

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-543402

(P2022-543402A)

(43)公表日 令和4年10月12日(2022.10.12)

(51)国際特許分類		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 7 6	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14		
A 6 1 K	9/08 (2006.01)	A 6 1 K	9/08		
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全26頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-506712(P2022-506712)	(71)出願人	512086242
(86)(22)出願日	令和2年8月6日(2020.8.6)		ノバリック ゲーエムベーハー
(85)翻訳文提出日	令和4年3月25日(2022.3.25)		ドイツ国 ハイデルベルク 6 9 1 2 0
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/072211		イム ノイエンハイマー フェルド 5 1 5
(87)国際公開番号	WO2021/028328	(74)代理人	100133503
(87)国際公開日	令和3年2月18日(2021.2.18)		弁理士 関口 一哉
(31)優先権主張番号	19191035.5	(72)発明者	レッシャー, フランク
(32)優先日	令和1年8月9日(2019.8.9)		ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリー
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		スハイム, ブルグヴェーク 3 1
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ハウプトマイヤー, ヘルンハルト
			ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリー
			スハイム, ライメングルブヴェーク 3 9
		F ターム(参考)	4C076 AA08 BB31 CC18 DD35
			DD37 FF12 FF34
			4C086 AA01 AA02 DA02 MA02
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 プロスタグランジンアナログを含む局所組成物

(57)【要約】

本発明は、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、眉毛および睫毛の脱毛症、乏毛症などの毛髪障害の治療に有用な局所組成物に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

毛嚢脂腺単位またはその構成要素に影響を及ぼす疾患または状態の局所治療に使用するための、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす前記疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症であり、前記活性成分がプロスタグランジンアナログである組成物。

【請求項 2】

前記プロスタグランジンアナログが、プロスタグランジン F₂ アナログであり、好ましくはラタノプロスト、ピマトプロスト、トラボプロストから選択される、請求項 1 に記載の使用のための組成物。

10

【請求項 3】

前記プロスタグランジンアナログがラタノプロストである、請求項 1 または 2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 4】

前記毛嚢脂腺単位の構成要素が、毛包、毛幹および/または皮脂腺から選択される、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 5】

ラタノプロストが、0.05 ~ 0.5 mg/ml の濃度で存在する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 6】

共溶媒をさらに含む、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の使用のための組成物。

20

【請求項 7】

前記共溶媒がアルコールであり、好ましくはエタノールまたはイソプロパノールから選択される、請求項 6 に記載の使用のための組成物。

【請求項 8】

前記半フッ化アルカンが、式 (I) $C F_3 (C F_2)_n (C H_2)_m C H_3$ 、(式中、n および m は、3 ~ 9 の範囲から互いに独立して選択される整数である) のものである、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 9】

前記半フッ化アルカンが、1 - ペルフルオロブチルペンタン (F₄H₅)、1 - ペルフルオロブチルヘキサン (F₄H₆)、1 - ペルフルオロブチルオクタン (F₄H₈)、1 - ペルフルオロヘキシルヘキサン (F₆H₆) および 1 - ペルフルオロヘキシルオクタン (F₆H₈) から選択され、好ましくは、前記半フッ化アルカンが、1 - ペルフルオロブチルペンタン (F₄H₅) および 1 - ペルフルオロヘキシルオクタン (F₆H₈) から選択される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の使用のための組成物。

30

【請求項 10】

前記半フッ化アルカンが、1 - ペルフルオロブチルペンタンである、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 11】

溶液の形態であり、好ましくは液体溶液の形態である、請求項 1 から 10 のいずれかに記載の使用のための組成物。

40

【請求項 12】

0.05 ~ 0.5 mg/ml の濃度のラタノプロストと、1 - ペルフルオロブチルペンタンと、任意選択で、前記組成物の総体積に対して最大 1% (v/v) の濃度のエタノールを含む、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 13】

水および/または防腐剤を含まない、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 14】

固体増粘剤を含まない、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の使用のための組成物。

50

【請求項 15】

軟膏の形態ではない、請求項 1 から 14 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 16】

頭皮、顔、胸、眼瞼または睫毛から選択される皮膚の一部に局所投与され、好ましくは頭皮に投与される、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 17】

毛髪脱落に罹患している対象に局所投与される、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 18】

液体の形態で局所投与され、好ましくは、液体組成物が液滴の形態で、フィルムとして、または皮膚へのスプレーとして投与される、請求項 1 から 17 のいずれかに記載の使用のための組成物。

10

【請求項 19】

ピペット、スポイト、スプレー装置またはロールオン装置から分注される、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 20】

ラタノプロストを前記毛嚢脂腺単位またはその構成要素に、またはその中に送達するのに有効である、請求項 1 から 19 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【請求項 21】

ラタノプロストを毛包、毛幹および/または皮脂腺に、またはその中に送達するのに有効である、請求項 1 から 20 のいずれかに記載の使用のための組成物。

20

【請求項 22】

前記組成物を保持する容器および使用のための説明書を含む、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の使用のための組成物を含むキット。

【請求項 23】

前記容器が分注装置の一部である、請求項 22 に記載のキット。

【請求項 24】

前記分注装置が、ピペット、スポイト、スプレーまたはロールオン装置である、請求項 23 に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0001】

本発明は、毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患および状態の治療、特に毛髪障害の治療に有用な局所組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

毛嚢脂腺単位は、毛包、毛幹および皮脂腺から構成される。この構造は哺乳動物の皮膚の表面に存在し、局所適用された薬物の経皮吸収のための重要な経路であると考えられる。皮膚内では、毛嚢脂腺単位はホルモン産生のための主要な工場であり、特にアンドロゲンを合成することができる。アンドロゲンなどのホルモンによって刺激されると、皮脂腺は、毛髪を保護し、保護として働くことができる疎水性バリアを皮膚に提供する脂質に富む皮脂を分泌する。

40

【0003】

毛包は、真皮の深部に延びる表皮の陥入である。毛包への標的化された薬物送達は、アンドロゲン性脱毛症および円形脱毛症のような疾患に関連する。毛包へのアクセスは、毛包の構造的側面およびその化学的環境のために困難である。内側および外側の毛根鞘のケラチン層ならびに毛包全体を取り囲む硝子膜は、毛包内の深部の分子の通過を制限し得る。さらに、毛包内への皮脂排出は、一定かつ効果的な薬物送達であり、薬理学的効果は、薬物と皮脂との間の相互作用に依存する。(Indian Journal of Pharmacology 2000; 32: 269 - 281)

50

【 0 0 0 4 】

アンドロゲン依存性の状態、疾患、障害または症候群は、身体におけるアンドロゲン活性の存在に部分的にまたは完全に依存しているか、またはそれに感受性である医学的状态である。公知のアンドロゲン依存性の状態としては、とりわけ、アンドロゲン性脱毛症および男性型多毛症が挙げられる。脱毛症は、毛髪脱落または禿頭症としても知られており、頭部または身体の一部からの毛の喪失を指す。男性型多毛症は、女性における男性型毛髪分布を指す。両方の状態とも、重大な心理的苦痛を引き起こす。

【 0 0 0 5 】

アンドロゲン性脱毛症（男性型脱毛症としても公知）は、男性および女性の両方に影響を及ぼす。男性では、これは、両耳側の後退および頭頂部禿頭症を伴う男性型毛髪脱落を生じる。女性では、これは、中央前頭頭皮上に広汎性脱毛症を伴う女性型毛髪脱落を生じる。

10

【 0 0 0 6 】

アンドロゲン依存性の状態は、抗アンドロゲン作用を有する薬物（酢酸シプロテロン、スピロラクトンおよびピカルタミドなどのアンドロゲン受容体拮抗薬、フィナステリドおよびデュタステリドなどの5- α -レダクターゼ阻害剤、CYP17A1阻害剤、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）アナログおよび/または他の抗ゴナドトロピンを含む）で治療することができる。局所ミノキシジルおよび経口フィナステリドは、男性のアンドロゲン性脱毛症の治療のために米国食品医薬品局（USA）によって承認されている。両方の薬剤は、さらなる毛髪脱落を予防するが、部分的に禿頭症を逆転させるだけであり、効果を維持するために連続使用を必要とする。

