

(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2013-544842

(P2013-544842A)

(43) 公表日 平成25年12月19日(2013.12.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 K 31/4015 (2006.01)	A 6 1 K 31/4015	
A 6 1 K 31/421 (2006.01)	A 6 1 K 31/421	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-542143 (P2013-542143)	(71) 出願人	390040637 アラーガン インコーポレイテッド ALLERGAN, INCORPORATED
(86) (22) 出願日	平成23年11月30日 (2011.11.30)		
(85) 翻訳文提出日	平成25年7月31日 (2013.7.31)		
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/062691		
(87) 国際公開番号	W02012/075174		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92 612 アーヴィン デュポント ドライ ヴ 2525
(87) 国際公開日	平成24年6月7日 (2012.6.7)	(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(31) 優先権主張番号	61/419, 115	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(32) 優先日	平成22年12月2日 (2010.12.2)	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

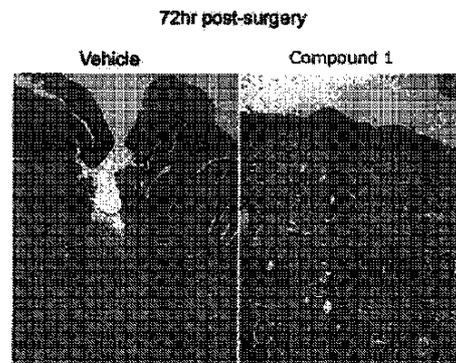
(54) 【発明の名称】 皮膚修復のための化合物および方法

(57) 【要約】

本開示は、皮膚の欠陥を治療する組成物および方法を提供する。本組成物は、創傷、瘢痕、およびしわ等の皮膚の欠陥を治療するのに有用な治療的に有効な量の化合物を含む。

【選択図】 図 1

FIG. 1

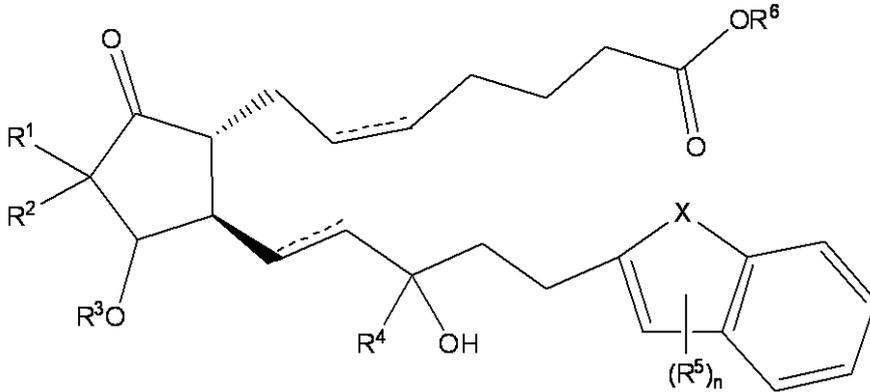


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

皮膚の欠陥を治療する方法であって、以下の構造を有する治療的に有効な量の化合物を含む組成物を投与することを含み、

【化 1】



10

式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ、Hおよび $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルから独立して選択され、

R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルケニルであり、 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、 n は、0 ~ 7

20

であり、 X は、SまたはOであり、
前記投与が、前記皮膚の欠陥を治療する、
方法。

【請求項 2】

R^4 はHであり、 R^3 はHであり、 X はSである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^1 および R^2 は、 CH_3 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

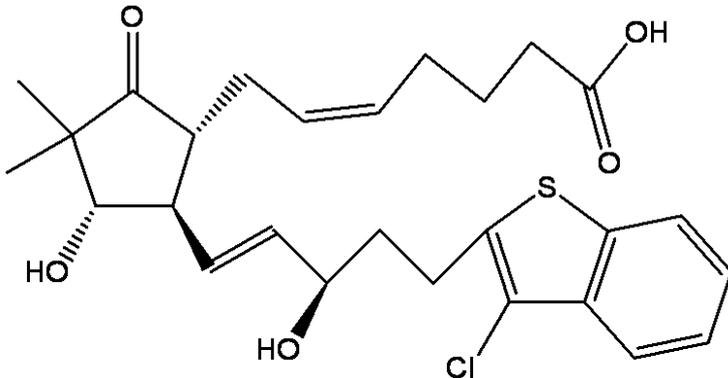
R^5 は、Clである、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 5】

前記化合物は、

【化 2】



40

である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記皮膚の欠陥は、浅い傷、瘢痕、またはしわである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記組成物は、皮下、真皮下、または経皮、皮内、または局所投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

50

前記投与は、肥厚性瘢痕、陥凹瘢痕、皮膚線条、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される種類の瘢痕の形成を減少させる、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記皮膚の欠陥は、しわである、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

前記組成物は、顔、首、腕、胴体、背中、脚、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される領域に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記組成物は、外科的切開前、手術中、手術後、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される時点で投与される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 12】

前記投与は、瘢痕形成を最小化する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記投与は、瘢痕形成を予防する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記投与は、しわ形成を予防する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記投与は、既存のしわの出現を減少させる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記しわは、眉間の溝、目じりの小じわ、鼻唇溝、目の下の線、眉間のしわ、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

20

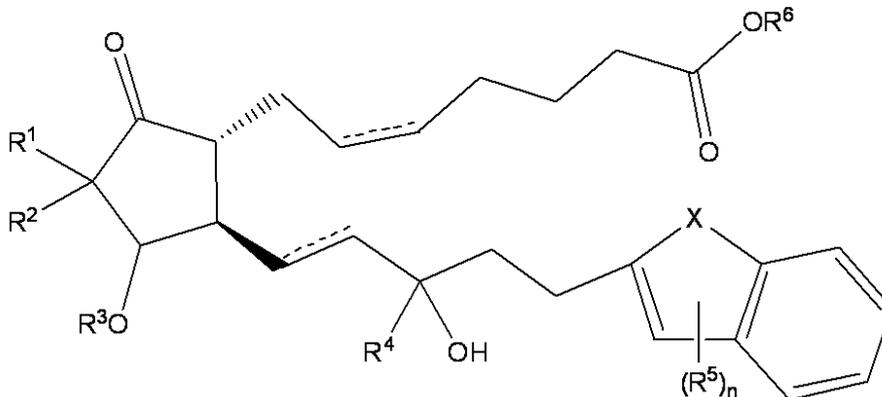
【請求項 17】

前記浅い傷の原因は、切開、裂傷、熱傷、化学火傷、擦り傷、刺創、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 18】

浅い傷を治療するために提供される方法であって、以下の構造を有する治療的に有効な量の化合物を含む組成物を投与することを含み、

【化 3】



30

式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

40

R¹、R²、R³、およびR⁴はそれぞれ、HおよびC₁~C₆直鎖アルキルから独立して選択され、

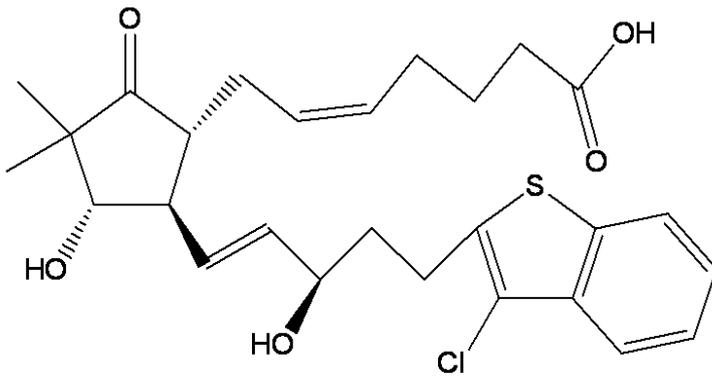
R⁵は、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルケニルであり、R⁶は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、nは、0~7であり、Xは、SまたはOであり、

前記創傷が、前記組成物の投与を伴わないときよりも正常に治癒する、方法。

【請求項 19】

前記化合物は、化合物 1 :

【化 4】



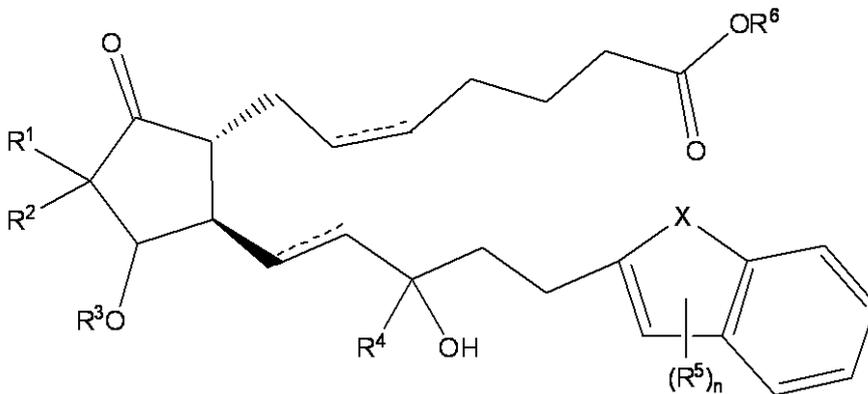
10

である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

しわの出現を減少させる方法であって、以下の構造を有する治療的に有効な量の化合物を含む組成物を前記しわに投与することを含み、

【化 5】



20

式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ、H および $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルから独立して選択され、

30

R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルケニルであり、 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、 n は、0 ~ 7 であり、 X は、S または O であり、

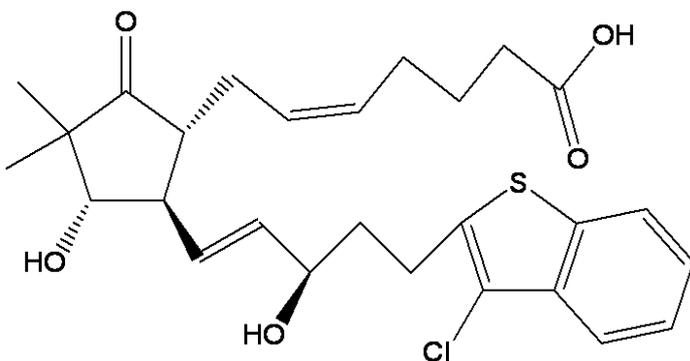
前記しわの出現が減少する、

方法。

【請求項 21】

前記化合物は、

【化 6】



40

である、請求項 20 に記載の方法。

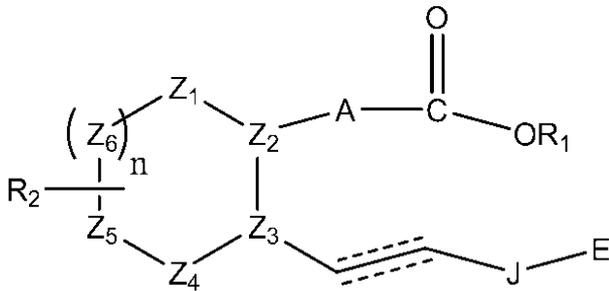
【請求項 22】

50

前記組成物は、局所投与される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 23】

皮膚の欠陥を治療する方法であって、以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも 1 つの EP 4 作動薬を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、
【化 7】



10

式中、

$Z_1 \sim Z_6$ のそれぞれは、独立して、C、N、O、または S であり、

A は、 $-(CH_2)_6-$ または $\text{シス}-CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ であり、1 個もしくは 2 個の炭素は、S または O で置換されてもよいか、あるいは

A は、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、式中、Ar は、アリーレンもしくはヘテロアリーレンであり、m と o との合計は、1 ~ 4 であり、1 つの CH_2 は、S または O で置換されてもよく、

20

R_1 は、H、アルキル、シクロアルキル、オキシャルキル、ヒドロキシャルキル、アルケニル、オキシャルケニル、またはヒドロキシャルケニルであり、

R_2 は、アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、またはオキソであり、

J は、アルキレン、シクロアルキレン、オキシャルキレン、ヒドロキシャルキレン、フルオロアルキレン、またはジフルオロアルキレンであり、

E は、 C_{1-12} アルキル、 R_3 、または $-Y-R_3$ であり、式中、Y は、 CH_2 、S、または O であり、 R_3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、

n は、0 または 1 であり、

点線は、結合の存在または不在を表す、

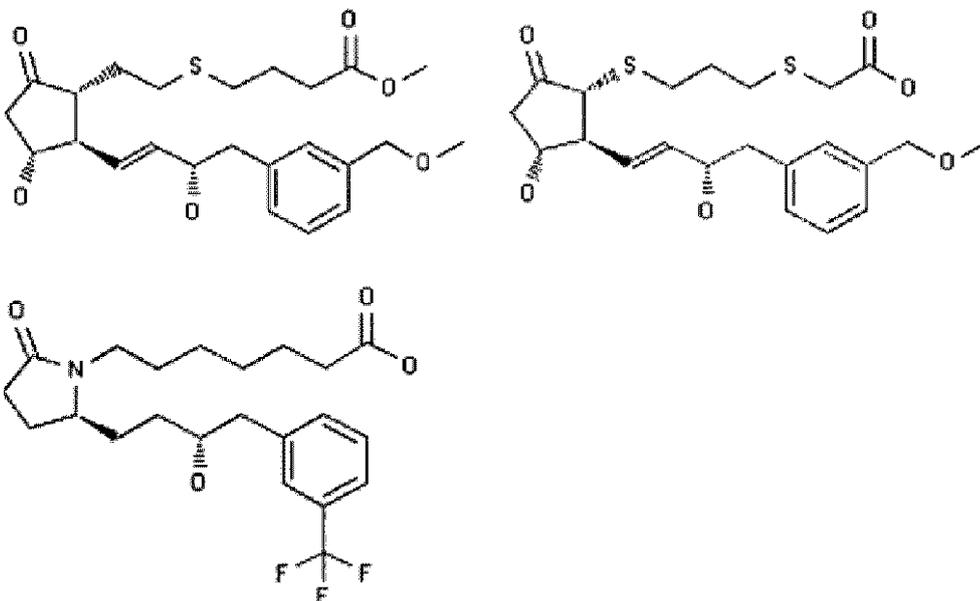
方法。

30

【請求項 24】

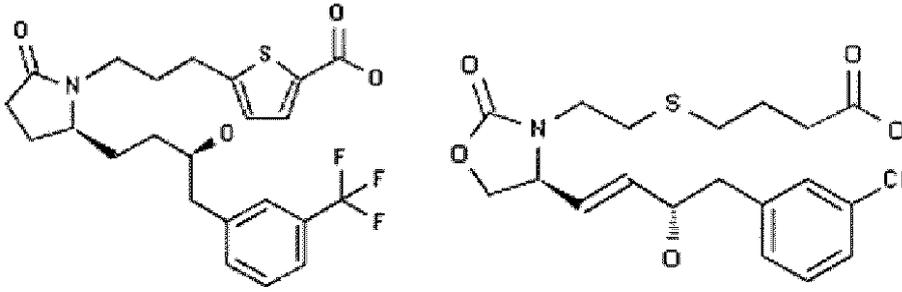
以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも 1 つの EP 4 作動薬を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、皮膚の欠陥を治療する方法。

