

(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2013-542930

(P2013-542930A)

(43) 公表日 平成25年11月28日 (2013. 11. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/498 (2006. 01)	A 6 1 K 31/498	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4174 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4174	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/49 (2006. 01)	A 6 1 K 8/49	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/00 (2006. 01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 Q 19/00 (2006. 01)	A 6 1 Q 19/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2013-531721 (P2013-531721)	(71) 出願人	513076578
(86) (22) 出願日	平成23年9月27日 (2011. 9. 27)		ガルデルマ ソシエテ アノニム
(85) 翻訳文提出日	平成25年5月28日 (2013. 5. 28)		スイス ツェーハー ー 1 0 0 0 ローザンヌ
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/053455		ヌ 3 0 グレイ アベニュー グラッター
(87) 国際公開番号	W02012/050831		ーパイユ 1 ワールド トレイド センター
(87) 国際公開日	平成24年4月19日 (2012. 4. 19)	(74) 代理人	100092093
(31) 優先権主張番号	13/232, 139		弁理士 辻居 幸一
(32) 優先日	平成23年9月14日 (2011. 9. 14)	(74) 代理人	100082005
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 熊倉 禎男
(31) 優先権主張番号	61/387, 268	(74) 代理人	100084663
(32) 優先日	平成22年9月28日 (2010. 9. 28)		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】 皮膚科疾患の併用による治療

(57) 【要約】

本発明は、ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩との組成物の有効量を、患者の皮膚の患部に局所投与することにより、治療を必要とする患者の皮膚科疾患又はその症状を治療する方法に関する。更に、本発明は、化合物による前記組成物と医薬的に許容できる担体とを含む局所用組成物に関する。

。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩との組成物の有効量を患者の皮膚の患部に局所投与することを含む、治療を必要とする患者の皮膚科疾患又はそれに関連した症状の治療方法であって、前記皮膚科疾患から酒瘡は除かれ関連しない、治療方法。

【請求項 2】

前記ブリモニジンの医薬的に許容できる塩が酒石酸ブリモニジンである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記オキシメタゾリンの医薬的に許容できる塩がオキシメタゾリン塩酸塩である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

前記ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩が、前記組成物の全質量を基準として、最小含有量が約 0.01 %、最大含有量が約 5 % である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

前記オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩が、前記組成物の全質量を基準として、最小含有量が約 0.01 %、最大含有量が約 5 % である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

前記有効成分が、ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩のみである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

前記皮膚科疾患又はそれに関連した症状が、紅斑、毛細血管拡張症、化学線毛細血管拡張症、乾癬、皮膚癌、天疱瘡、日焼け、皮膚炎、湿疹、発疹、ざ瘡、とびひ、慢性単純性苔癬、鼻瘤、口囲皮膚炎、偽髭毛囊炎、薬疹、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、日光角化症、紫斑病、円形脱毛症、アフタ性口内炎、薬疹、乾燥肌、ひびわれ、乾燥症、尋常性魚鱗癬、真菌感染、単純ヘルペス、間擦疹、ケロイド、角化症、稗粒腫、伝染性軟属腫、バラ色粧糠疹、掻痒症、蕁麻疹、血管の腫瘍や奇形、又は、これらの組合せである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

前記皮膚科疾患又はそれに関連した症状が、紅斑、毛細血管拡張症、乾癬、皮膚癌又はこれらの組合せである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 9】

ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩と、オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩と、医薬的に許容できる担体とを含む局所用組成物。

【請求項 10】

前記医薬的に許容できる担体が、ローション、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、膏薬、エマルジョン、エアロゾル、スプレー、溶液、洗浄剤、洗髪剤からなる群から選択される、請求項 9 記載の局所用組成物。

【請求項 11】

前記有効成分が、ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩のみである、請求項 9 記載の局所用組成物。

【請求項 12】

前記ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩が、前記組成物の全質量を基準として、最小含有量が約 0.01 %、最大含有量が約 5 % である、請求項 9 記載の局所用組成物。

【請求項 13】

前記オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩が、前記組成物の全質量を基準として、最小含有量が約 0.01 %、最大含有量が約 5 % である、請求項 9 記載の局所用組成物。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は、2010年9月28日出願の米国仮特許出願第61/387,268号及び2011年9月14日出願の米国特許出願第13/232,139号に基づき、これらの優先権を主張するものである。これらの出願の開示は引用により本願明細書に含まれるものとする。

【0002】

(発明の背景)

見た目も悪く、痛みや痒みのある発疹、ざ瘡、乾癬、皮膚炎、一過性又はたびたび繰り返す皮下の血管拡張、斑点、小瘤、小胞又は水疱及びジクジクしたりかさぶたになることもある膿疱といったざ瘡様の皮膚発疹となる皮膚科疾患に多くの人々がおかされている。皮膚科疾患は心理的社会的双方の観点から非常に大きな悩みになることが多い。

