摘出術を受けている。

【0336】

少なくとも30日間の経口タモキシフェン後、エンドキシフェン血漿レベルを測定する。エンドキシフェンレベルが30又は40nMより低い場合、1mgの局所用(Z)-エンドキシフェ

10

20

30

40

50

ンが、経口タモキシフェンのアジュバントレジメンに追加される。付加的な(Z)-エンドキシフェン投薬は、30nM以下の安定なエンドキシフェンが達成されるまで追加される。エンドポイントは、タモキシフェン+エンドキシフェン群において少なくとも6か月間、治療上安定なエンドキシフェンレベルを確立することである。

【0337】

(実施例12)

D-グルコン酸Z-エンドキシフェンの局所投与によるエストロゲン受容体陽性乳がんの術前処置

目的は、局所用D-グルコン酸Z-エンドキシフェンが、術前エストロゲン受容体陽性乳がん患者において腫瘍活性を低減させるかどうかを決定することである。ER+乳がんの初期診断時に、8人の患者を3群の1つに割り付け、各患者は、1つの乳房当たり1、2、又は5mgの局所用D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンを、外科手術前に21日間受ける。

【0338】

腫瘍のバイオマーカーKI-67レベルを、初期組織診時と比較し、外科用試料を比較して、3用量のうちの1つが腫瘍活性の減少をもたらすかどうかを決定する。

【0339】

(実施例13)

D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンの局所投与による乳がんの治療的処置

本研究の目的は、対象の血漿中の治療的な(Z)-エンドキシフェンレベルが、アジュバント乳がん治療を開始しているタモキシフェン不応性患者において達成できることを実証することである。血漿エンドキシフェンレベルを代替エンドポイントとして使用し、本集団における臨床的利益と同様に再発率を予測し、タモキシフェンと比較した場合の、経口D-グルコン酸(Z)-エンドキシフェン投与の安全性及び認容性を確認する。

【0340】

エストロゲン受容体陽性乳がんを有し、タモキシフェンが完全な処置レジメンの一部として示されている、全般に健康な対象が、本研究に6か月間まで登録される。少なくとも75人のタモキシフェン不応性乳がん対象が本研究に登録され、少なくとも25人のタモキシフェン対象及び25人の(Z)-エンドキシフェン対象からなる評価可能な集団が確実に達成される。タモキシフェン不応性対象の所望の集団を達成するために、付加的な対象が登録されうる。これらの対象は、乳がんを診断されており、乳房切除術又は乳腺腫瘍摘出術を受けている。

【0341】

乳房切除術又は乳腺腫瘍摘出術後に直ちに、25人の対象はタモキシフェン群に割り付けられ、経口で20mgのタモキシフェンを毎日、3か月間投与される。付加的な25人の対象は、(Z)-エンドキシフェン群に割り付けられ、経口で10mgのD-グルコン酸(Z)-エンドキシフェンの錠剤を毎日、3か月間投与される。血液を、各対象から、0日目(ベースライン)、及び7、14、21、28、60及び90日目に採取する。血漿(Z)-エンドキシフェンレベル、血液学的、化学的、及び凝固のパラメータを、両方の処置組に関して、0日目(ベースライン測定)、同様に7、14、21、28、60及び90日目に取得する。

【0342】

2つの処置組の血漿(Z)-エンドキシフェンレベルを互いに比較する。タモキシフェン処置された対象の血漿エンドキシフェンレベルが30nM未満である場合、これらの対象を(Z)-エンドキシフェン治療群に移行し、処置を付加的に6か月間継続する。タモキシフェン処置された対象の血漿エンドキシフェンレベルが30nMを越えている場合、該対象は継続してタモキシフェンにより処置される。血液試料を、研究の最後まで継続して週1回採取し、対象の血漿(Z)-エンドキシフェンレベル、血液学的、化学的、及び凝固のパラメータを監視する。対象におけるがんの再発を監視し、処置群間で比較する。安全性及び有効性を、研究の最後まで3か月に1回評価する。

【0343】

(実施例14)

10

20

30

40

50

マンモグラフィー乳腺濃度を低減するための、局所用エンドキシフェンの二重盲検、プラセボ対照、有効性、認容性及び安全性の研究

本研究の目的は、12か月までの局所用エンドキシフェン投与が、プラセボと比較して、マンモグラフィー乳腺濃度を低減するかどうかを決定することである。BIRADS B、C及びDに分類され、Volparaマンモグラフィーにより測定して4.5%以上の密度(容積測定)を有する測定可能なマンモグラフィー乳腺濃度の病歴を有する、年齢40～74歳の240人の健康な女性が本研究に参加する。

