

(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2014-515400

(P2014-515400A)

(43) 公表日 平成26年6月30日(2014.6.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A61K 31/137 (2006.01)	A 61 K 31/137	4 C 076
A61K 31/422 (2006.01)	A 61 K 31/422	4 C 086
A61K 31/4164 (2006.01)	A 61 K 31/4164	4 C 206
A61K 31/4174 (2006.01)	A 61 K 31/4174	
A61K 47/10 (2006.01)	A 61 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-513502 (P2014-513502)	(71) 出願人	513302145 プロサーチス バイオファーム、インコーポレイテッド アメリカ合衆国、53719 ウィスコンシン、マディソン、シャーメニー ドライブ 510、スウィート 175 ビー
(86) (22) 出願日	平成24年3月9日 (2012.3.9)	(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成26年1月27日 (2014.1.27)	(72) 発明者	ファール、ウィリアム、イー. アメリカ合衆国、ウィスコンシン、フィッチバーグ、シューマン ドライブ 574 2
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/028446		
(87) 國際公開番号	W02012/166227		
(87) 國際公開日	平成24年12月6日 (2012.12.6)		
(31) 優先権主張番号	61/492,664		
(32) 優先日	平成23年6月2日 (2011.6.2)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

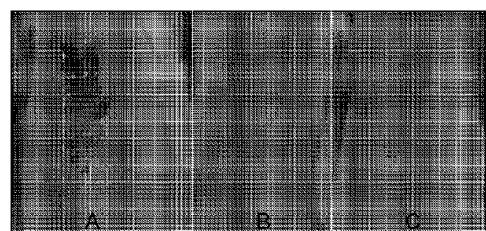
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】有機溶媒中に形成された式量の小さいアドレナリン作動薬塩の製剤

(57) 【要約】

本開示の態様は、有機溶媒中のアドレナリン作動性血管収縮薬の可溶化及び長期の安定保存を可能にする製剤に向けられたものである。本明細書において、含水量40重量%未満の薬学的に許容される水混和性有機溶媒を含む局所送達ビヒクルに溶解した約250 mM～約3000 mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む製剤が提供される。さらに、当該製剤を使用するための方法及びそれを含有するキットが提供される。

FIG. 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

血管収縮薬を対象に局所送達するための製剤であって、
含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約300mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む上記製剤。

【請求項 2】

前記アドレナリン作動性血管収縮薬が、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ゾルミトリプタン、テトラヒドロザリン、ナファゾリン、又はそれらの任意の組合せである、請求項1に記載の製剤。

10

【請求項 3】

前記有機溶媒が、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ブタンジオール、ジメチルスルホキシド、又はそれらの組合せである、請求項1に記載の製剤。

【請求項 4】

前記送達ビヒクルが、アルコールと水とを60～80：20～40の比率で含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 5】

前記血管収縮薬のハロゲン化物酸塩を含む、請求項1に記載の製剤。

20

【請求項 6】

前記血管収縮薬のフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩又はヨウ化水素酸塩を含む、請求項5に記載の製剤。

【請求項 7】

前記血管収縮薬の酢酸塩又は硫酸水素塩を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 8】

前記血管収縮薬の前記酸性塩の单一のエナンチオマーを含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 9】

前記血管収縮薬の前記酸性塩の(+)エナンチオマーと(-)エナンチオマーとのラセミ混合物を含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 10】

ラセミの(+/-)ノルエピネフリン酸性塩を含む、請求項9に記載の製剤。

30

【請求項 11】

酸化防止剤をさらに含む、請求項1に記載の製剤。

【請求項 12】

前記酸化防止剤が、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸、メタ亜硫酸水素塩、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、又はそれらの組合せである、請求項11に記載の製剤。

【請求項 13】

含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約300mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む製剤を対象の皮膚に適用するステップを含む方法。

40

【請求項 14】

前記製剤が、1日1回の基準で前記対象の皮膚に適用される、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記製剤が、前記対象の皮膚25cm²当たり約0.5mL～約2.0mLの体積で適用される、請求項13に記載の方法。

【請求項 16】

前記皮膚が、放射線療法誘導性又は化学療法誘導性の毒性を受けるリスクがある、請求項13に記載の方法。

50

【請求項 17】

含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約300mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む血管収縮薬の局所送達用製剤のアリコートを収納している容器と、

前記アリコートを対象の皮膚に適用するためのアプリケーターと
を含むキット。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は、2011年6月2日に出願された米国特許仮出願第61/492,664号に基づく優先権を主張するものであり、同文献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0002】

本発明は、薬物製剤の分野に関する。詳細には、本発明は、有機溶媒中の血管収縮薬の可溶化及び長期の安定保存のための方法を提供する。

【背景技術】**【0003】**

癌患者を治療するための化学療法及び放射線療法の使用は、いくつかの深刻な副作用を伴う。これらの治療は、毛包及び上皮内の活発に有糸分裂する上皮幹細胞集団に対して毒性があり、副作用、例えば脱毛症及び放射線皮膚炎をしばしば引き起こす。これらの癌療法の副作用を予防するための治療が現時点で存在しないことから、癌の治療において、化学療法薬及び放射線治療法（本明細書中では「放射線療法」とも呼ぶ）の高い有用性は十分に活用されていない。

20

【0004】

血管収縮薬の適用については、放射線照射部位に照射に先立ち局所適用すると、ラットモデルにおいて放射線誘導性の皮膚炎が予防されることが示されている（2006年6月19日に出願された米国特許出願公開第2007/0077219号を参照のこと）。このモデルでは、Cs¹³⁷源の照射に先立ち、局所用の血管収縮薬をラットの背の剃毛領域に適用した。13日目に、放射線皮膚炎の重症度を評点付けした。ラット放射線皮膚炎モデルにおける治療有効性と相関する視認可能な皮膚白色化が一過性に発生することにより、局所処置部位での血管収縮が証拠づけられた。この皮膚白色化は、臨床試験の際に有効性の代用マーカーとして役立ち得る。このような癌療法の副作用を予防するために局所用の血管収縮薬を使用するという総合的方策が米国特許出願公開第2007/0077219号において検討されており、同文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【発明の概要】**【発明が解決しようとする課題】****【0005】**