【化 8】

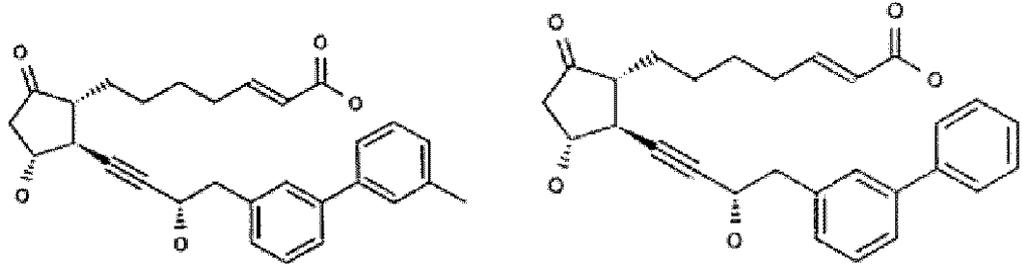
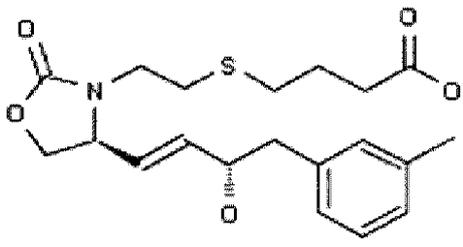


40

50



10



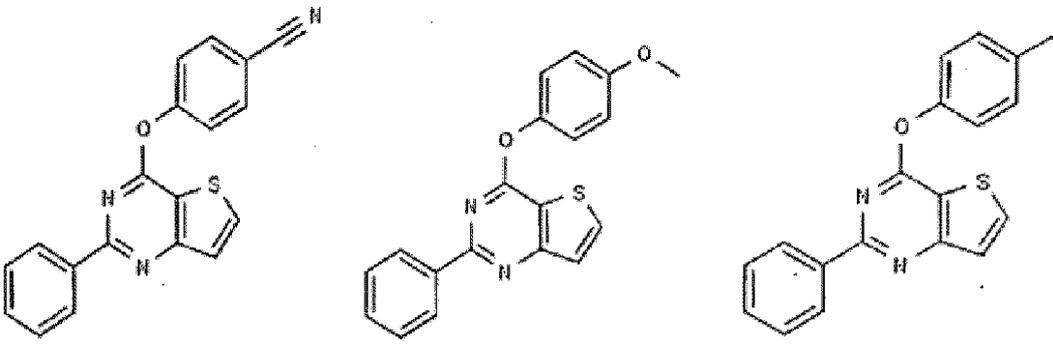
20

【請求項 25】

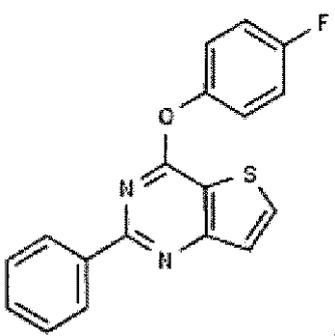
以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも1つのEP4作動薬を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、皮膚の欠陥を治療する方法。

30

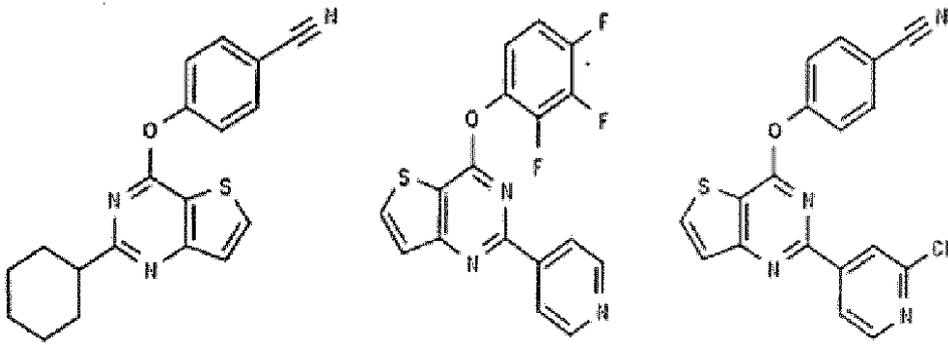
【化9】



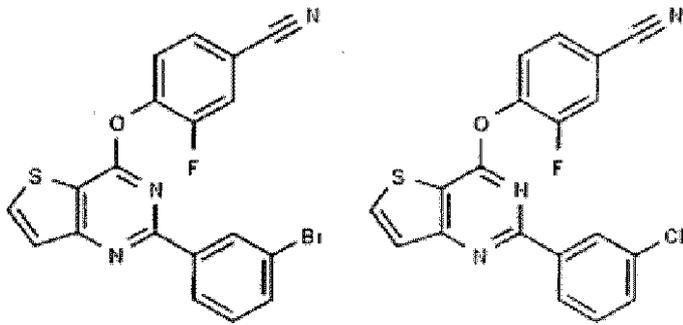
40



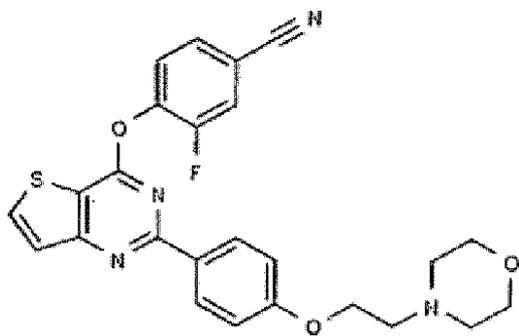
50



10



20

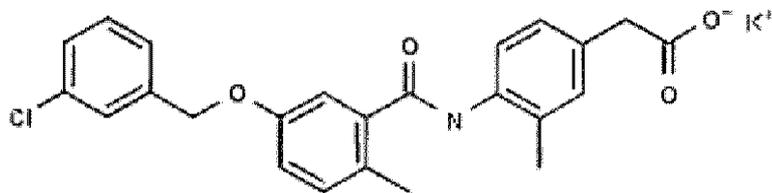


30

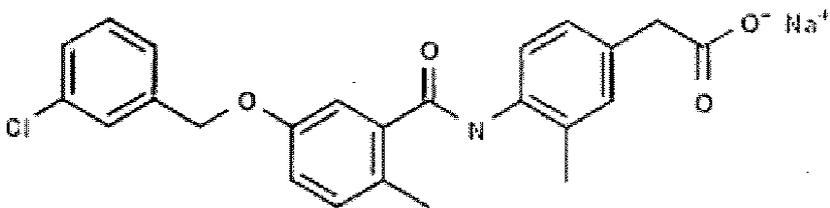
【請求項 26】

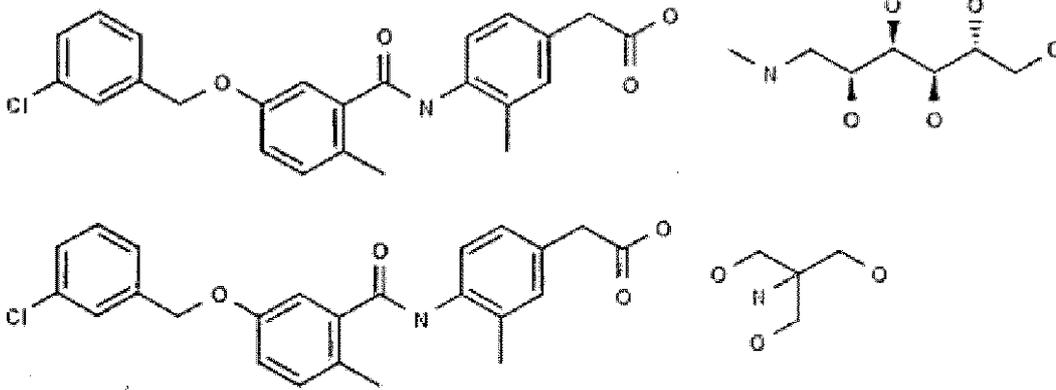
以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも1つのEP4作動薬を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、皮膚の欠陥を治療する方法。

【化10】



40





10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2010年12月2日出願の米国仮出願第61/419,115号の利益を主張する。

【0002】

本発明は、概して、創傷治癒のための組成物および方法に関し、具体的には、創傷治癒、瘢痕減少、および皮膚修復における治療のためのEP4作動薬の使用に関する。

20

【背景技術】

【0003】

プロスタノイドEP4受容体は、プロスタグランジンE2 (PGE2)の作用を媒介し、かつ他のプロスタノイド受容体と比較して最長の細胞内C末端ループを特徴とするGタンパク質共役受容体である。EP4受容体は、Gに共役してcAMP濃度の上昇を媒介するだけでなく、Giにも共役して、ERKまたはAKT等の主要な細胞内シグナル伝達タンパク質をリン酸化する。EP2は、EP4に類似した別のPGE2受容体のサブタイプである。EP2受容体とEP4受容体との間でいくつかの機能が重複する。例えば、それらの受容体のいずれもIOP低下を誘導し、cAMPシグナル伝達を介してPGE2媒介RANKLに關与する。しかしながら、いくつかの機能は相違し、主として、標的部位における受容体の密度の相違に起因する。したがって、EP2は、排卵および受精時の卵丘拡張に關与し、EP4は、動脈管の閉鎖を制御する。これらの受容体が、排卵および受精に關与し、骨形成を誘導し、炎症性腸疾患から保護し、ランゲルハンス細胞遊走および成熟を促進し、特にコラーゲン誘導関節炎のモデルにおける関節の炎症を媒介するとき、EP4受容体の発現は、様々な生理学および病態生理学のプロセスによって制御される。

30

【0004】

浅い傷、豊胸手術を含むが、これに限定されない美容整形による瘢痕、背中、胸部中央、心臓、腹部、恥部、および関節手術による瘢痕、熱傷、加齢、および紫外線による老化による瘢痕、ならびにしわ等の皮膚の欠陥は、体のあらゆる領域上に生じる可能性がある。瘢痕化は、機械的損傷、手術、熱傷、化学物質との接触、放射線、および中毒等の局所性または全身性外傷後に、成人の体のすべての部位で生じる場合があり、創傷部位で正常な構造を回復させるホメオスタシスプロセスの失敗を表す。しわは、様々な理由で生じ、加齢の一般的な兆候である。瘢痕および加齢の兆候のいずれも、典型的には望ましくないものと見なされる可能性がある。さらに、何らかの損傷に由来する見苦しい瘢痕、または重度の瘢痕を有する危険性の高い人々における予防が非常に望ましい。

40

【0005】

したがって、そのような皮膚の欠陥を安全かつ効果的に治療または予防する作用物質が非常に望ましい。

【発明の概要】

【0006】

50

本開示は、創傷治癒および瘢痕減少のための組成物および方法を提供する。本発明の組成物および方法は、本明細書に記載の少なくとも1つのEP4作動薬を含む。本発明の組成物および方法を用いて治療または予防することができる創傷、瘢痕、および他の皮膚の欠陥は、体のすべての部位における手術、外傷、疾患、機械的損傷、熱傷、放射線、中毒、紫外線による老化、加齢、化学物質との接触等のイベントから生じる可能性がある。

【0007】

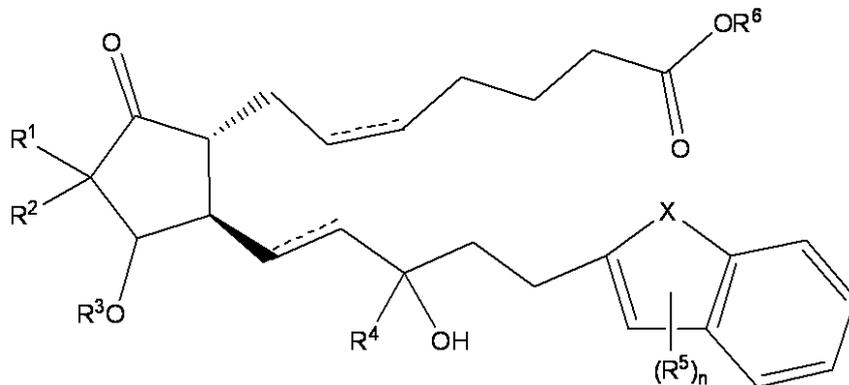
本発明の一実施形態において、皮膚の欠陥を治療するための方法が提供される。そのような方法は、例えば、治療的に有効な量の少なくとも1つのEP4作動薬もしくはEP4/EP2二重作動薬またはEP4およびEP2作動薬の組み合わせを、それを必要とする対象に投与することによって実行することができ、それによって、皮膚の欠陥を治療することができる。

