

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-513501
(P2011-513501A)

(43) 公表日 平成23年4月28日(2011.4.28)

| (51) Int.Cl. | F 1 | テーマコード (参考) |
|------------------------------|---------------|-------------|
| A61K 31/122 (2006.01) | A 61 K 31/122 | 4 C 076 |
| A61K 9/107 (2006.01) | A 61 K 9/107 | 4 C 206 |
| A61K 9/08 (2006.01) | A 61 K 9/08 | |
| A61K 47/32 (2006.01) | A 61 K 47/32 | |
| A61K 47/44 (2006.01) | A 61 K 47/44 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 49 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2010-550880 (P2010-550880) | (71) 出願人 | 507403779 ハナ バイオサイエンシズ インコーポレ イテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ ス サンフランシスコ スイート 370 ショアライン コート 7000 |
| (86) (22) 出願日 | 平成21年3月13日 (2009. 3. 13) | (74) 代理人 | 100102978 弁理士 清水 初志 |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成22年11月10日 (2010.11.10) | (74) 代理人 | 100102118 弁理士 春名 雅夫 |
| (86) 國際出願番号 | PCT/US2009/037041 | (74) 代理人 | 100160923 弁理士 山口 裕孝 |
| (87) 國際公開番号 | W02009/114745 | (74) 代理人 | 100119507 弁理士 刑部 俊 |
| (87) 國際公開日 | 平成21年9月17日 (2009. 9. 17) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 61/204, 939 | | |
| (32) 優先日 | 平成21年1月13日 (2009. 1. 13) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 61/069, 218 | | |
| (32) 優先日 | 平成20年3月13日 (2008. 3. 13) | | |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】局所使用のためのビタミンK類似体製剤

(57) 【要約】

本発明は、ビタミンK類似体（例えば、メナジオン）を含む、局所製剤であって、安定し、非刺激性で、非乾燥性かつ美容上許容可能であるビヒクル内で均一的で治療有効濃度のビタミンK類似体を皮膚へ送達する局所製剤を提供する。これらの局所製剤は、炎症に関連する皮膚病態、特に、抗E G F R療法に起因する皮膚病態の治療および予防にとって有用である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ビタミンK類似体、親油性成分、ゲル化剤、および水を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤。

【請求項 2】

前記ビタミンK類似体がEGFRを活性化する、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

前記ビタミンK類似体がメナジオンである、請求項2に記載の医薬製剤。

【請求項 4】

前記ビタミンK類似体を約0.01～10% (w/w) 含む、請求項1に記載の医薬製剤。 10

【請求項 5】

前記親油性成分がミリスチン酸イソプロピル、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ペトロラタム、鉛油、およびシクロメチコーンからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

前記親油性成分を約1～100% (w/w) 含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記ゲル化剤を約0.1～5% (w/w) 含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

水を約30～95% (w/w) 含む、請求項1に記載の医薬製剤。 20

【請求項 9】

さらに防腐剤を含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記防腐剤を約0.01～50% (w/w) 含む、請求項9に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

さらに中和剤を含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記中和剤が前記製剤のpHを約4.0～8.0に維持する、請求項11に記載の医薬製剤。 30

【請求項 13】

クリームまたはローションである、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

粘度約1,000～20,000cpsのローションである、請求項13に記載の医薬製剤。

【請求項 15】

a) 約0.01～10% (w/w) のメナジオン；

b) 約1～50% (w/w) の親油性成分；

c) それぞれ約0.01～5% (w/w) の1つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー； 40

e) 約0.03～10% (w/w) の防腐剤；

f) pH約4.0～7.0を維持するのに十分な中和剤；ならびに

g) 水

を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤。

【請求項 16】

a) 約0.05～2% (w/w) のメナジオン；

b) 約3～20% (w/w) の前記親油性成分；

c) それぞれ約0.1～1.0% (w/w) の1つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー；

e) 約0.5～5% (w/w) の前記防腐剤； 50

f) pH 約 4.5 ~ 6.5 を維持するのに十分な中和剤；ならびに

g) 精製水

を含む、請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

a) 約 0.05 ~ 0.2% (w/w) メナジオン；

b) 約 1.2% (w/w) ミリスチン酸イソプロピル；

c) 約 0.3% (w/w) Pemulen TR 1；

d) 約 0.1% (w/w) Carbopol 981；

e) 約 1% (w/w) ベンジルアルコール；

f) pH 約 5.0 ~ 6.0 を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；および

g) 精製水

10

を含む、請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 18】

a) 約 0.05 ~ 0.2% (w/w) メナジオン；

b) 約 3% (w/w) セバシン酸ジエチル；

c) 約 0.3% (w/w) Pemulen TR 1；

d) 約 0.1% (w/w) Carbopol 981；

e) それぞれ約 0.3% (w/w) のメチルパラベンおよびプロピルパラベン；

f) pH 約 5.0 ~ 6.0 を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；ならびに

g) 水

20

を含む、請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 19】

a) 約 0.05 ~ 0.2% (w/w) メナジオン；

b) 約 6% (w/w) アジピン酸ジイソプロピル；

c) 約 0.3% (w/w) Pemulen TR 1；

d) 約 0.1% (w/w) Carbopol 981；

e) それぞれ約 0.3% (w/w) のメチルパラベンおよびプロピルパラベン；

f) pH 約 5.0 ~ 6.0 を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；ならびに

g) 水

30

を含む、請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 20】

光不透過性容器内に収容された請求項 1 または 15 に記載の医薬製剤を含む、収容された医薬製剤。

【請求項 21】

治療有効量の請求項 1 または 15 に記載の医薬製剤または請求項 20 に記載の収容された医薬製剤を患者に局所投与することを含む、皮膚病態を治療する方法。

【請求項 22】

前記皮膚病態が抗上皮増殖因子受容体 (EGFR) 療法に続発している、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記抗 EGFR 療法が抗 EGFR 抗体による治療である、請求項 22 に記載の方法。

40

【請求項 24】

前記抗 EGFR 療法が EGFR チロシンキナーゼ阻害剤による治療である、請求項 22 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2008年3月13日に出願された米国特許仮出願第 61/069,218 号 (題名「EMULSIONS OF VITAMIN K ANALOGS FOR

50

TOPICAL USE」)および2009年1月13日に出願された米国仮出願第61/204,939号(題名「EMULSIONS OF VITAMIN K ANALOGS FOR TOPICAL USE」)の優先権を主張し、かかる両出願の開示はそれらの全体が参照により本明細書中に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

上皮増殖因子(EGF)は、その受容体EGFRを介して作用するもので、ケラチノサイトその他表皮細胞のマイトジエンかつ生存因子である(Rheinwald et al. *Nature*, 1997; 265: 421(非特許文献1); Rodeck et al. *J. Cell Science*, 1997; 110: 113(非特許文献2))。EGFは、表皮の正常な発達および生理機能にとって重要である。EGFR阻害は、基底層内の上方制御されたp27KIP1、KRT1およびSTAT3によって示されるように、基底ケラチノサイトの異常増殖、移動および未熟な分化に至る可能性があり、結果として炎症性細胞の補充を伴う皮膚の完全性崩壊に至る可能性がある(Jost et al. *Eur. J. Dermatol.* 2000; 10: 505-510(非特許文献3); Lacouture, *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 803-812(非特許文献4))。

【0003】

EGFRを阻害する薬剤は、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌および悪性神経膠腫など(ただし、これらに限定されない)の各種固形腫瘍に対して有効な抗癌剤として示されている(Conen et al., 2003(非特許文献5); Lage et al., 2003(非特許文献6); Lorusso, 2003(非特許文献7); Vanhoefer et al., 2004(非特許文献8))。臨床的利益(症状緩和または生存延長として定義)は、これまでのところ抗EGFR抗体であるセツキシマブ(Erbxitux(登録商標))ならびにEGFRチロシンキナーゼ(TK)阻害剤であるゲフィチニブ(Iressa(登録商標))およびエルロチニブ(Tarceva(登録商標))において示されている。

【0004】

さらに、EGFR阻害剤は、転帰の改善を試みて標準療法と併用して各種腫瘍にますます使用されている。2006年、第I-II相無作為化試験の結果により、局所領域進行頭頸部扁平上皮癌治療においてEGFR標的IgG1 mAbであるセツキシマブを放射線療法に追加すると、放射線療法単独と比較して、局所領域の管理持続時間および全生存中央値の統計的に有意でかつ臨床的に意義のある改善に至ることが示された(Bonner et al. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 567-578(非特許文献9))。

【0005】

EGFR阻害剤は生命を脅かす毒性を惹起しないが、EGFR阻害剤の使用は皮膚反応(一般にざ瘡様皮疹(または毛包炎)と呼ばれる黄斑丘疹性、膿疱性皮疹;乾燥症;亀裂;毛細血管拡張症;色素過剰;ならびに毛髪および爪の変化など)の発現に関する可能性がある(Segaert et al. *Ann. Oncol.* 2005; 16: 1425-1433(非特許文献10))。さらに、好中球浸潤および毛包損傷を伴う炎症が一般に表皮と皮膚の接合部に見られる。

【0006】

最も一般的な皮膚反応であるざ瘡様皮疹(60~70%の患者に発現)は、通常、脂腺が豊富な領域(顔面、頸部および耳介後領域、肩、体幹上部、ならびに頭皮など)に分布する。皮疹により惹起される主症状であるそう痒、乾燥、および二次感染は、多くの症例において不快感および好ましくない美容上の変化を惹起する。発疹の発現および重症度は明らかに用量依存性であり、発現時間中央値は療法開始後10日間で、2~3週後にピークに達する。該発疹は遅発する場合もあり、EGFR阻害剤の逐次投与ごとに炎症が生じ

10

20

30

40

50

る場合もある。さらに、毛の成長（特に頭皮および睫毛）異常が約20%の患者において報告されており、圧痛を伴う爪廻炎症が約15%報告されている（*Lacouture, Nat. Rev. Cancer*, 2006; 6:803-812（非特許文献4））。約10%の患者が皮膚毒性のために療法を中止している。

【0007】

該皮疹は抗EGFR療法における抗癌の有効性および臨床的利益の代理指標であるというエビデンスが次々と上がっている（*Cohen et al. J. Clin. Oncol.*, 2003; 21:1980-1987（非特許文献11））。したがって、皮疹を惹起する抗EGFR剤の增量が慣行になり得、該皮疹の有効な治療の重要性も増してきている。局所性もしくは全身性の抗生物質、抗炎症剤、レチノイド、局所潤滑剤、およびその他の種類の治療薬が実験的な方法において試みられているが、不良もしくは非一貫的な結果に終わっている。より最近では、メナジオン（ビタミンK3）、すなわちEGFRホスファターゼ阻害剤の局所塗布は、EGFR阻害剤であるエルロチニブおよびセツキシマブの全身投与に続発して、ヒト皮膚内でEGFR媒介性シグナル伝達を回復することが示された（*Ling et al. 国際公開第2006/113479号*（非特許文献1））。

【0008】

したがって、米国のみで毎年15万人を超える個人が罹患することが想定される症状、抗EGFR療法に関連する上皮毒性など、このEGFR媒介性皮膚病態の治療および/または予防のために有効な局所製剤が必要とされている。

10

20

30

40

50

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】*Ling et al. 国際公開第2006/113479号*

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】*Rheinwald et al. Nature*, 1997; 265:421

【非特許文献2】*Rodeck et al. J. Cell Science*, 1997; 110:113

【非特許文献3】*Jost et al. Eur. J. Dermatol.* 2000; 10:505-510

【非特許文献4】*Lacouture, Nat. Rev. Cancer* 2006; 6:803-812

【非特許文献5】*Conen et al.*, 2003

【非特許文献6】*Lage et al.*, 2003

【非特許文献7】*Lorusso*, 2003

【非特許文献8】*Vanhoef et al.*, 2004

【非特許文献9】*Bonner et al. N. Engl. J. Med.* 2006; 354:567-578

【非特許文献10】*Segaert et al. Ann. Oncol.* 2005; 16:1425-1433

【非特許文献11】*Cohen et al. J. Clin. Oncol.*, 2003; 21:1980-1987

【発明の概要】

【0011】

本発明がとりわけ示すのは、ビタミンK類似体（例えば、メナジオン）を含む局所製剤が、安定性、非刺激性、非乾燥性で美容上許容可能なビヒクリル内において、均一の治療有効濃度のビタミンK類似体を皮膚へ送達することである。これらの局所製剤は、炎症に関連する皮膚病態、特に、抗EGFR療法に起因する皮膚病態の治療および予防において有

用である。

【0012】

したがって、一態様では、本発明は、ビタミンK類似体、(1つまたは複数の)油性成分、(1つまたは複数の)ゲル化剤、(1つまたは複数の)微生物の防腐剤、および水を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤を提供する。

【0013】

一実施形態では、本発明の医薬製剤に含まれるビタミンK類似体はEGFRを活性化する。別の実施形態では、該ビタミンK類似体はメナジオン(米国薬局方(USP)モノグラフにおける薬剤原料)である。一実施形態では、該製剤はエチルアルコール無添加である。

10

【0014】

関連する実施形態では、該製剤は、局所塗布時に濃度0.1~1.5mMのビタミンK類似体を表皮層へ送達するため、または局所塗布時に濃度0.2~1.2mMのビタミンK類似体を送達するために十分な量のビタミンK類似体、またはビタミンK類似体の濃度に依存しない十分な組成物を含む。他の関連する実施形態では、該医薬製剤は、約0.01%~10%(w/w)のビタミンK類似体、約0.05%~0.5%(w/w)のビタミンK類似体、約0.05%~0.2%(w/w)のビタミンK類似体、約0.05%(w/w)のビタミンK類似体、約0.1%(w/w)のビタミンK類似体、または約0.2%(w/w)のビタミンK類似体を含む。

【0015】

別の実施形態では、本発明の医薬製剤に含まれる油性成分は、ミリスチン酸イソプロピル、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ペトロラタム、鉱油、およびシクロメチコーンからなる群から選択される。

