(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-506762
(P2025-506762A)
(43)公表日　令和7年3月13日(2025.3.13)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/573 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/51 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/51	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/24 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/24	
Ａ６１Ｋ	*47/44 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/44	
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	

審査請求　有　予備審査請求　有　（全20頁）　最終頁に続く

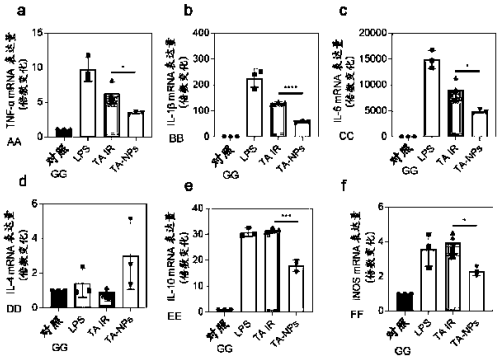
(21)出願番号　特願2024-549556(P2024-549556)
(86)(22)出願日　令和5年2月23日(2023.2.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月21日(2024.8.21)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/077964
(87)国際公開番号　WO2023/160631
(87)国際公開日　令和5年8月31日(2023.8.31)
(31)優先権主張番号　202210184618.2
(32)優先日　令和4年2月25日(2022.2.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,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
最終頁に続く

(71)出願人　507296425
中南大学湘雅医院
中国湖南省▲ちゃん▼沙市湘雅路８７号
(74)代理人　110002262
ＴＲＹ国際弁理士法人
(72)発明者　雷 光華
中国湖南省▲ちゃん▼沙市湘雅路８７号
(72)発明者　▲どん▼ 彩鳳
中国湖南省▲ちゃん▼沙市湘雅路８７号
(72)発明者　曽 超
中国湖南省▲ちゃん▼沙市湘雅路８７号

Ｆターム（参考）　4C076　AA17 AA30 AA65 AA67 BB11 CC04 DD09E DD09F DD15E DD15F DD63E D
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　関節鎮痛用ナノ製剤およびその調製方法並びに用途

(57)【要約】
本発明は、関節鎮痛用ナノ製剤を開示し、前記ナノ製剤はグルココルチコイドおよびナノ担体を含み、前記ナノ担体は主にリン脂質および助剤を含み、前記助剤はポリオキシエチレンヒマシ油を含む。本発明のナノ製剤は、関節鎮痛に使用することができ、薬剤負荷容量が大きく、関節腔内に少なくとも４週間維持することができ、市販のＧＣ注射液よりもＯＡに対して優れた鎮痛効果を有し、少なくとも４週間維持することができる。本発明は、このナノ製剤の調製方法および用途をさらに開示し、プロセスが簡単であり、粒子径が２００ｎｍよりも小さく、プローブ超音波、高圧ホモジナイズまたは微多孔質フィルタ膜滅菌などの方法で末端滅菌が可能であり、調製コストが比較的低い。



AA TNF-A MRNA EXPRESSION AMOUNT (MULTIPLE CHANGE)
BB IL-1B MRNA EXPRESSION AMOUNT (MULTIPLE CHANGE)
CC IL-6 MRNA EXPRESSION AMOUNT (MULTIPLE CHANGE)
DD IL-4 MRNA EXPRESSION AMOUNT (MULTIPLE CHANGE)
EE IL-10 MRNA EXPRESSION AMOUNT (MULTIPLE CHANGE)
FF INOS MRNA EXPRESSION AMOUNT (MULTIPLE CHANGE)
GG CONTROL

図１

【特許請求の範囲】
【請求項１】
関節鎮痛用ナノ製剤であって、前記ナノ製剤はグルココルチコイドおよびナノ担体を含み、前記ナノ担体は主にリン脂質および助剤を含み、前記助剤はポリオキシエチレンヒマシ油を含む、ことを特徴とする関節鎮痛用ナノ製剤。
【請求項２】
前記グルココルチコイドは、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフルプレドニゾル、プロピオン酸デキサメタゾン、ジフルプレドニゾル、フロ酸モメタゾン、バレリン酸ジフルプレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、酢酸フルオコルチゾール、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸ジプロテレノール、バレリン酸ベタメタゾン、バレリン酸デキサメタゾン、プレドニゾロン酢酸バレレート、フルオシノロンアセトニド、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸アクロメタゾン、トレチノイン、ネオペンチル酸フルメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、パルミチン酸トリアムシノロンのうちの１つまたは複数を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項３】
前記リン脂質は、天然大豆リン脂質、天然レシチン、合成リン脂質のうちの１つまたは複数を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項４】
前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油のうちの１つまたは複数を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項５】
前記助剤は、１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルをさらに含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項６】
前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項７】
前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）およびポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項８】
前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項９】
前記リン脂質と助剤の質量比は（１：２０）～（２０：１）である、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項１０】
前記リン脂質と助剤の質量比は（１：１０）～（１０：１）である、ことを特徴とする請求項９に記載のナノ製剤。
【請求項１１】
前記グルココルチコイドの薬剤負荷容量は０．５～２０％であり、前記ナノ製剤の粒子径は２００ｎｍよりも小さく、前記ナノ製剤の剤形は注射液または注射用凍結乾燥粉末である、ことを特徴とする請求項１～１０のいずれか１項に記載のナノ製剤。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか１項に記載の関節鎮痛用ナノ製剤の調製方法であって、グル