皮膚経由での皮膚中の薬物の局所送達（「経皮送達」）には、局所送達ビヒクルの大半が有機溶媒である必要があることは、一般に理解されている（Tsai, J. - C.、Weiner, N. D.、Flynn, G. L.、及びFerry, J. J.、「局所適用時の薬物及びビヒクルの堆積：無毛マウスの皮膚層内におけるミノキシジルの局在化。（Drug and Vehicle Deposition From Topical Applications: Localization of Minoxidil within Skin Strata of the Hairless Mouse.）」、Skin Pharmacol.、7:262～269ページ、1994）。しかし、有機溶媒の使用には、確実に欠点がある。例えば、高濃度の血管収縮薬が治療に必要であっても、このような濃度を高めた血管収縮薬は、有機溶媒に不溶である場合がある。放射線誘導性の皮膚炎及び脱毛症を予防する能力があり高濃度での化学的不溶性という欠点を伴わない血管収縮薬製剤が、強く望まれる。

40

50

【課題を解決するための手段】**【0006】**

本開示は、とりわけ、アドレナリン作動性血管収縮薬分子の酸性塩が、(i) 60%超の溶媒ビヒクル中で且つ(ii)非常に高い濃度(例えば、250mMを超える)でという、皮膚経由での当該化合物の送達にとって好ましい両条件で、溶解することも、製品として安定に保存することもできるという発見に関する。

【0007】

一態様において、本出願は、血管収縮薬を対象に局所送達するための製剤であって、含水量40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約3000mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む上記製剤を提供する。

10

【0008】

さらに、含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約3000mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む製剤を対象の皮膚に適用することを含む方法が開示される。

【0009】

別の態様において、本出願は、含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約3000mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む血管収縮薬の局所送達用製剤のアリコートを収納している容器と、該アリコートを対象の皮膚に適用するためのアプリケーターとを含むキットを提供する。

20

【0010】

本開示の他の特徴は、本明細書に記載されている。

【0011】

前述した以外のものを含めた本発明の態様は、添付の図面と併せて検討すれば、以下の本発明の詳細な説明から明らかとなる。本発明を例証することを目的として、現時点で好ましい実施形態を図面に示すが、本発明は、開示される具体的な手段に限定されるものではないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】**【0012】**

【図1】放射線照射処置を行ったラット3匹の背の写真であり、送達ビヒクル単独で処置したラット1匹(対照、ラットA)においては重度の放射線皮膚炎が生じ、照射に先立ちエタノール：水(70：30)送達ビヒクルに溶解した600mM(-)ノルエピネフリン-HClで処置したラット2匹(ラットB、C)において放射線皮膚炎は認められないことを示している。

30

【発明を実施するための形態】**【0013】**

本発明は、本開示の一部を形成する添付の図面及び実施例と関連させて以下の詳細な説明を参照することにより、さらに容易に理解し得る。本発明は、本明細書に記載され及び/又は示されている具体的な製品、方法、条件又はパラメーターに限定されないこと、並びに、本明細書において使用する専門用語は、特定の実施形態を単に例として記載するためのものであり、特許請求の対象である本発明を限定するものであるとの意図はないことを理解されたい。

40

【0014】

本開示において、単数形「a」、「an」、及び「the」には複数についての言及が含まれ、特定の数値についての言及には、文脈によりそうでないことが明白に示されていない限り、少なくともその特定の値が含まれる。したがって、例えば、「溶媒」についての言及は、当業者に公知のものなどの溶媒及びその均等物のうちの1つ又は複数についての言及であり得る、などということである。値が、前に付けられる「約」の使用により近似値として表されているとき、特定の値が別の実施形態を形成すると理解される。本明細

50

書において使用する場合、「約 X」(この場合の X は、数値である)は、好ましくは、記述されている値の $\pm 10\%$ (上下限値を含む)を指す。例えば、語句「約 8」は、好ましくは、7.2 以上 8.8 以下の値を指し、別の例として、語句「約 8%」は、好ましくは(但し、常にそうとは限らない)7.2% 以上 8.8% 以下の値を指す。範囲が書かれている場合、すべての範囲は、上下限値を含み、また、組合せ可能である。例えば、「1~5」という範囲が記述されれば、記述された範囲には、「1~4」、「1~3」、「1~2」、「1~2 及び 4~5」、「1~3 及び 5」、「2~5」などの範囲が含まれるものと解釈されるべきである。加えて、選択肢のリストが肯定的に示されれば、そのような列挙は、例えば、請求項における否定的な限定によりその選択肢のうち任意のものが除外され得ることを意味すると解することができる。例えば、「1~5」という範囲が記述されれば、記述された範囲は、それにより 1、2、3、4 又は 5 のうち任意のものが否定的に除外される状況を含むものと解釈することができる。したがって、「1~5」という記述は、「1、及び 3~5、但し 2 ではない」、又は単純に「このとき、2 は含まれない」と解釈し得る。本明細書において肯定的に記述されている任意の成分、要素、属性又はステップは、当該成分、要素、属性又はステップが選択肢として列挙されているか否かに関わらず、又はそれらが個別に記述されているか否かに関わらず、特許請求の範囲において明示的に除外され得ることが意図される。

10

【0015】

特に明記しない限り、本発明の方法及び製品の一実施形態に関して開示される任意の成分、要素、属性又はステップは、本明細書において開示される任意の他の方法又は製品に適用し得る。

20

【0016】

本文書において引用又は記載される各特許、特許出願及び刊行物の開示内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0017】