20

【 0 0 0 7 】

男性型多毛症は、毛髪が通常存在しないかまたは最小限である身体の部分における過剰な体毛である。古典的には、男性型多毛症は、副腎による、または卵巢疾患による、アンドロゲン（すなわちテストステロン）の産生増加による女性におけるアンドロゲンレベル上昇のマーカーであると考えられてきた。スピロラクトン（SPA）はアンドロゲン遮断薬である。開始用量は50mgを1日2回であり、総1日用量を200mgまで増加させることができる。5- α -RA阻害剤のフィナステリド（5- α -レダクターゼ阻害剤）は男性型多毛症の治療に有効であることが分かっている。（Indian J Dermatol. 2010 Jan-Mar; 55(1): 3-7）

30

【 0 0 0 8 】

生理学的に、睫毛は保護機能を果たし、身体上の全ての毛と同様に、毛包の連続的なサイクルによって生成される。身体上の他の毛包と同様に、睫毛毛包は皮脂腺につながっている。以前は正常であった睫毛の喪失を個体が経験する可能性もあり、このことは、それぞれの毛包の破壊を伴う場合も伴わない場合もある。この状態、睫毛欠損（睫毛脱落症とも呼ばれる）は、円形脱毛症、感染症、甲状腺機能低下症などの内分泌疾患、投薬、放射線、または外傷を含む多くの原因を有し得る。

【 0 0 0 9 】

乏毛症は、目の上の眉毛および眼瞼の縁、または毛髪が通常成長する身体の他の領域を含む、頭部に発毛がほとんどまたは全くないまれな状態である。

40

【 0 0 1 0 】

欧州特許第2802331B1号明細書には、化学療法後の患者において睫毛を成長させる方法に使用するための、0.03w/v%のビマトプロストが記載されている。

【 0 0 1 1 】

睫毛乏毛症の治療のために処方される場合、ビマトプロスト点眼液0.03%は、滅菌単回使用点眼器を用いて、睫毛の根元の上眼瞼の縁の皮膚に毎日点眼される。

【 0 0 1 2 】

ラタノプロストは、酸性代謝産物のイソプロピルエステルプロドラッグであり、これはプロスタグランジンF₂類似体である。米国特許第6262105B1号明細書には、プロスタグランジンを使用して発毛を増強する方法が記載されており、具体的にはラタノ

50

プロストが例示されている。この特許はまた、様々な量（0.1～10%）の活性成分を有する局所製剤を記載している。

【0013】

Blume - Peytavi (J. Am. Acad. Dermatol. 2012 May; 66(5): 794 - 800) は、アンドロゲン性脱毛症を有する健康なボランティアの発毛および色素形成に対する、ラタノプロスト0.1%による24週間の局所治療の有効性を評価するための二重盲検プラセボ対照パイロット試験を記載している。研究で使用された水性ラタノプロスト製剤（0.1% ラタノプロスト、50% エタノール、20% プロピレングリコール、水）は、特に眼瞼のような敏感な領域に適用された場合、不快な反応および炎症を引き起こす可能性がある多量のエタノールを含む。

10

【0014】

したがって、本発明の目的は、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症などの毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態の有効な局所治療を提供することである。さらなる目的は、プロスタグランジンまたは抗アンドロゲンを、到達が困難な毛嚢脂腺単位またはその構成要素、すなわち毛包、毛幹および皮脂腺に、またはその中に効果的に送達する治療を提供することである。さらなる態様では、本発明の目的は、浸透促進剤としてより高い濃度のアルコールを利用し、したがって定期的に使用される場合に皮膚刺激または接触皮膚炎をもたらし得る水性組成物と比較して、有意に低い濃度でアルコールなどの共溶媒を含有する医薬組成物を提供することである。これらおよびさらなる目的は、本発明の説明および特許請求の範囲に基づいて明らかになると思われる。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】欧州特許第2802331B1号明細書

【特許文献2】米国特許第6262105B1号明細書

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Indian Journal of Pharmacology 2000; 32: 269 - 281

30

【非特許文献2】Indian J Dermatol. 2010 Jan - Mar; 55(1): 3 - 7

【非特許文献3】Blume - Peytavi (J. Am. Acad. Dermatol. 2012 May; 66(5): 794 - 800)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

本発明の目的は、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症などの毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態を治療または予防するために使用することができる医薬組成物を提供することである。本発明の目的は、特許請求の範囲によって達成される。

40

【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の組成物は、皮膚および毛髪、好ましくは皮膚および毛髪の毛嚢脂腺単位またはその構成要素、例えば、皮膚および毛髪の毛包、毛幹および皮脂腺に効果的に浸透する。したがって、毛嚢脂腺単位に関連する疾患、特に毛髪の疾患の治療は、局所適用によって、特に眼瞼のようなデリケートな領域において刺激性であり得る多量の共溶媒および他の成分を特徴とする水性製剤の使用に関連する副作用なしに、好都合に達成することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【0019】

【図1】図1は、2時間のインキュベーション後のラタノプロスト製剤からのラタノプロストの取込みを示す図である。ラタノプロストの濃度は、皮膚 1cm^2 当たりの μg で表される。実施例1に記載されているように、Exp1およびExp2は、製剤1（1-ペルフルオロブチルペンタンおよび1v/v% エタノール中 0.5mg/ml のラタノプロスト）を指し、Exp3は製剤2（1-ペルフルオロブチルペンタンおよび1v/v% エタノール中 0.1mg/ml ）を指し、Exp4は製剤3（50% エタノール、20% プロピレングリコールおよび水の溶液中 0.5mg/ml のラタノプロスト）を指す。「パンチ__毛髪」=少なくとも1本の毛髪を有する $10\times 2\text{mm}$ の皮膚パンチ；「皮膚__パンチ」=毛髪を有さない $10\times 2\text{mm}$ の皮膚パンチ。データは、3連で実施した実験の平均値 \pm 標準偏差である。

10

【0020】

【図2】図2は、2時間のインキュベーション後の、ラタノプロスト製剤由来ラタノプロスト酸の取込みおよびラタノプロスト製剤からラタノプロスト酸への生体内変換を示す図である。ラタノプロスト酸の量は、皮膚 1cm^2 当たりの μg で表される。ラタノプロストの一部はインキュベーション中にラタノプロスト酸に生体内変換された。実施例1に記載されているように、Exp1およびExp2は、製剤1（1-ペルフルオロブチルペンタンおよび1v/v% エタノール中 0.5mg/ml のラタノプロスト）を指し、Exp3は製剤2（1-ペルフルオロブチルペンタンおよび1v/v% エタノール中 0.1mg/ml ）を指し、Exp4は製剤3（50% エタノール、20% プロピレングリ

20

【0021】

【図3】図3は、2時間のインキュベーション後のラタノプロスト製剤からのラタノプロストの総取込みを示す図である。実施例1に記載されているように、Exp1およびExp2は、製剤1（1-ペルフルオロブチルペンタンおよび1v/v% エタノール中 0.5mg/ml のラタノプロスト）を指し、Exp3は製剤2（1-ペルフルオロブチルペンタンおよび1v/v% エタノール中 0.1mg/ml ）を指し、Exp4は製剤3（

30

【0022】

【図4】図4は、組織へのラタノプロストの浸透を示す図である。3つの時点における実施例2の睫毛および皮膚試料中の $\mu\text{g/ml}$ で表されるラタノプロストの量を示す。

【0023】

各時点での値は、4回の独立した反復実験 \pm 標準偏差からのものである。

【0024】

【図5】図5は、ラタノプロスト酸の分布を示す図である。3つの時点における実施例2の睫毛および皮膚試料中の $\mu\text{g/ml}$ で表されるラタノプロスト酸の量を示す。各時点での値は、4回の独立した反復実験 \pm 標準偏差からのものである。

40

【発明を実施するための形態】

【0025】

第1の態様では、本発明は、毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態の局所治療に使用するための、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される組成物を提供する。

【0026】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、毛包、毛幹および皮脂腺から選択される毛嚢脂腺単位の1つ以上の構成要素に影響を及ぼす疾患または状態の局所治療に使用するための、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される組成物を提供する。

【0027】

毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態は、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される毛髪障害である。

【0028】

好ましくは、活性成分は、プロスタグランジン類似体（プロスタグランジンアナログとしても公知）または抗アンドロゲンから選択される。

10

【0029】

プロスタグランジン類似体はプロスタグランジンF₂アナログであることが好ましい。好ましくは、活性成分は、ラタノプロスト、ピマトプロスト、およびトラボプロストから選択されるプロスタグランジンF₂アナログである。好ましい実施形態では、活性成分はラタノプロストまたはピマトプロストであり、より好ましくは活性成分はラタノプロストである。