ココルチコイド、リン脂質、ポリオキシエチレンヒマシ油を有機溶媒に溶解し、減圧蒸発法により有機試薬を除去し、水を加えて脱膜し、次にプローブ超音波、高圧ホモジナイズまたは微多孔膜への押圧によって得られるステップを含む、ことを特徴とする調製方法。

【請求項１３】

請求項１～１１のいずれか１項に記載のナノ製剤または請求項１２に記載の調製方法によって調製されたナノ製剤の、変形性関節症の関節鎮痛用薬剤の調製における用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、生物医学の分野に属し、特に関節鎮痛用ナノ製剤およびその調製方法並びに用途に関する。

【背景技術】

【０００２】

変形性関節症（ＯＡ）は、関節痛を主症状とする多因子誘発性老化疾患であり、障害率が高く、国家および社会に大きな負担を与えている。ＯＡ患者の主訴は鎮痛である。グルココルチコイド（ｇｌｕｃｏｃｏｒｔｉｃｏｉｄ、ＧＣ）は、多様な薬理作用を有するステロイド系低分子薬剤の一種であり、炎症反応を抑制することにより鎮痛作用を発揮することができ、ＯＡにおける鎮痛に広く使用されているが、ＧＣは難溶性であり、鎮痛効果の維持時間が短く、効果が不十分であり、安全性に問題があるなどの解決すべき重要な問題がある。臨床で使用されるトレチノイン徐放性懸濁液注射剤は、変形性膝関節症患者の膝関節における平均滞留期間が３．８日であり、関節腔注射の頻度が高い。従って、ＧＣの溶解性を改善し、ＧＣ投与回数を減らし、変形性膝関節症における鎮痛効果を持続させることは大きな意義がある。

【０００３】

薬剤の溶解性は、通常、リポソームや高分子材料のナノキャリアで包むことにより改善されるが、リポソームはＧＣに対する薬剤負荷容量が低く、短時間で薬剤が沈殿しやすく、また、高分子材料から調製されたナノキャリアでＧＣを包むことにより、ＧＣの溶解性を改善することも可能であるが、ヒトへの注射に使用可能な高分子材料が少なく、関節腔内への注射後の薬剤の長時間放出を達成することは困難である。薬学分野における生体高分子材料の広範な応用に伴い、高分子系徐放性マイクロスフェアは徐々に新薬製剤の研究ホットスポットの一つとなっている。現在、市販されている高分子徐放性マイクロスフェアは、主にポリ乳酸-ヒドロキシ酢酸（ＰＬＧＡ）徐放性マイクロスフェアである。ＰＬＧＡマイクロスフェアにＧＣ（トリメトプリム、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾンなど）を封入し、関節腔内に注入すると、ＯＡに対するＧＣの鎮痛効果は４～１２週間持続し、関節腔内での薬剤の滞留時間および鎮痛時間はマイクロスフェアの粒子径と相関するが、マイクロスフェアの粒子径が２５μｍより大きいと関節炎症の発生を促進する危険性がある。また、ＰＬＧＡ徐放性マイクロスフェアの調製工程が煩雑であり、末端滅菌が困難であり、分解時に生成する乳酸やヒドロキシ酢酸が関節腔内のｐＨ低下を引き起こし、炎症反応の発現を促進するおそれがある。

【発明の概要】

【０００４】

本発明が解決しようとする技術的課題は、上記背景技術に記載された欠陥や欠点を克服し、グルココルチコイド、リン脂質およびポリオキシエチレンヒマシ油からなる関節鎮痛用ナノ製剤を提供することであり、この製剤は、薬剤の長期徐放（４週間以上）も達成することができるが、調製工程が簡便で管理しやすく、滅菌が容易であり、ＧＣの溶解不良の問題を解決するだけでなく、使用される賦形剤も、局所的なｐＨ低下などのリスクを引き起こさない。

【０００５】

上記技術的課題を解決するために、本発明は以下の技術的解決策を提供する。

【０００６】

関節鎮痛用ナノ製剤であって、前記ナノ製剤はグルココルチコイドおよびナノ担体を含み、前記ナノ担体は主にリン脂質および助剤を含み、前記助剤はポリオキシエチレンヒマシ油を含む。

【０００７】

研究によると、本発明者らは、リン脂質のみ、またはポリオキシエチレンヒマシ油のみを使用してグルココルチコイドを包むと、安定なナノ粒子を形成できないことを見だした。グルココルチコイドをリン脂質、ポリオキシエチレンヒマシ油からなるナノ粒子に担持させた後、マクロファージの炎症性因子の発現を抑制する能力が強くなり（図１のように、関節内の炎症の程度は関節痛と密接な相関がある）、リン脂質とポリオキシエチレンヒマシ油からなるナノ製剤は関節炎で炎症を起こしている関節において長期間の徐放作用を達成することが予想外に見出し（図２のように）、さらに、これらのグルココルチコイドを担持したナノ粒子は長期間の鎮痛を達成する（図３のように）。

【０００８】

上記のナノ製剤は、好ましくは、前記グルココルチコイドは、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフルプレドニゾル、プロピオン酸デキサメタゾン、ジフルプレドニゾル、フロ酸モメタゾン、バレリン酸ジフルプレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、酢酸フルオコルチゾール、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸ジプロテレノール、バレリン酸ベタメタゾン、バレリン酸デキサメタゾン、プレドニゾロン酢酸バレレート、フルオシノロンアセトニド、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸アクロメタゾン、トレチノイン、ネオペンチル酸フルメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、パルミチン酸トリアムシノロンのうちの１つまたは複数を含む。より好ましくは、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、トレチノイン、プレドニゾロンののうちの１つまたは複数を含む。

