

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-506554

(P2018-506554A)

(43) 公表日 平成30年3月8日(2018.3.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/65 (2006.01)	A 6 1 K 31/65	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-544867 (P2017-544867)	(71) 出願人	509302113
(86) (22) 出願日	平成28年2月25日 (2016.2.25)		サン、ファーマ、アドバンスド、リサーチ
(85) 翻訳文提出日	平成29年10月13日 (2017.10.13)		、カンパニー、リミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/IN2016/050068		SUN PHARMA ADVANCED
(87) 国際公開番号	W02016/135754		RESEARCH COMPANY L
(87) 国際公開日	平成28年9月1日 (2016.9.1)		IMITED
(31) 優先権主張番号	623/MUM/2015		インド国ムンバイ、アンデーリ、イースト
(32) 優先日	平成27年2月25日 (2015.2.25)		、オフ、マハカリ、ケーブス、ロード、マ
(33) 優先権主張国	インド (IN)		ハル、インダストリアル、エステート、1
			7/ビー
		(74) 代理人	100114188
			弁理士 小野 誠
		(74) 代理人	100119253
			弁理士 金山 賢教
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ナノ粒子組成物

(57) 【要約】

本発明は、(i) 粒子の 9 0 % が 1 0 0 0 n m 未満であるような粒度分布を有する、水溶性および水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、(i i) 1 種以上の湿潤剤と、(i i i) 非水性液体ビヒクルとを含むナノ粒子局所組成物であって、水を含まない組成物に関する。

本発明はまた、粒子の 9 0 % が 1 0 0 0 n m 未満であるような粒度分布を有する、水溶性および水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含むナノ粒子局所組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿痂疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

i . 粒子の 90 % が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、

i i . 1 種以上の湿潤剤と、

i i i . 非水性液体ビヒクルと

を含むナノ粒子局所組成物であって、

ここで、該組成物は水を含まない、組成物。

【請求項 2】

前記水溶性水感受性有効成分がミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の組成物。 10

【請求項 3】

前記局所組成物が、ゲル、泡、軟膏、懸濁液、エアゾール、スプレー、クリームまたはローションである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ナノ粒子が、粒子の 90 % (D_{90}) が 1000 nm 未満であり、前記粒子の 50 % (D_{50}) が 800 nm 未満であるような粒度分布を有する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ナノ粒子が、粒子の 90 % (D_{90}) が 700 nm 未満であり、前記粒子の 50 % (D_{50}) が 500 nm 未満であり、前記粒子の 10 % (D_{10}) が 300 nm 未満であるような粒度分布を有する、請求項 2 に記載の組成物。 20

【請求項 6】

前記水溶性水感受性有効成分がミノサイクリン塩酸塩であり、約 0.01 % w / w ~ 約 15 % w / w に及ぶ濃度で組成物中に存在する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記湿潤剤が非イオン性界面活性剤である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記湿潤剤がシクロメチコン - ジメチコンコポリオールポリマーのようなシリコン系非イオン性界面活性剤である、請求項 7 に記載の組成物。 30

【請求項 9】

前記湿潤剤が前記組成物の約 0.5 重量 % ~ 20.0 重量 % に及ぶ濃度で存在する、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記非水性液体ビヒクルが、シリコン流体もしくは油またはこれらの混合物を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記シリコン流体が、直鎖もしくは環状アルキルシロキサン、アリールシロキサン、アルキルエーテルシロキサン、ハロアルキルシロキサン、ポリシクロシロキサン、シロキサンポリマー、官能化シロキサンまたはこれらの混合物からなる群から選択され、前記油が、鉱油、パラフィン油、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、大豆油、ピーナッツ油、ヤシ油、アボカド油、ホホバ油、ブドウ種子油、ホヤバ油、コーン油、綿実油、加白色ワセリン、白色ワセリン、シアバター、トリグリセリド、例えば、l a b r a f a c、トリアセチン、カプリン酸 / カプリル酸トリグリセリド、オクチルドデカノール、アジピン酸ジイソプロピル、軽質鉱油またはこれらの混合物から選択される、請求項 10 に記載の組成物。 40

【請求項 12】

1 種以上の湿潤剤がシクロメチコン - ジメチコンコポリオールポリマーであり、前記非水性液体ビヒクルがシクロメチコンまたはシクロメチコンと鉱油の混合物を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 13】

浸透促進剤を含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記浸透促進剤がミリスチン酸イソプロピルまたはオレイン酸から選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 1 5】

請求項 2 から 1 4 のいずれか一項に記載のナノ粒子組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿痂疹、または細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法。

【請求項 1 6】

粒子の 90 % が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含む非水性ナノ粒子局所組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿痂疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、

i . 粒子の 90 % が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性および水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、

i i . 1 種以上の湿潤剤と、

i i i . 非水性液体ビヒクルと

20

を含むナノ粒子局所組成物であって、

ここで、該組成物は水を含まない、組成物に関する。

【0002】

本発明はまた、粒子の 90 % が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性および水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含むナノ粒子局所組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿痂疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

水の存在下で分解を受けやすい水溶性有効成分は、製剤化するのが困難である。これらの水溶性および水感受性有効成分の局所組成物の開発における主要な課題は、その物理化学的安定性を維持することにある。これは、そのような薬物が溶液形態で不安定であり、水、光、湿気およびプロトン性溶媒に敏感であるためである。さらに、酸化プロセスも製剤中のこれらの活性剤の多くを不安定化させて物理化学的不安定性をもたらす原因である。

30

【0004】

薬物は加水分解を受けやすいので、水相または極性溶媒を含む局所組成物は、薬物不安定性のために実現可能ではない。さらに、非水性組成物の場合、組成物が吸収または浸透の欠如のために局所施用で適切な治療効果を示さないという点で、水溶性有効成分の浸透が主要な関心事になる。

【0005】

40

一方で、その有効期間の続く間、物理的および化学的に安定であり、他方で、局所施用時に最適な薬物の生物学的利用能および有効性を示す、安定で商業的に実現可能で製造が容易で使いやすい水溶性水感受性活性薬物の局所組成物が医学的に必要とされている。本発明は、この必要を満たす。驚くべきことに、本発明者らは、物理的および化学的に安定な水溶性および水感受性有効成分のナノ粒子局所組成物を提供することによって、上記課題に対する解決策を見出した。驚くべきことに、本発明者らによって開発されたナノ粒子局所組成物において、有効成分が、さもなければ不純物の形成をもたらすナノ化を受けるにもかかわらず安定したままであることが観察された。本発明者らはまた、水溶性および水感受性活性剤であるミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含有する組成物が、改善された有効性を提供することを発見した。

50

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、

i . 粒子の90%が1000nm未満であるような粒度分布を有する、水溶性および水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、

ii . 1種以上の湿潤剤と、

iii . 非水性液体ビヒクルと

を含むナノ粒子局所組成物であって、

ここで、該組成物は水を含まない、組成物を提供する。

10

【0007】

本発明はさらに、非水性液体ビヒクル中、粒子の90%が1000nm未満であるような粒度分布を有する、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含むナノ粒子局所組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿痂疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】種々の治療群、すなわち、実施例6のナノ粒子局所組成物(-x-)、実施例9のナノ粒子局所組成物(- -)；比較例1(- -)による局所組成物および比較例2による局所組成物(- -)について、1日目から14日目までの種々の時点での右耳の厚さを示すグラフである。

20

【発明を実施するための形態】

【0009】

本明細書で使用される「ナノ粒子」または「ナノ粒子の」という用語は、粒子の90% (D_{90}) が1000ナノメートル (nm) 未満の径を有する、すなわち、 D_{90} が1000ナノメートル (nm) 未満であるようなナノメートル (nm) 単位の粒径を有する有効成分の固体粒子を指す。固体粒子は、有効成分をカプセル化する、またはそれ自体の内部に有効成分を埋め込む、例えば、粒子をリポソームに閉じ込めるまたは有効成分を賦形剤 (カルシウムまたはシリカまたは任意のポリマーなど) の多孔質構造に閉じ込めることができる他の賦形剤を欠くという点で、有効成分からなる。固体粒子が、有効成分の表面上に吸着され、それらから形成される複合粒子はない、その表面に吸着された賦形剤 (例えば、湿潤剤、界面活性剤または表面安定剤など) を含んでもよいことに留意することができる。

30

【0010】

本明細書で使用される「ナノ粒子組成物」または「ナノ懸濁物」という用語は、粒子の90%が1000nm未満の径を有する、すなわち、 D_{90} が1000nm未満であるようなナノメートル単位の粒径を有する有効成分の固体粒子を含む組成物を指す。

