

(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2018-501274

(P2018-501274A)

(43) 公表日 平成30年1月18日(2018.1.18)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-534737 (P2017-534737)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月23日 (2015.12.23)
 (85) 翻訳文提出日 平成29年8月22日 (2017.8.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/000229
 (87) 国際公開番号 W02016/105499
 (87) 国際公開日 平成28年6月30日 (2016.6.30)
 (31) 優先権主張番号 PCT/US2014/072239
 (32) 優先日 平成26年12月23日 (2014.12.23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/198,605
 (32) 優先日 平成27年7月29日 (2015.7.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/176,416
 (32) 優先日 平成27年2月17日 (2015.2.17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

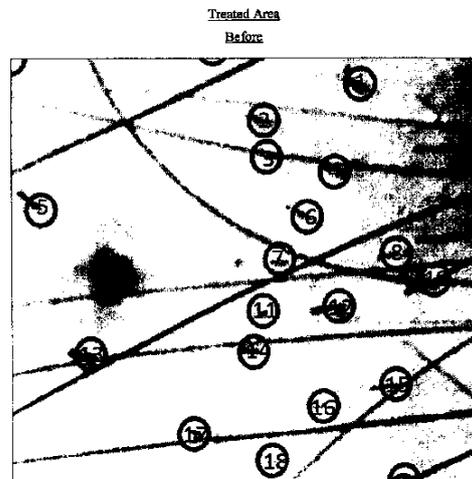
(71) 出願人 517221413
 インテレクチュアル プロパティ アソシ
 エイツ エルエルシー
 Intellectual Proper
 ty Associates, LLC
 アメリカ合衆国 91362 カリフォル
 ニア州 サウザンド・オークス サウザン
 ド・オークス・ブルバード 3657 イ
 ー
 3657 E. Thousand Oa
 ks Blvd., Thousand
 Oaks, California 913
 62 U. S. A.
 (74) 代理人 100120293
 弁理士 中谷 智子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経皮投与のための方法及び製剤

(57) 【要約】

活性薬剤の皮膚、爪又は毛包介した局所経皮浸透性送達のための改善された製剤が開示される。



● Existing hair = 18
 Figure 9A

- 【特許請求の範囲】
- 【請求項 1】
対象の皮膚、爪又は毛包を介した活性薬剤の経皮送達のための製剤であって、前記対象における状態の治療に有効な量の少なくとも 1 種類の活性薬剤及び前記製剤の 0.5 ~ 20 % w / w のベンジルアルコール；及び前記製剤の 25 ~ 70 % w / w のレシチンオルガノゲルを含む製剤。
- 【請求項 2】
レシチンオルガノゲルが 30 % ~ 60 % w / w 存在する、請求項 1 に記載の製剤。
- 【請求項 3】
レシチンオルガノゲルが、大豆レシチンとパルミチン酸イソプロピルとの組合せである、請求項 1 に記載の製剤。 10
- 【請求項 4】
前記製剤の 2 ~ 25 % w / w の非イオン性サーファクタント；及び非イオン性サーファクタントの少なくともモル過剰量の極性溶媒をさらに含む、請求項 1 に記載の製剤。
- 【請求項 5】
極性溶媒により製剤が全量となる、請求項 4 に記載の製剤。
- 【請求項 6】
非イオン性サーファクタントがポロキサマーであり、極性溶媒が水である、請求項 4 に記載の製剤。 20
- 【請求項 7】
本質的に無水であり、非イオン性サーファクタント及び胆汁酸塩をさらに含む、請求項 1 に記載の製剤であって、ここで、胆汁酸塩が 1 ~ 15 % w / w 存在し、サーファクタントが 20 ~ 60 % w / w の粉末状で提供される製剤。
- 【請求項 8】
抗酸化剤をさらに含有する、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。
- 【請求項 9】
少なくとも 2 つの活性薬剤が前記製剤に含まれる、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。 30
- 【請求項 10】
ミセルを含む、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。
- 【請求項 11】
pH 9 ~ 11 を有する、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれか 1 項に記載の製剤。
- 【請求項 12】
活性成分が、麻酔薬、脂肪溶解剤、栄養素もしくは栄養素の組合せ、組織容量増量剤、ワクチン構成成分、発毛調節剤、抗真菌剤、禁煙を促進する薬剤、及び / 又はカンナビノイドである、請求項 1 ~ 請求項 7 のいずれかに記載の製剤。
- 【請求項 13】
前記対象における状態の治療に有効な量の活性薬剤；及び前記製剤の 0.5 ~ 20 % w / w のベンジルアルコール；前記製剤の 30 ~ 60 % w / w のレシチンオルガノゲル；及び製剤の残部として、極性溶媒中の 20 % ~ 40 % w / w 非イオン性界面活性剤を含む、請求項 1 に記載の製剤。 40
- 【請求項 14】
前記対象における状態の治療に有効な量の活性薬剤；及び前記製剤の 0.5 ~ 20 % w / w のベンジルアルコール；前記製剤の 30 ~ 60 % w / w のレシチンオルガノゲル；前記製剤の 5 ~ 15 % w / w の胆汁酸塩；及び製剤の残部として、非イオン性界面活性剤を含む、請求項 1 に記載の製剤。 50

【請求項 15】

対象の皮膚、爪又は毛包に請求項 1～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の有効量の製剤を適用することを含む、活性成分の経皮送達を起こす方法。

【請求項 16】

局所の脂肪に近位の皮膚を、0.5% w/w～20% w/w の範囲のベンジルアルコール、0.5% w/w～70% w/w の範囲のレシチンオルガノゲル、及び 5～15% w/w の範囲の胆汁酸塩を含む製剤で処置することを含む、対象における局所の脂肪を溶解させる方法。

【請求項 17】

前記製剤が、有効量の麻酔薬をさらに含む、請求項 16 に記載の方法。

10

【請求項 18】

対象における局所の脂肪の溶解に関連する疼痛を軽減させる方法であって、前記溶解と共に、前記溶解が行われる領域に、0.5% w/w～20% w/w の範囲のベンジルアルコール、0.5% w/w～70% w/w の範囲のレシチンオルガノゲル、及び有効量の麻酔薬を含む製剤を適用することを含む方法。

【請求項 19】

前記処置が皮膚に対して行われ、前記処置に続いてリノール酸を含む組成物を処置領域に適用することをさらに含む、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 20】

前記処置に続いて、リノール酸を含む組成物を処置領域に適用することをさらに含む、請求項 16～請求項 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 21】

活性薬剤と混合されることにより、請求項 1～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の製剤となるために十分なレシチンオルガノゲル、ベンジルアルコール、サーファクタント、極性溶媒及び/又は胆汁酸塩を含む、浸透剤組成物。

【請求項 22】

対象の皮膚、爪又は毛包を介した活性薬剤の経皮送達のための製剤であって、前記対象における状態の治療に有効な量の少なくとも 1 種類の活性薬剤及び

前記製剤の 0.5～20% w/w のベンジルアルコール；

前記製剤の 0.5～70% w/w のレシチンオルガノゲル；

前記製剤の 1～15% w/w の胆汁酸塩；及び

前記製剤の 20～60% w/w のサーファクタント

30

を含む製剤。

【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、国際出願日 2014 年 12 月 23 日の PCT 出願 PCT/US2014/072239；2015 年 2 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 62/176,416 号；2015 年 7 月 29 日に提出された米国仮特許出願第 62/198,605 号；2015 年 7 月 1 日に提出された米国仮特許出願第 62/187,756 号；2015 年 2 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 62/176,418 号；2015 年 7 月 13 日に提出された米国仮特許出願第 62/191,952 号；2015 年 4 月 6 日に提出された米国仮特許出願第 62/178,232 号；2015 年 7 月 29 日に提出された米国仮特許出願第 62/198,599 号；2015 年 3 月 24 日に提出された米国仮特許出願第 62/177,814 号；2015 年 11 月 30 日に提出された米国仮特許出願第 62/261,167 号；2015 年 2 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 62/176,438 号；2015 年 2 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 62/176,417 号；2015 年 2 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 62/176,414 号；2015 年 2 月 17 日に提出された米国仮特許出願第 62/176,415 号；2015 年 2 月

40

50

17日に出願された米国仮特許出願第62/176,419号;2015年4月2日に出願された米国仮特許出願第62/178,192号;2015年10月6日に出願された米国仮特許出願第62/238,012号;及び2015年4月2日に出願された米国仮特許出願第62/178,193号の優先権を主張する。これらの文書の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【0002】

本発明は、皮膚、爪又は毛包を通した活性薬剤の経皮送達を引き起こす局所処置の分野に属する。より詳細には、本発明は、対象に対する活性薬剤を含有する浸透性製剤の局所直接適用に関する。

【背景技術】

10

【0003】

皮膚及び毛包を通した治療的活性薬剤を局所的に送達するための様々な製剤が提唱されている。例えば、US2009/0053290は、活性成分の経皮送達のための製剤であって、2つの浸透剤の組合せを含み、ベンジルアルコールに代表される第1の浸透剤が、約1重量%~約20重量%(w/w)の量で存在し、レシチンオルガノゲルに代表される第2の浸透剤が、0.5%~20%w/wの量で存在する製剤を記載している。好ましい組成物では、ベンジルアルコールは、レシチンオルガノゲルよりも顕著に高い量で存在する。一部の実施形態では、第2の浸透剤は、レシチンオルガノゲルとPluronic(登録商標)との組合せである。製剤中のPluronic(登録商標)とレシチンオルガノゲルとの組合せの割合は0.5~15%w/wであることが示唆されている。

20

【0004】

PCT公開公報WO2014/209910は、ベンジルアルコールが組成物の約2%w/w存在し、レシチンオルガノゲルが、0.5%~15%w/wの範囲で存在することができ、好ましくはベンジルアルコールよりも低い濃度で存在する局所製剤を開示している。示唆されている好ましい組成は、2%のベンジルアルコール及び0.6%のレシチンオルガノゲルである。この公報は、具体的には、Pluronic(登録商標)などのポロキサマーの使用を除外している。

【0005】

経皮投与のためにレシチンオルガノゲルを採用している他の組成物は、Raut, S.ら、Acta Pharm Sin(2012)2:8~15に記載されており、Elnaggar, Y., S-R.ら、J. Controlled Rel.(2014)180:10~24により総説されている。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

予想外に、ベンジルアルコール(又はその類似物)の濃度と比較して高い濃度のレシチンオルガノゲルが、薬物の効果的な局所的送達をもたらし、局所又は全身投与に効果的であること、さらに、非イオン性界面活性剤及び極性溶媒及び/又は胆汁酸塩を含ませることが役立つことが見出された。一部の態様では、無水製剤を採用することができる。

【課題を解決するための手段】

40

【0007】

驚くべきことに、本発明の製剤及び方法を使用することにより、治療的活性薬剤を特に効果的に局所又は全身へ経皮的送達できることが見出された。いかなる理論に縛られることも意図するものではないが、この改善は、製剤中の1つ又は複数の活性成分により、本発明の製剤が有する皮膚、爪又は毛包へ浸透させる能力が増強されたためにもたらされたと考えられる。これらの製剤を適用する方法の実施にも、改善が加えられた。

【0008】

したがって、一態様では、本発明は、皮膚又は毛包を通した治療剤の経皮送達用製剤に関する。製剤は、0.5~20%w/wのベンジルアルコール及び25~70%w/wのレシチンオルガノゲルと共に、治療に有効な量の活性薬剤を含む。抗酸化剤などの追加的

50

な構成成分も含まれる場合がある。

【0009】

一部の実施形態では、製剤は、極性溶媒と共にサーファクタント、典型的には非イオン性サーファクタントを2～25%w/w含有し、極性溶媒は非イオン性サーファクタントの少なくともモル過剰の量で存在する。これらの態様では、典型的には、組成物は、上述の量のレシチンオルガノゲル及びベンジルアルコールを、活性成分及び組成物を100%にするのに十分な量の極性溶液と共に含み、該極性溶媒は、それ自身が10%～40%のサーファクタント、典型的には非イオン性サーファクタントを含む、水溶液又はポリエチレングリコール溶液である。

【0010】

別の実施形態では、活性成分並びに上述の量のベンジルアルコール及びレシチンオルガノゲルを含む製剤は、本質的に無水であり、胆汁酸塩を含み、本質的に水を含まない。胆汁酸塩は、組成物全体の1～15%w/wの割合で存在する。これらの組成物は、さらに、サーファクタントを含有する場合があります。サーファクタントは、上記のように典型的には非イオン性であり、粉末状で供給される。界面活性剤の組成割合は、極めて高く、20～60%w/wの範囲であり得る。この実施形態では、典型的には、組成物の構成成分、すなわち活性成分、レシチンオルガノゲル、ベンジルアルコール及び胆汁酸塩は、粉末状のサーファクタントで「全量にされる (topped off)」。

【0011】

一部の実施形態では、胆汁酸塩の作用により組成物が脂肪蓄積物を溶解させることが可能である点で、胆汁酸塩自体が活性薬剤である。これらの組成物では、レシチンオルガノゲルの下限が、25%w/wから0.5%w/wの下限に低下する。

【0012】

別の実施形態では、活性薬剤に加えて、全体に対して上述の0.5～20%の範囲のベンジルアルコール中の25%～70%w/wの範囲のレシチンオルガノゲル、及び非イオン性界面活性剤が、残りの成分と混合され、濃縮水溶液によりpH9～11に緩衝化される。

【0013】

別の実施形態では、本発明の本質的に無水の組成物において、製剤は、有効量の活性成分、0.5%～70%w/wのレシチンオルガノゲル、0.5%～2%w/wのベンジルアルコール又は代替的なアルコール、1%～15%w/wの胆汁酸塩、及び粉末状の非イオン性サーファクタントを含有する。この製剤は、pH9～11の範囲に緩衝化されてもよい。

【0014】

別の態様では、本発明は、活性薬剤を含有しない浸透剤組成物であって、必要量の活性薬剤と混合することにより、上述の製剤を生じる濃度で浸透剤の残りの構成成分を含有する浸透剤組成物に関する。

【0015】

他の態様では、本発明は、本発明の製剤を使用した、ヒト又は非ヒト動物の局所真皮下部位又は全身への活性薬剤の送達に関する。本発明は、また、有効成分を含む組成物全体に対する活性成分の寄与を考慮に入れて組成量が調整された浸透剤に関する。

【0016】

本発明の製剤は、活性成分の性質にかかわらず、上記特徴を有する。しかし、本明細書に適合する浸透剤の選択及びそれらの適用様式は、投与されるべき物の性質に応じて変化し得る。例えば、麻酔薬を投与する際に、エピネフリン又は他の血管収縮薬を含ませることがしばしば有用であるが、麻酔薬の投与時に望ましい高pHではエピネフリンは不安定性であることから、投与技法に調整が必要な場合がある。ジカルボン酸無水物を使用する容量増量 (volume enhancement) の場合、無水物の早期加水分解を阻害しなければならず、したがって、無水の組成物を使用しなければならないか、又は無水物が加水分解する機会をもたないように適用しなければならない。しかし、上記特徴を有

10

20

30

40

50

する組成物は、広範囲の活性成分及び多種多様な適用に適用可能である。

【0017】

典型的には、本発明の製剤で治療される対象はヒトであるが、浸透剤の使用は、ヒト用に限定されない。経皮効果は、哺乳類、鳥類及び魚類を含む他の動物にも発揮する。

【0018】

本発明の方法では、製剤を適用するための正確な手順は、活性成分の性質に依存する。しかし、総合的には、処置は皮膚を透過性とするように開くため、適用領域を再度閉じることが一般に有用であり、これは、例えば、この目的に役立つリノール酸を含む組成物を適用することにより行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】対象の目尻のしわ除去における本発明の製剤の有効性を示す。図1Aは処置前の対象を示し、図1Bは処置15分後の対象を示す。

【図2】本処置の持続効果を示す。図1Aに示す対象を図2Aに再び示し、図2Bに処置約4ヶ月後の同じ対象を示す。

【図3】別の対象の目尻のしわへの本発明の製剤を使用した処置を示す。図3Aは処置前の対象を示し、図3Bは処置15分後の対象を示す。

【図4】脂肪を溶解するためにDCAで局所処置した12日後の結果を示す。図4Aは、処置前の関連領域を示し、図4Bは、12日経過時点での処置後の関連領域を示す。

【図5】「処置後」の表示が処置1ヶ月後であることを除き、図4と同じ対象の処置の結果を示す図である。

【図6】処置者vs対照の相対パフォーマンスパラメータを示し、ここで、処置群は、栄養素及び代謝バランス成分を含有する製剤が与えられた対象である。図6Aは、対象が乳酸の灼熱感を感じるまで、カーフフレクション(calf flexion)/かかと上げ運動を行うことができる時間の相対的な増加を示す。図6Bは、閾値疼痛を経験するまでの相対時間を示す。図6Cは未処置対照vs処置対象が行うことができる繰り返し回数相対数を示す。

【図7】処置者と未処置対照の5セットの腕立て伏せ実施能力の比較を示す。

【図8】本発明の組成物で処置された対象の処置前(A)及び処置後(B)の頭皮の一部の概要であり、処置領域及び未処置領域が示されている。

【図9】処置領域における処置前(A)及び処置後(B)の発毛の描写である。

【図10】図9A及び9Bの処置を行った期間前(A)及び期間後(B)の未処置領域を示す。

【図11】本発明の製剤中の濃度0.015%w/w(A)又は濃度0.3%w/w(B)のピマトプロストにより対象が示した全体的な発毛の写真である。

【図12】図11A(A)及び図11B(B)の対象における7週間処置後の結果の拡大図である。

【図13】爪真菌症の処置の前及び後の対象の足指爪の写真である。Aは、処置前の対象の足指爪を示し、Bは1日2回3週間処置後の同じ爪を示す。

【図14】爪真菌症の処置の前及び後の対象の足指爪の写真である。Aは、処置前の対象の足指爪を示し、Bは1日2回3週間処置後の同じ爪を示す。

【図15】爪真菌症の処置の前及び後の対象の足指爪の写真である。Aは、処置前の対象の足指爪を示し、Bは1日2回3週間処置後の同じ爪を示す。

【図16】異なる粉碎手順によって調製された様々な製剤のミセル密度を示す顕微鏡写真である。

【図17】異なる粉碎手順によって調製されたリドカイン製剤を使用した、ミセル密度に対する疼痛減弱の比較を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0020】

上述のように、本発明の製剤及び方法によって達成される優れた効果は、皮膚を介した

10

20

30

40

50

活性薬剤の送達を強化する改良された製剤に帰することができる。担体は、上に引用されたUS 2009/0053290 ('290)及びWO 2014/209910 ('910)に記載された浸透剤、すなわちベンジルアルコール及びレシチンオルガノゲルを採用するが、ベンジルアルコールに対するレシチンオルガノゲルの比が、先行技術の組成物よりもかなり高い。本担体は、'910公報において望ましくないと開示され、'290公報において非常に少量だけ存在すると記載された非イオン性サーファクタントも含む場合がある。ベンジルアルコールに対して、及び製剤重量に対して非常に多量のレシチンオルガノゲルを採用し、かつ、一部の実施形態では、非イオン性サーファクタントとモル過剰の極性ゲル化剤との組合せによって、得られる製剤の浸透能力及び活性薬剤の送達の有効レベルを大きく強化できることを出願人は見出した。先行技術の製剤によって達成される浸透レベルは、比較的等しい量のベンジルアルコール及びレシチンオルガノゲル、特にレシチンオルガノゲルよりもいくらか高濃度のベンジルアルコールがもたらすと考えられてきたため、このような結果は全く予想外であった。

10

【0021】

水性媒体を用いて全量にする代わりに、ベンジルアルコールとレシチンオルガノゲルとの組合せに胆汁酸塩が添加される実施形態では、比較的球形であったミセルが、伸長し、蠕虫様になることで表皮の角質層への優れた浸透が可能になる場合がある。蠕虫様のミセル形成は、より高い分子量の治療剤を収容する上で特に役に立つ。胆汁酸塩は面両親媒性物質であり、それらには、タウロコール酸、グリココール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、コール酸、デオキシコール酸の塩が挙げられる。胆汁酸塩の代わりに他の界面活性剤も有用であり、それらには、Twee n (登録商標) 80及びSpan (登録商標) 80が含まれる。上述のように、胆汁酸塩が脂肪蓄積物の溶解における活性成分である場合、より低濃度のレシチンオルガノゲルが製剤の範囲内に含まれる。

20

【0022】

これらの胆汁酸塩の包含は、ミセルの超変形能 (ultra deformability) を促進し、それにより、低分子量薬物及び高分子量薬物並びに核酸及びタンパク質などの他の活性薬剤の通過を促進する。これらの組成物は、細胞間を密着させている脂質に沿って自らを押し付け、それにより角質層にわたる自然勾配に従うことにより、皮膚浸透バリアに打ち勝つ。これにより、細孔に圧迫又は誘引されたときに局所及び可逆的に膜組成の変化を促進する。

30

【0023】

本発明の一部の製剤では、上記量の胆汁酸塩、ベンジルアルコール、レシチンオルガノゲル及び活性成分に加えて、製剤は、粉末状非イオン性界面活性剤を用いて「全量にされる」。そのような組成物のpHは、少量の試料を採取し、それを水に溶解させて適切なpHを試験することによって決定することができる。多くの実施形態では、pHは8.5~11又は9~11又は10~11の範囲内である。

【0024】

一部の製剤では、ミセルの形成は粉碎によって強化される。強化のレベルは、粉碎が起こる圧力及び速度並びに粉碎機への通過回数によって決定される。通過回数及び圧力が増加するにつれ、ミセル製剤のレベルも同様に増大する。一般に、圧力を増加させること及び粉碎速度を増加させることは、ミセル密度のレベルを増大させる。軟膏用粉碎機がMedisca (登録商標) によって販売されているDermamill 100 (Blau brittle) である場合、典型的な速度は、1が最低速度であり、100が最高速度である1から100の間の任意の変動値、例えば1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90もしくは100の速度など、又はその間の任意の速度を含む。圧力は、1~5から選択され、1は最高圧力であり、5は最低圧力である。使用される圧力は、1、2、3、4、又は5から選択することができる。生成物の全てが機械のローラを通過したときに通過が完了するときの通過回数も変動させることができる。2、3、4、5、6、7、8、9、10又は