【0030】

抗アンドロゲンは、ステロイド系抗アンドロゲンであることが好ましい。好ましくは、ステロイド系抗アンドロゲンは、コルテキソロン17-プロピオネート、酢酸シプロテロン、スピロノラクトン、フィナステリドおよびデュタステリドから選択される。好ましい実施形態では、活性成分はコルテキソロン17-プロピオネートである。

20

【0031】

本明細書を通して「SFA」とも呼ばれる「半フッ化アルカン」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも1つの全フッ化セグメント（Fセグメント）および少なくとも1つの非フッ化炭化水素セグメント（Hセグメント）で構成される直鎖または分岐鎖の化合物を指す。好ましくは、半フッ化アルカンは、1つの全フッ化セグメント（Fセグメント）および1つの非フッ化炭化水素セグメント（Hセグメント）で構成される直鎖または分岐鎖の化合物である。好ましくは、前記半フッ化アルカンは、4 ~ 40 の温度範囲内で液体状態で存在する化合物である。

30

【0032】

直鎖または分岐鎖の半フッ化アルカンのFセグメントおよびHセグメントは、互いに独立して、2 ~ 10個の炭素原子を含むことが好ましい。本発明の好ましい実施形態によれば、半フッ化アルカンは、式(I) $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ 、(式中、nおよびmは、2 ~ 10の範囲から互いに独立して選択される整数である)の直鎖化合物である。

【0033】

別の命名法によれば、直鎖半フッ化アルカンはF_nH_mと呼ぶこともでき、式中、Fは全フッ化炭化水素セグメントを意味し、Hは非フッ化炭化水素セグメントを意味し、n、mはそれぞれのセグメントの炭素原子数である。例えば、F₄H₅は、1-ペルフルオロブチル-ペンタンに使用される。本発明の好ましい実施形態では、半フッ化アルカンは、式(I) $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ (式中、nは3 ~ 5から選択され、mは4 ~ 9から選択される)の半フッ化アルカンである。より好ましくは、F₄H₅、F₄H₆、F₄H₈、F₄H₁₀、F₆H₈、F₆H₁₀からなる群から選択される半フッ化アルカン、またはF₄H₅、F₄H₆、F₄H₇、F₄H₈、F₄H₉、F₆H₈からなる群から選択される半フッ化アルカンである。さらにより好ましくは、半フッ化アルカンは、F₄H₅およびF₆H₈から選択される。さらにより好ましくは、半フッ化アルカンは、F₄H₅、F₆H₈およびF₆H₁₀から選択される。本発明のさらにより好ましい実施形態では、半フッ化アルカンは、式(I) $CF_3(CF_2)_n(CH_2)_mCH_3$ (式中、nは3 ~ 5から選択され、mは4 ~ 7から選択される)の半フッ化アルカンである。

40

50

【0034】

本発明において、組成物は、組成物の全体積に対して約90% (v/v) ~ 約99% (v/v)、より好ましくは約95% (v/v) ~ 約99% (v/v)の量の半フッ化アルカンを含み得る。本発明の最も好ましい実施形態では、組成物は、組成物の総体積に対して約97% (v/v) ~ 約99% (v/v)の量の半フッ化アルカンを含む。

【0035】

いくつかの実施形態では、組成物は、可溶化剤、例えば有機共溶媒、油性賦形剤および/またはグリセリド油、液体ワックスおよび液体パラフィンから選択される油を含み得る。有用と思われる油性賦形剤の例としては、トリグリセリド油、鉱油、中鎖トリグリセリド (MCT)、油性脂肪酸、ミリスチン酸イソプロピル、油性脂肪アルコール、ソルビトールと脂肪酸とのエステル、油性スクロースエステルまたは生理学的に許容される任意の他の物質またはスクアランが挙げられる。好ましくは、可溶化剤は、エタノール、イソプロパノール、MCTまたはスクワランから選択される。好ましくは、可溶化剤は液体であり、より好ましくは可溶化剤は半固体または固体ではない。

10

【0036】

好ましい実施形態では、組成物は共溶媒を含む。好ましくは、共溶媒は、エタノールもしくはイソプロパノールであり、またはエタノールおよびイソプロパノールから選択されるアルコールである。好ましい実施形態では、組成物は、組成物の総体積に対して最大2% (v/v)、より好ましくは最大1.5% (v/v)、および最も好ましくは最大1.0% (v/v)の量で共溶媒を含む。より好ましい実施形態では、組成物は、組成物の総体積に対して最大2% (v/v)、より好ましくは最大1.5% (v/v)、および最も好ましくは最大1.0% (v/v)の量でエタノールを含む。

20

【0037】

好ましくは、共溶媒は、組成物の総体積に対して0.5 ~ 3.0% (v/v)、より好ましくは0.5 ~ 2.0% (v/v)、最も好ましくは0.5 ~ 2.0% (v/v)の濃度で存在する。

【0038】

より好ましくは、組成物は共溶媒としてアルコールを含み、これは組成物の総体積に対して0.5 ~ 3.0% (v/v)、より好ましくは0.5 ~ 2.0% (v/v)、さらにより好ましくは0.5 ~ 2.0% (v/v)、最も好ましくは0.5 ~ 1.0% (v/v)の濃度で存在する。

30

【0039】

好ましい実施形態では、組成物は、防腐剤を実質的に含まない。好ましい実施形態では、組成物は、水を実質的に含まない。本明細書で理解されるように、組成物成分に関して「実質的に含まない」または代替的に「本質的に含まない」という用語は、微量以下の前記成分の存在を指し、微量で存在する場合、その成分は組成物に技術的寄与を提供しない。

【0040】

さらに好ましい実施形態では、本発明による使用のための組成物は、水および防腐剤を実質的に含まない。

40

【0041】

好ましい実施形態では、本発明の使用のための組成物は、活性成分が半フッ化アルカンに完全に溶解している透明溶液として提供される。さらに、本発明による使用のための組成物は、好ましくは滅菌形態で提供される。

【0042】

好ましい実施形態では、組成物は、半フッ素化アルカンに溶解された活性成分と、任意選択で可溶化剤とからなる。好ましくは、組成物は、半フッ素化アルカンに溶解されたプロスタグランジンアナログと、任意選択で可溶化剤とからなるか、または組成物は、半フッ素化アルカンに溶解された抗アンドロゲンと、任意選択で可溶化剤とからなる。

【0043】

50

好ましくは、本発明は、アンドロゲン性脱毛症または眉毛および睫毛の脱毛症の局所治療に使用するための、半フッ化アルカンに溶解されたプロスタグランジンアナログと、任意選択で可溶化剤とを含むか、またはそれらからなる組成物を提供する。より好ましくは、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための、半フッ化アルカンおよびアルコールに溶解されたプロスタグランジンアナログを含むかまたはそれらからなる組成物が提供され、プロスタグランジンアナログは、ラタノプロスト、ピマトプロストおよびトラボプロストから選択され、半フッ化アルカンは、F 4 H 5 または F 6 H 8 から選択され、アルコールは、エタノールまたはイソプロパノールから選択される。さらにより好ましくは、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物であって、以下を含むか、または以下からなる組成物を提供する：

- (i) F 4 H 5 およびエタノールに溶解されたラタノプロスト、
- (i i) F 4 H 5 およびイソプロパノールに溶解されたラタノプロスト、
- (i i i) F 6 H 8 およびエタノールに溶解されたラタノプロスト、または
- (i v) F 6 H 8 およびイソプロパノールに溶解されたラタノプロスト。

10

【 0 0 4 4 】

好ましくは、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物であって、以下を含むか、または以下からなる組成物を提供する：

- (i) F 4 H 5 に溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト
- (i i) F 4 H 5 に溶解された 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト
- (i i i) F 4 H 5 に溶解された約 0 . 1 m g / m l のラタノプロスト
- (i v) F 6 H 8 に溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト
- (v) F 6 H 8 に溶解された 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト
- (v i) F 6 H 8 に溶解された約 0 . 1 m g / m l のラタノプロスト