【0011】

粒径は、レーザー光回折技術、光子相関分光法；沈降場流動分画、またはディスク遠心分離などの技術によって測定される D_{90} 、 D_{50} および D_{10} の値を含む粒度分布の点から表される。

40

【0012】

本明細書で使用される Y nm 未満の D_{90} という句は、粒度分布が、レーザー光回折技術、光子相関分光法；沈降場流動分画、またはディスク遠心分離などの従来の技術によって測定した場合に、粒子の少なくとも90%が Y nm 未満の径 / 直径を有するようなものであることを意味する。

【0013】

本明細書で使用される X nm 未満の D_{50} という句は、粒度分布が、レーザー光回折技術、光子相関分光法；沈降場流動分画、またはディスク遠心分離などの従来の技術によって測定した場合に、粒子の少なくとも50%が X nm 未満の径 / 直径を有するような

50

ものであることを意味する。

【0014】

本明細書で使用される Z_{nm} 未満の D_{10} という句は、粒度分布が、従来の技術によって測定した場合に、粒子の少なくとも10%が Z_{nm} 未満の径/直径を有するようなものであることを意味する。

【0015】

本明細書で使用される「非水性」という用語は、添加された水がないことを意味する。1以上の実施形態によると、本発明のナノ粒子局所組成物または非水性ナノ懸濁物は水を含まない。本明細書で使用される「液体ビヒクル」という用語はある容器から別の容器に注ぐことができるビヒクルを含む、またはビヒクルは噴霧することができる、またはビヒクルは軟膏チューブなどの可撓性容器から搾り出すことができる泡もしくはは任意の半固体ビヒクルを形成することができる。好ましい実施形態では、これが、ゲル、泡、軟膏、懸濁液、エアゾール、スプレー、クリーム、ローションなどの局所剤形を製剤化するのに使用される薬学的に許容される賦形剤を含む局所ビヒクルを含む。

10

【0016】

本明細書で使用される「水溶性有効成分」という用語は、水中で 1 mg/ml より高い溶解度を有する治療的に活性な原体を指す。本明細書で使用される「水感受性」という用語は、最大1年の有効期間にわたって、水の存在下で、瞬間的にまたはICHガイドラインによって指定されたような仕様にとどまらないような速度で化学的に分解する水溶性有効成分を指す。本明細書で使用される「水溶性および水感受性有効成分」という用語は、水中で 1 mg/ml より高い溶解度を有し、典型的には最大1年の有効期間にわたって、水の存在下で、瞬間的にまたは仕様にとどまらないような速度で化学的に分解する治療的に活性な原体を指す。

20

【0017】

本発明の一実施形態によると、

i. 粒子の90%が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、

ii. 1種以上の湿潤剤と、

iii. 非水性液体ビヒクルと

を含むナノ粒子局所組成物であって、

30

ここで、該組成物は水を含まない、組成物が提供される。

【0018】

本発明の別の実施形態によると、

i. 粒子の90%が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、

ii. 1種以上の湿潤剤と、

iii. 非水性液体ビヒクルと

を含む非水性ナノ懸濁物であって、

ここで、該懸濁液は、水を含まない、ナノ懸濁物が提供される。

40

【0019】

本発明の別の実施形態によると、粒子の90%が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含む非水性ナノ粒子局所組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿痂疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法が提供される。

【0020】

本発明による1以上の実施形態では、非水性ナノ懸濁物を含むナノ粒子局所組成物が、粒子の90%が 1000 nm 未満である、すなわち、 D_{90} が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する水溶性有効成分またはその塩のナノ粒子を含む。好ましい実施形態では、ナノ粒子が、 D_{90} が 1000 nm 未満であり、(D_{50}) が 800 nm 未満であるような粒度分布を有する。好ましくは、水溶性有効成分またはその塩のナノ粒子が、 D

50

d_{90} が 700 nm 未満であり、 D_{50} が 500 nm 未満であり、 D_{10} が 300 nm 未満であるような粒度分布を有する。適切には、本発明によると、レーザー光回折技術が粒径およびその分布の測定に使用されることが好ましい。粒径およびその分布の測定に使用されるレーザー光回折技術は、粒子を単色光のビームに暴露した場合に生成される回折パターンの分析に基づく。適切には、好ましく使用することができるこの技術に基づく装置として、Malvern Mastersizer または Malvern Zetasizer が挙げられる。

【0021】

適切には、本発明により使用することができる水溶性有効成分は、水感受性である水溶性有効成分を含む。活性剤は、薬学的に許容される塩もしくは遊離塩基またはこれらの混合物の形態であり得る。有効成分は、遊離形態またはその塩形態のいずれであっても、水の存在下で分解されやすい。1 以上の実施形態では、本発明のナノ粒子局所組成物が、局所的に有効な水溶性および水感受性有効成分を含む。

【0022】

一定の好ましい実施形態では、水溶性水感受性活性剤がテトラサイクリン抗生物質である。1 以上の実施形態では、テトラサイクリン抗生物質がテトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、オキシテトラサイクリン、デメクロサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ロリテトラサイクリン、クロロテトラサイクリンまたはチゲサイクリンである。一定の実施形態では、テトラサイクリンが 2 種以上のテトラサイクリンの混合物である。1 以上の好ましい実施形態では、テトラサイクリンがミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩である。1 以上の好ましい実施形態では、テトラサイクリンがミノサイクリン塩酸塩である。有効成分またはその薬学的に許容される塩は、治療上有効量で局所組成物中に存在する。有効成分の濃度は、それが意図される特定の剤形および疾患状態によって変化するであろう。

【0023】

本発明によるナノ粒子局所組成物は、1 種以上の非水性液体ビヒクルを含む。非水性液体ビヒクルは、例えば水、グリコール、アルコール、酸または塩基などの水を含む水性ビヒクルまたはプロトン性溶媒を除く。非水性ビヒクルの好適な例としては、それだけに限らないが、シリコン流体、不揮発性油またはこれらの混合物が挙げられる。これは、軟化剤、ゲル化剤、粘度上昇剤または局所施用に適した他の非水性の薬学的に許容される賦形剤をさらに含み得る。適切には、本発明によるナノ粒子局所組成物および非水性ナノ懸濁物に使用される非水性液体ビヒクルの濃度が、約 1 % ~ 約 99 %、約 2 . 0 % w / w ~ 約 95 . 0 % w / w、約 10 . 0 % w / w ~ 約 95 . 0 % w / w に及び得る。

【0024】

1 つの好ましい実施形態では、非水性液体ビヒクルがシリコン流体を含む。別の好ましい実施形態では、非水性液体ビヒクルがシリコン流体と不揮発性油の混合物を含む。適切には、シリコン流体がシリコーン、シリコーン誘導体またはシロキサンから選択され得る。シリコン流体の非限定的な例としては、直鎖または環状アルキルシロキサン、アリールシロキサン、アルキルエーテルシロキサン、ハロアルキルシロキサン、ポリシクロオキサン、シロキサンポリマー、他の官能化シロキサンなど、およびこれらの混合物が挙げられる。好ましい実施形態では、シリコン流体が、シクロポリジメチルシロキサン（シクロメチコンの例のデカメチルシクロペンタシロキサン）；ポリジメチルシロキサン（シリコン油、例えばジメチコン）またはこれらの混合物から選択される。使用することができる他の代表的なシリコン流体には、ヘキサメチルジシロキサン、デカメチルテトラシロキサン、ドデカメチルペンタシロキサン、テトラデカメチルヘキサシロキサン、ヘキサデカメチルヘプタシロキサン、ヘキサメチルシクロトリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサンが含まれる。適切には、不揮発性油は、鉱油、パラフィン油、ヒマシ油、オリーブ油、ゴマ油、大豆油、ピーナッツ油、ヤシ油、アボカド油、ホホバ油、ブドウ種子油、ホヤバ油（jojoba oil）、コーン油、綿実油、加白色ワセリン、白色ワセリン、シアバター、トリグリセリド、例えば、lab

10

20

30

40

50

r a f a c、トリアセチン、カプリン酸 / カプリル酸トリグリセリド、オクチルドデカノール、アジピン酸ジイソプロピル、軽質鉱油など、およびこれらの混合物から選択される。好ましい実施形態では、非水性液体ビヒクルがシクロメチコンまたはシクロメチコンと鉱油の混合物を含む。