40

50

それを越える通過などの複数回の通過が、一部の実施形態において予期されている。速度及び圧力は、各通過について変動する可能性がある。例えば、第1の通過は、第1の圧力及び第1の速度を有する場合があります、一方で第2の（又は後続の）通過は、第2の圧力及び第2の速度を有する場合があります、その際、第2の圧力は、第1の圧力と同じであるか異なり、第2の速度は、第1の速度と同じであるか異なる。特定の製剤について望まれるミセル密度は、速度、圧力及び通過回数を変動させることによって経験的に決定することができる。

【0025】

もちろん、代替的な軟膏用粉碎機も使用することができ、速度、圧力及び通過回数物は、Dermamill 100と比べて同等とすることにより模倣できる。あるいは、ミセル密度を顕微鏡で比較して本明細書に記載の結果と同等な結果を保証することができる。一部の実施形態では、ミセル密度は、下記の実施例23に記載の方法によって決定されるように、少なくとも20%であり、多くの場合で少なくとも30%、50%、70%、80%又は90%及びこの範囲内の全てのレベルである。

10

【0026】

製剤中の活性薬剤の割合は、障害の治療に有用な効果を持つために送達が必要な量に依存する。一般に、活性成分は、最小0.01% w/wから最大約50% w/wの量で製剤中に存在し得る。典型的な濃度には、0.25% w/w、1% w/w、5% w/w、10% w/w、20% w/w及び30% w/wが挙げられる。活性成分が必要な割合は、活性薬剤に応じて、かつ、投与頻度、及び各適用について投与に割り当てられた時間に応じて非常に変動しやすいので、活性成分のレベルは、広い範囲にわたり変動することがあり、製剤中に含ませる必要性によってのみ限定されることが活性成分の皮膚への浸透に役立つ。

20

【0027】

本発明の製剤は、1種類のみ活性薬剤又は活性薬剤の組合せを含み得る。本出願において、「活性薬剤」又は「活性成分」は、所望の治療効果又は他の局所的浸透効果を招く因子又は作用因子に対して活性な化合物又は薬物を指す。

【0028】

一般に、本出願において、「1つの(a)」、「1つの(an)」、「1つの(one)」などは、文脈から単一の指示対象だけが意図されることが明白でない限り、1つ又は1つよりも多くを意味すると解釈されるべきである。したがって、「(an)活性成分」は、1種類又は複数のそのような活性成分を指し得る。

30

【0029】

本発明の製剤は、いくつかの方法で調製され得る。典型的には、製剤の構成成分は、単純に必要な量を一緒に混合される。しかし、一部の場合には、例えば活性成分の溶解を実施し、次に、活性成分の送達を助ける構成成分を含有する担体の形態の別の調合物を添加することも望ましい。その際、担体中のこれらの構成成分の濃度は、最終製剤に必要な濃度よりもいくらか高い。したがって、リドカインなどの麻酔薬が最初にアルコール中に溶解され、次に、ベンジルアルコール、レシチンオルガノゲル、及び任意選択で非イオン性サーファクタントと極性ゲル化剤と、又はイオン性界面活性剤と胆汁酸塩との組合せを含む担体に添加される場合がある。あるいは、これらの構成成分のあるサブセットが最初に混合され、次に残りの構成成分を用いて同時又は連続的のいずれかで「全量にされる」可能性がある。製剤を調製する正確な様式は、活性成分の選択及びその活性成分に関して望ましい残りの構成成分の割合に依存する。

40

【0030】

浸透剤の性質

浸透剤製剤は、送達されようとするゲスト薬物の分子量によって浸透促進剤の特定濃度が部分的に決められる、多構成成分の混合物である。本薬物送達システムは、局所投与の数分以内にゲスト分子が標的部位において生体利用可能とすることができる。本製剤は、他の手法で必要となる濃度のわずか1/1000という最低濃度のゲスト分子が使用でき

50

る一方で、生物活性と有効な臨床結果を同時に得ることを可能にする。

【0031】

製剤は、構成成分が相乗的に相互作用し、個別の構成成分によって誘導されるよりも良好な皮膚透過の強化を誘導する混合物を含む。単一の促進剤の効力の限界を克服する強力な透過促進剤を設計するために、化学物質の間の相乗作用を活用することができる。本明細書に開示のいくつかの実施形態は、3～5つの別個の透過促進剤を利用している。(本明細書で使用される場合、「界面活性剤」及び「サーファクタント」は同義である。)

【0032】

上述のように、大部分の適用のための製剤の必須構成成分は、25%～70% w/wのレシチンオルガノゲル及び0.5～20% w/wのベンジルアルコール又は近縁アルコール、並びに界面活性剤、典型的には非イオン性界面活性剤、胆汁酸塩、極性溶媒などの補助構成成分である。これらのそれぞれについて、以下でさらに論じる。

【0033】

組成物に含まれるレシチンオルガノゲルは、レシチンと、典型的には両親媒性であるゲル化構成成分との組合せである。適切なゲル化構成成分には、パルミチン酸イソプロピルに加えて、ラウリン酸エチル、ミリスチン酸エチル及びミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。シクロペンタン、シクロオクタン、trans-デカリン、trans-ピナン、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘキサデカンなどの炭化水素も用いることができる。したがって、重要な透過剤は、レシチン及び有機溶媒から生じる組合せが透過剤として作用するレシチンオルガノゲルである。レシチンオルガノゲルは、主に水和リン脂質及び適切な有機液体から構成される、透明で、熱力学的に安定で、粘弾性で、生体適合性のゼリー様相である。適切なレシチンオルガノゲルは、例えばレシチンパルミチン酸イソプロピルであり、レシチンを溶解させるためにパルミチン酸イソプロピルを用いると形成される。レシチン対パルミチン酸イソプロピルの比は、50:50であり得る。大豆レシチンをパルミチン酸イソプロピルと組み合わせる含有する製剤を下の実施例に示すが、卵レシチン又は合成レシチンなどの他のレシチンを使用することもできる。長鎖脂肪酸の様々なエステルが含まれる場合もある。そのようなレシチンオルガノゲルを製造する方法は、当技術分野において周知である。大部分の実施形態では、レシチンオルガノゲルは、最終製剤中に25～70% w/wの範囲で、30% w/w、40% w/w、50% w/w、60% w/wなどの中間割合で存在する。脂肪蓄積物を溶解させるための組成物、脂肪除去からの疼痛を軽減するために使用される組成物に、又は無水組成物において、レシチンオルガノゲルの濃度は、0.5% w/w、1% w/w、5% w/w、10% w/w又は20% w/wの低さであり得る。特定の範囲内の任意の適切な割合は、それが、活性薬剤及び組成物の残りの構成成分と適合する限り、許容可能である。

【0034】

レシチンオルガノゲルは、小胞、マイクロエマルジョン及びミセル系の形態であり得る。小胞又はミセルなどの自己集合構造の形態では、レシチンオルガノゲルは、角質層の脂質二重層と融合することによって、封入された薬物の分配と秩序的な二重層構造の破壊とを促進することができる。リン脂質ベースの透過促進剤の例は、三次元網目構造中の空間内に固定化された外部溶媒相を有する半固体形成体として定義される、マイクロエマルジョンベースの有機ゲルを含む。液相中のこのマイクロエマルジョンベースの有機ゲルは、1,2-ジアシル-sn-グリセロ-3-ホスファチジルコリン、並びにラウリン酸エチル、ミリスチン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル；シクロペンタン、シクロオクタン、trans-デカリン、trans-ピナン、n-ペンタン、n-ヘキサン、n-ヘキサデカン、及びトリプロピルアミンの少なくとも1つである有機溶媒によって特徴付けられる。

【0035】

レシチンオルガノゲルは、ミセル又は管構造の形成を助けるために追加的な構成成分が加えられることにより製剤化される。1つのアプローチでは、オルガノゲルは、水、グリセロール、エチレングリコール又はホルムアミドなどの極性構成成分が添加され、特に水

10

20

30

40

50

が添加されて製剤化される。一般に、水溶液としてのポロキサマーなどの非イオン性界面活性剤が、全量にするために使用される。あるいは、極性構成成分の代わりに胆汁酸塩などの物質を使用することによって無水組成物が得られる場合がある。胆汁酸塩を加えて製剤化する場合、組成物のミセル性質が変更されることにより、小胞は、多かれ少なかれ球状の小胞形態よりも蠕虫様になり、より大きなゲスト分子を収容することができ、表皮により効果的に浸透することもできる。適切な胆汁酸塩としては、デオキシコール酸、タウロコール酸、グリココール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、コール酸などの塩が挙げられる。Tween（登録商標）80又はSpan（登録商標）80などの界面活性剤が代替物として使用される場合がある。無水形態の組成物中のこれらの構成成分の割合は、1% w/w ~ 15% w/wの範囲内である。一部の実施形態では、胆汁酸塩の含量の範囲は、2% ~ 6% w/w又は1% ~ 3.5% w/wである。これらの本質的に無水の形態では、全量にするために、粉末状又は微粒子状の非イオン性界面活性剤が典型的には20% ~ 60% w/wの量で使用される。胆汁酸塩の量を決定するため1つのアプローチでは、%は、レシチンの% w/wを10で割ることによって計算される。

10

20

30

40

50

【0036】

本発明の製剤中の追加的な必要構成成分は、アルコールである。ベンジルアルコールが実施例で説明されるが、一部の製剤では、他のアルコール、特に、ベンゼン環にハロ、アルキルなどの置換基を含有する、ベンジルアルコールの特定の誘導体が含まれていてもよい。最終組成物中のベンジルアルコール又は他の関連アルコールの重量割合は0.5 ~ 20% w/wであり、同様に1% w/w、2% w/w、5% w/w、7% w/w、10% w/w、及び他の中間の重量割合などの介在割合が含まれる。ベンジルアルコールなどの透過促進製剤中に存在する芳香族基が原因で、分子は、極性末端（アルコール末端）及び非極性末端（ベンゼン末端）を有する。これにより、薬剤がより多種多様な薬物及び薬剤を溶解できるようになる。アルコール濃度は、組成物中のレシチンオルガノゲルの濃度よりも実質的に低い。

【0037】

少なくともレシチンオルガノゲルと適切なアルコール、特にベンジルアルコールとの組合せで存在するように活性成分を製剤化し、レシチンオルガノゲルを重量ベースでアルコールの濃度の少なくとも10倍の濃度比とすることによって、以下の実施例に示す優れた結果が実現される。

【0038】

一部の実施形態では、上述のように、製剤の性能は、非イオン性界面活性剤及び極性ゲル化剤を含むこと又は胆汁酸塩及び粉末状サーファクタントを含むことによってさらに改善される。水性形態及び無水形態の組成物の両方において、界面活性剤、典型的には非イオン性界面活性剤が添加される。一般に、非イオン性界面活性剤は、少なくとも2% w/w ~ 60% w/wの量で存在すべきである。典型的には、界面活性剤を含有する極性溶液又は水溶液を加えて製剤が全量にされる組成物では、界面活性剤の量は、相対的に低く、例えば2% ~ 25% w/w又は5 ~ 15% w/w又は7 ~ 12% w/wである。しかし、本質的に無水であり、粉末状界面活性剤により全量にされる胆汁酸塩を含む組成物では、通常、相対的に高い割合、例えば20% ~ 60% w/wが使用される。境界は固定されているのではなく、上記説明は一般的な範囲を示すものである。

【0039】

一部の実施形態では、非イオン性界面活性剤は、製剤が室温でゲル状又はクリーム状であるため、取扱いに適した特性を持つ。この効果を発揮するために、界面活性剤、典型的にはポロキサマーは、極性製剤中に少なくとも9% w/w、好ましくは少なくとも12% w/wのレベルで存在する。無水形態の組成物では、界面活性剤は、組成物を100%以上の量にするために粉末又は微粒子形態で添加され、より多くの量を使用される。極性成分を有する組成物では、組成物を100%にするために、胆汁酸塩よりもむしろ非イオン性界面活性剤が溶液として添加される。残りの構成成分が高レベルであることから、より

少量の界面活性剤溶液が必要ならば、より濃厚な非イオン性界面活性剤溶液が採用される。したがって、例えば、溶液中の界面活性剤のパーセントは、他の構成成分の割合に応じて、10%～40%又は20%又は30%及び中間の値である場合がある。

【0040】

適切な非イオン性界面活性剤には、Pluronic（登録商標）などのポロキサマー並びに親水性部分及び疎水性部分の組合せによって特徴付けられる任意の他のサーファクタントが挙げられる。ポロキサマーは、中央のポリオキシプロピレン疎水鎖に2つのポリエチレンオキシド親水鎖が隣接している三元ブロック共重合体である。他の非イオン性サーファクタントには、長鎖アルコール並びに親水性部分及び疎水性部分のブロックが使用される親水性モノマー及び疎水性モノマーのコポリマーが挙げられる。

10

【0041】

サーファクタントの他の例には、ポリオキシエチル化ヒマシ油誘導体、例えばHall Star Companyにより販売されているHCO-60サーファクタント；ノノキシノール；オクトキシノール；フェニルスルホネート；ポロキサマー、例えばBASFによりPluronic（登録商標）F68、Pluronic（登録商標）F127、及びPluronic（登録商標）L62として販売されているもの；ポリオレート；Rewopal（登録商標）HVIO、ラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム（ドデシル硫酸ナトリウム）；オレイン酸ナトリウム；ジラウリン酸ソルビタン；ジオレイン酸ソルビタン；モノラウリン酸ソルビタン、例えばSigma-Aldrichにより販売されているSpan（登録商標）20；モノオレイン酸ソルビタン；トリラウリン酸ソルビタン；トリオレイン酸ソルビタン；モノパルミチン酸ソルビタン、例えばSigma-Aldrichにより販売されているSpan（登録商標）40；ステアリン酸ソルビタン、例えばSigma-Aldrichにより販売されているSpan（登録商標）85；ポリエチレングリコールニルフェニルエーテル、例えばSigma-Aldrichにより販売されているSynperonic（登録商標）NP；Sigma-AldrichによりTriton（商標）X-100として販売されているp-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェニルエーテル；並びにポリソルベート、例えばSigma-AldrichによりTween（登録商標）20として販売されているポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート、Tween（登録商標）40として販売されているポリソルベート40（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノパルミテート）、Tween（登録商標）60として販売されているポリソルベート60（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノステアレート）、Tween（登録商標）80として販売されているポリソルベート80（ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノオレート）、及びTween（登録商標）85として販売されているポリオキシエチレンソルビタントリオレートが挙げられる。非イオン性サーファクタントの重量割合の範囲は、3%w/w～15%w/wの範囲内であり、再び5%w/w、7%w/w、10%w/w、12%w/wなどの中間割合を含む。

20

30

【0042】

水、グリセロール、エチレングリコール又はホルムアミドなどの極性ゲル化剤の存在下で、ミセル構造を得ることも多い。典型的には極性薬剤は、非イオン性界面活性剤に対してモル過剰である。非イオン性界面活性剤/極性ゲル化剤の組合せの包含は、皮膚への直接適用に適した、より粘性の大きいクリーム状又はゲル状製剤を生じる。これは、水性形態の組成物に典型的である。上述のように、極性ゲル化剤よりも胆汁酸塩を使用できる場合がある。この場合、界面活性剤は、固体の粉末形態として添加される。

40

【0043】

一部の場合では、ミセルの形成は粉碎手順により改善される。一般に、通過回数が多いほど、及び圧力が高いほど、ミセルの割合が高くなるのに好都合である。

【0044】

一部の実施形態では、ゲル化剤、分散剤及び保存料などの他の添加剤が含まれる。適切なゲル化剤の例は、約5cps～約25,000cps、例えば約1500cpsの粘度

50

からの等級で一般に入手可能なヒドロキシプロピルセルロースである。全ての粘度の測定は、特に述べない限り室温で行われることが想定されている。ヒドロキシプロピルセルロースの濃度は、組成物の約1% w/w ~ 約2% w/wの範囲であり得る。他のゲル化剤は当技術分野において公知であり、ヒドロキシプロピルセルロースの代わりに、又はそれに加えて使用することができる。適切な分散剤の例はグリセリンである。グリセリンは、典型的には組成物の約5% w/w ~ 約25% w/wの濃度で含まれる。保存料は、微生物の成長、紫外線及び/又は酸素により誘導される組成物構成成分の分解などを阻害するのに有効な濃度で含まれ得る。保存料が含まれる場合、それは、組成物の約0.01% w/w ~ 約1.5% w/wの濃度の範囲であり得る。

【0045】

同様に製剤中に含まれる場合がある典型的な構成成分は、脂肪酸、テルペン、脂質、並びに陽イオン性及び陰イオン性界面活性剤である。

【0046】

一部の実施形態で使用され得る他の溶媒及び関連化合物には、アセトアミド及び誘導體、アセトン、n-アルカン(7から16の間の鎖長)、アルカノール、ジオール、短鎖脂肪酸、シクロヘキシル-1, 1-ジメチルエタノール、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、エタノール、エタノール/d-リモネンの組合せ、2-エチル-1, 3-ヘキサジオール、エトキシジグリコール(Gattefosse, Lyon, FranceによるTranscutol(登録商標))、グリセロール、グリコール、塩化ラウリル、リモネンN-メチルホルムアミド、2-フェニルエタノール、3-フェニル-1-プロパノール、3-フェニル-2-プロペン-1-オール、ポリエチレングリコール、ポリオキシエチレンソルビタンモノエステル、ポリプロピレングリコール425、第一級アルコール(トリデカノール)、1, 2-プロパジオール、ブタジオール、C₃~C₆トリオール又はそれらの混合物並びにC₁₆又はC₁₈モノ不飽和アルコール、C₁₆又はC₁₈分岐飽和アルコール及びそれらの混合物から選択される極性脂質化合物、プロピレングリコール、Sigma-Aldrichにより販売されているSpan(登録商標)20として販売されているモノラウリン酸ソルビタン、スクアレン、トリアセチン、トリクロロエタノール、トリフルオロエタノール、トリメチレングリコール及びキシレンが挙げられる。

【0047】

脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪酸エステルは、一部の実施形態で使用され得る二層流動化剤である。適切な脂肪アルコールの例には、脂肪族アルコール、デカノール、ラウリルアルコール(ドデカノール)、ウノレニル(unolenyl)アルコール、ネロリドール、1-ノナノール、n-オクタノール、及びオレイルアルコールが挙げられる。適切な脂肪酸エステルの例には、酢酸ブチル、乳酸セチル、デシルN, N-ジメチルアミノアセテート、デシルN, N-ジメチルアミノイソプロピオネート、ジエチレングリコールオレエート、セバシン酸ジエチル、コハク酸ジエチル、セバシン酸ジイソプロピル、ドデシルN, N-ジメチルアミノアセテート、ドデシル(N, N-ジメチルアミノ)-ブチレート、ドデシルN, N-ジメチルアミノイソプロピオネート、ドデシル2-(ジメチルアミノ)プロピオネート、E0-5-オレイルエーテル、酢酸エチル、アセト酢酸エチル、プロピオン酸エチル、グリセロールモノエーテル、グリセロールモノラウレート、グリセロールモノオレエート、グリセロールモノリノレエート、イソプロピルイソステアレート、イソプロピルリノレエート、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル/脂肪酸モノグリセリドの組合せ、パルミチン酸イソプロピル、酢酸メチル、カプリン酸メチル、ラウリン酸メチル、プロピオン酸メチル、吉草酸メチル、1-モノカプロイルグリセロール、モノグリセリド(中鎖長)、ニコチン酸エステル(ベンジル)、酢酸オクチル、オクチルN, N-ジメチルアミノアセテート、オレイン酸オレイル、n-ペンチルN-アセチルプロリネート、プロピレングリコールモノラウレート、ジラウリン酸ソルビタン、ジオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、トリラウリン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、ヤシ油脂肪酸スクロース混合物、スク

10

20

30

40

50

ロースマノラウレート、スクロースモノオレエート、テトラデシルN,N-ジメチルアミノアセテートが挙げられる。適切な脂肪酸の例には、アルカン酸、カプリン酸 (capric acid)、二酸、エチルオクタデカン酸、ヘキサン酸、乳酸、ラウリン酸、リノレライド酸 (linoleic acid)、リノール酸、リノレン酸、ネオデカン酸、オレイン酸、パルミチン酸、ペラルゴン酸、プロピオン酸、及びバクセン酸が挙げられる。適切な脂肪アルコールエーテルの例には、 α -モノグリセリルエーテル、E0-2-オレイルエーテル、E0-5-オレイルエーテル、E0-10-オレイルエーテル、ポリグリセロールとアルコールとのエーテル誘導体、及び(1-O-ドデシル-3-O-メチル-2-O-(2',3'-ジヒドロキシプロピル)グリセロール)が挙げられる。

【0048】

一部の実施形態で使用され得る仕上げ剤 (completing agent) の例には、 α -及び β -シクロデキストリン複合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Carbopol (登録商標) 934 など)、リポソーム、ナフタレンジアミドジイミド、並びにナフタレンジエステルジイミドが挙げられる。

【0049】

ビタミンC、ビタミンE、プロアントシアニジン及び α -リポ酸などの1つ又は複数の抗酸化剤が、典型的には0.1%~2.5% w/wの濃度で含まれる場合がある。

【0050】

一部の適用では、透過を助けるために、又は対象における活性薬剤及び/もしくは標的化合物の性質を調整するために、製剤のpHを調整することが望ましい。ある場合には、pHは、pH9~11又は10~11のレベルに調整され、これは、適切な緩衝剤を提供すること又は単にpHを塩基で調整することによって行うことができる。

【0051】

一部の適用では、特に活性成分が麻酔薬を含む場合、安定化剤が存在するならばエピネフリン、又はフェニレフリンもしくは硫酸エピネフリンなどの代替的な血管収縮薬が製剤中に含まれる場合がある。さもなければ、エピネフリンはこれらのpHで安定ではないので、エピネフリンを相前後して投与すべきである。

【0052】

一般的な適用方法

適用方法は、処置の性質によって決定されるが、おそらく、製剤自体の性質ほど重要ではない。適用が皮膚領域に対するものならば、一部の 경우에는皮膚をクレンジング又は剥離によって準備することが役立つ。一部の 경우에는、製剤自体の適用前に皮膚領域のpHを調整することが役立つ。製剤の適用は、皮膚への単なる擦り込み又はシリンジもしくはポンプなどの装置の使用による場合がある。パッチも使用することができる。一部の 경우에는、製剤の蒸発又は喪失を防止するために適用領域を覆うことが役立つ。手指爪又は足指爪に適用する場合にこれを行うことが特に役立つ。