先行する血管収縮薬製剤の実用的な有用性は、送達ビヒクル内で溶解できる薬物の濃度に限界があったことにより制限されてきた。適当な送達ビヒクル中の酒石酸ノルエピネフリンの溶解性の限界は、約 200 mM である。しかし、奏功する治療、例えば、放射線照射又は化学療法誘導性の毒性に対して脆弱である可能性がある領域への血管収縮薬の予防的な適用には、より高い濃度のノルエピネフリンが必要となることがあるが、そのようなより高い濃度のノルエピネフリンは、これまで、好ましい送達ビヒクルと適合しなかつた。本発明者らは、驚くべきことに、アドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩は、最適な送達ビヒクルに、放射線皮膚炎、脱毛症、粘膜炎、直腸炎及び胃腸障害などの病態の有効な治療(予防的治療であるか又は他の形の治療であるかを問わない)に必要とされ得るような相当高い濃度で溶解できることを発見した。

30

【0018】

したがって、本明細書において、血管収縮薬を対象に局所送達するための製剤であって、含水量 40 重量 % 未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約 250 mM ~ 約 3000 mM のアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む上記製剤が提供される。

40

【0019】

本製剤中で使用するための適当な血管収縮薬としては、₁アドレナリン作動性受容体作動薬が挙げられる。例示的な₁アドレナリン作動性受容体作動薬としては、エピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン、ノルエピネフリン、テトラヒドロゾリン (tetrahydrozoline)、ナファゾリン、又はそれらの任意の組合せが挙げられる。一定の実施形態において、血管収縮薬は、所与の血管収縮薬、例えばノルエピネフリンの酸性塩のラセミ (+/-) 混合物である。他の実施形態において、血管収縮薬は、酸性塩の単一のエナンチオマー、例えば (-) ノルエピネフリンなどである。血管収縮薬の塩形態は、(-) ノルエピネフリン - HC1、(-) ノルエピネフリン - HBr、(-) ノルエピネフリン - HF、又は (-) ノルエピネフリン - HCl であってもよい。好ましくは

50

、血管収縮薬は、局所的な経皮薬物送達にとって好ましい高い比率(%)の有機溶液中で適當な溶解性特徴を有する。

【0020】

ラット皮膚の照射に先立ち適用された局所用のエピネフリンは、その後の放射線皮膚炎に対する完全な保護をもたらすことが示された。この後間もなく、局所適用されたノルエピネフリンが同じ保護をもたらすことが示された。ノルエピネフリンは、2アドレナリン作動性受容体と結合しないので、エピネフリンに伴う心臓の副作用のいくつか、例えば、頻脈、不整脈などを誘発しない。少なくともこの理由に加え、血管収縮を誘導する1アドレナリン作動性受容体との結合において効力を有することから、ノルエピネフリンは、放射線皮膚炎を予防するための局所用の血管収縮薬に用いる活性剤としての使用に好適である。これまでには、数時間のみ安定な(-)酒石酸ノルエピネフリンの過飽和溶液が、放射線照射及び化学療法のいずれか又は両方に曝露させた齧歯動物においてみられる皮膚炎及び脱毛症を予防するための局所適用に用いる血管収縮薬として使用されている。しかし、有機溶媒中での(-)酒石酸ノルエピネフリンの溶解性には限界がある。

10

【0021】

いかなる特定の作用理論にも限定されるものではないが、より低い式量を有している血管収縮薬の酸性塩は、これまでの血管収縮薬と比較して、有機溶媒中での溶解性が増していると仮定される。例えば、(-)酒石酸ノルエピネフリン(FW:337)塩は、血管収縮薬製剤中でこれまでに使用されており、体積比70:30の典型的なエタノールと水との溶液中での最大溶解度は、約200mMである。しかし、本発明者らは、より式量が低い血管収縮薬の塩は有機溶液中での溶解性がはるかに高いことを発見した。より分子量が低い血管収縮薬の塩としては、例えば、ハロゲン化物酸塩が挙げられる。例えば、血管収縮薬は、塩酸塩(HCl)、臭化水素酸塩(HBr)、フッ化水素酸塩(HF)、ヨウ化水素酸塩(HI)、又はそれらの任意の組合せの形態で使用してもよい。血管収縮薬は、さらに又は代替的に、酢酸塩又は硫酸水素塩(H₂SO₄)であってもよい。

20

【0022】

本発明の血管収縮薬の酸性塩は、薬学的に許容される局所送達ビヒクルに、約250mM~約3000mM、例えば、約400mM~約2000mM、又は、別の言い方をすれば、約250mM、約300mM、約400mM、約500mM、約600mM、約700mM、約800mM、約900mM、約1000mM、約1200mM、約1400mM、約1600mM、約1800mM、約2000mM、約2200mM、約2400mM、約2600mM、約2800mM若しくは約3000mMの濃度で溶解し得る(つまり、該ビヒクル中で溶解性を有し得る)。本明細書において使用する場合、血管収縮薬が送達ビヒクルに「溶解した」とは、その結果得られる製剤が、室温(例えば、約63°F~74°F)で少なくとも60日間保存した際に、溶解していない血管収縮薬を実質的に含有しない場合のことであり、これは、より詳しく後述するように、約200mMを超える血管収縮薬濃度では過去に達成し得なかつた特徴である。

30

【0023】

送達ビヒクル中で使用するための適當な水混和性有機溶媒としては、例えば、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、アセトン、プロピレングリコール、グリセロール、ポリエチレングリコール、ブタンジオール、ジメチルスルホキシド(DMSO)、又はそれらの組合せが挙げられる。有機溶媒は、理想的には生体適合性であり、血管収縮薬を溶解することができ、血管収縮薬を経皮的に送達する能力のあるものである。例えば、好ましい溶媒は、皮下にある皮膚血管系に血管収縮薬を送達する点でとりわけ良好なものであってよく、又は、角質層及び毛包の残留皮脂の浸透を可能にするものであってよい。加えて、好ましい水混和性有機溶媒は、皮膚上の速乾性、及び、製剤化後の血管収縮薬の分析の容易性をもたらし得る。