10

【0008】

一実施形態において、創傷を治癒するための方法が提供され、その方法は以下の構造を有する治療的に有効な量の化合物を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、

【化1】



20

式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ、Hおよび $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルから独立して選択され、

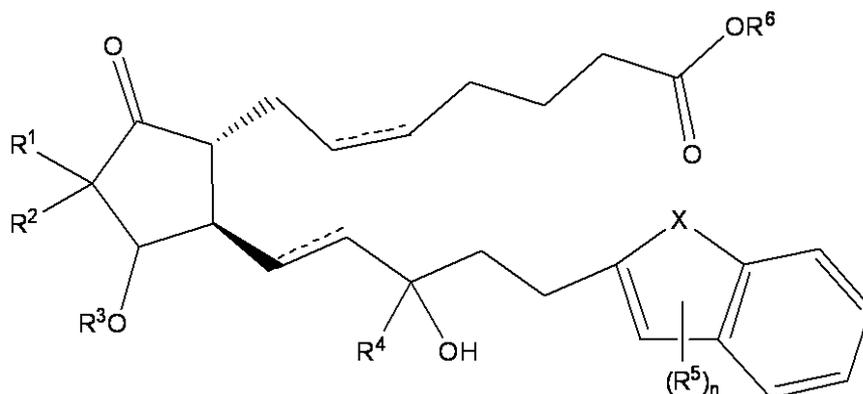
30

R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルケニルであり、 R^6 は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、 n は、0~7であり、 X は、SまたはOである。

【0009】

別の実施形態では、浅い傷を治療するための方法が提供され、その方法は以下の構造を有する治療的に有効な量の化合物を含む組成物を投与することを含み、

【化2】



40

式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ、Hおよび $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルから独立して選択

50

され、

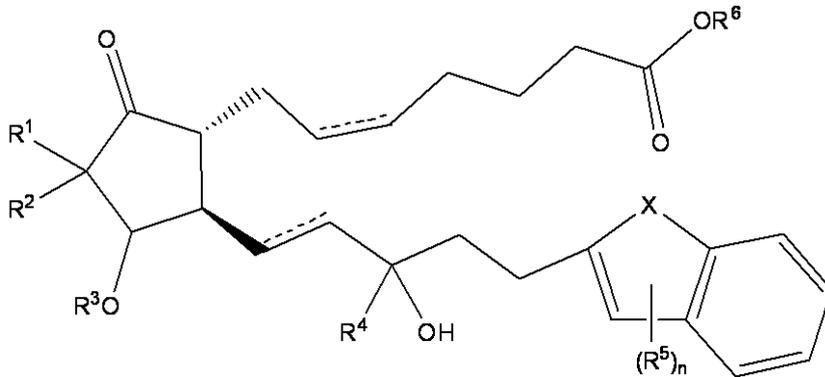
R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルケニルであり、 R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、 n は、 $0 \sim 7$ であり、 X は、 S または O であり、

創傷は、該組成物の投与を伴わないときよりも正常に治癒する。

【0010】

さらに別の実施形態では、しわの出現を減少させる方法は、以下の構造を有する治療的に有効な量の化合物を含む組成物を前記しわに投与することを含み、

【化3】



式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 はそれぞれ、 H および $C_1 \sim C_6$ 直鎖アルキルから独立して選択され、

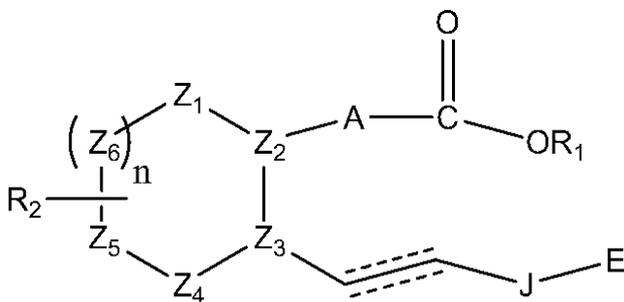
R^5 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルケニルであり、 R^6 は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、 n は、 $0 \sim 7$ であり、 X は、 S または O であり、

しわの出現が減少する。

【0011】

別の実施形態では、本発明の組成物は、以下の構造を有する少なくとも1つのEP4作動薬を含み、

【化4】



式中、

$Z_1 \sim Z_6$ のそれぞれは、独立して、 C 、 N 、 O 、または S であり、

A は、 $-(CH_2)_6-$ またはシス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ であり、1個もしくは2個の炭素は、 S または O で置換されてもよいが、あるいは

A は、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、式中、 Ar は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 m および o の合計は、 $1 \sim 4$ であり、1つの CH_2 は、 S または O で置換されてもよく、

R_1 は、 H 、アルキル、シクロアルキル、オキシャルキル、ヒドロキシャルキル、アルケニル、オキシャルケニル、またはヒドロキシャルケニルであり、

R_2 は、アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、またはオキソであり、

J は、アルキレン、シクロアルキレン、オキシャルキレン、ヒドロキシャルキレン、フルオロアルキレン、ジフルオロアルキレンであり、

10

20

30

40

50

E は、 C_{1-12} アルキル、 R_3 、または $-Y-R_3$ であり、式中、Y は、 CH_2 、S、または O であり、 R_3 は、アリアルまたはヘテロアリアルであり、

n は、0 または 1 であり、

点線は、結合の存在または不在を表す。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】皮膚切開術後3日目のヘマトキシリンおよびエオシン(H&E)で染色された皮膚生検試料の画像である。画像は、創傷部位の表皮被覆範囲を示す(倍率200倍)。

【図2】ビヒクルで処理された群および化合物1で処理された群の手術後2日目および3日目の表皮欠損(μm および百分率)を示すグラフである。

【図3】周辺の正常な部位(創傷部位/正常な部位の比率)と比較した、ビヒクルで処理された群および化合物1で処理された群における手術後7日目および14日目の創傷部位の表皮厚を示すグラフである。

【図4】ビヒクルで処理された群および化合物1で処理された群における手術後2日目および3日目の創傷部位における好中球(s/hf)の定量化を示すグラフである。真皮領域における好中球は、400倍の倍率下で計数された。

【図5】ビヒクルで処理された皮膚および化合物1で処理された皮膚における手術後14日目の皮膚創傷部位の肉眼的な外観を示す画像(6.5倍の倍率)である。

【図6A-B】ビヒクルまたは化合物1のいずれかで処理された試料の皮膚瘢痕組織切片および全体の組織外観を定量化するグラフである。図6Aは、切片の上部、中間、および下部のマッソントリクローム染色切片の瘢痕の幅(μm)を示す。図6Bは、手術後3日目、7日目、および14日目の全体の皮膚創傷スコアを示す。

【図7A-B】手術後2週間目の創傷切片上の皮膚瘢痕の幅を定量化するグラフである。図7Aは、上部、中間、および下部のピクロシリウスレッド染色切片の瘢痕の幅(μm)を示す。図7Bは、ビヒクル、TGF- β_3 、または化合物1のいずれかで処理されたマッソントリクローム染色切片の上部、中間、および下部の切片の瘢痕の幅を示す。

【図8】手術後70日目のビヒクル、TGF- β_3 、または化合物1で処理された組織の皮膚瘢痕の幅をマッソントリクローム染色に基づいて定量化するグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0013】

前述の概説および以下の詳述のいずれも例示的かつ説明的なものにすぎず、特許請求される本発明を限定するものではないことを理解されたい。本明細書で使用されるとき、単数形の使用は、別途具体的に述べられない限り、複数形を含む。本明細書で使用されるとき、「または」は、別途述べられない限り、「および/または」を意味する。さらに、「含む(including)」という用語、ならびに「含む(include)」および「含まれる(included)」等の他の形態の使用は、限定的ではない。本明細書で使用される項の見出しは、単に構成上の目的のためであり、記載の主題を限定するものと解釈されるべきではない。

【0014】

具体的な定義が提供されない限り、本明細書に記載の分析化学、合成有機化学、および合成無機化学に関連して利用される命名法ならびにその実験手順および技術は、当技術分野で既知のものである。標準の化学記号は、そのような記号によって表される正式名称と同義に使用される。したがって、例えば、「水素(hydrogen)」および「H」という用語は、同一の意味を有すると理解される。標準の技術が、化学合成、化学分析、および製剤に用いられる場合がある。

【0015】

本明細書で使用されるとき、「アルキル」は、1~最大約100個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基を指す。本明細書に出現する場合は常に、「1~100」または「 C_1-C_{100} 」等の数値域は、所与の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「アルキル」という用語は炭素原子の数値域が指定されない場合も含むが、「 C_1-C_1

10

20

30

40

50

00「アルキル」は、アルキル基が、1個のみの炭素原子、2個のみの炭素原子、3個のみの炭素原子等、最大100個(100個を含む)の炭素原子を含んでもよいことを意味する。「置換アルキル」は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヒドロキシ、オキシ、アルコキシ、メルカプト、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アリーールオキシ、置換アリーールオキシ、ハロゲン、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、ニトロン、アミノ、低級アルキルアミノ、低級アルキルジアミノ、アミド、アジド、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)R_7$ 、 $-CH_2OR_7$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2$ 、 $-OC(O)-O-$ を含む置換基を担持するアルキル部分を指し、式中、 R_7 は、H、または低級アルキル、アシル、オキシアシル、カルボキシル、カルバメート、スルホニル、スルホンアミド、スルフリル等である。本明細書で使用されるとき、「低級アルキル」は、1～約6個の炭素原子を有するアルキル部分を指す。

10

【0016】

本明細書で使用されるとき、「アルケニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、かつ約2～最大約100個の範囲内の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基を指し、「置換アルケニル」は、さらに上述の1個以上の置換基を担持するアルケニル基を指す。本明細書で使用されるとき、「低級アルケニル」は、2～約6個の炭素原子を有するアルケニル部分を指す。

【0017】

本明細書で使用されるとき、「アルキニル」は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ約2～最大約100個の範囲内の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖ヒドロカルビル基を指し、「置換アルキニル」は、さらに上述の1個以上の置換基を担持するアルキニル基を指す。本明細書で使用されるとき、「低級アルキニル」は、2～約6個の炭素原子を有するアルキニル部分を指す。

20

【0018】

本明細書で使用されるとき、「シクロアルキル」は、典型的に約3～最大約8個の範囲内の炭素原子を含有する環状(すなわち、環を含有する)アルキル部分を指し、「置換シクロアルキル」は、さらに上述の1個以上の置換基を担持するシクロアルキル基を指す。

【0019】

本明細書で使用されるとき、「アリーール」は、5～最大14個の範囲内の炭素原子を有する芳香族基を指し、「置換アリーール」は、さらに上述の1個以上の置換基を担持するアリーール基を指す。

30

【0020】

本明細書で使用されるとき、「ヘテロアリーール」は、環構造の一部として1個以上のヘテロ原子(例えば、N、O、S等)を含有し、かつ環構造内に合計で5～最大14個の範囲内の原子(すなわち、炭素原子およびヘテロ原子)を有する芳香族部分を指す。「置換複素環」は、さらに上述の1個以上の置換基を担持する複素環基を指す。

【0021】

本明細書で使用されるとき、「複素環」は、環構造の一部として1個以上のヘテロ原子(例えば、N、O、S等)を含有し、かつ3～最大14個の範囲内の炭素原子を有する非芳香族環状(すなわち、環を含有する)基を指し、「置換複素環」は、さらに上述の1個以上の置換基を担持する複素環基を指す。

40

【0022】

本明細書で使用されるとき、「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物を指す。「フッ化物、塩化物、臭化物、またはヨウ化物」は、「フルオロ、クロロ、プロモ、またはヨード」と称される場合もある。

【0023】

本明細書で使用されるとき、「エン(ene)」接尾辞は、例えば、「アルキル」等の用語の最後に付け加えられるとき(「アルキレン」になる)、分子の2つの他の部分に結合するアルキル部分を指し、すなわち、2つの部分は、2つのはっきりと異なる位置のア

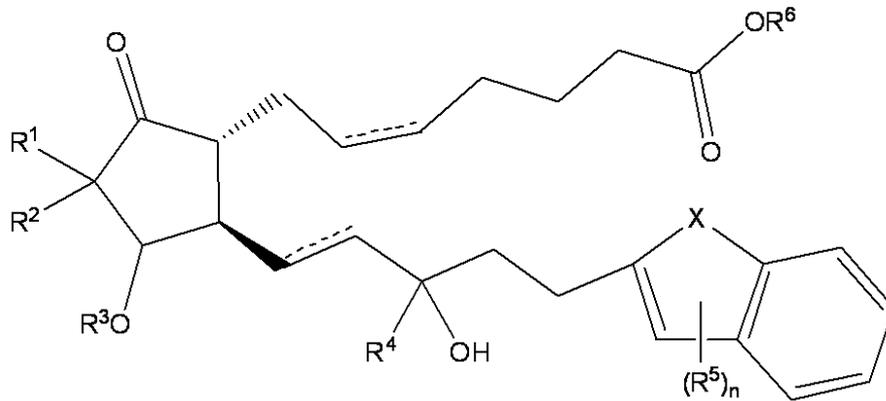
50

ルキル部分に結合される。つまり、アルキル部分は、分子の内部位置を占有する。

【0024】

創傷治癒および瘢痕減少のための組成物および方法が本明細書に開示される。一実施形態において、本明細書に記載の組成物は、以下の一般構造を有する化合物を含み、

【化5】



10

式中、それぞれの点線は、二重結合の存在または不在を表し、

R¹、R²、R³、およびR⁴はそれぞれ、HおよびC₁~C₆直鎖アルキルから独立して選択され、

R⁵は、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆アルケニルであり、R⁶は、H、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニル、その塩、またはそのアミンであり、nは、0~7であり、Xは、SまたはOである。

