

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-548221

(P2022-548221A)

(43)公表日 令和4年11月17日(2022.11.17)

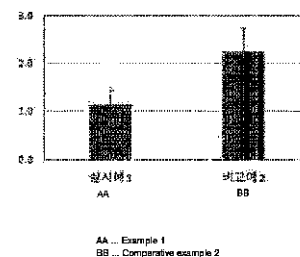
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/13 (2006.01)	A 6 1 K 38/13	4 C 0 7 6
A 6 1 P 27/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/04	4 C 0 8 4
A 6 1 K 9/107(2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全32頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2022-515794(P2022-515794)	(71)出願人	519165216
(86)(22)出願日	令和2年9月4日(2020.9.4)		テジュン ファーマシューティカル カン
(85)翻訳文提出日	令和4年3月9日(2022.3.9)		パニー リミテッド
(86)国際出願番号	PCT/KR2020/011977		TAE JOON PHARMACEUT
(87)国際公開番号	WO2021/049825		ICAL CO., LTD.
(87)国際公開日	令和3年3月18日(2021.3.18)		大韓民国 04401 ソウル、ヨンサン
(31)優先権主張番号	10-2019-0111776		グ、デサグワン-ロ 31-ギル、8
(32)優先日	令和1年9月9日(2019.9.9)		8, Daesagwan-ro 31-
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		gil, Yongsan-gu, Se
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	110002860弁理士法人秀和特許事務所
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(72)発明者	イ, ジョンヨブ
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		大韓民国 04401 ソウル ヨンサング
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		デサワンロ 31ギル 8
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		最終頁に続く
	最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 シクロスポリンおよびメントール含有ナノエマルジョン点眼組成物およびその製造方法

(57)【要約】

本発明は、シクロスポリン、ヒマシ油、親水性および疎水性乳化剤、メントールおよび水性溶剤を混合することで、優れた安定性を有するだけでなく、異物感および視野混濁などの眼刺激感を改善したナノエマルジョン点眼組成物およびその製造方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シクロスポリン；ヒマシ油；ポリオキシエチレンヒマシ油；ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された 1 種以上の疎水性乳化剤；メントール；および水性溶剤を含む、ナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2】

0.03 w/v % ~ 0.5 w/v % で含まれるシクロスポリン；

0.2 w/v % 以上であり、前記シクロスポリンの含量の 8 倍未満で含まれるヒマシ油；

1 w/v % ~ 5 w/v % で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；

0.1 w/v % ~ 5 w/v % で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された 1 種以上の疎水性乳化剤；

0.001 w/v % 以上 0.1 w/v % 未満で含まれるメントール；および

水性溶剤を含む、ナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 3】

前記シクロスポリンは、0.07 w/v % ~ 0.2 w/v % で含まれる、請求項 2 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 4】

前記ヒマシ油は、0.25 w/v % 以上であり、前記シクロスポリンの含量の 5 倍未満で含まれる、請求項 3 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 5】

前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、1.5 w/v % ~ 5 w/v % で含まれる、請求項 3 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 6】

前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、1.5 w/v % ~ 5 w/v % で含まれる、請求項 4 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 7】

平均粒子サイズは、1 nm ~ 100 nm である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 8】

カルボキシメチルセルロース (CMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリビニルピロリドン (PVP)、カルボマー (Carbomer)、ジェランガム (Gelatin Gum)、キサンタンガム (Xanthan Gum)、ヒアルロン酸 (HA)、ヒアルロン酸ナトリウム (Sodium Hyaluronate)、アルギン酸ナトリウム (Sodium Alginate) およびデキストラン (Dextran) から選択された 1 種以上の安定化剤をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 9】

前記安定化剤は、0.001 ~ 10.0 w/v % で含まれる、請求項 8 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 10】

0.03 w/v % ~ 0.5 w/v % で含まれるシクロスポリン；

0.2 w/v % 以上であり、前記シクロスポリンの含量の 8 倍未満で含まれるヒマシ油；

1 w/v % ~ 5 w/v % で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；

0.1 w/v % ~ 5 w/v % で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された 1 種以上の疎水性乳化剤；

0.001 w/v % 以上 0.1 w/v % 未満で含まれるメントール；および

水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼

10

20

30

40

50

組成物の製造方法。

【請求項 1 1】

前記シクロスポリンは、 $0.07 \text{ w/v} \% \sim 0.2 \text{ w/v} \%$ で含まれる、請求項 1 0 に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 2】

前記ヒマシ油は、 $0.25 \text{ w/v} \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の 5 倍未満で含まれる、請求項 1 1 に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 3】

前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、 $1.5 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ で含まれる、請求項 1 1 に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 4】

前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、 $1.5 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ で含まれる、請求項 1 2 に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 5】

ナノエマルジョン点眼組成物の平均粒子サイズは、 $1 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$ である、請求項 1 0 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 6】

前記混合組成物に安定化剤を混合するステップをさらに含む、請求項 1 0 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 7】

前記安定化剤は、 $0.001 \sim 10.0 \text{ w/v} \%$ で含まれる、請求項 1 6 に記載のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法。

【請求項 1 8】

$0.03 \text{ w/v} \% \sim 0.5 \text{ w/v} \%$ のシクロスポリン；
 $0.2 \text{ w/v} \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の 8 倍未満のヒマシ油；
 $1 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；
 $0.1 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ のポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された 1 種以上の疎水性乳化剤；
 $0.001 \text{ w/v} \%$ 以上 $0.1 \text{ w/v} \%$ 未満のメントール；および
水性溶剤を混合して製造される、ナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 1 9】

前記シクロスポリンは、 $0.07 \text{ w/v} \% \sim 0.2 \text{ w/v} \%$ である、請求項 1 8 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2 0】

前記ヒマシ油は、 $0.25 \text{ w/v} \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の 5 倍未満である、請求項 1 9 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2 1】

前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、 $1.5 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ である、請求項 1 9 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2 2】

前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、 $1.5 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ である、請求項 2 0 に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2 3】

前記ナノエマルジョン点眼組成物の平均粒子サイズは、 $1 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$ である、請求項 1 8 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2 4】

前記ナノエマルジョン点眼組成物は、安定化剤をさらに混合して製造される、請求項 1 8 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載のナノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 2 5】

前記安定化剤は、 $0.001 \sim 10.0 \text{ w/v} \%$ で混合される、請求項 2 4 に記載のナ

10

20

30

40

50

ノエマルジョン点眼組成物。

【請求項 26】

0.03w/v%～0.5w/v%で含まれるシクロスポリン；

0.2w/v%以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満で含まれるヒマシ油；

1w/v%～5w/v%で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；

0.1w/v%～5w/v%で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；

0.001w/v%以上0.1w/v%未満で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を対象体に投与するステップを含む、眼球乾燥症の予防または治療方法。

10

【請求項 27】

眼球乾燥症の予防または治療用の薬剤を製造するための、

0.03w/v%～0.5w/v%で含まれるシクロスポリン；

0.2w/v%以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満で含まれるヒマシ油；

1w/v%～5w/v%で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；

0.1w/v%～5w/v%で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；

0.001w/v%以上0.1w/v%未満で含まれるメントール；および水性溶剤を含む、ナノエマルジョン点眼組成物の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、シクロスポリン、ヒマシ油、親水性乳化剤、疎水性乳化剤およびメントールを含むナノエマルジョン点眼組成物およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

シクロスポリンは水にほぼ溶けない難溶性薬物であって、シクロスポリンを含む水溶性薬剤組成物を製造することは非常に難しい。現在まで、水溶性媒体および非水溶性媒体を用いて、シクロスポリンを含有する製薬組成物を製造するために多くの努力が行われた。例えば、シクロスポリンを有効成分とする眼球乾燥症治療用の点眼剤としてレスタシス（登録商標）（Restasis）が市販されているが、レスタシス（登録商標）は、有色の不透明なエマルジョン剤形の製品であって、視野混濁、異物感、灼熱感などを誘発するという短所がある。