20

【0016】

関連する実施形態では、該製剤は約1%~約100%(w/w)の油性成分を含む。別の実施形態では、該製剤は約1%~約35%(w/w)の油性成分を含む。さらに別の実施形態では、該製剤は約3%~約12%(w/w)の油性成分を含む。

【0017】

別の実施形態では、本発明の医薬製剤は約0.1~5%(w/w)のゲル化剤を含む。一実施形態では、該ゲル化剤は1つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー(例えば、Carbopol 981、Pemulen TR 1、またはそれらの配合)を含む。

30

【0018】

別の実施形態では、本発明の医薬製剤は約0%~95%(w/w)の水を含む。一実施形態では、該製剤は、約60%~90%(w/w)の水を含む。別の実施形態では、該製剤は、約30%~95%(w/w)の水を含む。

【0019】

さらなる実施形態では、本発明の医薬製剤は、該製剤が水を含む場合、微生物の防腐剤を含んでよい。一実施形態では、該防腐剤はベンジルアルコール、メチルパラベンおよびプロピルパラベンからなる群から選択される。関連する実施形態では、該製剤は、約0.01~50%(w/w)の該防腐剤、または約0.01~5%(w/w)の該防腐剤を含む。他の関連する実施形態では、該製剤は、約0.1%~5%のベンジルアルコール、約0.5%~5%のベンジルアルコール、または約1%のベンジルアルコールを含む。

40

【0020】

さらに他の実施形態では、本発明の医薬製剤は中和剤を含んでもよい。関連する実施形態では、中和剤は該製剤のpHを約4.0~8.0、約5.0~6.5、または約5.5~6.0に維持する。別の実施形態では、中和剤は該製剤のpHを約5.5に維持する。

【0021】

好みしい実施形態では、本発明の医薬製剤はクリームまたはローションである。関連する実施形態では、該製剤は、粘度が室温(25)で約1,000~20,000cps、約1,000~10,000、または約3,000~4,000cpsであるロショ

50

ンである。

【0022】

好ましい一実施形態では、該医薬製剤は：約0.01～10%（w/w）のメナジオン；約1～50%（w/w）の1つもしくは複数の油性成分；それぞれ約0.01～5%（w/w）の2つの異なるアクリル酸系ポリマー；約0.03～10%（w/w）の防腐剤；pH約4.0～7.0を維持するのに十分な中和剤；ならびに水を含む。

【0023】

別の好ましい実施形態では、該医薬製剤は：約0.05～2%（w/w）のメナジオン；約3～20%（w/w）の1つもしくは複数の油性成分；約0.1～1%（w/w）のアクリル酸系ポリマー；約0.5～5%（w/w）の防腐剤；pH約4.5～6.5を維持するのに十分な中和剤；ならびに水を含む。

【0024】

別の好ましい実施形態では、該医薬製剤は：約0.05%～0.2%（w/w）メナジオン；約12%（w/w）ミリスチン酸イソプロピル；約0.3%（w/w）Pemulen TR 1；約0.1%（w/w）Carbopol 981；約1%（w/w）ベンジルアルコール；pH約5.0～6.0を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；および水を含む。

【0025】

別の好ましい実施形態では、該医薬製剤は：約0.05%～0.2%（w/w）メナジオン；約3%（w/w）セバシン酸ジエチル；約0.3%（w/w）Pemulen TR 1；約0.1%（w/w）Carbopol 981；それぞれ約0.3%（w/w）のメチルパラベンおよびプロピルパラベン；pH約5.5～6.0を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；ならびに水を含む。

【0026】

別の好ましい実施形態では、該医薬製剤は：約0.05%～0.2%（w/w）メナジオン；約6%（w/w）アジピン酸ジイソプロピル；約0.3%（w/w）Pemulen TR 1；約0.1%（w/w）Carbopol 981；それぞれ約0.3%（w/w）のメチルパラベンおよびプロピルパラベン；pH約5.5を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；ならびに水を含む。

【0027】

別の好ましい実施形態では、該医薬製剤は：約0.05%～0.2%（w/w）メナジオン；約15%（w/w）セバシン酸ジエチル；約50%（w/w）ミリスチン酸イソプロピル；および約35%（w/w）鉱油を含む。

【0028】

別の好ましい実施形態では、該医薬製剤は：約0.05%～0.2%（w/w）メナジオン；約15%（w/w）セバシン酸ジエチル；約10%（w/w）ミリスチン酸イソプロピル；約65%（w/w）鉱油；および約10%シクロメチコーン5 NFを含む。

【0029】

関連する態様では、本発明は、光不透過性容器内に収容された、ビタミンK類似体、1つもしくは複数の油性成分、1つもしくは複数のゲル化剤、1つもしくは複数の防腐剤、ならびに水を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤も提供する。一実施形態では、該製剤はエチルアルコール無添加である。

【0030】

本発明の本態様に関連する実施形態では、該収容された製剤は温度約25で少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、または少なくとも約12ヶ月間化学的に安定している。一実施形態では、該収容された医薬製剤は温度約5～25の範囲で少なくとも約3ヶ月間、少なくとも約6ヶ月間、少なくとも約9ヶ月間、または少なくとも約12ヶ月間化学的に安定している。

【0031】

別の実施形態では、該容器は盲端部およびプラスチックキャップを備えた圧縮性チュー

10

20

30

40

50

ブであり、低密度もしくは高密度ポリエチレン、ポリプロピレン、または他の類似ポリマーからなる。好ましくは、該チューブはアルミニウムからなり、より好ましくは、該チューブはさらに内部がラッカーコーティングされている。

【0032】

他の実施形態では、該容器は約10～200g容量、約20～150g容量、約10～100g、約30g容量または約100g容量である。

【0033】

さらに別の実施形態では、本発明の収容された医薬製剤は、塗布具（例えば、L P D E 塗布具）を含んでもよい。

【0034】

別の態様では、本発明は、皮膚病態を治療または予防する方法であり、治療有効量の医薬製剤（ビタミンK類似体、1つもしくは複数の親油性成分、1つもしくは複数のゲル化剤および／もしくは分散剤、1つもしくは複数の防腐剤、水、および好適とみなされるその他の成分を含む）を局所投与することを含む方法を提供する。あるいは、該製剤は、水を添加せずに親油性成分の基材にビタミンK類似体を含んでよい。本発明の製剤は、該ビタミンK類似体を溶解状態または固体分散体として含んでよい。

10

【0035】

一実施形態では、該医薬製剤は少なくとも1日1回局所投与される。別の実施形態では、該医薬製剤は1日約1～4回局所投与される。一実施形態では、該製剤は約3日間または約4日間投与される。一実施形態では、該製剤は約7日サイクルで投与される。一実施形態では、該製剤は約7日サイクルで約28日間投与される。

20

【0036】

一実施形態では、本発明の方法により治療し得る皮膚病態は表皮の炎症（以下のものに限定されないが、皮疹、乾癬、湿疹、皮膚炎、脱毛、およびざ瘡など）に関連している。

【0037】

好ましい一実施形態では、該皮膚病態は、抗上皮増殖因子受容体（EGFR）療法、例えば、抗EGFR抗体（例えば、セツキシマブ）またはEGFRチロシンキナーゼ阻害剤（例えば、ゲフィチニブまたはエルロチニブ）を用いた治療などに続発しており、皮疹（例えば、ざ瘡様皮疹または斑状丘疹状皮疹）、毛包形成異常症、毛包間表皮過形成、創傷治癒の不成功または遅延ならびにそれらの併発が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明は、ビタミンK類似体（例えば、ビタミンK3（メナジオン））は、様々な親油性成分と適合（例えば、物理的かつ化学的に安定）し、試験した大多数の水性成分とは適合しないという発見に少なくとも部分的に基づいている。特に、メナジオン、親油性成分、ゲル化剤、防腐剤、および水を含む製剤は、局所投与時に治療有効量のメナジオンを皮膚へ送達できることが見出された。

【0039】

本発明の様々な態様を下記の小項目において詳述する。

40

【0040】

1. ビタミンK類似体を含む局所製剤

本発明の局所製剤は、疎水性軟膏剤、親水軟膏剤、疎水性液剤、懸濁剤、噴霧剤、または泡沫剤でよい。

【0041】

一実施形態では、本発明の局所製剤は乳剤である。本発明の製剤（例えば、局所乳剤）は、一般に、ビタミンK類似体、親油性成分、ゲル化剤および水を含む。一実施形態では、本発明の乳剤はエチルアルコール無添加である。該製剤の追加成分としては、防腐剤、中和剤、分散剤、酸化防止剤、UVAおよびUVBスクリーニング剤、局所麻酔薬、ポリオールプレポリマー、ならびにリン脂質を挙げ得ることができるが、これらに限定されない。

50

【0042】

本発明の医薬製剤（すなわち、乳剤）は、局所投与時に治療有効量の有効成分ビタミンK類似体を皮膚表皮層へ送達するために製剤化される。該乳剤は、以下に説明した実施例に記載のものなど、市販の乳剤製造に典型的なプロセスを用いて生成できる。好ましくは、該製剤はクリームまたはローションの形態で提供され、好ましくは、ローションである。一実施形態では、ローションの粘度は約3000～4000cpsである。別の実施形態では、該ローションの粘度は約1000～10,000cpsである。

【0043】

ある実施形態では、本発明の局所製剤は、局所塗布時に濃度約0.1～約0.5mMのビタミンK類似体を表皮層へ送達する（例えば、該類似体を皮膚深層に浸透させないおよび/または血行に侵入させない）ために製剤化される。他の実施形態では、該製剤は、局所塗布時に、濃度約0.2～約1.2mMのビタミンK類似体を表皮層へ送達するために製剤化される。

10

【0044】

典型的には、該製剤は約0.01%～約10%（w/w）、約0.02～約2%（w/w）であり、好ましくは、約0.05～約0.5%（w/w）である該ビタミンK類似体を含む。一実施形態では、該製剤は約0.05～約0.2%（w/w）の該ビタミンK類似体を含む。一実施形態では、該製剤は約0.05%（w/w）の該ビタミンK類似体を含む。一実施形態では、該製剤は約0.1%（w/w）の該ビタミンK類似体を含む。一実施形態では、該製剤は約0.2%（w/w）の該ビタミンK類似体を含む。

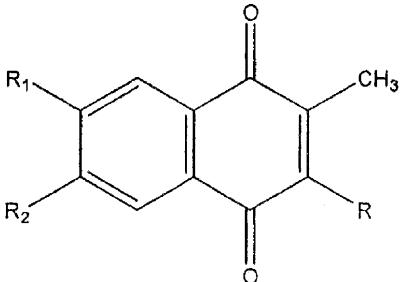
20

【0045】

本発明の製剤に用いてよいビタミンK類似体としては、任意のビタミンK群（すなわち、EGFR、Aktおよび/もしくはStat3、またはそれらの混合物を活性化できるナフトキノン誘導体群）メンバーが挙げられる。本明細書で用いる場合、EGFR、Aktおよび/もしくはStat3を「活性化」するとは、リン酸型のEGFR、Aktおよび/もしくはStat3を増大することを意味する。ビタミンK類似体の例としては、以下のものに限定されないが、ビタミンK1（2メチル3フィチル1,4ナフトキノン）、ビタミンK2（2メチル3ヘキサブレニル1,4ナフトキノン；メナキノン）、メナジオン（ビタミンK3；2メチル1,4ナフトキノン）、ビタミンK4（1,4ジアセトキシ2メチルナフタレン）、ビタミンK5（4アミノ2メチル1ナフタレノール）、ビタミンK6、ビタミンK7（3メチル4アミノ1ナフトール塩酸塩）、メナジオン亜硫酸水素ナトリウム；メナジオン亜硫酸水素ジメチルピリミジノール、類似機能を有するビタミンK群メンバーの類似体（ジヒドロビタミンK、メナキノン4、メナキノン6、メナキノン7、メナジオール、メナジオールニリン酸ナトリウム、メナジオールニ酢酸、ならびにメナドキシムおよびその関連する塩などがあるが、これらに限定されない）；ならびに次の構造を有する化合物が挙げられる：

30

【化1】



40

（式中RはHまたは飽和もしくは不飽和の脂肪族炭化水素；ならびにR1およびR2はEGFR、Aktおよび/もしくはStat3を活性化できるHもしくはCH3である）。

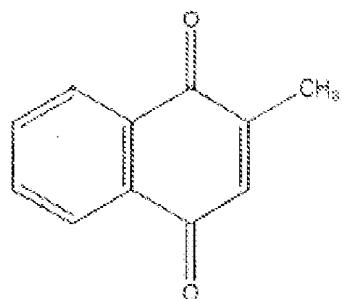
【0046】

一実施形態では、メナジオンが本発明の製剤に使用される。メナジオンは次の構造を有

50

する：

【化2】

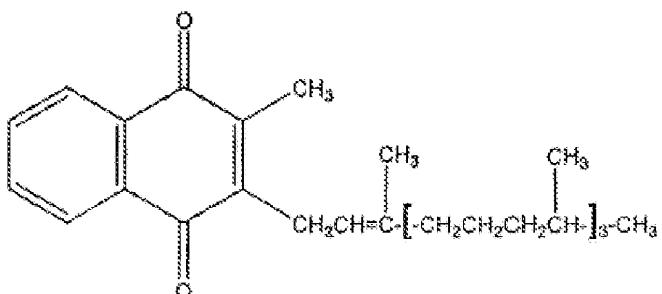


10

【0047】

別の実施形態では、本発明の製剤はビタミンK1を含む。ビタミンK1は次の構造を有する：

【化3】



20

ビタミンK1の好ましい形態は、ビタミンK1のトランス異性体またはトランス異性体とシス異性体の混合物である。なぜならシス異性体は生物活性がほとんどまたは全くないからである (Matschiner et al., 1972)。ビタミンK1は多くの緑色植物に存在し、ビタミンK2は多くの腸内細菌によって産生される。ビタミンK3、K4、K5、K6、およびK7は合成類似体である。ビタミンK類似体を調製するためのプロセスは、例えば、米国特許第4,374,775号、同第4,906,411号、同第5,412,124号、同第5,637,741号、同第5,770,774号、および同第6,579,994号、ならびにSah (1949-50)に記載されている。ビタミンK1、K2およびK3は、例えば、Sigma Aldrichから入手可能である。