【0053】

爪又は毛包とは対照的に、適用領域が本質的に皮膚である場合、製剤を供給し、浸透を起こさせた後、適用領域を閉じて皮膚バリアを回復させることが有用である。これを行う都合の良い方法は、本発明の浸透剤によりもたらされた進入経路を効果的に閉鎖するリノール酸を含む組成物を適用することである。この適用も、皮膚領域に直接塗抹することによって行われるか、又は測定された量でより正確に適用することができる。

【0054】

特定の種類の活性成分に関連する適用のための特定の技法が、下により詳細に記載されている。

【0055】

活性成分及び適用

麻酔薬、脂肪除去化合物、栄養素、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、片頭痛の処置のための薬剤、発毛調節剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、ワクチン構成成分、組織容量増量用化合物、抗セルライト治療薬、創傷治癒化合物、禁煙をもたらすのに有用な化合物

10

20

30

40

50

、コラーゲン収縮防止剤、B o t o x (登録商標)などのしわ緩和化合物、皮膚美白化合物、紫斑緩和化合物、てんかんの処置のためのカンナビジオールを含めたカンナビノイド、脂肪分解化合物、多汗症の処置のための化合物、ざ瘡治療薬、医学的又は化粧品用刺青のための皮膚着色用色素、日焼け止め化合物、ホルモン、インスリン、鶏眼/胼胝除去剤、疣贅除去剤、及び一般的に経皮送達が望まれる任意の治療剤又は予防剤を含めた、多種多様な活性成分が、組成物中に使用される場合がある。上述のように、送達は、爪の真菌の処置もしくは発毛の調節などの、皮膚もしくは爪もしくは毛包を通した局所真皮下位置への送達を単に引き起こす場合があるか、又はワクチンが使用される一部の場所で望ましいように、全身送達を引き起こす場合がある。これらの活性成分について製剤のより詳細な説明は、以下の通りである。

10

【0056】

本発明の組成物及び製剤自体に加えて、本方法は、リノール酸を用いた後続処置を採用する場合がある。経皮処置が一般的に皮膚バリアを開く(実際にそれが経皮処置の目的である)ので、処置が終了した後に適用領域を閉じることが有用である。したがって、製剤を用いた処置に続いて、適用領域を閉じるためにリノール酸を含む組成物で皮膚領域を処置する場合がある。リノール酸の適用は、保護層として作用する皮膚の能力を失わせる任意の経皮手順に適用可能である。実際に、大部分の経皮処置の機能は、活性成分が表皮から少なくとも真皮まで、そして全身投与が実現される場合は真皮自体も通り抜けできるようにすることであるので、大部分の経皮処置は保護層として作用する皮膚の能力を失わせる。

20

【0057】

麻酔薬

麻酔薬の投与のために、典型的な活性成分には、局所麻酔剤又は局所麻酔剤の組合せが挙げられる。局所麻酔剤は、ベンゾカイン、リドカイン、テトラカイン、プピバカイン、コカイン、エチドカイン、メピバカイン、プラモキシシ、プリロカイン、プロカイン、クロロプロカイン、オキシプロカイン、プロパラカイン、ロピバカイン、ジクロニン、ジブカイン、プロポキシカイン、クロロキシレノール、シンコカイン、デキシバカイン、ジアモカイン、ヘキシルカイン、レボプピバカイン、プロポキシカイン、ピロカイン、リソカイン、ロドカイン、並びにその薬学的に許容される誘導体及び生物学的等価体の1つ又は複数であり得る。麻酔剤の組合せも使用され得る。麻酔剤は、組成物中に有効量で含まれる。麻酔薬に応じて、麻酔薬又は組合せの量は、典型的には1% w/w ~ 50% w/wの範囲内である。本発明の組成物は、長期持続する、迅速で浸透性の緩和をもたらす。処置されるべき疼痛は、外傷痛及び/又は炎症痛のいずれであってもよい。

30

【0058】

一実施態様では、麻酔薬は、侵襲性の脂肪蓄積物除去に関連する疼痛を緩和するために投与される。脂肪蓄積物の特異的除去は、健康上及び美容上の両方の理由から魅力的である。採用される方法の中には、脂肪吸引及びデオキシコール酸(DCA)などの脂肪のための細胞溶解剤の注射がある。例えば、Kythera Biopharmaceuticalsに発行又は実施許諾された一連の特許は、DCA又はその塩を含有する組成物を注射することを含む、局所的な脂肪の非外科的除去のための方法及び組成物を対象としている。代表的な発行済みの特許は、製剤(第8,367,649号);使用方法(第8,846,066号;第7,622,130号;第7,754,230号;第8,298,556号);及び合成DCA(第7,902,387号)を対象としている。

40

【0059】

本発明のこの態様では、疼痛緩和に有効な薬剤、典型的にはリドカイン又は関連麻酔薬を経皮的に投与することに加えて、慣例的な侵襲性脂肪除去技法が採用される。本発明のこの態様では、疼痛緩和経皮組成物は、侵襲性脂肪除去手順の直前、途中又は直後に、疼痛を経験している領域に適用される。麻酔薬の経皮投与をもたらすためのある特定の形態の浸透剤の使用は、参照により本明細書に組み込まれている、上に参照されたUS2009/0053290に記載された。しかし、好ましい組成物は、より高い濃度のレシチン

50

オルガノゲル又は無水形態を採用している。

【0060】

追加的な活性成分を組成物中に含める場合がある。例えば、ヒドロコルチゾン又は酢酸ヒドロコルチゾンを0.25%w/w～約0.5%w/wの範囲の量で含める場合がある。冷感的疼痛緩和のために、メントール、フェノール、及びテルペノイド、例えばカンフルを組み込むことができる。例えばメントールは、約0.1%w/w～約1.0%w/wの範囲の量で含める場合がある。活性成分は、局所麻酔剤の代わりにヒドロコルチゾン及び/又はメントールなどの代替物それ自体であり得る。

【0061】

麻酔薬を含有する組成物は、セッケン、界面活性剤もしくは化粧品が原因の軽い熱傷、切り傷、擦り傷、皮膚刺激、炎症及び発疹に関連する疼痛及び搔痒、又は上述のように脂肪蓄積物の除去に関連する疼痛の一時的緩和に有用である。

【0062】

無水であろうとなかろうと、麻酔薬組成物のいずれかにおいて、エピネフリンも投与することができ、役に立つ場合がある。エピネフリンは、2.5～5のpHで安定であり、麻酔薬の経皮投与用組成物は、好ましくはより高いpH、すなわちpH10～11であるので、経皮麻酔薬と相前後してエピネフリンを投与することが望ましい場合がある。あるいは、鉄キレート剤Desferal（登録商標）などのキレート剤を用いるエピネフリンの処置は、経皮組成物中に含ませるのに足るほどエピネフリンを安定化し得る。

【0063】

高いpHの利益は、より高い浸透能、及び麻酔薬が脂肪溶解化合物と一緒に使用される場合に活性型脂肪溶解化合物を調整することが挙げられる。例えば、デオキシコール酸のpKaは6.58であり、脂肪のpHは中性である。デオキシコール酸(DCA)が緩衝作用なしに注射される場合、それはプロトン化形態と非プロトン化形態との間で、ほぼ平衡状態である。高いpH緩衝作用を有する製剤を利用することで、バランスは非プロトン化形態に著しく傾き、DCAがより水溶性になり、脂肪が乳化される可能性がより高くなる。

【0064】

上記実施形態の全ては、先行技術と比べていくつかの利点を実現する。痺れが非常に迅速に実現され、長期間持続する。例えば、約5分で痺れが実現される場合があり、組成物が適用される領域が約90分間痺れを保つ場合がある。痺れは、深さ約25mmに到達する場合がある。

【0065】

本明細書に開示の組成物は、ポンプによって送達され得る。一実施形態では、ポンプは、1回量としてポンプの1ストロークあたり約0.15mlを送達するように設定される。ポンプによる組成物の送達は、必要な活性成分の量を容易に計算できるようにする。例えば、組成物が、組成物の約4%w/wの量のリドカインを含み、リドカイン約0.05mlが約1cm²である領域に送達される必要があるならば、0.15mlを送達するポンプは、提供すべき組成物1.2ml/cm²を送達するために8回ポンプ送液しなければならない。

【0066】

組成物の説明的な一実施形態は、最大約5.0%w/wの量のリドカイン；約0.5%w/wの量のヒドロコルチゾン；約1.25%w/wの量のメントール；約0.5%～約10%w/wの範囲又は約2.0%w/wの量のベンジルアルコール；約30%～約60%w/w又は45%～約55%w/wである量のレシチンオルガノゲル；及び組成物の残部である量の非イオン性サーファクタント水溶液を含む。

【0067】

別の実施形態では、組成物は、約4.0%w/wの量のリドカイン；約1%w/wの量のメントール；約0.5%～約10%w/wの範囲又は約0.9%w/wの量のベンジルアルコール；約30%～約60%w/w又は45%～約55%w/w又は約30%w/w

10

20

30

40

50

である量のレシチンオルガノゲルを含み、30% Pluronic (登録商標) 水溶液で全量にされ、pH 10にされる。

【0068】

別の実施形態では、組成物は、約20.0% w/wの量のベンゾカイン；約1% w/wの量のメントール；約0.5%~約10% w/wの範囲又は約0.9% w/wの量のベンジルアルコール；約30%~約60% w/w又は45%~約55% w/w又は約30% w/wである量のレシチンオルガノゲルを含み、30% Pluronic (登録商標) 水溶液で全量にされ、pH 10にされる。

【0069】

別の例示的な実施形態では、組成物は、最大約5.0% w/wの量のベンゾカイン；約0.5% w/wの量のヒドロコルチゾン；約1.25% w/wの量のメントール；約0.5%~約10% w/wの範囲の量のベンジルアルコール；約40%~約60%である量の有機溶媒中レシチン；組成物の残部である量の非イオン性サーファクタント水溶液を含む。

10

【0070】

別の実施形態では、組成物は、約5.0% w/wの量のリドカイン；約1.25% w/wの量のメントール；約2.0% w/wの量のベンジルアルコール；約45%~約55% w/wの範囲の量のパルミチン酸イソプロピル中大豆レシチン；組成物の残部である量のポロキサマー水溶液を含み、ポロキサマーは他の成分の中間体混合物に添加され、機械的剪断力に供される。

20

【0071】

上述のように、処置にエピネフリン(epi)を含ませることが多くの場合で有用であり、上記の例示的な実施形態に、例えば0.01%のエピネフリンを含むpH 5の組成物の適用が追加され得る。これは、製剤を連続的に又は層状に適用することによって行うことができる。

【0072】

追加的で例示的な組成物には、ベンゾカインが20% w/w、リドカインが6% w/w、テトラカインが4% w/w (BLT 20/6/4) 含有される、ベンゾカイン+リドカイン+テトラカイン(BLT)が挙げられる。製剤は、30% Pluronic (登録商標) 水溶液で全量にされた、0.9%又は2% w/wのベンジルアルコール及び30% w/wのレシチンパルミチン酸イソプロピルも含有し、pH 10にされる。これは、0.01% w/wのepi、0.9%又は2% w/wのベンジルアルコール、30% w/wのレシチンパルミチン酸イソプロピルを含有し、同じく30% Pluronic (登録商標) 水溶液で全量にされ、pH 5にされたエピネフリン製剤と相前後して投与することができる。投与は典型的には連続的であり、例えば、最初にBLT組成物を15分間、次にエピネフリン組成物を15分間又は類似の時間投与する。

30

【0073】

別の例示的な実施形態では、2% w/wのベンジルアルコール及び30% w/wのレシチンパルミチン酸イソプロピル中のBLT 20/6/4の上記製剤は、0.1% w/wの鉄キレート剤Desferal (登録商標) と共に及び/又はその存在下で予備インキュベートされた0.01% w/wのエピネフリンを追加した30% Pluronic (登録商標) 水溶液で全量にされ、組成物全体がpH 10にされる。これを単独で、10、15、20又は25分間の滞留時間にわたり皮膚に適用することができる。

40

【0074】

なお別の例示的な組成物では、麻酔薬を含有する製剤は、5% w/wのリドカイン及び20% w/wのベンゾカインを、0.9%又は2% w/wのいずれかのベンジルアルコール、30% w/wのレシチンパルミチン酸イソプロピルと共に含み、30% w/w Pluronic (登録商標) 水溶液で全量にされ、pH 10にされ、続いて、0.01% w/wのエピネフリンの上記製剤はpH 5にされる。

【0075】

50

無水形態の組成物では、類似の量の類似の浸透剤及び活性成分が採用されるが、組成物は、非イオン性界面活性剤の水溶液又は他の極性溶液で100%にされる代わりに、胆汁酸塩の存在下で微粒子形態又は他の粉末形態の非イオン性界面活性剤で全量にされる。本質的に、アルコールとオルガノゲルとを活性成分と一緒に混合したものから生じるシロップ状組成物を、胆汁酸塩及び非イオン性界面活性剤を含む固体組成物と混和することができる。例示的な組成物では、胆汁酸塩はデオキシコール酸の塩であり、非イオン性界面活性剤はPluronic（登録商標）又は他のポロキサマー（ポリエチレングリコールとN-ポリプロピレンオキシドとのコポリマーである）である。例示的な組成物では、例えば、活性成分は、ベンゾカイン、リドカイン及びテトラカインの組合せであり、組成物は、ベンジルアルコール及びレシチンパルミチン酸イソプロピルを含有し、微粒子形態のPluronic（登録商標）及びデオキシコール酸の塩で全量にされる。他の例示的な組成物では、デオキシコール酸塩は、例えばタウロコール酸又はコール酸の塩に取り換えられる。

10

20

30

40

50

【0076】

例示的な実施形態では、0.9% w/wのベンジルアルコール及び30% w/wのレシチンパルミチン酸イソプロピル中のBLT20/6/4組合せに0.01% w/wのエピネフリン及び0.1% w/wのDesferal（登録商標）並びに1.5% w/wのデオキシコール酸及び粉末形態のPluronic（登録商標）が追加されて合計量にされ、pH10に調整される。（これは無水であるので、測定前に組成物に水を添加することによってpHが測定される。）一部の実施形態では、エピネフリンがすでに組成物に含まれるものの、0.01% w/wのエピネフリン及び残りの構成成分を含み、pH5にされた上記製剤が、別に投与される。

【0077】

要約すると、本発明の製剤は、疼痛の全般的な緩和のために局所麻酔薬を投与するのに適切であり、特に局所的な脂肪除去に関連する疼痛の軽減に有用である。

【0078】

容量増量

本発明の別の実施形態では、組織の容量及び品質の強化は、活性成分としてアシル化剤を使用する。典型的には、アシル化剤はジカルボン酸の無水物である。したがって、タンパク質のアシル化は、タンパク質に結合していないカルボキシル基が遊離するおかげでタンパク質に負電荷を提供する。典型的な適切な無水物には、無水マレイン酸、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水シトラコン酸、無水メチルコハク酸、無水イタコン酸、無水メチルグルタル酸、無水フタル酸などが挙げられる。任意のジカルボン酸無水物が適切である。無水コハク酸及び無水グルタル酸が好ましい。ジカルボン酸アシルクロリドの使用は理論的に可能であるが、これらは、相対的に表皮剥脱性の傾向があるので、無水物の使用が好ましい。

【0079】

組織の容量を増量することに有用なアシル化剤は、3つの選択的アプローチで送達することができる。第1及び第2のアプローチでは、アシル化剤が粉末形態で供給され、処置されるべき組織を覆う皮膚領域に適用され、広げられ、この直後に、アシル化剤が表皮及び角質層を通過して組織内まで送達されるようにする浸透剤で皮膚領域が処置されるか、又は皮膚に混合物を適用する直前に浸透剤が粉末状アシル化剤と混合されるかのいずれかである。この場合、浸透剤は、水などの極性媒体を含み得るが、含む必要はない。これらの処置に、皮膚領域を緩衝液で前処置して、アシル化されるべきタンパク質のアミノ基を中和することが先行する場合がある。

【0080】

あるいは、第3のアプローチでは、アシル化剤が所望のタンパク質と接触する前に不活性化されないように、本質的に非水性媒体中の製剤としてアシル化剤を直接供給することができる。この場合も、皮膚領域を緩衝液で前処置してタンパク質のアミノ基が中和される場合がある。

【0081】

いかなる場合も、アシル化剤を用いた処置に続いて、適用領域を閉じるためにリノール酸を含む組成物で皮膚領域を処置する場合がある。リノール酸の適用は、現実には、皮膚が保護層として作用する能力の欠陥を招く任意の経皮的手順に適用可能である。実際に、大部分の経皮処置の機能は、活性成分が表皮から少なくとも真皮まで、そして全身投与が実現される場合は真皮自体も通り抜けできるようにすることであるので、大部分の経皮処置はこの効果を有する。

【0082】

本発明のアシル化剤は無水物であるので、水性又は極性構成成分を有する製剤との長期接触は、アシル化剤を加水分解により不活性化する。したがって、本質的に無水の組成物が、投与されるべき製剤中へのアシル化剤の包含を可能にする浸透剤として使用されるべきか、又はアシル化剤が、皮膚への適用直前に浸透剤を含有する組成物と混合されるかのいずれかである。なお別の代替形態では、アシル化剤が皮膚に乾燥形態で適用され、その直後に浸透性組成物が添加される。これらの最後の2つのアプローチは、性質が極性の浸透剤の組成物又は性質が本質的に無水の組成物のいずれにも適用可能である。しかし、浸透組成物の性質が極性又は水性ならば、これらの後者の2つのアプローチの使用が、本質的に義務づけられる。

【0083】

アシル化剤がどのように適用され浸透させられても、皮膚がクレンジング及び剥離によって前処置され、好ましくは約pH 8.5 ~ 11、好ましくは10 ~ 11に予備緩衝化される場合がある。次に、必要に応じて上述の3つの方法の1つを使用して、本発明の製剤が適用される。製剤は、皮膚と10 ~ 40分間又は任意の適切な時間、好ましくは25 ~ 30分間接触したままにされる。次に任意選択で、リノール酸を含む組成物により患部を処置することによって処置が完了され得る。リノール酸は、25 ~ 95% w/wの濃度の水溶液又は非水溶液として適用される。一部の場合では、リノール酸を、それを含有する植物の抽出物として適用することができる。したがって、角質層バリアを再構築するためのリノール酸の適用は、ヒマワリ種子、ククイナツツ油などの抽出物を使用して実現することができる。

【0084】

本発明の方法を説明する特定の順序は、以下の通りである：

(i) 浸透を増大させるために、局所剥離が行われる。これは、テープストリッピング、機械的表皮剥脱、化学的剥離などによって行うことができる。決して必要なわけではないものの、マイクロ穿刺、超音波エネルギー、イオン導入、電気穿孔などの浸透増大を採用することは排除されない。

(ii) 浸透製剤単独を、約pH 8.5 ~ 11に緩衝化された標的部位に適用する。

(iii) 15分遅れて、浸透製剤を拭き取る。

(iv) 浸透製剤を無水グルタル酸と組み合わせて、約pH 8.5 ~ 11に緩衝化された標的部位に適用する。

(v) 15分後遅れて、これを拭き取る。

【0085】

前述の説明的な手順は、単なる説明であり、上述のように、アシル化剤を含有する浸透剤組成物を投与できるいくつかの方法があり、組成物自体は無水の場合があり、かつ/又は水含有浸透剤であっても使用可能なほど、アシル化剤が浸透性組成物と接触する時間遅れは十分短い。

【0086】

最終製剤において、製剤中のアシル化剤の割合は、組織の容量増量に有用な効果を示すために送達する必要がある量に依存する。一般に、活性成分は、最低0.25% w/w ~ 最大約50% w/wの量で製剤中に存在し得る。典型的な濃度には、0.25% w/w、1% w/w、5% w/w、10% w/w、20% w/w及び30% w/wが挙げられる。アシル化剤の必要割合は、そのような薬剤の選択に応じて並びに投与頻度、及び各適用に

10

20

30

40

50

ついて投与に割り当てられた時間に応じて変動しやすいので、活性成分のレベルは、広い範囲にわたり変動する場合があります、活性成分による皮膚浸透の助剤を製剤中に含ませる必要性によってのみ限定される。

【0087】

活性成分としてのアシル化剤に加えて又はその代わりに、ヒアルロニダーゼ阻害剤及び/又はHAシンターゼ増強剤が活性成分として含まれ得る。公知のHAシンターゼ増強剤は、レチノール、レチンアルデヒド及びレチノイン酸などのレチノイドである。ヒアルロニダーゼの公知の阻害剤には、フラボノイド及び他のポリフェノール、アルカロイド、テルペノイド、及び抗炎症薬が挙げられる。フラボノイドには、アントシアニン、フラバン-4-オール、フラボン及びフラバノール並びに縮合型タンニン又はプロアントシアニジンが挙げられる。これらには、例えば、最近公表された赤ワインの構成成分であるレスベラトロールが挙げられる。

10

【0088】

HAシンターゼとヒアルロニダーゼとの均衡は、例えば加齢又は太陽光曝露により皮膚が乾燥したときに、表皮を通して水を漏出させる真皮の水リザーバ中に十分な水分を提供するバランスを回復するために必要である。HAの濃度のバランスを保つことに加えて、リノール酸の保護層を用意することも、真皮のリザーバからの望まれない水の喪失を防止する。

【0089】

追加的な活性成分が、組成物に含まれ得る。例えば、ヒドロコルチゾン又は酢酸ヒドロコルチゾンが、0.25% w/w ~ 約0.5% w/wの範囲の量で含まれ得る。メントール、フェノール、及びテルペノイド、例えばカンフルを、冷感的疼痛緩和のために組み込むことができる。例えば、メントールは、約0.1% w/w ~ 約1.0% w/wの範囲の量で含まれる場合がある。抗酸化剤及び/又は保存料も含まれる場合がある。

20

【0090】

一部の例示的な製剤は、アシル化剤；ベンジルアルコール；レシチン；ラウリン酸エチル、ミリスチン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル及びパルミチン酸イソプロピルの少なくとも1つである有機溶媒；非イオン性表面活性剤；並びに水、グリセロール、エチレングリコール、ホルムアミド及びヒドロキシル-プロピルセルロースの少なくとも1つである極性薬剤、又は極性薬剤の代替として1つもしくは複数の胆汁酸塩を含む。

30

【0091】

一実施形態では、組成物は、最大約5.0% w/wの量の無水グルタル酸；約0.5% w/wの量のヒドロコルチゾン；約1.25% w/wの量のメントール；約0.5% ~ 約1.0% w/wの範囲又は約2.0% w/wの量のベンジルアルコール；約30% ~ 約60% w/w又は45% ~ 約55% w/wである量のレシチンオルガノゲル；及び組成物の残部である量の胆汁酸塩中非イオン性サーファクタントを含む。