【 0 0 2 5 】

適切には、本発明による 1 種以上の湿潤剤が、1 ~ 10 の H L B 値を有する 1 種以上の湿潤剤を含む。好ましくは、湿潤剤が非イオン性界面活性剤である。より好ましくは、湿潤剤が 1 ~ 10 の H L B 値を有する非イオン性界面活性剤である。より好ましくは、湿潤剤が非水性液体ビヒクルと化学的に類似である非イオン性界面活性剤であり、例えば、非水性液体ビヒクルがシリコン流体である場合、湿潤剤はシリコン系界面活性剤である。本発明の文脈で使用する事ができる湿潤剤としての非イオン性界面活性剤には、それだけに限らないが、シリコン系非イオン性界面活性剤；ソルビタンエステル（S p a n（登録商標）80 など）；スクロースステアリン酸エステル；モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、マクロゴールグリセロール；ヒドロキシステアレート（P E G 7 硬化ヒマシ油）、P E G 5 ヒマシ油などおよびこれらの混合物が含まれる。本発明の文脈で使用する事ができるシリコン系非イオン性界面活性剤の非限定的な例としては、ジメチコンコポリオールポリマーまたはシクロメチコン - ジメチコンコポリオールポリマー〔（商品名 D C 5 2 2 5 C（登録商標）で、D o w C o r n i n g 社により市販されており、化学的には、ポリ（オキシエチレン、オキシプロピレン）メチルポリシロキサンコポリマーであり、I N C I 名はシクロペンタシロキサン - P E G / P P G - 1 8 / 1 8 ジメチコンである）〕、シリコーンリン酸エステルポリマー、シリコーン硫酸ポリマー、シリコーンカルボン酸ポリマー、シリコーンスルホコハク酸ポリマー、シリコーンスルホン酸ポリマー、シリコーンチオ硫酸ポリマー、シリコーン両性ポリマー、シリコーンベタインポリマー、シリコーンホスホベタインポリマー、シリコーンアルキル四級ポリマー、シリコーン四級ポリマー、シリコーンイミダゾリン四級ポリマー、シリコーンカルボキシ四級ポリマー、シリコーンアルカノールアミドポリマー、シリコーンエステルポリマーおよびこれらの混合物が挙げられる。好ましい実施形態では、ナノ粒子局所組成物または非水性ナノ懸濁物がシリコン系非イオン性界面活性剤様シクロメチコン - ジメチコンコポリオールポリマーを含む。適切には、好ましい実施形態では、ナノ粒子局所組成物または非水性ナノ懸濁物がイオン性界面活性剤を含まない。

【 0 0 2 6 】

適切には、本発明によるナノ粒子局所組成物で使用される湿潤剤の濃度は、組成物の約 0 . 5 重量 % ~ 約 2 0 . 0 重量 %、例えば約 1 . 0 重量 %、1 . 5 重量 %、2 . 0 重量 %、2 . 5 重量 %、3 . 0 重量 %、3 . 5 重量 %、4 . 0 重量 %、4 . 5 重量 %、5 . 0 重量 %、6 重量 %、7 重量 %、8 重量 %、9 重量 %、1 0 重量 %、1 1 重量 %、1 2 重量 %、1 3 重量 %、1 4 重量 %、1 5 重量 %、1 6 重量 %、1 7 重量 %、1 8 重量 % または 1 9 重量 %、好ましくは約 1 . 0 重量 % ~ 約 1 0 . 0 重量 %、より好ましくは組成物の約 1 . 0 重量 % ~ 約 5 . 0 重量 % に及び得る。

【 0 0 2 7 】

適切には、本発明の一実施形態による非水性ナノ懸濁物に使用される湿潤剤の濃度は、ナノ懸濁物の約 1 . 0 重量 % ~ 約 5 0 . 0 重量 %、より好ましくは約 2 . 0 重量 % ~ 約 4 0 . 0 重量 %、より好ましくは約 3 . 0 重量 % ~ 約 3 0 . 0 重量 % に及び得る。好ましい実施形態では、非水性ナノ懸濁物中の水溶性有効成分またはその塩と湿潤剤の比が約 1 : 0 . 1 ~ 約 1 : 1 0 で変化し得る。

【 0 0 2 8 】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子局所組成物が、それだけに限らないが、浸透促進剤、例えばミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸等；抗酸化剤、例えばブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、コハク酸トコフェロール、没食子酸プロピル、トコフェロール（ビタミン E）、ソルビン酸トコフェロール、酢酸トコフェロール、トコフェロールの他のエステル、ブチル化ヒドロキシ安息香酸な

10

20

30

40

50

ど；保存剤、例えば $C_{12} \sim C_{15}$ アルキルベンゾエート、アルキル *p*-ヒドロキシベンゾエート、アスコルビン酸、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸、クエン酸、安息香酸、 $C_9 \sim C_{15}$ アルコールの安息香酸エステル、クロロクレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、安息香酸ナトリウムなど；界面活性剤、例えば非イオン性界面活性剤などの賦形剤をさらに含み得る。当技術分野で公知の他の適当な成分、例えば、張度調整剤、粘度調整剤、制汗剤、帯電防止剤、キレート剤、着色剤、希釈剤、保湿剤、閉塞剤、芳香剤、日焼け止めまたは他の適当な薬剤が本発明の局所医薬組成物に組み込まれてもよい。非水性であり、局所的医薬施用に適した各群の任意の適当な薬剤を使用することができる。賦形剤は、所望の特性を有する組成物を得るために、当業者によって容易に決定され得る、既知の適切な量で使用され得る。

10

【0029】

1つの好ましい実施形態では、ナノ粒子局所組成物が、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸などの浸透促進剤を含む。適切には、浸透促進剤が、約1重量%～約30重量%、好ましくは約5重量%～25重量%、より好ましくは約10重量%～約20重量%に及ぶ量で使用され得る。

【0030】

適切には、本発明による泡またはエアゾールまたは軟膏またはローション型ナノ粒子局所組成物に使用することができる少なくとも1種のレオロジー改質剤には、それだけに限らないが、「Elastomer 10 (登録商標)」(シクロペンタシロキサンとジメチコンのクロスポリマー)などのシリコン系増粘剤；STワックス30 (登録商標)；Gelucire (登録商標) 43/01 (飽和 $C_{12} \sim C_{18}$ 脂肪酸のグリセロールエステル)；ワセリンまたは他の適切な薬剤およびこれらの混合物が含まれる。

20

【0031】

本発明のナノ粒子局所組成物は、泡、ゲル、軟膏、懸濁液、エアゾール、スプレー、クリームまたはローションなどの局所剤形である。

【0032】

1つの好ましい実施形態によるナノ粒子局所組成物本発明は、そのまま施用することができる、またはスプレー製剤などの適切な製剤の形態をとることができる非水性ナノ懸濁物である。

【0033】

ナノ粒子局所組成物がゲルである好ましい実施形態では、非水性液体ビヒクルが、シリコン流体および/または鉱油と、少なくとも1種のゲル化剤と、少なくとも1種の軟化薬とを含む。浸透促進剤、抗酸化剤、保存剤、粘度上昇剤(セトステアリルアルコールなど)および/または界面活性剤あるいは他の適切な薬剤を使用してもよい。

30

【0034】

1つの特定の実施形態では、非水性ナノ粒子局所組成物がゲルであり、水溶性および水感受性有効成分と、湿潤剤と、シリコン流体、少なくとも1種のゲル化剤、少なくとも1種の軟化薬、粘度上昇剤(セトステアリルアルコールなど)、浸透促進剤および抗酸化剤を含む非水性液体ビヒクルとを含む。別の特定の実施形態では、非水性ナノ粒子局所組成物がゲルであり、水溶性および水感受性有効成分と、湿潤剤と、シリコン流体、鉱油、少なくとも1種のゲル化剤、少なくとも1種の軟化薬、粘度上昇剤(セトステアリルアルコールなど)、浸透促進剤および抗酸化剤を含む非水性液体ビヒクルとを含む。

40

【0035】

適切には、本発明によるゲル組成物に使用することができる少なくとも1種のゲル化剤には、それだけに限らないが、化学的には、シクロペンタシロキサンとジメチコンのクロスポリマーである「Elastomer 10 (登録商標)」；化学的にはアルキルメチルシリコンワックスなどであるSTワックス30 (登録商標)、およびこれらの混合物などのシリコン系ゲル化/増粘剤が含まれる。STワックス30 (登録商標)は軟化薬としても作用する。

【0036】

50

適切には、本発明による局所ゲル組成物に使用することができる少なくとも１種の軟化薬には、それだけに限らないが、化学的にアルキルメチルシリコンワックスであるＳＴワックス３０（登録商標）、化学的にステアロキシトリメチルシランおよびステアリルアルコールであるＳｉｌｋｙワックス３０（登録商標）、シクロメチコン、ジメチコン、ジメチコノール（ヒドロキシ末端ポリジメチルシロキサン）、ジシロキサンなどのシリコン系軟化薬；他のワックス、例えば白色セレンシろう（パラフィンと微結晶ろうの混合物）、油性軟化薬、例えば鉱油または他の適切な軟化薬が含まれる。