30

【0003】

前記短所を改善したナノエマルジョン剤形の点眼剤が開発された（特許文献1）。特許文献1には、シクロスポリン、ヒマシ油、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含み、安定したナノエマルジョンの製造のためにヒマシ油の含量がシクロスポリンの8倍以上であることを特徴とする、ナノエマルジョン組成物が開示されている。

40

【0004】

前記点眼剤は、シクロスポリンを0.05%の濃度で含む1日2回投与の点眼剤であり、投与回数を減らして服薬コンプライアンスを高めた高濃度のシクロスポリンを含む組成物を提供する必要がある。しかし、シクロスポリンは、投与時に眼刺激感を引き起こす成分であって、含量の増加に応じて刺激感もさらに大きくなるという問題がある。また、難溶性のシクロスポリンを安定したナノエマルジョンに製造するためには、シクロスポリンの含量の増加に応じてオイル成分の含量を増加させなければならないが、オイルなどの非水性溶剤を過量を含む場合、点眼時に眼刺激感を含む痛みおよび視野混濁を誘発し得るという問題がある。

50

【0005】

したがって、シクロスポリンの含量を高めながらも安定性を維持および改善し、眼刺激感を改善できる、新しい点眼剤の開発が必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】大韓民国特許第1492447号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の課題は、安定性、バイオアベイラビリティ（生体利用率）および眼刺激感を改善したシクロスポリン含有ナノエマルジョン点眼組成物およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、シクロスポリン、ヒマシ油、親水性乳化剤、疎水性乳化剤およびメントールを含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。本発明のナノエマルジョン点眼組成物は、優れた安定性（特に、保管安定性）および透明な性状を有し、点眼時の眼刺激感を含む痛みが低く、視野混濁を誘発しない。

【0009】

本発明は、シクロスポリン、ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤、メントールおよび水性溶剤を含む、安定したナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【0010】

本発明において、「シクロスポリン（Cyclosporine）」は、ナノエマルジョン点眼組成物の有効成分であり、好ましくは、シクロスポリンAまたはその誘導体であってもよい。

【0011】

シクロスポリンは、眼球の乾燥を改善するという目的を達成するために治療的に有効な量で含まれてもよく、本発明の目的を達成するために、本発明のナノエマルジョン点眼組成物において、シクロスポリンは0.01w/v%以上、具体的には0.03w/v%以上、より具体的には0.05w/v%以上、さらに具体的には0.07w/v%以上、さらに具体的には0.08w/v%以上で含まれてもよく、0.5w/v%以下、具体的には0.2w/v%以下、より具体的には0.1w/v%以下で含まれてもよい。例えば、本発明のナノエマルジョン点眼組成物において、シクロスポリンの含量は0.01w/v%~0.5w/v%、0.01w/v%~0.2w/v%、0.01w/v%~0.1w/v%、0.03w/v%~0.5w/v%、0.03w/v%~0.2w/v%、0.03w/v%~0.1w/v%、0.05w/v%~0.5w/v%、0.05w/v%~0.2w/v%、0.05w/v%~0.1w/v%、0.07w/v%~0.5w/v%、0.07w/v%~0.2w/v%、0.07w/v%~0.1w/v%、0.08w/v%~0.5w/v%、0.08w/v%~0.2w/v%または0.08w/v%~0.1w/v%であってもよい。本発明の一実施形態において、シクロスポリンの含量は、具体的には0.07w/v%~0.2w/v%、より具体的には0.07w/v%~0.1w/v%、さらに具体的には0.08w/v%~0.1w/v%であってもよい。本発明の他の実施形態によると、本発明のナノエマルジョン点眼組成物において、シクロスポリンは0.05w/v%、0.08w/v%、または0.1w/v%で含まれてもよい。

【0012】

本発明の組成物は、非水性溶剤としてヒマシ油を含む。ヒマシ油としては、例えば、ヒマシ油（Castor oil、伊藤製油社製）の製品名で市販されるものを用いてもよ

10

20

30

40

50

い。ヒマシ油は、眼球表面上の涙蒸発を減少させ、他のオイル類に比べて広がり能力に優れるため、涙腺のマイボーム腺 (Meibomian gland) 機能不全などの眼球乾燥の治療に役立つ。

【0013】

しかしながら、ヒマシ油は、眼刺激感を含む痛みおよび視野混濁を誘発することもある。したがって、本発明の組成物に含まれるヒマシ油は、シクロスポリンをよく溶解させるとともに、眼球異常反応を最小化できる最小濃度で用いられることが好ましい。また、これにより、オイル相を安定化させるために用いられる乳化剤の量も最小化することができるため、既存のシクロスポリンエマルジョンよりも安全な眼科用ナノエマルジョン組成物を提供することができる。本発明の一実施形態において、本発明のナノエマルジョン点眼組成物中のシクロスポリンおよびヒマシ油の含量比 (w:w) は 1:2.5 以上、1:2.5 超過、1:3 以上であってもよく、1:8 未満、特に 1:5 未満であってもよく、1:4.7 以下であってもよい。一実施形態において、本発明のナノエマルジョン点眼組成物中のシクロスポリンおよびヒマシ油の含量比 (w:w) は 1:3 以上 1:5 未満であってもよく、具体的には 1:3 以上 1:4.7 以下であってもよい。本発明者らは、難溶性のシクロスポリンを安定したナノエマルジョンに製造するために必要なヒマシ油の含量をシクロスポリンの含量の 8 倍未満、特に 5 倍未満に減らすことで、ヒマシ油による眼刺激感を含む痛みおよび視野混濁の誘発を最小化した。

10

【0014】

具体的に、本発明において、ヒマシ油の含量は、組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 2.5 倍超過、3 倍以上であってもよい。本発明において、ヒマシ油の含量は、組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 4.1 倍であってもよい。本発明において、ヒマシ油の含量は、組成物の総含量に対して $0.2w/v\%$ 以上、 $0.2w/v\%$ 超過であってもよく、具体的には $0.25w/v\%$ 以上、より具体的には $0.3w/v\%$ 以上であってもよい。また、本発明において、ヒマシ油の含量は、組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 5 倍未満であってもよく、4.7 倍以下であってもよい。また、本発明において、ヒマシ油の含量は、組成物の総含量に対して $0.4w/v\%$ 未満、 $0.375w/v\%$ 以下であってもよい。本発明において、ヒマシ油の含量は $0.325w/v\%$ であってもよい。

20

【0015】

本発明の一実施形態において、ヒマシ油の含量は、組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 3 倍以上 5 倍未満、3 倍以上 4.7 倍以下、例えば 4.1 倍であってもよい。例えば、本発明のナノエマルジョン点眼組成物において、ヒマシ油の含量は $0.2w/v\%$ 超過 $0.4w/v\%$ 未満、 $0.2w/v\%$ 超過 $0.375w/v\%$ 以下、 $0.25w/v\%$ 以上 $0.4w/v\%$ 未満、 $0.25w/v\%$ 以上 $0.375w/v\%$ 以下、 $0.3w/v\%$ 以上 $0.4w/v\%$ 未満、 $0.3w/v\%$ 以上 $0.375w/v\%$ 以下、 $0.325w/v\%$ であってもよい。例えば、本発明において、ヒマシ油の含量は、 $0.2w/v\%$ 超過乃至組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 5 倍未満、 $0.25w/v\%$ 以上乃至組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 5 倍未満、 $0.3w/v\%$ 以上乃至組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 5 倍未満、 $0.2w/v\%$ 超過乃至組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 4.7 倍以下、 $0.25w/v\%$ 以上乃至組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 4.7 倍以下、 $0.3w/v\%$ 以上乃至組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 4.7 倍以下、組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 3 倍以上乃至 $0.4w/v\%$ 未満、組成物に含まれるシクロスポリンの含量の 3 倍以上乃至 $0.375w/v\%$ 以下であってもよい。