40

【0024】

送達ビヒクルとしては、含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を挙げることができる。したがって、一定の実施形態において、血管収縮薬は、非水性成分と水性成分とを

50

含む溶媒に溶解し得る。送達ビヒクルは、アルコールと水とを含んでもよい。例えば、送達ビヒクルは、アルコールと水とを約60～80対約20～40（すなわち、60～80：20～40）の比率で含んでもよい。

【0025】

本製剤の血管収縮薬は、酸化防止剤を含ませることにより安定化させてもよい。適当な酸化防止剤としては、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、メタ亜硫酸水素塩、アスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、又はそれらの組合せが挙げられる。酸化防止剤は、溶液の約0.005～約0.5重量%の量で存在してもよい。酸化防止剤の添加は、室温で少なくとも約90日間、180日間、又は365日間、溶液の安定性をもたらし得る。好ましくは、溶液は、少なくとも1年間、より好ましくは少なくとも2年間、安定である。例えば、溶液は、約1年間、約2年間、約3年間、約4年間、約5年間、約1年～約2年間、約1年～約3年間、約2年～約3年間、約3年～約4年間、又は約3年～約5年間、安定であり得る。

10

【0026】

さらに、本明細書においては、含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約3000mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む製剤を対象の皮膚に適用することを含む方法が提供される。

20

【0027】

本発明の方法に従って対象の皮膚に適用される製剤の特徴は、本明細書において開示される製剤に関連して先述してある特徴と一致し得る。

【0028】

本製剤は、局所送達ビヒクルを適用するための任意の適当な方法を用いて、対象の皮膚に適用し得る。例えば、本製剤は、手で若しくはアプリケーターを使用して、又はその両方を含む方法により、適用されてもよい。適用の後、本製剤は、例えば擦り込むことにより、対象の皮膚の中に入り込ませてもよい。適用は、1日に多数回、又は1日1回の基準で実施されてもよい。例えば、本製剤は、放射線照射若しくは化学療法誘導性の毒性が対象に生じるリスクの程度、又は、実際に生じた放射線照射若しくは化学療法誘導性の毒性の程度に応じて、対象の皮膚に、1日1回、1日2回、若しくは1日に多数回適用してもよく、又は、2日に1回、3日に1回、若しくは週に約1回、2週間に1回、若しくは数週間に1回、適用されてもよい。

30

【0029】

本製剤は、対象の皮膚25cm²当たり約0.1mL～約5.0mLの体積で適用されてもよい。例えば、皮膚の特定領域に関しては、本製剤は、約0.1mL～約4.0mL、約0.5mL～約3.0mL、又は約0.5mL～約2.0mLの体積で適用されてもよい。適用1セッション当たりの適用総体積は、製剤中の血管収縮薬の濃度によって決まると考えられるが、標準的な用量計算に従って実際の投与量を決定してもよい。

【0030】

別の態様において、本出願は、含水量約40重量%未満の水混和性有機溶媒を含む薬学的に許容される局所送達ビヒクルに溶解した約250mM～約3000mMのアドレナリン作動性血管収縮薬の酸性塩を含む血管収縮薬の局所送達用製剤のアリコートを収納している容器と、該アリコートを対象の皮膚に適用するためのアプリケーターとを含むキットを提供する。本発明のキットに含まれる製剤の特徴は、本明細書において開示される製剤に関連して先述してある特徴と一致し得る。

40

【0031】

1アリコートは、約0.1mL～約100mLの本製剤を含んでもよい。所与のアリコートが、対象の皮膚の所与の領域に適用すべき製剤量に一致していて、適用の間、該アリコートを収納する容器が空であれば、適用者には、それ以上の製剤を当該皮膚領域に適用するべきではないことがわかるようになっていると、適用者の役に立つと考えられる。例

50

えば、皮膚の指定領域の面積が約25cm²であれば、容器は、約0.1mL～約4.0mL、約0.5mL～約3.0mL、又は約0.5mL～約2.0mLの体積のアリコートを収納してもよい。

【0032】

本キットは、単一の容器を含んでもよく、又は、多数の容器を含んでもよい。本キットが多数の容器を含む場合、すべての容器が同じ体積の製剤をそれぞれ収納してもよく、又は、容器のうち少なくとも2つが、異なる体積の製剤をそれぞれ収納してもよい。例えば、本キットは、元の容器に入っているアリコートを超える体積の製剤を収納するさらなる容器を含んでもよい。場合によっては、本キットは、複数の容器を含んでもよく、この場合、少なくとも1つの容器は、該アリコートを超える体積の製剤を収納し、及び／又は、少なくとも1つの他の容器は、該アリコートを下回る体積の製剤を収納する。特定の皮膚領域に関する、放射線照射若しくは化学療法誘導性の毒性のリスク又は実際に生じた放射線照射若しくは化学療法誘導性の毒性のリスクによっては、より大きい又はより小さい体積の製剤が必要となることがある。例えば、複数の容器を含むキットの場合、目的が、放射線照射若しくは化学療法誘導性の毒性のリスクがより大きい又は放射線照射若しくは化学療法誘導性の毒性を実際に受けている皮膚領域により大きい体積を適用すれば、適用者は、キットから、当該体積の製剤を含有する容器を選び得る。一方、同じキットの場合で、異なる皮膚領域のリスク又は当該領域に実際に生じた毒性が比較的低ければ、適用者は、キットから、より小さい体積の製剤を含有する容器を選び得る。

10

20

30

40

【0033】

アプリケーターのサイズ及び形状は、使用者の必要性に応じて変化させてもよい。アプリケーターは、例えば、スポンジ様の材料を含んでもよい。一定の実施形態において、とりわけ、製剤を頭皮に適用する場合、アプリケーターは、中空の歯の付いた櫛の形態のもので、製剤を毛髪にすき込んで頭皮に直接適用することができるようになっていてもよい。別の実施形態において、例えば、放射線療法又は化学療法誘導性の脱毛症を予防する目的であれば、アプリケーターは、「水泳帽」の形態であってもよく、この場合、帽子の縁は、頭皮からの血管収縮薬の「流出」を防止する密着性のバンドであり、帽子の内部表面は、例えば、製剤で湿らせ得るフォーム層であり、この場合には、帽子を頭毛周囲に配置し密封すると、患者が、放射線療法／化学療法に先立ち及び／又はその実施中に繰り返しマッサージして薬物製剤を頭皮に堆積させることができる。本発明のアプリケーターは、血管収縮薬製剤を対象の皮膚に局所適用するのに適したあらゆる形状を包含する。