【0344】

患者集団は、2つの群(1:1)に無作為に割り付けられる。プラセボ対照(1群)には、局所用プラセボ(0mgの局所用エンドキシフェン、すなわち、活性物質なし)を受ける120人の対象が含まれる。2群集団には、10mgの局所用エンドキシフェン(5mg/1つの乳房/日)を1日1回受ける120人の対象を含む。局所用エンドキシフェンのプラセボに対する優越性、並びに10mgの局所用エンドキシフェンを投薬された対象の安全性及び有効性を、1群集団(プラセボ対照)と比較して追跡する。毎朝、1日当たり0mg(プラセボ)及び10mgの局所用エンドキシフェンの用量における局所用エンドキシフェンを、上述の対象の各乳房の、清浄で健康な非損傷の皮膚に塗布する。処置期間は、12か月である。本研究に使用される局所用エンドキシフェン組成物を、本明細書に開示する。Table 1及びTable 4(表1及び表4)に収載される局所用エンドキシフェン製剤は、本研究に有用である。局所用エンドキシフェンは、小容器内に包装される。投薬時に、対象は、小容器を裂いて開け、局所用エンドキシフェンを乳房の皮膚に直接塗布することができる。

【0345】

乳腺濃度は、Volparaマンモグラフィーにより、6か月目及び12か月目に評価される。対象は、付加的な12か月間、マンモグラフィーにより評価され、マンモグラフィー濃度変化の永続性を決定する。

【0346】

各投薬群の安全性プロファイル及び認容性は、研究期間全体を通して臨床評価、対象の報告及び活性追跡調査により決定される。全ての有害事象は、重症度にかかわらず、記録され評価される。

【0347】

2つの群における乳腺濃度が比較される(1群対2群)。プラセボ対照部門における女性の濃度は、典型的には加齢と共に訪れる自然の濃度低減によってのみ影響を受ける。有効性は、局所用エンドキシフェン投与の、ベースラインから6か月及び12か月まで、並びに6か月から12か月までのマンモグラフィー濃度の変化により決定される。局所用エンドキシフェン処置及び対照部門の間の比較は、ウィルコクソン検定(アルファ=0.05、両側)を使用して行われる。

【0348】

(実施例15)

前立腺がん患者における女性化乳房に対する局所用エンドキシフェンの二重盲検、無作為化、プラセボ対照研究

本研究の目的は、6か月までの局所用エンドキシフェン投与が、乳房超音波及び乳房イベントの数により決定される、女性化乳房の発症を防止するか又は緩和することができるかどうかを決定することである。前立腺がん診断を受け、アンドロゲン治療の一部としてビカルタミドを開始している成人男性が、女性化乳房の防止又は緩和における局所用エンドキシフェンの安全性及び有効性の研究のために含まれる。少なくとも100人の対象が無作為に選択され、トライアルに登録されて、少なくとも75人の対象の統計的に評価可能な集団を確実にした。

【0349】

ビカルタミド(50mgのカプセル剤を1日1回経口投与される)を開始し受けている患者集団を、2つの投薬群に分ける。プラセボ対照(1群)には、50mgの経口的ビカルタミドに加えて、局所用プラセボ(0mgの局所用エンドキシフェン、すなわち、活性物質なし)を受け

る25人の対象が含まれ、2群集団には、50mgの経口的ピカルタミドに加えて、10mgの局所用エンドキシフェンを1日1回受ける50人の対象が含まれる。局所用エンドキシフェンのプラセボに対する優越性、並びに10mgの局所用エンドキシフェンを投薬された対象の安全性及び有効性を、1群集団(プラセボ対照)と比較して追跡する。

【0350】

毎朝、1日当たり0mg(プラセボ)及び10mgの局所用エンドキシフェンの用量における局所用エンドキシフェンを、上述の対象の各乳房の、清浄で健康な非損傷の皮膚に塗布する。対象はまた、ピカルタミドも経口投与される。プラセボ対照の対象(1群)は、午前中にピカルタミドを経口投与され、活性局所用エンドキシフェンを受けるのではなく、プラセボを受ける。処置期間は6か月である。

【0351】

本研究に使用される局所用エンドキシフェン組成物を、本明細書に開示する。Table 1及びTable 4(表1及び表4)に記載される局所用エンドキシフェン製剤は、本研究に有用である。局所用エンドキシフェンは、小容器内に包装される。投薬時に、対象は、小容器を裂いて開け、局所用エンドキシフェンを乳房の皮膚に直接塗布することができる。