30

40

【0016】

本発明のナノエマルジョン点眼組成物は、水性溶剤中のヒマシ油の乳化を助ける乳化剤を 1 種以上含む。乳化剤の選択は、ヒマシ油の Required HLB 値に応じて、各乳化剤が有する HLB 値の割合を合わせて 1 種以上選択することができる。乳化剤は、HLB (Hydrophilic-Lipophilic Balance) 値が少なくと

50

も 8、特に 10 以上の親水性乳化剤から 1 種以上、HLB 値が 8 未満、特に 6 以下の疎水性乳化剤から 1 種以上を選択することができる。本発明の乳化剤は、親水性乳化剤、疎水性乳化剤またはこれらの混合物であってもよい。本発明の一実施形態においては、ナノエマルジョン組成物の平均粒子サイズ、粒子分布および安定性を改善するために、親水性乳化剤および疎水性乳化剤を組み合わせることを特徴とする。

【0017】

本発明において、親水性乳化剤は、ポリオキシエチレンヒマシ油であってもよく、好ましくは、ポリオキシシル 35 ヒマシ油であってもよく、これは、クレモフォル（登録商標）EL の製品名で市販されている。前記親水性乳化剤の含量は、組成物の総含量に対して 1 ~ 5 w / v % であってもよい。

10

【0018】

本発明において、親水性乳化剤の含量は 1 . 4 w / v % 以上、1 . 4 w / v % 超過、1 . 5 w / v % 以上、1 . 5 w / v % 超過、1 . 6 w / v % 以上、1 . 8 w / v % 以上であってもよい。本発明において、親水性乳化剤の含量は 5 w / v % 以下、4 . 5 w / v % 以下、4 w / v % 以下であってもよい。

【0019】

例えば、本発明において、親水性乳化剤の含量は 1 . 4 w / v % 超過 5 w / v % 以下、1 . 4 w / v % 超過 4 . 5 w / v % 以下、1 . 4 w / v % 超過 4 w / v % 以下、1 . 5 w / v % 以上 5 w / v % 以下、1 . 5 w / v % 以上 4 . 5 w / v % 以下、1 . 5 w / v % 以上 4 w / v % 以下、1 . 5 w / v % 超過 5 w / v % 以下、1 . 5 w / v % 超過 4 . 5 w / v % 以下、1 . 5 w / v % 超過 4 w / v % 以下、1 . 6 w / v % 以上 5 w / v % 以下、1 . 6 w / v % 以上 4 . 5 w / v % 以下、1 . 6 w / v % 以上 4 w / v % 以下、1 . 8 w / v % 以上 5 w / v % 以下、1 . 8 w / v % 以上 4 . 5 w / v % 以下、1 . 8 w / v % 以上 4 w / v % 以下であってもよい。

20

【0020】

親水性乳化剤が本発明のナノエマルジョン組成物に上記のような含量で含まれる場合、平均粒子サイズが 1 nm ~ 100 nm の安定したナノエマルジョンをさらに容易に形成することができる。親水性乳化剤が 5 w / v % 以下で含まれるため、優れた点眼感を示すことができる。

【0021】

一方、本発明の疎水性乳化剤は、イオン性または非イオン性であってもよいが、好ましくは、非イオン性である。疎水性乳化剤としてポリエチレングリコール、プロピレングリコール、またはこれらの混合物を用いてもよく、これらは、各々、Super refined PEG 300、Super refined PEG 400、Super refined PEG 600（Croda 社）、プロピレングリコール（Merck 社）の製品名で市販されている。前記疎水性乳化剤の含量は 0 . 1 ~ 5 w / v % であってもよい。

30

【0022】

具体的に、本発明のナノエマルジョン点眼組成物において、疎水性乳化剤の含量は 0 . 2 w / v % 以上であってもよく、具体的には 0 . 2 w / v % 超過であってもよく、より具体的には 0 . 3 w / v % 以上であってもよく、さらに具体的には 0 . 4 w / v % 以上、0 . 5 w / v % 以上、さらに具体的には 0 . 7 w / v % 以上であってもよい。また、本発明において、疎水性乳化剤の含量は 5 w / v % 以下、具体的には 4 . 5 w / v % 以下、より具体的には 4 w / v % 以下であってもよい。

40

【0023】

例えば、本発明において、疎水性乳化剤の含量は 0 . 2 w / v % ~ 5 w / v %、0 . 2 w / v % ~ 4 . 5 w / v %、0 . 2 w / v % ~ 4 w / v %、0 . 2 w / v % 超過 5 w / v % 以下、0 . 2 w / v % 超過 4 . 5 w / v % 以下、0 . 2 w / v % 超過 4 w / v % 以下、0 . 3 w / v % ~ 5 w / v %、0 . 3 w / v % ~ 4 . 5 w / v %、0 . 3 w / v % ~ 4 w / v %、0 . 4 w / v % ~ 5 w / v %、0 . 4 w / v % ~ 4 . 5 w / v %、0 . 4 w / v % ~ 4 w / v %

50

%～4 w/v %、0.5 w/v %～5 w/v %、0.5 w/v %～4.5 w/v %、0.5 w/v %～4 w/v %、0.7 w/v %～5 w/v %、0.7 w/v %～4.5 w/v %、0.7 w/v %～4 w/v %であってもよい。

【0024】

本発明のナノエマルジョン点眼組成物は、具体的には、1 w/v %～5 w/v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油、および0.1 w/v %～5 w/v %で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤を含む。

【0025】

より具体的には、本発明のナノエマルジョン点眼組成物において、ポリオキシエチレンヒマシ油の含量は1.4 w/v %超過5 w/v %以下、1.4 w/v %超過4.5 w/v %以下、1.4 w/v %超過4 w/v %以下、1.5 w/v %以上5 w/v %以下、1.5 w/v %以上4.5 w/v %以下、1.5 w/v %以上4 w/v %以下、1.5 w/v %超過5 w/v %以下、1.5 w/v %超過4.5 w/v %以下、1.5 w/v %超過4 w/v %以下、1.6 w/v %以上5 w/v %以下、1.6 w/v %以上4.5 w/v %以下、1.6 w/v %以上4 w/v %以下、1.8 w/v %以上5 w/v %以下、1.8 w/v %以上4.5 w/v %以下、1.8 w/v %以上4 w/v %以下であってもよく、前記疎水性乳化剤の含量は0.2 w/v %～5 w/v %、0.2 w/v %～4.5 w/v %、0.2 w/v %～4 w/v %、0.2 w/v %超過5 w/v %以下、0.2 w/v %超過4.5 w/v %以下、0.2 w/v %超過4 w/v %以下、0.3 w/v %～5 w/v %、0.3 w/v %～4.5 w/v %、0.3 w/v %～4 w/v %、0.4 w/v %～5 w/v %、0.4 w/v %～4.5 w/v %、0.4 w/v %～4 w/v %、0.5 w/v %～5 w/v %、0.5 w/v %～4.5 w/v %、0.5 w/v %～4 w/v %、0.7 w/v %～5 w/v %、0.7 w/v %～4.5 w/v %、または0.7 w/v %～4 w/v %であってもよい。

【0026】

本発明者らは、ナノエマルジョン組成物にメントールを添加することで、ナノエマルジョン点眼組成物のシクロスポリン濃度を増加させながらも、ナノエマルジョン組成物の安定性を維持または改善し、ヒマシ油の含量をシクロスポリンの含量の8倍未満、例えば5倍未満に維持できることを見出した。一般的にヒマシ油の含量が増加すると、眼刺激感が増加する副作用が発生し得る。しかし、本発明に係るナノエマルジョン点眼組成物は、組成物中のヒマシ油の含量をシクロスポリンの含量の8倍未満、例えば5倍未満に制限したにもかかわらず、難溶性のシクロスポリンをよく溶解させながらも向上した保管安定性を示し、優れたバイオアベイラビリティを示し、眼刺激感と異物感および視野混濁に対する副作用が解消または緩和される。

【0027】

具体的に、本発明者は、ナノエマルジョン組成物にメントールを添加することで、過酷条件においても、シクロスポリンの含量の減少幅が顕著に少なく、粒子サイズが安定的に維持されることから、シクロスポリンナノエマルジョン組成物の保管安定性が改善されたことを確認した。特に、本発明者らは、ナノエマルジョン組成物にメントールが含まれない場合、安定性が低下することを確認して、メントールが安定性の維持に必須であることを確認し、ナノエマルジョン組成物に含まれたメントールの含量が過度に過量である場合、かえってシクロスポリンナノエマルジョン組成物の安定化効果が低下することを確認して、組成物中の最適なメントールの含量がシクロスポリンナノエマルジョン組成物の安定性の維持に必須であることを初めて確認した。また、メントールを0.1 w/v %未満の含量、例えば0.01 w/v %以下の含量で含む場合、優れた点眼感を示すことを確認した。

【0028】

本発明において、メントールの含量は0.001 w/v %以上であってもよく、具体的には0.002 w/v %以上であってもよい。本発明において、メントールの含量は0.