30

【0034】

本キットは、多様なサイズ及び形を有する多数のアプリケーターを含んでもよい。本キットは、末端消費者に、特定の用途のための特殊なアプリケーターを選ばせてもよい。異なる体積の容器、並びに異なる形状及び／又はサイズのアプリケーターの必要性は、放射線療法の照射区域のサイズを基準にした広く異なる領域の皮膚部位に本薬物を適用する必要性により、かなりの部分において生じる。区域のサイズは、人間の額上の数平方センチメートルから、人間の胸、並びに近接する腋窩及び肩にわたる数百平方センチメートルまで、さまざまである可能性がある。

40

【0035】

本発明は、以下の実施例においてさらに明確になる。本実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すものであるが、単に例証として掲載されるものであることは理解されるべきである。前述の考察及び本実施例から、当業者は、本発明の本質的な特徴を確認することができ、その精神及び範囲から逸脱することなく、多様な使用法及び条件に適合するよう本発明の多様な変更及び改変を行うことができる。

50

【実施例】

【0036】

(実施例1)

エタノール：水（体積比70：30）の皮膚局所送達用製剤中での（-）酒石酸ノルエピネフリン（FW：337）の最大溶解度

既知重量の(-)酒石酸ノルエピネフリン乾燥粉末を、独立型の2.0ml透明ガラスバイアルに加えた。次いで、エタノールと水との体積比が70:30である適切な体積の溶媒を加えて、示された濃度とした。密封したバイアルを、5秒間ボルテックスし、次いで、暗所にて室温で24時間放置してから、溶解していない材料による液体の濁度を測定する検査にかけた。下記の表1は、エタノール:水(70:30)の局所送達ビヒクル中の(-)酒石酸ノルエピネフリン(FW:337)の最大溶解度を示すものである。

【表1】

表1

濃度 (mM)	溶液の透明性*
100	透明
150	透明
200	透明
300	混濁
400	混濁

*室温で24時間後

10

20

【0037】

(実施例2)

エタノール:水(70:30)中のラセミの(+/-)ノルエピネフリン-HC1(FW:205)製剤の溶解度

(-)酒石酸ノルエピネフリンは、体積比70:30のエタノールと水の皮膚局所送達用製剤中で最大200mMの濃度で溶けるのに対し、ラセミの(+/-)ノルエピネフリン-HC1は、同じ70:30の溶媒にはるかに高い濃度で溶ける。

【0038】

方法

既知重量の(-)酒石酸ノルエピネフリン又は(+/-)ノルエピネフリン-HC1の乾燥粉末を、独立型の2.0ml透明ガラスバイアルに加えた。次いで、適切な体積のエタノール対水(70:30)溶媒を加えて、示された濃度とした。密封したバイアルを、5秒間ボルテックスし、次いで、暗所にて室温で24時間放置してから、溶解していない材料による液体の濁度を測定する検査にかけた。下記の表2は、エタノールと水(70:30)の局所送達ビヒクル中の(+/-)ノルエピネフリン-HC1及び(-)酒石酸ノルエピネフリンの溶解度を示すものである。

30

【表2】

表2

分子	濃度 (mM)	溶液の透明性* エタノール：水 (70:30)
(-) 酒石酸ノルエピネフリン (FW = 337)		
	100	透明
	150	透明
	200	透明
	300	混濁
	400	混濁
(+/-) ノルエピネフリン-HCl (FW: 205)		
	100	透明
	200	透明
	300	透明
	400	透明
	600	透明
	800	透明
	1000	透明
	2000	透明

【0039】

同じエタノールと水 (70 : 30) の溶媒混合物中では、 (+ / -) ノルエピネフリン-HCl 塩の溶解度は、 (-) 酒石酸ノルエピネフリンの場合にみられた溶解度より少なくとも 10 倍良好であり、少なくとも 2000 mM に及んだ。

【0040】

(実施例3)

(+ / -) ノルエピネフリン-HCl の活性

600 mM の (+ / -) ノルエピネフリン-HCl (300 mM の (-) ノルエピネフリン-HCl エナンチオマーを含有する) の、 70 : 30 でエタノールを水に溶解した送達ビヒクル中での溶液の血管収縮薬活性を定量したところ、局所適用後のヒト皮膚における皮膚白色化応答の誘導において、 300 mM の (-) 酒石酸ノルエピネフリンの 70 : 30 送達ビヒクル過飽和溶液が有する活性と少なくとも同じ活性を有していた。

【0041】

適切な重量の各乾燥ノルエピネフリン塩を透明ガラスバイアルに量り入れ、適切な体積の体積比 70 : 30 のエタノールと水とを加えて、示されたノルエピネフリン濃度とした。 (+ / -) ノルエピネフリン-HCl は、室温で 5 秒混合すると溶解して透明になり、 (-) 酒石酸ノルエピネフリンは、透明になるには、 5 分かけて 60 に加熱してから混合する必要があった。ピペッターを使用して、 25 μ L アリコートの各製剤を、ボランティアの腕に載せた多数の 2 × 2 cm 皮膚パッチの上に 20 秒間にわたり適用した。皮膚白色化の発生、程度及び継続期間を記録するための画像処理を、適用後 2 分の時点で開始した。皮膚白色化の評点 (%) を目視評価により与えた。 100 % の皮膚白色化は、皮膚を強く圧迫して急に離した際にみられる皮膚白色化に相当した。下記の表3は、エタノールと水と (70 : 30) の局所送達ビヒクルに溶解した 600 mM の (+ / -) ノルエピネフリン-HCl 又は 300 mM の (-) 酒石酸ノルエピネフリンを局所適用した後のヒト皮膚における、誘導された白色化応答を示すものである。