20

【0025】

ある特定の実施形態において、R⁴はHであり、R³はHであり、XはSである。

【0026】

別の実施形態では、R¹およびR²は、CH₃である。

【0027】

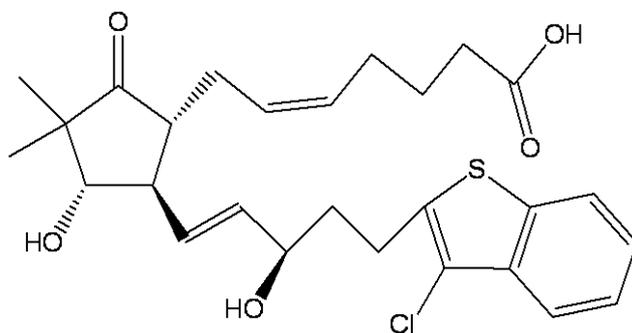
さらなる実施形態では、R⁵は、Clである。

【0028】

さらに別の実施形態では、化合物は、以下のものである。

30

【化6】

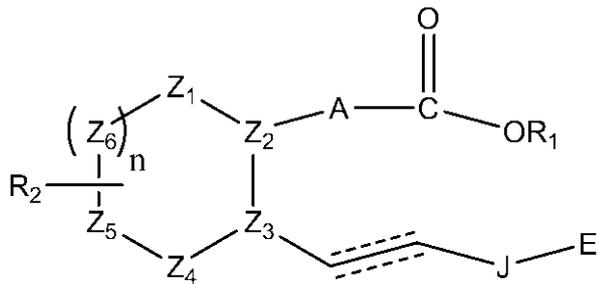


40

【0029】

別の実施形態では、本発明の方法は、以下の構造を有する少なくとも1つのEP4作動薬を含む組成物を採用し、

【化7】



式中、

$Z_1 \sim Z_6$ のそれぞれは、独立して、C、N、O、またはSであり、

Aは、 $-(CH_2)_6-$ またはシス- $CH_2CH=CH-(CH_2)_3-$ であり、式中、1個もしくは2個の炭素がSまたはOで置換されてもよいか、または

Aは、 $-(CH_2)_m-Ar-(CH_2)_o-$ であり、式中、Arは、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、mとoとの合計は、1~4であり、1つの CH_2 がSまたはOで置換されてもよく、

R_1 は、H、アルキル、シクロアルキル、オキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルケニル、オキシアルケニル、またはヒドロキシアルケニルであり、

R_2 は、アルキル、ヒドロキシル、ハロゲン化物、またはオキソであり、

Jは、アルキレン、シクロアルキレン、オキシアルキレン、ヒドロキシアルキレン、フルオロアルキレン、ジフルオロアルキレンであり、

Eは、 C_{1-12} アルキル、 R_3 、または $-Y-R_3$ であり、式中、Yは、 CH_2 、S、またはOであり、 R_3 は、アリールまたはヘテロアリールであり、

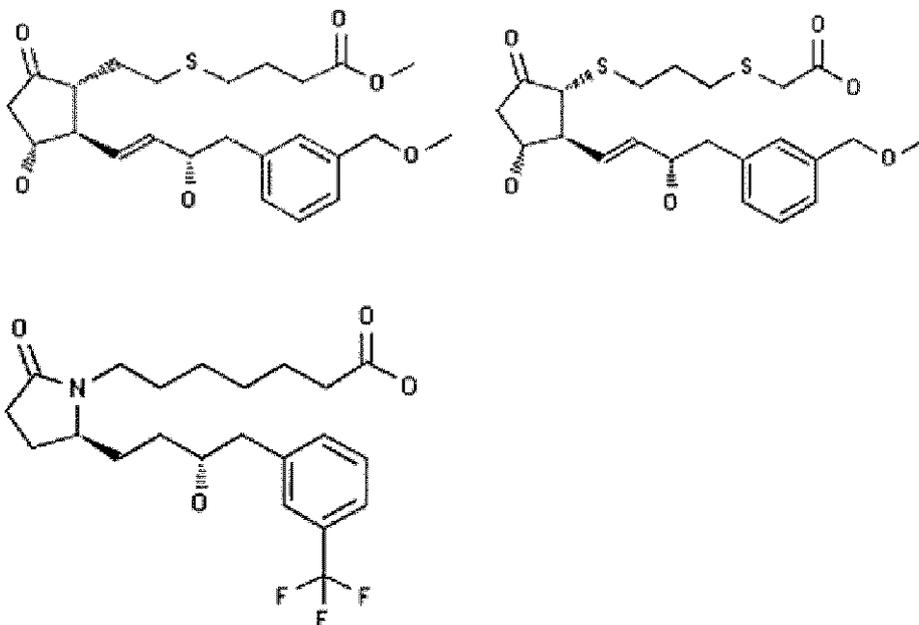
nは、0または1であり、

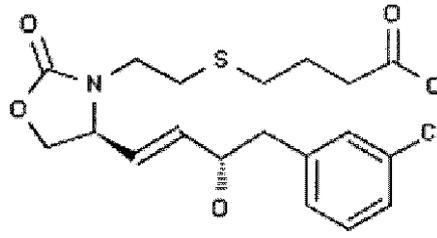
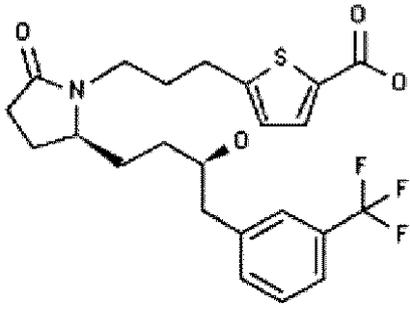
点線は、結合の存在または不在を表す。

【0030】

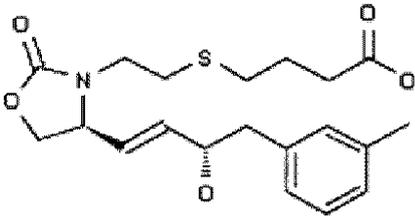
本発明の別の実施形態では、皮膚の欠陥を治療するための方法が提供され、この方法は、以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも1つの化合物を含む組成物を投与することを含む。

【化8】

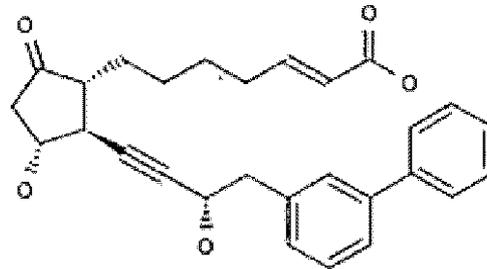
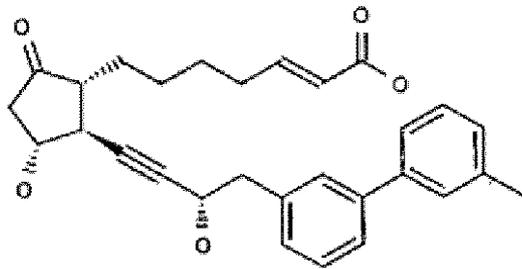




10



20



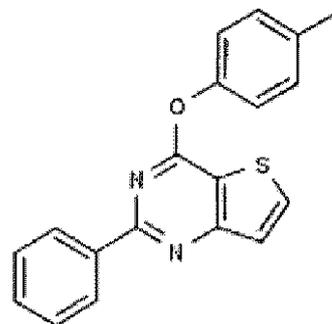
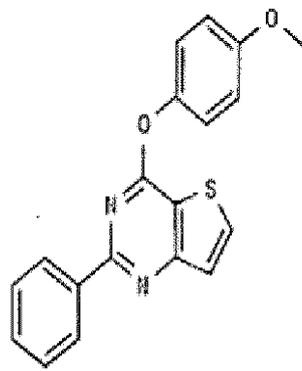
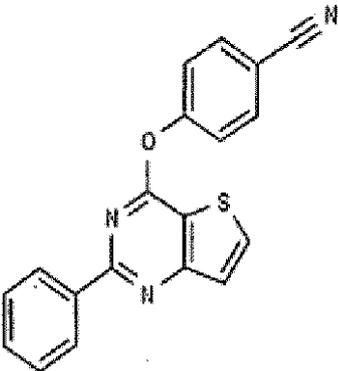
30

【0031】

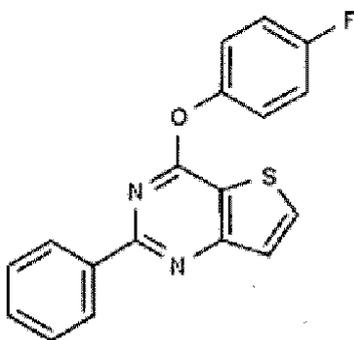
本発明の別の実施形態では、皮膚の欠陥を治療するための方法が提供され、この方法は、以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも1つの化合物を含む組成物を投与することを含む。

【化9】

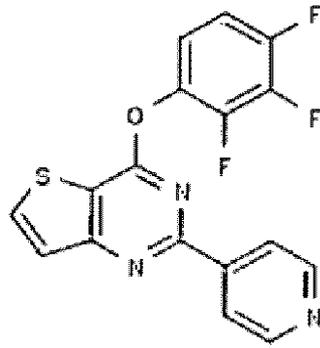
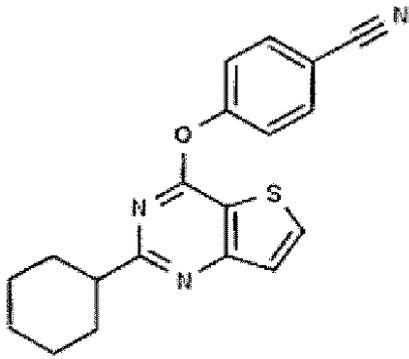
40



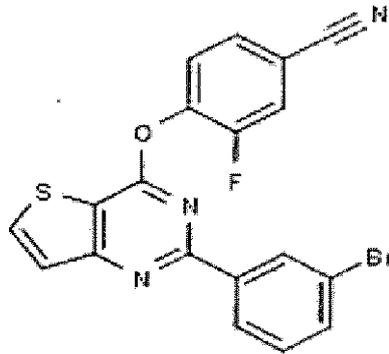
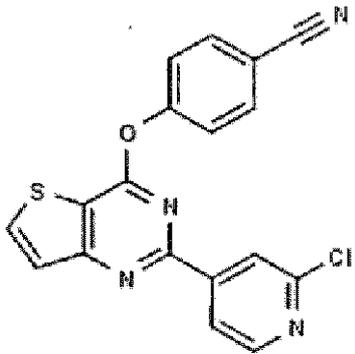
50



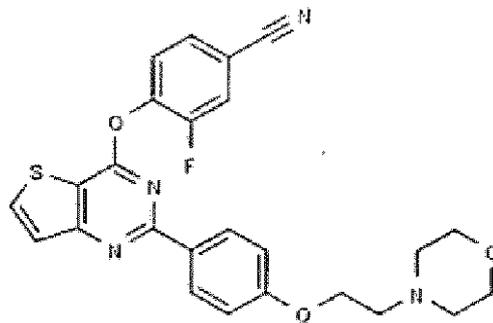
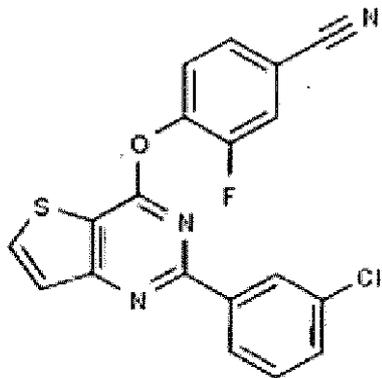
50



10



20

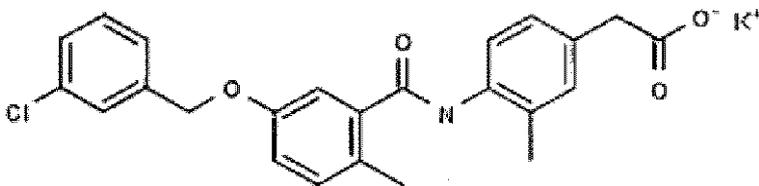


30

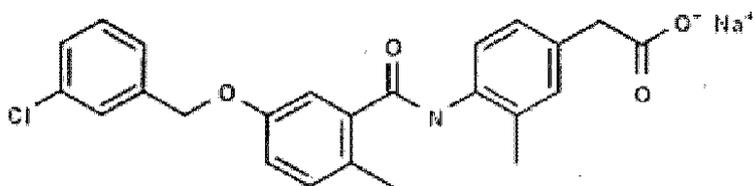
【0032】

本発明の別の実施形態では、皮膚の欠陥を治療するための方法が提供され、この方法は、以下の構造を有する治療的に有効な量の少なくとも1つの化合物を含む組成物を投与することを含む。

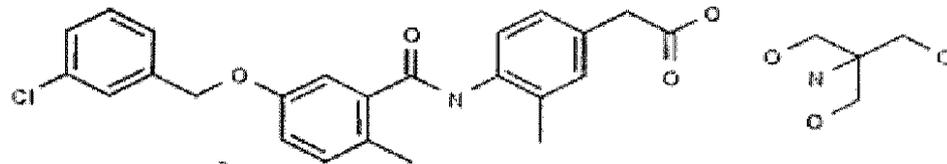
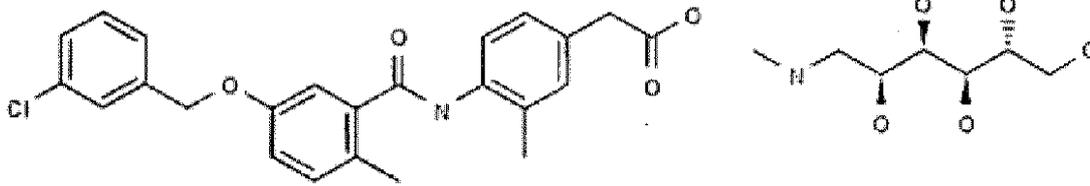
【化10】