10

20

30

40

50

1 w / v %未満であってもよく、具体的には0.05 w / v %以下、0.01 w / v %以下であってもよく、より具体的には0.005 w / v %以下であってもよい。

【0029】

例えば、本発明において、メントールの含量は0.001 w / v %以上0.1 w / v %未満、0.001 w / v %～0.05 w / v %、0.001 w / v %～0.01 w / v %、0.001 w / v %～0.005 w / v %、0.002 w / v %以上0.1 w / v %未満、0.002 w / v %～0.05 w / v %、0.002 w / v %～0.01 w / v %、0.002 w / v %～0.005 w / v %、0.0025 w / v %であってもよい。

【0030】

本発明は、上記で説明した含量のシクロスポリン、ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤、メントールおよび水性溶剤を混合して製造した、安定したナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

10

【0031】

本発明の一実施形態において、本発明は、0.03～0.5 w / v %で含まれるシクロスポリン；0.2 w / v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満で含まれるヒマシ油；1 w / v %～5 w / v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油；0.1 w / v %～5 w / v %で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；0.001 w / v %以上、0.1 w / v %未満で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

20

【0032】

本発明の他の一実施形態において、本発明は、0.07～0.2 w / v %で含まれるシクロスポリン；0.25 w / v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満で含まれるヒマシ油；1.4 w / v %超過～5 w / v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油；0.2 w / v %～5 w / v %で含まれるポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001～0.05 w / v %で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【0033】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、0.07～0.2 w / v %のシクロスポリン；0.25 w / v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満のヒマシ油；1.5 w / v %～5 w / v %のポリオキシエチレンヒマシ油；0.3 w / v %～5 w / v %のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001 w / v %以上0.1 w / v %未満のメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

30

【0034】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、0.08～0.1 w / v %で含まれるシクロスポリン；0.25 w / v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満で含まれるヒマシ油；1.5 w / v %～5 w / v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油；0.3 w / v %～5 w / v %で含まれるポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001～0.01 w / v %で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

40

【0035】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、0.08～0.1 w / v %で含まれるシクロスポリン；0.25 w / v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の4.7倍以下で含まれるヒマシ油；1.6 w / v %～5 w / v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油；0.5 w / v %～5 w / v %で含まれるポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001～0.005 w / v %で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【0036】

50

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、 $0.08 \sim 0.1 w/v \%$ で含まれるシクロスポリン； $0.25 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の4.7倍以下で含まれるヒマシ油； $1.6 w/v \% \sim 5 w/v \%$ で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油； $0.7 w/v \% \sim 5 w/v \%$ で含まれるポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 \sim 0.005 w/v \%$ で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【0037】

本発明の一実施形態において、本発明は、シクロスポリン；ヒマシ油；ポリオキシエチレンヒマシ油；ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；メントール；および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

10

【0038】

本発明の他の一実施形態において、本発明は、 $0.03 \sim 0.5 w/v \%$ のシクロスポリン； $0.2 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満のヒマシ油； $1 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.1 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤； $0.001 w/v \%$ 以上、 $0.1 w/v \%$ 未満のメントール；および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【0039】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、 $0.07 \sim 0.2 w/v \%$ のシクロスポリン； $0.25 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満のヒマシ油； $1.4 w/v \%$ 超過 $\sim 5 w/v \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.2 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 \sim 0.05 w/v \%$ のメントール；および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

20

【0040】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、 $0.07 \sim 0.2 w/v \%$ のシクロスポリン； $0.25 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満のヒマシ油； $1.5 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.3 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 w/v \%$ 以上 $0.1 w/v \%$ 未満のメントール；および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

30

【0041】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、 $0.08 \sim 0.1 w/v \%$ のシクロスポリン； $0.25 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満のヒマシ油； $1.5 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.3 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 \sim 0.01 w/v \%$ のメントール；および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【0042】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、 $0.08 \sim 0.1 w/v \%$ のシクロスポリン； $0.25 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の4.7倍以下のヒマシ油； $1.6 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.5 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 \sim 0.005 w/v \%$ のメントール；および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

40

【0043】

本発明のまた他の一実施形態において、本発明は、 $0.08 \sim 0.1 w/v \%$ のシクロスポリン； $0.25 w/v \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の4.7倍以下のヒマシ油； $1.6 w/v \% \sim 5 w/v \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.7 w/v \% \sim$

50

5 w / v % のポリエチレングリコールおよび / またはプロピレングリコール ; 0 . 0 0 1 ~ 0 . 0 0 5 w / v % のメントール ; および水性溶剤を混合して製造されたナノエマルジョン点眼組成物を提供する。

【 0 0 4 4 】

また、本発明のナノエマルジョン点眼組成物は、安定化剤をさらに含んでもよい。安定化剤をさらに含む場合、本発明のナノエマルジョン点眼組成物の物理的、化学的安定性がさらに改善されることができる。安定化剤は、水性溶媒に水和して一定の結合構造を形成することで、ナノエマルジョンの油滴を格子化させる効果を有するため、ナノエマルジョンを物理的に安定化させる役割をすることができ、カルボキシメチルセルロース (C M C) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 、ヒドロキシエチルセルロース (H E C) などを含むセルロース系化合物 ; ポリビニルアルコール (P V A) 、ポリビニルピロリドン (P V P) などを含むポリビニル系化合物 ; カルボマー (C a r b o m e r) などを含むアクリル系化合物 ; ジェランガム (G e l l a n G u m) 、キサンタンガム (X a n t h a n G u m) などを含むガム類化合物 ; ヒアルロン酸 (H A) 、ヒアルロン酸ナトリウム (S o d i u m H y a l u r o n a t e) 、アルギン酸ナトリウム (S o d i u m A l g i n a t e) 、デキストラン (D e x t r a n) などを含む多糖類またはこれらの任意の組み合わせなどを含んでもよい。また、前記安定化剤は、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、ヒアルロン酸 (H A) およびヒアルロン酸ナトリウム (S o d i u m H y a l u r o n a t e) からなる群から選択された1種以上であってもよい。前記安定化剤の含量は0 . 0 0 1 ~ 1 0 w / v % 、 0 . 0 1 ~ 5 w / v % 、好ましくは0 . 0 1 ~ 2 w / v % の範囲であってもよい。

10

20

【 0 0 4 5 】

また、本発明のナノエマルジョン点眼組成物は、p H 調節剤、等張化剤、保存剤、緩衝剤などをさらに含んでもよい。前記p H 調節剤としては、水酸化ナトリウム、塩酸などを用いてもよく、適切なp H を得るために、当業者に公知の方法により必要な量を添加して用いてもよい。前記等張化剤としては、グリセロール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸、ホウ砂のうち1種以上を用いてもよく、その含量は0 . 0 1 ~ 1 0 w / v % の範囲であってもよく、0 . 1 ~ 3 w / v % で用いられてもよい。