10

20

30

40

【表3】

表3

ノルエピネフリン製剤	皮膚への施用後の時間 (分)	皮膚白色化 (%)
600 mM (+/-) ノルエピネフリン-HC1		-
	0分	0
	7分	10
	20分	40
	30分	80
	45分	85
300 mM (-) 酒石酸ノルエピネフリン		-
	0分	0
	7分	<5
	20分	25
	30分	65
	45分	70

10

20

30

40

50

【0042】

等濃度(300 mM)の(-)ノルエピネフリンエナンチオマーを、酒石酸塩として単独で、又は等量の(+)エナンチオマー-HC1塩の存在下で、エタノール：水(70:30)送達ビヒクルに溶解した状態でヒト皮膚に適用して、皮下の皮膚血管の平滑筋細胞中の1アドレナリン作動性受容体と結合することにより皮膚白色化応答を誘導する能力に基づいて、(-)ノルエピネフリンの薬理学的有効性を評点付けした。多くの公表された試験から、カテコールアミンのL(-)エナンチオマーは及びアドレナリン作動性受容体と高親和性で結合すること、及び、R(+)エナンチオマーははるかに低い親和性で結合することが示されている。(-)ノルエピネフリンエナンチオマー-HC1塩がヒト皮膚の下方にある皮膚血管系中の1アドレナリン作動性受容体に効率的に送達されたことは明らかであり、送達は(-)酒石酸ノルエピネフリンの場合より効率的と考えられ、おそらくこれは、2つの塩形態の式量及び疎水性における実質的な差(すなわち、(-)ノルエピネフリン-HC1はFWが205であるのに対して(-)酒石酸ノルエピネフリンはFWが337である)によるものである。

【0043】

(実施例4)

エタノール：水(70:30)中での(-)ノルエピネフリン-HC1の溶解度(-)酒石酸ノルエピネフリンは、エタノール：水(70:30)の皮膚局所送達用製剤に最大200 mMの濃度で溶けるのに対し、(-)ノルエピネフリン-HC1は、同じ70:30溶液に少なくとも2000 mMまで溶ける。

【0044】

方法

既知重量の示されたノルエピネフリン塩を、独立型の2.0 ml透明ガラスバイアルに加えた。次いで、適切な体積の70:30(エタノール：水)溶媒を加えて、示された濃度とした。密封したバイアルを、5秒間ボルテックスし、次いで室温で24時間放置してから、溶解していない材料による液体の濁度を測定する検査にかけた。下記の表4は、エタノール：水(70:30)の局所送達ビヒクル中での(-)ノルエピネフリン-HC1及び(-)酒石酸ノルエピネフリンの最大溶解度を調べるために計画された試験の結果を示すものである。

【表4】

表4

分子	濃度 (mM)	溶液の透明性
(-) 酒石酸ノルエピネフリン		
	100	透明
	150	透明
	200	透明
	300	混濁
	400	混濁
(-) ノルエピネフリン-HCl		
	100	透明
	200	透明
	300	透明
	400	透明
	600	透明
	800	透明
	1000	透明
	2000	透明

10

20

30

40

【0045】

(実施例5)

1000mMで水に溶解した(-)ノルエピネフリン-HClの安定性

最初の製剤化の数週間/数ヶ月後に沈殿物又は有色の酸化生成物が存在しないことによって判断した場合、1000mMで水に溶解した(-)ノルエピネフリン-HClは、4でも24でも安定である。酒石酸ノルエピネフリンを生理食塩水に溶解した先行製剤(例えば、Levophed(登録商標)、Hospira, Inc.、Lake Forest, IL)のノルエピネフリン濃度は、1~5mMである。

【0046】

方法

(-)ノルエピネフリン-HClをガラス製バイアルに量り入れた。適切な体積のN₂バージした水(激しいN₂通気及び攪拌棒を用いて10分超)をバイアルに送達した。バイアルのヘッドスペースにN₂ガスを流し、バイアルを密封した。バイアルを5秒間ボルテックスすると、透明な溶液が得られた。量った量の乾燥した固体のクエン酸を(-)ノルエピネフリン-HCl溶液に加え、バイアルのヘッドスペースにN₂を流し、バイアルを密封した。バイアルは、溶液が透明になるまでボルテックスした。200μlアリコートの(-)ノルエピネフリン-HCl + クエン酸溶液を、2.0ml透明ガラスバイアル(予めエタノールですすぎ、乾燥させておいた)に加えた。バイアルのヘッドスペースにN₂ガスを場合により流し、バイアルを密封した。3.0mlの(-)ノルエピネフリン-HCl + クエン酸溶液をガラス製バイアルに移し、適切な乾燥重量のEDTAナトリウムをバイアルに加え、バイアルのヘッドスペースにN₂ガスを流し、バイアルを密封し、透明になるまでバイアルをボルテックスした。200μlアリコートの(-)ノルエピネフリン-HCl + クエン酸 + EDTA製剤を2.0ml透明ガラスバイアルに送達した。バイアルのヘッドスペースにN₂ガスを場合により流し、バイアルを密封した。下記の表5は、水中での高濃度(1000mM)の(-)ノルエピネフリン-HClの化学的安定性を、化学的安定化策あり又はなしで調べた結果を示すものである。

【表5】

表5

テスト群	1000mM (-)NEp-HCl (N ₂ ページ した水に 溶解)	+0.5% クエン 酸	+0.05% EDTA	バイアルの ヘッドスペース にN ₂ を流す	4°C、 暗所	24°C、 暗所	沈殿物も着色もなく元の状態を保っているバイアル						
							0 日目	5 日目	10 日目	15 日目	31 日目	50 日目	83 日目
1	X	X	X	X	X		4	4	4	4	4	4	4
2	X	X	X	X		X	4	4	4	4	4	4	4
3	X	X	X	-		X	4	4	4	4	4	4	4
4	X	X	-	X		X	4	4	4	4	4	4	4
5	X	X	-	-		X	4	4	4	4	4	4	4
6	X	X	-	X	X		4	4	4	4	4	4	4