40



50

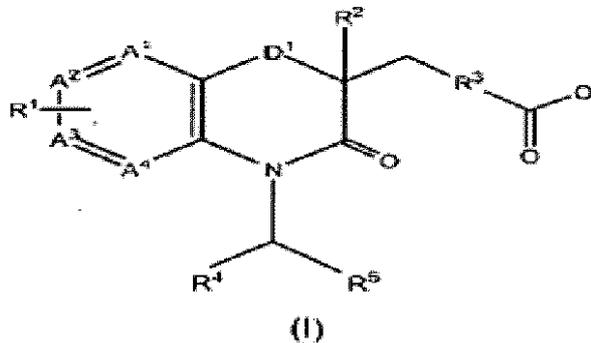


10

【0033】

別の実施形態では、本発明の方法は、以下の構造を有する少なくとも1つのEP4作動薬、または薬学的に許容される塩もしくはその立体異性体を含む組成物を採用し、

【化11】



20

式中、

A¹、A²、A³、およびA⁴はそれぞれ、C、N、C^{R^A}、N^{R^A}、C-(O)^{R^A}、N-(O)^{R^A}、C-(R^AR^B)、およびN-(R^AR^B)から独立して選択され、

30

R¹、R²、R³、R⁴、およびR⁵はそれぞれ、結合、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、CF₃、OCF₃、C₁~5アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、C₄~10ヘテロシクロアルキル、C₃~10シクロアルコキシ、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルコキシアルキル、C₅~10アリール、およびC₅~10ヘテロアリールから独立して選択され、前記C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、C₁~8ヒドロキシアルキル、C₁~8ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、C₄~10ヘテロシクロアルキル、C₃~10シクロアルコキシ、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルコキシアルキル、C₅~10アリール、およびC₅~10ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意選択的に、R^A、R^AR^B、C^{R^A}、C^{R^A}R^B、S^{R^A}、S^{R^A}R^B、O^{R^A}、C^{O^{R^A}}、S(O)_aR^A、N^{R^A}R^B、CON^{R^A}R^B、N(O)^{R^A}R^B、(C^{R^A}R^B)_b(C_{5-i}oアリール)、(C^{R^A}R^B)_b(C_{5-i}oヘテロアリール)、または(C^{R^A}R^B)_b(C₃~10シクロアルキル)のうちの1つ以上によって置換され、

40

R^AおよびR^Bは、結合、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、CF₃、OCF₃、C₁~8アルキル、C₂~8アルケニル、C₂~8アルキニル、C₅~10アリール、C₅~10ヘテロアリール、アリールアルキル、C₃~10シクロアルキル、C₄~10ヘテロシクロアルキル、C₃~10シクロアルコキシ、C₁~8アルコキシ、およびC₂~8アルコキシアルキルから独立して選択され、

D¹は、C、N、O、S、C^{R^A}、N^{R^A}、O^{R^A}、S^{R^A}、C-(O)^{R^A}、N-(O)^{R^A}、C-(O)^{O^{R^A}}、N-(O)^{O^{R^A}}、C-(R^AR^B)、N-(R^AR^B)、またはS-

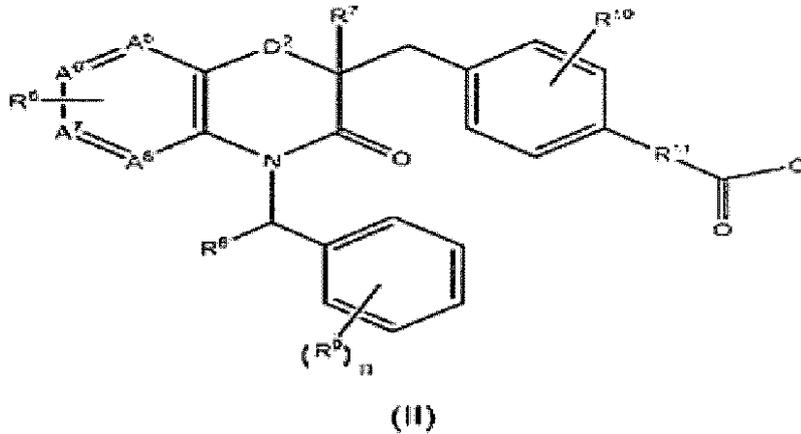
50

($R^A R^B$)であり、それぞれのaは、0、1、2、3、4、および5から独立して選択され、それぞれのbは、0、1、2、3、4、および5から独立して選択される。

【0034】

別の実施形態では、本発明の方法は、以下の構造を有する少なくとも1つのEP4作動薬、または薬学的に許容される塩もしくはその立体異性体を含む組成物を採用し、

【化12】



式中、

A^5 、 A^6 、 A^7 、および A^8 はそれぞれ、C、N、 CR^C 、 NR^C 、 $C-(O)R^C$ 、 $N-(O)R^C$ 、 $C-(R^O R^O)$ 、および $N-(R^O R^O)$ から独立して選択され、

R^6 および R^7 はそれぞれ、結合、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 CF_3 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、 $C_5 \sim 10$ アリール、および $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立して選択され、前記 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、 $C_5 \sim 10$ アリール、および $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意選択的に、 R^C 、 $R^C R^D$ 、 CR^C 、 $CR^C R^D$ 、 NR^C 、 OR^C 、 SR^C 、 $SR^C R^D$ 、 COR^C 、 $S(O)_n R^O$ 、 $NR^C R^D$ 、 $CONR^O R^O$ 、 $N(O)R^O R^O$ 、 $(CR^O R^O)_m (C_5 \sim 10$ アリール)、 $(CR^O R^O)_m (C_5 \sim 10$ ヘテロアリール)、または $(CR^C R^O)_m (C_3 \sim 10$ シクロアルキル)のうち1つ以上によって置換され、 R^8 は、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 CF_3 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 5$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim 5$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、 $C_5 \sim 10$ アリール、または $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールであり、

R^9 は、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 CF_3 、 OCF_3 であり、 R^{10} は、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 CF_3 、 OCF_3 、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、 $C_5 \sim 10$ アリール、または $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールであり、

R^{11} は、結合、オキソ、 R^O 、 OR^O 、 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルコキシアルキル、 $C_5 \sim 10$ アリール、または $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールであり、前記 $C_1 \sim 8$ アルキル、 $C_2 \sim 8$ アルケニル、 $C_2 \sim 8$ アルキニル、 $C_1 \sim 8$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim 8$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 C

$C_3 - i_0$ シクロアルコキシ、 $C_1 - i_8$ アルコキシ、 $C_1 - i_8$ アルコキシアルキル、 $C_5 - i_0$ アリール、および $C_5 - i_0$ ヘテロアリール部分のそれぞれは、任意選択的に、 CR^0 、 CR^0R^0 、 SR^0 、 SR^0R^0 、 OR^0 、 COR^0 、 $S(O)_mR^0$ 、 NR^0R^0 、 $CONR^0R^0$ 、 $N(O)R^0R^0$ 、 $(CR^0R^0)_m(C_5 - i_0$ アリール)、 $(CR^0R^0)_m(C_5 - i_0$ ヘテロアリール)、または $(CR^0R^0)_m(C_3 - i_0$ シクロアルキル)のうちの一つ以上によって置換され、

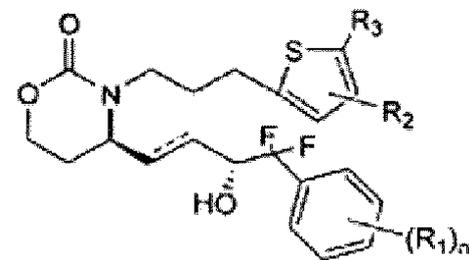
R^0 および R^D は、結合、H、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、 $C_1 - i_8$ アルキル、 $C_2 - 8$ アルケニル、 $C_2 - 8$ アルキニル、 $C_5 - i_0$ アリール、 $C_5 - i_0$ ヘテロアリール、アリールアルキル、 $C_3 - i_0$ シクロアルキル、 $C_4 - i_0$ ヘテロシクロアルキル、 $C_3 - i_0$ シクロアルコキシ、 $C_1 - i_8$ アルコキシ、および $C_2 - 8$ アルコキシアルキルから独立して選択され、

D^2 は、C、N、O、S、 CR^C 、 NR^C 、 OR^C 、 SR^C 、 $C - (O)R^0$ 、 $N - (O)R^0$ 、 $C - (O)OR^0$ 、 $N - (O)OR^0$ 、 $C - (R^0R^0)$ 、 $N - (R^0R^0)$ 、または $S - (R^0R^0)$ であり、それぞれのmは、0、1、2、3、4および5から独立して選択され、それぞれのnは、0、1、2、3、4および5から独立して選択される。

【0035】

別の実施形態では、本発明の方法は、以下の構造を有する少なくとも1つのEP4作動薬、

【化13】



または薬学的に許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、プロドラッグ、もしくはそれらの混合物を含む組成物を採用し、

式中、

RおよびR4は独立して、HまたはC1~6アルキルを表し、

R1は独立して、水素、C1~6アルキル、ハロゲン、CF3、アリールを表し、前記アリールは、任意選択的に1~3個のハロゲン基、Q-6アルキル基、CF3基、またはN(R4)2基で置換され、

R2は、Hまたはハロゲンを表し、

R3は、COORまたはカルボン酸イソスターを表し、

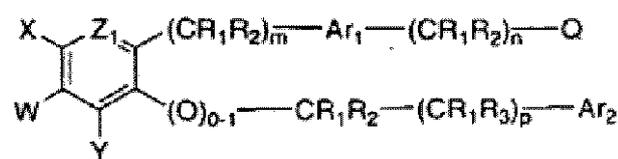
nは、0~3を表し、

-は、二重結合または一重結合を表す。

【0036】

別の実施形態では、本発明の方法は、以下の構造を有する少なくとも1つのEP4作動薬、

【化14】



または薬学的に許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、プロドラッグ、もしくはそれらの混合物を含む組成物を採用し、式中、

Z1は、C-W1またはNを表し、

W、W1、およびXは独立して、H、NR4R4、またはハロゲンであり、

Yは、水素、ハロゲン、C 1 ~ 4 アルコキシ、C 1 ~ 4 アルキル、C 2 ~ 4 アルケニル、アリール、ヘテロシクリル、C 3 ~ 6 シクロアルキル、NO₂、またはCF₃を表し、前記アルキル、アルケニル、アリール、およびヘテロシクリルは、任意選択的に、1 ~ 3 個の基で置換され、

R 1 および R 2 は独立して、H、ハロゲン、またはC 1 ~ 4 アルキルであるか、あるいはR 1 および R 2 は、任意選択的にともに結合して、O、S、SO、SO₂、およびN 9 から選択される1 ~ 2 個のヘテロ原子で任意選択的に中断される3 ~ 5 員炭素環を形成してもよく、

R 3 は、R 1 またはOHを表すか、あるいは同一の炭素に結合されるR 3 およびR 1 は、カルボニル基を形成してもよく、

Qは、CO₂R₄、テトラゾリル、SO₃R₄、-CF₂SO₂NH₂、-SO₂NH₂、CONHSO₂R₅、SO₂NHCOR₇、-PO(OH)₂、CONHP₀₂R₆、CONHR_d、-COCH₂OH、または酸性ヒドロキシル基を含有するヘテロシクリルであり、前記ヘテロシクリルは、1 ~ 3 個のR 1 O基で非置換または置換され、

Ar 1 は、フェニル、ピリジニル、またはチエニルを表すが、但し、フェニルおよびピリジニルに対して2つの置換基(CR R 2)_nおよび(CR R 2)_mが相互にパラ位であるか、またはチエニルの2位および5位上にあることを条件とし、前記Ar i は、任意選択的に、1 ~ 3 個のR 1 O基で置換され、

Ar 2 は、2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イル、フェニル、ピリジル、またはチエニルを表し、任意選択的に、ハロゲン、-6アルキル、OC 1 ~ 6アルキル、CO₂H、SC 1 ~ 6アルキル、CF₃、OCF₃、およびSCF₃から選択される1 ~ 3 個の基で置換され、

R 4 は、HまたはC 1 ~ 6 アルキルを表し、

R 5、R 6、R 7、およびR 8 は、C 1 ~ 6 アルキル、CF₃、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、Z - アリール、またはZ - ヘテロアリールを表し、前記アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルは、1 ~ 3 個のR 1 O基で非置換または置換され、

Zは、C 1 ~ 4 アルキルで任意選択的に置換された0 ~ 4 個の炭素原子を含有する任意選択のリンカーであり、

R 9 は、水素、C 1 ~ 6 アルキルを表し、前記アルキルは、任意選択的に、1 ~ 3 個のハロゲン、CN、OH、C 1 ~ 6 アルコキシ、C 1 ~ 4 アシルオキシ、またはアミノで置換され、

R 1 Oは、ハロゲン、C 1 ~ 6 アルコキシ、C 1 ~ 6 アルキル、CF₃、シアノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、SC 1 ~ 6 アルキル、SC 6 ~ 10 アリール、SC 5 ~ 10 ヘテロシクリル、OC 6 ~ 10 アリール、OC 5 ~ 10 ヘテロシクリル、CH₂OC 1 ~ 6 アルキル、CH₂SC 1 ~ 6 アルキル、CH₂Sアリールを表し、

mは、2または3を表し、

nは、0または1を表し、

pは、0 ~ 2を表す。

【0037】

本開示の化合物および本明細書に開示の方法での使用に好適なさらなる化合物を調製する方法を、例えば、Dondeらの10, 10 - Dialkyl Prostanoid Acid Derivatives as Agents for Lowering Intraocular Pressure (米国特許第6, 875, 787号)、Dondeらの10, 10 - Dialkyl Prostanoid Acid Derivatives as Agents for Lowering Intraocular Pressure (米国特許公開第2004/0235958号)、DondeらのTreatment of Inflammatory Bowel Disease (米国特許公開第2005/0164992号)で見出すことができ、それぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0038】