20

【 0 0 4 5 】

さらに好ましい実施形態では、本発明は、アンドロゲン性脱毛症または眉毛および睫毛の脱毛症の局所治療に使用するための、半フッ化アルカンに溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l (または 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l) のプロスタグランジンアナログと、任意選択で可溶化剤とを含むか、またはそれらからなる組成物を提供する。より好ましくは、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための、半フッ化アルカンおよびアルコールに溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l (または 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l) のプロスタグランジンアナログを含むか、またはそれらからなる組成物が提供され、プロスタグランジンアナログは、ラタノプロスト、ピマトプロストおよびトラボプロストから選択され、半フッ化アルカンは、F 4 H 5 または F 6 H 8 から選択され、アルコールは、エタノールまたはイソプロパノールから選択される。より好ましくは、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物であって、以下を含むか、または以下からなる組成物を提供する：

30

- (i) F 4 H 5 およびエタノールに溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、
- (i i) F 4 H 5 およびイソプロパノールに溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、
- (i i i) F 6 H 8 およびエタノールに溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、
- (i v) F 6 H 8 およびイソプロパノールに溶解された 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、
- (v) F 4 H 5 およびエタノールに溶解された 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、
- (v i) F 4 H 5 およびイソプロパノールに溶解された 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、
- (v i i) F 6 H 8 およびエタノールに溶解された 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l のラタノプロスト、または

40

50

(viii) F6H8 およびイソプロパノールに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト。

【0046】

さらにより好ましくは、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物であって、以下を含むか、または以下からなる組成物を提供する：

(i) F4H5 および最大 1% (v/v) のエタノールに溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(ii) F4H5 および最大 1% (v/v) のイソプロパノールに溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(iii) F6H8 および最大 1% (v/v) のエタノールに溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(iv) F6H8 および最大 1% (v/v) のイソプロパノールに溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(v) F4H5 および最大 1% (v/v) のエタノールに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(vi) F4H5 および最大 1% (v/v) のイソプロパノールに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(vii) F6H8 および最大 1% (v/v) のエタノールに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、または

(viii) F6H8 および最大 1% (v/v) のイソプロパノールに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト。

【0047】

さらに好ましい実施形態では、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物であって、以下を含むか、または以下からなる組成物を提供する：

(i) F4H5 およびスクアランに溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(ii) F4H5 および MCT に溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(iii) F6H8 およびスクアランに溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(iv) F6H8 および MCT に溶解された 0.05 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(v) F4H5 およびスクアランに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(vi) F4H5 および MCT に溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、

(vii) F6H8 およびスクアランに溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト、または

(viii) F6H8 および MCT に溶解された 0.1 ~ 0.5 mg/ml のラタノプロスト。

【0048】

好ましくは、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物は、0.05 ~ 0.5 mg/ml の濃度のラタノプロスト、F4H5 または F6H8 から選択される半フッ化アルカン、および任意選択で組成物の総体積に対して最大 2% (v/v) の濃度で存在するアルコールからなる液体溶液である。

【0049】

さらに好ましくは、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物は、0.05 ~ 0.5 mg/ml の濃度のラタノプロスト、F4H5 または F6H8 から選択される半フッ化アルカン、および任意選択で液体可溶化剤からなる液体溶液であり、より好ましくはアンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物は、0.05 ~ 0.5 mg/ml

g / m l の濃度のラタノプロスト、F 4 H 5 または F 6 H 8 から選択される半フッ化アルカン、および任意選択でグリセリド油、液体ワックスおよび液体パラフィン、トリグリセリド油、鉱油、中鎖トリグリセリド (M C T)、油性脂肪酸、ミリスチン酸イソプロピル、油性脂肪アルコール、ソルビトールと脂肪酸とのエステル、油性スクロースエステルまたはスクアランから選択される液体可溶化剤からなる液体溶液であり、最も好ましくは、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための組成物は、0.05 ~ 0.5 mg / m l の濃度のラタノプロスト、F 4 H 5 または F 6 H 8 から選択される半フッ化アルカン、および任意選択で中鎖トリグリセリド (M C T) またはスクアレンから選択される液体可溶化剤からなる液体溶液である。

【0050】

10

好ましい実施形態では、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための、半フッ化アルカンに溶解された抗アンドロゲン、および任意選択で可溶化剤を含むかまたはそれらからなる組成物を提供する。より好ましくは、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための、半フッ化アルカンおよび任意選択でアルコールに溶解されたコルテキソロン17 - プロピオネートを含むかまたはそれからなり、半フッ化アルカンが F 4 H 5 または F 6 H 8 から選択され、任意選択のアルコールがエタノールまたはイソプロパノールから選択される組成物が提供される。さらにより好ましくは、本発明は、アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するための、F 4 H 5 に溶解されたコルテキソロン17 - プロピオネートを含むかまたはそれからなる組成物を提供する

【0051】

20

本発明の使用のための組成物は局所投与される。局所薬剤は、身体上または体内の特定の場所に適用される薬剤である。局所投与は、皮膚または粘膜などの身体表面への適用を意味する。好ましい実施形態では、本発明の使用のための組成物は、頭皮、顔、胸、眼瞼から選択される皮膚の一部に投与される。

【0052】

好ましくは、本発明の使用のための組成物は、液体の形態で皮膚の特定の部分に局所投与され、より好ましくは、この使用のための組成物は、皮膚に液滴の液体形態で、フィルムとしてまたはスプレー (ミスト) として局所投与される。組成物を液滴として投与することは、液体組成物をピペットまたはスポイトから分注することによって達成され得る。組成物をフィルムとして投与することは、液体組成物をロールオンから分注することによって達成され得る。組成物をスプレーまたはミストとして投与することは、液体組成物をスプレー装置から分注することによって達成され得る。好ましくは、本発明の使用のための液体組成物は、スポイトもしくはピペットからの液滴として、またはロールオンからのフィルムとして、またはスプレー装置からのスプレーもしくはミストとして局所投与される。最も好ましくは、本発明の使用のための組成物は、ピペット、スポイト、スプレー装置から、またはロールオン装置から、対象の頭皮、顔、胸、眼瞼または睫毛に、液体形態で局所投与または分注される。

30

【0053】

好ましい実施形態では、本使用のための組成物は軟膏の形態ではなく、より好ましくは使用のための組成物は、軟膏の形態ではなく液体の形態で皮膚の特定の部分に局所投与される。

40

【0054】

さらに好ましい実施形態では、本使用のための組成物は、固体増粘剤を含まず、より好ましくは、使用のための組成物は、植物ワックス、動物ワックス、石油由来ワックス、固体および半固体トリグリセリド、C 12 - 24 脂肪酸、C 8 - 18 グリセリド、脂肪アルコール、脂肪アルコール誘導体から選択される固体増粘剤を含まず、さらにより好ましくは、本使用のための組成物は、植物ワックス、動物ワックス、石油由来ワックス、固体および半固体トリグリセリド、セチルアルコール、パルミチン酸セチル、テトラデカノールから選択される固体増粘剤を含まない。ここで、固体増粘剤は、液状ではない化合物であり、好ましくは前記化合物は 20 において液体ではない。

50

【 0 0 5 5 】

好ましくは、本発明の使用のための組成物は、毛髪脱落に罹患している個体、好ましくは、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症に罹患しているまたは罹患している疑いがある個体に投与される。対象は、好ましくはヒト対象であるが、イヌなどの動物であってもよい。毛髪脱落に罹患しているヒト対象は、男性対象であっても、または女性対象であってもよい。

【 0 0 5 6 】

第2の態様では、本発明は、毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態を治療または予防する方法であって、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物を対象に局所投与する工程を含み、前記毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される方法を提供する。

10

【 0 0 5 7 】

好ましくは、本発明は、毛嚢脂腺単位または1つ以上のその構成要素に関連する疾患または状態を治療または予防する方法であって、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物を対象に局所投与する工程を含み、前記毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択され、前記毛嚢脂腺単位または1つ以上のその構成要素が毛包、毛幹および皮脂腺から選択される方法を提供する。

【 0 0 5 8 】

毛嚢脂腺単位またはその1つ以上の構成要素に関連する疾患または状態を治療または予防する上記の方法は、毛嚢脂腺単位またはその1つ以上の構成要素に、またはその中に有効成分を送達するのに有効であり、好ましくは、この方法は、毛包、毛幹および/または皮脂腺に活性成分を送達するのに有効である。より好ましくは、毛嚢脂腺単位またはその1つ以上の構成要素に関連する疾患または状態を治療または予防する方法は、毛嚢脂腺単位またはその1つ以上の構成要素に、またはその中にプロスタグランジンまたは抗アンドロゲンを送達するのに有効であり、好ましくは、この方法は、毛包、毛幹および/または皮脂腺にプロスタグランジンまたは抗アンドロゲンを送達するのに有効である。