【０００９】

好ましくは、前記リン脂質は、天然大豆リン脂質、天然レシチン、合成リン脂質のうちの１つまたは複数を含み、より好ましくは、リン脂質Ｅ８０、Ｓ１００、ＰＣ９８－Ｔ、ＨＳＰＣを含む。

【００１０】

好ましくは、前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油（ＥＬ－４０）、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－４０）、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）のうちの１つまたは複数を含む。より好ましくは、固体のポリオキシエチレンヒマシ油（ＨＥＬ－４０およびＨＥＬ－６０中の少なくとも１つ）は、液体のポリオキシエチレンヒマシ油（ＥＬ－３５およびＥＬ－４０中の少なくとも１つ）と組み合わせて使用されることにより、薬剤負荷容量をさらに向上させることができる。

【００１１】

好ましくは、前記助剤は１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステル（商品名Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ　ＨＳ１５）をさらに含み、１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを加えると薬剤負荷容量がより高くなる。

【００１２】

したがって、好ましい実施形態によれば、前記助剤は、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－４０）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む。より好ましくは、前記助剤は、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－４０）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルからなる。

【００１３】

別の好ましい実施形態によれば、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）および１５－ヒドロキ

システアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む。より好ましくは、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルからなる。

【００１４】

別の好ましい実施形態によれば、前記助剤は、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－４０）、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油（ＥＬ－４０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む。より好ましくは、前記助剤は、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－４０）、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油（ＥＬ－４０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルからなる。

【００１５】

別の好ましい実施形態によれば、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油（ＥＬ－４０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む。より好ましくは、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油（ＥＬ－４０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルからなる。

【００１６】

前記助剤が上記３つの助剤の組み合わせである場合、前記３つの助剤は任意の質量比で存在してもよい。

【００１７】

また、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）およびポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）を組み合わせて使用する、またはポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを組み合わせて使用する場合、より高い薬剤負荷容量を有するナノ粒子を調製することができる。

【００１８】

したがって、最も好ましい実施形態によれば、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）およびポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）を含む。より好ましくは、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）およびポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）からなる。

【００１９】

別の最も好ましい実施形態によれば、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む。より好ましくは、前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルからなる。

【００２０】

前記助剤が上記２つの助剤の組み合わせである場合、前記２つの助剤は任意の質量比で存在してもよい。

【００２１】

好ましくは、前記リン脂質と助剤の質量比は（１：２０）～（２０：１）であり、好ましくは（１：１０）～（１０：１）であり、より好ましくは（１：５）～（５：１）であり、さらに好ましくは（１：２）～（２：１）である。最も好ましくは、前記リン脂質と助剤の質量比は３：５である。

【００２２】

好ましくは、前記グルココルチコイドの薬剤負荷容量は０．５～２０％である。

【００２３】

好ましくは、前記ナノ製剤の粒子径は２００ｎｍよりも小さい。

【００２４】
好ましくは、前記ナノ製剤の剤形は注射液または注射用凍結乾燥粉末である。
【００２５】
一般的な発明概念に基づき、本発明はまた、前記関節鎮痛用ナノ製剤の調製方法を提供し、グルココルチコイド、リン脂質、ポリオキシエチレンヒマシ油を有機溶媒に溶解し、減圧蒸発法により有機試薬を除去し、水を加えて脱膜し、次にプローブ超音波、高圧ホモジナイズまたは微多孔膜への押圧によって得られるステップを含む。
【００２６】
一般的な発明概念に基づき、本発明はまた、上記ナノ製剤の、変形性関節症の関節鎮痛用薬剤の調製における用途を提供する。
【発明の効果】
【００２７】
先行技術と比較すると、本発明は以下の有益な効果を有する。
【００２８】
１、本発明のナノ製剤は、関節鎮痛に使用することができ、薬剤負荷容量が大きく、関節腔内に少なくとも４週間維持することができ、市販のＧＣ注射液よりもＯＡに対して優れた鎮痛効果を有し、少なくとも４週間維持することができる。
【００２９】
２、本発明の調製方法は、調製プロセスが簡単であり、粒子径が２００ｎｍよりも小さく、プローブ超音波、高圧ホモジナイズまたは微多孔質フィルタ膜滅菌などの方法で末端滅菌が可能であり、調製コストが比較的低い。
【図面の簡単な説明】
【００３０】
本発明の実施例または先行技術における技術的解決策をより明確に説明するために、以下、実施例または先行技術の説明において使用される必要のある添付図面を簡単に説明するが、明らかに、以下で説明される添付図面は本発明のいくつかの実施例に過ぎず、当業者であれば、創造的な労働をすることなく、これらの添付図面に基づいて他の図面を得ることができる。
【図１】実施例２で調製されたナノ製剤の体外生物活性調査実験結果であり（薬剤を２４ｈ処理後）、ここで、ａ）細胞コードＴＮＦ－α遺伝子のｍＲＮＡの相対発現量であり、ｂ）細胞コードＩＬ－１β遺伝子のｍＲＮＡの相対発現量であり、ｃ）細胞コードＩＬ－６遺伝子のｍＲＮＡの相対発現量であり、ｄ）細胞コードＩＬ－４遺伝子のｍＲＮＡの相対発現量であり、ｅ）細胞コードＩＬ－１０遺伝子のｍＲＮＡの相対発現量であり、ｆ）細胞コードｉＮＯＳ遺伝子のｍＲＮＡの相対発現量である。*Ｐ＜０．０５、***Ｐ＜０．００１、****Ｐ＜０．０００１。
【図２】実施例１および実施例２で調製されたナノ製剤の体内分布実験結果であり、ここで、ａ）ＯＡモデルラット体内におけるＮＰｓ（ＨＥＬ－４０）およびＮＰｓ（ＨＥＬ－６０）の分布の小動物インビボ蛍光イメージング図であり、ｂ）ＯＡモデルラット炎症性関節におけるＮＰｓ（ＨＥＬ－４０）およびＮＰｓ（ＨＥＬ－６０）の分布の半定量的ヒストグラム（ｎ＝３）である。
【図３】実施例２で調製されたナノ製剤の薬力学的実験結果であり、ここで、ａ）ＯＡモデルラット右後肢機械的足縮小の閾値変化図（ｎ＝７）であり、****Ｐ＜０．０００１、市販の注射液（ＴＡ　ＩＲ）と比較し、ｂ）ＯＡモデルラット両足体重負荷の差の変化図（ｎ＝７）であり、**Ｐ＜０．０１、市販の注射液（ＴＡ　ＩＲ）と比較する。
【発明を実施するための形態】
【００３１】
本発明を容易に理解するために、以下、明細書の添付図面および好ましい実施例と併せて、本発明をより包括的かつ詳細に説明するが、本発明の保護範囲は以下の具体的な実施例によって限定されるものではない。
【００３２】