10

20

30

40

50

本明細書で使用されるとき、「皮膚の欠陥」という用語は、体の皮膚の任意の領域上に生じる可能性がある浅い傷、豊胸手術を含むが、これに限定されない美容整形からの瘢痕、背中、胸部中央、心臓、腹部、帝王切開、恥部、および関節の手術からの瘢痕、または熱傷、加齢、および紫外線による老化からの瘢痕、あるいはしわを含む。

【0039】

「浅い傷」は、皮膚の外面の構造的完全性が損なわれた任意の領域である可能性がある。浅い傷は、皮膚の切開、裂傷、擦り傷、熱傷、化学火傷、放射線、化学中毒、または穿刺に起因する可能性がある。創傷は、表面的であるか、または真皮、皮下、深在筋膜、筋肉、骨、もしくは他の内臓器官のより深い層にまで及ぶ可能性がある。

【0040】

「瘢痕」は、様々な外科手術、損傷、熱傷、照射、化学物質との接触、または体のすべての部分上での様々な感染を含む疾患後の線維組織形成（線維症）もしくは硬化症、例えば、強皮症、あるいは正常な皮膚成分の喪失から生じる異常な皮膚外観の領域である。瘢痕の種類には、肥厚性瘢痕、陥凹瘢痕、および皮膚線条が含まれるが、これらに限定されない。肥厚性瘢痕は、体がコラーゲンを過剰産生するときに生じ、瘢痕を周囲の皮膚よりも隆起させる。肥厚性瘢痕の例には、ケロイド瘢痕があり、既存のケロイド瘢痕切除後の線維組織成長の再発予防を含む。萎縮性瘢痕または陥凹瘢痕は、沈下した外観を有し、皮膚中の基礎をなす支持構造が失われるときに生じる。皮膚線条（線条）は、皮膚が急激に伸ばされるとき（すなわち、著しい体重増加もしくは急成長に起因する、または妊娠後）、あるいは皮膚が治癒プロセス中に、典型的には関節付近で、張力下に置かれるときに生じる。本明細書で使用されるとき、「瘢痕」という用語は、任意の原因に起因する任意の種類

【0041】

の皮膚の瘢痕を包含する。

本明細書で使用されるとき、「しわ」という用語は、習慣的な表情、加齢に起因するコラーゲンおよび/または弾力性の喪失、日焼けによる損傷、喫煙、水分補給不足、および様々な他の要因によって引き起こされる可能性がある皮膚のひだ、隆線、しわ、溝、ピット、窪み、または沈下した領域である。しわは、深いしわから細かい線までさまざまである可能性がある。体の任意の部分に生じるしわ、特に、対象の頭部または首のしわが、本明細書で企図される。本開示に従って治療することができるしわは、眉間の溝、目じりの小じわ、鼻唇溝、目の下または眉間の1本以上の線、およびそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0042】

本明細書で使用されるとき、「治療」は、一時的または恒久的のいずれかで、皮膚の欠陥の1つ以上の特徴を予防および軽減（もしくは排除）することを意味する。創傷を治療するために組成物が投与されるとき、組成物は、投与を伴わない創傷と比較して、正常な治癒を促進する。すなわち、治療された創傷の大きさ（長さ、深さ、高さ、および/もしくは幅）、特徴、色、ならびに/または質感は、正常な非創傷組織により酷似する。この点において、本開示の組成物を用いた創傷の治療によって、瘢痕形成を予防するか、瘢痕形成を最小化するか、または瘢痕形成の外観を改善することができ、創傷治癒をもたらす。さらに、しわを治療するために本開示の組成物が投与されるとき、しわは、しわの出現または隆起が可視的または臨床的に減少する場合に治療される。すなわち、長さおよび/または深さは、治療前のしわと比較して減少する。あるいは、治療は、しわの予防を含んでもよい。この点において、本開示の組成物を、しわの発生を予防するために、額、唇、目蓋、鼻唇溝、目の下の皮膚、または眉間の皮膚等の典型的にしわを発生する皮膚の領域に塗布することができる。

【0043】

本開示の組成物を投与して、皮膚線条等の創傷に関連しない瘢痕形成、または座瘡、水疱瘡、麻疹、もしくは他の病状に起因する瘢痕を予防することができる。ある特定の実施形態において、本開示の組成物は、そのような瘢痕の形成を予防するために、皮膚伸張領域に投与される。これらの実施形態では、組成物を、顔、腹部、胸部、腕、脚、臀部、背

10

20

30

40

50

中の任意の領域、または皮膚が癬痕の発生を起ししやすい任意の他の領域に投与することができる。

【0044】

組成物を、皮膚の欠陥の発生前、皮膚の欠陥の発生と同時に、および/または皮膚の欠陥の発生後に投与してもよい。例えば、本開示の組成物を、切開前、外科手術中、および/または手術後の任意の時点で投与し、その後、治療プロセスが生じる手術後にさらに投与してもよい。別の例では、組成物を、皮膚線条を予防するために妊娠中に投与してもよい。あるいは、組成物を欠陥の発生後に投与してもよい。

【0045】

組成物を、典型的には、1~7日間、または所望の結果を得るのに必要な期間(数日~数ヵ月であり得る)投与してもよい。組成物を、所望の効果に応じて、1日1回または数回(2、3、4回、またはそれ以上の回数)投与することができる。ある特定の実施形態において、組成物を、1、2、3、4、5、6、または7日に1回投与することができる。別の実施形態では、組成物を、1、2、3、または4週間に1回以上投与してもよい。投与は、毎月または隔月であってもよい。さらに、組成物を、1、2、3、6、9、もしくは12ヵ月間、またはそれ以上の期間投与することができる。ある特定の実施形態において、組成物を継続的に投与して、所望の結果を維持することができる。

【0046】

本開示の化合物を、組成物の一部として投与することができる。本明細書で使用される時、「製剤」および「組成物」は、同義に使用されてもよく、所与の目的のためにも提示される要素の組み合わせを指すことができる。そのような用語は、当業者には周知である。

【0047】

本明細書で使用される時、「担体」、「不活性担体」、および「許容できる担体」は、同義に使用されてもよく、所望の組成物を提供するために本開示の化合物と合わせられてもよい担体を指し得る。当業者であれば、特定の薬学および/または美容的組成物を作製するための周知のいくつかの担体を認識するであろう。望ましくは、担体は、ケラチン表面または体の他の領域への塗布に好適である。塗布時、許容できる担体は、皮膚および他のケラチン表面との不都合な反応を実質的に含まない。例えば、担体は、脂質を含むクリームもしくは脂質を含まないクリーム、乳状懸濁液または油中エマルジョン型もしくは水中油型、ローション、ゲルもしくはゼリー、コロイドもしくは非コロイド水溶液もしくは油性溶液、ペースト、エアロゾル、可溶性錠剤、またはスティックの形態であってもよい。一実施形態に従って、組成物は、皮膚科学的に適合性のビヒクルまたは担体を含む。組成物を調製するために採用されてもよいビヒクルは、例えば、水溶液、例えば生理食塩水など、油溶液、または軟膏を含んでもよい。ビヒクルはさらに、皮膚科学的に適合性の防腐剤、例えば、塩化ベンザルコニウム等、界面活性剤、例えば、ポリソルベート80等、リポソームまたはポリマー、例えば、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、およびヒアルロン酸を含有してもよく、これらを、粘度を高めるために使用してもよい。

【0048】

本組成物に含むことができるさらなる作用物質の例には、かゆみ止め薬、抗脂肪沈着剤、抗癬痕化薬、および抗炎症薬、麻酔薬、抗刺激剤、血管収縮剤、血管拡張剤、ならびに出血予防薬/止血剤、および色素沈着改善剤/色素除去剤、保湿剤、落屑剤、張力剤、抗座瘡剤を含むことができる。かゆみ止め薬は、メチルスルホニルメタン、重炭酸ナトリウム、カラミン、アラントイン、カオリン、ペパーミント、ティーツリー油、およびそれらの組み合わせを含むことができる。抗脂肪沈着剤は、ホルスコリン;カフェイン、テオフィリン、テオプロミン、およびアミノフィリン等であるが、これらに限定されないキサンチン化合物;ならびにそれらの組み合わせを含むことができる。麻酔薬は、リドカイン、ベンゾカイン、ブタンベン、ジブカイン、オキシプロカイン、プラモキシン、プロパラカイン、プロキシメタカイン、テトラカイン、およびそれらの組み合わせを含むことがで

10

20

30

40

50

きる。抗癬痕化薬は、IFN - ガンマ、フルオロウラシル、乳酸 - グリコール酸共重合体、メチル化ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、ポリエチレングリコール、およびそれらの組み合わせを含むことができる。抗炎症薬は、デキサメタゾン、プレドニゾン、コルチコステロン、ブデソニド、エストロゲン、スルファサラジン、メサラミン、およびそれらの誘導体、ならびにそれらの組み合わせを含むことができる。さらに、エピネフリン、チミジン、シチジン、ウリジン、アンチピリン、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、ユーカリプトール、アラントイン、グリセリン、および亜セレン酸ナトリウム等の活性剤を含むことができる。製剤はさらに、分解阻害剤を含む。分解阻害剤は、グリコサミノグリカン（例えば、ヘパリン、ヘパリン硫酸塩、デルマタン硫酸塩、コンドロイチン硫酸塩、O - 硫酸化HA、リナマリン、およびアミグダリン）、抗酸化物質（例えば、アスコルビン酸、メラトニン、ビタミンC、ビタミンE）、タンパク質（例えば、血清ヒアルロニダーゼ阻害剤）、および脂肪酸（例えば、飽和C₁₀ ~ C₂₂脂肪酸）を含むが、これらに限定されない。ある特定の実施形態において、さらなる活性剤は、抗酸化物質である。ある特定の実施形態において、抗酸化物質は、ビタミンCおよび/またはd - アルファ - トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸（TPGS）等のビタミンEを含む。

10

20

30

40

50

【0049】

本開示の組成物は、局所、皮下、皮内、真皮下、皮下、および経皮投与によく適している。局所投与は、局所作用を及ぼすために皮膚の欠陥の部位における皮膚表面に塗布される組成物の使用に関連する。したがって、そのような局所組成物は、その組成物が顔、首、腕、脚、および/または胴体等の治療される皮膚表面との直接接触によって外的に塗布されるそれらの薬学的または美容的形態を含む。この目的のための従来の薬学的または美容的形態は、軟膏、塗布薬、クリーム、シャンプー、ローション、ペースト、ゼリー、スプレー、エアロゾル等を含み、治療される欠陥および皮膚領域に応じて、さらに直接塗布されるか、またはパッチもしくは含浸包帯で塗布されてもよい。「軟膏」という用語は、油脂性基剤、水溶性基剤、およびエマルジョン型基剤、例えば、ペトロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、ならびにこれらの混合物を有する製剤（クリームを含む）を包含する。

【0050】

本組成物は、メソセラピー適用にも適している。メソセラピーは、組成物の表皮内、真皮内、および/または皮下注入を含む非外科的美容的治療技術である。組成物は、複数の小さい液滴の形態で、表皮、真皮表皮接合部、および/または真皮に投与される。

【0051】

本開示に従って、薬学的または美容的組成物は、任意で、制限なく、乳化剤、湿潤剤、甘味剤または香味剤、張性調整剤、防腐剤、緩衝剤、抗酸化物質、およびフラボノイド等の1つ以上の作用物質を含んでもよい。本開示の薬学的組成物に有用な張性調整剤は、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム等の塩、マンニトールまたはグリセリン、および他の薬学的に許容される張性調整剤を含むが、これらに限定されない。本明細書に記載の薬学的組成物に有用な防腐剤は、制限なく、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、フェニル酢酸第二水銀、およびフェニル硝酸第二水銀を含む。酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびホウ酸緩衝液を含むが、これらに限定されない様々な緩衝剤およびpHを調整するための手段を用いて、薬学的組成物を調製することができる。同様に、薬学的組成物に有用な抗酸化物質は当技術分野で周知であり、例えば、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびブチル化ヒドロキシトルエンを含む。フラボノイドは、種々の有益な生化学的作用および抗酸化作用を有することで周知の植物において見出される化合物である。フラボノイドのサブカテゴリーには、フラボン、フラボノール、フラバノン、およびフラバノールが含まれる。フラボノイドの例には、ルテオリン、アピゲニン、タンゲリチン、ケルセチン、ケンペロール、ミリセチン、フィセチン、イソラムネチン、パキポドル、ラムナジン、ヘスペレチン、ナリンゲニン、エリオジクチオール、ホモエリオジクチオール、タキシフォリン、ジヒドロクエルセチン、ジヒドロケンペロール、タ

ンニン酸、タンニン、縮合タンニン、および加水分解可能なタンニンが挙げられる。これらの物質および当技術分野で既知の他の物質を本明細書に開示の薬学的または美容的組成物に含むことができることが理解される。

【0052】

本明細書で使用されるとき、「治療的に有効な量」という用語は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって模索される、それを必要とする対象の生物学的、医学的、または美容的応答を引き出す薬学的または美容的組成物の量を意味する。いくつかの実施形態において、それを必要とする対象は、哺乳動物である。ある特定の実施形態において、その哺乳動物は、ヒトである。有効な量の化合物は、当業者によって決定され得るが、採用される化合物、適用頻度、および所望の結果によって変化し、概して、組成物の約0.0000001重量%～約50重量%、好ましくは、全組成物の約0.001重量%～約50重量%、より好ましくは、組成物の約0.001重量%～約30重量%の範囲である。ある特定の実施形態において、化合物は、組成物の約0.004重量%である。