【0047】

(実施例6)

エタノール：水(70:30)に溶解した(-)ノルエピネフリン-HClの安定性方法

(-)ノルエピネフリン-HClをガラス製バイアルに量り入れた。適切な体積のN₂ページした70:30(エタノール：水。溶媒は別々にN₂ページしてから混合した。激しい通気及び攪拌棒を用いて10分超)をバイアルに送達した。バイアルのヘッドスペースにN₂を流し、バイアルを密封した。バイアルを10秒間ボルテックスすると、透明な溶液が得られた。量った量の乾燥メタ亜硫酸水素ナトリウムをNEp-HCl溶液(0.2%～=最大溶解度)に加え、バイアルのヘッドスペースにN₂を流し、バイアルを密封し、透明になるまで(約45秒)ボルテックスした。ピペットを使用して、200μlアリコートの(-)ノルエピネフリン-HCl+メタ亜硫酸水素塩溶液を、2.0mlのガラス製バイアル(予めエタノールですすぎ、乾燥させておいた)に送達した。バイアルのヘッドスペースにN₂を流し(又は流さずに)、密封した。3.0mlの(-)ノルエピネフリン-HCl+メタ亜硫酸水素塩溶液をガラス製バイアルに移した。適切な乾燥重量のクエン酸塩及び/又はEDTAナトリウムを加え、バイアルのヘッドスペースにN₂を流し、バイアルを密封し、透明になるまで(数秒)ボルテックスした。ピペットを使用して、200μlアリコートの製剤を、2.0mlのガラス製バイアルに加えた。バイアルのヘッドスペースにN₂を流し(又は流さずに)、密封した。各テスト群を、3回繰り返して評価した。下記の表6は、エタノール/水(70/30)中での600mMの(-)ノルエピネフリン-HClの化学的安定性を、4にて、化学的安定化策ありで調べた結果を示すものである。

【表6】

表6

テスト群	600mM (-)NEp-HCl (N ₂ ありの 70:30に溶解)	0.2% メタ亜硫 酸水素塩	0.1% クエン酸 塩	0.01% EDTA	バイアル にN ₂ を 流す	沈殿物も着色もなく元の状態を保っているバイアル							
						0 日目	1 日目	2 日目	6 日目	12 日目	19 日目	38 日目	71 日目
1A	X(N ₂ なしの 70:30)				3	3	3	3	3	3	3	3	3
1	X	X			3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	X	X	X		3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	X	X	X	X	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	X				3	3		3	3	3	3	3	3

【0048】

下記の表7は、エタノール/水(70/30)中での600mMの(-)ノルエピネフリン-HClの化学的安定性に関するさらなる試験の結果を示すものであり、この試験により、本血管収縮薬の溶解性は少なくとも178日間維持されることが実証された。

10

20

30

40

50

【表7】

表7

群	バイアルに添加 ^c						バイアルのインキュベーション条件			バイアルの外見	
	A	B	C	D	E	F	40℃、暗所	24℃、暗所	4℃、暗所	0日目 ^b	178日目
1	+					+	3 ^a			透明	40℃：沈殿物なし、黒色
2	+	+				+	3	3	3	透明	40℃：沈殿物なし、濃い茶色 24℃：沈殿物なし、無色透明 4℃：沈殿物なし、無色透明
3	+	+	+			+	3	3	3	透明	40℃：沈殿物なし、濃い茶色 24℃：沈殿物なし、無色透明 4℃：沈殿物なし、無色透明
4	+	+		+		+	3	3	3	透明	40℃：沈殿物なし、濃い茶色 24℃：沈殿物なし、無色透明 4℃：沈殿物なし、無色透明
5	+	+			+	+	3	3	3	透明	40℃：沈殿物なし、濃い茶色 24℃：沈殿物なし、無色透明 4℃：沈殿物なし、無色透明

^a示してあるインキュベーション設定下のバイアルの数^bすべてのバイアルは、透明（無色）であり沈殿物はなかった^cバイアルに添加：

- A. 600mMのL（-）ノルエピネフリンHC1（N₂を流した70:30に溶解）
- B. 0.2%メタ亜硫酸水素ナトリウム
- C. 0.1%クエン酸ナトリウム
- D. 0.2%クエン酸ナトリウム
- E. 0.3%クエン酸ナトリウム
- F. バイアルのヘッドスペースにN₂を流す

【0049】

また別の試験の結果を下記の表8に示すが、この試験により、本血管収縮薬の溶解性は270日間維持されることが実証された。

【表8】

表8

群	バイアルに添加 ^c					バイアルのインキュベーション条件			バイアルの外見	
	A	B	C	D	E	4°C、暗所	24°C、暗所	40°C、暗所	0日目 ^b	270日目
1A	+ ^d					3 ^a	3	3	透明	40°C:沈殿物なし、茶色 24°C:沈殿物なし、茶色 4°C:沈殿物なし、薔薇色
1	+				+	3	3	3	透明	40°C:沈殿物なし、茶色 24°C:沈殿物なし、茶色 4°C:沈殿物なし、薔薇色
2	+	+			+	3	3	3	透明	40°C:沈殿物なし、濃い茶色 24°C:沈殿物なし、無色透明 4°C:沈殿物なし、無色透明
3	+	+	+		+	3	3	3	透明	40°C:沈殿物なし、濃い茶色 24°C:沈殿物なし、無色透明 4°C:沈殿物なし、無色透明
4	+	+	+	+	+	3	3	3	透明	40°C:沈殿物なし、濃い茶色 24°C:針状物 ^e 、無色 4°C:針状物、無色