特に定義しない限り、以下で使用されるすべての技術用語は、当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書で使用される技術用語は、具体的な実施例を説明する目的でのみ使用され、本発明の保護範囲を限定することを意図するものではない。

【００３３】

特に断らない限り、本発明で使用される様々な原料、試薬、器具および装置は、いずれも市場を通じて購入することができ、または既存の方法によって調製することができる。

【００３４】

本発明で使用される器具および試薬：

ＲＶ１０型ロータリーエバポレーター（ドイツＩＫＡグループ）、ＪＹ９２－II型超音波細胞破砕機（寧波新芝科学器具研究所）、ＥｍｕｌｓｉＦｌｅｘ－Ｃ５高圧エマルジョンホモジナイザー（カナダＡＶＥＳＴＩＮ社）、ＭＳ１０５ＤＵ型電子天秤（米国ＭＥＴＴＬＥＲ　ＴＯＬＥＤＯ社）、Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｎａｎｏ　ｚｓｕ３１００型レーザ粒度分析装置（英国Ｍａｌｖｅｒｎ社）、ＭｏｄｕｌｙｏＤ凍結乾燥機（米国Ｔｈｅｒｍｏ社）、Ｌｕｍｉｎａ　３　小動物ライブイメージャー（米国Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ社）。

【００３５】

トレチノイン（アラジン試薬（上海）有限公司）、デキサメタゾン（アラジン試薬（上海）有限公司）、パルミチン酸デキサメタゾン（アラジン試薬（上海）有限公司）、プレドニゾロン（アラジン試薬（上海）有限公司）、卵黄レシチンＥ８０（ドイツＬｉｐｏｉｄ社）、大豆レシチンＳ１００（ドイツＬｉｐｏｉｄ社）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）（ドイツＢＡＳＦ社）、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油（ＥＬ－４０）（ドイツＢＡＳＦ社）、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－４０）（ドイツＢＡＳＦ社）、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）（ドイツＢＡＳＦ社）、１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステル（ＨＳ１５）（ドイツＢＡＳＦ社）、ＤｉＤ（米国　Ｂｉｏｔｉｕｍ社）、トレチノイン注射液（昆明積大製薬株式会社）。

【００３６】

＜実施例１＞

関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－４０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。

４ｍｇトレチノイン、１２５ｍｇリン脂質Ｅ８０、７０ｍｇＨＥＬ－４０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理する。粒子径は１３３ｎｍである。

【００３７】

＜実施例２＞

関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。

４ｍｇトレチノイン、１００ｍｇリン脂質Ｅ８０、１００ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理する。粒子径は１２０ｎｍである。

【００３８】

＜実施例３＞

関節鎮痛用のパルミチン酸デキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、パルミチン酸デキサメタゾン、リン脂質Ｓ１００、ＨＥＬ－４０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。

４ｍｇパルミチン酸デキサメタゾン、１２５ｍｇリン脂質Ｓ１００、７０ｍｇＨＥＬ－４０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加

えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理する。粒子径は１４４ｎｍである。
【００３９】
＜実施例４＞
関節鎮痛用のパルミチン酸デキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、パルミチン酸デキサメタゾン、リン脂質Ｓ１００、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
４ｍｇパルミチン酸デキサメタゾン、１００ｍｇリン脂質Ｓ１００、１００ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理する。粒子径は１２８ｎｍである。
【００４０】
＜実施例５＞
関節鎮痛用のデキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、デキサメタゾン、リン脂質Ｓ１００、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
２ｍｇデキサメタゾン、５０ｍｇリン脂質Ｓ１００、１０ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１１８ｎｍである。
【００４１】
＜実施例６＞
関節鎮痛用のプレドニゾロン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、プレドニゾロン、リン脂質ＰＣ９８－Ｔ、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
１ｍｇプレドニゾロン、４０ｍｇリン脂質ＰＣ９８－Ｔ、４ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムとエタノールの混合液に溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１２９ｎｍである。
【００４２】
＜実施例７＞
関節鎮痛用のデキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、デキサメタゾン、リン脂質ＨＳＰＣ、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
４ｍｇデキサメタゾン、３０ｍｇリン脂質ＨＳＰＣ、１５０ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１０５ｎｍである。
【００４３】
＜実施例８＞
関節鎮痛用のパルミチン酸デキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、パルミチン酸デキサメタゾン、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
２ｍｇパルミチン酸デキサメタゾン、１５ｍｇリン脂質Ｅ８０、１５０ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は９２ｎｍである。
【００４４】
＜実施例９＞
関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＨＳ１５、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
２０ｍｇトレチノイン、１００ｍｇリン脂質Ｅ８０、４０ｍｇ　ＨＳ１５、６０ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１２４ｎｍである。
【００４５】

＜実施例１０＞
関節鎮痛用のデキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、デキサメタゾン、リン脂質Ｅ８０、ＨＳ１５、ＥＬ－３５を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
２０ｍｇデキサメタゾン、１００ｍｇリン脂質Ｅ８０、４０ｍｇ　ＨＳ１５、６０ｍｇＥＬ－３５をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１１８ｎｍである。
【００４６】
＜実施例１１＞
関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＥＬ－３５、ＨＥＬ－４０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
２０ｍｇトレチノイン、１００ｍｇリン脂質Ｅ８０、５０ｍｇ　ＥＬ３５、５０ｍｇＨＥＬ－４０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１３６ｎｍである。
【００４７】
＜実施例１２＞
関節鎮痛用のデキサメタゾン担持ナノ粒子であって、そのレシピは、デキサメタゾン、リン脂質Ｅ８０、ＥＬ－３５、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
２０ｍｇデキサメタゾン、１００ｍｇリン脂質Ｅ８０、５０ｍｇＥＬ－３５、５０ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、高圧下でホモジナイズする。粒子径は１３２ｎｍである。
【００４８】
＜実施例１３＞
関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－４０を含み、剤形は注射用凍結乾燥粉末である。その調製方法は以下のとおりである。
４ｍｇトレチノイン、１２５ｍｇリン脂質Ｅ８０、７０ｍｇＨＥＬ－４０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、純水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理し、次に質量体積比１０％のマンニトールを加え、凍結乾燥する。
【００４９】
＜実施例１４＞
関節鎮痛用のデキサメタゾンナノ粒子であって、そのレシピは、デキサメタゾン、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－６０を含み、剤形は注射用凍結乾燥粉末である。その調製方法は以下のとおりである。
４ｍｇデキサメタゾン、１００ｍｇリン脂質Ｅ８０、１００ｍｇＨＥＬ－６０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、純水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理し、次に質量体積比１０％のマンニトールを加え、凍結乾燥する。
【００５０】
＜比較例１＞
関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－４０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。
４ｍｇトレチノイン、１２５ｍｇリン脂質Ｅ８０、４ｍｇＨＥＬ－４０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理する。不透明で沈殿を伴う。
【００５１】
＜比較例２＞
関節鎮痛用のトレチノイン（ＴＡ）担持ナノ粒子であって、そのレシピは、トレチノイ

ン（ＴＡ）、リン脂質Ｅ８０、ＨＥＬ－４０を含み、剤形は注射液である。その調製方法は以下のとおりである。

４ｍｇトレチノイン、４ｍｇリン脂質Ｅ８０、１２５ｍｇＨＥＬ－４０をクロロホルムに溶解し、減圧下で濃縮して有機試薬を除去した後、生理食塩水を加えて水和し、氷水浴プローブで超音波処理する。粒子径は２０３ｎｍであり、３０ｍｉｎ以内に沈殿した。

【００５２】

本発明のナノ製剤の効果をさらに実証するために、以下の実験を行った。

１）ナノ製剤の薬剤負荷容量に対する組成成分の影響

本発明では、実施例と同様のナノ粒子調製方法（薄膜水和法）により、リン脂質またはポリオキシエチレンヒマシ油を単独で使用してグルココルチコイド担持ナノ粒子を調製し、同時に、リン脂質とポリオキシエチレンヒマシ油の比率を固定することにより、異なるポリオキシエチレンヒマシ油の組成成分およびＨＳ１５の添加有無が、ナノ粒子から調製したグルココルチコイド担持ナノ粒子の性質に及ぼす影響を調べた。表１に示すように、リン脂質Ｅ８０またはＨＥＬ－６０を単独で使用して調製されたトレチノイン担持ナノ粒子は非常不安定であったり、薬剤をうまく包むことができなかったりし、発明者らの要求を満たすナノ粒子を調製するためにリン脂質Ｅ８０とＨＥＬ－６０を一定の比率で組み合わせて使用する必要がある。また、ＨＥＬ－６０とＥＬ－３５、またはＨＥＬ－６０とＨＳ１５を組み合わせて使用する場合、より高い薬剤負荷容量を有するナノ粒子を調製することができる。