【0092】

別の例示的な実施形態では、組成物は、最大約5.0% w/wの量の無水コハク酸；約0.5% w/wの量のヒドロコルチゾン；約1.25% w/wの量のメントール；約0.5% ~ 約1.0% w/wの範囲の量のベンジルアルコール；約40% ~ 約60%である量の有機溶媒中レシチン；組成物の残部である量の非イオン性サーファクタント水溶液を含む。

40

【0093】

別の実施形態では、組成物は、約10.0% w/wの量の無水コハク酸；約1.25% w/wの量のメントール；約2.0% w/wの量のベンジルアルコール；約45% w/w ~ 約55% w/wの範囲の量のパルミチン酸イソプロピル中大豆レシチン；組成物の残部である量のポロキサマー水溶液を含み、ポロキサマーは、他の成分の中間混合物に添加され、機械的剪断力に供される。

【0094】

脂肪を非侵襲的に溶解するために使用する製剤

50

別の実施形態では、製剤の必須構成成分は、皮膚を通過して脂肪蓄積物の中に成分を導入する適切な浸透剤と共に脂肪を溶解することができる少なくとも1つの活性成分である。適切な脂肪溶解除去活性成分には、デオキシコール酸(DCA)及びタウロコール酸、グリココール酸、タウロケノデオキシコール酸、グリコケノデオキシコール酸、及びコール酸の塩を含めた他の胆汁酸塩が挙げられる。Tween(登録商標)80及びSpan(登録商標)80などのある特定の界面活性剤も有効である。

【0095】

浸透剤に関しては、特に好ましい浸透剤には、ベンジルアルコールとレシチンオルガノゲルとの組合せが挙げられる。一部の実施形態では、製剤は、非イオン性サーファクタントも含む。ベンジルアルコールのレベルは、1重量%~20重量%(w/w)の範囲で；レシチンオルガノゲルは、0.5%~70%w/wの範囲で、非イオン性界面活性剤及びそれに釣り合う極性溶媒は、0.10%~30%w/wの範囲で存在する。具体的には、参照により本明細書に組み込まれている上記引用のUS2009/0053290及び参照により本明細書に組み込まれているPCT公開WO2014/209910に記載された組成物は、本出願における使用のために適切である。しかし、より高い割合のレシチンオルガノゲル及びより低い割合のベンジルアルコール構成成分を使用することが好ましい場合がある。レシチンオルガノゲルは、5~60%w/w、10~55%w/w、20~40%w/w及び中間の範囲などの量で存在し得る。

10

【0096】

したがって、本発明は、皮膚を通した脂肪蓄積物内への脂肪溶解化合物の送達を可能にする浸透剤を含む組成物中の少なくとも1つの脂肪溶解化合物を投与することによって、脂肪の局所蓄積物の減少を直接引き起こすための、製剤及び方法を含む。

20

【0097】

出願人は、脂肪溶解化合物を局所的に適用し、脂肪蓄積物への経皮的伝導を可能にすることによって得られた結果が、匹敵する化合物の注射と比較して優れた成果を招くことを観察した。いかなる理論に縛られることも意図するわけではないが、注射は高濃度の塊を送達し、この塊は、蓄積物全体に容易には分布できないと考えられている。他方、経皮送達は、噴霧(dripping)又は浸漬に匹敵するので、蓄積物全体にわたり脂肪溶解化合物が類似の濃度でより一様に広がることを可能にする。例えばDCAの注射を使用するなど脂肪細胞が水浸しになっている(flooded)場合、これは濃厚領域で脂肪細胞溶解を誘導する。DCAは、また、測定が困難であるが一般的に30分未満と考えられている短い半減期を有する。また、局所投与と比較した注射の明らかな欠点には、注射自体に伴う有害事象及び単に局所領域での高濃度のDCAによって起こる疼痛が挙げられる。注射自体に関連する有害事象には、側方痛(side pain)、腫脹、痺れ、紫斑、紅斑及び硬結が挙げられる。注射用DCAの臨床試験において、注射によりプラセボを受けている対象の59%及び現行の市販用量のDCAを受けている対象の95%にこれらの有害事象が観察された。

30

【0098】

これは、DCAなどの脂肪溶解化合物が注射による肉体的疼痛に加えて、活性成分に関連する顕著な疼痛を生じることを実証するものである。これは、注射によりプラセボを投与された対象のうち、47%が軽度の疼痛を経験し、11%が中等度の疼痛を経験し、わずか1%が重度の疼痛を経験したことを示した、Renziraによる論文Brit J Dermatol(2014)170:445~453に公表されたデータによって説明されている。他方で、市販用量でDCAを注射された全ての対象のうち、30%が軽度の疼痛を経験し、36%が中等度の疼痛を経験し、27%が重度の疼痛を経験した。

40

【0099】

したがって上記のように、局所麻酔薬を供給するための特定の適用は、溶解が注射などの従来方法によって提供されようと、又は上記の経皮送達方法によって提供されようと、脂肪の溶解によって引き起こされる任意の疼痛を緩和することができる。とは言うものの、注射法の方が麻酔薬処置の望ましさがずっと大きく、DCA自体によって引き起こされ

50

る不快は、急性で耐え難いというよりも、慢性で低レベルである。

【0100】

補助栄養

別の実施形態では、栄養素が経皮的に供給される。本発明の製剤が有用である多くの場合がある。運動選手のために、製剤は、疲労した筋肉に重炭酸ナトリウムなどの十分量の乳酸中和剤を送達して、乳酸の蓄積により運動選手が感じる灼熱感を緩和することができる。これは、運動選手が最適レベルでより長い時間遂行し続けることを可能にする。加えて、「トレーニング(work out)」している運動選手その他は、大量のエネルギーを費やしており、特にトレーニングの遂行に關与する筋系の領域でエネルギー発生を必要とするので、大きなカロリーを摂取する必要がある。これらの栄養素は、逆効果を招き、相対的に遅い経口摂取を要さず、直接に供給することができる。

10

【0101】

運動選手又は個体の「トレーニング」が本明細書において説明として使用されているものの、肉体労作を要する課題に供された任意の個人が、本発明の組成物及び方法から利益を得ることが明らかである。これは、例えば、建設作業員、農業労働者、他の労働者、兵士及び船員、又は通常は肉体労働に従事していないが、時々そうするよう求められる個人さえ含む。

【0102】

例えば、電解質及びグルコースなどの容易に代謝される栄養素を含む血液バランス剤(blood balancing agent)を必要とする個人の救急医学的処置は、その他の場合では静脈内に施されるが、代わりに、皮膚を通過するよう製剤を擦り込むことで血流中レベルが変化するような全身送達を可能にすることにより、非侵襲的に処置することができる。これが望ましい状況は、救急医療及び術後処置を含めて周知である。

20

【0103】

これらの適用に加えて、本発明による栄養素の投与は空腹感も和らげることが注目されている。したがって、本発明の製剤及び本発明の方法は、空腹感を和らげるために必要なカロリー摂取量が従来通りに食物を消費することにより通常経験されるカロリー摂取量よりも低いので、体重減少を促進する上で有用である。したがって、労作のせいで余分なカロリー又は代謝バランス因子を必要とする個人に加えて、及び自分で口から食べられない個人に加えて、本発明の方法に適切な対象には、体重を調整するためにカロリー摂取量を制御しようとする個人が挙げられる。特に米国において一般に認められている肥満の蔓延を考えると、これは、本発明の方法から利益を得る対象の重要な群である。

30

【0104】

所望の成分の性質が投与目的に応じて変動することは、明らかである。アミノ酸、グルコース、フルクトース、単純な脂肪、様々なビタミン、補助因子及び抗酸化剤などの単純な栄養素並びに幾分より複雑な食糧に加えて、必要に応じて中和剤を投与することができる。

【0105】

運動パフォーマンスのための例示的な活性成分には、ベータ-アラニン、重炭酸ナトリウム、L-カルニチン、アデノシン三リン酸、デキストロース、クレアチン-水和物、ベータ-ヒドロキシ-ベータ-メチルブチレート(HMB)、分岐鎖アミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリン)、グルタチオン、リン酸ナトリウム、及びカフェインが挙げられる。

40

【0106】

医学的栄養のための例示的な活性成分には、アミノ酸、デキストロース、脂質、 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、酢酸塩、 Cl^- 、P、複合ビタミン、及び微量元素が挙げられる。

【0107】

体重減少のための例示的な活性成分には、共役リノール酸、マオウ、カフェイン、及びサリシンが挙げられる。

50

【0108】

本発明の製剤を適用する際に、製剤自体が単に皮膚に乗せられ、表面全域に広げられ、かつ/又は浸透を助けるために擦り込まれる。使用される製剤の量は、典型的には所望の表面領域を覆うのに十分である。一部の実施形態では、製剤が適用された後、その上に保護カバーがかぶせられ、適切な時間、すなわち5分、10分、20分又はそれを超えて、一部の実施形態では1又は2時間所定の場所に放置される。保護カバーは、水分を透過しないカバーが供給されている包帯を含めた、単なる包帯である可能性がある。これは、本質的に製剤の接触を皮膚に固定し、一部の 경우에는蒸発による製剤の変形を防止する。

【0109】

適用スケジュールは、施行される処置の性質に依存する。繰り返し適用は、多くの場合に、例えば間欠型運動の間に望ましい。あるいは、製剤は、運動パフォーマンス時に好ましくは覆われて所定の場所に放置される場合がある。患者に栄養素を供給するための適用は、長期間の場合もある。

10

【0110】

組成物は、ブラシ、シリンジ、ガーゼパッド、滴瓶、又は任意の好都合なアプリケーションなどの、適用のための標準的な手順を使用して皮膚に適用され得る。送達装置の使用を含めたより複雑な適用方法も用いられ得るが、必要ではない。

【0111】

本発明の製剤及び方法を使用して、栄養素を有効量で所望の領域に優先的に又は全身的に、経皮的に供給できることが驚くことに見出された。例えば筋肉における適切な代謝バランスを維持することに役立つ他の薬剤もこの方式でうまく投与することができる。したがって、そのような活性成分の経口投与、静脈内投与又は他の侵襲性投与の必要性が回避される。

20

【0112】

発毛調節

別の実施形態では、活性成分は、発毛調節剤である任意の化合物又は物質である。

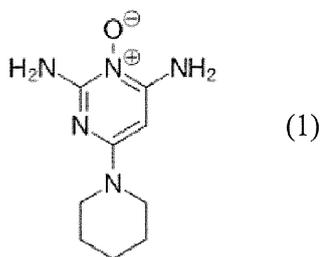
【0113】

発毛を刺激するいくつかの化合物又は組成物が、当技術分野において公知である。これらの中で著明なものは、式

【0114】

30

【化1】



40

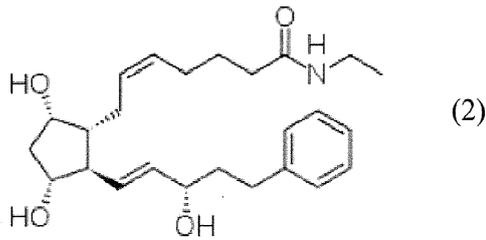
のミノキシジルであり、ミノキシジルは、局所処置に対してあるレベルで有効であることが示されている。しかし、そのような処置の成功率は最小限であり、化学療法によって引き起こされる脱毛症を後退させることにあまり成功していない。本発明の製剤としてミノキシジルを投与することによって、全ての形態の脱毛又は不十分な発毛に対してより高いレベルの有効性を実現することができる。

【0115】

発毛を刺激することが見出されている別の薬剤は、一般名ピマトプロストのプロスタグランジン類似体である。これは、式：

【0116】

【化 2】



10

を有する。この化合物は、化学療法後の睫毛の回復に使用されている。この化合物は、商品名 Lumigan（登録商標）で販売されており、Latisse（登録商標）の名称で化粧品製剤としても販売されている。この化合物の有効性も本発明の製剤により大きく改善される。他の類似体には、ラタノプロスト、トラボプロスト及びウノプロストンが挙げられる。

【0117】

発毛を刺激することで知られている別の化合物は、一般名トレチノインのレチノイドである。この化合物は、all-transレチノイン酸であり、Renova（商標）、Retin A（登録商標）、Avita（登録商標）及び多数のその他を含めた多くの販売名で市販されている。

20

【0118】

発毛刺激のために活性薬剤を提供する別のアプローチは、植物幹細胞の抽出物を含有する組成物を利用する。これらの抽出物は、毛包基部、すなわち真皮乳頭に存在する内因性老化幹細胞を刺激すると考えられている。商業的にPhytoCellTec（商標）アルガンとして公知である樹木アルガンノキ（*Argania spinosa*）から得られる幹細胞を培養することによって得られた細胞系から調製された特定の溶解性抽出物が、一般的に、インビトロで線維芽細胞を生成する老化幹細胞を刺激するために使用されている。しわを減らすためのこれらの組成物の使用は、Schmid, D.ら（Mibelle Biochemistry, Switzerland (2008)）によって記載されている。出願人は、今回、これらの抽出物が発毛を担う真皮乳頭の幹細胞の老化を後退

30

【0119】

これらに加えて、類似体ビマトプロストに加えて、ある特定の他のプロスタグランジンも発毛を刺激することが出願人により理解されている。これらには、 $PG E_2$ 及び $PG F_2$ が挙げられる。

【0120】

特にビマトプロストとの組合せで発毛を刺激することで知られている追加的な薬剤は、シクロスポリンである。

【0121】

あるいは、発毛阻害が望まれるならば、ある特定のプロスタグランジンが発毛阻害を引き起こすことで知られている。これらには、 $PG D_2$ 及びその代謝物 $15dPG J_2$ が挙げられる。発毛阻害が望まれるならば、刺激化合物及び調合物の代わりに、これらの成分が活性薬剤として含まれる場合がある。一般的な適用方法は同じであるが、発毛阻害には、発毛刺激が望ましいことを必ずしも条件としない領域への適用が挙げられる。したがって、発毛刺激のために、頭皮、又は男性の場合に顔面領域への適用が指示される。睫毛の成長の刺激は、眼瞼への適用を含む。女性における発毛阻害のために、例えば、四肢及び脇の下と同様に顔への適用も望ましい場合がある。適用領域は、もちろん、対象及び処置している医師の決定を厳密に伝えるものである。

40

【0122】

これら及び他の発毛調節剤の有効性は、優れた浸透品質を有する本発明の製剤にそれら

50

を採用することによって大きく強化される。一部の実施形態では、1つ又は複数のそのような薬剤の組合せを同じ製剤中に、又は連続的に採用することができる。したがって、ミノキシジルとトレチノインと、又はトレチノインとピマトプロストと、又はこれらのいずれかとリンゴもしくは他の植物組織由来の幹細胞抽出物との組合せが採用され得る。

【0123】

皮膚、例えば頭皮又は眼瞼又は顔面皮膚への直接適用に加えて、頭皮から毛包を回収するためにパンチ生検技法を使用する、RepliCel(商標)Life Sciencesによって提唱された技法を、直接適用された本発明の製剤と組み合わせて採用することができる。この技法では、パンチ生検で毛包を回収し、続いて真皮乳頭を解剖し、毛球部毛根鞘を内反させる。真皮乳頭を捨て、毛球部毛根鞘を培養し、毛球部毛根鞘細胞を多数産生する。次に、細胞をドナーの頭皮に再注入する。これらの細胞自体を、本発明の製剤中の活性成分としても使用することができる。

10

【0124】

本発明の製剤との組合せで使用することができる他の侵襲性方法も公知である。問題の対象由来の幹細胞が対象の外部で培養される全ての場合で、細胞は、本発明の製剤中の活性成分として適切である。

【0125】

一部の実施形態では、組成物は、pH 10 ~ 11に調整され得る。

【0126】

一実施形態では、組成物は、最大約5.0% w/wの量のピマトプロスト；約0.5% ~ 約10% w/wの範囲又は約2.0% w/wの量のベンジルアルコール；約30% ~ 約60% w/w又は45% ~ 約55% w/wである量のレシチンオルガノゲル；及び組成物の残部である量の非イオン性サーファクタント水溶液を含む。

20

【0127】

別の例示的な実施形態では、組成物は、最大約5.0% w/wの量のミノキシジル；約0.5% ~ 約10% w/wの範囲の量のベンジルアルコール；約40% ~ 約60%である量の有機溶媒中レシチン；組成物の残部である量の非イオン性サーファクタント水溶液を含む。

【0128】

別の実施形態では、組成物は、約5.0% w/wの量のトレチノイン；約2.0% w/wの量のベンジルアルコール；約45% ~ 約55% w/wの範囲の量のバルミチン酸イソプロピル中大豆レシチン；(組成物の残部である量のポロキサマー水溶液を含み、ポロキサマーは、他の成分の中間混合物に添加され、機械的剪断力に供される。

30

【0129】

本質的に無水の形態の組成物では、類似の量の類似の浸透剤及び活性成分が採用されるが、組成物は、非イオン性界面活性剤の水溶液又は他の極性溶液で100%にされる代わりに、胆汁酸塩の存在下で微粒子形態又は他の粉末形態の非イオン性界面活性剤で全量にされる。本質的に、アルコールとオルガノゲルとを活性成分と一緒に混合したものから生じるシロップ状組成物を、胆汁酸塩及び非イオン性界面活性剤を含む固体組成物と混和することができる。例示的な組成物では、胆汁酸塩はデオキシコール酸の塩であり、非イオン性界面活性剤はPluronic(登録商標)又は他のポロキサマー(ポリエチレングリコールとN-ポリプロピレンオキシドとのコポリマーである)である。例示的な組成物では、例えば、活性成分は、ミノキシジルとトレチノインとの組合せであり、組成物は、ベンジルアルコール及びレシチンバルミチン酸イソプロピルを含有し、微粒子形態のPluronic(登録商標)及びデオキシコール酸の塩で全量にされる。他の例示的な組成物では、デオキシコール酸塩は、例えばタウロコール酸又はコール酸の塩に取り換えられる。

40

【0130】

例示的な実施形態では、0.9% w/wのベンジルアルコール及び30% w/wのレシチンバルミチン酸イソプロピルと組み合わせた5% w/wのPhytoCellTec(

50

商標)アルガンに、1.5% w/w のデオキシコール酸及び粉末形態の Pluronic (登録商標)が追加されて、pH 10 に調整された全量にされる。(これは無水であるので、pH は、測定前に組成物に水を添加することによって測定される。)

【0131】

上述のように、処置にエピネフリン(epi)又は他の血管収縮薬を含ませることが多くの場合で有用であり、上記の例示的な実施形態に、例えば0.01%のエピネフリンを含むpH 5の組成物の適用が追加され得る。これは、製剤を連続的に又は層状に適用することによって行うことができる。

【0132】

本明細書に開示の組成物は、ポンプによって送達され得る。一実施形態では、ポンプは、1回量としてポンプの1ストロークあたり約0.15mlを送達するように設定される。ポンプによる組成物の送達は、必要な活性成分の量を容易に計算できるようにする。例えば、組成物が、組成物の約4% w/wの量のミノキシジルを含み、ミノキシジル約0.05mlが約1cm²である領域に送達される必要があるならば、0.15mlを送達するポンプは、提供すべき組成物1.2ml/cm²を送達するために8回ポンプ送液しなければならない。

10

【0133】

爪の障害及び一般的な真菌感染症

下の実施例18に示すように、本発明の製剤及び方法を使用して、爪及び爪床の障害を3週間以内で解消できることが、驚くことに見出された。これは、これらの障害の局所処置のために設計された現在利用可能な組成物と比べて、本質的に10倍の改善に相当する。いかなる理論に縛られることも意図するわけではないが、この改善は、製剤中の1つ又は複数の活性成分による手指爪又は足指爪及び下にある皮膚への浸透を可能にする本発明の製剤の能力が、全身送達が引き起こされるほど増強したことによると、出願人は考える。これらの製剤を適用する方法を行うことにも、改善が加えられている。

20

【0134】

本発明の製剤及び方法により処置可能な、よく見られる爪及び爪床の障害がいくつかある。これらの中で著明であるのは爪真菌症で、爪真菌症は、成体におけるこのような状態のうち最もよく見られるものである。北アメリカでは、その発生率は人口の2~13%の間に入ると推定されている。発生率は高齢者の方が大きく、老人の最大90%が罹患しているおそれがある。それは、しばしば他の状態に関連する真菌感染症である。この状態が発生すると、爪はより厚くなり、黄褐色に変化し、悪臭のする残屑が爪の下に集積する場合がある。

30

【0135】

本発明の製剤及び方法による処置に感受性の、別によく見られる状態は、乾癬である。これは、非接触感染性の炎症性疾患である。爪乾癬は、手指爪又は足指爪の凹みによって特徴付けられ、罹患した爪は、肥厚、黄化又は崩壊するおそれがある。時に、爪の周りの皮膚も炎症を起こす。爪の他の疾患には、炎症状態、すなわち、爪炎又は遺伝的奇形である爪ジストロフィー又は病気もしくは傷害による爪変色又は爪下血腫又は爪の外面が凹む匙状爪が挙げられる。

40

【0136】

爪及び爪床の障害自体に加えて、本発明の製剤及び方法による処置に同じく適しているのは、局所処置できる皮膚の状態である。これらの状態も、多くの場合に真菌感染症である。したがって、水虫及びいんきんたむしに関連する総体症状は、処置できる他の総体症状の中に入る。加えて、一部の 경우에는、皮膚領域に現れた乾癬は、これらの組成物の局所処置により一般的に同じ製剤を使用して処置可能である。これらは皮膚自体の状態であるものの、これらの状態に効果的に取り組むために、製剤中の活性成分に皮膚を浸透させて、真皮内又は真皮直下のいずれかに含有される原因因子を攻撃することが役立つ。

【0137】

多様な種類の爪、爪床及び皮膚障害を考慮すると、活性成分の性質が広い範囲にわたり

50

変動し得ることが明らかである。一部の 경우에는、根本原因が理解されておらず、例えば爪の下又は皮膚上の局所領域にビタミン、補助因子又は栄養助剤を提供することによって対象が利益を得る場合がある。これらは、いずれにせよ有用な補助剤であり得る。