20

【 0 0 5 9 】

第3の態様では、本発明は、毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態の予防または治療の方法に使用するための組成物であって、活性成分および半フッ化アルカンを含み、毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態の治療または予防に治療的に有効であり、前記毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される組成物を提供する。

30

【 0 0 6 0 】

第4の態様では、本発明は、本発明の第1の態様による組成物、すなわち毛嚢脂腺単位に関連する疾患または状態の予防または治療に使用するための組成物を含むキットであって、前記組成物が活性成分および半フッ化アルカンを含み、該組成物を保持するための容器および該組成物を使用するための説明書を含むキットを提供する。

【 0 0 6 1 】

好ましくは、キットに含まれる容器は、液体組成物を分注可能にするピペット、スポイト、スプレーまたはロールオン装置の一部であり、それにより、対象の頭皮、顔、胸、眼瞼または睫毛への液体組成物の局所投与を可能にする。

40

【 0 0 6 2 】

第5の態様では、本発明は、毛嚢脂腺単位またはその構成要素に影響を及ぼす疾患または状態の治療または予防用薬剤の製造のための、本発明の第1の態様による組成物の使用であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される使用を提供する。

【 0 0 6 3 】

第6の態様では、本発明は、睫毛の成長を刺激する方法であって、プロスタグランジン F₂ アナログおよび半フッ化アルカンを含む組成物、好ましくはラタノプロスト、1 -

50

ペルフルオロブチルペンタンおよびエタノールを含むか、またはそれらからなる組成物を対象の眼瞼に局所投与する工程を含む方法を提供する。

【0064】

本発明の第1の態様による使用のための組成物に関連して上記で詳細に記載された全ての実施形態は、本発明の他の全ての態様2～6に適用され得ることは理解されるべきである。

【0065】

以下の番号付けされた項目のリストは、本発明に含まれる実施形態である。

1. 毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態の局所治療に使用するための、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される組成物。

10

【0066】

2. 前記活性成分がプロスタグランジンアナログおよび抗アンドロゲンから選択される、項目1に記載の使用のための組成物。

【0067】

3. 前記プロスタグランジンアナログがプロスタグランジンF₂アナログである、項目2に記載の使用のための組成物。

【0068】

4. 前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、睫毛の乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される、項目1から3のいずれかに記載の使用のための組成物。

20

【0069】

5. 前記プロスタグランジンF₂アナログが、ラタノプロスト、ピマトプロスト、トラボプロストから選択される、項目1から4のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0070】

6. 前記抗アンドロゲンがステロイド系抗アンドロゲンであり、好ましくはコルテキソロン17-プロピオネート、酢酸シプロテロン、スピロノラクトン、フィナステリド、デュタステリドから選択される、項目1から5のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0071】

7. 前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、男性型多毛症およびアンドロゲン性脱毛症から選択される、項目6に記載の使用のための組成物。

30

【0072】

8. 前記プロスタグランジンF₂アナログが、0.05～0.5mg/mlの濃度で存在する、項目1から7のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0073】

9. 前記プロスタグランジンF₂アナログが、0.1～0.5mg/mlの濃度で存在する、項目1から8のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0074】

10. 共溶媒、好ましくはエタノールおよびイソプロパノールから選択されるアルコールをさらに含む、項目1から9のいずれかに記載の使用のための組成物。

40

【0075】

11. 前記半フッ化アルカンが、式(I)CF₃(CF₂)_n(CH₂)_mCH₃、(式中、nおよびmは、3～9の範囲から互いに独立して選択される整数である)のものである、項目1から10のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0076】

12. nが3～5から選択され、mが4～7から選択される、項目11に記載の使用のための組成物。

【0077】

13. 前記半フッ化アルカンが、1-ペルフルオロヘキシルオクタンおよび1-ペルフ

50

ルオロブチルペンタンから選択される、項目 1 2 に記載の使用のための組成物。

【 0 0 7 8 】

1 4 . 前記半フッ化アルカンが、組成物の総体積に対して少なくとも 9 5 % (v / v)、好ましくは少なくとも 9 7 % (v / v) の濃度で存在する、項目 1 から 1 3 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 7 9 】

1 5 . 前記半フッ化アルカンが、組成物の総体積に対して最大 9 9 . 9 % (v / v)、好ましくは最大 9 9 % (v / v) の濃度で存在する、項目 1 から 1 4 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 0 】

1 6 . 前記共溶媒がエタノールである、項目 1 から 1 5 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 1 】

1 7 . 前記共溶媒が、組成物の総体積に対して最大 3 % (v / v)、好ましくは最大 2 % (v / v)、より好ましくは最大 1 % (v / v) の濃度で存在する、項目 1 から 1 6 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 2 】

1 8 . 前記活性成分がラタノプロストである、項目 1 から 1 7 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 3 】

1 9 . ラタノプロストを 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l、好ましくは 0 . 1 ~ 0 . 5 m g / m l の濃度で含む、項目 1 8 に記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 4 】

2 0 . 前記半フッ化アルカンが 1 - ペルフルオロブチルペンタンであるか、または前記半フッ化アルカンが 1 - ペルフルオロヘキシルオクタンから選択される、項目 1 9 に記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 5 】

2 1 . 前記プロスタグランジンアナログが、0 . 1 m g / m l ~ 0 . 3 m g / m l の濃度で存在するラタノプロストである、項目 1 から 2 0 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 6 】

2 2 . 水および / または防腐剤を含まない、項目 1 から 2 1 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 7 】

2 3 . 溶液の形態であり、好ましくは液体溶液の形態である、項目 1 から 2 2 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 8 】

2 4 . 前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症である、項目 1 から 2 3 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 8 9 】

2 5 . 前記活性成分が、ラタノプロスト、ピマトプロスト、コルテキソロン 1 7 - プロピオネート、スピロラクトンから選択される、項目 1 から 2 4 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 0 9 0 】

2 6 . 毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態を治療または予防する方法であって、項目 1 から 2 5 のいずれかに記載の組成物を毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態に罹患している対象に局所投与する工程を含み、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される方法。

【 0 0 9 1 】

10

20

30

40

50

27. 毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態の治療用薬剤の製造のための、項目1から25のいずれかに記載の医薬組成物の使用であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、眉毛および睫毛の脱毛症、乏毛症から選択される使用。

【0092】

28. 項目1から25のいずれか一項に記載の医薬組成物と、該組成物を保持する容器とを含むキット。

【0093】

29. 前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、睫毛および眉毛の脱毛症、睫毛の乏毛症、好ましくは睫毛の脱毛症から選択される、項目1から25に記載の使用のための組成物。

【0094】

30. 前記活性成分がラタノプロストである、項目29に記載の使用のための組成物。

【0095】

31. ラタノプロストが0.05~0.5mg/ml、好ましくは0.1~0.5mg/ml、より好ましくは0.5mg/mlの濃度で存在する、項目30に記載の使用のための組成物。

【0096】

32. 睫毛の成長を刺激するのに有効である、項目30または31に記載の使用のための組成物。

【0097】

33. 睫毛の成長を刺激する方法であって、プロスタグランジンF₂アナログおよび半フッ化アルカンを含む組成物を眼瞼に局所投与する工程を含む方法。

【0098】

34. 前記プロスタグランジンアナログがラタノプロストであり、好ましくは0.05~0.5mg/mlの濃度である、項目33に記載の方法。

【0099】

35. 前記半フッ化アルカンが1-ペルフルオロブチルペンタンである、項目33または34に記載の方法。

【0100】

36. 前記組成物が共溶媒、好ましくはエタノールをさらに含む、項目33から35のいずれかに記載の方法。

【0101】

37. アンドロゲン性脱毛症の局所治療に使用するためのものであり、半フッ化アルカンに溶解された0.05~0.5mg/mlのラタノプロストと、任意選択で可溶化剤とを含むか、またはそれらからなる、項目1から25に記載の使用のための組成物。

【0102】

38. 前記半フッ化アルカンが1-ペルフルオロブチルペンタン(F₄H₅)または1-ペルフルオロヘキシルオクタン(F₆H₈)から選択され、前記可溶化剤がアルコールであり、好ましくはエタノールまたはイソプロパノールから選択される、項目37に記載の使用のための組成物。