表１：異なる組成成分がナノ粒子から調製したグルココルチコイドナノ粒子の性質に及ぼす影響

実験組番号	１	２	３	４	５	６	７	８	９	１０
Ｅ８０（ｍｇ）	８０	０	３０	３０	３０	３０	３０	３０	３０	３０
ＨＥＬ－６０（ｍｇ）	０	８０	５０	０	５０	２５	２５	３０	３０	２０
ＥＬ－３５（ｍｇ）	０	０	０	０	０	２５	０	１０	２０	３０
ＨＳ１５（ｍｇ）	０	０	０	５０	０	０	２５	１０	０	０
トレチノイン（ｍｇ）	３	３	３	３	８	８	８	８	８	８
沈殿の有無	有	無（５ｍｉｎ以内に濁る）	無	有	有	無	無	無	無	無

【００５３】

２）体外生物学活性の検討

マウス由来マクロファージのＲＡＷ２６４．７を１２ウェル細胞培養プレートに接種し、壁面に接着させた後、ＬＰＳで２４ｈ刺激し、培地を薬剤含有培地に交換し、それぞれＴＡ溶液（ＴＡ　ＩＲと記する）およびＴＡ担持ＮＰｓ（ＴＡ濃度４μｇ／ｍＬ、薬剤非含有培地処理を対照とし、ＴＡ担持ＮＰｓを実施例２に従って調製し、ＴＡ－ＮＰｓと記する）であり、２４ｈインキュベートした後、リアルタイム蛍光定量ＰＣＲ法を用いてＩＬ－１β、ＴＮＦ－α、ＩＬ－６、ＩＬ－１０、ＩＬ－４およびｉＮＯＳの濃度を測定した。ＬＰＳ処理した細胞とＬＰＳ処理したがＴＡ処理しなかった細胞をそれぞれ「対照」組と「ＬＰＳ」組と記した。

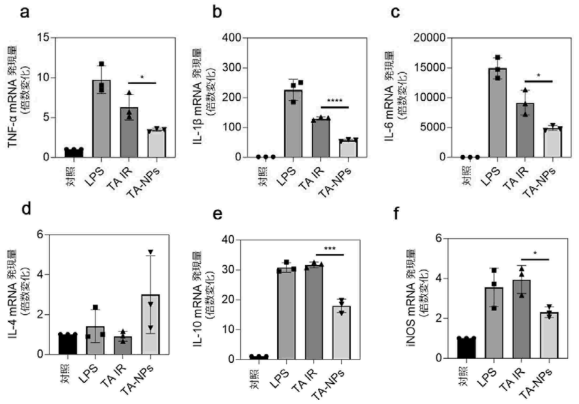
図１から分かるように、他の処理方法と比較すると、ＴＡ－ＮＰｓ処理は、マクロファージの炎症因子遺伝子の発現を有意に減少させた。

【００５４】

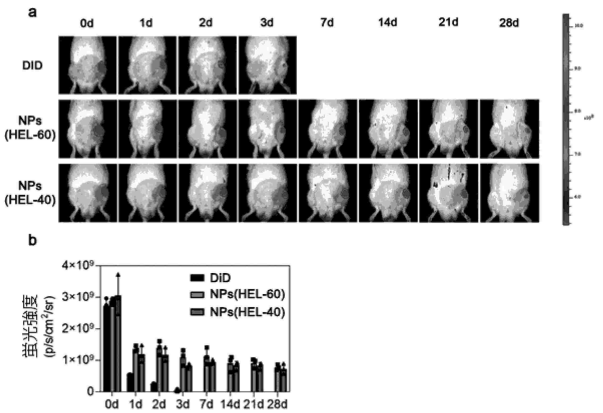
３）ＯＡラットモデル

ＳＤラットの膝関節の関節腔にヨード酢酸ナトリウムを注射し、ラットの膝関節が腫脹し、疼痛閾値が有意に低下した時点でＯＡラットモデルを構築した。

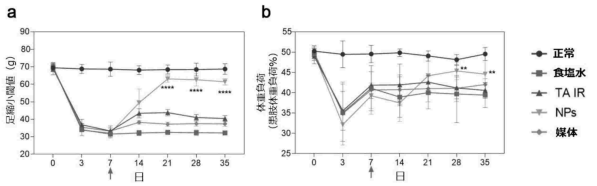
【００５５】
４）体内分布実験
グルココルチコイドを蛍光マーカーＤｉＤに置換し、実施例１および実施例２に従ってナノ製剤を調製し、それぞれＮＰｓ（ＨＥＬ－４０）およびＮＰｓ（ＨＥＬ－６０）と記した。ＤｉＤ溶液（ＤｉＤと記する）、ＮＰｓ（ＨＥＬ－４０）およびＮＰｓ（ＨＥＬ－６０）をそれぞれＯＡラットの膝関節腔内に注射し、それぞれ０日目、１日目、２日目、３日目、７日目、１４日目、２１日目および２８日目に小動物ライブイメージャーでラットの炎症性関節における蛍光強度を調べた。
【００５６】
図２から分かるように、ＤｉＤと比較すると、ＮＰｓ（ＨＥＬ－６０）およびＮＰｓ（ＨＥＬ－４０）はＯＡモデルラットの関節腔に少なくとも２８日間維持された。これらの結果は、ＮＰｓが炎症性関節腔内に良好な徐放性を有することを示唆している。
【００５７】
５）薬力学的研究
関節腔注射により、ＯＡモデルラットにそれぞれ生理食塩水（食塩水と記する）、市販のトレチノイン注射液（ＴＡ　ＩＲと記する）、実施例２で調製されたＴＡ担持ＮＰｓ（ＴＡ－ＮＰｓと記す）および実施例２で調製された薬剤非含有ＮＰｓ（媒体と記する）を注射して治療し、さらに、正常なラットの膝関節腔内に等体積の生理食塩水を注射して対照（対照と記する）とする。ＴＡは、モデル化後７日目に各膝関節あたり６０μｇの用量で、合計１回投与した。投与初日から、各組で週１回、ラットの機械的足縮小閾値および両足体重負荷の差を測定した。３５日目に、ラットの行動試験を行った。
【００５８】
図３から分かるように、他の方法よりも、ＮＰｓ治療は、ＯＡラットの関節炎症を効果的に緩和することができる。これらの結果は、関節炎滑膜二細胞標的薬剤送達がＯＡ治療に有効であることを十分に示している。言い換えれば、本発明で調製されたナノ製剤は、変形性関節症の関節鎮痛用薬剤の調製に良好な見込みを有する。
【図面】
【図１】