【0138】

酵母を含めた真菌によって大きな割合の爪、爪床及び表層皮膚障害が起こるので、特に有用な活性薬剤は、抗真菌剤、例えばメドマイシン (medomycin)、ニスタチン及びアンホテリシン B、様々なイミダゾール化合物、例えばミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、エキソナゾール (exonazole)、ビホナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スコナゾール (sucnazole)、及びチオコナゾール (tioconazole)；トリアゾール化合物、例えばフルコナゾール、イトラコナゾール、ラブコナゾール、ボサコナゾール、及びポリコナゾール並びに現在市販されているオキサボロール抗真菌剤であるタバボロールである。アリルアミン化合物、例えばテルピナフィン、アモロルフイン、ナフチフィン、及びブテナフィンなども有用である。活性薬剤の選択は自由裁量により、酵母に対して活性な抗真菌剤を含めた任意の抗真菌剤が、真菌感染症によって特徴付けられる状態に有効なはずである。例示的な薬剤には、エキノカンジン化合物、例えばアニデュラファンギン、カスプファンギン (caspfungin)、及びミカファンギン；並びに他の抗真菌薬、例えばシクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルビン、ゲンチアナバイオレット、ハロプロジン、トルナフテート、エフィナコナゾール及びウンデシレン酸も挙げられる。他の種類の薬物は、乾癬及び血腫などの爪及び爪床の他の状態に対してより有用である。例えば、抗炎症薬、抗生物質、及び麻酔薬、ビタミンなどの医薬品が有効な場合がある。製剤に含まれ得る他の薬剤には、抗酸化剤及び湿潤剤が挙げられる。

10

20

【0139】

爪の障害のために本発明の製剤を適用するにあたり、製剤自体が爪に単に乗せられ、表面全体に広げられる。使用される製剤の量は、典型的には、爪の表面を覆うのに十分であり、爪は、製剤と少なくとも5分間、好ましくは10分間、30分間又はそれを超えて接触したままにされる。一部の実施形態では、製剤が適用され、適切な時間、すなわち、5分、10分、20分又はそれを超えて、一部の実施形態では1又は2時間所定の場所に放置された後、保護カバーが製剤にかぶせられる。保護カバーは、単に、救急絆創膏又は水分不透過性のカバーが供給されている包帯を含めた他の種類の包帯である可能性がある。これは、本質的に製剤の爪との接触を固定し、一部の 경우에는蒸発による製剤の変形を防止する。爪甲の水分含量は、7重量%から18重量%の間を変動する。その硬さを考慮すると幾分直感に反するが、爪甲は、皮膚の約1,000倍水を透過する。その多孔性のせいで、爪甲は迅速に水和及び脱水される可能性がある。爪の閉塞は爪のバリア特性を変更する。1時間未満の爪甲の閉塞は、細胞間隙の拡大を招き、細胞間隙を通して極性及び非極性物質がより容易に透過することができる。閉塞は、ラッカー様薬剤、救急絆創膏の適用、及び不透過性ラテックス指サックの使用により実現することができ、二次炎症を予防するためにこれらを1時間以内に取り除くことが一番良い。

30

【0140】

水虫、乾癬及びいんきんたむしなどの表在性皮膚状態を処置するための製剤の適用にあたり、しばしば患部に製剤を擦り込むことを採用する類似の技法が適用される。この場合、患部及び処置された領域にもカバーを適用することが望ましい場合がある。適用時間及び間隔は、もちろん、状態の重症度、状態の性質及び医師の判断に依存する。

40

【0141】

一部の典型的なプロトコールでは、爪又は皮膚のいずれかの処置のために、必要に応じて、典型的には1日1、2又は3回、必要ならばより多い頻度で製剤の適用が行われる。繰り返し適用は、午後にわたり3回の半時間の適用などの短い時間枠内にも含まれる。上記のように、処置スケジュールは、状態の重症度及び障害を処置している医師の判断に依存する。処置は、実質的な期間にわたり、例えば1週間、2週間又は3週間又はそれを超

50

えて繰り返される場合があり、処置は、1日1回、1日2回又は隔日1回など、定期的に行われる場合があるが、不規則に互い違いに、例えば、第1の処置を1日目、第2の処置を3日目、第3の処置を4日目、第4の処置を6日目（この連続は任意の特定の順序を表さない）にされる場合もある。活性薬剤の浸透送達が実現されることを重要視すべきである。

【0142】

加えて、感染した爪を製剤の適用前に定期的にデブリードマンすることは、爪甲を薄くするという追加的な利点を与えることにより、浸透をさらに増強する。

【0143】

加えて、爪の成長は、本発明の浸透剤に関連して適切な栄養素を供給することによって促進される。ビオチン、シスチン、チアミン、パントテン酸（ビタミンB5）及び他の適切な栄養素を含めた様々な栄養剤が、この方式で供給される。適用及び処置の方法は、抗真菌処置について上に記載したものと同様である。

10

【0144】

組成物は、ブラシ、シリンジ、ガーゼのパッド、滴瓶、又は任意の好都合なアプリケーターなどの、適用のための標準的な手順を使用して爪に適用され得る。送達装置の使用を含めた、より複雑な適用方法も使用され得るが、必要ではない。

【0145】

抗ウイルス剤

本発明の製剤は、抗ウイルス化合物を送達することにも有用である。一部の抗ウイルス感染は表在性であるが、ある場合には、本発明の浸透性製剤によって全身感染も有益に処置することができる。

20

【0146】

アシクロビル（Zovirax（登録商標））、バラシクロビル（Valtrex（登録商標））、ファミシクロビル（Famvir（登録商標））、ペンシクロビル（Denavir（登録商標））、フォスカルネット、シドホビル及びドコサノール（Abreva（登録商標））などのいくつかの抗ウイルス剤が利用可能である。大部分の抗ウイルス薬は経口投与されるが、多くの場合、「初回通過」代謝のせいで低いバイオアベイラビリティを示し、経口製剤の約15%～30%だけが吸収される。ペンシクロビル（1% Denavir（登録商標））、ドコサノール（10% Abreva（登録商標））、及びアシクロビル（3% Zovirax（登録商標））は、全身代謝を回避する局所クリームとして利用可能である。しかし、これらの製剤は、十分に浸透性でないおそれがあり、表在性感染を処置するために設計されている。

30

【0147】

ペンシクロビル（Denavir（登録商標）局所クリーム1%）は、「皮膚に浸透して感染部位にペンシクロビルを直接送達する」とされている。その高分子量のせいで、ペンシクロビルは、製剤中に化学透過促進剤が不在であると無傷の皮膚及び角質層バリアを破壊する可能性が低い。ペンシクロビルは、Abreva（登録商標）などの代替物よりもHSV感染細胞に有効であることが実証されている。

【0148】

Abreva（登録商標）は、米国における唯一の一般用（OTC）局所皮膚抗ウイルス剤である。Abreva（登録商標）中の活性薬剤は、ベヘニルアルコールとしても公知の10%ドコサノールである。これは、炭素原子22個を有する飽和アルコールであり、皮膚軟化剤、乳化剤及び増粘剤として化粧品業に使用されており、単純ヘルペスウイルスにより引き起こされた口唇ヘルペスの持続期間を減少させるという主張で食品医薬品局（FDA）により医薬用抗ウイルス剤として承認されている。

40

【0149】

炎症の徴候、すなわち、充血、疼痛、浮腫及び皮膚温度の局所増加を減少させようと、コルチコステロイドも抗ウイルス剤と組み合わされている。

【0150】

50

他の活性成分の適用方法に類似したこれらの抗ウイルス剤の適用方法は、典型的には、擦り込みもしくはパッチを介した、又はポンプ送液装置による単純な局所適用による。

【0151】

本発明の製剤及び方法の適用

上記論述から明らかなように、本発明の浸透剤は、広い適用を有し、いくつかの薬物送達シナリオに適用可能であり、多種多様な活性構成成分の投与に適應させることができる。送達の程度は、適用に依存し、局所麻酔薬、手指爪もしくは足指爪の処置、又は組織の容量及びテクスチャ強化の場合のように作用部位への単純な経皮透過が局所送達の例である。他方、栄養素、並びに一部の場で抗ウイルス剤及び抗感染剤だけでなくカンナビノイド及びNSAIDなどの鎮痛剤の送達は、全身的である可能性がある。本発明の範囲内の製剤の特定の選択及び活性成分のレベル、適用時間、適用頻度、及び全体的な投薬レベルは、医師の判断の範囲内であり、当技術分野の技術の範囲内である。

10

【0152】

特に、局所麻酔薬は、本発明の製剤を使用して皮膚への単純な適用により容易に送達することができる。この場合、エピネフリンの使用が、高pH、例えばpH9~11の使用と同じく有益である。エピネフリンは、そのような高いpHで安定ではないので、エピネフリンを適切なpHの組成物として麻酔薬自体の送達と相前後して別に送達すべきであるか、又は麻酔薬組成物自体に関連してDesferal（登録商標）などの適切な安定化剤を添加することによってエピネフリンが安定化され得るかのいずれかである。

【0153】

一般に、本発明は、局所麻酔薬を対象に経皮的に投与すること及び製剤を対象としており、この製剤は、25%~70%w/w又は30%~60%w/w又は30%~40%w/wのレシチンオルガノゲル（その際、典型的にはレシチンオルガノゲルは、パルミチン酸イソプロピル又はミリスチン酸イソプロピルと組み合わせて大豆レシチンを含む）及び0.5%~20%w/wの範囲のベンジルアルコール又は任意選択で1%~5%w/wもしくは2%~4%w/wのメントールを含む0.9%~2%w/wのベンジルアルコールと一緒に有効量の麻酔薬を含有し、その際、組成物は、極性溶液、典型的には15%~50%w/wもしくは20%~40%w/wもしくは20%~30%w/wのポロキサマー、典型的にはPluronic（登録商標）を含む水溶液で全量にされるか、又はその代わりに、4%~8%w/wの範囲、典型的には6%w/wのデオキシコール酸もしくはデオキシコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩を含む無水組成物であって、組成物の残部が粉末状非イオン性界面活性剤、典型的にはPluronic（登録商標）を含む無水組成物である場合がある。組成物のpHは、9~11、典型的には10~11に調整される。製剤は、皮膚の所望の領域に適用され、例えばSaran（商標）ラップで適切な時間覆われる場合がある。処置に続いて、リノール酸を含む組成物を適用することによって皮膚を修復することができる。

20

30

【0154】

活性構成成分が抗真菌剤もしくは抗真菌剤の組合せ、栄養素もしくは栄養素の組合せ、ジカルボン酸無水物、又は発毛調節剤である、上記と類似の製剤が使用される。適用のための位置は、もちろん使用に依存し、典型的には抗真菌剤は手指爪又は足指爪に適用され；発毛調節剤は頭皮に適用され、ジカルボン酸無水物又はヒアルロニダーゼ阻害剤又はヒアルロン酸シンターゼ増強剤は、強化された容量又は品質が望まれる皮膚又は組織の領域に、栄養素は、例えば、筋肉組織に適用される。

40

【0155】

組織容量の増量のためにジカルボン酸無水物を使用する場合、再び高いpHが指示され、組成物は、上記のような早すぎる加水分解を防止する方式で投与されなければならない。組織の品質を強化するために組織中のヒアルロン酸レベルを調整する薬剤も指示される。

【0156】

栄養素の全身投与は、標準方法を使用するウイルス感染、細菌感染又は他の微生物感染

50

の処置と同じく特に重要である。他の適用には、上にさらに記載したように、発毛の調節及び爪の障害の処置が挙げられる。禁煙のための1つの活性成分はシチシンであり、シチシンは、パプチトキシン及びソホリンとしても公知であり、いくつかの植物属に自然に存在するアルコールである。シチシンは市販されている。

【0157】

手技後紫斑の処置のために製剤を使用する際に送達されるべき適切な活性薬剤には、ヘレナリン、セスキテルペン、ラクトン及びビタミンKが挙げられる。ヘレナリンベースの製剤は、波長577~595nmの光照射を伴い得る。他の活性薬剤には、Botox(登録商標)、フラボノイド、皮膚美白剤及びコラーゲン生合成を促進する物質が挙げられる。

10

【0158】

いかなる場合も、適切な皮膚、爪又は毛包領域に適用が行われた後、その領域をリノール酸を含む組成物で閉じることができる。

【0159】

1つの特定の適用は、例えば活性成分として胆汁酸塩を使用する局所脂肪除去である。この場合、組成物中に存在するレシチンオルガノゲルのレベルは、残りの製剤中よりも低い場合がある。脂肪を除去するための胆汁酸塩又は胆汁酸の投与は、脂肪溶解化合物の送達方法にかかわらず、麻酔薬の投与を伴い得る。

【0160】

したがって、本発明は、本発明の浸透剤を経皮送達における有効な助剤として有する組成物を対象とする。

20

【0161】

以下の実施例は、本発明を限定するためでなく、説明するために提供されている。

【実施例1】

【0162】

疼痛緩和の用量依存性

4.0%、10%、15%、及び30%w/wなどの様々な量でリドカインを含む組成物を調製した。組成物は、2%w/wの量のベンジルアルコール及び22%w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルも含んでいた。残部は、VaniCream(商標)として販売されているものなどの原料クリーム製剤であった。組成物中にポロキサマーは含まれていなかった。

30

【0163】

疼痛を誘導するために集束超音波であるウルセラピー(Ultherapy)を使用した。2人の男性対象の前腕に様々な深さで疼痛を誘導し、組成物で処置されなかった被験対象の腕領域上の疼痛と比較した。様々なトランスデューサーを用いて3つのレベル1.5mm、3.0mm及び4.5mmで対象を処置した。被験対象が、0~10のスケール(1~3=非常に小さい、4~6=小さいが耐えられる、7=痛い)に基づき疼痛を等級付けする、検証済み疼痛スケールである視覚的アナログ(VAS)疼痛スケールを使用して疼痛を測定した。平均した疼痛の結果は以下である：

40

【0164】

【表1】

用量	リドカイン			リドカインなし		
	1.5mm	3.0mm	4.5mm	1.5mm	3.0mm	4.5mm
4%	3.13	4.75	6.25	7.50	9.00	9.50
10%	3.13	4.75	6.25	7.00	8.50	9.34
15%	3.13	4.75	5.75	6.63	8.00	9.17
30%	2.13	3.75	5.5	6.25	7.50	9.00

50

【 0 1 6 5 】

組成物の存在下及び組成物の不在下で測定された疼痛のこれらの測定値を比較することによって、下に提供するように疼痛減弱の割合を決定した：

【 0 1 6 6 】

【表 2】

用量	1.5mm	3.0mm	4.5mm
4%	58%	47%	34%
10%	55%	44%	33%
15%	53%	41%	37%
30%	66%	50%	39%

10

【 0 1 6 7 】

これらのデータに基づく結論は、より高い疼痛減弱がより高い用量のリドカインに起因したので、疼痛減弱が用量依存的であったというものである。追加的に、深さが増加するほど疼痛減弱が縮小したので、疼痛減弱は深さに依存した。

【実施例 2】

20

【 0 1 6 8 】

界面活性剤を含有する組成物

4.0%及び30% w/wなどの様々な量でリドカインを含む組成物を調製した。組成物は、2% w/wの量のベンジルアルコール、22% w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルも含んでいた。組成物 # 1 では、組成物を組成物の100重量%の全量にするためにポロキサマーPEG/プロピレングリコール(溶液の体積あたり20% w/w)を使用した。組成物 # 2 では、ベンジルアルコール及びレシチンパルミチン酸イソプロピルから全量にするために、ポロキサマーの代わりにEucerin(登録商標)により販売されているAquaphor(登録商標)を使用した。ウルセラピーを使用して疼痛を誘導し、VASスケールを使用して疼痛を測定した。3人の被験対象に様々な深さで疼痛を誘導した。

30

【 0 1 6 9 】

対象Aに関して、30% w/wのリドカインを使用した組成物 # 1 及び # 2 について測定された疼痛の結果は、以下である：

【 0 1 7 0 】

【表 3】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	2.50	0.50	1.50
#2	3.50	2.00	3.50

40

【 0 1 7 1 】

対象Bに関して、30% w/wのリドカインを使用して組成物 # 1 及び # 2 について測定された疼痛の結果は、以下である：

【 0 1 7 2 】

【表 4】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	0.50	-	3.00
#2	4.50	-	6.00

【0173】

対象 C に関して、4 % w / w のリドカインを使用して組成物 # 1 及び # 2 について測定された疼痛の結果は、以下である：

10

【0174】

【表 5】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	2.50	1.00	2.00
#2	7.00	3.00	5.00

【0175】

下に提供するように、組成物で処置されなかった被験対象の腕の領域に関して疼痛を測定し、平均した。

20

【0176】

対象 A に関して、組成物で処置されなかった領域で測定された疼痛の結果は、以下である：

【0177】

【表 6】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	6.00	5.50	8.00
#2	6.00	5.50	8.00

30

【0178】

対象 B に関して、組成物で処置されなかった領域で測定された疼痛の結果は、以下である：

【0179】

【表 7】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	7.50	6.00	8.00
#2	7.50	6.00	8.00

40

【0180】

対象 C に関して、組成物で処置されなかった領域で測定された疼痛の結果は、以下である：

【0181】

【表 8】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	8.50	5.50	8.00
#2	8.50	5.50	8.00

【0182】

組成物の存在下及び組成物の不在下で測定された疼痛のこれらの測定値を比較することによって、下に提供するように疼痛減弱の割合を決定した。

10

【0183】

対象 A の疼痛減弱の割合：

【0184】

【表 9】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	58%	91%	81%
#2	42%	64%	56%

20

【0185】

対象 B の疼痛減弱の割合：

【0186】

【表 10】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	93%	100%	63%
#2	40%	100%	25%

30

【0187】

対象 C の疼痛減弱の割合：

【0188】

【表 11】

	1.5mm	3.0mm	4.5mm
#1	71%	82%	75%
#2	18%	45%	38%

40

【0189】

これらのデータに基づく結論は、ポロキサマーと、レシチンパルミチン酸イソプロピルとの使用が、全ての深さでリドカイン濃度に依存せずに予想外に疼痛減弱を増加させたというものである。

【実施例 3】

【0190】

レシチンオルガノゲル濃度の効果

5.0% w/w の量のリドカインを含む組成物を調製した。組成物は、2% w/w の量

50

のベンジルアルコール、30%、40%、50%及び60% w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルも含んでおり、組成物をポロキサマーで全量にして100% w/wの組成物をもたらした。長さ1インチの18ゲージ針を使用して疼痛を誘導した。VAS疼痛スケールを使用して疼痛を測定した。

【0191】

針を対象の前腕に挿入した深さは以下である：

【0192】

【表12】

製剤	30%	40%	50%	60%
5分	20mm	26mm	26mm	26mm
8分	22mm	26mm	26mm	26mm
10分	22mm	26mm	26mm	26mm
表面刺針	1-2	2-2	2-2	2-3

10

【0193】

試験により、レシチンパルミチン酸イソプロピルをポロキサマーと一緒に使用することが、全ての深さで疼痛減弱を増加させ、リドカイン濃度に依存しなかったことが示された。さらに、試験により、レシチンパルミチン酸イソプロピルの量を40% w/wに増加させることが、耐えられる疼痛でより深く針を貫通できることを招いたことが示された。質的表面刺針により、幾分疼痛があったことが示されたが、これは、組成物がより深く速やかに透過したことを示す。

20

【実施例4】

【0194】

麻酔薬の送達

0.6%、20%、40%及び60% w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルを有する組成物を使用して疼痛減弱を比較した。組成物は、5%リドカインを含んでいた。各組成物をポロキサマー(20%溶液)で全量にし、クリーム状のレオロジーを有するサーモゲルエマルジョンをもたらした。

30

【0195】

2人の被験対象の前腕に5分間又は10分間のいずれかで組成物を適用し、その後、集束超音波を使用して深さ4.5mmに疼痛を誘導した。下に示すように2人の被験対象についてデータを平均した。対照として皮膚に全く組成物を施さずに疼痛を試験した。

【0196】

5分の適用について：

【0197】

【表13】

40

疼痛の評点減少%	0.6%		20%		40%		60%	
	対照	活性	対照	活性	対照	活性	対照	活性
	9	10	10	8	10	7	10	4
	11%		-25%		-38%		-50%	

【0198】

50

10分の適用について：

【0199】

【表14】

疼痛の評点 減少%	0.6%		20%		40%		60%	
	対照	活性	対照	活性	対照	活性	対照	活性
	8	9.3	8.3	6.5	8	5	9	5.8
	16%		-21%		-38%		-36%	

10

【0200】

疼痛の量は、レシチンパルミチン酸イソプロピルが増加するほど減少した。40%レシチンパルミチン酸イソプロピルは、60%と比較して多くのポロキサマーを添加する能力を提供することにより、組成物がより大きなゲル状特性を有するので、有利であり得る。

【実施例5】

【0201】

本発明の組成物を使用した麻酔薬の送達

下記の製剤及びプロトコールは、全て本発明のものである。

【0202】

以下のプロトコールを採用した：

1. 皮膚をクレンジングし、すすぎ、パット乾燥する；
2. 刺激の少ない剥離剤（例えば、ZO（登録商標）Skin Health製のOf effects（登録商標）Exfoliating Polish）で皮膚を剥離し、すすぎ、パット乾燥する；
3. 皮膚ストリッピング：透明の荷造りテープを使用し、皮膚に貼り付け、剥がして、死んだ皮膚細胞を除去する；
4. 閉塞：製剤を皮膚に乗せ、Saran（商標）ラップなどのフィルムラップで覆い、15～20分間放置し、次にフィルムラップを外し、残りのクリームを全て拭き取る；
5. 疼痛及び疼痛の鎮静を評価する：手順を行う。まず未処置の領域で、次に処置された領域で対象に疼痛を自己評価させて関連性を提供する。VAS疼痛スケール（0～10）を使用する（0は疼痛なし、10は非常に激しい疼痛）。

20

30

【0203】

疼痛を与える様式は以下の通りであった。どの場合も、比較のために同じ疼痛刺激に供された未処置領域で疼痛を評価した。

1. レーザ：Palovia（商標）携帯型Skin Renewing Laser（商標）（現在Cynosure, Inc.の一部であるPalomar Medical Technologies製）を使用する。最高設定に合わせ、パルスを1～2回発射して疼痛を経験する。
2. 針：皮膚に刺針傷を作るために20ゲージ針を使用する。深部針試験のために18ゲージ針を使用する：前腕の皮膚に針を刺し、最大25mm差し込む。
3. ウルセラピー：デフォルト設定を解除し、機械を最高エネルギーレベルに再設定する。まず深さ4.5mm、次に深さ3.0mm、次に深さ1.5mmの3サイクルで発射する。処置された皮膚について各レベルでの疼痛を記録する。
4. デオキシコール酸（DCA）注射10mg/mL：腹部に0.2mL（2mg）を注射する。