30

【0048】

該親油性成分は、該製剤中に、該ビタミンK類似体の皮膚浸透を増強するのに十分な量で提供される。ある実施形態では、該製剤は、約1～約100%の親油性成分または親油性成分の配合を含む。他の実施形態では、該製剤は、約1%～約35% (w/w)、約3%～約15% (w/w)、または約6%～12% (w/w)の該親油性成分を含む。他の実施形態では、該製剤は、約3% (w/w)、約5% (w/w)、約6% (w/w)、約10% (w/w)、約12% (w/w)または約15% (w/w)の該親油性成分を含む。

40

【0049】

本発明の局所製剤に用い得る親油性成分は、市販されており、ポリカーボン（例えば、鉱油および乳化ワックス）；ペトロラタム、合成油（例えば、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド）；オクチルドデシル、イソステアリン酸イソステアリル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル；およびシリコーン油（例えば、シクロペンタシロキサン、シクロヘキサシロキサン、シクロテトラシロキサン、ジメチコーン）；植物油（例えば、アマニ油、キリ油、ヒマシ油、落花生油、オリーブ油、アーモンド油）；またはそれらの配合が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい一実施形態では、該親油性成分はミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、カプリル酸/カ

50

プリン酸トリグリセリドおよびそれらの配合からなる群から選択される。

【0050】

本発明の局所製剤はさらに1つもしくは複数のゲル化剤を、典型的には濃度約0.1～5% (w/w) で含む。本明細書で用いる用語「ゲル化剤」とは、液体ビヒクルの粘度を増大および調整して塗布を簡単かつ均一にする物質である。ある場合には、高分子量ゲル化剤は、制御放出プロセスの一種によって薬物の皮膚吸収率を制御し得る。さらに、ゲル化剤は、乳剤形成剤および乳剤安定剤、例えば、分散剤（すなわち、粒子の分離を改善し、定着または凝集を防止する）として作用し得る。

【0051】

本発明の局所製剤に使用される製薬上許容可能なゲル化剤は市販されており、デンプン、セルロース誘導体、アクリル誘導体、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、キサンタンガムおよびコロイダルシリカ、またはそれらの配合が挙げられるが、これらに限定されない。

【0052】

いくつかの実施形態では、該ゲル化剤はセルロース誘導体、例えばメチルセルロース (Methocel, Metolose)、エチルセルロース (Ethocel, Aquacoat (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Kenal, Methocel, Hypromelose)、ヒドロキシエチルセルロース (Cellulosize, Natrosol)、ヒドロキシプロピルセルロース (Klucel)、ナトリウムもしくはカルシウム形態のカルボキシメチルセルロース（架橋型または非架橋型）(Akucel, Nymcel, Tyllose CB, Croscarmellose, Acidisol) またはそれらの配合である。

【0053】

他の実施形態では、該ゲル化剤はアクリル誘導体、例えば、カルボマーまたはアクリル系ポリマーである。好ましい実施形態では、該アクリル系ポリマーは、Carbopol (登録商標) ポリマーであり、例えば、Carbopol (登録商標) 71G、Carbopol (登録商標) 971P NF、Carbopol (登録商標) 980 NF、Carbopol (登録商標) 981 NF およびCarbopol (登録商標) 941 NF である。ある実施形態では、該アクリル系ポリマーはPemulen (登録商標) ポリマー乳化剤であり、例えば、Pemulen (登録商標) TR 1 NF またはPemulen (登録商標) TR 2 NF、またはそれらの配合である。好ましい一実施形態では、該ゲル化剤はCarbopol (登録商標) 981 NF とPemulen (登録商標) TR 1 NF の配合である。

【0054】

本発明の局所製剤は、美容上許容可能で保湿性の製剤を得るために担体として作用する水（好ましくは精製されている）をさらに含む。典型的には、該製剤は約30～95% (w/w) の水または約60～90% (w/w) の水を含む。

【0055】

さらなる実施形態では、中和剤または緩衝液を添加し、該製剤のpHを安定させて許容可能レベルまで増粘してよい。中和剤の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびトリエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。関連する実施形態では、十分な中和剤を該製剤に添加してpH約4.0～8.0、約5.0～6.5、または約5.0～6.0を維持する。別の実施形態では、十分な中和剤を添加してpH約5.5を維持する。

【0056】

他の実施形態では、防腐剤を本発明の製剤中に含んで、経時的な微生物の異常増殖を防止してよい。ある実施形態では、該防腐剤は該製剤中に約0.01～約50% (w/w) 、好ましくは0.01～5% (w/w) 、より好ましくは約0.5%～5% (w/w) 存在する。一実施形態では、該製剤は約1% (w/w) の該防腐剤を含む。

【0057】

10

20

30

40

50

当業者にとって既知であり、該製剤に対して有害ではない任意の防腐剤を用いてよい。適した防腐剤の例としては、アルキルアルコール（例えば、ベンジルアルコール）；パラベン（例えば、ブチルパラベン、プロピルパラベン）、それらの塩およびエステル；安息香酸、その塩およびエステル；ソルビン酸およびその塩；トリクロサン；イミダゾリジニル尿素；フェノキシエタノール；DMDMヒダントイン；ジアゾリジニル尿素およびクロルフェネシンブチル化ヒドロキシトルエン、エデト酸二ナトリウム、クエン酸；またはそれらの配合が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい一実施形態では、該製剤に含まれる該防腐剤はベンジルアルコールである。

【0058】

本発明の局所製剤に含んでよい追加成分としては、UVAおよびUVBフィルター（例えば、ベンゾフェノン3、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、オクトクリレン、メトキシケイヒ酸オクチル、4メチルベンジリデンショウノウ、サリチル酸オクチル、テレフタリリデンジカンファースルホン酸およびドロメトリゾールトリシロキサン）；着色剤（例えば、油性着色剤、水性着色剤、化粧用または外皮用組成物に従来使用されている色素および真珠母貝など）、局所麻酔薬（例えば、ベンゾカイン、ブタンベン、ジブカイン、リドカイン、オキシブロカイン、プラモキシン、プロパラカイン、プロキシメタカイン、およびテトラカイン）、ポリオールプレポリマー（例えば、分解性生体適合性材料、例えば、人工皮膚）、およびリン脂質、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【0059】

2. 収容

本発明の局所製剤は、局所投与に適した任意の光不透過性の市販容器（例えば、暗色ガラス、プラスチックまたはアルミニウム）を用いて都合よく収容してよく（ポンプ式噴霧缶、ボトル、瓶、薬瓶、チューブおよび単回使用パケットなどを含むが、これらに限定されないが）、有効成分であるビタミンK類似体の化学的安定性を少なくとも12ヶ月間、25または冷却（4）下で維持できるものが挙げられる。これらの容器に、キャップおよび局所製剤を分配する方法（例えば、ポンプまたは塗布具）を提供することもできる。

【0060】

ある実施形態では、該容器は圧縮性（例えば、局所製剤を押し出すために平均的な力を有する個人によって簡単に圧縮可）であり、柔軟性のあるプラスチックチューブおよびアルミチューブ、ならびに柔軟性のある単位用量ホイルポーチを含むが、これらに限定されない。好ましい一実施形態では、該容器はアルミチューブであり、より好ましくは、下記の実施例に記載したとおり、内部が保護コーティング（例えば、ラッカーコーティング）されている。

【0061】

典型的には、本発明の医薬製剤は約10～150g、20～120、10～200gまたは約20～150g容量の容器で提供される。一実施形態では、該医薬製剤は30g容量のアルミチューブで提供される。好ましい一実施形態では、該医薬製剤は100g容量のアルミチューブで提供される。

【0062】

3. 治療および/または予防の方法

本発明はさらに、治療有効量で、本明細書に記載の局所製剤を患者に投与することを含む、皮膚病態を治療する方法を提供する。

【0063】

本明細書で用いる用語「治療（treating）」とは、別段の指定がない限り、皮膚病態に関連する1つもしくは複数の病態もしくは症状の部分的もしくは完全な逆転、緩和、進行阻止、もしくは予防を意味する。本明細書で用いる用語「治療（treatment）」とは、別段の指定がない限り、直前に定義された「治療（treating）」としての治療行為を指す。

【0064】

10

20

30

40

50

同様に、語句「治療有効量」とは、皮膚病態を治療できる本発明の局所製剤量を指す。投与用量および投与頻度は、治療中の皮膚病態の種類および重症度、ならびに患部の大きさに応じて変わるであろう。治療有効量の製剤は、病態を治療するために必要に応じて、数日間、数週間もしくは数ヶ月間にわたって単回もしくは複数回用量で投与できる。投与用量および投与頻度は、処方医師によって、特定の患者ごとに、治療奏効度に応じて増減調整することもできる。典型的には、本発明の局所製剤は少なくとも1日1回投与され、一実施形態では、該製剤は1日1～4回投与される。

【0065】

本明細書で用いる用語「皮膚病態」とは、皮膚（例えば、表皮または真皮）の炎症に関連する疾患または障害を指し、発疹、湿疹、乾癬、皮膚炎、角化症、ざ瘡、ならびに癌の治療において有用なEGFR阻害剤の単用量（単回もしくは分割）または連続用量（例えば、治療コース）の患者への投与により惹起される上皮毒性が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0066】

本明細書で用いる用語「上皮毒性」とは、抗EGFR療法を受けている患者において1つもしくは複数の症状もしくは病態によって呈する表皮組織の異常もしくは機能障害を指し、皮疹（例えば、一般にざ瘡様皮疹（または毛包炎）と呼ばれる黄斑丘疹性、膿疱性皮疹）；脂漏性皮膚炎様発疹；乾燥症；亀裂；毛細血管拡張症；色素過剰；萎縮毛もしくは脱毛；毛包形成異常症；毛包間表皮過形成；毛包膿疱を伴うびまん性紅斑；浮腫状の顔面紅斑；爪囲（爪を囲む領域）変化；ならびに損傷後の治癒不成功もしくは治癒遅延が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0067】

本明細書で用いる用語「患者」、もしくは「対象」とは、好ましくは皮膚病を病んでいるもしくはそれに罹患するリスクがあるヒトを指す。しかしながら、用語「患者」は、ヒト以外の動物（好ましくは哺乳動物、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、とりわけ非ヒト霊長類など）も指すことができる。好ましくは、該患者はEGFR阻害剤により治療中のまたはEGFR阻害剤による治療を受けてきているヒトである。

30

【0068】

本明細書で同義的に用いる用語「EGFR阻害剤」および「抗EGFR療法」とは、現在、当該分野において既知であるもしくは今後同定される任意のEGFR阻害剤を指し、患者への投与時に、患者のEGFR活性化に関連する生物活性（任意の下流生物作用あるいはEGFRとその天然リガンドとの結合に起因する活性など）を阻害する任意の化学物質が挙げられる。かかるEGFR阻害剤としては、患者の癌の治療に関連する、EGFR活性化またはEGFR活性化の任意の下流生物作用を遮断できる任意の薬剤が挙げられる。かかる阻害剤は受容体の細胞内ドメインに直接結合してそのキナーゼ活性を阻害することにより作用できる。あるいは、正常な生物活性を防止もしくは低減するために、かかる阻害剤は、EGFR受容体もしくはその一部のリガンド結合部位もしくはその一部を占有することによって作用でき、その結果、該受容体はその天然リガンドを接近できなくなるようになる。EGFR阻害剤としては、低分子量阻害剤、抗体もしくは抗体断片、アンチセンスコンストラクトおよびリボザイムが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0069】

EGFR阻害剤の例としては、当該分野において、キナザリンEGFR阻害剤、ピリドピリミジンEGFR阻害剤、ピリミドピリミジンEGFR阻害剤、ピロロピリミジンEGFR阻害剤、ピラゾロピリミジンEGFR阻害剤、フェニルアミノピリミジンEGFR阻害剤、オキシンドールEGFR阻害剤、インドロカルバゾールEGFR阻害剤、フタラジンEGFR阻害剤、イソフラボンEGFR阻害剤、キノロンEGFR阻害剤、およびチルホスチンEGFR阻害剤に分類されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0070】