【００３７】

ナノ粒子局所組成物が泡またはエアゾールである別の好ましい実施形態では、非水性液体ビヒクルが、シリコン流体および／または鉱油、少なくとも１種の発泡剤、少なくとも１種の界面活性剤、少なくとも１種の非水性液体（泡崩壊剤として作用することができる）、少なくとも１種のレオロジー改質剤ならびに少なくとも１種の噴霧剤を含む。浸透促進剤、抗酸化剤、保存剤または泡組成物に使用される他の適当な薬剤を使用してもよい。

10

【００３８】

１つの特定の実施形態では、非水性ナノ粒子局所組成物が泡であり、水溶性および水感受性有効成分と、湿潤剤と、シリコン流体、鉱油、少なくとも１種の発泡剤、少なくとも１種の界面活性剤、少なくとも１種のレオロジー改質剤、少なくとも１種の泡崩壊性を付与する非水性液体および少なくとも１種の噴霧剤を含む非水性液体ビヒクルとを含む。

【００３９】

適切には、本発明によるナノ粒子局所泡組成物に使用することができる少なくとも１種の発泡剤（発泡補助剤としても知られている）には、それだけに限らないが、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、ココグリセリド、ベヘニルアルコール、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸など、およびこれらの混合物が含まれる。

20

【００４０】

適切には、本発明による泡またはエアゾールナノ粒子局所組成物に使用することができる少なくとも１種の噴霧剤には、それだけに限らないが、圧縮ガス、ブタン、プロパン、イソブタンなどの揮発性炭化水素、ハロ炭化水素噴霧剤などまたはこれらの混合物が含まれる。好ましくは、噴霧剤がＮＩＰ－７０（５５／１５／３０の比のプロパン／イソブタン／ｎ－ブタンの組み合わせで、７０ｐｓｉｇの蒸気圧を有する）；ＨＡＲＰ－ＡＰ４０（２２／２４／５４の比のプロパン／イソブタン／ｎ－ブタンの組み合わせで４０ｐｓｉｇの蒸気圧を有する）などの炭化水素噴霧剤である。

30

【００４１】

適切には、本発明による泡ナノ粒子局所組成物に使用することができる少なくとも１種の非水性液体には、シリコン流体および／または油、例えば、それだけに限らないが、ジシロキサン、シクロメチコン、ジメチコン、ジメチコノール（ヒドロキシ末端ポリジメチルシロキサン）、鉱油などおよびこれらの混合物が含まれる。これらの液体は、泡崩壊剤または展着剤として作用することができる。

【００４２】

ナノ粒子局所組成物が軟膏またはローションである別の好ましい実施形態では、非水性液体ビヒクルが、シリコン流体および／または鉱油、少なくとも１種の非水性液体（展着剤として作用する）、少なくとも１種のレオロジー改質剤、少なくとも１種の界面活性剤、少なくとも１種の軟膏基剤、例えばワセリンを含む。浸透促進剤、抗酸化剤、保存剤、または軟膏／ローション組成物を製剤化するのに使用される他の適切な薬剤を使用してもよい。

40

【００４３】

本発明によるゲル、泡、エアゾール、軟膏、ローション組成物に使用することができる少なくとも１種の界面活性剤には、好ましくは、非イオン性界面活性剤、例えば、ジメチコンコポリオールポリマーまたはシクロメチコン－ジメチコンコポリオールポリマーなどのシリコン系非イオン性界面活性剤；Ｓｐａｎ（登録商標）８０などのソルビタンエステ

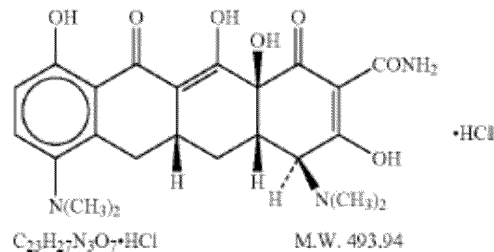
50

ル；スクロースステアリン酸エステル；モノステアリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン、マクロゴールグリセリン；ヒドロキシステアレート（PEG7硬化ヒマシ油）、PEG5ヒマシ油など、およびこれらの混合物が含まれる。

【0044】

1つの特に好ましい実施形態によると、本発明のナノ粒子局所組成物が、水溶性および水感受性有効成分としてミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩を含む。好ましくは、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩が以下の構造を有するミノサイクリン塩酸塩である：

【化1】



【0045】

ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩は、治療上有効量で組成物中に存在する。好ましくは、ナノ粒子局所組成物中に存在するミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩の有効量は、局所的に施用した場合に、ざ瘡、酒さまたは皮膚の関連障害を治療または予防するのに十分であるようなものである。ミノサイクリン塩の投与量は、それによって提供されるミノサイクリン遊離塩基の量に基づいていると理解され、したがって、ミノサイクリン遊離塩基相当投与量または量として表現され得る。ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩は、ナノ懸濁物の約0.01重量%～約15重量%、例えば約0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.74、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、11、12、13、14または15重量%、好ましくは約0.1重量%～約10重量%、より好ましくは約0.5重量%～約5重量%に及ぶ濃度で非水性ナノ懸濁物中に存在する。ナノ粒子局所組成物は、典型的には有効量、例えば約0.01重量%～約10重量%（w/w）、例えば約0.02、0.03、0.04、0.05、0.06、0.07、0.08、0.09、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、0.5、0.55、0.6、0.65、0.7、0.74、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5または10重量%、好ましくは約0.01重量%～約5重量%、より好ましくは約0.1重量%～約3重量%、より好ましくは約0.2重量%～約1.5重量%のミノサイクリンまたはその塩を含有する。有効成分の濃度は、それが意図される特定の剤形および疾患状態によって変化するであろう。最も好ましい実施形態では、ミノサイクリンまたはその塩が、約0.5重量%または1.0重量%または2重量%塩酸塩の濃度でナノ粒子局所医薬組成物中に存在する。1つの好ましい実施形態では、本発明のナノ粒子組成物に使用されるミノサイクリン塩酸塩が本質的に結晶性である。一実施形態では、活性剤の結晶性がナノ粉碎後でさえ維持され、本発明の非水性ナノ懸濁物および局所組成物が本質的に結晶形態のミノサイクリンを含む。

【0046】

1つの具体的な実施形態では、本発明は、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、1種以上の湿潤剤と、非水性液体ビヒクルとを含むナノ粒子ミノサイクリン局所組成物を提供する。

【0047】

本発明による1つの具体的な実施形態では、本発明は、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、1種以上の湿潤剤と、薬学的に許容される非水性局所ゲル賦形剤を含む非水性液体ビヒクルとを含むゲルの形態のナノ粒子ミノサイクリン局所組成物を提供する。本発明による別の具体的な実施形態では、本発明は、ナノ粒子ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩と、1種以上の湿潤剤と、薬学的に許容される非水性局所泡賦形剤を含む非水性液体ビヒクルとを含む泡の形態のナノ粒子ミノサイクリン局所組成物を提供する。

10

【0048】

好ましい実施形態では、本発明は、粒子の90%が径が1000nm未満であるような粒度分布を有する、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、1種以上の湿潤剤と、非水性液体ビヒクルとを含むナノ粒子ミノサイクリン局所組成物であって、水を含まない組成物を提供する。

【0049】

1以上の実施形態では、本発明は、粒子の90%(D_{90})が1000nm未満であり、粒子の50%(D_{50})が800nm未満であるような粒度分布を有する、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、1種以上の湿潤剤と、非水性液体ビヒクルとを含むナノ粒子ミノサイクリン局所組成物であって、水を含まない組成物を提供する。好ましい実施形態では、本発明は、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩、1種以上の湿潤剤および非水性液体ビヒクルを混合するステップと；不活性粉碎媒体を上記混合物に組み込むステップと；混合物を粉碎するステップと；不活性粉碎媒体を分離してナノ粒子ナノ懸濁物を得るステップと、場合により、ナノ懸濁物を薬学的に許容される局所ビヒクル賦形剤と混合することによって、ナノ懸濁物をナノ粒子局所組成物(ゲルまたは泡またはエアゾールまたはスプレーまたは軟膏またはローションまたはクリームなど)に変換するステップとを含む方法によって調製される、粒子の90%が径が1000nm未満であるような粒度分布を有するミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、1種以上の湿潤剤と、非水性液体ビヒクルとを含むナノ粒子ミノサイクリン局所組成物を提供する。

20

30

【0050】

本発明の好ましい実施形態によると、ナノ粒子ミノサイクリン局所組成物中に存在するミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩の粒度分布が、 D_{90} が1000nm未満であり、 D_{50} が800nm未満であるようなものである。本発明の好ましい実施形態によると、1種以上の湿潤剤がシクロメチコン-ジメチコンコポリオールポリマー(シリコン系非イオン性界面活性剤)であり、非水性液体ビヒクルがシクロメチコン、鉱油またはこれらの混合物を含む。これが、他の薬学的に許容される局所非水性液体ビヒクル賦形剤をさらに含んでもよい。