【0103】

39. 前記アルコールが、組成物の総体積に対して最大2%(v/v)、好ましくは最大1%(v/v)の濃度で存在する、項目38に記載の使用のための組成物。

【0104】

40. 前記半フッ化アルカンが1-ペルフルオロブチルペンタン(F₄H₅)または1-ペルフルオロヘキシルオクタン(F₆H₈)から選択され、前記可溶化剤が油性賦形剤であり、好ましくはMCTおよびスクアランから選択される、項目37に記載の使用のための組成物。

【0105】

10

20

30

40

50

4 1 . 固体増粘剤を含まない、項目 3 7 から 4 0 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 0 6 】

4 2 . 軟膏の形態ではない、項目 3 7 から 4 1 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 0 7 】

4 3 . 頭皮、顔、胸、眼瞼または睫毛から選択される皮膚の一部に局所投与され、好ましくは頭皮に投与される、項目 3 7 から 4 2 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 0 8 】

4 4 . 毛髪脱落に罹患している対象に局所投与される、項目 3 7 から 4 3 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 0 9 】

4 5 . 液体の形態で局所投与され、好ましくはスプレー装置またはロールオン装置から液体形態で分注される、項目 3 7 から 4 4 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 1 0 】

4 6 . ラタノプロストを毛嚢脂腺単位またはその構成要素に、またはその中に送達するのに有効である、項目 3 7 から 4 5 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 1 1 】

4 6 . ラタノプロストを毛包、毛幹および / または皮脂腺に、またはその中に送達するのに有効である、項目 3 7 から 4 6 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 1 2 】

4 7 . プロスタグランジンアナログまたは抗アンドロゲンを毛嚢脂腺単位またはその一つ以上の構成要素に、またはその中に送達するのに有効である、項目 2 6 に記載の方法。

【 0 1 1 3 】

4 8 . ラタノプロストを毛包、毛幹および / または皮脂腺に送達するのに有効である、項目 4 7 に記載の方法。

【 0 1 1 4 】

4 9 . 前記容器が、液体組成物を分注するためのスプレー、ピペット、スポイトまたはロールオン装置の一部である、項目 2 8 に記載のキット。

【 0 1 1 5 】

以下の番号付けされた項目 A 1 ~ A 1 5 のリストは、本発明に含まれる実施形態である。

A 1 . 毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態の局所治療に使用するための、活性成分および半フッ化アルカンを含む組成物であって、前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、男性型多毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される組成物。

【 0 1 1 6 】

A 2 . 前記活性成分がプロスタグランジンアナログおよび抗アンドロゲンから選択される、項目 A 1 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 1 7 】

A 3 . 前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、アンドロゲン性脱毛症、乏毛症、眉毛および睫毛の脱毛症から選択される、項目 A 1 または A 2 に記載の使用のための組成物。

【 0 1 1 8 】

A 4 . 前記プロスタグランジンアナログが、プロスタグランジン F 2 アナログであり、好ましくはラタノプロスト、ピマトプロスト、トラボプロストから選択される、項目 A 1 から A 3 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【 0 1 1 9 】

A 5 . 前記抗アンドロゲンがステロイド系抗アンドロゲンであり、好ましくはコルテキソロン 1 7 - プロピオネート、酢酸シプロテロン、スピロラクトン、フィナステリド、デュタステリドから選択される、項目 A 1 から A 4 のいずれかに記載の使用のための組成物。

10

20

30

40

50

【0120】

A 6 . 前記毛嚢脂腺単位に影響を及ぼす疾患または状態が、男性型多毛症およびアンドロゲン性脱毛症から選択される、項目 A 5 に記載の使用のための組成物。

【0121】

A 7 . 前記プロスタグランジン F 2 アナログが、0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l の濃度で存在する、項目 A 1 から A 6 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0122】

A 8 . 共溶媒をさらに含む、項目 A 1 から A 7 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0123】

A 9 . 前記半フッ化アルカンが、式 (I) $C F_3 (C F_2)_n (C H_2)_m C H_3$ 、(式中、n および m は、3 ~ 9 の範囲から互いに独立して選択される整数である) のものである、項目 A 1 から A 8 のいずれかに記載の使用のための組成物。

10

【0124】

A 1 0 . n が 3 ~ 5 から選択され、m が 4 ~ 7 から選択される、項目 A 9 に記載の使用のための組成物。

【0125】

A 1 1 . 前記プロスタグランジン F 2 アナログがラタノプロストである、項目 A 1 から A 1 0 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0126】

A 1 2 . 0 . 0 5 ~ 0 . 5 m g / m l の濃度のラタノプロスト、エタノールおよび 1 - ペルフルオロブチルペンタンを含む、項目 A 1 1 に記載の使用のための組成物。

20

【0127】

A 1 3 . 水および / または防腐剤を含まない、項目 A 1 から A 1 2 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0128】

A 1 4 . 溶液の形態である、項目 A 1 から A 1 3 のいずれかに記載の使用のための組成物。

【0129】

A 1 5 . 前記組成物を保持する容器および使用のための説明書を含む、項目 A 1 から A 1 4 のいずれかに記載の使用のための組成物を含むキット。

30

【実施例 1】

【0130】

ミニブタの皮膚およびその毛根へのラタノプロスト溶液の浸透

【0131】

製剤 1 : 1 - ペルフルオロブチル - ペンタンおよび 1 v / v % エタノールの溶液に 0 . 5 m g / m l の濃度で溶解したラタノプロスト (Y o n s u n g F i n e C h e m i c a l s 、純度 1 0 0 . 2 %) 。

【0132】

製剤 2 : 1 - ペルフルオロブチル - ペンタンおよび 1 v / v % エタノールの溶液に 0 . 1 m g / m l の濃度で溶解したラタノプロスト (Y o n s u n g F i n e C h e m i c a l s 、純度 1 0 0 . 2 %) 。

40

【0133】

製剤 3 : 水、5 0 v / v % エタノール 2 0 % プロピレングリコールの溶液に 0 . 5 m g / m l の濃度で溶解したラタノプロスト (Y o n s u n g F i n e C h e m i c a l s 、純度 1 0 0 . 2 %) 。製剤 3 のビヒクルは、多量のエタノール (5 0 % (v / v)) を含有する Bl u m e - P e y t a v i の水性ビヒクル (J . A m . A c a d . D e r m a t o l . 2 0 1 2 M a y ; 6 6 (5) : 7 9 4 - 8 0 0) に対応する。

【0134】

生体物質 : 5 ヶ月齢の G o e t t i n g e n 系ミニブタの腹部および背部の全層皮膚、

50

R 1 および L 1 領域の一部。

【 0 1 3 5 】

インキュベーション実験のために、内径 15 mm のおよびアクセプター体積 12 ml を有するフランツ拡散型セル (Franz Diffusion Cells) (FDC) を使用した。ドナーチャンバーおよびアクセプターチャンバーはガラス製であった。

【 0 1 3 6 】

12 枚の凍結全層皮膚ディスクを直径 30 mm で打ち抜いた。完全な解凍および室温への平衡化の後、パンチをフランツ拡散型セル (FDC) 内にクランプした。各皮膚ディスクをワイプで乾燥させ、内径 15 mm (皮膚拡散領域 1.767 cm^2) およびアクセプター体積約 12 ml を有する対応する FDC の間にクランプした。セルのレシーバーコンパートメントを PBS (リン酸緩衝生理食塩水) で満たした。800 l の試験製剤 1 ~ 3 を添加することによって、インキュベーションを開始した。次いで、全ての FDC を 32 のキャビネットに移した。

10

【 0 1 3 7 】

2 時間のインキュベーション期間の終了時に、各皮膚表面は依然としてそれぞれの製剤によって覆われていた。残りの試験製剤をピペットで収集し、それぞれ製剤 1、2 および 3 に対応する 3 つのインキュベーション溶液試料にプールした。その後、皮膚表面をワイプで乾燥させ、各皮膚上にテープを当て、次いで 2 回除去した。

【 0 1 3 8 】

2 時間のインキュベーション後、ラタノプロストの含有量について、ラタノプロストのインキュベーション溶液を HPLC によって分析した。インキュベーション溶液 1 (試験製剤 1) 中にもインキュベーション溶液 2 (試験製剤 2) 中にもラタノプロスト酸は検出されなかった。

20

【 0 1 3 9 】

以下の表 1 に、2 時間のインキュベーション後のインキュベーション溶液に関する結果を示す。インキュベーション溶液 3 (試験製剤 3) は、ラタノプロストの含有量について試験しなかった。