低分子量EGFRの限定されない例として、次の特許文献に記載された任意のEGFR

50

阻害剤、ならびに前記 E G F R 阻害剤のすべての製薬上許容可能な塩および溶媒和物が挙げられる：欧州特許第 5 2 0 7 2 2 号（1992年12月30日公開）；欧州特許第 5 6 6 2 2 6 号（1993年10月20日公開）；P C T 国際公開第 9 6 / 3 3 9 8 0 号（1996年10月31日公開）；米国特許第 5 , 7 4 7 , 4 9 8 号（1998年5月5日付与）；P C T 国際公開第 9 6 / 3 0 3 4 7 号（1996年10月3日公開）；欧州特許第 7 8 7 7 7 2 号（1997年8月6日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 0 0 3 4 号（1997年8月21日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 0 0 4 4 号（1997年8月21日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 8 9 9 4 号（1997年10月23日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 4 9 6 8 8 号（1997年12月31日公開）；欧州特許第 8 3 7 0 6 3 号（1998年4月22日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 0 2 4 3 4 号（1998年1月22日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 8 9 8 3 号（1997年10月23日公開）；P C T 国際公開第 9 5 / 1 9 7 7 4 号（1995年7月27日公開）；P C T 国際公開第 9 5 / 1 9 9 7 0 号（1995年7月27日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 1 3 7 7 1 号（1997年4月17日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 0 2 4 3 7 号（1998年1月22日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 0 2 4 3 8 号（1998年1月22日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 2 8 8 1 号（1997年9月12日公開）；ドイツ特許出願公開第 1 9 6 2 9 6 5 2 号（1998年1月29日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 3 3 7 9 8 号（1998年8月6日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 2 8 8 0 号（1997年9月12日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 2 8 8 0 号（1997年9月12日公開）；欧州特許第 6 8 2 0 2 7 号（1995年11月15日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 0 2 2 6 6 号（1997年1月23日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 2 7 1 9 9 号（1997年7月31日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 0 7 7 2 6 号（1998年2月26日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 3 4 8 9 5 号（1997年9月25日公開）；P C T 国際公開第 9 6 / 3 1 5 1 0 号（1996年10月10日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 1 4 4 4 9 号（1998年4月9日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 1 4 4 5 0 号（1998年4月9日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 1 4 4 5 1 号（1998年4月9日公開）；P C T 国際公開第 9 5 / 0 9 8 4 7 号（1995年4月13日公開）；P C T 国際公開第 9 7 / 1 9 0 6 5 号（1997年5月29日公開）；P C T 国際公開第 9 8 / 1 7 6 6 2 号（1998年4月30日公開）；米国特許第 5 , 7 8 9 , 4 2 7 号（1998年8月4日付与）；米国特許第 5 , 6 5 0 , 4 1 5 号（1997年7月22日付与）；米国特許第 5 , 6 5 6 , 6 4 3 号（1997年8月12日付与）；P C T 国際公開第 9 9 / 3 5 1 4 6 号（1999年7月15日公開）；P C T 国際公開第 9 9 / 3 5 1 3 2 号（1999年7月15日公開）；P C T 国際公開第 9 9 / 0 7 7 0 1 号（1999年2月18日公開）；および P C T 国際公開第 9 2 / 2 0 6 4 2 号（1992年11月26日公開）。低分子量 E G F R 阻害剤の限定されない例の追加としては、Traxler, P., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents 8 (12) : 1599-1625 に記載された任意の E G F R 阻害剤が挙げられる。

【0071】

低分子量 E G F R 阻害剤の特定の好ましい例としては、[6 , 7 ビス (2 メトキシエトキシ) 4 キナゾリン 4 イル] (3 エチニルフェニル) アミン (米国特許第 5 , 7 4 7 , 4 9 8 号 (1998 年 5 月 5 日付与) および前述した Moyer et al . , 1997) ; C1 1 0 3 3 および P D 1 8 3 8 0 5 (Sherwood et al . , 1999 , Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 40 : 723) ; ならびに Z D 1 8 3 9 (Woodburn et al . , 1997 , Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 38 : 633) が挙げられる。

【0072】

抗体ベースの E G F R 阻害剤としては、その天然リガンドによって E G F R 活性化を部分的もしくは完全に遮断できる任意の抗 E G F R 抗体もしくは抗体断片が挙げられる。抗体ベースの E G F R 阻害剤の限定されない例としては、Modjtahedi, H. ,

10

20

30

40

50

et al., 1993, Br. J. Cancer 67: 247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer 77: 639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1: 1311-1318; Huang, S. M., et al., 1999, Cancer Res. 15: 59(8): 1935-40; and Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59: 1236-1243に記載されたものが挙げられる。したがって、該EGFR阻害剤は、モノクローナル抗体Mab E7.6.3(前述したYang, 1999)、またはMab C225(ATCC寄託番号HB 8508)、またはそれらの結合特異性を有する抗体もしくは抗体断片であり得る。

10

【0073】

追加の実施形態では、本発明の活性化合物は他剤と併用投与できる。例えば、追加の治療としては、経口用もしくは局所用の抗炎症剤もしくは抗生剤、日焼け防止剤(例えば、UVAおよびUVBフィルター剤)、局所的に作用する鎮痛剤、などが挙げられる。該追加剤は、該局所製剤の一部としても、別の医薬組成物としても投与できる。該追加剤は、本発明の局所製剤の投与前、投与と同時、または投与後に投与できる。

【0074】

本発明をさらに下記の実施例により例証するが、これらに限定されるべきではない。本出願全体を通して引用されたすべての参考文献、特許および公開特許出願の内容が参照により本明細書中に組み込まれる。

20

【実施例】

【0075】

実施例1 - メナジオンの溶解度

本試験では、局所医薬生成物に使用された水性および油性賦形剤中メナジオンの溶解度特性を評価することに焦点を当てた。初めに、溶解度試験を単溶媒中で行なった。選択した溶媒中のメナジオンの溶解度を表1に提示する。

【0076】

(表1) 単溶媒中のメナジオンの推定溶解度

| 実験室での参考値 | 溶媒 | (%w/w) |
|------------|-------------------------------------|---------|
| 2368 - 3A | ベンジルアルコール | 10%超 |
| 2368 - 5A | ジメチルイソソルビド | 10%超 |
| 2368 - 4A | セバシン酸ジエチル | 8~10% |
| 2368 - 5B | ジエチレングリコールモノエチルエーテル (Transcutol) | 5~7% |
| 2368 - 3B | カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド | 4~5% |
| 2368 - 4B | アジピン酸ジイソプロピル | 4~5% |
| 2368 - 11B | エチルアルコール(200 ブルーフ) | 2~4% |
| 2368 - 24A | ポリエチレングリコール 200 | 2~4% |
| 2368 - 25A | ポリエチレングリコール 400 | 2%超 |
| 2368 - 6A | ミリスチン酸イソプロピル | 2~3% |
| 2368 - 7A | オレイン酸 | 2~3% |
| 2368 - 7B | オレイルアルコール | 2~3% |
| 2368 - 9B | PPG-3 ミリスチルエーテル | 2~3% |
| 2368 - 8A | 落花生油 | 1.5~2% |
| 2368 - 10B | イソプロピルアルコール | 1~2% |
| 2368 - 6B | オクチルドデカノール | 1~2% |
| 2368 - 8B | プロピレングリコール | 1%未満 |
| 2368 - 42A | 鉱油 | 0.1%未満 |
| 2368 - 9A | 精製水 | 0.04%未満 |

10

20

【0077】

単溶媒溶解度データに基づき、選択した溶媒を用いてメナジオンの相溶性試験を行なった。1%w/wメナジオン含有溶液を調製し、透明なホウケイ酸ガラス製薬瓶内に収容し、アルミホイルで包み、5（暗所）、25（暗所）、および40（暗所）で1ヶ月間保存した。該1%メナジオンの単溶媒溶液の物理化学的性質を表2に提示する。

【0078】

(表2) 単溶媒系のメナジオン相溶性

30

| 溶媒系 | 終了時点 (Pull Point) | 条件 | 性状 | HPLC ア ッセイ |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------|---------|---------------|
| ベンジルアルコール中の 1%メナジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 適合 | 0.97 |
| | | 25°C / 暗所 | 適合 | 0.97 |
| | | 40°C / 暗所 | 適合 | 0.97 |
| カプリル酸/カプリン酸ト リグリセリド中の 1%メナ ジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 適合 | 0.97 |
| | | 25°C / 暗所 | 適合 | 0.98 |
| | | 40°C / 暗所 | 適合 | 0.98 |
| セバシン酸ジエチル中の 1%メナジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 適合 | 1.00 |
| | | 25°C / 暗所 | 適合 | 1.01 |
| | | 40°C / 暗所 | 適合 | 1.00 |
| アジピン酸ジイソプロピ ル中の 1%メナジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 適合 | 0.98 |
| | | 25°C / 暗所 | 適合 | 0.98 |
| | | 40°C / 暗所 | 適合 | 0.98 |
| ジメチルイソソルビド中 の 1%メナジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 濃色化 | N.T |
| | | 25°C / 暗所 | 濃色化 | N.T |
| | | 40°C / 暗所 | 褐色系溶液 | N.T |
| Transcutol 中の 1%メナジ オン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 濃色化 | N.T |
| | | 25°C / 暗所 | 濃色化 | N.T |
| | | 40°C / 暗所 | 褐色系溶液 | N.T |
| ミリスチン酸イソプロピ ル中の 1%メナジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 適合 | 1.00 |
| | | 25°C / 暗所 | 適合 | 1.00 |
| | | 40°C / 暗所 | 適合 | 1.00 |
| ポリエチレングリコール 400 中の 1%メナジオン | T ₀ | 初期 | 黄色透明液 | N.T |
| | 1ヶ月 | 5°C / 暗所 | 褐色溶液 | N.T |
| | | 25°C / 暗所 | 褐色/橙色溶液 | N.T |
| | | 40°C / 暗所 | 紅色溶液 | N.T |

N.T = 未試験

【0079】

表2に示されるとおり、メナジオンは、選択した溶媒（すなわちカプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、およびミリスチン酸イソプロピル）と相溶するとみなされた。これはそれらの物理的外観を保持する溶液によって示され、ならびに5（暗所）、25（暗所）、および40（暗所）で保存して1ヶ月後にHPLCにより評価したそれらの化学的效能によって示された。対照的に、ジメチルイソソルビド、Transcutolおよびポリエチレングリコール400は、メナジオンとの不適合徵候（試験溶液の変退色）を示し、これは評価したすべての条件下で報告された。

【0080】

実施例2 - 製剤の開発

製剤開発中の目的は次の特性を備える局所製剤を開発することであった。

10

20

30

40

50

- ・可能な場合、エチルアルコールを含まない製剤
- ・可能な場合、公定書記載製剤成分
- ・既に F D A に承認されている局所生成物中に存在する賦形剤 (F D A の不活性成分ガイドに掲載されている賦形剤により示される) からなるビヒクル
- ・化学的に安定している
- ・物理的に安定している
- ・高度に拡散可能であり、美容上洗練されている
- ・製薬上許容可能な属性
- ・保存性良好な生成物
- ・標的表皮中メナジオン濃度 : 0 . 1 ~ 0 . 5 m M を送達する

10

【 0 0 8 1 】

製剤のプロトタイプ

濃度 0 . 1 ~ 0 . 5 m M メナジオンを表皮層へ送達する目的に基づき、約 2 ~ 10 % の該生成物の塗布用量が標的領域に到達すると仮定して、製剤中の標的薬物濃度は 0 . 2 % w / w を選択した (0 . 2 % は約 12 m M 相当であり、したがって推定表皮送達 2 ~ 10 % は表皮濃度約 0 . 2 ~ 1 . 2 m M に相当する) 。

【 0 0 8 2 】

標的薬物濃度 0 . 2 % w / w の製剤を初めに開発し、様々な形態を検討した。該調査は水性乳剤および非水性製剤を評価することからなる。異なる乳化剤および防腐剤を有する製剤も検討した。プロトタイプ製剤の組成物を表 3 に提示する。

20

【 0 0 8 3 】

(表 3) メナジオンプロトタイプ製剤の組成物

| 成分 | %w/w | | | | | | | | | | | |
|-----------------|---------------|------|------|------|------|------|---------------|------|------|------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| メナジオン、USP | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.2 | 0.2 |
| セバシン酸ジエチル | 3.0 | - - | - - | - - | - - | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 10.0 | 15.0 | 15.0 |
| アジピン酸ジイソプロピル | - - | 6.0 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| ミリスチン酸イソプロピル、NF | - - | - - | 12.0 | 12.0 | 12.0 | - - | - - | - - | - - | 50.0 | 10.0 | - |
| 白色ペトロラタム、USP | - - | - - | - - | - - | - - | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - - | 5.0 | - - | - - |
| 軽鉱油、NF | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 34.8 | 64.8 | - |
| シクロメチコーン5-NF | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 10.0 |
| Brij 72 | - - | - - | - - | - - | - - | 3.5 | 3.5 | - - | 3.5 | 3.5 | - - | - - |
| Brij 721 | - - | - - | - - | - - | - - | 1.5 | 1.5 | - - | 1.5 | 1.5 | - - | - - |
| 乳化ワックス | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 12.0 | - - | - - | - - | - - |
| Pemulen TR-1、NF | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| Carbopol 981、NF | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | - - | - - | - - | - - | - - |
| メチルパラベン、NF | 0.17 | 0.17 | 0.17 | - - | - - | - - | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | - - | - - |
| プロピルパラベン、NF | 0.03 | 0.03 | 0.03 | - - | - - | - - | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | - - | - - |
| ベンジルアルコール、NF | - - | - - | - - | 1.0 | 1.0 | 1.0 | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| プロピレングリコール、USP | - - | - - | - - | - - | 5.0 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| 4%NaOH 溶液 | 十分量 pH5.0~6.0 | | | | | | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| モノ塩基性リン酸ナトリウム | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 十分量 pH5.0~6.0 | | | | - - | - - |
| 二塩基性リン酸ナトリウム | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 十分量 pH5.0~6.0 | | | | - - | - - |
| 精製水 | 十分量 ad 100 | | | | | | | | | - - | - - | - - |

【0084】

プロトタイプ製剤を黄灯下で調合し、透明なホウケイ酸ガラス製薬瓶内に収容した。遮光指定した薬瓶は、アルミホイルで包んだ。全薬瓶を5（暗所）、25（暗所）、25（周囲光）および40（暗所）下で最長6ヶ月間保存し、これらの製剤プロトタイプの安定性を評価した。各製剤について1ヶ月間（約4サイクル/月、-20~周囲室温下）凍結融解試験も施行し、その後各製剤を目視検証した。