【 0 0 4 6 】

本発明の保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、ポリクオタニウム-1 (例えば、P o l y q u a d (登録商標)) などを含む第4級アンモニウム化合物 ; P H M B 、クロロヘキシジンなどを含むグアニジン系化合物 ; クロロブタノール ; チメロサル、フェニル水銀アセテートおよびフェニル水銀ニトレートなどを含む水銀防腐剤 ; および安定化オキシクロロ錯体 (例えば、P u r i t e (登録商標)) 、パラオキシ安息香酸アルキル類 (例えば、パラオキシ安息香酸メチル (P M)) などを含む酸化防腐剤を含んでもよい。

30

【 0 0 4 7 】

本発明の緩衝剤としては、点眼剤に用いられる緩衝剤を制限なく用いてもよく、例えば、酢酸および / またはその塩である緩衝剤、クエン酸および / またはその塩である緩衝剤、リン酸および / またはその塩である緩衝剤 (例えば、リン酸水素ナトリウムおよび / またはその水和物、リン酸二水素ナトリウムおよび / またはその水和物) 、ホウ酸および / またはその塩のようなホウ酸緩衝剤などを用いてもよいが、これに制限されるものではない。前記緩衝剤の使用量は、当業者により適宜選択されてもよく、0 . 0 0 1 ~ 1 0 w / v % 、具体的には0 . 0 1 ~ 5 w / v % 、より具体的には0 . 1 ~ 2 w / v % で添加されてもよい。

40

【 0 0 4 8 】

本発明の水性溶剤は、眼科用製剤の製造に適した成分をいい、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、注射用水であってもよい。

【 0 0 4 9 】

50

本発明の組成物は、平均粒子サイズが1 nm以上～100 nm以下のナノエマルジョン点眼組成物であってもよい。ナノエマルジョン点眼組成物の粒子サイズは、粒子サイズ測定装置であるゼータサイザー（例えば、Malvern Zetasizer、Zetasizer Nano ZS90など）を用いて測定してもよい。

【0050】

本発明のナノエマルジョン点眼組成物は、高濃度のシクロスポリンを含んで投与回数を減らした、例えば、1日に1回投与する組成物であってもよい。

【0051】

本発明は、シクロスポリン；ヒマシ油；ポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；メントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

10

【0052】

また、本発明は、0.03～0.5 w/v %で含まれるシクロスポリン；0.2 w/v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満で含まれるヒマシ油；1 w/v %～5 w/v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；0.1 w/v %～5 w/v %で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；0.001以上0.1 w/v %未満で含まれるメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

20

【0053】

また、本発明は、0.07～0.2 w/v %で含まれるシクロスポリン；0.25 w/v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満で含まれるヒマシ油；1.4 w/v %超過～5 w/v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油；0.2 w/v %～5 w/v %で含まれるポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001～0.05 w/v %で含まれるメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

【0054】

また、本発明は、0.07～0.2 w/v %のシクロスポリン；0.25 w/v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満のヒマシ油；1.5 w/v %～5 w/v %のポリオキシエチレンヒマシ油；0.3 w/v %～5 w/v %のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001 w/v %以上0.1 w/v %未満のメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

30

【0055】

また、本発明は、0.08～0.1 w/v %で含まれるシクロスポリン；0.25 w/v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の4.7倍以下で含まれるヒマシ油；1.6 w/v %～5 w/v %で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油；0.7 w/v %～5 w/v %で含まれるポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール；0.001～0.005 w/v %で含まれるメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

40

【0056】

また、本発明は、0.03～0.5 w/v %のシクロスポリン；0.2 w/v %以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満のヒマシ油；1 w/v %～5 w/v %の、ポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；0.1 w/v %～5 w/v %の、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；0.001以上0.1 w/v %未満のメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

【0057】

50

また、本発明は、 $0.07 \sim 0.2 \text{ w/v} \%$ のシクロスポリン； $0.25 \text{ w/v} \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の5倍未満のヒマシ油； $1.4 \text{ w/v} \%$ 超過 $\sim 5 \text{ w/v} \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.2 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 \sim 0.05 \text{ w/v} \%$ のメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

【0058】

また、本発明は、 $0.08 \sim 0.1 \text{ w/v} \%$ のシクロスポリン； $0.25 \text{ w/v} \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の4.7倍以下のヒマシ油； $1.6 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ のポリオキシエチレンヒマシ油； $0.7 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ のポリエチレングリコールおよび／またはプロピレングリコール； $0.001 \sim 0.005 \text{ w/v} \%$ のメントール；および水性溶剤を攪拌混合して混合組成物を製造するステップを含む、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法を提供する。

10

【0059】

本発明のナノエマルジョン点眼組成物の製造方法により、平均粒子サイズが $1 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$ のナノエマルジョン点眼組成物を製造することができる。

【0060】

前記組成物の製造において、安定化剤または等張化剤などの添加剤を水性溶剤にさらに溶解させ、製造された混合組成物とともに混合して十分に攪拌し、pHを調節するステップをさらに含んでもよい。

20

【0061】

前記ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法において、矛盾しない限り、シクロスポリン、ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、親水性乳化剤、疎水性乳化剤、メントール、水性溶剤、安定化剤または等張化剤などの添加剤は、上記の本発明のナノエマルジョン点眼組成物において説明したものと同様である。

【0062】

前記組成物の製造において、pHの調節は、上記の本発明のナノエマルジョン点眼組成物で用いられたものと同様のpH調節剤およびその含量で行われてもよい。

【0063】

本発明の製造方法によると、成分を適切に混合することで、平均粒子サイズが $1 \text{ nm} \sim 100 \text{ nm}$ のナノエマルジョンを形成することができ、粒子サイズが最大 220 nm 以下のナノエマルジョン点眼組成物が製造されるので、既存の高圧式ホモジナイザーやマイクロフルイダイザーのような高速攪拌式または高速剪断式の機器を用いず、 $0.22 \mu\text{m}$ のフィルタを用いた通常の除菌濾過方法を使用することができ、低い製造コストで 220 nm 以下の粒子サイズを有するナノエマルジョン点眼組成物を製造することができる。

30

【0064】

本発明に係るナノエマルジョン点眼組成物は、前記成分を適切に混合して製造され、粒子の平均サイズが 200 nm 以下、具体的には、平均粒子サイズが 1 nm 以上 100 nm 以下に製造され、粒子サイズ分布（粒度分布）が狭いため、除菌濾過方式により濾過が可能であり、安定性が増加するという長所がある。

40

【0065】

本明細書において、ナノエマルジョン点眼組成物について記載された説明は、矛盾しない限り、ナノエマルジョン点眼組成物の製造方法についても同様に適用されることができる。

【0066】

本発明の他の一実施形態においては、 $0.03 \text{ w/v} \% \sim 0.5 \text{ w/v} \%$ で含まれるシクロスポリン； $0.2 \text{ w/v} \%$ 以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満で含まれるヒマシ油； $1 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤； $0.1 \text{ w/v} \% \sim 5 \text{ w/v} \%$ で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤； $0.001 \text{ w/v} \%$

50

%以上0.1w/v%未満で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物を対象体に投与するステップを含む、眼球乾燥症の予防または治療方法を提供することができる。

【0067】

本発明の一実施形態は、眼球乾燥症の予防または治療用の薬剤を製造するための、0.03w/v%～0.5w/v%で含まれるシクロスポリン；0.2w/v%以上であり、前記シクロスポリンの含量の8倍未満で含まれるヒマシ油；1w/v%～5w/v%で含まれるポリオキシエチレンヒマシ油を含む親水性乳化剤；0.1w/v%～5w/v%で含まれるポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールからなる群から選択された1種以上の疎水性乳化剤；0.001w/v%以上0.1w/v%未満で含まれるメントール；および水性溶剤を含むナノエマルジョン点眼組成物の使用を提供することができる。