【図２】



【図３】



【手続補正書】
【提出日】令和6年8月21日(2024.8.21)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
関節鎮痛用ナノ製剤であって、前記ナノ製剤はグルココルチコイドおよびナノ担体を含み、前記ナノ担体は主にリン脂質および助剤を含み、前記助剤はポリオキシエチレンヒマシ油を含む、ことを特徴とする関節鎮痛用ナノ製剤。
【請求項２】
前記グルココルチコイドは、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフルプレドニゾル、プロピオン酸デキサメタゾン、ジフルプレドニゾル、フロ酸モメタゾン、バレリン酸ジフルプレドニゾロン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、酢酸フルオコルチゾール、酪酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸ジプロテレノール、バレリン酸ベタメタゾン、バレリン酸デキサメタゾン、プレドニゾロン酢酸バレレート、フルオシノロンアセトニド、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸クロベタゾン、プロピオン酸アクロメタゾン、トレチノイン、ネオペンチル酸フルメタゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、パルミチン酸トリアムシノロンのうちの１つまたは複数を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項３】
前記リン脂質は、天然大豆リン脂質、天然レシチン、合成リン脂質のうちの１つまたは複数を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項４】
前記ポリオキシエチレンヒマシ油は、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油、ポリオキシエチレン４０ヒマシ油、ポリオキシエチレン４０水添ヒマシ油、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油のうちの１つまたは複数を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項５】
前記助剤は、１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルをさらに含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項６】
前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）、ポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項７】
前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）およびポリオキシエチレン３５ヒマシ油（ＥＬ－３５）を含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項８】
前記助剤は、ポリオキシエチレン６０水添ヒマシ油（ＨＥＬ－６０）および１５－ヒドロキシステアリン酸ポリエチレングリコールエステルを含む、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項９】
前記リン脂質と助剤の質量比は（１：２０）～（２０：１）である、ことを特徴とする請求項１に記載のナノ製剤。
【請求項１０】
前記リン脂質と助剤の質量比は（１：１０）～（１０：１）である、ことを特徴とする

請求項９に記載のナノ製剤。
【請求項１１】
前記グルココルチコイドの薬剤負荷容量は０．５～２０％であり、前記ナノ製剤の平均粒子径は２００ｎｍよりも小さく、前記ナノ製剤の剤形は注射液または注射用凍結乾燥粉末である、ことを特徴とする請求項１～１０のいずれか１項に記載のナノ製剤。
【請求項１２】
請求項１～１０のいずれか１項に記載の関節鎮痛用ナノ製剤の調製方法であって、グルココルチコイド、リン脂質、ポリオキシエチレンヒマシ油を有機溶媒に溶解し、減圧蒸発法により有機試薬を除去し、水を加えて脱膜し、次にプローブ超音波、高圧ホモジナイズまたは微多孔膜への押圧によって得られるステップを含む、ことを特徴とする調製方法。
【請求項１３】
請求項１～１０のいずれか１項に記載のナノ製剤によって調製されたナノ製剤の、変形性関節症の関節鎮痛用薬剤の調製における用途。
【請求項１４】
請求項１２に記載の調製方法によって調製されたナノ製剤の、変形性関節症の関節鎮痛用薬剤の調製における用途。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５７
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５７】
５）薬力学的研究
関節腔注射により、ＯＡモデルラットにそれぞれ生理食塩水（食塩水と記する）、市販のトレチノイン注射液（ＴＡ　ＩＲと記する）、実施例２で調製されたＴＡ担持ＮＰｓ（ＮＰｓと記す）および実施例２で調製された薬剤非含有ＮＰｓ（媒体と記する）を注射して治療し、さらに、正常なラットの膝関節腔内に等体積の生理食塩水を注射して対照（対照と記する）とする。ＴＡは、モデル化後７日目に各膝関節あたり６０μｇの用量で、合計１回投与した。投与初日から、各組で週１回、ラットの機械的足縮小閾値および両足体重負荷の差を測定した。３５日目に、ラットの行動試験を行った。
【手続補正３】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００５８
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００５８】
図３から分かるように、他の方法よりも、ＮＰｓ治療は、ＯＡラットの関節痛を効果的に緩和することができる。これらの結果は、本発明で調製されたナノ製剤は、変形性関節症の関節鎮痛用薬剤の調製に良好な見込みを有することを十分に示している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/077964

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/51(2006.01)i; A61K31/573(2006.01)i; A61K47/24(2006.01)i; A61K47/44(2017.01)i; A61P19/02(2006.01)i