【0085】

10

20

30

40

50

各プロトタイプ製剤の物理的および化学的安定性結果を表4～表15に示す。

【0086】

(表4) プロトタイプ1の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ1 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLCアッセイ(LC%) |
|---------|------------------|---------|----------------------|---------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.4 | 3,800 | 101.4 |
| t=1ヶ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C暗所 | | | |
| t=0ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.4 | 3,800 | 101.4 |
| t=1ヶ月 | 適合 | 5.5 | 3,600 | 103.0 |
| t=3ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,800 | 101.0 |
| t=6ヶ月 | 適合 | 5.3 | 3,700 | 98.8 |
| 間隔 | 25°C周囲光 | | | |
| t=0ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1ヶ月 | 濃色化/相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C暗所 | | | |
| t=0ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,500 | 104.5 |
| t=3ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,600 | 101.6 |
| t=6ヶ月 | 不適合 ² | 5.4 | 3,500 | 98.5 |
| 間隔 | 40°C暗所 | | | |
| t=0ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,500 | 105.7 |
| t=3ヶ月 | 濃色化 | 5.4 | 2,800 | 99.8 |
| t=6ヶ月 | 不適合 ² | N.T | 2,100 | 96.2 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ:スピンドル27、速度30 rpm

30

² 大型の暗色油滴が観察された

【0087】

(表5) プロトタイプ2の物理的および化学的安定性

10

20

| プロトタイプ 2 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ(LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 3,600 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 3,600 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,300 | 100.7 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,500 | 99.4 |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 3,600 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 濃色化/相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 3,600 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,300 | 101.2 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,300 | 98.0 |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 3,600 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,000 | 100.2 |
| t=3 ケ月 | 濃色化 | 5.5 | 2,700 | 96.3 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 27、速度 30 r.p.m

【0088】

(表6) プロトタイプ3の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ 3 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ(LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 4,200 | 101.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 4,200 | 101.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,800 | 99.3 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.5 | 4,100 | 97.9 |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 4,200 | 101.6 |
| t=1 ケ月 | 濃色化/相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 4,200 | 101.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,800 | 100.8 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.5 | 4,000 | 97.7 |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.5 | 4,200 | 101.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,900 | 98.7 |
| t=3 ケ月 | 濃色化 | 5.5 | 3,200 | 97.7 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 27、速度 30 r.p.m

10

20

30

40

50

【0089】

(表7) プロトタイプ4の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ4 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ(LC%) |
|---------|----------|---------|----------------------|----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,100 | 98.2 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,600 | 98.1 |
| t=6 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,600 | 96.1 |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1 ケ月 | 不均質 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,000 | 99.5 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.5 | 3,400 | 96.5 |
| t=6 ケ月 | 適合 | 5.4 | 3,300 | 95.6 |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,800 | 98.8 |
| t=1 ケ月 | わずかな濃色化 | 5.4 | 2,600 | 97.1 |
| t=3 ケ月 | 薄い、濃色化 | 5.5 | 2,500 | 96.4 |
| t=6 ケ月 | 薄い、濃色化 | 5.4 | 1,800 | 94.7 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ: スピンドル27、速度30 rpm

【0090】

(表8) プロトタイプ5の物理的および化学的安定性

10

20

30

| プロトタイプ 5 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.6 | 3,900 | 101.5 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.6 | 3,900 | 101.5 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 5.6 | 3,100 | 98.5 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 5.6 | 3,900 | 96.8 |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.6 | 3,900 | 101.5 |
| t=1 ヶ月 | 濃色化/相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.6 | 3,900 | 101.5 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 5.6 | 3,000 | 99.2 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 5.6 | 3,700 | 95.7 |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 5.6 | 3,900 | 101.5 |
| t=1 ヶ月 | わずかな濃色化 | 5.6 | 3,100 | 96.8 |
| t=3 ヶ月 | 薄い、濃色化 | 5.6 | 3,100 | 84.1 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 27、速度 30 r.p.m

【0091】

(表9) プロトタイプ 6 の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ 6 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 6.0 | 460 | 100.9 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 6.0 | 460 | 100.9 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 6.4 | 390 | 95.1 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 6.1 | 580 | 98.5 |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 6.0 | 460 | 100.9 |
| t=1 ヶ月 | 濃色化/相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 6.0 | 460 | 100.9 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 6.2 | 450 | 98.1 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 6.1 | 440 | 98.0 |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色系ローション | 6.0 | 460 | 100.9 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 6.3 | 360 | 95.9 |
| t=3 ヶ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 21、速度 60 r.p.m

10

20

30

40

50

【0092】

(表10) プロトタイプ7の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ7 | 外観 | pH(ニート) | 粘度 (cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|---------|-----------|---------|--------------------------|--------------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 390 | 103.0 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 390 | 103.0 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.9 | 450 | 99.8 |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 390 | 103.0 |
| t=1 ケ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 390 | 103.0 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.9 | 450 | 100.6 |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 390 | 103.0 |
| t=1 ケ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ: スピンドル21、速度60 rpm

【0093】

(表11) プロトタイプ8の物理的および化学的安定性

10

20

| プロトタイプ 8 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|-----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.9 | 12,200 | 102.1 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.9 | 12,200 | 102.1 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.9 | 12,000 | 92.9 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.9 | 12,000 | 102.8 |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.9 | 12,200 | 102.1 |
| t=1 ケ月 | 濃色化 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.9 | 12,200 | 102.1 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.9 | 12,000 | 103.2 |
| t=3 ケ月 | 適合 | 5.8 | 12,000 | 101.2 |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.9 | 12,200 | 102.1 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.8 | 4,000 | 98.2 |
| t=3 ケ月 | わずかな変色 | 5.6 | 8,600 | 102.8 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 14、速度 60 rpm

【0094】

(表12) プロトタイプ9の物理的 & 化学的安定性

| プロトタイプ 9 | 外観 | pH(ニート) | 粘度 (cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|----------|-----------|---------|-----------------------|-----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 320 | 105.7 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 320 | 105.7 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.9 | 360 | 103.8 |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 320 | 105.7 |
| t=1 ケ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 320 | 105.7 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.8 | 410 | 102.8 |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 320 | 105.7 |
| t=1 ケ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 21、速度 60 rpm

10

20

30

40

50

【0095】

(表13) プロトタイプ10の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ10 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ(LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 350 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 350 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.8 | 360 | 93.3 |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 350 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 350 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 適合 | 5.8 | 340 | 99.9 |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 淡黄色系ローション | 5.8 | 350 | 100.5 |
| t=1 ケ月 | 相分離 | N.T | N.T | N.T |
| t=3 ケ月 | N.T | N.T | N.T | N.T |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ: スピンドル21、速度60 rpm

【0096】

(表14) プロトタイプ11の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ11 | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ(LC%) |
|----------|----------|---------|----------------------|----------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.3 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.3 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | 98.0 |
| t=3 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | N.T |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.3 |
| t=1 ケ月 | 変色 | N.T | N.T | 15.1 |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.3 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | 98.9 |
| t=3 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | N.T |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.3 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | 99.5 |
| t=3 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | N.T |

10

20

30

40

50

N . T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル27、速度30 r p m

【0097】

(表15) プロトタイプ12の物理的および化学的安定性

| プロトタイプ12 | 外観 | pH(ニート) | 粘度 (cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|----------|----------|---------|--------------------------|--------------------|
| 間隔 | 凍結/融解 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N.T | N.T | N.T |
| 間隔 | 5°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | 99.0 |
| t=3 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | N.T |
| 間隔 | 25°C 周囲光 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.6 |
| t=1 ケ月 | 変色 | N.T | N.T | 10.6 |
| 間隔 | 25°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | 98.7 |
| t=3 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | N.T |
| 間隔 | 40°C 暗所 | | | |
| t=0 ケ月 | 黄色溶液 | N/A | N/A | 98.6 |
| t=1 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | 98.3 |
| t=3 ケ月 | 適合 | N/A | N/A | N.T |

N . T = 未試験

¹ 粘度パラメータ：スピンドル21、速度60 r p m

【0098】

表3に提示したすべての組成物が、周囲光条件下で遮光せずに保存された時、本系の変退色および/または変質を示した。これらの結果により、メナジオンの光分解は該ローションの物理特性に対する機序不明の有害作用を有し得ることが示される。この理由のため、100%遮光可能な容器施栓系を選択した。

【0099】

実施例3 - (¹⁻⁴ C) メナジオンのインビトロ経皮吸収の第1試験

表3に提示したプロトタイプの安定性評価と同時に、第2のプロトタイプ群を調製し、メナジオンの生きた表皮層および皮膚層内への送達能を評価した。ジメチルスルホキシド(DMSO)中メナジオンを陽性対照とした。なぜなら、これは最適な皮膚浸透エンハンサーとして周知であるからである。

【0100】

これらの試料を初めに0.1% (w/w) メナジオンで調製し、続いて0.1% (w/w) (¹⁻⁴ C) メナジオンでスパイクして、試験した0.2% (w/w) 濃度のメナジオンを得た。当該試験を、待機外科手術後に単ドナーから摘出して得られたヒト皮膚を行い、Bronaughフロースルー拡散セルを用いて行なった。

【0101】

皮膚試料を該プロトタイプ試料に24時間曝露した。該皮膚試料を該製剤に曝露後、液体シンチレーション分析技術を用いて、浸透度をテープストリップ、表皮、真皮および受容体液体試料中の放射活性として測定した。

【0102】

評価したプロトタイプ試料の組成物およびそれらのそれぞれの経皮吸収値の結果を表1

10

20

30

40

50

6に提示する。

【0103】

(表16)メナジオンプロトタイプの組成物および経皮吸収

| 成分 | %w/w | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----------------|------|------|------|------|------|------|-----------------|------|------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 13 | 6 | 8 | 11 | 14 |
| メナジオン、USP | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| (¹⁴ C) - メナジオン | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| セバシン酸ジエチル | 3.0 | - - | - - | - - | - - | - - | 10.0 | 10.0 | 15.0 | - - |
| アジビン酸ジイソプロピル | - - | 6.0 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - |
| ミリスチン酸イソプロピル、NF | - - | - - | 12.0 | 12.0 | 12.0 | 12.0 | - - | - - | 50.0 | - - |
| 白色ペトロラタム、USP | - - | - - | - - | - - | - - | 5.0 | 5.0 | 5.0 | - - | - - |
| 軽鉱油、NF | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 34.8 | - - |
| Brij 72 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 3.5 | - - | - - | - - |
| Brij 721 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 1.5 | - - | - - | - - |
| 乳化ワックス | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 12.0 | - - | - - |
| Pemulen TR - 1、NF | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | - - | - - | - - | - - |
| Carbopol 981、NF | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | - - | - - | - - |
| メチルパラベン、NF | 0.17 | 0.17 | 0.17 | - - | - - | - - | - - | 0.17 | - - | - - |
| プロピルパラベン、NF | 0.03 | 0.03 | 0.03 | - - | - - | - - | - - | 0.03 | - - | - - |
| ベンジルアルコール、NF | - - | - - | - - | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | - - | - - | - - |
| プロピレングリコール、USP | - - | - - | - - | - - | 5.0 | 20.0 | - - | - - | - - | - - |
| ジメチルスルホキシド | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 99.8 |
| 4%NaOH 溶液 | 十分量 pH5.0 ~ 6.0 | | | | | | | - - | - - | - - |
| リン酸緩衝液 | - - | - - | - - | - - | - - | - - | - - | 十分量 pH5.0 ~ 6.0 | - - | - - |
| 精製水 | 十分量 ad 100 | | | | | | | - - | - - | - - |

平均経皮吸収の塗布用量%値、N=5

| | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| テープストリップ | 7.2 | 4.9 | 6.7 | 11.2 | 7.4 | 3.9 | 37.5 | 36.3 | 20.6 | 4.36 |
| 表皮 | 30.1 | 33.0 | 35.7 | 40.6 | 32.9 | 32.9 | 25.1 | 25.6 | 31.3 | 36.4 |
| 真皮 | 11.1 | 12.7 | 14.2 | 18.9 | 13.6 | 10.4 | 9.13 | 9.12 | 14.2 | 17.0 |
| 受容体相 | 30.0 | 25.6 | 31.4 | 38.1 | 31.3 | 36.3 | 17.3 | 21.9 | 23.4 | 44.3 |

メナジオンの平均皮膚沈着(mM)、N=5

| | | | | | | | | | | |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 表皮 | 1.06 | 1.16 | 1.26 | 1.43 | 1.16 | 1.16 | 0.88 | 0.90 | 1.10 | 1.28 |
| 真皮 | 0.129 | 0.147 | 0.165 | 0.220 | 0.158 | 0.122 | 0.106 | 0.106 | 0.165 | 0.197 |

10

20

30

40

表16に提示した経皮吸収結果は、評価したすべてのプロトタイプが適切な浸透性を有することを示す。なぜならそれらのすべてが24時間にわたり塗布用量の10%超を経皮的に送達したからである。表皮濃度は0.88~1.43mMの範囲であり、推定送達範囲0.1~0.5mMという当初の目標を超えた。このデータから、製剤中メナジオン濃度は少なくとも4倍低減し(0.05%まで)、表皮層中に適切なメナジオン濃度を所与できることが明らかであった。

【0105】

評価したすべての製剤が適切な浸透特性を示した。したがって製剤の選択は、主に標的製剤(1つもしくは複数)の物理的および化学的安定性、ならびに物理属性に基づいて行なった。表3に関連し、下表17に主要製剤および予備製剤を選択した論理的根拠の説明を載せる。