10

【発明の効果】

【0068】

本発明のナノエマルジョン組成物は、安定性（特に、保管安定性）が改善され、透明な性状を有し、点眼時にシクロスポリンの眼球滞留時間、残留量および組織透過性などのバイオアベイラビリティに優れ、眼刺激感、異物感および視野混濁などの副作用が改善されることで、眼球乾燥症の治療剤として効果的に利用することができる。また、本発明のナノエマルジョン組成物は、高濃度のシクロスポリンを含んで投与回数を減らした、例えば1日に1回投与する、治療剤として効果的に利用することができる。

20

【図面の簡単な説明】

【0069】

【図1】点眼組成物の眼刺激感の評価結果を示すグラフである。

【図2】点眼組成物の効力の評価結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0070】

以下、本発明の容易な理解のために好ましい実施例を提示する。但し、下記の実施例は本発明をさらに容易に理解するために提供されるものに過ぎず、実施例により本発明の内容が限定されるものではない。

【0071】

実験例1：ナノエマルジョン組成物の保管安定性の確認

下記表1の成分および含量で点眼組成物を製造した。

【0072】

30

40

50

【表 1】

成分および含量 (mg/ml)	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
シクロスポリン A	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
ヒマシ油	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25
ポリオキシル 35 ヒマシ油	1.8	1.8	1.8	1.8	1.8
ポリエチレングリ コール 400	4	4	4	4	4
プロピレングリコ ール	3	3	3	3	3
カルボキシルメチ ルセルロースナト リウム	1	1	1	1	1
キサンタンガム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
グリセリン	適量	適量	適量	適量	適量
ホウ酸	適量	適量	適量	適量	適量
Ｌ－メントール	0	0.01	0.025	0.05	0.1

【0073】

具体的に、表 1 に記載された含量のヒマシ油、親水性乳化剤（ポリオキシル 35 ヒマシ油）および疎水性乳化剤（ポリエチレングリコール 400 およびプロピレングリコール）を混合して攪拌後にシクロスポリン A を添加し、攪拌器を用いて 70℃ の条件で完全に溶解させた。その液を 60℃ 程度の温度に下げた後、メントールを混合し溶解させてオイル相を調製した。それとともに、カルボキシルメチルセルロースナトリウムおよびキサンタンガムを、攪拌器を用いて 70℃ の条件で注射用水に完全に水和させた。水性溶液を常温に冷却させ、等張化剤および緩衝剤を入れて溶解させた後、水酸化ナトリウム溶液を用いて pH を調節し、高圧蒸気滅菌器を用いて滅菌して水性溶液を作った。水性溶液に 0.2 μm で濾過したオイル相を入れて均質に混合した。その混合液に注射用水を添加し、最終体積が 100 mL となるようにして攪拌した。比較例 1 は、メントールを追加する過程を除いては、前記方法と同様に製造した。前記ナノエマルジョンは、自己乳化方法（SNEDDS: Self Nano-Emulsifying Drug Delivery system）を介して自発的に安定した単一相を形成した。その後、製造された組成物を過酷条件（70℃、55% RH）で 4 週間保管した後、シクロスポリンの含量を分析した。

【0074】

その結果、メントールを含有した本発明のナノエマルジョン組成物の実施例 1～4 においては、比較例 1 の組成物に比べて、調製直後のシクロスポリンの初期含量に対する 4 週間保管後の含量の減少幅が顕著に少ないことを確認した（表 2）。前記結果は、メントールが含まれた本発明の組成物は、ナノエマルジョン点眼組成物の保管安定性に優れ、メントールを含まない比較組成物に比べて安定性が顕著に改善されたことを示す。

【0075】

【表 2】

単位（％）	比較例 1	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4
調製時の 含量	99.4	99.4	99.0	99.8	99.7
4 週目	88.5	97.2	96.6	93.2	92.1
含量の 減少幅	-10.9	-2.2	-2.4	-6.6	-7.6

10

20

【0076】

実験例 2：眼刺激性の評価

実験例 1 の方法により下記表 3 の成分および含量で点眼組成物を製造し、点眼感の評価を行った。8 名の成人を対象とし、両眼に表 3 の点眼組成物を投与し、投与して約 30 分後に感じる灼熱感を表 4 の基準に従って点数化して評価し、その結果を図 1 に示した。

【0077】

30

40

50

【表 3】

成分および含量 (m g / m l)	実施例 2	比較例 2
シクロスポリン A	0. 8	0. 8
ヒマシ油	3. 2 5	6. 4
ポリオキシル 3 5 ヒマシ油	1 8	1 8
ポリエチレングリコール 4 0 0	4	4
プロピレングリコール	3	3
カルボキシルメチルセルロ ースナトリウム	1	1
キサントガム	1. 5	1. 5
グリセリン	適量	適量
ホウ酸	適量	適量
Ｌ－メントール	0. 0 2 5	0. 0 2 5

10

20

30

40

【 0 0 7 8 】

50

【表 4】

灼熱感	点数
不快な感じ無し、非常に柔らかい	0
若干チクチクする感じ	1～2
チクチクする感じとともに弱い痛みを伴う	3～4
灼熱感があり、痛みが持続して日常生活が不可能なレベル	5

10

【0079】

20

その結果、ヒマシ油の含量が高い比較例 2 は、実施例 1 に比べて高い灼熱感を示しており、これは、統計的に非常に有意に示された（図 1 参照）。

【0080】

実験例 3：ナノエマルジョン組成物の保管安定性の確認

実験例 1 の方法により、下記表 5 の成分および含量で点眼組成物を製造した。

【0081】

30

40

50

【表 5】

成分および含量 (w/v %)	実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
シクロスポリン A	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
ヒマシ油	0.325	0.325	0.25	0.275	0.375
ポリオキシル 35 ヒマシ油	1.6	5	1.8	1.8	1.8
ポリエチレングリ コール 400	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
プロピレングリコ ール	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
カルボキシルメチ ルセルロースナト リウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
キサントガム	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
グリセリン	適量	適量	適量	適量	適量
ホウ酸	適量	適量	適量	適量	適量
レーメントール	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025	0.0025

【0082】

製造された組成物を高温条件（70℃、55%RH）で2週間保管した後、シクロスポリンの含量を測定した。また、製造された組成物を高温条件（70℃、55%RH）で4週間保管した後、ナノエマルジョンの粒子サイズを分析した。ナノエマルジョンの粒子サイズは、ナノエマルジョン200μLを注射用水2mLに分散させた後、粒子サイズ測定装置であるゼータサイザー（Malvern Instruments 社製）で分析した。

【0083】

その結果、前記製造された組成物の粒子サイズおよびシクロスポリンの含量が安定的に維持されることを確認することができた（表6）。特に、全ての実施例において、2週間保管後のシクロスポリンの含量が初期含量と対比して90%～110%の範囲内に属し、粒子サイズもまた100nm以下に維持されることを確認した。このことから、本発明の一実施形態に係る組成物の優れた保管安定性を確認した。

【0084】

10

20

30

40

50

【表 6】

		実施例 5	実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9
含量 (%)	調製時	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	2 週	95.4	93.0	92.0	92.0	90.0
粒子サイズ (nm)	調製時	21.9	17.2	20.0	20.1	22.2
	4 週	25.9	20.6	22.2	22.8	76.5

10

【0085】

実験例 4：ナノエマルジョン組成物の保管安定性の確認

実験例 1 の方法により、下記表 7 の成分および含量で点眼組成物を製造した。

【0086】

20

30

40

50

【表 7】

成分および含量 (mg/ml)	実施例 10	実施例 11	実施例 12
シクロスポリン A	0.8	0.8	0.8
ヒマシ油	3.25	3.25	3.25
ポリオキシル 35 ヒマシ油	18	18	18
ポリエチレングリ コール 400	5	10	20
プロピレングリコ ール	5	10	20
カルボキシルメチ ルセルロースナト リウム	1	1	1
キサントガム	1.5	1.5	1.5
グリセリン	適量	適量	適量
ホウ酸	適量	適量	適量
レーメントール	0.025	0.025	0.025