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,A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; WPABSC; DWPI; WPABS; VEN; CNTXT; EPTXT; USTXT; WOTXT; CNKI; 中国药物专利数据库, China Medicine Patent Database; 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR; ISI-WEB OF SCIENCE; Pubmed: 糖皮质激素, 氯倍他索, 双氟拉松, 地塞米松, 二氟泼尼酯, 莫米松, 双氯可龙, 倍他米松, 氟轻松, 丁酸氢化可的松, 倍氯米松, 地泼罗酮, 泼尼松龙, 氢化可的松, 氯倍他松, 阿氯米松, 曲安奈德, 氯米松, 聚氧乙烯蓖麻油, 聚乙二醇蓖麻油, 克列莫佛, 磷脂, 卵磷脂, 纳米, 脂质体, 胶束, 囊泡, 骨关节炎, Corticosteroid, clobetasol, diflurasone, dexamethasone, difluprednisone, Mometasone, diflucolone, betamethasone, Fluorazone, beclomethasone, dipredisolone, Prednisolone, clobetasone, Aclomethasone, Triamcinolone, Flumethasone, hydrocortisone, polyoxyethylated castor oil, polyoxyethylenated castor oil, Cremophor, Phospholipid, lecithoid, lecithin, nano, liposome, micelle, visicle, osteoarthritis

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 111904932 A (BEIJING DELI FURUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 10 November 2020 (2020-11-10) claims 1-11, and description, paragraphs 25-32 and 69-80	1-13
Y	CN 1823735 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 30 August 2006 (2006-08-30) description, page 3, paragraph 3-page 5, paragraph 2	1-13
A	CN 102670518 A (QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 September 2012 (2012-09-19) claims 1-16	1-13
A	KR 20150062205 A (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY) 08 June 2015 (2015-06-08) claims 1-10	1-13

☑ 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	Date of mailing of the international search report
31 May 2023	**10 June 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/077964

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022160970 A1 (BEIJING DELI FURUI MEDICAL SCIENCE & TECHNOLOGY CO., LTD.) 04 August 2022 (2022-08-04) claims 1-13	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/077964

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111904932	A	10 November 2020	None			
CN	1823735	A	30 August 2006	CN	100551445	C	21 October 2009
CN	102670518	A	19 September 2012	CN	102670518	B	20 August 2014
KR	20150062205	A	08 June 2015	KR	101565908	B1	05 November 2015
WO	2022160970	A1	04 August 2022	None			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/077964

A. 主题的分类

A61K9/51(2006.01)i; A61K31/573(2006.01)i; A61K47/24(2006.01)i; A61K47/44(2017.01)i; A61P19/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS;WPABSC;DWPI;WPABS;VEN;CNTXT;EPTXT;USTXT;WOTXT;CNKI;中国药物专利数据库;百度学术搜索;ISI-WEB OF SCIENCE; Pubmed; 糖皮质激素，氯倍他索，双氟拉松，地塞米松，二氟泼尼酯，莫米松，双氟可龙 ，倍他米松，氟轻松，丁酸氢化可的松，倍氯米松，地泼罗酮，泼尼松龙，氢化可的松，氯倍他松，阿氯米松，曲安奈德，氟米松，聚氧乙烯蓖麻油，聚乙二醇蓖麻油，克列莫佛，磷脂，卵磷脂，纳米，脂质体，胶束，囊泡，骨关节炎，Corticosteroid, clobetasol, diflurasone, dexamethasone, difluprednisone, Mometasone, diflucolone, betamethasone, Fluorazone, beclomethasone, dipredisolone, Prednisolone, clobetasone, Aclomethasone, Triamcinolone, Flumethasone, hydrocortisone, polyoxyethylated castor oil, polyoxyethylenated castor oil, Cremophor, Phospholipid, lecithoid, lecithin, nano, liposome, micelle, visicle, osteoarthritis

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 111904932 A (北京德立福瑞医药科技有限公司) 2020年11月10日 (2020-11-10) 权利要求1-11，说明书第25-32、69-80段	1-13
Y	CN 1823735 A (中国药科大学) 2006年8月30日 (2006-08-30) 说明书第3页第3段-第5页第2段	1-13
A	CN 102670518 A (齐鲁制药有限公司) 2012年9月19日 (2012-09-19) 权利要求1-16	1-13
A	KR 20150062205 A (KOREA RES INST CHEM TECH) 2015年6月8日 (2015-06-08) 权利要求1-10	1-13
PX	WO 2022160970 A1 (北京德立福瑞医药科技有限公司) 2022年8月4日 (2022-08-04) 权利要求1-13	1-13

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年5月31日	2023年6月10日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 陈蕾 电话号码 (+86) 010-62411158

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/077964

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
CN	111904932	A	2020年11月10日	无			
CN	1823735	A	2006年8月30日	CN	100551445	C	2009年10月21日
CN	102670518	A	2012年9月19日	CN	102670518	B	2014年8月20日
KR	20150062205	A	2015年6月8日	KR	101565908	B1	2015年11月5日
WO	2022160970	A1	2022年8月4日	无			

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ　29/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00	

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,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

Ｆターム（参考）
D63F EE23E EE23F FF15 FF16 FF32 FF43 GG21
4C086 AA01 AA02 AA10 DA10 MA03 MA05 MA22 MA38 MA44 MA66 NA02 NA12 ZA96 ZB11