【0352】

対象における女性化乳房は、乳房超音波により検出される。女性化乳房はまた、キャリパー測定を使用しても段階分けされうる。女性化乳房の重症度は、以下のように最大直径に基づいてスコア付けされる:グレード1:2cm;グレード2:2~4cm;グレード3:4~6cm;及びグレード4:>6cm。評価は、局所用エンドキシフェン処置レジメンの開始前の0日目(ベースライン)、及び3、6、9及び12か月目に、女性化乳房、乳房痛、化学的及び凝固のパラメータ、並びにエンドキシフェンレベルに関して実施される。月1回の乳房痛スコア(全くない、やや中等度、及び重度)が使用されて、局所用エンドキシフェンが、プラセボ対照と比較して、対象の乳房痛を低減させるかどうかを決定する。安全性は、有害な血液安全性シグナルの違いを比較することにより決定される。局所用エンドキシフェンの安全性及び認容性は、対象(1群対2群)において評価される。局所的な過敏及び炎症等の副作用は監視される。生活の質(QoL)は、性的関心及び機能に対する特定の質問を含む、認定済み質問表を使用して評価される。質問表は、参加中、ベースラインにおいて及び3か月間隔で行われる。

【0353】

女性化乳房を伴わない時間は、カプラン-マイヤー法及びログランク検定(対比較のための2 df P値;1 df P値)1群対2群を使用して比較した曲線を用いて算出される。

【0354】

本開示の前述の考察は、例示及び説明の目的で示された。前述のものは、本開示を、本明細書に開示される形態又は複数の形態に限定することを意図するものではない。本開示の記載は、1つ又は複数の実施形態並びに特定の変更及び修正の記載を含むが、他の変更及び修正は、例えば、本開示を理解した後に、当業者の技能及び知識内でありうるように、本開示の範囲内である。特許請求されるものに対する代替の、互換的な、及び/又は等価の構造、機能、範囲、又は工程を、そのような代替の、互換的な、及び/又は等価の構造、機能、範囲、又は工程が本明細書に開示されていても又はされていなくても含む、代替の実施形態を許される範囲まで含む権利を取得することを意図し、あらゆる特許性がある主題を公開することを意図するのではない。

【0355】

百分率(%)は、最終組成物の総質量(w/w)又は(wt%/wt%)に基づく、質量による量を指すことを意図する。しかしながら、「少なくとも40%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含むエンドキシフェン」、「少なくとも60%(w/w)の(Z)-エンドキシフェン又はその塩若しくは溶媒和物を含むエンドキシフェン」等は、最終組成物中のエンドキシフェンの総質量と比較した、(Z)-エンドキシフェン異性体の百分率質量を指し、一方、「0.01%~10%(Z)-エンドキシフェン(w/w)を含む組成物」は、組成物中の(Z)-エンドキシフェン異性体の百分率質量を指す。最終組成物の様々な成分の総計は、全て

10

20

30

40

50

合わせると、合計組成物の100%(w/w)となる。

【0356】

本明細書に開示されるエンドキシフェン遊離塩基及びその塩を含む組成物は、合成調製エンドキシフェンと同様に、単離されたエンドキシフェンを用いて調製されうることを理解されたい。対象の投薬は、組成物中に存在する(Z)-エンドキシフェンの量に基づくことを更に理解されたい。

【0357】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、それぞれ個々の刊行物、特許又は特許出願が、その全容が参照により組み込まれると詳細に且つ個別的に明記されている場合と同じ程度に、その全容が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