【0087】

製造された組成物を過酷条件（70℃、55%RH）で4週間保管した後、シクロスポリンの含量を分析した。

【0088】

その結果、前記製造された組成物のシクロスポリンの含量が安定的に維持されることを確認することができた（表8）。

【0089】

10

20

30

40

50

【表 8】

単位 (%)	実施例 10	実施例 11	実施例 12
調製時の含量	100.7	98.7	100.8
4週目の含量	91.8	92.6	92.3
含量の変化幅	-8.9	-6.1	-8.5

10

【0090】

実験例 5：ナノエマルジョン組成物のバイオアベイラビリティの確認

New Zealand White Rabbit に市販中のレスタシス（登録商標）点眼液と前記実施例 2 の点眼組成物を 1 回点眼し、角膜、房水における薬物動態試験を 1 日間行った。現在、レスタシス（登録商標）点眼液の用法は 1 日 2 回であり、それに合わせて予想されるレスタシス（登録商標）点眼液の AUC および C_{max} を実施例 2 の点眼組成物の結果値と比較した。角膜および房水において、実施例 2 の点眼組成物の AUC は、レスタシス（登録商標）点眼液の AUC 予想値と比較して各々 1.29 倍、1.56 倍高く示され、C_{max} は、各々 3.15 倍、2.96 倍高く示された。かかる結果から、本発明の実施例 2 の組成物は、1 日に 1 回投与しても、レスタシス（登録商標）点眼液と比較した際、角膜および房水におけるバイオアベイラビリティが卓越した効果を示すことを確認した。

20

【0091】

【表 9】

	実施例 2		レスタシス（登録商標）	
	角膜	房水	角膜	房水
AUC (Single injection)	249.08	26.49	96.88	8.50
C _{max} (Single injection)	18.25	12.04	5.79	4.07
記載された用法	1 回／日		2 回／日	
AUC 予想 (用法基準)	249.08	26.49	193.76	17.00

30

40

50

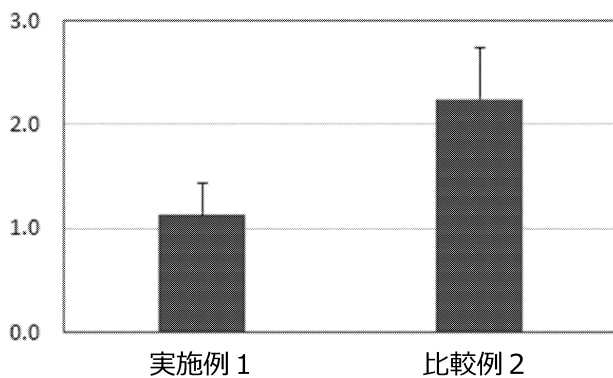
【 0 0 9 2 】

実験例 6：ナノエマルジョン組成物の効力確認

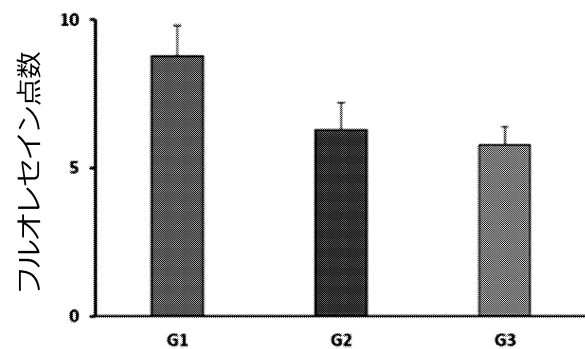
New Zealand White Rabbit に眼球乾燥症を誘発した後、前記実施例 2 の組成物およびレスタシス（登録商標）点眼液を投与した。未処置群（G 1）、前記実施例 2 の組成物を 1 回投与した群（G 2）、レスタシス（登録商標）点眼液を 2 回投与した群（G 3）の角膜および結膜を染色し、治療効果を確認した。治療効果の評価は、角膜はフルオレセイン（Fluorescein）で、結膜はリサミングリーン（Lissamine green）で染色し、染色点数を評価した。その結果、G 2 群は、G 1 群と対比して有意に低い染色点数のレベルを示し、レスタシス（登録商標）点眼液を 2 回投与した G 3 群と類似した染色点数のレベルを示した（図 2）。実施例 2 の組成物は、レスタシス（登録商標）点眼液と比較して、投与回数が少なく、用法に従って投与されたシクロスポリンの含量は低い、眼球乾燥症の治療効果が同等なレベルを示す。このことから、実施例 2 の組成物は、レスタシス（登録商標）点眼液に比べて改善された効果を示すことを確認した。

【 図 面 】

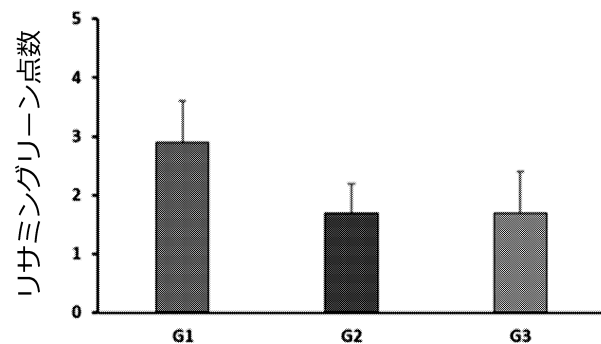
【 図 1 】



【 図 2 】



28 日



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/011977

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/107(2006.01); A61K 9/00(2006.01); A61K 47/44(2006.01); A61K 47/10(2006.01); A61K 47/38(2006.01); A61K 38/13(2006.01); A61P 27/02(2006.01) 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 9/107; A61K 38/13; A61K 45/08; A61K 47/02; A61K 47/12; A61K 47/44; A61K 9/02; A61K 9/16; B82Y 5/00; C08B 37/16; A61K 9/00; A61K 47/10; A61K 47/38; A61P 27/02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 사이클로스포린(cyclosporin), 캐스터오일(castor oil), 폴리옥시에틸렌(polyoxyethylene), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 멘톨(menthol), 나노에멀전(nano-emulsion)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-1492447 B1 (TAEJOON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 February 2015. See claims 10 and 13.	1-25,27
A	JP 2018-065823 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 26 April 2018. See entire document.	1-25,27
A	JP 2005-530866 A (LIU, Y. et al.) 13 October 2005. See entire document.	1-25,27
A	JP 2017-531665 A (CYPRUMED GMBH) 26 October 2017. See entire document.	1-25,27
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2020		Date of mailing of the international search report 11 December 2020
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

International application No.