【0051】

特に好ましい実施形態では、本発明は、粒子の90%(D_{90})が1000nm未満であり、粒子の50%(D_{50})が径が800nm未満であるような粒度分布を有する、ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩と、1種以上の湿潤剤と、非水性液体ビヒクルとを含むナノ粒子ミノサイクリン局所組成物であって、湿潤剤がシクロメチコン-ジメチコンコポリオールポリマー(シリコン系非イオン性界面活性剤)であり、非水性液体ビヒクルがシクロメチコンまたはシクロメチコンと鉱油の混合物を含む組成物を提供する。1つの特に好ましい実施形態では、これが浸透促進剤をさらに含む。

40

【0052】

いくつかの好ましい実施形態によると、本発明は、以下を含むゲルの形態のミノサイクリン塩酸塩のナノ粒子局所組成物を提供する：

50

【表 1】

成分	量 % w/w
ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩	0.01% ～ 10.0%
湿潤剤	0.5% ～ 20.0%
非水性シリコン流体	5.0% ～ 95.0%
油	0.0% ～ 30.0%
軟化剤	1.0% ～ 10.0%
抗酸化剤	0.0% ～ 1.0%
ゲル化剤	適量 ～ 100%

10

【0053】

具体的な好ましい実施形態によると、本発明は、以下を含むゲルの形態のミノサイクリン塩酸塩のナノ粒子局所組成物を提供する：

【表 2】

成分	量 % w/w
ミノサイクリン塩酸塩	0.01% ～ 10.0%
シクロメチコンシメチコンコポリオール	0.5% ～ 20.0%
シクロメチコン	5.0% ～ 95.0%
鉱油	0.0% ～ 30.0%
アルキルメチルシリコンワックス(STワックス30)	1.0% ～ 10.0%
セトステアリアルアルコール	0.0% ～ 10.0%
ブチルヒドロキシアニソール	0.0% ～ 1.0%
シクロペンタシロキサンおよびシメチコンクロスポリマー(Elastomer 10)	適量 ～ 100%

20

30

【0054】

具体的な好ましい実施形態によると、本発明は、以下を含むゲルの形態のミノサイクリン塩酸塩のナノ粒子局所組成物を提供する：

【表 3】

成分	% w/w
ミノサイクリン塩酸塩	1.0
シクロメチコン	25.0
シクロメチコンシメチコンコポリオール	2.3
アルキルメチルシリコンワックス(STワックス30)	4.0
セトステアリアルアルコール	8.0
ブチルヒドロキシアニソール	0.1
シクロペンタシロキサンおよびシメチコンクロスポリマー(Elastomer 10)	適量～100

40

【0055】

具体的な好ましい実施形態によると、本発明は、以下を含むゲルの形態のミノサイクリン塩酸塩のナノ粒子局所組成物を提供する：

【表 4】

成分	% w/w
ミノサイクリン塩酸塩	1.0
シクロメチコン	13.0
シクロメチコンジメチコンコポリオール	2.3
鉱油	12.0
アルキルメチルシリコンワックス(STワックス30)	4.0
セトステアリルアルコール	8.0
ブチルヒドロキシアニソール	0.1
シクロヘンタシロキサンおよびジメチコンクロスポリマー (Elastomer 10)	適量～100

10

【0056】

いくつかの好ましい実施形態によると、本発明は、以下を含む泡の形態のミノサイクリン塩酸塩のナノ粒子局所組成物を提供する：

【表 5】

成分	量 % w/w
ミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩	0.01%～10.0%
湿潤剤	0.5%～20.0%
非水性シリコン流体	5.0%～95.0%
油	2.0%～30.0%
発泡剤/発泡補助剤	1.0%～10.0%
非イオン性界面活性剤	1.0%～10.0%
レオロジー改質剤	1.0%～40.0%
泡崩壊性を付与するための非水性液体	5.0%～50.0%
噴霧剤	泡組成物の4～20%

20

30

【0057】

いくつかの好ましい実施形態によると、本発明は、以下を含む泡の形態のミノサイクリン塩酸塩のナノ粒子局所組成物を提供する：

【表 6】

成分	量 % w/w
ミノサイクリン塩酸塩	0.01% ~ 10.0%
シクロメチコンジメチコンポリオール	0.5% ~ 20.0%
シクロメチコン/鉱油	10.0% ~ 95.0%
ステアリルアルコールおよび/またはセチルアルコール	1.0% ~ 10.0%
モノステアリン酸グリセリン	1.0% ~ 10.0%
高級飽和脂肪酸のグリセロールエステル (Gelucire 43/01)	1.0% ~ 10.0%
鉱油	2.0% ~ 30.0%
ジシロキサン(ヘキサジメチルジシロキサンと オクタメチルトリシロキサン)	5.0% ~ 50.0%
シクロペンタシロキサンおよびジメチコンクロスポリマー (Elastomer 10)	5.0% ~ 40.0%
炭化水素噴霧剤-プロパン/イソブタン/n-ブタン、 55/15/30 (NIP-70)	泡組成物の4~20%

10

20

【0058】

非水性ナノ懸濁物、ゲルおよび泡組成物などの本発明によるナノ粒子局所組成物は、製造および貯蔵の際に物理的および化学的に安定であることが分かった。本発明の非水性ナノ懸濁物は、適切な懸濁挙動を示し、少なくとも3ヶ月間物理的に安定である。貯蔵時にミノサイクリンまたはその塩の粒度分布に有意な変化は認められなかった。さらに、ナノ懸濁物およびナノ粒子局所組成物は、化学分解の兆候を示さなかった。ミノサイクリンの化学的アッセイは、貯蔵時に実質的に変化せず、ラベルクレームの90~110%の指定される限度内にとどまった。関連物質または全不純物の不純物プロファイルまたは含量は貯蔵時に4%以下の指定される限度内にとどまった。

30

【0059】

本発明のナノ粒子局所組成物は、ナノ粒子局所組成物を、皮膚、粘膜または眼の患部に局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿疱疹、または、細菌（例えば、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、化膿性連鎖球菌（*Streptococcus pyogenes*）、大腸菌（*Escherichia coli*）、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌など）によって引き起こされる皮膚疾患の治療に有用である。本発明は、粒子の90%が1000nm未満であるような粒度分布を有する、水溶性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含む非水性ナノ粒子局所組成物を局所施用することによって、ざ瘡、酒さ、膿疱疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患を治療する方法を提供する。本発明者らは、本発明によるミノサイクリンまたはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を含有する組成物が、ざ瘡の治療で改善された有効性を提供することを発見した。

40

【0060】

一実施形態では、医薬品として使用するための本開示による組成物が提供される。

【0061】

一実施形態では、ざ瘡、酒さ、膿疱疹、または、細菌によって引き起こされる皮膚疾患の治療に使用するための本開示による組成物が提供される。

【0062】

1つの特定の実施形態では、ざ瘡、酒さ、膿疱疹、または、細菌によって引き起こされ

50

る皮膚疾患の治療に使用するための組成物であって、

i . 粒子の 90 % が 1000 nm 未満であるような粒度分布を有する、水溶性水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子と、

ii . 1 種以上の湿潤剤と、

iii . 非水性液体ビヒクルと

を含み、

さらに、該組成物は水を含まない、組成物が提供される。

【0063】

本発明の一実施形態によると、ナノ粒子局所組成物が、

i . 水溶性水感受性有効成分またはその薬学的に許容される塩、1 種以上の湿潤剤、および非水性液体ビヒクルを混合するステップと、

ii . 少なくとも 1 種の不活性粉砕媒体をステップ (i) の混合物に組み込むステップと、

iii . ステップ (ii) の前記混合物を粉砕するステップと、

iv . 少なくとも 1 種の不活性粉砕媒体をステップ (iii) の前記粉砕混合物から分離して非水性ナノ懸濁物を得るステップと、

v . ステップ (iv) の前記非水性ナノ懸濁物を局所組成物に変換するステップとを含む方法によって調製される。

【0064】

上記のナノ粒子局所組成物および / または非水性ナノ懸濁物は、可能な代替ステップおよびプロセスパラメータと共に、以下に詳細に記載される方法によって調製され得る。水溶性有効成分またはその塩および湿潤剤を、均質な分散が達成されるまで、例えば、ローラーミルまたは cowles 型ミキサーを使用して攪拌するなどの適切な攪拌手段を用いて、非水性液体ビヒクル中に分散または混合することができる。あるいは、水溶性有効成分を、非水性液体ビヒクルと湿潤剤のプレミックス中に分散させることができる。これに続いて、不活性粉砕媒体を混合物に組み込み、粉砕媒体の存在下で混合物を粉砕して粒径を減少させ、水溶性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子を得る。水溶性有効成分またはその薬学的に許容される塩の有効平均粒径を減少させるために使用される機械的手段は、好都合には、分散または粉砕ミルの形態をとることができる。適切な分散ミルには、ボールミル、アトリションミル、振動ミル、遊星ミル、メディアミル、例えばサンドミルおよびビーズミルが含まれる。好ましい実施形態では、粒径の所望の減少を得るために必要とされる時間が比較的短いために、メディアミルが使用される。