10

【0053】

本明細書に記載の化合物を、少なくとも所望の治療効果を得るのに必要な最小用量で投与してもよい。概して、そのような用量は、約1mg/日～約1000mg/日の範囲内であり、より好ましくは、約10mg/日～約500mg/日の範囲内である。別の例示的な実施形態では、1つの化合物もしくは複数の化合物は、約0.0001mg/kg/日～約100mg/kg/日または約0.01mg/kg/日～約100mg/kg/日の範囲で組成物または製剤中に存在してもよい。しかしながら、投与される化合物の実際の量は、いかなる場合でも、患者の年齢および体重、患者の全般的な健康状態、皮膚の欠陥の重症度、および投与経路等の関連する状況を考慮して、医師によって決定される。ある場合には、投与は、ケースバイケースで評価される。

20

【0054】

さらに、組成物を、所与の期間にわたって化合物の放出を遅延させるか、または治療过程中に所与の時点で放出される化合物の量を慎重に制御するように設計してもよい。

【0055】

本開示の組成物のpHは、約3～約8.0、または約6.5～約7.5とすることができる。ある特定の実施形態において、製剤のpHは、約7.0～約7.4、または約7.1～約7.3である。

30

【0056】

本発明のある特定の実施形態は、本明細書に記載されており、本発明を実行するための本発明者に既知の最良の様態を含む。言うまでもなく、これらの記載される実施形態の変形は、前述の記述を読んだ上で当業者に明らかとなる。本発明者は、当業者がそのような変形を必要に応じて採用することを期待しており、本発明者は、本発明が本明細書に具体的に記載されるもの以外で実践されることを意図している。したがって、本発明は、適用法で認められるように、本明細書に添付される特許請求の範囲に列挙される主題のすべての修正および等価物を含む。さらに、そのすべての可能性のある変形における上述の要素の任意の組み合わせは、別途本明細書に示されるか、または別途文脈によって明らかに矛盾されない限り、本発明によって包含される。

40

【0057】

本明細書に開示される具体的な実施形態を、「～からなる」または「～から本質的になる」という言語を用いて、特許請求の範囲においてさらに制限してもよい。特許請求の範囲で使用されるとき、出願されたままのものであるか、または改正毎に追加されるものであるかにかかわらず、「～からなる」という移行用語は、特許請求の範囲において特定されていない任意の要素、工程、または成分を排除する。「～から本質的になる」という移行用語は、特許請求の範囲を、特定の物質または工程および基本的かつ新規の特徴（複数を含む）に実質的に影響を及ぼさないものに制限する。そのように特許請求される本発明の実施形態は、本明細書において本質的にまたは明確に記載され、かつ可能にされる。

【0058】

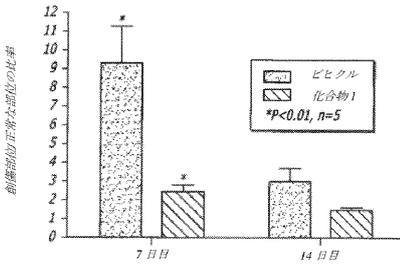
50

本明細書を通して特許および刊行物についてなされるあらゆる参照は、参照によりその全体が本明細書に個別に組み込まれる。

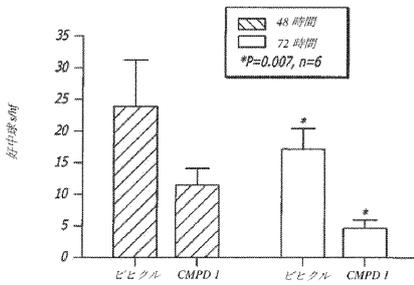
【0059】

本明細書に開示される本発明の実施形態が、本発明の原理の一例であることを理解されたい。採用することができる他の修正は、本発明の範囲内である。したがって、一例として、制限ではないが、本発明の代替構造を本明細書の教示に従って利用することができる。したがって、本発明は、示され、かつ記載されるものに正確に限定されない。