【 0 1 4 0 】

【 表 1 】

アッセイの時点	濃度 [$\mu\text{g}/\text{ml}$]		
	製剤 1	製剤 1	製剤 2
理論的アッセイ値	500.0	500.0	100.0
初回アッセイ値	486.1	486.1	94.9
2 時間の皮膚 インキュベーション 後のアッセイ値	57.5	60.8	61.2
実験	1	2	3
回収 [%]	11.8	12.5	64.5

30

【 0 1 4 1 】

各皮膚ディスクの中から、直径 2 mm の 20 個の皮膚ディスクを、使い捨て生検パンチを皮膚の上に置き、皮膚の全層に押し込で打ち抜くことによって得た。具体的には、少なくとも 1 本の毛髪を有する 10 枚のディスクおよび毛髪を有さない 10 枚の皮膚のディスクを打ち抜いた。ミニプタの皮膚上の毛髪を拡大せずに認識することができた。毛髪を有するディスクは、毛包、毛幹および皮脂腺を含む毛嚢脂腺単位の内容物がより多い。各ディスクによって得られた毛髪を有する 10 個のパンチおよび毛髪を有さない 10 個のパンチをそれぞれ予め秤量したチューブに入れ、重量を決定した。秤量後、各チューブに 400 l の ACN (アセトニトリル) を添加することによって、ラタノプロストおよびラタノプロスト酸の抽出を開始した。室温のオービタルシェーカー (150 rpm) およびミ

40

50

ニローター（Bio san、最大レベル）で2時間の抽出時間の後、全てのチューブを13000rpmで5分間遠心分離した。上清のアリコートをしてHPLCバイアルに移し、分析まで-20℃で保存した。

【0142】

表2に、打ち抜いた組織の重量を報告する。実験1、3および4は、それぞれ製剤1、2および3と共にインキュベートした試料に対応する。対応するFDCに、実験1については1、2、3；実験3については7、8、9；実験4については、10、11、12の番号を付けた。実験1、3および4のパンチは、最初に少なくとも1本の毛髪を有する皮膚を打ち抜き、次いで毛髪を有さない皮膚ディスクを打ち抜くことによって得た。実験2は製剤1と共にインキュベートした試料に対応するが、パンチが得られた順序は他の実験とは異なっていた。この場合、毛髪を有さないパンチを得て、その後毛髪を有する皮膚を打ち抜いた。対応するFDCには4、5および6の番号を付けた。

10

【表2】

コンパートメント	コンパートメントおよび組織の重量 [mg]							
	実験1		実験2		実験3		実験4	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	平均	SD
毛髪および皮膚を有するパンチ	109.68	3.25	85.37	15.37	110.17	6.77	73.69	2.35
皮膚のみを有するパンチ	100.32	11.00	85.33	7.64	96.88	4.87	83.07	6.59

20

【0143】

HPLC分析により、試験製剤とのインキュベーション後に皮膚ディスクに浸透したラタノプロストの量およびラタノプロスト酸の量を評価し、図1～3に示す。

【0144】

図1に示されるように、マイクログラム/cm²で表されるラタノプロストの取り込みは、毛髪を有する皮膚パンチの方が毛髪を有さない皮膚パンチよりも高かったことから、ラタノプロストが、毛包、毛幹および皮脂腺を含む毛嚢脂腺単位の内容物をより多く含む毛髪を有する皮膚パンチに効率的に送達されることが実証されている。毛髪を有するパンチにおけるラタノプロストの取り込みは、製剤1 > 製剤2 > 製剤3の順序に従い、無水SFA系製剤1および2が水性ラタノプロスト製剤3よりも優れていることを示した。これは、製剤3中の浸透促進剤エタノールの50% (v/v) という高い含有量を考慮すると、さらに驚くべきことである。製剤2 (0.1 mg/ml) はまた、有意に少ない量のラタノプロストを含有しているが、製剤3 (0.5 mg/ml) よりもはるかに優れており、これは、SFA系の組成物がラタノプロストを、最新技術の水性ラタノプロスト含有組成物と比較して、毛包、毛幹および皮脂腺を含む毛嚢脂腺単位に/その中により効率的に送達するという驚くべき効果をさらに強調している。

30

【0145】

さらに、製剤1および2におけるインキュベーション後のラタノプロストの取り込みは、毛髪を有する皮膚および毛髪を有さない皮膚の両方について、製剤3におけるインキュベーション後の取り込みよりも高かった。

40

【0146】

図2に示すように、ラタノプロスト酸が試料中に検出された。ラタノプロスト酸の存在は、パンチ皮膚（毛髪を有さない皮膚）および毛髪を有するパンチ皮膚の両方におけるエステラーゼ活性の指標である。毛髪を有するパンチは、毛髪を有さないパンチよりもラタノプロスト酸の含有量が高いことが示された。したがって、この場合もまた、SFA系組成物（製剤1～2）が、ラタノプロストを毛包、毛幹および皮脂腺を含む毛嚢脂腺単位に/その中に非常に効率的に送達し、そこでプロドラッグのラタノプロストがラタノプロスト酸に変換されることを実証している。

【0147】

さらに、図3に示すように、4つの実験において、ラタノプロストの総量にかなりの差

50

が観察された。例えば、実験 1 (無水 S F A 系製剤 1) では、毛髪を有するパンチについてのラタノプロストの総含有量は、実験 4 (エタノール含有量が高い水性製剤 3) の $0.22 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ に対して $12.83 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、50 倍を超える高い含有量に変換された。

【0148】

したがって、水性のラタノプロスト製剤 (製剤 3) と比較して、皮膚ディスクを半フッ素化アルカン系の製剤 1 および 2 と共にインキュベートした場合、毛包、毛幹および皮脂腺を含む毛嚢脂腺単位の内容物がより多い、毛髪を有する皮膚へのラタノプロストの送達が有利であると思われる。

【実施例 2】

【0149】

1 - ペルフルオロブチル - ペンタン中ラタノプロスト溶液のブタの睫毛の毛根への浸透

【0150】

試験製剤：1 - ペルフルオロブチルペンタン (Novaliq) および 1 v / v % エタノール (Merck、Secco solve dried) 中 $0.5 \text{mg}/\text{ml}$ のラタノプロスト (Yonsung、純度 100.2%)。

【0151】

生体物質： 殺場から実験室への輸送中に緩衝液中になかった、眼瞼を有する新鮮なブタの眼。

【0152】

上眼瞼をハサミ、鉗子およびメスで眼から分離した。各眼瞼をガラス容器に入れ、1 ml の製剤を添加することによって試験製剤とのインキュベーションを開始した。睫毛の長さが異なるため、インキュベーション前に、まつ毛を短くしてインキュベーション手順を標準化した。表 3 の計画に従ってインキュベートした後、表 3 に示すように、眼瞼を 1 - ペルフルオロブチルペンタンで 8 回洗浄し、睫毛を引き抜いて、秤量した。

【0153】

【表 3】

インキュベーション時間	眼瞼 / 各インキュベーション時間の反復実験番号	引き抜いた睫毛の数 / 上眼瞼	引き抜いた睫毛の重量 [mg]	短くした睫毛 1 本の計算による重量 [mg]
2 時間	1	9 2	1 6 . 1 3 2	0 . 1 7 5
	2	7 1	1 0 . 9 8 0	0 . 1 5 5
	3	7 0	7 . 3 4 3	0 . 1 0 5
	4	8 5	1 4 . 3 5 9	0 . 1 6 9
1 5 時間	1	6 8	1 0 . 0 2 9	0 . 1 4 7
	2	7 6	1 1 . 6 0 1	0 . 1 5 3
	3	6 2	9 . 0 4 7	0 . 1 4 6
	4	7 8	1 2 . 1 7 0	0 . 1 5 6
2 5 時間	1	6 4	1 0 . 6 3 2	0 . 1 6 6
	2	8 8	1 6 . 4 8 4	0 . 1 8 7
	3	6 2	1 3 . 5 2 3	0 . 2 1 8
	4	6 7	1 6 . 9 8 3	0 . 2 5 3
平均	n / a	7 4	1 2 . 4 4 0	0 . 1 6 9
S D	n / a	1 0	2 . 9 5 7	0 . 0 3 6
R S D	n / a	1 3 . 5 %	2 3 . 7 7 %	2 1 . 3 0 %