10

【0106】

(表17) 主要製剤および予備製剤を選択した論理的根拠

| 製剤 | 処置 | 論理的根拠 |
|----|-------------------|--|
| 1 | 予備製剤 | 3ヶ月後、すべての条件下で、該製剤は物理的かつ化学的に安定していた。該製剤はインビトロ経皮吸収試験に基づき、良好な皮膚浸透特性も示した。薬物溶媒であるセバシン酸ジエチルは公定書外(non-compendial)であるため、この製剤は製剤4の予備製剤として選択された。続いて6ヶ月後、25°Cおよび40°C下で大型油滴が観察され、物理的不安定性が示された。 |
| 2 | 代替的予備製剤 | 3ヶ月後、すべての条件下で、該製剤は物理的かつ化学的に安定していた。該製剤はインビトロ経皮吸収試験に基づき、良好な皮膚浸透特性も示した。この製剤を製剤の予備として選定した。なぜなら皮膚に塗布時、若干、粘着性があると思われたからである。 |
| 3 | 好適な場合、今後の開発について考慮 | この製剤は、すべての条件下で、3ヶ月後に、良好な化学的かつ物理的安定性を示した。該製剤は防腐剤系を除き製剤4に類似する。製剤3にはメチルパラベン/プロピルパラベン防腐剤系を用いる一方、製剤1にはベンジルアルコール防腐剤系を用いる。ベンジルアルコールの方が防腐剤として好ましかった。なぜなら、ベンジルアルコールはパラベンより優れた安全性プロファイルを有するからである。 |
| 4 | 主要製剤 | 3ヶ月後、該製剤は物理的かつ化学的に安定していた。40°C下で保存した生成物の物理的外観は、黄色ローションから暗黄色に変化したが、この変色にも関わらず、該試料はその化学的完全性を保持し、これは許容限界内に残る化学的効能として示された。 該製剤は次の主目的をすべて満たした。 a. エチルアルコール無添加生成物 b. 公定書記載の製剤成分 c. FDA承認済賦形剤からなるビヒクル d. 化学的に安定している e. 物理的に安定している f. 高度に拡散可能であり、美容上洗練されている g. 製薬上許容可能な属性 h. 保存性のある生成物 さらに、製剤4は初回のインビトロ経皮吸収試験に基づき良好な皮膚浸透特性を示した。 |
| 5 | 非選択 | 40°Cで3ヶ月後、アセイの有意な損失が観察され、化学的不安定性が示された。 |
| 6 | 非選択 | 40°Cで3ヶ月後、相分離が観察され、物理的不安定性が示された。 |
| 7 | 非選択 | 40°Cで1ヶ月後、相分離が観察され、物理的不安定性が示された。 |
| 8 | 好適な場合、今後の開発について考慮 | 3ヶ月後、この製剤はすべての条件下で物理的かつ化学的に安定していたが、高含量の乳化ワックスのため、著しいよう様残渣が皮膚上に残った。また、すぐに拡散させることもできず、広い体表面積への塗布に適さない可能性がある。 |
| 9 | 非選択 | 40°Cで1ヶ月後、相分離が観察され、物理的不安定性が示された。 |
| 10 | 非選択 | 40°Cで1ヶ月後、相分離が観察され、物理的不安定性が示された。 |
| 11 | 好適な場合、今後の開発について考慮 | この製剤はすべての条件下で3ヶ月後に物理的かつ化学的に安定していたが、皮膚に塗布した時、著しく油性で脂ぎっていた。この物理属性は最適ではなかったとの結論を得た。 |
| 12 | 好適な場合、今後の開発について考慮 | この製剤はすべての条件下で3ヶ月後に物理的かつ化学的に安定していたが、皮膚に塗布した時、著しく油性で脂ぎっていた。この物理属性は最適ではなかったとの結論を得た。 |

【0107】

表17に提示した論理的根拠に基づき、第1収容相溶性試験に追加して、製剤1および製剤4を用いて追加のインビトロ経皮吸収試験を実行した。

【0108】

10

20

30

40

50

実施例 4 - (¹ ₄ C) メナジオンのインビトロ経皮吸収の第 2 試験

この第 2 インビトロ試験の目的は、(¹ ₄ C) メナジオン（濃度 0.05、0.1、および 0.2 %）のインビトロ経皮吸収の特性を決定することであった。これらの試験は、待機外科手術後にデルマトームで採取して得られた正常ヒト皮膚に局所塗布後、主要製剤 4 および予備製剤 1 を用いて行なった

【 0 1 0 9 】

(¹ ₄ C) メナジオン経皮吸収評価も、0.05、0.1、および 0.2 % メナジオンの主要製剤ならびに 0.2 % メナジオンの予備製剤中のヒト擦過皮膚を用いて行なった。EGFR 阻害剤により惹起される皮疹の場合に存在し得る亀裂性および / または易感染性皮膚の種類の考えられるシミュレーションとして擦過皮膚を評価した。それぞれの経皮吸収値を表 18 に提示する。

【 0 1 1 0 】

(表 18) メナジオンの経皮吸収

| 製剤 | %w/w | | | | | | | | | |
|-----------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | - 1 (0.05%) N ¹ | - 1 (0.1%) N ¹ | - 1 (0.2%) N ¹ | - 1 (0.2%) A ² | - 4 (0.05%) N ¹ | - 4 (0.1%) N ¹ | - 4 (0.2%) N ¹ | - 4 (0.05%) A ² | - 4 (0.1%) A ² | - 4 (0.2%) A ² |
| 平均経皮吸収の塗布用量%値、N=5 | | | | | | | | | | |
| テープスト リップ | 8.87 | 6.24 | 5.21 | 7.05 | 4.71 | 5.97 | 5.19 | 4.01 | 2.49 | 3.20 |
| 表皮 | 33.4 | 32.7 | 29.8 | 13.4 | 35.8 | 28.6 | 25.2 | 27.6 | 20.3 | 18.6 |
| 真皮 | 7.35 | 10.1 | 12.3 | 14.1 | 13.8 | 13.4 | 12.6 | 17.4 | 13.1 | 13.8 |
| 受容体相 | 19.6 | 22.7 | 28.2 | 47.0 | 16.7 | 19.1 | 24.3 | 28.2 | 39.1 | 37.6 |
| メナジオンの平均皮膚沈着 (mM)、N=5 | | | | | | | | | | |
| 表皮 | 0.29 | 0.58 | 1.05 | 0.47 | 0.32 | 0.50 | 0.89 | 0.24 | 0.36 | 0.66 |
| 真皮 | 0.017 | 0.046 | 0.113 | 0.129 | 0.032 | 0.062 | 0.116 | 0.040 | 0.060 | 0.126 |

¹ N は正常皮膚を示す

² A は擦過皮膚を示す

【 0 1 1 1 】

まとめると、(¹ ₄ C) メナジオンの経皮浸透効率は、製剤中 API 濃度の上昇と共に増大した。メナジオン濃度および皮膚状態（正常または擦過）が同程度のとき、製剤 4 と製剤 1 で観察された(¹ ₄ C) メナジオン経皮浸透効率の間に有意差はなかった。メナジオン濃度が同程度のとき、当該 2 製剤間の表皮中メナジオン濃度にほとんど差は認められなかった。表皮中の該薬物の濃度は擦過皮膚に塗布された時に低いことが観察された。しかしながら、この観察結果に臨床的意義はおそらくほとんどない。なぜなら、測定された表皮中濃度は典型的には角質層中に存在する化合物に関連するからであり、また擦過がメナジオンの受容体への全体的な浸透を増大し、擦過皮膚の場合は、より高用量のメナジオンが表皮中に浸透し、通過したことが示されたからである。該試験製剤を塗布前の皮膚の擦過は、(¹ ₄ C) メナジオンの経皮浸透効率を有意に増大し、損傷皮膚へ塗布時のメナジオンの送達度（および潜在的な臨床活性）は高いことが示唆された。

【 0 1 1 2 】

実施例 5 - 第 1 収容安定性試験

第 1 収容安定性試験による評価を、新規バッチの主要製剤 4 (0.2 % および 0.1 % メナジオン) を 12 ヶ月間、および予備製剤 1 (0.2 % メナジオン) を 3 ヶ月間それぞれ用いて行なった。これら 2 製剤を、収容構成材として選択したアルミチューブ (30 g 容量、盲端部、先端封止材および白色の高密度ポリエチレン (HDPE) 刺貫式キャップ付き) 内に装填した。該チューブは内部がラッカーコーティング (PE 1090 21) されており、Montebello により供給されている（部品番号：0 / 7 / 8 / S / L D09005 S P60 ）。

【 0 1 1 3 】

10

20

30

40

50

収容した生成物を 5 、 25 、および 40 下に置いて保存、遮光し、第 2 実験（周囲条件下）では室内の周囲光に曝露させた。各条件での主要製剤および予備製剤プロトタイプの物理的および化学的安定性を表 19 ~ 表 21 に提示する。

【 0114 】

（表 19 ）主要メナジオン局所ローション 0.2% (アルミチューブ内) の物理的および化学的安定性

| 製剤 A (主要) | 外観 | pH (ニードル) | 粘度 (cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|-----------|------------|-----------|-----------------------|-----------------|
| 間隔 | 5°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,650 | 96.7 |
| t=1 ヶ月 | 未評価 | | | 98.4 |
| t=3 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,390 | 97.2 |
| t=6 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.2 | 4,870 | 97.7 |
| t=12 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.2 | 4,800 | 100.4 |
| 間隔 | 25°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,650 | 96.7 |
| t=1 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,340 | 96.8 |
| t=3 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,230 | 96.9 |
| t=6 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,440 | 97.1 |
| t=12 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,340 | 100.2 |
| 間隔 | 周囲温度 / 周囲光 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,650 | 96.7 |
| t=1 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,370 | 98.0 |
| t=3 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,230 | 98.1 |
| t=6 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.2 | 4,610 | 97.5 |
| t=12 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,520 | 101.4 |
| 間隔 | 30°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,650 | 96.7 |
| t=3 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.4 | 4,230 | 97.1 |
| t=6 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.2 | 3,880 | 97.1 |
| t=12 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.3 | 2,980 | 100.6 |
| 間隔 | 40°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,650 | 96.7 |
| t=1 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 3,960 | 97.7 |
| t=3 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.3 | 3,130 | 96.2 |
| t=6 ヶ月 | 濃黄色化 | 5.3 | 2,520 | 95.6 |

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 27 、速度 30 rpm

【 0115 】

（表 20 ）主要メナジオン局所ローション 0.1% (アルミチューブ内) の物理的および化学的安定性

10

20

30

40

| 製剤 4(主要) | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ(LC%) |
|----------|-----------|---------|----------------------|-------------------|
| 間隔 | 5°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 5,090 | 98.8 |
| t=1 ヶ月 | 未評価 | | | 99.4 |
| t=3 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,780 | 98.2 |
| t=6 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 5,200 | 96.7 |
| t=12 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 5,240 | 99.1 ² |
| 間隔 | 25°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 5,090 | 98.8 |
| t=1 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,780 | 98.6 |
| t=3 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,580 | 98.5 |
| t=6 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,900 | 96.5 |
| t=12 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,500 | 99.7 |
| 間隔 | 周囲温度/周囲光 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 5,090 | 98.8 |
| t=1 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,800 | 101.4 |
| t=3 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,630 | 99.2 |
| t=6 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,980 | 98.5 |
| t=12 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.4 | 4,800 | 100.1 |
| 間隔 | 30°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 5,090 | 98.8 |
| t=3 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.2 | 4,280 | 99.2 |
| t=6 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.3 | 4,320 | 96.5 |
| t=12 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.4 | 3,630 | 98.5 |
| 間隔 | 40°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 5,090 | 98.8 |
| t=1 ヶ月 | 淡黄色ローション | 5.3 | 4,420 | 99.7 |
| t=3 ヶ月 | わずかに濃黄色化 | 5.2 | 3,600 | 98.0 |
| t=6 ヶ月 | 濃黄色化 | 5.3 | 3,700 | 94.8 |

¹ 粘度パラメータ：スピンドル 27、速度 30 rpm

【0116】

(表21) 予備のメナジオン局所ローション 0.2% (アルミチューブ内) の物理的および化学的安定性

10

20

30

40

| 製剤 1 (予備) | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ | HPLC アッセイ (LC%) |
|--------------|-----------|---------|----------------------|--------------------|
| 間隔 | 5°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | 5.4 | 4,060 | 97.1 |
| t=1 ヶ月 | 未評価 | | | 97.7 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,930 | 97.1 |
| 間隔 | 25°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | 5.4 | 4,060 | 97.1 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,860 | 97.7 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,730 | 98.8 |
| 間隔 | 周囲温度/周囲光 | | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | 5.4 | 4,060 | 97.1 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,890 | 95.6 |
| t=3 ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,700 | 99.6 |
| 間隔 | 40°C / 暗所 | | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | 5.4 | 4,060 | 97.1 |
| t=1 ヶ月 | 適合 | 5.4 | 3,590 | 96.8 |
| t=3 ヶ月 | わずかな濃色化 | 5.3 | 2,480 | 94.3 |

¹ 粘度パラメータ：スピンドル27、速度30 rpm

【0117】

表19および表20に示されるとおり、主要製剤は評価したすべての条件下にて物理的かつ化学的に安定していた。全評価を通して、パラメータ（外観、pH、粘度および効能など）は許容限界内にとどまった。40 条件下、濃色化および減粘が経時的に観察された。

【0118】

表21に示されるとおり、予備製剤は、評価したすべての条件下にて物理的かつ化学的に安定していた。全評価を通して、パラメータ（外観、pH、粘度および効能など）は許容限界内にとどまったく。40 条件下、濃色化および減粘が経時的に観察された。

【0119】

当該主要製剤および予備製剤共に、室内の周囲光に曝露した周囲条件下で12ヶ月後には、化学的または物理特性に有意な変化はなかったことを見ることができる。これは、該第1収容系が生成物を100%遮光することを示し、したがって非臨床的および臨床的バッチの収容用に選択した。

【0120】

実施例6 - 臨床的製法組成物

両インピトロ経皮吸収試験における製剤4の適切な浸透性、ならびにホウケイ酸ガラス内および第1収容試験におけるその各物理化学的安定性に基づき、表22に載せた組成物を非臨床的および臨床的評価のために選択した。

【0121】

（表22）臨床的製法組成物

10

20

30

40

| 成分 | %w/w | %w/w | %w/w |
|-----------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| メナジオン、USP | 0.2 | 0.1 | 0.05 |
| ミリスチン酸イソプロピル、NF | 12.0 | 12.0 | 12.0 |
| Pemulen TR-1、NF | 0.3 | 0.3 | 0.3 |
| Carbopol 981、NF | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| ベンジルアルコール、NF | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 水酸化ナトリウム、NF | 0.08 ¹ | 0.08 ¹ | 0.08 ¹ |
| 精製水、USP | 86.32 ¹ | 86.42 ¹ | 86.47 ¹ |