PCT/KR2020/011977

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2002-0011985 A (PHARMASOL GMBH) 09 February 2002. See entire document.	1-25,27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/011977

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **26**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 26 pertains to a method for treatment of the human body, and thus pertains to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv). 10
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/011977

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-1492447	B1	23 February 2015	CN	105307668	A	03 February 2016
				CN	105307668	B	01 October 2019
				EP	3000474	A1	30 March 2016
				EP	3000474	B1	28 November 2018
				JP	6392858	B2	19 September 2018
				JP	2016-519162	A	30 June 2016
				KR	10-2058519	B1	23 December 2019
				KR	10-2014-0136371	A	28 November 2014
				KR	10-2015-0014530	A	06 February 2015
				KR	10-2020-0000395	A	02 January 2020
				KR	10-2020-0087108	A	20 July 2020
				US	2016-0101050	A1	14 April 2016
				WO	2014-189251	A1	27 November 2014
JP	2018-065823	A	26 April 2018	CN	103221070	A	24 July 2013
				CN	103221070	B	12 July 2019
				EP	2611466	A2	10 July 2013
				EP	2611466	B1	12 June 2019
				JP	6343147	B2	13 June 2018
				JP	2013-536848	A	26 September 2013
				JP	2016-155809	A	01 September 2016
				KR	10-2013-0100290	A	10 September 2013
				US	2013-0295012	A1	07 November 2013
				US	2018-0064780	A1	08 March 2018
JP	2005-530866	A	13 October 2005	WO	2012-074588	A2	07 June 2012
				WO	2012-074588	A3	11 October 2012
				CN	100379047	A	13 November 2002
				CN	100653089	A	10 August 2005
				EP	1514877	A1	16 March 2005
JP	2006-530866	A	13 October 2005	JP	2006-530866	A5	11 May 2006
				KR	10-2005-0013548	A	04 February 2005
				US	2005-0215520	A1	29 September 2005
				WO	03-095498	A1	20 November 2003
				WO	03-095498	A1	20 November 2003
JP	2017-531665	A	26 October 2017	CN	106794252	A	31 May 2017
				EP	3006045	A1	13 April 2016
				EP	3006045	B1	12 April 2017
				EP	3204045	A1	16 August 2017
				EP	3204045	B1	05 December 2018
				JP	2018-531665	A5	15 November 2018
				KR	10-2017-0061140	A	02 June 2017
				US	2017-0304195	A1	26 October 2017
KR	10-2002-0011985	A	09 February 2002	WO	2016-055550	A1	14 April 2016
				EP	1176949	A2	06 February 2002
				EP	1176949	B1	10 December 2014
				JP	2002-544155	A	24 December 2002
				US	8663692	B1	04 March 2014
				WO	00-67728	A2	16 November 2000
KR	10-2002-0011985	A	09 February 2002	WO	00-67728	A3	09 August 2001
				WO	00-67728	A3	09 August 2001

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

10

20

30

40

50

국제조사보고서		국제출원번호 PCT/KR2020/011977																		
A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/107(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 47/44(2006.01)i, A61K 47/10(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 38/13(2006.01)i, A61P 27/02(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/107; A61K 38/13; A61K 45/08; A61K 47/02; A61K 47/12; A61K 47/44; A61K 9/02; A61K 9/16; B82Y 5/00; C08B 37/16; A61K 9/00; A61K 47/10; A61K 47/38; A61P 27/02 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eCOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 사이클로스포린(cyclosporin), 캐스터오일(castor oil), 폴리옥시에틸렌(polyoxyethylene), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 멘톨(menthol), 나노에멀전(nano-emulsion)																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-1492447 B1 (주식회사태준제약) 2015.02.23 청구항 10, 13</td> <td>1-25, 27</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2018-065823 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 2018.04.26 전문</td> <td>1-25, 27</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2005-530866 A (LIU, Y. 등) 2005.10.13 전문</td> <td>1-25, 27</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2017-531665 A (CYPRUMED GMBH) 2017.10.26 전문</td> <td>1-25, 27</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2002-0011985 A (파르마셀 게엠베하) 2002.02.09 전문</td> <td>1-25, 27</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	A	KR 10-1492447 B1 (주식회사태준제약) 2015.02.23 청구항 10, 13	1-25, 27	A	JP 2018-065823 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 2018.04.26 전문	1-25, 27	A	JP 2005-530866 A (LIU, Y. 등) 2005.10.13 전문	1-25, 27	A	JP 2017-531665 A (CYPRUMED GMBH) 2017.10.26 전문	1-25, 27	A	KR 10-2002-0011985 A (파르마셀 게엠베하) 2002.02.09 전문	1-25, 27
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
A	KR 10-1492447 B1 (주식회사태준제약) 2015.02.23 청구항 10, 13	1-25, 27																		
A	JP 2018-065823 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 2018.04.26 전문	1-25, 27																		
A	JP 2005-530866 A (LIU, Y. 등) 2005.10.13 전문	1-25, 27																		
A	JP 2017-531665 A (CYPRUMED GMBH) 2017.10.26 전문	1-25, 27																		
A	KR 10-2002-0011985 A (파르마셀 게엠베하) 2002.02.09 전문	1-25, 27																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X”에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2020년 12월 11일 (11.12.2020)	국제조사보고서 발송일 2020년 12월 11일 (11.12.2020)																			
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373																			

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2019년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2020/011977

제2기제란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 26
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 26은 인체의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 제39.1조(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

10

제3기제란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

20

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

30

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

40

서식 PCT/ISA/210 (첫 번째 용지의 계속(2)) (2019년 7월)

50

국제조사보고서 대응특허에 관한 정보		국제출원번호 PCT/KR2020/011977	
국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1492447 B1	2015/02/23	CN 105307668 A	2016/02/03
		CN 105307668 B	2019/10/01
		EP 3000474 A1	2016/03/30
		EP 3000474 B1	2018/11/28
		JP 2016-519162 A	2016/06/30
		JP 6392858 B2	2018/09/19
		KR 10-2014-0136371 A	2014/11/28
		KR 10-2015-0014530 A	2015/02/06
		KR 10-2020-0000395 A	2020/01/02
		KR 10-2020-0087108 A	2020/07/20
		KR 10-2058519 B1	2019/12/23
		US 2016-0101050 A1	2016/04/14
		WO 2014-189251 A1	2014/11/27
JP 2018-065823 A	2018/04/26	CN 103221070 A	2013/07/24
		CN 103221070 B	2019/07/12
		EP 2611466 A2	2013/07/10
		EP 2611466 B1	2019/06/12
		JP 2013-536848 A	2013/09/26
		JP 2016-155809 A	2016/09/01
		JP 6343147 B2	2018/06/13
		KR 10-2013-0100290 A	2013/09/10
		US 2013-0295012 A1	2013/11/07
		US 2018-0064780 A1	2018/03/08
		WO 2012-074588 A2	2012/06/07
		WO 2012-074588 A3	2012/10/11
JP 2005-530866 A	2005/10/13	CN 100379047 A	2002/11/13
		CN 100653089 A	2005/08/10
		EP 1514877 A1	2005/03/16
		JP 2006-530866 A5	2006/05/11
		KR 10-2005-0013548 A	2005/02/04
		US 2005-0215520 A1	2005/09/29
		WO 03-095498 A1	2003/11/20
JP 2017-531665 A	2017/10/26	CN 106794252 A	2017/05/31
		EP 3006045 A1	2016/04/13
		EP 3006045 B1	2017/04/12
		EP 3204045 A1	2017/08/16
		EP 3204045 B1	2018/12/05
		JP 2018-531665 A5	2018/11/15
		KR 10-2017-0061140 A	2017/06/02
		US 2017-0304195 A1	2017/10/26
KR 10-2002-0011985 A	2002/02/09	WO 2016-055550 A1	2016/04/14
		EP 1176949 A2	2002/02/06
		EP 1176949 B1	2014/12/10
		JP 2002-544155 A	2002/12/24
		US 8663692 B1	2014/03/04

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2019년 7월)

10

20

30

40

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36

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

(72)発明者

シン, ユンジェ

大韓民国 キョンギド 1 6 2 8 1 スウォンシ チャンアング クムダンロ 3 9 ボンギル 3 4 2
1 6 - 1 4 0 2

(72)発明者

ソ, ヒョンウォン

大韓民国 チョンラブクド 5 5 1 4 4 チョンジュシ ワンサング ジュンイン 1 ギル 1 3 6 - 2
0 1 0 9 - 7 0 1

(72)発明者

キム, デフン

大韓民国 キョンギド 1 6 5 0 9 スウォンシ ヨントング エドゥタウンロ 1 0 1 1 0 2 - 8 2 1

F ターム (参考)

4C076 AA17 BB24 CC10 DD08F DD09F DD37 DD46F EE06Q EE09Q EE16Q
EE23F EE30Q EE32Q EE36Q EE37Q EE38Q FF16 FF36 FF63
4C084 AA02 AA03 BA44 DA11 MA05 MA22 MA58 NA10 ZA331