【0154】

睫毛を引き抜いた後、4 mm (0.126cm^2) の生検器具で 5 回 (合計面積 0.6

28 cm²) 眼瞼を打ち抜いた。次いで、皮膚と結膜とを分離した。

【0155】

各試料にACN(アセトニトリル)400mlを添加することによる、オービタルシェーカー(150rpm)およびミニローター(Biosan 最大レベル)における室温で2時間の抽出。次いで、試料を13000rpmで5分間遠心分離した。試料から収集した上清を分析まで-20℃で保存した。

【0156】

組織および睫毛中のラタノプロストおよび生体内変換されたラタノプロスト酸の量をHPLCによって決定した。計算のために、ラタノプロスト酸の平均アッセイ値を、ラタノプロスト酸の分子量がラタノプロストの分子量よりも小さいので、1.1の係数で補正した。

10

【0157】

図4には、異なる時点における異なる組織中のラタノプロストの量を示している。ラタノプロストは、毛幹の外側部分である睫毛に対して好ましい親和性を有すると思われる。比較的少量のラタノプロストが、睫毛を引き抜かれていない、毛包、皮脂腺および毛幹を含む毛嚢脂腺単位の残りの構成要素を含む皮膚部分において検出された。図5に、3つの異なる時点におけるラタノプロスト酸の量を示す。皮膚試料中のラタノプロスト酸の濃度にかかなりの増加が観察された。2時間のインキュベーション後、皮膚中のラタノプロスト酸の検出濃度は1.2µg/mlであり、15時間で11.4µg/mlに達し、25時間のインキュベーション後に21.5µg/mlに達した。これは、ラタノプロストが、睫毛が引き抜かれていない、毛包、皮脂腺および毛幹を含む毛嚢脂腺単位に効率的に送達されたことだけでなく、ラタノプロスト酸への酵素的変換も実証している。睫毛に関しては、25時間のインキュベーション後、少量のラタノプロスト酸が検出された。理論に拘束されることを望むものではないが、この少量のラタノプロスト酸は、皮膚部分と比較して睫毛における低いエステラーゼ活性に起因すると想定される。

20

【実施例3】

【0158】

コルテキソロン17 - プロピオネートの浸透

【0159】

コルテキソロン17 - プロピオネート(開発コード名CB-03-01; 21-ヒドロキシ-3,20-ジオキソプレゲ-4-エン-17-イルプロピオネート; CAS登録番号: 19608-29-8)を1-ペルフルオロブチルペンタン(F4H5)に溶解して、F4H5中1%(w/w)CB-03-01の溶液を得た。

30

【0160】

フランツ拡散型セル(FDC)実験により、コルテキソロン17 - プロピオネートが、角質層、表皮および真皮を含む皮膚の層に効果的かつ迅速に送達されることが明らかになった。興味深いことに、特に多量のコルテキソロン17 - プロピオネートが、毛嚢脂腺単位の一部としての毛包が延在する皮膚の層である真皮中に見出された。

40

【 図 面 】

【 図 1 】

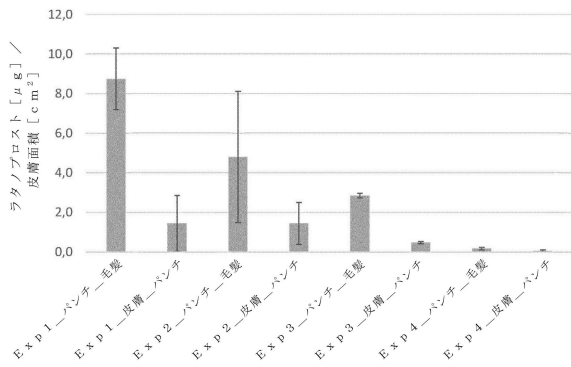


図 1

【 図 2 】

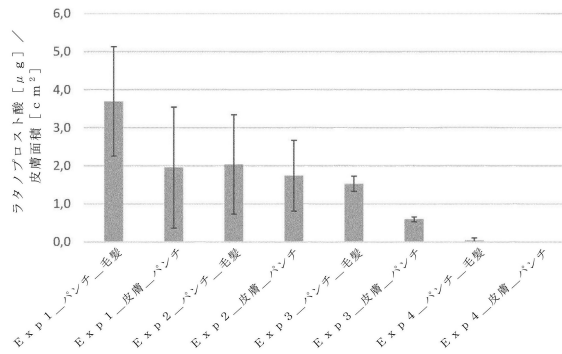


図 2

10

【 図 3 】

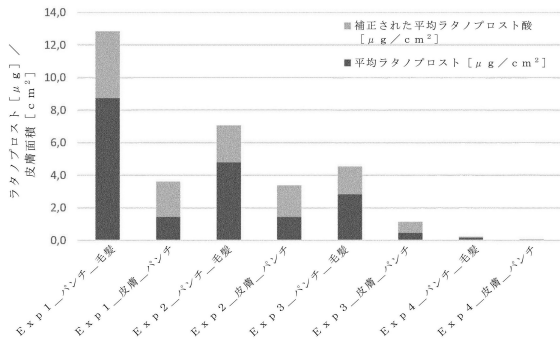


図 3

【 図 4 】

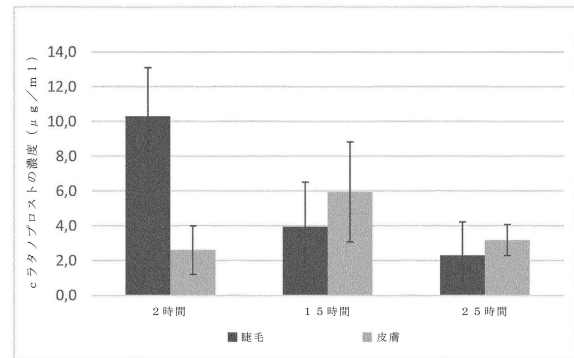


図 4

20

30

40

50

【 図 5 】

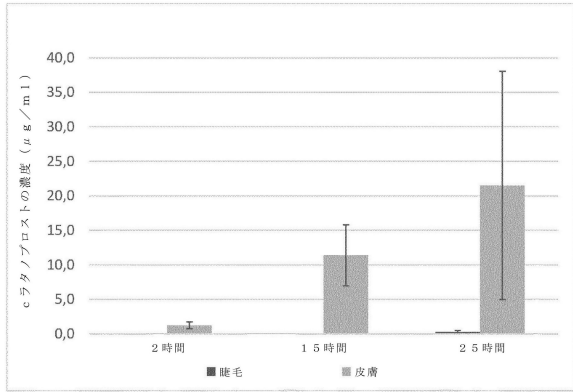


図 5

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2020/072211

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/08	A61K31/5575 A61K47/24 A61P5/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/155488 A1 (WARNER KEVIN S [US] ET AL) 5 June 2014 (2014-06-05) claims 1-13	1-24
Y	WO 2019/063551 A1 (NOVALIQ GMBH [DE]) 4 April 2019 (2019-04-04) claims 1-15	1-24
Y	EP 3 442 480 A1 (NOVALIQ GMBH [DE]) 20 February 2019 (2019-02-20) paragraph [0058] - paragraph [0059] claims 1-14	1-24
<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		*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
E earlier application or patent but published on or after the international filing date		*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
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)		*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
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*Z* document member of the same patent family
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
30 September 2020		09/10/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sindel, Ulrike

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/072211

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2014155488	A1	05-06-2014	NONE

WO 2019063551	A1	04-04-2019	CA 3076776 A1 04-04-2019
			CN 111372566 A 03-07-2020
			EP 3687496 A1 05-08-2020
			KR 20200059272 A 28-05-2020
			SG 11202002640Y A 29-04-2020
			US 2020268648 A1 27-08-2020
			WO 2019063551 A1 04-04-2019

EP 3442480	A1	20-02-2019	AU 2017281296 A1 24-01-2019
			CA 3027767 A1 28-12-2017
			CN 109640900 A 16-04-2019
			DK 3442480 T3 13-01-2020
			EP 3442480 A1 20-02-2019
			ES 2763121 T3 27-05-2020
			JP 2019520357 A 18-07-2019
			JP 2020127766 A 27-08-2020
			KR 20190021393 A 05-03-2019
			PL 3442480 T3 30-04-2020
			PT 3442480 T 23-12-2019
			US 2019321218 A1 24-10-2019
			WO 2017220625 A1 28-12-2017

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 2
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10	

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

F ターム (参考)

MA05 MA13 MA17 MA63 NA10 ZA89 ZA92 ZC12