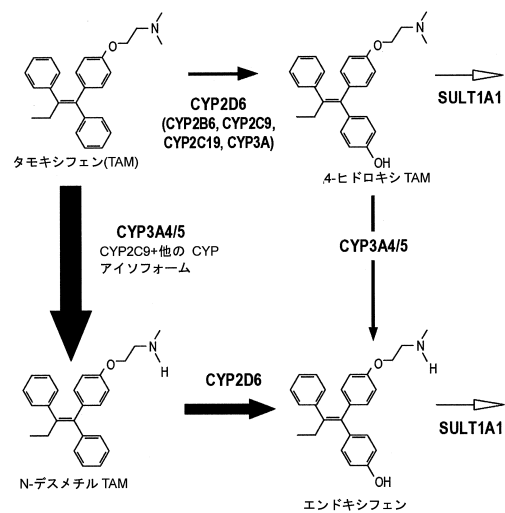
30

40

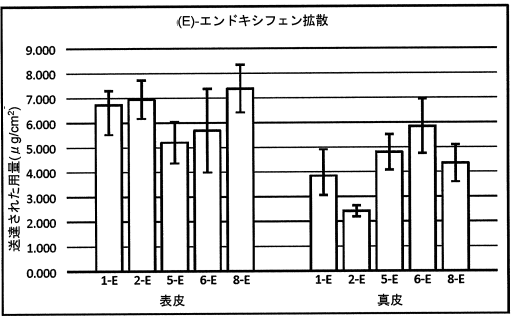
50

【図面】

【図 1】

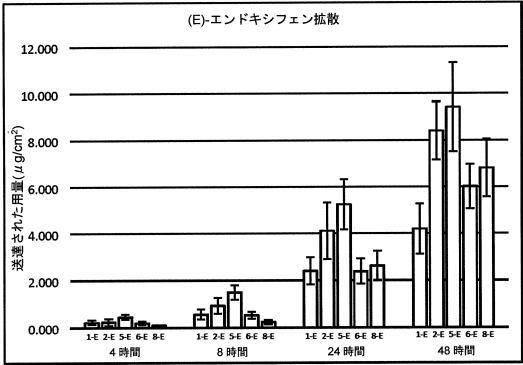


【図 2 A】

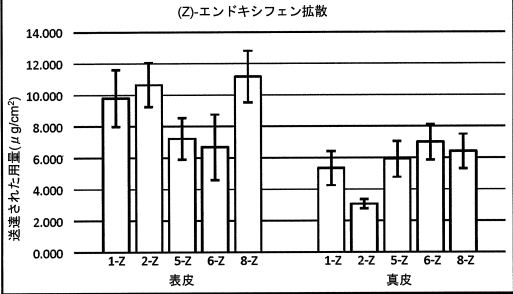


10

【図 2 B】



【図 2 C】

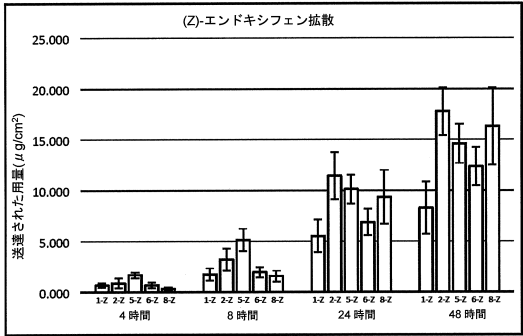


30

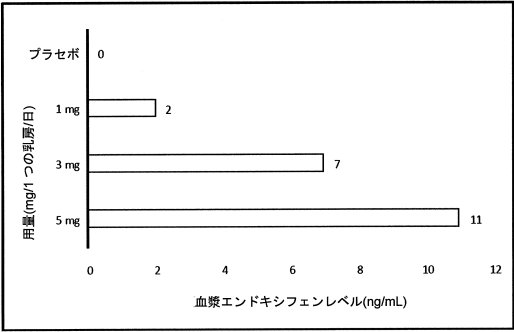
40

50

【図 2 D】



【図 3】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/44	(2017.01)	A 6 1 K	47/44	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	15/14	(2006.01)	A 6 1 P	15/14	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/624,787

(32)優先日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/556,799

(32)優先日 平成29年9月11日(2017.9.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/693,885

(32)優先日 平成30年7月3日(2018.7.3)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

弁護士 山本 健策

(72)発明者 スティーヴン・シー・クエイ

アメリカ合衆国・ワシントン・9 8 1 0 4・シアトル・スプリング・ストリート・1 0 7

(72)発明者 アヴァデシュ・エス・クシュワハ

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 3 0・サン・ディエゴ・トリー・ブラフ・ドライブ・1 2 7 1 0・アパートメント・1 6 6

(72)発明者 エドワード・ティー・キサク

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 1 0 1・サン・ディエゴ・ケトナー・ブルヴァード・1 2 0 2・アパートメント・4 0 6

(72)発明者 ジョン・エム・ニューサム

アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 2 0 3 7 1・ラ・ホーヤ・フォーウォード・ストリート・5 2 8

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 国際公開第2010/066810 (WO, A1)

国際公開第2016/168021 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1/0 0-3 1/8 0

A 6 1 K 4 7/0 0-4 7/6 9

A 6 1 P 1/0 0-4 3/0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)