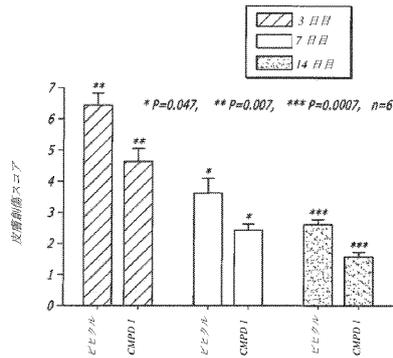
【図3】



【図4】



【図6B】

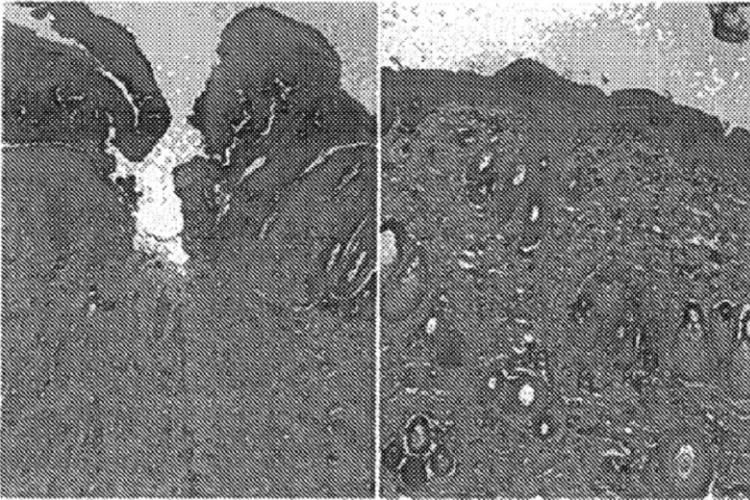


【 図 1 】

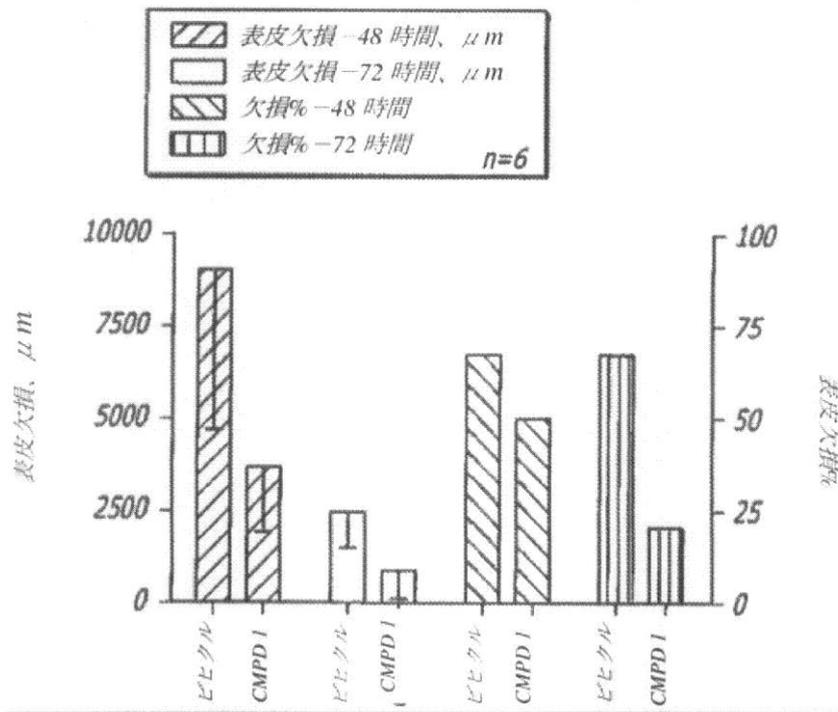
手術の 72 時間後

ビヒクル

化合物 1



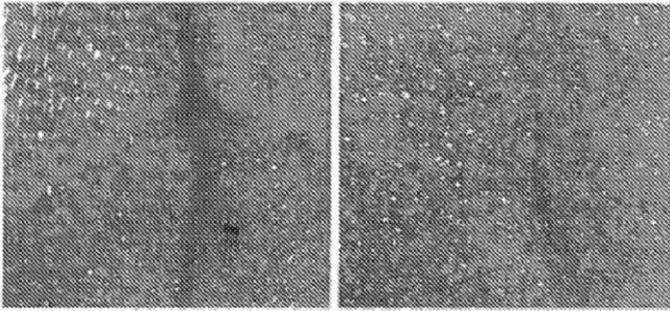
【 図 2 】



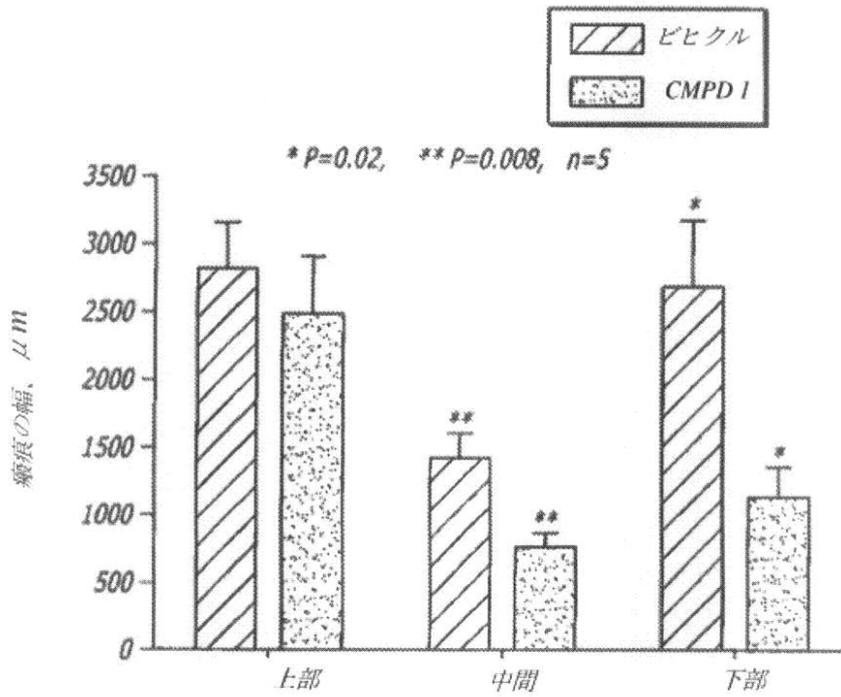
【 図 5 】

ビヒクル

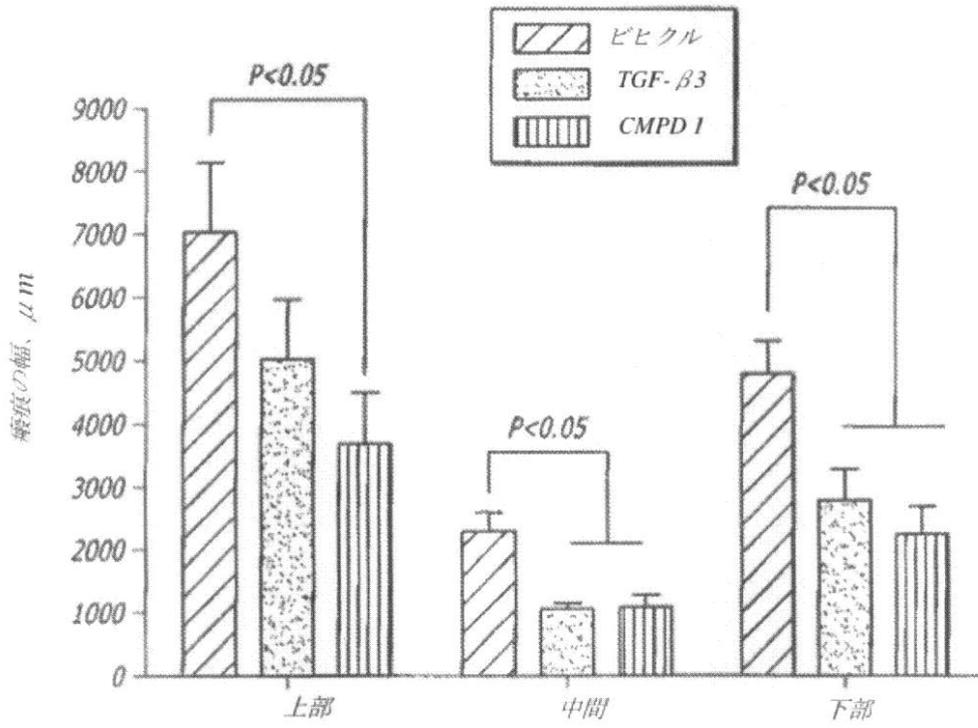
CMPD 1



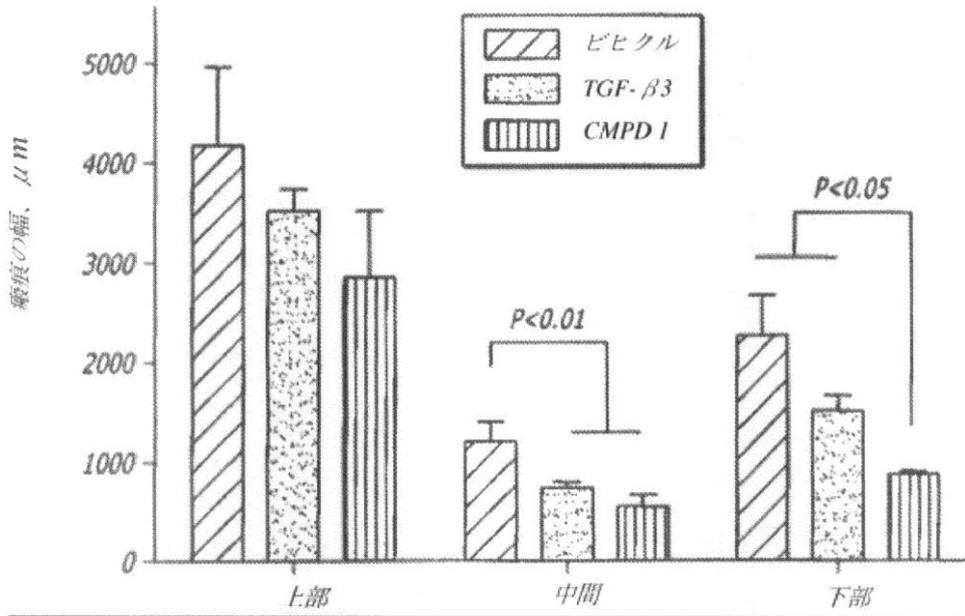
【 図 6 A 】



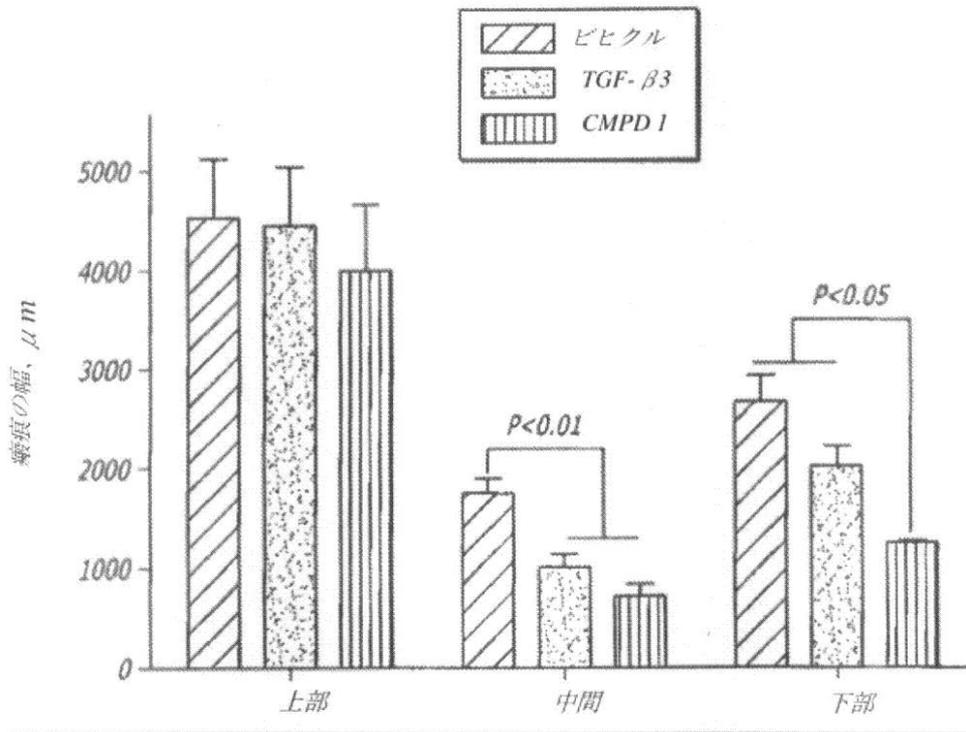
【図7A】



【図7B】



【 図 8 】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/062691

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/071736 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; GAIBA ALESSANDRA [GB]; HEALY MARK PATRICK [GB];) 19 June 2008 (2008-06-19) page 1, lines 8, 24 page 15, lines 8-10 page 19, lines 17-20 -----	1-26
X	WO 2009/150118 A2 (GLAXO GROUP LTD [GB]; KEEL TREVOR RAYMOND [GB]; VALLANCE SARAH [GB]) 17 December 2009 (2009-12-17) page 1, lines 18-32 page 2, lines 42-43 page 7, lines 19-24 -----	1-26
X	US 2005/065133 A1 (LEE ANDREW G [US] ET AL) 24 March 2005 (2005-03-24) paragraphs [0002], [0008] - [0010] -----	1-26
X	WO 2007/115001 A1 (ALLERGAN INC [US]; IM WHA BIN [US]; BURK ROBERT M [US]; HOLOBOSKI MARK) 11 October 2007 (2007-10-11) page 4, line 23 page 5, line 9 - page 16, line 5 page 24, lines 4-5 -----	1-24
X	SAKAI Y ET AL: "Prostaglandin E2 regulates the expression of basic fibroblast growth factor messenger RNA in normal Human Fibroblasts", KOBE JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, vol. 47, no. 35-45, 1 February 2001 (2001-02-01), pages 35-45, XP002974917, KOBE UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE, KOBE, JP ISSN: 0023-2513 abstract page 36, paragraph 1 page 41, paragraph 2 - page 42, paragraph 1 -----	1-26
X	WO 2008/076703 A1 (ALLERGAN INC [US]; JIANG GUANG LIANG [US]; IM WHA BIN [US]; WHEELER LA) 26 June 2008 (2008-06-26) page 1, lines 10-21 page 6, lines 6-8, 20-22 page 32; examples 81-90 page 40, lines 14-30 -----	1-22
Y	US 5 877 211 A (WOODWARD DAVID F [US]) 2 March 1999 (1999-03-02) column 10, lines 10-15 -----	23
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/062691

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/007941 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]) 30 January 2003 (2003-01-30) page 1, lines 5-7 examples 1-3, 6	23
Y	----- US 2004/142969 A1 (ELWORTHY TODD RICHARD [US]) 22 July 2004 (2004-07-22) paragraphs [0002], [0014], [0016] table 1; compounds 6, 8, 15, 17	23
X	----- EP 1 563 846 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 17 August 2005 (2005-08-17) paragraphs [0001], [0018], [0021] paragraph [0067]; compound 4 paragraphs [0077], [0118] example 10	24
X	----- LI Y-J ET AL: "Prostaglandin E2 inhibits human lung fibroblast chemotaxis through disparate actions on different E-prostanoid receptors", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY, vol. 44, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 99-107, XP009153618, AMERICAN LUNG ASSOCIATION, NEW YORK, NY, US ISSN: 1044-1549, DOI: 10.1165/RCMB.2009-01630C abstract table 1	24
X	----- DATABASE PubChem Compound [Online] 25 October 2006 (2006-10-25), "ONO-AE1-329 - Compound Summary", XP002674561, retrieved from NCBI Database accession no. 9846782 the whole document	24
X	----- EP 1 417 975 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO [JP]) 12 May 2004 (2004-05-12) page 158, paragraph 185 page 206, paragraph 385 page 207, paragraph 387	24
X	----- WO 2006/137472 A1 (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; ONO NAOYA [JP]; YAGI MAKOTO [JP]; KAWAMURA) 28 December 2006 (2006-12-28) abstract page 11 - page 12; compounds 33, 54	24
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/062691

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/092860 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; VA) 7 August 2008 (2008-08-07) page 1, lines 5-9 table 1; compounds 4, 7, 11, 9, 10 -----	25
X	WO 2008/092862 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; VA) 7 August 2008 (2008-08-07) page 1, lines 5-9 page 42; compound 32 -----	25
X	WO 2008/092861 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; LINDERS JOANNES THEODORUS MARI [NL]; VA) 7 August 2008 (2008-08-07) page 1, lines 5-9 page 17, lines 1-5 page 59; compound 65 page 67; compound 109 page 86; compound 46 -----	25
X,P	US 2011/111031 A1 (JIANG GUANG-LIANG [US] ET AL) 12 May 2011 (2011-05-12) paragraphs [0013], [0024] table 1 example 18 -----	1-22
E	WO 2012/016109 A2 (ALLERGAN INC [US]; JIANG GUANG L [US]; BURK ROBERT M [US]; IM WHA BIN) 2 February 2012 (2012-02-02) the whole document -----	1-26
E	WO 2012/024072 A1 (ALLERGAN INC [US]; VAN EPPS DENNIS E [US]; IM WHA BIN [US]; JIANG GUAN) 23 February 2012 (2012-02-23) paragraphs [0006] - [0008] table 1 page 31 - page 32; compounds 1-2, 5-6 -----	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2011/062691**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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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:

see additional sheet

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 an 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 Application No. PCT/ US2011/ 062691

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-22

a method of treating a skin blemish comprising administering a composition comprising an oxo-cyclopentane benzothiophene or oxo-cyclopentane benzofuran derivative as defined in claim 1

2. claim: 23

a method of treating a skin blemish comprising administering a composition comprising an acid or ester derivative as defined in claim 23

3. claim: 24

a method of treating a skin blemish comprising administering a composition comprising an oxo-cyclopentane, pyrrolidinone or oxazol-dione derivative as defined in claim 24

4. claim: 25

a method of treating a skin blemish comprising administering a composition comprising a thiophene condensed pyrimidine derivative as defined in claim 25

5. claim: 26

a method of treating a skin blemish comprising administering a composition comprising a salt of chlorophenyl methoxy methylphenyl carbonylamino methylphenyl acetic acid as defined in claim 26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/062691

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1114816	A1	11-07-2001	EP 1114816 A1
			US 6586468 B1
			WO 0015608 A1

WO 2008071736	A1	19-06-2008	AR 064361 A1
			AU 2007331471 A1
			CA 2672631 A1
			CL 36402007 A1
			CR 10849 A
			DO P2009000124 A
			EA 200970585 A1
			EP 2101751 A1
			JP 2010513242 A
			KR 20090089868 A
			MA 30991 B1
			NZ 577109 A
			PE 15792008 A1
			SG 177203 A1
			TW 200848014 A
			US 2008167377 A1
			US 2010022650 A1
			WO 2008071736 A1

WO 2009150118	A2	17-12-2009	AU 2009256688 A1
			CA 2727587 A1
			CN 102119138 A
			EA 201071409 A1
			EP 2307351 A2
			JP 2011522856 A
			US 2011082209 A1
			WO 2009150118 A2

US 2005065133	A1	24-03-2005	NONE

WO 2007115001	A1	11-10-2007	AU 2007233285 A1
			BR PI0710579 A2
			CA 2648159 A1
			CN 101454281 A
			EP 2027085 A1
			JP 2009532491 A
			KR 20090010971 A
			WO 2007115001 A1

WO 2008076703	A1	26-06-2008	AU 2007334038 A1
			CA 2690273 A1
			EP 2120962 A1
			JP 2010513551 A
			US 2010081631 A1
			WO 2008076703 A1

US 5877211	A	02-03-1999	AU 739065 B2
			AU 1599399 A
			CA 2310661 A1
			EP 1059925 A1
			ES 2321993 T3
			HK 1032350 A1
			JP 2001523721 A
			US 5877211 A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/062691

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 9926629 A1	03-06-1999

WO 03007941	A1 30-01-2003	AT 366571 T	15-08-2007
		AU 2002328338 B2	24-04-2008
		BR 0211167 A	10-08-2004
		CA 2451393 A1	30-01-2003
		CN 1529593 A	15-09-2004
		DE 60221130 T2	13-03-2008
		DK 1408961 T3	05-11-2007
		EP 1408961 A1	21-04-2004
		ES 2289140 T3	01-02-2008
		JP 4211605 B2	21-01-2009
		JP 2004538280 A	24-12-2004
		JP 2008303222 A	18-12-2008
		MX PA04000454 A	18-03-2004
		PA 8550501 A1	30-06-2003
		PE 02862003 A1	25-03-2003
		PT 1408961 E	10-10-2007
		RU 2296122 C2	27-03-2007
		WO 03007941 A1	30-01-2003

US 2004142969	A1 22-07-2004	NONE	

EP 1563846	A1 17-08-2005	AU 2003272963 A1	04-05-2004
		EP 1563846 A1	17-08-2005
		JP 4497320 B2	07-07-2010
		JP 2010120964 A	03-06-2010
		US 2006069018 A1	30-03-2006
		US 2008299089 A1	04-12-2008
		WO 2004032965 A1	22-04-2004

EP 1417975	A1 12-05-2004	AT 500218 T	15-03-2011
		BR 0211364 A	13-07-2004
		CA 2454584 A1	06-02-2003
		CN 101921220 A	22-12-2010
		DK 1417975 T3	18-04-2011
		EP 1417975 A1	12-05-2004
		EP 2255829 A2	01-12-2010
		JP 4273407 B2	03-06-2009
		JP 2009137977 A	25-06-2009
		KR 20070043059 A	24-04-2007
		KR 20070087078 A	27-08-2007
		MX PA04000757 A	08-07-2004
		NZ 530885 A	28-09-2007
		PT 1417975 E	30-05-2011
		RU 2303451 C2	27-07-2007
		TW I313608 B	21-08-2009
		US 2005020686 A1	27-01-2005
		US 2010010222 A1	14-01-2010
		WO 03009872 A1	06-02-2003

WO 2006137472	A1 28-12-2006	NONE	

WO 2008092860	A1 07-08-2008	NONE	

WO 2008092862	A1 07-08-2008	NONE	

WO 2008092861	A1 07-08-2008	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/062691

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2011111031	A1	12-05-2011	NONE
WO 2012016109	A2	02-02-2012	NONE
WO 2012024072	A1	23-02-2012	US 2012045420 A1 23-02-2012 WO 2012024072 A1 23-02-2012

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 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	

(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, T J, 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, R O, 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, H U, ID, 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

(74) 代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777
弁理士 市川 さつき

(72) 発明者 バーク ロバート エム
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 5 1 ラグナ ビーチ セリトス ドライヴ 1 3 3
7

(72) 発明者 イム ワ ビン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 1 2 アーヴィン パラタイン 7 0 アパートメン
ト # 3 0 5

(72) 発明者 ウィットカップ スコット エム
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 6 5 3 ラグナ ヒルズ ロスト トレイル ドライヴ
2 7 5 9 1

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC08 BC69 CB26 DA03 DA04 DA07 GA04 GA07
MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89
4C206 AA01 AA02 DA21 MA01 MA04 MA83 NA14 ZA89