【0065】

粒径減少ステップのための粉砕媒体は、剛性媒体、好ましくは 3 mm 未満、好ましくは 1 mm 未満、好ましくは約 0.07 mm ~ 1.0 mm の範囲、より好ましくは約 0.2 mm ~ 0.4 mm の範囲の平均径を有する球状ビーズから選択することができる。一実施形態では、小型と大型の粉砕媒体の組み合わせを使用することができる。このような媒体は、望ましくは、本発明の粒子の処理時間を短くし、粉砕装置の摩耗を少なくすることができる。粉砕媒体のための材料の選択は重要でないと考えられる。しかしながら、イットリウム、マグネシア、ケイ酸ジルコニウム、ガラス、チタンまたはアルミナで安定化された 95 % ZrO₂ が、医薬組成物の調製に許容されると考えられる汚染レベルを有する粒子を提供する。さらに、ガラス、ステンレス鋼、チタン、アルミナ、架橋ポリスチレンおよびメチルメタクリレートなどのポリマービーズ / 樹脂または生分解性ポリマーで作成されたビーズなどの他の媒体を使用してもよい。好ましくは、一実施形態では、粉砕媒体がイットリウムで安定化された 95 % ZrO₂ である。

【0066】

粉砕容器中に存在する粉砕媒体、水溶性活性剤、非水性液体ビヒクルおよび湿潤剤の好ましい割合は広い範囲内で変化してもよく、例えば、粉砕媒体のサイズおよび密度、選択されたミルの種類等に依存する。摩耗時間は変動してもよく、主に選択された機械的手段および滞留条件、初期および最終粒径等に依存する。1 以上の実施形態では、粉砕が約 3

10

20

30

40

50

0分～約48時間の期間行われる。この方法は、広範囲の温度および圧力内で実施することができる。好ましい実施形態では、粉碎が40未満の処理温度で行われる。好ましい実施形態では、粉碎のために約20～40の処理温度が通常好ましい。所望であれば、処理装置を従来の冷却装置で冷却してもよい。本方法は、周囲温度の条件下で、粉碎プロセスに安全かつ有効であり、活性剤が安定である処理圧力で都合よく実施される。粉碎媒体は、従来の分離技術を使用して、粉碎された粒状剤から、単純濾過、メッシュフィルターまたはスクリーンを通すふるい分けなどの二次プロセスで分離される。非水性ナノ懸濁物を得るために、遠心分離などの他の分離技術を使用することもできる。1つの具体的な実施形態では、粉碎が約0.2mm～0.4mmに及ぶビーズサイズを有するイットリウムで安定化された95%ZrOで作成されたビーズを含むビーズミル(モデルNETZSCH Feinmahntechnik GmbH)を用いて行われ、粉碎が40未満の処理温度で、約30分以上の期間行われる。この実施形態によると、水溶性有効成分またはその薬学的に許容される塩のナノ粒子が、粒子の90%(D₉₀)が1000nm未満であり、粒子の50%(D₅₀)が800nm未満であるような粒度分布を有する。

【0067】

こうして得られた非水性ナノ懸濁物を局所組成物に変換する。これは、非水性ナノ懸濁物を薬学的に許容される局所ビヒクル賦形剤と混合する、またはその逆を行って、ナノ粒子局所組成物を得ることによって達成される。これは、最初に、非水性局所ビヒクルの賦形剤を適切な温度および/または攪拌条件下で混合して、均一な稠度を有する賦形剤混合物を得て、引き続いて水溶性有効成分の非水性ナノ懸濁物を添加することによって達成することができる;あるいは、種々の局所賦形剤を非水性ナノ懸濁物に添加し、次いで、適当な温度および/または攪拌条件下で混合して局所組成物を得ることによって達成することができる。非水性局所ビヒクル賦形剤の添加の順序およびステップは、使用される剤形および賦形剤に応じて変化し得る。

【0068】

本明細書の文脈において、「含む(comprising)」は、「含む(including)」として解釈されるべきである。

【0069】

一定の要素を含む本発明の態様はまた、関連要素「からなる」または「から本質的になる」代替実施形態に及ぶことを意図している。

【0070】

技術的に適切な場合、本発明の実施形態を組み合わせることができる。

【0071】

実施形態は、一定の特徴/要素を含むものとして本明細書で記載される。本開示はまた、前記特徴/要素からなるまたは本質的になる別個の実施形態に及ぶ。

【0072】

特許および出願などの技術的参考文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0073】

本明細書に具体的かつ明示的に列挙される実施形態は、単独で、または1以上のさらなる実施形態と組み合わせて、ディスクレーマーの基礎を形成することができる。

【0074】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。これらの実施例は、本発明の範囲を限定することを意図しておらず、単なる例示として使用される。

【0075】

[実施例]

実施例1～5は、ミノサイクリン塩酸塩の局所非水性ナノ懸濁物組成物を調製する組成物および方法を提供する。

10

20

30

40

【表 7】

表1:非水性ナノ懸濁物組成物の詳細

成分のカテゴリー	成分	量(グラム単位)				
		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
活性剤	ミノサイクリン塩酸塩	5.6	3.07	3.00	3.07	7.31
非水性液体ビヒクル	シクロメチコン	140.0	76.86	39.0	76.86	91.4
非水性液体ビヒクル	鉱油	-	-	36.0	36.0	--
湿潤剤	シクロメチコンジメチコンコポリオール	6.0	7.07	9.00	6.9	14.62

10

【 0 0 7 6 】

非水性ナノ懸濁物の調製方法：ミノサイクリンをシクロメチコンジメチコンコポリオールと一緒にシクロメチコン中に分散させ、混合した。これに、マグネシアで安定化された95%ZrO₂で作成された直径0.4mmの不活性粉碎媒体を添加した。混合物を約24時間攪拌し、粉碎を行った。不活性粉碎媒体を分離し、得られたナノ懸濁物を、Malvern Mastersizer (MS3000)を使用して、ミノサイクリンナノ粒子の「粒度分布」を記録するために分析した。

20

【 0 0 7 7 】

実施例1～5のナノ懸濁物のMalvern粒径分析の結果を表2で以下に示す。

【表 8】

表2:実施例1～5のナノ懸濁物の粒度分布(PSD)結果:

PSD (nm)	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5
D ₁₀	235	177	250	146	187
D ₅₀	368	256	393	232	274
D ₉₀	589	369	613	339	403

30

【 0 0 7 8 】

種々の例で、ミノサイクリン塩酸塩の平均粒径は、粒子の50%(D₅₀)が200nm～約400nmで変化する直径を有し、粒子の90%(D₉₀)が1000nm未満の直径を有するようなものである。

【 0 0 7 9 】

実施例1および5の非水性ナノ懸濁物を、室温(25℃/相対湿度60%)で少なくとも3ヶ月間、琥珀色のガラスバイアル中にナノ懸濁物を保つことによる貯蔵安定性試験に供した。ミノサイクリン塩酸塩の物理的外観、粒度分布の変化および化学的アッセイを3ヶ月後に評価した。ミノサイクリン塩酸塩、関連物質および全不純物のアッセイの分析を、HPLC技術を用いて行った。所見を以下の表3および表4に示す：

40

【表 9】

表3:実施例1のナノ懸濁物の安定性試験結果:

時点	粒度分布 (nm)			化学的アッセイ	物理的外観
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀		
初期	235	368	589	99.43%	懸濁物
3ヶ月	210	311	463	104.73%	懸濁物

50

【表 10】

表4:実施例5のナノ懸濁物の安定性試験結果:

時点	粒度分布 (nm)			化学的 アッセイ	4- エピ ミノサイクリン	物理的外観
	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀			
初期	187	274	403	107.24	0.89	懸濁物
3ヶ月	188	273	400	105.65	0.91	懸濁物

【0080】

10

本発明の非水性ナノ懸濁物は、製造および貯蔵の際に少なくとも3ヶ月間、物理的および化学的に安定であることが分かった。貯蔵時にミノサイクリンまたはその塩の粒度分布に有意な変化は認められなかった。さらに、貯蔵時にミノサイクリンの化学アッセイが変化しなかったため、ナノ懸濁物は化学分解の兆候を示さなかった。関連物質および全不純物の含量は貯蔵時に指定される限度内にとどまった。