10

20

^a示してあるインキュベーション設定下のバイアルの数^dN₂を流した70:30を用いて作製していない^bすべてのバイアルは、透明（無色）であり沈殿物はなかった^e「針状物」である沈殿物はEDTAであった^cバイアルに添加：

- A. 600mMのL(-)ノルエピネフリンHCl (N₂を流した70:30に溶解)
- B. 0.2%メタ亜硫酸水素ナトリウム
- C. 0.1%クエン酸ナトリウム
- D. 0.01%EDTAナトリウム
- E. バイアルのヘッドスペースにN₂を流す

30

下記の表9は、エタノール／水（70/30）中での600mMの（-）ノルエピネフリン-HClの化学的安定性を、24にて、化学的安定化策ありで調べた結果を示すものである。

【表9】

表9

テスト群	600mM (-)NEp-HCl (N ₂ ありの70:30に溶解)	0.2%メタ亜硫酸水素塩	0.1%クエン酸塩	0.01%EDTA	バイアルにN ₂ を流す	沈殿物も着色もなく元の状態を保っているバイアル							
						0日目	1日目	2日目	6日目	12日目	19日目	38日目	71日目
1A	X (N ₂ なしの70:30)				3	3	3	3	3	3	3	3	3
1	X	X			3	3	3	3	3	3	3	3	3
2	X	X	X		3	3	3	3	3	3	3	3	3
3	X	X	X	X	3	3	3	3	3	3	3	3	3
4	X				3	3		3	3	3	3	3	3

40

下記の表10は、エタノール／水（70/30）中での600mMの（-）ノルエピネフリン-HClの化学的安定性を、40にて化学的安定化策ありで調べた結果を示すものである。

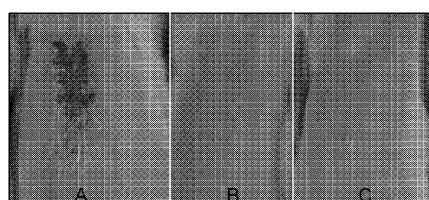
【表 10】

表 10

テスト群	600mMの(-)NEp-HCl (N ₂ ありの70:30に溶解)	0.2%メタ亜硫酸水素塩	0.1%グエン酸塩	0.01%EDTA	バイアルにN ₂ を流す	沈殿物も着色もなく元の状態を保っているバイアル						
						沈殿物も着色もなく元の状態を保っているバイアル						
						0日目	1日目	2日目	6日目	12日目	19日目	38日目
1A	X (N ₂ なしの70:30)				3	3	3	3	3	3	3	3
1	X	X			3	3	3	3	3	3	3	3
2	X	X	X		3	3	3	3	3	3	3	3
3	X	X	X	X	3	3	3	3	3	3	3	3
4	X				3	3		3	3	3	3	3

【図 1】

FIG. 1



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/28446															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 8/00(2012.01) USPC - 424/70.1 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) IPC (8) - A61K8/00(2012.01) USPC - 424/70.1																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC 424/718, 514/649 (see search terms below)																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWest (DB=PGPB,USPT,EPAB,JPAB,DWP); Free Patents Online (USPT, PGPB, WIPO/PCT, EP, JP, German, NPL, keyword); DialogWeb (65,2, 35,315,155, 440); Google (Google Scholar) Search terms: vasoconstrictor, adrenergic agonist, acid, salt, halide, hydrofluoride, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 2007/0077219 A1 (Fahl et al.) 5 April 2007 (05.04.2007), entire document, especially para [0022], [0024], [0030], [0039], [0075], [0099, [0119], claim 38, Table 6-1</td> <td style="padding: 2px;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 2010/0081721A1 (Kelman et al.) 1 April 2010 (01.04.2010), entire document</td> <td style="padding: 2px;">1, 13, 17</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">US 7,569,230 B2 (Chen et al.) 4 August 2009 (04.08.2009), entire document</td> <td style="padding: 2px;">1, 11-13, 17</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A/P</td> <td style="padding: 2px;">US 7,976,826 B2 (Voellmy et al.) 12 July 2011 (12.07.2011), entire document</td> <td style="padding: 2px;">1</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2007/0077219 A1 (Fahl et al.) 5 April 2007 (05.04.2007), entire document, especially para [0022], [0024], [0030], [0039], [0075], [0099, [0119], claim 38, Table 6-1	1-17	A	US 2010/0081721A1 (Kelman et al.) 1 April 2010 (01.04.2010), entire document	1, 13, 17	A	US 7,569,230 B2 (Chen et al.) 4 August 2009 (04.08.2009), entire document	1, 11-13, 17	A/P	US 7,976,826 B2 (Voellmy et al.) 12 July 2011 (12.07.2011), entire document	1
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2007/0077219 A1 (Fahl et al.) 5 April 2007 (05.04.2007), entire document, especially para [0022], [0024], [0030], [0039], [0075], [0099, [0119], claim 38, Table 6-1	1-17															
A	US 2010/0081721A1 (Kelman et al.) 1 April 2010 (01.04.2010), entire document	1, 13, 17															
A	US 7,569,230 B2 (Chen et al.) 4 August 2009 (04.08.2009), entire document	1, 11-13, 17															
A/P	US 7,976,826 B2 (Voellmy et al.) 12 July 2011 (12.07.2011), entire document	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 26 May 2012 (26.05.2012)	Date of mailing of the international search report 06 JUL 2012																
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. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 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 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 47/20	(2006.01)	A 6 1 K 47/20
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K 47/08	(2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 39/00	(2006.01)	A 6 1 P 39/00
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,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,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB31 CC11 DD24S DD37E DD37S DD38E DD40E DD43S DD51S
 DD55E DD59S EE23E FF12 FF15 FF51 FF67
 4C086 AA01 BC38 BC69 GA07 GA09 GA13 GA16 MA02 MA03 MA05
 MA17 MA63 NA06 ZA36 ZA89 ZC37
 4C206 AA01 FA10 FA14 MA02 MA03 MA05 MA37 MA83 NA06 ZA36
 ZA89 ZC37