40

【0204】

結果は、下の図表に示す通りであり、セミコロンは別々のセッションを示す。一般に、未処置領域についての疼痛の評点は9～10であった。

【0205】

50

使用した略語：

B = ベンゾカイン、L = リドカイン、T = テトラカイン、

e p i = エピネフリン、

B A = ベンジルアルコール；

L I P = 大豆レシチンパルミチン酸イソプロピルオルガノゲル。

【0206】

全ての製剤はL I Pを30%有し、30% w / w p l u r o n i c水溶液は適量である(それで全量にする)。

【0207】

D C A注射液は、ウシ起源D C A(オトガイ下脂肪用のK y b e l l a(商標)注射剤は合成起源型のD C Aを使用している)である。

【0208】

疼痛スコアは、V A S疼痛チャートを使用した今までの平均を表す(0~10)。B L T = ベンゾカイン20%、リドカイン6%、テトラカイン4%(全てw / w)。

【0209】

B L T (20 / 6 / 4) + e p i = ベンゾカイン20%、リドカイン6%、テトラカイン4%、エピネフリン0.01%(全てw / w)。

【0210】

特定の実験では、上記ステップ1~3に従い、リドカイン及び/又はテトラカインを最初に適用し、S a r a n(商標)ラップで覆い、続いて10分後に覆いを外し、ベンゾカインを適用し、再び10分間覆い、続いてS a r a n(商標)ラップを取り除き、皮膚をクレンジングし、上記ステップ5に従う。

【0211】

【表15】

表1

	pH	レーザー	針	ウルセラピー			DCA 注射 (10mg/mL)	
				1.5	3.0	4.5	0.2mL (2mg)/回	平均
B 20%, L 6%, T 4%, BA 2%, pH10	10	2.5	3.25	2.5	2	3	2.7	2.7
B 20%, L 6%, T 4%, epi 0.01%, BA 2%, pH5	5	0.8	2.5	3.3	0.5	1	1.4	1.6
B 20%, L 6%, T 4%, epi 0.01%, BA 2%, pH10	10							
B 20%, L 6%, T 4%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5							
B 20%, L 6%, epi 0.01%, BA 2%, pH5	5							
B 20%, L 6%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5							
B 20%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5	2.7	2.8	2	0.5	1.5	1.8	1.9
B 20%, BA 2%, pH10	10	2	3.3	3	1.5	4		2.8
B 20%, BA 10%, pH10	10	2	3.3	3	1.5	4		2.8
T 1%, epi 0.01%, BA 0.9%, pH5	5	4.25	4.75	7.3	5	4.7		5.2
T 2%, BA 2%, pH10	10	2.6	2.75	6	3.3	3.3	0.75	3.1
L 5%, BA 0.9%, epi 0.01%, pH5	10	2.5	4.7	7.3	5	4.3		4.8
L 5%, BA 0.9%, pH10	5	2	2	5.3	2	2	1.25	2.4

【0212】

以下の表 2 では、以下の組成物を使用した。

3 = B 2 0 %、B A 0 . 9 7 %、L I P 3 0 %、e p i 0 . 0 1 %、p H 5

7 = T 2 %、B A 2 %、L I P 3 0 %、p H 1 0

1 0 = L 5 %、B A 0 . 9 %、L I P 3 0 %、e p i 0 . 0 1 % p H 5

1 1 = e p i 0 . 0 1 %、B A 0 . 9 %、L I P 3 0 %、p H 5

1 2 = B L T 2 0 / 6 / 4、B A 2 %、L I P 3 0 %、p H 1 0

1 3 = B 2 0 %、B A 0 . 9 %、L I P 3 0 %、p H 1 0

1 4 = B + L 2 0 / 2 0、B A 2 %、L I P 3 0 %、p H 1 0

1 5 = L 5 %、B A 0 . 9 %、L I P 3 0 %、p H 1 0

全てを水中 3 0 % P l u r o n i c (登録商標) で全量にした。

【 0 2 1 3 】

【表 16】

表 2

	pH	レーザ	針	ウルセラピー			DCA 注射 (10mg/mL)	平均
				1.5	3.0	4.5	0.2mL (2mg)/回	
<u>一緒に使用された製品</u>								
BLT 10+7+3		1	1	8	7	7	0.3	4.1
B+L 10+3		3	2	7.5	7.5	5.8	1	4.5
<u>Epi+カイン(Caine)の段階的処置</u>								
BLT 11+12	10	1.3	3.0	7.4	3.4	4.6		3.9
B 11+13	10	1.5	3.8	8.0	3.3	5.3		4.4
B+L 11+14	10	1.6	1.6	6.3	2.3	5.3		3.4
L 11+15	10	1.0	4.6	7.5	2.1	7.1		4.5
BLT 11+12'	10	0.3	0.8	1.6	1.1	2.4	2	1.4
BLT 12+11	10	0.1	1.4	1.8	0.3	0.5	1.5	0.9
B+L 14+11	10	0.8	2.3	2.5	1.5	2.5		1.9
B+L 14-11'	10	0.8	1.8	3.0	1.3	2.3		1.8
BLT (12 を 5 分間、11 を 5 分間)	10	2.5	4.5	3.8	5.5	4.0		4.1
BLT (12 を 10 分間、11 を 10 分間)	10	1.0	1.3	2.8	6.3	3.8		3.0
BLT (12 を 5 分間、11 を 15 分間)	10	0.8	1.3	3.0	7.0	3.3		3.1
BLT (12 を 15 分間、11 を 5 分間)	10	0.1	0.5	1.8	6.3	4.5		2.6
B (13 を 20 分間、11 を 20 分間)	10	1.0	2.3	3.3	4.5	3.8		3.0
L (15 を 20 分間、11 を 20 分間)	10	1.2	2.7	3.3	3.8	2.7		2.7
BLT: 12+11 (12 を 12 分間、11 を 5 分間)	10	1.5	3.3	3.0	3.8	3.3		3.0
BLT: 12+11 (12 を 20 分間、11 を 5 分間)	10	0.8	2.5	2.0	2.5	3.3		2.2
BLT: 12+11 (12 を 5 分間、11 を 5 分間)	10	1.0	2.0	3.0	2.1	4.5		2.5
BLT: 12+11 (12 を 15 分間、11 を 5 分間、35 分目に疼痛刺激)	10	0.3	1.5	1.8	1.5	2.2		1.5
BLT: 12+11 (12 を 30 分間、11 を 5 分間、35 分目に疼痛刺激)	10	0.2	0.3	1.0	1.8	1.3		0.9

10

20

30

40

	pH	レーザ	針	ウルセラピー			DCA 注射 (10mg/mL)	平均	
				1.5	3.0	4.5	0.2mL (2mg)/回		
L+B+epi: 15+13+11 (15を30分間、13を15分間、11を15分間)	10	0.8	0.3	2.7	3.7	4.2		2.3	
L+B+epi: 15+13+11 (15を20分間、13を10分間、11を10分間)	10	2.0	1.7	3.5	2.8	4.2		2.8	
L+B+epi: 15+13+11 (15を15分間、13を10分間、11を5分間)	10	2.0	2.2	5.0	5.2	2.5		3.4	10
BLT: 12+11 (12を15分間、11を5分間、20分目に疼痛刺激)	10	0.2	1.3	1.3	3.0	1.8		1.5	
BLT: 12+11 (12を20分間、11を5分間)	10	0.1	0.2	0.3	1.0	1.0		0.5	
BLT: 12+11 (12を25分間、11を5分間)	10	0.1	0.2	0.3	1.7	0.8		0.6	
BLT: 12+11 (12を30分間、11を5分間、35分目に疼痛刺激)	10	0.4	0.7	0.4	1.5	2.0		1.0	
BLT: 12+11 (12を35分間、11を5分間)	10	0.5	1.2	1.2	2.2	2.3		1.5	20
カインの重層+epi:									
L+B+epi (15+13+11) 層: L (25分), B (25分), epi (5分)	10	2	2.3	2.7	3.2	4.3		2.9	
L+B+epi (15+13+11) 層: L (25分), B (15分), epi (5分)	10	0.3	1.7	3.3	2.3	4.3		2.4	
B+L+epi (13+15+11) 層: B (25分), L (25分), epi (5分)	10	2.5	2.3	3.0	1.5	4.7		2.8	
B+L+epi (13+15+11) 層: B (25分), L (15分), epi (5分)	10	0.4	2.3	3.5	2.5	1.8		2.1	30
カインの拭き取り+epi:									
L+B+epi (15+13+11): L (25分、拭き取り), B (25分、拭き取り), epi (5分)	10	1.0	0.7	3.0	0.8	3.0		1.7	
L+B+epi (15+13+11): L (25分、拭き取り), B (15分、拭き取り), epi (5分)	10	0.0	0.9	3.2	1.2	1.2		1.3	
B+L+epi (13+15+11): B (25分、拭き取り), L (25分、拭き取り), epi (5分)	10	0.0	1.5	3.3	1.5	1.0		1.5	
B+L+epi (13+15+11): B (25分、拭き取り), L (15分、拭き取り), epi (5分)	10	0.1	1.8	3.7	0.6	2.2		1.7	
L+B+epi (15+13+11): L (5分、拭き取り), B (20分、拭き取り), epi (5分)	10	0.2	1.2	2.2	3.2	0.8		1.5	40
B+L+epi (13+15+11): 層: B (5分), L (20分), epi (5分)	10	0.4	1.0	3.2	1.5	0.8		1.4	

	pH	レーザー	針	ウルセラピー			DCA 注射 (10mg/mL)	平均
				1.5	3.0	4.5	0.2mL (2mg)/回	
BLT+epi の拭き取り時間試験:								
BLT (12) (20分) + epi (11) (5分): 拭き取り後15分	10	0.3	0.3	1.0	0.8	0.9		0.6
BLT (12) (20分) + epi (11) (5分): 拭き取り後30分	10	0.5	1.0	0.5	2.5	0.9		1.1
BLT (12) (20分) + epi (11) (5分): 拭き取り後45分	10	N/A	1.5	1.5	0.9	2.5		1.6
BLT (12) (20分) + epi (11) (5分): 拭き取り後75分	10	N/A	1.0	0.8	1.8	2.8		1.6
BLT (12) (20分) + epi (11) (5分): 拭き取り後105分	10	N/A	2.0	3.0	3.5	4.0		3.1
BLT (12+11) (12を20分間、次に11を5分間、次に拭き取り、次に30分目に試験)	10	0.3	1.3	2.0	2.7	2.5		1.8
B+L+epi: (13を5分間、次に拭き取り、次に15を5分間、次にepiを5分間、次に拭き取り、次に30分目に試験)	10	1.25	3	4.5	3	4.5		3.3
B+L+epi: (13を10分間、次に拭き取り、次に15を10分間、次にepiを5分間、次に拭き取り、次に30分目に試験)	10	0.85	2.25	3	2.5	4		2.5

10

20

【0214】

表3において、記載のエピネフリンを鉄キレート剤 Desferal (登録商標) と共に72時間インキュベートした。全てが30% Pluronic (登録商標) 適量であった。使用した組成物は、

16 = BLT 20 / 6 / 4 Desferal (登録商標) 0.1%、BA 2%、epi 0.01%、LIP 30%、pH 10 ;

17 = B 20%、Desferal (登録商標) 0.1%、BA 0.9%、epi 0.01%、LIP 30%、pH 10 ; 及び

18 = L 5%、Desferal (登録商標) 0.1%、BA 0.9%、LIP 30%、epi 0.01%、pH 10

である。

【0215】

30

【表 17】

表3

	pH	レーザー	針	ウルセラピー			DCA注射 (10mg/mL) 0.2mL (2mg/回)	平均
BLT: 16 (16 を 20 分間)	10	0.1	0.2	1.3	1.7	1.8	1.0	
BLT: 16 (16 を 30 分間)	10	0.3	0.7	2.0	1.8	1.5	1.3	
L+B: 18+17 (18 を 20 分間、17 を 10 分間)	10	0.5	1.7	2.8	3.0	2.8	2.2	
Desferal(登録商標)加 BLT の拭き取り時間試験:								
Desferal(登録商標)加 BLT(25 分): 拭き取り後 15 分目に試験	10	0	0.4	0.5	3.0	2.3	1.2	
Desferal(登録商標)加 BLT(25 分): 拭き取り後 30 分目に試験	10	0	1.5	0.8	1.0	3.8	1.4	
Desferal(登録商標)加 BLT(25 分): 拭き取り後 45 分目に試験	10	N/A	1.5	1.5	3.3	1.8	2.0	
Desferal(登録商標)加 BLT(25 分): 拭き取り後 75 分目に試験	10	N/A	1.6	1.5	1.8	2.6	1.9	
Desferal(登録商標)加 BLT(25 分): 拭き取り後 105 分目に試験	10	N/A	1.1	3.0	4.8	5.0	3.5	

10

20

【0216】

無水製剤。表 4 において、全ての組成物が粉末状 Pluronic (登録商標) 適量であった。使用した組成物は、

19 = BLT 20 / 6 / 4、epi 0.01%、Desferal (登録商標) 0.1%、BA 0.9%、LIP 30%、DCA 6%、pH 10;

20 = B 20%、epi 0.01%、Desferal (登録商標) 0.1%、BA 0.9%、LIP 30%、DCA 6%、pH 10;

21 = L 5%、epi 0.01%、Desferal (登録商標) 0.1%、BA 2%、LIP 30%、DCA 6%、pH 10; 及び

22 = BLT 20 / 6 / 4、BA 2%、LIP 30%、DCA 6%、pH 10 である。

30

【0217】

【表 18】

表4

	pH	レーザ		ウルセラピー			DCA 注射 (10mg/mL) 0.2mL (2mg)/回	平均
		針						
BLT (19 を 20 分間、次に拭き取り、30 分目に試験)	10	1.2	2.5	3.7	4.7	3.3		3.1
BLT (19 を 30 分間、次に拭き取り、30 分目に試験)	10	1.5	2.2	3.5	3.8	3.5		2.9
B+L (20 を 5 分間、次に拭き取り、次に 21 を 20 分間、次に拭き取り、次に 30 分目に試験)	10	1.2	2.2	3.7	4.7	2.5		2.8
BLT 22 を 20 分間、次に epi(11) を 5 分間、次に拭き取り、次に 30 分目に試験	10	0.75	2.25	7	5.5	6		4.3

【実施例 6】

【0218】

目尻のしわの処置

目尻のしわを伸ばすことで目の横の組織の容量を増量するために 2 人の対象を処置した。

【0219】

両方の場合で、目の横の皮膚をクレンジングし、粘着テープを使用して剥離し、イソプロピルアルコールを用いてクレンジングした。ポロキサマー 407 粉末 33.17%、大豆レシチン顆粒 33.17%、及びパルミチン酸イソプロピルシロップ 33.17% から構成される 65% w/w の Pluronic (登録商標) レシチン有機ゲルを含有する製剤を 2% w/w ベンジルアルコール及び緩衝液と混合し、pH 10~11 にした。その際、緩衝液は、重炭酸ナトリウム 10g 及び炭酸ナトリウム 12.6g を、保存料としてのソルビン酸 0.5g と一緒に含む。これを適用し、20 分間放置し、次に拭き取った。上記緩衝化組成物を組成物 100g あたり 9g、すなわち 90mg/ml の無水グルタル酸と共に含む製剤 0.65ml を適用し、30 分間放置した。次に、製剤を拭き取り、15 分後に結果を評価した。図 1 は第 1 の対象についての結果を示すが、図 1 A は処置前の対象を示し、図 1 B は処置から 15 分後の対象を示す。図 2 は、図 2 B に示すように、約 4 ヶ月後に効果がまだ存在していたことを示す。

【0220】

図 3 A 及び 3 B は第 2 の対象について処置前及び 15 分後の比較可能な結果を示す。

【実施例 7】

【0221】

個別の患者の結果の写真による説明

個別の対象に、22% w/w のデオキシコール酸；0.8% w/w のホスファチジルコリン、1% w/w のカフェイン、0.5% w/w のアルギニン；0.5% w/w の L-カルニチン、2% w/w のベンジルアルコール、30% w/w のレシチンパルミチン酸イソプロピルを含み、30% のポロキサマー水溶液で 100% にした局所クリームを投与した。クリームを領域に 1 日 2 回薄く適用し、Saran (商標) ラップで覆い、30 分間所定の場所に保持した。図 4 A 及び 5 A に示すように、処置前に脂肪蓄積物の寸法は 6.1 x 4.7 cm であり、表面積は 22.5 cm² であった。蓄積物の高さは 1.2 cm であり、蓄積物は堅く、輪郭がはっきりしていた。12 日後に、図 4 B に示すように寸法は 4.6 x 3.1 cm に減少し、表面積は 12.2 cm² であり (50% の減少)、高さは 0.8 cm に減少し、すなわち 33% の減少であり、蓄積物は、より柔らかくなり、境界を

10

20

30

40

50

画定することがより難しくなった。

【0222】

図5Bに示すように1ヶ月後、寸法は、 4.3×2.2 cmにわずかにより大きく減少し、表面積は 7.1 cm²であり、すなわち面積の減少は約67%であった。高さは0.5 cmに明らかに減少し、すなわち58%の減少であった。蓄積物はよりいっそう柔らかくなり、境界は画定することがよりいっそう難しくなった。

【実施例8】

【0223】

乳酸アシドーシスの緩和

この試験に1人の対象を使用した。一方の前腕を

11% w/wのCarboPro（登録商標）（様々な植物由来の複合糖質の混合物）；

11% w/wの重炭酸ナトリウム；

11% w/wの乳清タンパク質粉末；

1% w/wのベンジルアルコール；

27% w/wの大豆レシチンパルミチン酸イソプロピル；

残部 水中30% w/w Pluronic（登録商標）（ポロキサマー）

を含む製剤で処置した。

【0224】

他方の前腕を未処置のままとした。

【0225】

エクササイズバンドを使用して対象に前腕屈曲を毎秒1回の速度で60回行わせることによってアシドーシスを誘導した。これを5分毎に繰り返した。アシドーシスが起きたときの灼熱感を報告するよう対象に求めた。灼熱感を経験する前にそれぞれ5分間隔で対象が行うことができた屈曲の回数をそれぞれの腕について試験した。

【0226】

第1のセットを処置の5分後に行った。結果は以下の通りであった。

【0227】

【表19】

	屈曲の回数	
	処置	未処置
時間0	16	16
5分目のセット	16	16
10分目のセット	18	14
15分目のセット	50	10
20分目のセット	40	5
25分目のセット	30	5
30分目のセット	25	4

したがって、試験の経過にわたり、未処置の70回と比較して、処置された腕は195回の繰り返しを遂行することができた。製剤の吸収時間は10から15分の間であったように見えた；その後の最後の3回の時点だけを考慮した場合、比較すると処置された腕について120回、それに対して未処置では20回であった。

【実施例9】

【0228】

栄養素なしのアシドーシス試験

製剤が乳酸アシドーシスを妨害する能力を試験するために設計された別の実験では、再

び 1 人の対象を使用し、

3 3 % w / w の重炭酸ナトリウム；

1 % w / w のベンジルアルコール；

2 5 % w / w の大豆レシチンパルミチン酸イソプロピル

を含有し、3 0 % w / w Pluronic (登録商標) 水溶液で 1 0 0 % とした製剤で一方の腕を処置した。

【 0 2 2 9 】

この運動では、一定重量の「プリーチャーカール」運動を採用し、対象が灼熱感による失敗を報告する前に各腕が遂行した繰り返し回数を記録した。0 時点で、両腕は、繰り返しをおよそ 5 0 回遂行した。しかし、1 0 分の運動セットで、未処置の腕の 5 2 回と比べて処置された前腕は 7 7 回を遂行し；2 0 分のセットで、4 6 回と比べて処置された前腕は 6 2 回遂行し；3 0 分で、対照による 3 0 回と比べて処置された前腕は 4 4 回を遂行した。

10

【 0 2 3 0 】

1 0 分の吸収を想定して、1 0、2 0 及び 3 0 分でのトレーニングにおける繰り返しの合計は、未処置の 1 2 8 回に対して処置で 1 8 3 回であった。全体的に見て、合計は、未処置の 1 7 6 回に対して処置で 2 3 5 回であった。

【 実施例 1 0 】

【 0 2 3 1 】

栄養素を加えた重炭酸ナトリウムを使用する乳酸アシドーシス試験

20

この試験に、それぞれ処置されたふくらはぎ及び対照としての未処置のふくらはぎを有する 6 人の個体を使用した。

【 0 2 3 2 】

処置製剤は、

1 % w / w のベータアラニン；

4 % w / w の重炭酸ナトリウム；

1 % w / w の L - カルニチン；

1 % w / w のアデノシン三リン酸；

2 4 % w / w のデキストロース；

1 % w / w のクレアチン水和物；

30

0 . 4 % w / w のベータ - ヒドロキシ - ベータ - メチルブチレート；

2 % w / w の分岐鎖アミノ酸 (ロイシン、イソロイシン、バリン、1 : 1 : 1) ；

1 % w / w のグルタチオン；

3 0 % w / w の大豆レシチンパルミチン酸イソプロピル；

2 % w / w のベンジルアルコール；

水中 3 0 % w / w ポロキサマー適量

であった。

【 0 2 3 3 】

この実施例において、運動は、2 秒あたり 1 回を 5 分毎に繰り返したカーフフレクシオン / かかと上げであった。この場合、対照は浸透剤単独を含有していた。結果を図 6 に示す。図 6 A は、乳酸アシドーシスの灼熱感を認めるまでの相対時間を示し；図 6 B は疼痛を通知するまでの相対時間を示し、図 6 C は相対最大繰り返し回数を示す。それぞれの場合で、これらをゼロ時間での 1 0 0 % の値に基づき計算する。

40

【 0 2 3 4 】

示されるように、アシドーシスの灼熱感が起こるまでの時間の有意な増加及び閾値疼痛を感じるまでの時間の増加があった。遂行することができた最大繰り返し回数も測定し、それは、処置された脚について増加を示した。結果をゼロ時間での遂行能力に対する割合として示す。

【 実施例 1 1 】

【 0 2 3 5 】

50

全身のグルコース吸収

この試験に1人の対象を使用した。一晚絶食後、クリーム状のデキストロース製剤24 mgを個人の上半身に擦り込みにより適用した。製剤は、50% w/wのデキストロース；1.3% w/wのベンジルアルコール；28% w/wの大豆レシチンパルミチン酸イソプロピル；水中30% w/wポロキサマー適量であった。