【0081】

[実施例 6 ~ 実施例 10]

非水性ナノ懸濁物（実施例 1 ~ 5 に記載される方法により調製）を、その詳細を表 5 で以下に示すゲルの形態の局所組成物に変換した：

【表 11】

20

表5:ゲルの形態のナノ粒子局所組成物の詳細:

説明	成分	成分の 機能	量・% w/w				
			実施例 6	実施例 7	実施例 8	実施例 9	実施例 10
** 非水性 ナノ 懸濁物	ミノサイクリン塩酸塩	活性剤	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	シクロメチコン	非水性ヒドロフィル	25.0	13.0	25.0	25.0	25.0
	シクロメチコン ジメチコンポリオール	湿潤剤	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
	鉱油	非水性ヒドロフィル	--	12.0	--	--	--
局所 ゲル 非水性 液体 ヒドロフィル	アルキルメチルシリコンワックス (STワックス30)	軟化剤および増粘剤	4.0	4.0	4.0	4.0	--
	白色セレンろう	軟化剤および増粘剤	--	--	--	--	4.0
	オレイン酸	浸透促進剤	--	--	10.0	--	--
	ミリスチン酸イソプロピル	浸透促進剤	--	--	--	20.0	20
	セトステアリアルアルコール	粘度上昇剤	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
	ブチルヒドロキシアニソール	抗酸化剤	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	シクロペンタシロキサンおよび ジメチコンクロスポリマー (Elastomer 10)	ゲル化剤	適量~100	適量~100	適量~ 100	適量~ 100	適量~ 100

30

40

**ミノサイクリンのナノ粒子を含むゲル組成物を製剤化するのに使用される非水性ナノ懸濁物は、粒子の 90%(D₉₀)が 200~700nm の範囲の径を有し、粒子の 50%(D₅₀)が 100~500nm の範囲の径を有し、粒子の 10%(D₁₀)が 50~300nm の範囲の径を有するような粒度分布を有する。

【0082】

ナノ粒子ミノサイクリン局所ゲル組成物の調製方法：STワックス30およびセトステアリアルアルコールを70~75 の温度で融解し、ブチルヒドロキシアニソール（および実施例 8 のオレイン酸または実施例 9 および 10 のミリスチン酸イソプロピル）をこの混合物に添加した。融解した混合物を攪拌しながらElastomer 10に添加した。これにミノサイクリン塩酸塩ナノ懸濁物（ミノサイクリン塩酸塩、シクロメチコンおよびノ

50

または鉱油、ならびにシクロメチコンジメチコンポリオールを含有、実施例 1 ～ 5 の方法により調製)を添加し、混合物を 35 で攪拌して均一な稠度を達成した。これにより、非脂性無水局所ゲル組成物が形成された。

【0083】

こうして調製された非水性ナノ粒子組成物を、室温(25 / 相対湿度 60%)で少なくとも 3 ヶ月間白色押しチューブに保存することによる貯蔵安定性試験に供した。ミノサイクリン塩酸塩の物理的外観、粒度分布の変化および化学的アッセイを 3 ヶ月後に評価した。組成物が製造および貯蔵の際に少なくとも 3 ヶ月間、物理的および化学的に安定であることが観察された。貯蔵時に組成物の物理的外観(淡黄色半固体ゲル)に変化はなかった。組成物の粘度も貯蔵の際に実質的に変化しなかった。さらに、貯蔵時にミノサイクリンの化学アッセイがラベルクレームの 90%～110%の限度内にあったので、ナノ懸濁物は化学分解の兆候を示さなかった。関連物質および全不純物は貯蔵時に 4%以下の指定される限度内にとどまった。実施例 10 の組成物の観察結果を以下の表 6 に示す：

【表 12】

表6:ナノ粒子組成物の安定性結果:

時点	不純物:4-エピ-ミノサイクリン	ミノサイクリンのアッセイ	物理的外観	粘度(cps)
初期	0.923	105.32	淡黄色半固体ゲル	250333
3ヶ月	0.967	107.04	淡黄色半固体ゲル	251944

注:ミノサイクリン塩酸塩および 4-エピミノサイクリンのアッセイの分析を、HPLC 技術を用いて行った。組成物の粘度を、Brookfield(登録商標)LVDP+Pro II 粘度計を用いて 30±2℃の温度で測定した。

【0084】

[実施例 11 ～ 実施例 12]

非水性ナノ懸濁物(実施例 1 ～ 実施例 5 に記載される方法により調製)を、その詳細を表 7 で示す泡の形態の局所組成物に変換した：

【表 13】

表7:泡の形態の局所組成物の詳細:

説明	成分	成分の機能	量- % w/w	
			実施例 11	実施例 12
*** 非水性ナノ懸濁物	ミノサイクリン塩酸塩	活性剤	1.0	1.0
	シクロメチコン	非水性ビヒクル	25.0	13.0
	シクロメチコンジメチコンポリオール	湿潤剤	2.3	2.3
	鉱油	非水性ビヒクル	-	12.0
	ステアシルアルコール	泡補助剤	2.0	2.0

局所泡 非水性液体 ビヒクル	セチルアルコール	泡補助剤	1.0	1.0
	モノステアリン酸グリセリン	非イオン性界面活性剤	6.0	6.0
	高級飽和脂肪酸の グリセロールエステル (Gelucire 43/01)	硬質脂肪	6.0	6.0
	鉱油	油相	20.0	12.0
	ジシロキサン(ヘキサ ジメチルジシロキサンと オクタメチルトリシロキサン)	泡崩壊性の付与	26.7	34.7
	シクロヘンタシロキサンおよび ジメチコンクロスポリマー (Elastomer 10)	レオロジー改質剤	10.0	10.0
噴霧剤	炭化水素噴霧剤- プロパン/イソブタン/n-ブタン、 55/15/30(NIP-70)	泡噴霧剤	泡組成物の4~20%	

10

****ミノサイクリンのナノ粒子を含むゲル組成物を製剤化するのに使用される非水性ナノ懸濁物は、粒子の 90%(D₉₀)が 200~700nm の範囲の径を有し、粒子の 50%(D₅₀)が 100~500nm の範囲の径を有し、粒子の 10%(D₁₀)が 50~300nm の範囲の径を有するような粒度分布を有する。**

20

【0085】

ナノ粒子ミノサイクリン局所泡組成物の調製：ステアリルアルコール、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、Gelucire、鉱油およびElastomer 10（ジシロキサンを除く）を含む泡組成物ビヒクルの賦形剤を、攪拌しながら70~75の温度で融解して、均一な稠度の混合物を得た。次いで、混合物を35に冷却し、これにミノサイクリン塩酸塩ナノ懸濁物（ミノサイクリン塩酸塩、シクロメチコンおよび/または鉱油、ならびにシクロメチコンジメチコンコポリオールを含有、実施例1~4により調製）をジシロキサンと一緒に添加した。こうして得られた分散液は、(Brookfield（登録商標）LVDP+Pro II粘度計により 25 ± 2 の温度で測定される)約3720cpsの粘度を有していた。分散液を泡キャニスタに充填し、密封し、引き続き適量の噴霧剤を添加した。これにより、クリーム状の急速に崩壊するナノ粒子局所泡組成物が形成された。

30

【0086】

[実施例13]

有効性試験：本発明により調製されたナノ粒子局所用組成物〔(1)D₉₀が約450nmであり、D₅₀が約300nmであり、D₁₀が約200nmであるような粒度分布を有するミノサイクリンの粒子を含み、浸透促進剤を含有しない実施例6のナノ粒子局所ゲル組成物；および(2)D₉₀が約310nmであり、D₅₀が約210nmであり、D₁₀が約110nmであるような粒度分布を有するミノサイクリンの粒子を含み、浸透促進剤としてミリスチン酸イソプロピルを含有する実施例9のナノ粒子局所ゲル組成物〕を、ざ瘡の治療における有効性について試験し、ミクロンサイズミノサイクリン（比較例1および2）を含む先行技術のゲルまたは泡組成物と比較した。

40

【0087】

比較例1および2の組成の詳細を以下に示す：

【表 1 4】

比較例1:

成分	量(% w/w)
ミノサイクリン塩酸塩	1
シクロメチコン	2.96
PPG-15 ステアリルエーテル	14.82
オクチルドデカノール	11.86
軽質鉱油	55.03
モノステアリン酸グリセリン	5.93
ステアリルアルコール	5.93
ミリスチルアルコール	2.47

10

【表 1 5】

比較例2:

成分	量-% w/w
ミノサイクリン塩酸塩	1
Versagel M 500	69
鉱油	30

20

【0088】

比較例 1 および 2 は、 D_{10} が約 1.8 ミクロンであり、 D_{50} が約 10.7 ミクロンであり、 D_{90} が約 29.8 ミクロンである、ミクロンサイズの粒度分布を有するミノサイクリン塩酸塩を含んでいた。

【0089】

本発明により調製されたナノ粒子局所組成物（実施例 6 および 9）ならびに比較例 1 および 2 の局所組成物を、ざ瘡の治療における有効性について試験した。組成物の有効性を、雌の Sprague Dawley ラットにおけるアクネ菌（*propionibacterium acnes*）誘発性ざ瘡で測定した。アクネ菌細菌を 0 日目にラットの右耳に皮内注射し、炎症および耳の厚さの増加を引き起こした。全てのラットの左耳に生理食塩水（滅菌 0.9% 塩化ナトリウム溶液）を注射した。両耳の耳の厚さを 0 日目、すなわち注射前ならびに 1 日目に測定した。その後、1 日目から始めて、一定量の本発明の組成物（実施例 6 および 9）ならびに比較例 1 および 2 の組成物を、1 日目から 14 日目まで毎日それぞれの群の動物の右耳に局所施用した。右耳の厚さ（mm）を、3 日目、5 日目、7 日目、9 日目、11 日目、13 日目、15 日目に定期的に測定し、1 日目と比較した厚さの変化率を計算した。図 1 は、種々の治療群、すなわち、実施例 6 のナノ粒子局所組成物（-x-）、実施例 9 のナノ粒子局所組成物（- - ）；比較例 1（- - ）による局所組成物および比較例 2 による局所組成物（- - ）について、1 日目から 14 日目までの種々の時点での右耳の厚さを示すグラフを示している。

30

40

【0090】

ミノサイクリンのナノ粒子を含むが、浸透促進剤を含まない本発明のナノ粒子局所ゲル組成物（実施例 6）は、ミクロンサイズの薬物粒子を有する比較例 1 と 2 の両方の局所組成物と比較して、改善された有効性を示すことが観察された。さらに、ミノサイクリンナノ粒子を含み、ミリスチン酸イソプロピルなどの浸透促進剤を有する本発明のナノ粒子局所ゲル組成物（実施例 9）は、比較例 1 と 2 の両方と比較して、有意に優れた有効性を示すことが観察された。これは、浸透促進剤を有さない本発明のナノ粒子局所ゲル組成物と比較して改善した有効性をさらに示した。

50

【 0 0 9 1 】

本発明の両ナノ粒子組成物の場合、アクネ菌誘発性炎症の阻害（１日目からの耳の厚さまたはざ瘡の減少）の有意な開始は１１日目から始まったが、両比較組成物の場合、阻害の有意な開始または１日目からの厚さの減少は、１５日目にのみ見られた。さらに、本発明の組成物は、アクネ菌誘発性炎症のより高い阻害率、すなわち比較組成物の場合に観察された減少に対して耳の厚さのより高い減少％を示した。例えば、本発明の実施例６および９のナノ粒子ミノサイクリン局所組成物の局所毎日施用後のアクネ菌誘発性炎症で観察された最大有意（ $p < 0.001$ ）阻害は、試験の１５日目でそれぞれ - 18.9% および - 23% であった。比較組成物１および２の局所毎日施用後のアクネ菌誘発性炎症で観察された最大有意（ $p < 0.001$ ）阻害は、試験の１５日目でそれぞれ - 0.9% および - 9.7% であった。

10

【 図 1 】

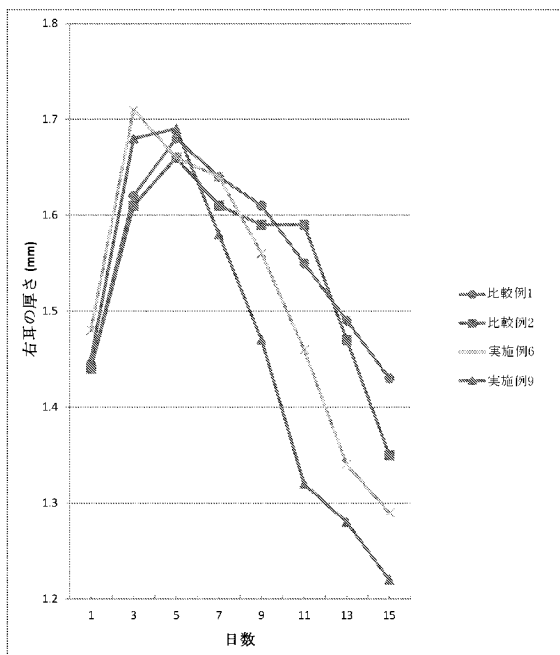


Figure - 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT / IN 2016/050068
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 9/00 (2006.01); A61K 9/06 (2006.01); A61K 9/12 (2006.01); A61K 9/51 (2006.01); A61K 31/65 (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 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) EPODOC, WPI, TXTE, TXTG		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004115134 A1 (MERISKO-LIVERSIDGE) 17 June 2004 (17.06.2004) whole document; especially Paragraph [0173]	1-16
X	US 2005019412 A1 (BOSCH et al.) 27 January 2005 (27.01.2005) whole document; especially Paragraph [0167]	1-16
X	WO 2004006959 A1 (ELAN PHARMA INTERNATIONAL, LTD) 22 January 2004 (22.01.2004) whole document; especially Page 32 Line 16 - Page 33 Line 27	1-16
X	US 2008220075 A1 (MERISKO-LIVERSIDGE ELAINE) 11 September 2008 (11.09.2008) whole document; especially Paragraphs [0127], [0128]	1-16
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "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 07 July 2016 (07.07.2016)		Date of mailing of the international search report 14 July 2016 (14.07.2016)
Name and mailing address of the ISA/AT Austrian Patent Office Dresdner StraÙe 87, A-1200 Vienna Facsimile No. +43 / 1 / 534 24-535		Authorized officer HUNGER U. Telephone No. +43 / 1 / 534 24-363

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT / IN 2016/050068

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.: 15, 16.

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 15 and 16 refer to a method of treatment of the human or animal body by therapy, a search was based on the alleged effects of the composition.

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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT / IN 2016/050068

Patent document cited in search report			Patent family member(s)			Publication date
US	A1	2004115134	US	A1	2004115134	2004-06-17
			US	A1	2009047209	2009-02-19
US	A1	2005019412	US	A1	2005019412	2005-01-27
WO	A1	2004006959	JP	A	2005536512	2005-12-02
			AU	A1	2003261167	2004-02-02
			US	A1	2004258757	2004-12-23
			EP	A1	1551457	2005-07-13
			US	A1	2011165251	2011-07-07
			CA	A1	2492488	2004-01-22
			EP	A1	2283864	2011-02-16
			WO	A1	2004006959	2004-01-22
			JP	A	2011093919	2011-05-12
US	A1	2008220075	AR	A1	072134	2010-08-11
			CA	A1	2718189	2009-09-17
			TW	A	200942272	2009-10-16
			US	A1	2008220075	2008-09-11
			WO	A1	2009114695	2009-09-17
			JP	A	2011514360	2011-05-06
			NZ	A	587658	2012-02-24
			AU	A1	2009223108	2009-09-17
			MX	A	2010009866	2010-09-30
			KR	A	20100126445	2010-12-01

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 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 K 47/24 (2006.01)	A 6 1 K 47/24	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	

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

- (74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (74) 代理人 100129713
弁理士 重森 一輝
- (74) 代理人 100137213
弁理士 安藤 健司
- (74) 代理人 100143823
弁理士 市川 英彦
- (74) 代理人 100151448
弁理士 青木 孝博
- (74) 代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵
- (74) 代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐
- (74) 代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也
- (74) 代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和
- (74) 代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一
- (74) 代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔
- (74) 代理人 100202267
弁理士 森山 正浩
- (74) 代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和
- (74) 代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72) 発明者 ボマガニ、マドゥスダン
インド国、パローダ・390020、タンジャルジャ・ロード、ニア・プラサム・エンクレーブ
- (72) 発明者 ボウミック、スバス・バララム
インド国、パローダ・390020、タンジャルジャ・ロード、ニア・プラサム・エンクレーブ
- (72) 発明者 ケイン、パラシャント

インド国、パローダ・３９００２０、タンジャルジャ・ロード、ニア・ブラサム・エンクレープ

(72)発明者 デュビー，パイプハフ

インド国、パローダ・３９００２０、タンジャルジャ・ロード、ニア・ブラサム・エンクレープ

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA13 AA16 AA24 CC32 DD07X DD45N DD64 EE27X

4C086 AA01 AA02 DA29 MA03 MA05 MA17 MA23 MA28 MA63 NA03

ZA89 ZB35