10

¹推定量

【0122】

メナジオン局所ローション中に使用した賦形剤はすべてU S PまたはN Fグレードである。また、すべての成分が局所生成物のためのF D Aの不活性成分ガイド(I I G)にも掲載されており、許容範囲内である。賦形剤のI I G許容限界の比較を表23に載せる。

【0123】

(表23)賦形剤のI I G許容限界の比較

| 成分 | %w/w | 最大使用濃度(I I G) |
|-----------------|------|---------------|
| ミリスチン酸イソプロピル、NF | 12.0 | 35% |
| ベンジルアルコール、NF | 1.0 | 50% |
| Pemulen TR-1、NF | 0.3 | 1.5% |
| Carbopol 981、NF | 0.1 | 0.85% |
| 水酸化ナトリウム、NF | 0.06 | 10% |

20

【0124】

各賦形剤の機能を表24に載せる。

【0125】

(表24)メナジオン局所ローションに使用した賦形剤の機能

| 成分 | グレード | 使用 |
|--------------|------|----------|
| ミリスチン酸イソプロピル | NF | 溶媒/皮膚軟化剤 |
| ベンジルアルコール | NF | 防腐剤 |
| Carbopol 981 | NF | ゲル化剤 |
| Pemulen TR-1 | NF | 乳化剤/ゲル化剤 |
| 水酸化ナトリウム | NF | 中和剤 |
| 精製水 | USP | 担体 |

30

【0126】

Carbopol 981はCarbomer 941、N F モノグラフに適合した。Pemulen TR-1はCarbomer CopolymerおよびCarbomer 1342 N F モノグラフに適合した。両ポリマーはベンゼン無添加である。F D Aの不活性成分ガイドでは、これらの材料はそれぞれCarbomer 981およびCarbomer 1342と称されている。

40

【0127】

メナジオンローションのプラセボ製剤

活性成分であるメナジオンは黄色粉末であり、したがってメナジオン局所ローションは該メナジオン成分に起因した淡黄色の外観であるため、既知量(7 p p m)のF D & C 黄色5号は水相に溶解し、薬物生成物と同等の外観を維持する。該製剤中の残りの成分は実施例7に記載したものと同一である。安定性試験を開始し、メナジオンローション製剤のプラセボの物理的および化学的安定性を評価した。メナジオンローション製剤のプラセボを透明なホウケイ酸ガラス製薬瓶内に調合した。すべての薬瓶を5 (暗所)、25 (

50

暗所) および 40 (暗所) 下で保存し、プラセボ製剤の安定性を評価した。物理的および化学的安定性の結果を表 25 に提示する。

【0128】

(表 25) メナジオンローションのプラセボの物理的および化学的安定性

| ロット 2560-13A | 外観 | pH(ニート) | 粘度(cps) ¹ |
|--------------|-----------|---------|----------------------|
| 間隔 | 5°C / 暗所 | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | N.T | N.T |
| t=3 ヶ月 | 黄色ローション | 5.1 | 4,700 |
| t=6 ヶ月 | 黄色ローション | 5.2 | 4,700 |
| 間隔 | 25°C / 暗所 | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | N.T | N.T |
| t=3 ヶ月 | 黄色ローション | 5.1 | 4,400 |
| t=6 ヶ月 | 黄色ローション | 5.2 | 4,300 |
| 間隔 | 40°C / 暗所 | | |
| t=0 ヶ月 | 黄色ローション | N.T | N.T |
| t=3 ヶ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,800 |
| t=6 ヶ月 | 黄色ローション | 5.2 | 3,700 |

N.T = 未試験

¹ 粘度パラメータ: スピンドル 21、速度 60 rpm

【0129】

実施例 7 - 臨床試験に使用するためのバッチ製剤

3 つの 37.5 Kg 臨床的メナジオン局所ローションバッチを濃度 0.2%、0.1% および 0.05% で製造した。該臨床的供給物を 60 g アルミチューブ(盲端部、先端封止材および黒色ポリプロピレン(PP)刺貫式キャップ付き)内に収容した。該チューブは内部が PE 1090 21 ラッカーコーティングされており、Montebello(部品番号: 1/1/4/S/L HA1020 SP22)によって供給されている。開発中、キャップ色を白色から黒色へ変更した。なぜなら驚くべきことに白色キャップの使用は開封後に光を生成物中へ透過させ、最小限の光の曝露を受けたチューブのネック部周囲部位の生成物を変質させることが見出されたからである。これは、例えば、表 7 に記載した安定性観察結果と一致する。

【0130】

それぞれのバッチ製法を表 26 ~ 表 28 に提示する。

【0131】

(表 26) メナジオン局所ローション 0.2% バッチ製法

10

20

30

| 成分 | 品質規格基準 | %w/w | バッチ量(g) ³ |
|--------------|--------|---------------------|-----------------------|
| メナジオン | USP | 0.20 | 75.0 |
| ミリスチン酸イソプロピル | NF | 12.00 | 4,500.0 |
| ベンジルアルコール | NF | 1.00 | 375.0 |
| Pemulen TR-1 | NF | 0.30 | 112.5 |
| Carbopol 981 | NF | 0.10 | 37.5 |
| 水酸化ナトリウム | NF | 0.08 ^{1,2} | 30.0 ^{1,2} |
| 精製水 | USP | 86.32 ¹ | 32,370.0 ¹ |

¹推定量²水酸化ナトリウム溶液の添加にて適量pH5.5~6.0³37.5Kgバッチの1バッチ当たりの分量

【0132】

(表27)メナジオン局所ローション0.1%バッチ製法

| 成分 | 品質規格基準 | %w/w | バッチ量(g) ³ |
|--------------|--------|---------------------|-----------------------|
| メナジオン | USP | 0.10 | 37.5 |
| ミリスチン酸イソプロピル | NF | 12.00 | 4,500.0 |
| ベンジルアルコール | NF | 1.00 | 375.0 |
| Pemulen TR-1 | NF | 0.30 | 112.5 |
| Carbopol 981 | NF | 0.10 | 37.5 |
| 水酸化ナトリウム | NF | 0.08 ^{1,2} | 30.0 ^{1,2} |
| 精製水 | USP | 86.42 ¹ | 32,407.5 ¹ |

¹推定量²水酸化ナトリウム溶液の添加にて適量pH5.5~6.0³37.5Kgバッチの1バッチ当たりの分量

【0133】

(表28)メナジオン局所ローション0.05%バッチ製法

10

20

30

| 成分 | 品質規格基準 | %w/w | パッチ量(g) ³ |
|--------------|--------|---------------------|------------------------|
| メナジオン | USP | 0.05 | 18.75 |
| ミリスチン酸イソプロピル | NF | 12.00 | 4,500.00 |
| ベンジルアルコール | NF | 1.00 | 375.00 |
| Pemulen TR-1 | NF | 0.30 | 112.50 |
| Carbopol 981 | NF | 0.10 | 37.50 |
| 水酸化ナトリウム | NF | 0.08 ^{1,2} | 30.00 ^{1,2} |
| 精製水 | USP | 86.47 ¹ | 32,426.25 ¹ |

10

¹ 推定量² 水酸化ナトリウム溶液の添加にて適量 pH 5.5 ~ 6.0³ 37.5 Kg パッチの 1 パッチ当たりの分量

【0134】

メナジオンのプラセボローション

さらに、1つの37.5 Kg 臨床的プラセボパッチを製造した。該パッチ製法を表29 20
に提示する。

【0135】

(表29) メナジオンのパッチ製法のプラセボローション

| 成分 | 品質規格基準 | %w/w | パッチ量(g) ³ |
|-----------------|---------|----------------------|-----------------------|
| ミリスチン酸イソプロピル、NF | USP | 12.00 | 4,500.00 |
| ベンジルアルコール、NF | NF | 1.00 | 375.00 |
| FD&C 黄色5号 | 供給者規格基準 | 0.0007 | 0.26 |
| Pemulen TR-1、NF | NF | 0.30 | 112.50 |
| Carbopol 981、NF | NF | 0.10 | 37.50 |
| 水酸化ナトリウム、USP | NF | 0.08 ^{1,2} | 30.00 ^{1,2} |
| 精製水、USP | USP | 86.5193 ¹ | 32444.74 ¹ |

30

¹ 推定量² 水酸化ナトリウム溶液の添加にて適量 pH 5.5 ~ 6.0³ 37.5 Kg パッチの 1 パッチ当たりの分量

【0136】

実施例8 - 臨床的製剤

メナジオン局所ローション(濃度 0.05%、0.1%、または 0.2% (w/w)) は、上皮増殖因子受容体阻害剤 (EGFRi) 療法に続発した発疹およびその他皮膚病態の治療に使用できる。当該製品は基本的に黄色～淡黄色のローションであり、標的 pH 5.5 ~ 6.0 および粘度約 3,000 ~ 4,000 cps (粘度パラメータ: スピンドル 27、速度 30 rpm) である。該製剤はメナジオン薬剤原料の油相中への完全な溶解を容易にし、ローション製剤中の 0.05%、0.1% または 0.2% メナジオン (w/w) のいずれかの全体溶解度を維持するために特に設計した。

【0137】

40

50

製造プロセスの開発

メナジオン局所ローション 0.05%、0.1%、または 0.2% は感光性であることが知られているため、それらの製造プロセスは黄灯下で行なって活性医薬成分 (A P I) の分解を防止し、その後の最終生成物の変質を防止する。

【0138】

調合プロセスは典型的な市販尺度の乳剤製造である。油相と水相を別々に調製して 70 に加熱し、次いで高剪断混合により混合して乳剤を形成する。冷却時、2% 水酸化ナトリウム溶液の添加にて pH を 5.5 ~ 6.0 の範囲に上げることによって該乳剤をさらに濃縮し、均一の生成物を得る。

【0139】

容器施栓系

容器の施栓に関する情報を下表 29 に提示する。

【0140】

(表 29) 容器施栓系

| 容器 | 寸法 | 材料/内部コードティング | 圧着封止材 | 製造業者 | 部品番号 | 使用 |
|--|--|---|---------------------------------|--|---------------------------|------------|
| 60g 容量、白色アルミニウムチューブ(盲端部、および黒色ポリプロピレン(PP)刺貫式キャップ付き) | 長さ(キャップ込み): 5.25 インチ チューブ外径: 1.25 インチ | 1170 Alloy/ PE - 1090 - 21 内部ラッカー コーティング | Darex CMPD AD 2311B LS | Montebello Packaging 1036 Aberdeen St. Hawkesbury, Ontario K6A 1K5 Canada | 1/1/4/S/L - HA1020 - SP22 | 臨床的 バッチ |

【0141】

微生物的属性

ベンジルアルコールを局所製剤中の防腐剤として用いた製剤開発経験に基づき、ベンジルアルコールをメナジオン製剤中の防腐剤系として選択した。続いての抗菌効果試験 (A E T) により、選択した主要製剤における防腐剤系の有効性が示された。メナジオン局所ローション 0.2% は A E T 試験の U S P および E P / B P 要件を満たした。許容可能な A E T 結果の 0.2% 製剤とは、より低いメナジオン濃度 (例えば、0.05% および 0.1%) を含む同一製剤も許容可能であることを意味する。

【0142】

相溶性

様々な類似生成物を送達するための市販の L D P E 塗布具を用いて、正確な臨床投与を容易にする。候補薬物生成物と塗布具間の予想接触時間は 5 分を超えないものと想定される。

【0143】

実施例 9 - E G F R 阻害剤療法に関連する皮膚毒性の予防および治療用メナジオン局所ローションの特性決定

背景:

ざ瘡様皮疹は蔓延した、有痛性の、治療を制限する E G F R 阻害剤療法の合併症であり、報告された発生率は 50 ~ 100% の範囲である。メナジオン局所ローション (M T L) は E G F R 阻害剤のこの副作用を標的とした治療として開発中であり、E G F R 阻害剤には承認されている 4 剤 (エルロチニブ、ゲフィチニブ、パニツムマブおよびセツキシマブ) がある。メナジオンは、直接的な E G F 活性化作用ならびに E G F R および他の成長因子関連ホスファターゼ阻害性活性を有することが示されている。

10

20

30

40

50

【0144】

方法：

この第Ⅰ相、プラセボ対照、非盲検、調整用量漸増試験にて、対象の顔面、頸部、上胸および上腕に対して3日半、7日サイクルで28日間の期間にわたり1日2回投与した3濃度(0.05%、0.1%、0.2%)のMTLおよびプラセボのバイオアベイラビリティ、安全性および忍容性を評価した。薬物動態パラメータを、血中および組織中のMTL、ならびに血中の主な代謝物メナキノン-4およびチオジオンについて評価した。皮膚内の潜在的反応バイオマーカー-p27、p63およびpEGFRを測定した。

【0145】

結果：

健常な対象12例(男6例女6例)、年齢中央値43歳(範囲、30~52歳)を試験に登録した。少数の患者の試料において血漿中薬物濃度を分析し、無視できる程度の血漿中のメナジオン濃度が定量下限値付近に観察された。これにより、局所メナジオンは有意に全身吸収されないことが確認される。最も頻出した有害事象(AE)は潜在的にMTLに関連する(皮膚毒性である紅斑および灼熱感など)。AEはすべてCTCグレード1または2であった。p27、p63およびpEGFRの免疫組織化学分析により、正常な皮膚構造およびシグナル伝達はMTLにより有害な影響を受けなかったことが示唆される。

10

【0146】

結論：

MTL治療を受けた対象由来の血漿の薬物動態分析により、メナジオンならびにその主な代謝物メナキノン-4およびチオジオンの有意ではない全身濃度が示された。MTLはEGFR阻害剤療法関連皮膚毒性(発疹)のために開発中であり、EGFR阻害剤療法施行中の癌患者を対象とした第Ⅰ相試験において現在、調査中である。