【0236】

結果は、i.v.デキストロース注入で得られた結果と類似していた。mg/dL単位の血糖レベルをOne-Touch Ultra（登録商標）血糖計で測定した。ゼロ時間で、読みは90 mg/dLであったが、15分後に血糖レベルは、ほぼ200 mg/dLに上昇し、次に製剤の適用後50分までに約100 mg/dLに減少し、それは2時間にわたり実質的にこのレベルで維持された。

10

【0237】

加えて、対象は、一晚絶食後に空腹感及び食欲を報告したが、製剤の適用の15分後に、対象は完全な満腹感について言及した。

【0238】

加えて、空腹を表した追加的な2人の対象は、本明細書に記載の製剤の適用によりこの空腹を鎮めることができた。

20

【実施例12】

【0239】

乳酸アシドーシスの緩和（交互運動レジーム）

この試験では、製剤は、40% w/wの重炭酸ナトリウム；1.7% w/wのベンジルアルコール；36% w/wの大豆レシチンパルミチン酸イソプロピル；30% w/wポロキサマー適量、pH10~11に緩衝化であった。

【0240】

この実施例では、5セットの腕立て伏せをできるだけ多く行うよう対象を割り当てた。セット間の間隔は3分30秒であった。最初のセットの15分前及び直前に製剤を適用した。

30

【0241】

3人の対象が試験に参加した。処置なしで3人の対象を試験し、次に3日待ち、3人の対象を処置し、再度対象を試験することによって対照試験を行った。2つのそのような試験系列を行った。したがって、1日目に3人の対象は処置なしに表示の時間間隔で腕立て伏せを遂行し；4日目に3人の対象は記載のように処置され、次に表示の間隔で腕立て伏せのセットを遂行した。7日目に対象は再度処置されなかったが、求められる運動を遂行し、10日目に上記のような処置後に運動を遂行した。各セットで3人の対象全てについての平均繰り返し回数を示しているグラフである図7に結果を示す。

40

【0242】

各セットで、特に疲労困憊に達する前の中間セットにおいて改善が示された。したがって、第1シリーズの実験で、セット1での改善は6%であり、セット2では18%であり、セット3では33%であり、セット4では19%であり、セット5では7%であり、5セット全てにわたる全体的な改善は合計で15%であった。実験を繰り返した場合、すなわち第2シリーズの試験では、対照は第1のセットでの対照よりも良好に遂行した。対照による第1のセットでの遂行能力を100%とすると、この第2の試験で対照は114%遂行したが、処置された場合の遂行レベルは本来の対照の128%であり、これは、第2のセットにおける対応する対照よりも14%改善したことを示している。

50

【実施例 13】

【0243】

発毛の刺激

この実施例における対象は、男性型脱毛症を示している。適用された組成物は、市販の 0.03% の *L a t i s s e* (登録商標) から 0.015% w/w のピマトプロストの差の 0.015% w/w のピマトプロスト、2% w/w のベンジルアルコール、33% w/w の大豆レシチンパルミチン酸イソプロピルを 20% *P l u r o n i c* (登録商標) 水溶液で全量にしたもの、4週間であった。組成物を頭皮に 0.1 ml / 2 cm² のレベルで *b . i . d .* すなわち 1日2回適用した。この時点から結果を判定した。

【0244】

図 8 A 及び 8 B は、処置された対象の頭皮を全般的に示し、4週間前 (図 8 A) 及び後 (図 8 B) の処置領域及び未処置領域を描写する。

【0245】

図 9 A 及び 9 B は、4週間にわたる処置の前 (図 9 A) 及び後 (図 9 B) の処置領域の比較を示す。

【0246】

図に示すように、処置の開始時に存在する毛包は、処置の終了時に残っていたが、毛髪は、処置された部分の方が密生し、濃かった。加えて、図 9 B の細い線で囲んだ丸印は、以前に見られなかった毛包からの新しい発毛を示す。太い線で囲んだ丸は、既存の毛髪を示す。全体的に見て、既存の毛髪は 18 本であり、新しい毛髪は 8 本あった。

【0247】

これは、図 10 A (処置前) 及び 10 B (4週間後の未処置部分) に示された同じ頭皮の未処置領域と対照をなしている。今回も丸印は、処置前後の毛包の位置を示す。見られるように、実験開始前の既存の毛髪は、毛包 22 個であり、これらの 2 つが未処置部分で失われた。

【実施例 14】

【0248】

0.3% w/w のピマトプロストによる発毛の刺激

男性型脱毛症を示していた 2 人の対象をこの実施例に使用した。適用された組成物は、0.3% w/w のピマトプロスト、1% のベンジルアルコール、33% の大豆レシチンパルミチン酸イソプロピルオルガノゲルを 30% のポロキサマーで pH 7.8 の 100% 全量にしたものであった。30% のポロキサマーは、*P l u r o n i c* (登録商標) 水溶液である。頭全体に 1 ml を 1日2回、7週間かけて適用した。図 11 A 及び 11 B に示すように対象を毎週写真撮影した。それぞれの場合で、撮影の 1 日前に写真撮影のために毛髪を刈った (1/8 インチに)。卓上据付け用三脚及び定位頭位置決め装置を使用して標準的な光線条件下で *A p p l e i P h o n e* (登録商標) 6s で全体写真を撮影した。

【0249】

図 12 A 及び 12 B は対象のそれぞれについての 7週間後の全体的な発毛の拡大図を示す。

【0250】

加えて、実施例 13 における手順と同様に、各対象について 4週間目に各対象の頭皮 1 cm² 領域を写真撮影し、毛包数を数えた。対象 1 及び 2 の結果を下の表 5 及び表 6 に示す。

【0251】

10

20

30

40

【表 2 0】

表 5

対象 1

1cm²あたりの毛包

	ベースライ ン	減少	増加	終了時	純変化
	10	0	4	14	40%
	14	5	9	18	29%
	23	10	14	27	17%
平均	15.7	5.0	9.0	19.7	25.5%

10

【 0 2 5 2】

【表 2 1】

表 6

対象 2

1cm²あたりの毛包

	ベースライ ン	減少	増加	終了時	純変化
	6	2	7	11	83%
	13	8	12	17	31%
	8	3	3	8	0%
平均	9.0	4.3	7.3	12.0	33.3%

20

30

【 0 2 5 3】

示されているように、選択された試料領域に応じてかなりの変動が示されるが、対象 1 は 4 週間で 25.5% の毛包の全体的な増加を示し、対象 2 は 4 週間で 33.3% の毛包の全体的な増加を示した。

【 0 2 5 4】

実施例 1 3 での試料採取は限られていたものの、ビマトプロストが実施例 1 3 のように 0.015% で使用されようと、実施例 1 4 のように 0.3% で使用されようと、匹敵する結果が実現されたように見える。すなわち、4 週間後に実施例 1 3 で選択された試料は 44% の増加を示した。加えて、実施例 1 3 において 1cm² あたり 0.1ml だけが適用され、一方で実施例 1 4 では 1cm² あたり製剤 1ml が適用された。市販の調剤では、より高い濃度のビマトプロストにより望まれない副作用の誘導が知られていることを考慮すると、本質的に平らな用量反応曲線は有利である。

40

【 0 2 5 5】

加えて、市販の Rogaine (商標) を用いた公表された研究と比較して、結果は、Rogaine (商標) が得るのに 12 ヶ月の処置を要したものを、4 ~ 7 週間で実現するように見える。実際に、これらの研究は、濃度 2% 及び 5% のミノキシジルを用いた 8 ヶ月の処置の後まで発毛の証拠が実証されなかったことを示した。

【実施例 1 5】

50

【0256】

化学療法で失われた毛髪の再成長

ビマトプロストを、4.0%、10%、15%、及び30% w/wなどの様々な量で含む組成物を調製した。組成物は、2% w/wの量のベンジルアルコール及び30% w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルも含んでいた。残部は、Vani Cream (商標)として販売されている製剤などの原料クリーム製剤であった。組成物中にポロキサマーは含まれていなかった。

【実施例16】

【0257】

界面活性剤を含有する組成物

ミノキシジルを、4.0%及び30% w/wなどの様々な量で含む組成物を調製した。組成物は、2% w/wの量のベンジルアルコール、40% w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルも含んでいた。組成物#1では、組成物を組成物の100重量%の全量にするためにポロキサマーPEG/プロピレングリコール(溶液の体積あたり20% w/w)を使用した。組成物#2では、ポロキサマーの代わりにEucerin (登録商標)により販売されているAquaphor (登録商標)を使用して、ベンジルアルコール及びレシチンパルミチン酸イソプロピルを全量にした。

【実施例17】

【0258】

レシチンオルガノゲルの濃度の効果

5.0% w/wの量のミノキシジルを含む組成物を調製した。組成物は、2% w/wの量のベンジルアルコール、30%、40%、50%及び60% w/wの量のレシチンパルミチン酸イソプロピルも含んでおり、組成物をポロキサマー水溶液で全量にし、組成物の100% w/wをもたらした。

【実施例18】

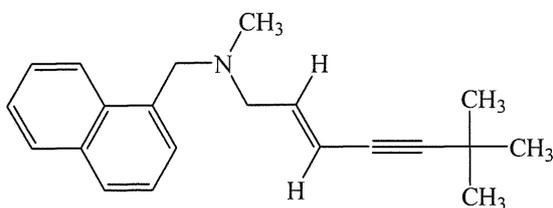
【0259】

爪真菌症の処置

A. この実施例に使用した製剤は、10%のテルピナフィン(構造

【0260】

【化3】



のアリルアミン抗真菌剤)、2%のベンジルアルコール、40%のレシチンパルミチン酸イソプロピル(LIP)、13.4%のポロキサマー及び残部の水である。組成物は、担体により産生したミセル支持システム中にテルピナフィンを含有する。3人の個人の爪真菌症を示している足指爪に製剤(5ml)を1日2回、3週間適用した。各適用の後に、救急絆創膏を適用領域の上に1時間貼り、喪失を防止し、浸透を促進した。

【0261】

3週間の処置後に、各個人の真菌状態は解消した。これを図13A~B、14A~B及び15A~Bに示す。例えば図14A~Bに示すように、この期間にわたり爪の成長が起こり、感染した爪が3週間後に持ち上がり、下から健康な爪の成長が明らかとなった。これは、前向きな結果のために48週間の処置を必要とする市販のJublia(登録商標)局所剤と対照的である。

10

20

30

40

50

【0262】

B. A項の処置プロトコールを行ったが、製剤中に重量ベースで1%のテルビナフィン、5%のテルビナフィン、15%のテルビナフィン又は20%のテルビナフィンを使用した。残りの構成成分は、A項と同じ濃度で存在する。A項に記載したように、及び同じスケジュールで、爪真菌症を示している手指爪に製剤を適用する。

【0263】

C. 製剤からポロキサマーを省く以外は、A項の手順に従う。製剤を罹患した爪に適用し、直ちに接着テープで覆い、テープを爪と30分間接触したままにする。2週間毎日適用後、結果を評価する。

【0264】

D. 製剤からポロキサマーを省く以外は、B項の手順を行う。製剤を罹患した爪に適用し、マスキングテープで覆い、15分間接触したままにする。手順を6週間隔日で繰り返し、結果を評価する。

【0265】

E. A～D項の手順を行うが、テルビナフィンの代わりに、代替のアリルアミンを使用する。

【0266】

F. A～D項の手順を行うが、テルビナフィンの代わりに、フェンチコナゾール、ラブコナゾール、カスプファンギン、シクロピロクス、フルシトシン又はウンデシレン酸を使用する。

【0267】

G. A～D項の手順を行うが、テルビナフィンの代わりに抗真菌剤フルコナゾール、アクレアシンA(エキノカンジン)又はタバポロールの1つを使用する。それぞれの場合で、結果を視覚的に評価する。

【0268】

H. A～D項の手順を行うが、5%w/wのフルコナゾールと5%w/wのテルビナフィンとの組合せを活性成分として使用する。

【0269】

真菌感染を示している足指以外の皮膚領域に製剤を投与する以外は、A～Hの手順を行う。

【実施例19】

【0270】

乾癬の処置

A. この実施例に使用される製剤は、重量ベースで、5%の抗炎症性ジクロフェナク、1%のベンジルアルコール、30%のレシチンパルミチン酸イソプロピル(LIP)、18%のポロキサマー及び残部の水である。組成物は、担体によって産生されるミセル支持システム中にジクロフェナクを含有する。乾癬を示している爪に製剤(5ml)を1日2回3週間適用する。各適用の後、不透過性のカバーを適用領域に0.5時間かぶせて、喪失を防止し浸透を促進する。2週間の処置の後、結果を評価する。

【0271】

B. 抗炎症性セレコキシブがジクロフェナクの代わりに用いられることを除き、A項の手順に従う。

【0272】

C. ジクロフェナクが5%w/w、15%w/w又は20%w/wで供給されることを除き、A項の手順に従う。

【0273】

D. 製剤がポロキサマーを含有しなかったことを除き、A～C項の手順を行う。

【0274】

E. ポロキサマーの割合が10%w/wであることを除き、A～C項の手順を行う。

【0275】

10

20

30

40

50

F. 乾癬を示す皮膚の領域に薬剤を適用することを除き、A～E項の手順を行う。

【実施例20】

【0276】

爪真菌症の処置

A. この実施例に使用される製剤は、4%のエフィナコナゾール、2%のベンジルアルコール、40%のレシチンパルミチン酸イソプロピル(LIP)、13.4%のポロキサマー及び残部の水である。組成物は、担体によって産生されるミセル支持システム中にエフィナコナゾールを含有する。3人の個人の爪真菌症を示している足指爪に製剤(5ml)を1日2回3週間適用する。各適用の後に、救急絆創膏を適用領域に1時間貼り、喪失を防止し浸透を促進する。

【0277】

B. A項の処置プロトコルを行うが、製剤中に重量ベースで1%のエフィナコナゾール、5%のエフィナコナゾール、15%のエフィナコナゾール又は20%のエフィナコナゾールを使用する。残りの構成成分は、A項と同じ濃度で存在する。A項に記載のように、及び同じスケジュールで爪真菌症を示している手指爪に製剤を適用する。

【0278】

C. 製剤からポロキサマーを省く以外は、A項の手順に従う。罹患した爪に製剤を適用し、直ちに接着テープで覆い、接着テープを爪と30分間接触したままにする。2週間毎日適用した後、結果を評価する。

【0279】

D. 製剤からポロキサマーを省く以外は、B項の手順を行う。罹患した爪に製剤を適用し、マスキングテープで覆い、15分間接触したままにする。この手順を隔日で6週間繰り返し、結果を評価する。

【0280】

H. A～D項の手順を行うが、活性成分として5%w/wのエフィナコナゾールと、5%w/wのテルピナフィン及び/又はフルコナゾールとの組合せを使用する。

【実施例21】

【0281】

水虫の処置

A. この実施例に使用する製剤は、10%のテルピナフィン、2%のベンジルアルコール、40%のレシチンパルミチン酸イソプロピル(LIP)、13.4%のポロキサマー及び残部の水である。組成物は、担体によって産生されるミセル支持システム中にテルピナフィンを含有する。水虫の症状を示している4人の個人の足の皮膚に、製剤(35ml)を1日2回4週間適用する。各適用の後、適用領域に覆いを1時間かぶせて喪失を防止し浸透を促進する。4週間の処置後、水虫の症状は改善する。

【0282】

B. A項の処置プロトコルを行うが、製剤中に重量ベースで1%のタバボロール、5%のタバボロール、15%のタバボロール又は20%のタバボロールを使用する。残りの構成成分は、A項と同じ濃度で存在する。A項に記載されたように、及び同じスケジュールで水虫の症状を示している対象の足に製剤を適用する。

【0283】

C. 製剤からポロキサマーを省く以外は、A項の手順に従う。水虫の症状を示している対象の罹患した足に製剤を適用し、直ちに接着テープで30分間覆う。2週間毎日適用した後、結果を評価する。

【0284】

D. 製剤からポロキサマーを省く以外は、B項の手順を行う。水虫の症状を示している対象の罹患した足に製剤を適用し、マスキングテープで覆い、15分間接触したままにする。手順を隔日で6週間繰り返し、結果を評価する。

【0285】

E. A～D項の手順を行うが、テルピナフィン又はタバボロールの代わりにエフィナ

10

20

30

40

50

コナゾールを用いる。

【0286】

F. A～D項の手順を行うが、抗真菌剤としてフェンチコナゾール、ラブコナゾール、カスポファンギン(caspofungin)、シクロピロクス、フルシトシン又はウンデシレン酸を代用する。

【0287】

G. A～D項の手順を行うが、抗真菌剤として抗真菌性フルコナゾール又はアクレアシンA(エキノカンジン)の一方を代用する。各場合で、結果を視覚的に評価する。

【0288】

H. A～D項の手順を行うが、5%w/wのフルコナゾールと5%w/wのテルピナフィンとの組合せを活性成分として使用する。

【実施例22】

【0289】

いんきんたむしの処置

A. この実施例に使用される製剤は、4%のエフィナコナゾール、2%のベンジルアルコール、40%のレシチンパルミチン酸イソプロピル(LIP)、13.4%のポロキサマー及び残部の水である。組成物は、担体によって産生されたミセル支持システム中にエフィナコナゾールを含有する。いんきんたむしの症状を示している対象の鼠径部に製剤(5ml)を毎日2週間適用する。各適用後に、適用領域に包帯を1時間当てて、喪失を防止し浸透を促進する。

【0290】

B. A項の処置プロトコールを行うが、製剤中に重量ベースで1%のエフィナコナゾール、5%のエフィナコナゾール、15%のエフィナコナゾール又は20%のエフィナコナゾールを使用する。残りの構成成分は、A項と同じ濃度で存在する。A項に記載されるように、及び同じスケジュールで、いんきんたむしの症状を示している対象の鼠径部に製剤を適用する。

【0291】

C. 製剤からポロキサマーを省く以外は、A項の手順に従う。いんきんたむしの症状を示している対象の鼠径部に製剤を適用する。毎日2週間適用後に、結果を評価する。

【0292】

D. 製剤からポロキサマーを省く以外は、B項の手順を行う。いんきんたむしの症状を示している対象の鼠径部に製剤を適用し、包帯で覆い、15分間接触したままにする。この手順を隔日6週間繰り返し、結果を評価する。

【0293】

H. A～D項の手順を行うが、活性成分として5%w/wのタバポロールと5%w/wのテルピナフィン及び/又はフルコナゾールとの組合せを使用する。

【実施例23】

【0294】

ミセルの産生及び粉碎手順

A. この実施例に使用される製剤は、4%のリドカイン、1%のメントール、0.9%のベンジルアルコール、30%のレシチンパルミチン酸イソプロピルであり、pH10に緩衝化し、30%Pluronic(登録商標)溶液で体積を合わせたものである。

【0295】

B. Dermamil1100(Baubrite)を使用して、以下のパラメーター: X-Y-Z[Xは粉碎機のローラの速度1~100であり、1は最も遅く100は最も速い; Yは圧力1~5であり、1は最高圧力であり5は最低圧力である; Zは、粉碎機への通過回数である]を用いて製剤を粉碎した。製品の全てが機械を通過したときに1回の通過が完了したと見なした。例えば、X-Y-Z、X-Y-Zによって表される粉碎手順は、本明細書に記載されたものと同じ形式を有するが、2相の粉碎を有する。

【0296】

10

20

30

40

50

Omano OM88臨床用光学顕微鏡及びMotiCam 1SP顕微鏡カメラを使用してミセル密度を調べた。画像が試料全体を代表することを保証するように注意しながら、光学顕微鏡観察下で倍率64xで画像を取得した。画像を10x10格子の中心に合わせ；視認可能なミセルを含有する各セルに印を付け、印の付いた全てのセルを計数し、合計を100で割って密度パーセントを得た。代表的な画像を図16A~Dに示す。

【0297】

図示するように、圧力が増加するほど（図16Cに対してA又はDに対してB）、及び/又は粉碎速度が増加するほど（図16Aに対してB又はCに対してD）、全般により高い密度のミセルが生じた。

【実施例24】

【0298】

ミセル密度及び疼痛緩和の減弱

実施例23の組成物を異なる値のX-Y-Zで粉碎した。

【0299】

特定の深さ1.5mm、3.0mm及び4.5mmで疼痛を誘導するためにウルセラピーを使用した。この試験にデフォルト/最大出力を使用した。

【0300】

2人の対象の大腿の、疼痛感受性の変動の可能性を減少させるため近接した隣接領域に製剤を適用した。試験を3つの他の領域；頬、上腕、及び前腕でも繰り返した。各試料のどちらかの側に、未処置領域を対照として印を付けた。片側で対照、次に試料を試験し、次に反対側で対照を試験することによって、各試料に疼痛減弱スコアを割り付けて、可能性のある疼痛感受性の変動を説明した。各処方をして2人の対象に対して1.5mm、3.0mm、及び4.5mmで試験した。各処方について、試験箇所は、3つの深さx2人n=6つである。各試験箇所を処置領域及び処置領域に直接隣接している2つの未処置対照として判定した。

【0301】

平均した結果は以下である。

【0302】

【表22】

粉碎手順	ミセル密度	疼痛減弱(平均)
100-1-3	77%	50%
50-1-3	88%	48%
100-5-3	57%	33%
50-5-3	33%	34%

【0303】

図17にミセル密度を疼痛減弱に対してプロットする。

【0304】

したがって、疼痛減弱はミセルの密度と相関した。

【実施例25】

【0305】

2つの製剤を使用する疼痛減弱に対する相乗効果

A. この実施例で使用される製剤は、以下の通りである：

【0306】

1) 4%のリドカイン、1%のメントール、0.9%のベンジルアルコール、30%のレシチンパルミチン酸イソプロピルをpH10に緩衝化し、30%Pluronic(登録商標)溶液で体積を合わせ、下記に「Procicept L」と呼ぶもの。

【0307】

2) 20%のベンゾカイン、1%のメントール、0.9%のベンジルアルコール、30%のレシチンパルミチン酸イソプロピルをpH10に緩衝化し、30%Pluronic(登録商標)溶液で体積を合わせ、下記に「Procicept B」と呼ぶもの。

【0308】

3) Lが最初に適用され、Bが直ちに続く(拭き取りなし)、下記に「Procicept L+B」と呼ぶLとBとの組合せ処置。

【0309】

B. ウルセラピーを使用して、実施例24のプロトコルを用いて1.5mm、3.0mm及び4.5mmの特定の深さで疼痛を誘導した。この試験のために最大出力を使用した。

10

【0310】

疼痛減弱に関する結果は以下である。

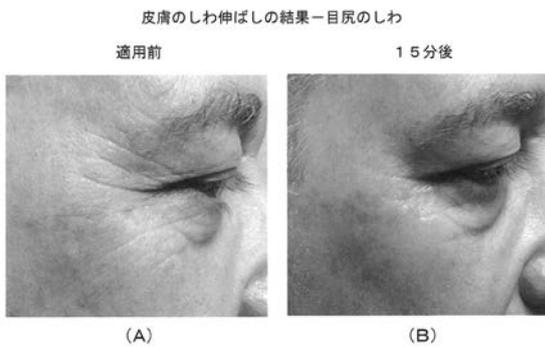
【0311】

【表23】

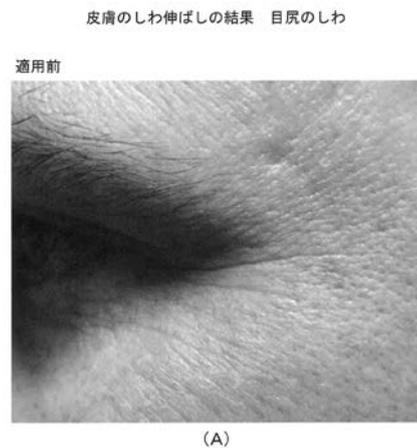
製剤	1.5mm	3.0mm	4.5mm	平均
Procicept L	41%	75%	42%	51%
Procicept B	35%	39%	32%	35%
Procicept L+B	63%	75%	64%	68%

20

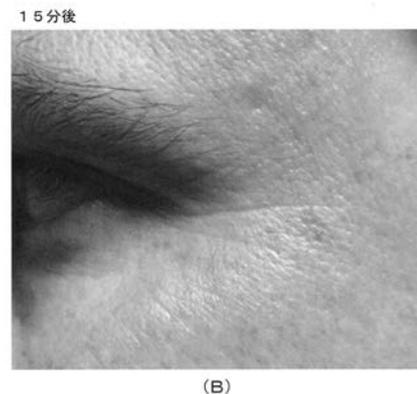
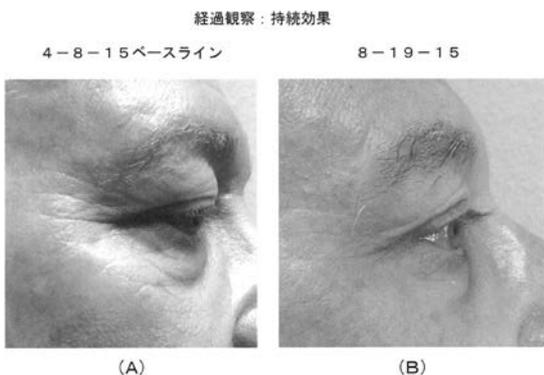
【図1】



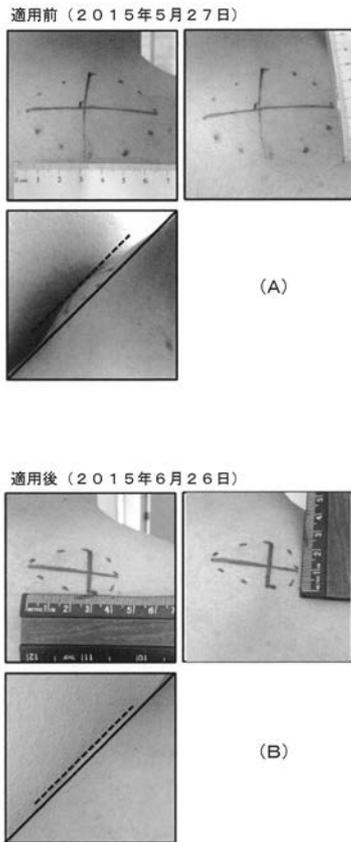
【図3】



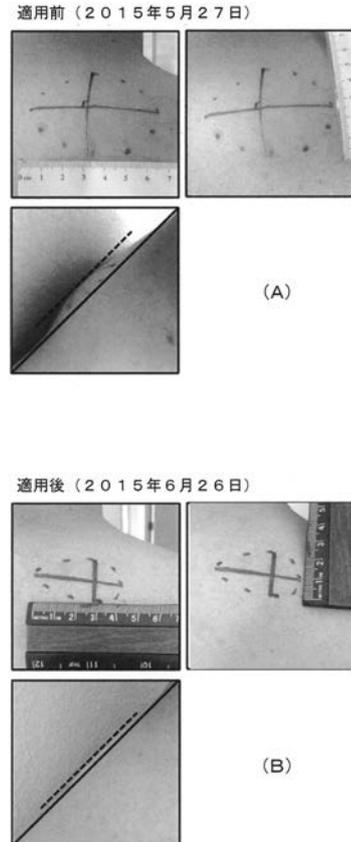
【図2】



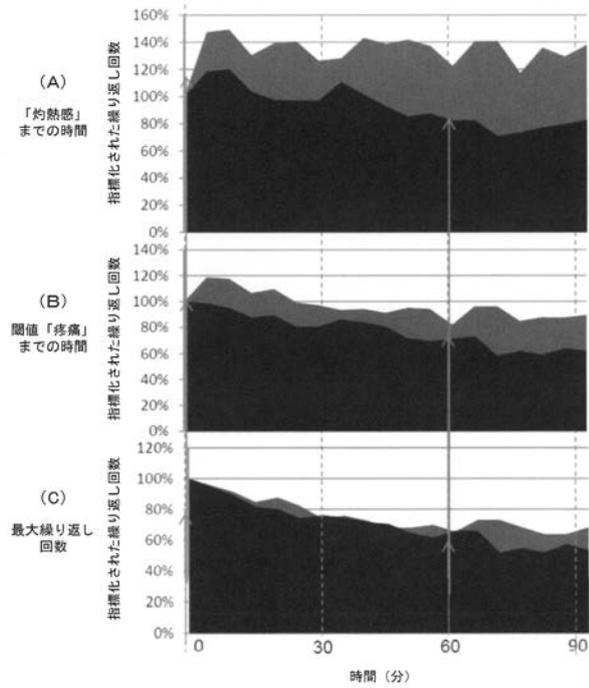
【 図 4 】



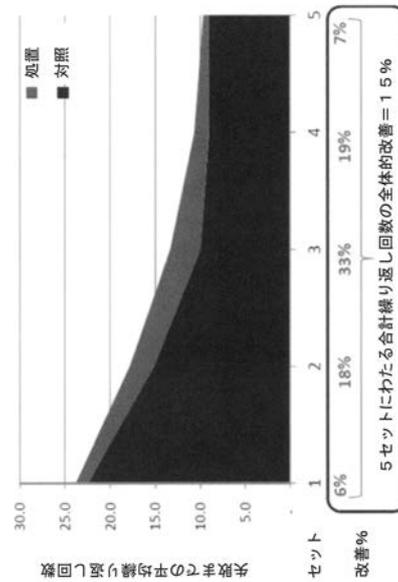
【 図 5 】



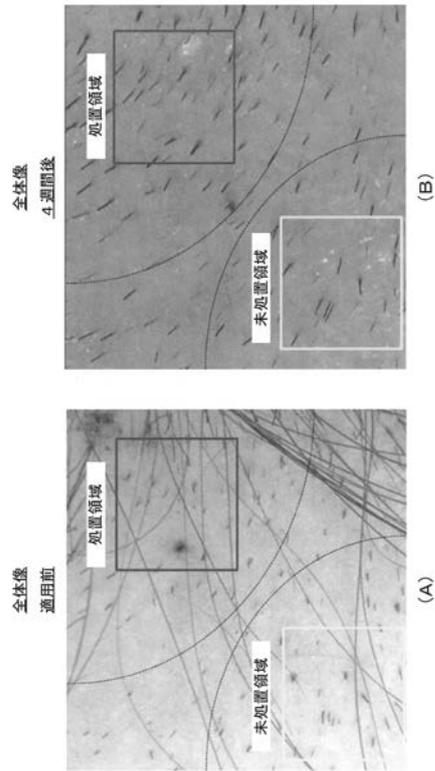
【 図 6 】



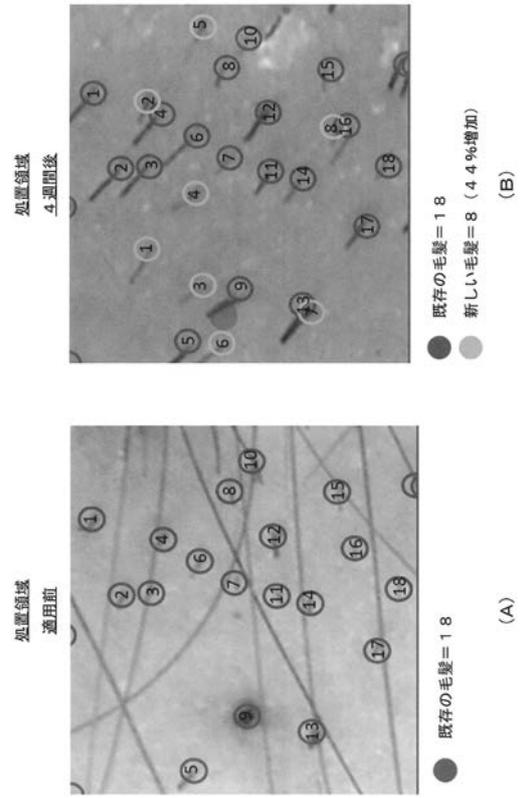
【 図 7 】



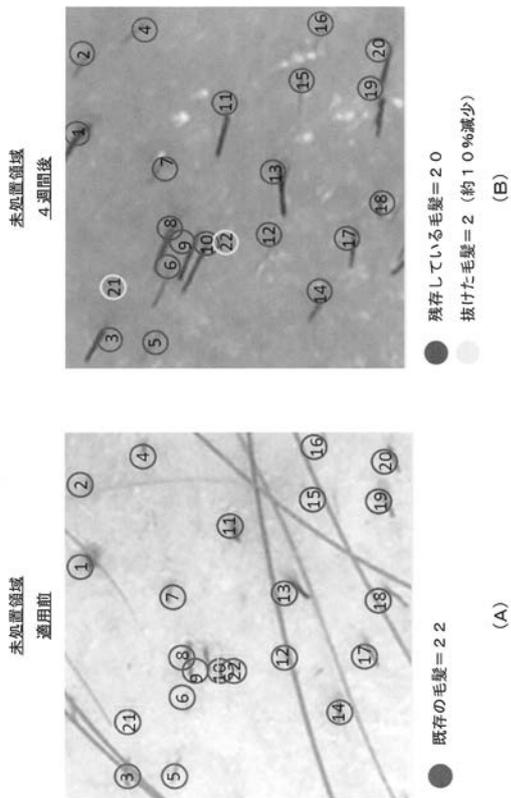
【 図 8 】



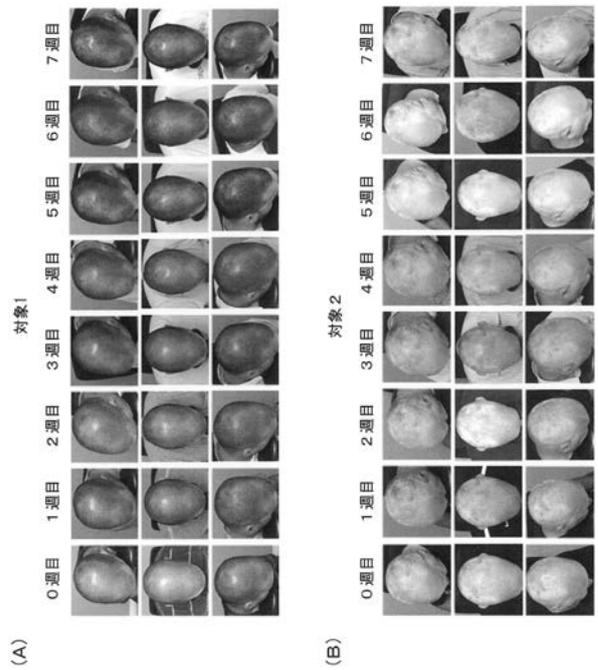
【 図 9 】



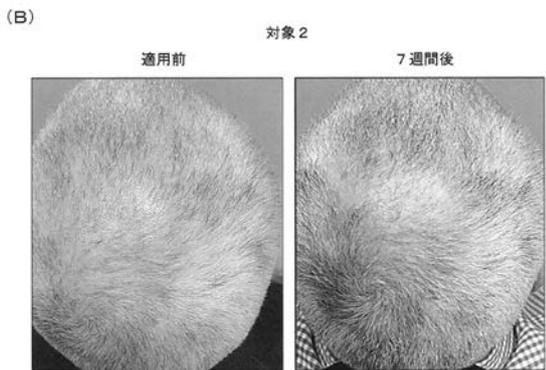
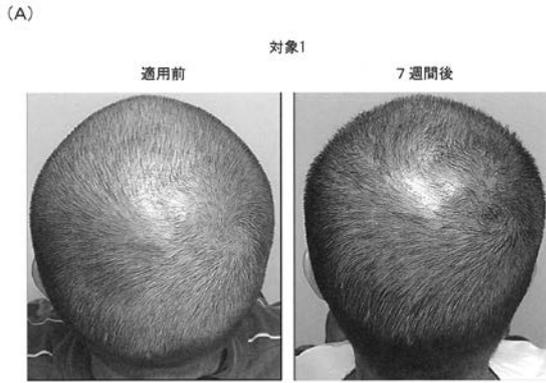
【 図 10 】



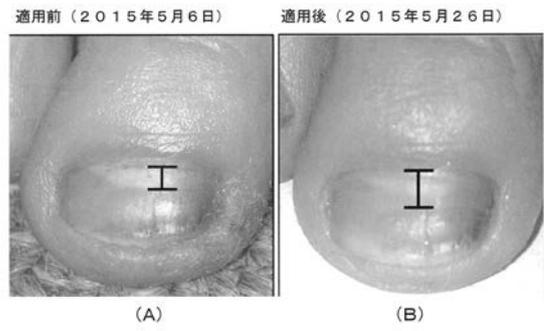
【 図 11 】



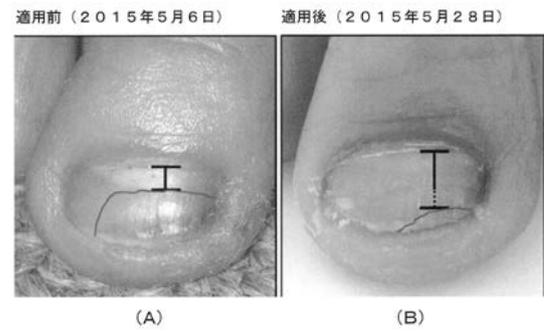
【 図 1 2 】



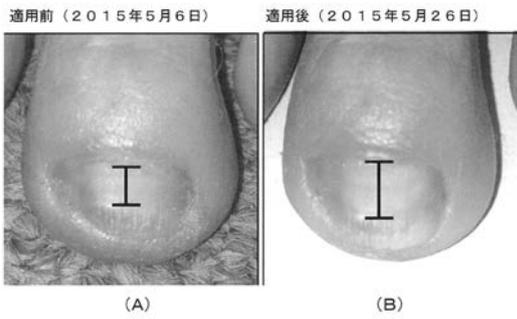
【 図 1 3 】



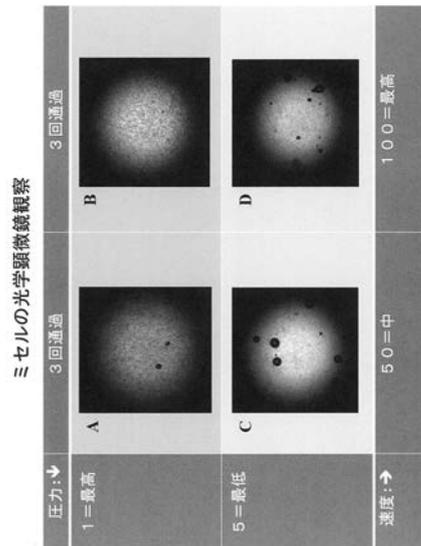
【 図 1 4 】



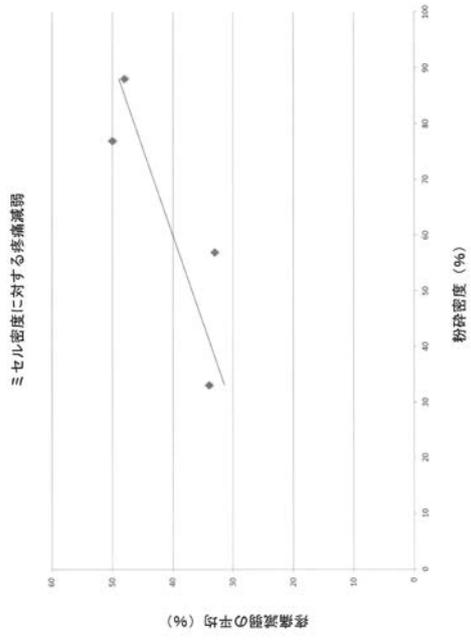
【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 図 17 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/00229
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(B) - A61F 13/00 (2018.01) CPC - A61K 9/7084; A61K 9/7061; A61K 9/0014 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) CPC - A61K 9/7084; A61K 9/7061; A61K 9/0014 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/448; 424/448; 424/489; 424/492 (see search terms below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PalBase, PubWest, ProQuest Dialog, Google Scholar, Google Search Terms: Lecithin, Phosphatidylcholine, organogel, bile, Benzenemethanol, Benzyl alcohol, Benzal alcohol, Benzoyl alcohol, Linoleic acid, Isopropyl palmitate, surfactant, fat dissolving, liposome, cholic, Chenodeoxycholic, Glycocholic, Taurocholic, Deoxycholic,		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 5,654,337 A (Roentsch et al.) 05 August 1997 (05.08.1997), abstract, col2, ln52; col3, ln5-6, 8-10, 51-52; col4, ln1-2, 12; col5, ln6; col6, ln15-16, 30; col6, ln15-16; col7, 1; col10, ln1,4,7-8	1, 3-5, 9/(1, 3-5), 12/(1, 3-5), 15/(1, 3-5), 21/(1, 3-5), 2, 6-8, 9/(2,6-7), 10-11, 12/(2,6-7), 13-14, 15/(2,6-7), 16-20, 21/(2, 6-7), 22
Y	US 6,316,428 B1 (Crandall) 13 November 2001 (13.11.2001) col4, ln32; col9, ln7, 55	2, 6, 8/(1-6), 9/(2, 6), 10/(1-7), 11/(1-6), 12/(2, 6), 13, 14, 15/(2,6), 21/(2, 6), 19/(15/(2,6))
Y	US 2006/0222695 A1 (Zadini et al.) 05 October 2006 (05.10.2006) abstract para [0001], [0006], [0023], [0028]	7, 10/7, 14, 16-18, 20, 22, (8-12, 15, 21)/7, 19/(15/7)
Y	US 2009/0053290 A1 (Sand et al.) 26 February 2009 (26.02.2009) para [0170]-[0171], [0184], [0340], [0350]	7, (8-12, 15, 21)/7, 19/(15/(2,6)), 20
A	US 5,510,391 A (Elson) 23 April 1996 (23.04.1996) abstract	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 February 2016		Date of mailing of the international search report 29 MAR 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT QSP: 571-272-7774

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 P	23/00 (2006.01)	A 6 1 P	23/00	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/02 (2006.01)	A 6 1 P	3/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	31/10 (2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	25/34 (2006.01)	A 6 1 P	25/34	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/08 (2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	5/00 (2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	3/10 (2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	5/50 (2006.01)	A 6 1 P	5/50	
A 6 1 P	17/12 (2006.01)	A 6 1 P	17/12	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/28 (2006.01)	A 6 1 K	47/28	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	47/12 (2006.01)	A 6 1 K	47/12	

- (31)優先権主張番号 62/176,438
(32)優先日 平成27年2月17日(2015.2.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/176,419
(32)優先日 平成27年2月17日(2015.2.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/178,192
(32)優先日 平成27年4月2日(2015.4.2)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/191,952
(32)優先日 平成27年7月13日(2015.7.13)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/176,414
(32)優先日 平成27年2月17日(2015.2.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/176,418
(32)優先日 平成27年2月17日(2015.2.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/176,417
(32)優先日 平成27年2月17日(2015.2.17)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/198,599
(32)優先日 平成27年7月29日(2015.7.29)
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 62/178,232

- (32)優先日 平成27年4月6日(2015.4.6)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/187,756
 (32)優先日 平成27年7月1日(2015.7.1)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/238,012
 (32)優先日 平成27年10月6日(2015.10.6)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/177,814
 (32)優先日 平成27年3月24日(2015.3.24)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/261,167
 (32)優先日 平成27年11月30日(2015.11.30)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/176,415
 (32)優先日 平成27年2月17日(2015.2.17)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/178,193
 (32)優先日 平成27年4月2日(2015.4.2)
 (33)優先権主張国 米国(US)

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

- (72)発明者 サンド、ブルース、ジェイ。
 アメリカ合衆国 9 1 3 6 2 カリフォルニア州 サウザンド・オークス サウザンド・オークス
 ・ブルバード 3 6 5 7 イー。 インテレクチュアル プロパティ アソシエイツ エルエルシ
 ー内
 (72)発明者 ベアール、ライアン、アール。
 アメリカ合衆国 9 1 3 6 2 カリフォルニア州 サウザンド・オークス サウザンド・オークス
 ・ブルバード 3 6 5 7 イー。 インテレクチュアル プロパティ アソシエイツ エルエルシ
 ー内
 (72)発明者 バーナム、フィリップ、エイチ。
 アメリカ合衆国 9 1 3 6 2 カリフォルニア州 サウザンド・オークス サウザンド・オークス
 ・ブルバード 3 6 5 7 イー。 インテレクチュアル プロパティ アソシエイツ エルエルシ
 ー内

Fターム(参考) 4C076 AA09 AA16 BB31 DD09E DD09N DD37 DD37N DD41 DD45P DD63N
 DD63P DD70E EE58P FF15 FF34 FF35 FF51 FF61
 4C084 AA17 AA20 AA27 MA05 MA28 MA63 NA11 ZA042 ZA062 ZA082
 ZA892 ZA912 ZA922 ZB112 ZB332 ZB352 ZC022 ZC032 ZC212 ZC332
 ZC352 ZC392