20

【0147】

等価物

本明細書全体において丸括弧内に参照した様々な刊行物の開示、完全な引用は、本発明の出願の属する分野を詳述するため、それらの全体が参考により本発明の出願中に組み込まれる。

【0148】

当業者は、日常的な実験だけを用いて、本明細書に記載の特定の実施形態および方法の多くの等価物を理解するであろうし、または確認できるであろう。かかる等価物は、下記の特許請求の範囲内に抱合されることを意図している。

30

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月17日(2010.12.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

約0.01%~約10%(w/w)メナジオン、親油性成分、ゲル化剤、および水を含み、局所的に塗布された際に濃度約0.1~1.5mMビタミンK3を表皮層に送達する、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤。

【請求項2】

約0.05%~約0.5%(w/w)メナジオンを含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項3】

約0.05%~約0.2%(w/w)メナジオンを含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項4】

約0.1%~約0.2%(w/w)メナジオンを含む、請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

前記親油性成分がミリスチン酸イソプロピル、カプリル酸／カプリン酸トリグリセリド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ペトロラタム、鉱油、およびシクロメチコーンからなる群から選択される、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

前記親油性成分を約 1 ~ 100 % (w / w) 含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

前記ゲル化剤を約 0 . 1 ~ 5 % (w / w) 含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 8】

水を約 30 ~ 95 % (w / w) 含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

さらに防腐剤を含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 10】

前記防腐剤を約 0 . 01 ~ 50 % (w / w) 含む、請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

さらに中和剤を含む、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記中和剤が前記製剤の pH を約 4 . 0 ~ 8 . 0 に維持する、請求項 11 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

クリームまたはローションである、請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

粘度約 1 , 000 ~ 20 , 000 cps のローションである、請求項 13 に記載の医薬製剤。

【請求項 15】

a) 約 0 . 01 ~ 10 % (w / w) のメナジオン；

b) 約 1 ~ 50 % (w / w) の親油性成分；

c) それぞれ約 0 . 01 ~ 5 % (w / w) の 1 つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー；

e) 約 0 . 03 ~ 10 % (w / w) の防腐剤；

f) pH 約 4 . 0 ~ 7 . 0 を維持するのに十分な中和剤；ならびに

g) 水

を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤。

【請求項 16】

a) 約 0 . 05 ~ 2 % (w / w) のメナジオン；

b) 約 3 ~ 20 % (w / w) の前記親油性成分；

c) それぞれ約 0 . 1 ~ 1 . 0 % (w / w) の 1 つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー；

e) 約 0 . 5 ~ 5 % (w / w) の前記防腐剤；

f) pH 約 4 . 5 ~ 6 . 5 を維持するのに十分な中和剤；ならびに

g) 精製水

を含む、請求項 15 に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

a) 約 0 . 05 ~ 0 . 2 % (w / w) メナジオン；

b) 約 12 % (w / w) ミリスチン酸イソプロピル；

c) 約 0 . 3 % (w / w) P e m u l e n T R 1 ；

d) 約 0 . 1 % (w / w) C a r b o p o l 981 ；

e) 約 1 % (w / w) ベンジルアルコール；

f) pH 約 5 . 0 ~ 6 . 0 を維持するのに十分な水酸化ナトリウム；および

g) 精製水

を含む、請求項 1 5 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 8】

- a) 約 0 . 0 5 ~ 0 . 2 % (w / w) メナジオン ;
- b) 約 3 % (w / w) セバシン酸ジエチル ;
- c) 約 0 . 3 % (w / w) P e m u l e n T R 1 ;
- d) 約 0 . 1 % (w / w) C a r b o p o l 9 8 1 ;
- e) それぞれ約 0 . 3 % (w / w) のメチルパラベンおよびプロピルパラベン ;
- f) pH 約 5 . 0 ~ 6 . 0 を維持するのに十分な水酸化ナトリウム ; ならびに
- g) 水

を含む、請求項 1 5 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 9】

- a) 約 0 . 0 5 ~ 0 . 2 % (w / w) メナジオン ;
- b) 約 6 % (w / w) アジピン酸ジイソプロピル ;
- c) 約 0 . 3 % (w / w) P e m u l e n T R 1 ;
- d) 約 0 . 1 % (w / w) C a r b o p o l 9 8 1 ;
- e) それぞれ約 0 . 3 % (w / w) のメチルパラベンおよびプロピルパラベン ;
- f) pH 約 5 . 0 ~ 6 . 0 を維持するのに十分な水酸化ナトリウム ; ならびに
- g) 水

を含む、請求項 1 5 に記載の医薬製剤。

【請求項 2 0】

光不透過性容器内に収容された請求項 1 または 1 5 に記載の医薬製剤を含む、収容された医薬製剤。

【請求項 2 1】

皮膚病態を治療するための請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の医薬製剤の調製におけるメナジオンの使用。

【請求項 2 2】

前記皮膚病態が抗上皮増殖因子受容体 (E G F R) 療法に続発している、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記抗 E G F R 療法が抗 E G F R 抗体による治療である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記抗 E G F R 療法が E G F R チロシンキナーゼ阻害剤による治療である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 5】

エチルアルコールを含まない、請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の医薬製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 7】

好ましい一実施形態では、該皮膚病態は、抗上皮増殖因子受容体 (E G F R) 療法、例えば、抗 E G F R 抗体 (例えば、セツキシマブ) または E G F R チロシンキナーゼ阻害剤 (例えば、ゲフィチニブまたはエルロチニブ) を用いた治療などに続発しており、皮疹 (例えば、ざ瘡様皮疹または斑状丘疹状皮疹) 、毛包形成異常症、毛包間表皮過形成、創傷治癒の不成功または遅延ならびにそれらの併発が挙げられるが、これらに限定されない。

【請求項 1001】

ビタミン K 類似体、親油性成分、ゲル化剤、および水を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤。

【請求項 1002】

前記ビタミンK類似体がEGFRを活性化する、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1003]

前記ビタミンK類似体がメナジオンである、請求項1002に記載の医薬製剤。

[請求項1004]

前記ビタミンK類似体を約0.01~10% (w/w) 含む、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1005]

前記親油性成分がミリスチン酸イソプロピル、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ペトロラタム、鉛油、およびシクロメチコーンからなる群から選択される、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1006]

前記親油性成分を約1~100% (w/w) 含む、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1007]

前記ゲル化剤を約0.1~5% (w/w) 含む、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1008]

水を約30~95% (w/w) 含む、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1009]

さらに防腐剤を含む、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1010]

前記防腐剤を約0.01~50% (w/w) 含む、請求項1009に記載の医薬製剤。

[請求項1011]

さらに中和剤を含む、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1012]

前記中和剤が前記製剤のpHを約4.0~8.0に維持する、請求項1011に記載の医薬製剤。

[請求項1013]

クリームまたはローションである、請求項1001に記載の医薬製剤。

[請求項1014]

粘度約1,000~20,000 c p s のローションである、請求項1013に記載の医薬製剤。

[請求項1015]

a) 約0.01~10% (w/w) のメナジオン；

b) 約1~50% (w/w) の親油性成分；

c) それぞれ約0.01~5% (w/w) の1つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー；

e) 約0.03~10% (w/w) の防腐剤；

f) pH約4.0~7.0を維持するのに十分な中和剤；ならびに

g) 水

を含む、皮膚病態の治療に適した局所塗布可能な医薬製剤。

[請求項1016]

a) 約0.05~2% (w/w) のメナジオン；

b) 約3~20% (w/w) の前記親油性成分；

c) それぞれ約0.1~1.0% (w/w) の1つもしくは複数のアクリル酸系ポリマー；

e) 約0.5~5% (w/w) の前記防腐剤；

f) pH約4.5~6.5を維持するのに十分な中和剤；ならびに

g) 精製水

を含む、請求項1015に記載の医薬製剤。

[請求項1017]

a) 約0.05~0.2% (w/w) メナジオン；

b) 約12% (w/w) ミリスチン酸イソプロピル；

c) 約0.3% (w/w) P emul en TR 1；

d) 約0.1% (w/w) C arbo pol 981；

e) 約1% (w / w) ベンジルアルコール ;
f) pH 約5.0~6.0を維持するのに十分な水酸化ナトリウム ; および
g) 精製水
を含む、請求項1015に記載の医薬製剤。

[請求項1018]

a) 約0.05~0.2% (w / w) メナジオン ;
b) 約3% (w / w) セバシン酸ジエチル ;
c) 約0.3% (w / w) P e m u l e n T R 1 ;
d) 約0.1% (w / w) C a r b o p o l 981 ;
e) それぞれ約0.3% (w / w) のメチルパラベンおよびプロピルパラベン ;
f) pH 約5.0~6.0を維持するのに十分な水酸化ナトリウム ; ならびに
g) 水

を含む、請求項1015に記載の医薬製剤。

[請求項1019]

a) 約0.05~0.2% (w / w) メナジオン ;
b) 約6% (w / w) アジピン酸ジイソプロピル ;
c) 約0.3% (w / w) P e m u l e n T R 1 ;
d) 約0.1% (w / w) C a r b o p o l 981 ;
e) それぞれ約0.3% (w / w) のメチルパラベンおよびプロピルパラベン ;
f) pH 約5.0~6.0を維持するのに十分な水酸化ナトリウム ; ならびに
g) 水

を含む、請求項1015に記載の医薬製剤。

[請求項1020]

光不透過性容器内に収容された請求項1001または1015に記載の医薬製剤を含む、収容された医薬製剤。

[請求項1021]

治療有効量の請求項1001または1015に記載の医薬製剤または請求項1020に記載の収容された医薬製剤を患者に局所投与することを含む、皮膚病態を治療する方法。

[請求項1022]

前記皮膚病態が抗上皮増殖因子受容体 (E G F R) 療法に続発している、請求項1021に記載の方法。

[請求項1023]

前記抗 E G F R 療法が抗 E G F R 抗体による治療である、請求項1022に記載の方法。

[請求項1024]

前記抗 E G F R 療法が E G F R チロシンキナーゼ阻害剤による治療である、請求項1022に記載の方法。

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No PCT/US2009/037041 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/107 A61K31/122 A61P17/00 | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | US 2006/058398 A1 (KAMEI YUTO [JP] ET AL) 16 March 2006 (2006-03-16) paragraph [0029] example 9 | 1-24 |
| X | DATABASE WPI Week 200555 Thomson Scientific, London, GB; AN 2005-537568 XP002531129 & JP 2005 206521 A (NIPPON MENARD KESHOHIN KK) 4 August 2005 (2005-08-04) abstract examples 1,3,4,6 | 1-24 |
| X | EP 0 392 845 A (MINNESOTA MINING & MFG [US]) 17 October 1990 (1990-10-17) page 6, line 13 claims 8,9 | 1-24 |
| | -/- | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed Invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> | | |
| Date of the actual completion of the International search | Date of mailing of the International search report | |
| 9 June 2009 | 23/06/2009 | |
| Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Hedegaard, Anette | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/US2009/037041 |

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | US 2007/025950 A1 (ELSON MELVIN L [US]) 1 February 2007 (2007-02-01) example 1 ----- | 1-24 |
| X | US 2005/048008 A1 (GUPTA SHYAM K [US]) 3 March 2005 (2005-03-03) example 11 ----- | 1-24 |
| X | US 2003/170187 A1 (MARCHAL ALFRED [BE]) 11 September 2003 (2003-09-11) claims 11,12,15,16 ----- | 1-24 |
| A | WO 2006/113479 A (EINSTEIN COLL MED [US]; LING YI-HE [US]; PEREZ-SOLER ROMAN [US] EINSTE) 26 October 2006 (2006-10-26) cited in the application the whole document ----- | 1-24 |
| A | DE 35 14 724 A1 (JEREB ALBIN F DR) 30 October 1986 (1986-10-30) page 3, line 1 - line 26 claim 1 ----- | 1-24 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/037041

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|----|------------------|----------------------------------|---|--|------------------|
| US 2006058398 | A1 | 16-03-2006 | WO JP | 03063850 A1 2003226639 A | 07-08-2003 12-08-2003 | |
| JP 2005206521 | A | 04-08-2005 | NONE | | | |
| EP 0392845 | A | 17-10-1990 | AU AU CA IN JP ZA | 643679 B2 5202290 A 2012543 A1 170540 A1 2292228 A 9002066 A | 25-11-1993 18-10-1990 14-10-1990 11-04-1992 03-12-1990 28-12-1990 | |
| US 2007025950 | A1 | 01-02-2007 | NONE | | | |
| US 2005048008 | A1 | 03-03-2005 | NONE | | | |
| US 2003170187 | A1 | 11-09-2003 | NONE | | | |
| WO 2006113479 | A | 26-10-2006 | AU CA EP JP KR | 2006236633 A1 2603785 A1 1871353 A2 2008536865 T 20070121843 A | 26-10-2006 26-10-2006 02-01-2008 11-09-2008 27-12-2007 | |
| DE 3514724 | A1 | 30-10-1986 | NONE | | | |

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 K 47/14 (2006.01) | A 6 1 K 47/14 | |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 | |
| A 6 1 K 47/02 (2006.01) | A 6 1 K 47/02 | |
| A 6 1 K 47/24 (2006.01) | A 6 1 K 47/24 | |

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

(74) 代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74) 代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74) 代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74) 代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74) 代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一
(74) 代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74) 代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74) 代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72) 発明者 サレンタイン クリストファー ジー。
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン ラファエル サマーヒル コート 10
(72) 発明者 オードノグー キーラン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン マテオ ノース ハンボルト ストリート 835
アパートメント 208

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA17 AA95 BB31 CC18 CC23 DD26Z DD34 DD37 DD38
DD39 DD41 DD45 DD46 DD47 DD59 DD64 EE09 EE23 EE52
EE53 FF17 FF34 FF35 FF39 FF61 FF65
4C206 AA01 AA02 CB28 MA03 MA05 MA36 MA42 MA83 NA03 NA11
NA13 ZA89 ZB11 ZC29