皮膚科疾患の多くには公知の治療法がない。基本的な治療としては、日光や風にあたること、アルコール摂取、辛い食品、刺激の強い洗顔クリーム、ローション及び化粧品等といった引き金になるものを回避することが挙げられる。従来、抗生物質が最初の治療法となる。テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリン又はクラリスロマイシン等の経口抗生物質による長期的治療(5~8週間以上)で、皮膚の発疹をコントロールすることはできる。別の経口療法としては、イソレチノイン等のビタミンAを含む薬剤及び抗真菌薬が挙げられる。これらの経口薬は、残念なことに副作用が多く、多くの人の耐性には限界がある。局所的に塗る抗生物質や抗真菌薬又はステロイド剤といった局所治療薬の利用も可能であるが、これも効果には限界があり、安全を考慮して使用制限がある。例えば、イソレチノインには深刻な奇形生成的な副作用があり、出産適齢期の女性患者の場合、効果的に避妊をするか、治療を回避しなければならない。局所治療薬としては、局所適用のメトロニダゾール、局所適用のステロイド剤、局所適用のアゼライン酸、局所適用のレンチノイン酸(rentinoic acid)又はレチンアルデヒド及び局所用ビタミンC調剤が挙げられ使用できるが、効能には限界があり、すべての徴候や症状を治療できるわけではない。血管のレーザー除去等の治療処置は通常は最後の手段であるが、他の治療薬の効果がない場合に処方することができる。鼻過形成の患者の場合、外科的な整復は患者の美容上の見た目を改善できるが、疾病自体の治療にはならない。最終的には、混合光パルス(フォトダーム)治療だけが、特定の皮膚科疾患に関連した症状に対して患者によっては幾分有効であることがわかっている。それゆえ、皮膚科疾患やその症状の治療用局所組成物へのニーズは依然としてある。

【0003】

米国特許第7,439,241号では、プリモニジン及びその医薬的に許容できる塩、とりわけ酒石酸塩が、酒瘡に関連した赤みの局所治療薬としての使用に効果的であることが報告されている。米国特許出願公開第2005/0165079号では、オキシメタゾリンも酒瘡による紅斑の局所治療に効果的であることが報告されている。米国特許出願公開第2005/0276830号では、-2アドレナリン作用受容体の作動薬が、酒瘡以外の炎症性皮膚疾患の治療に有効であることが報告されている。

現在使用できる療法よりも更に効果のある皮膚科疾患の局所治療薬へのニーズがある。

【0004】

(発明の概要)

本発明の発明者らは、特定の皮膚疾患の治療におけるプリモニジンとオキシメタゾリンとの組成物の有利な特性を発見した。有利な特性とは、例えば、予想以上に有利な薬物動態、効能の向上、副作用の減少、及び/又は、意外なほど少ない投与量で使えるということが挙げられる。

本発明は、治療を必要とする患者の皮膚科疾患の治療方法で、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩との組成物の有効量を、患者の皮膚の患部に局所投与することを含む方法に関するが、前記皮膚科疾患は酒瘡は含まず、酒瘡に関連しない。

【 0 0 0 5 】

実施形態の 1 つでは、皮膚科疾患が、紅斑、毛細血管拡張症、化学線毛細血管拡張症、乾癬、皮膚癌、天疱瘡、日焼け、皮膚炎、湿疹、発疹、ざ瘡、とびひ、慢性単純性苔癬、鼻瘤、口囲皮膚炎、偽髭毛囊炎、薬疹、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、日光角化症、紫斑病、円形脱毛症、アフタ性口内炎、薬疹、乾燥肌、ひびわれ、乾燥症、尋常性魚鱗癬、真菌感染、単純ヘルペス、間擦疹、ケロイド、角化症、稗粒腫、伝染性軟属腫、バラ色粧糠疹、掻痒症、蕁麻疹、血管の腫瘍や奇形、又はこれらの組合せである。別の実施形態では、皮膚科疾患が紅斑、毛細血管拡張症、乾癬、皮膚癌又はこれらの組合せである。

また、本発明は、本発明の方法を実行するための局所組成物に関する。この組成物は、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩とを有効成分として含み、更に医薬的に許容できる担体を含む。医薬的に許容できる担体は、好ましくは、ローション、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、膏薬 (unguents)、エマルジョン、エアロゾル、スプレー、溶液、洗浄剤及び洗髪剤からなる群から選択されることが好ましい。

好適な実施形態の 1 つは、プリモニジンの医薬的に許容できる塩が酒石酸プリモニジンである。別の好適な実施形態は、オキシメタゾリンの医薬的に許容できる塩がオキシメタゾリン塩酸塩である。

【 0 0 0 6 】

好ましくは、本方法ではプリモニジン又はその医薬的に許容できる塩を投与するが、組成物中、組成物の全質量を基準として、最小含有量約 0.01 %、最大含有量約 5 % が好ましい。同様に、本方法ではオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩を投与するが、組成物中、組成物の全質量を基準として、最小含有量約 0.01 %、最大含有量約 5 % が好ましい。

実施形態の 1 つでは、有効成分が、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩のみである。

【 0 0 0 7 】

(発明の詳細な説明)

本発明の実施形態の 1 つは、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩との組成物の有効量を、患者の皮膚に局所投与することにより、治療を必要とする患者の皮膚科疾患を治療する方法に関する。前記組成物を皮膚の患部に塗布する。

実施形態の 1 つにおいて、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩との組成物を、2 つの異なる組成物から別々に投与する。別の実施形態では、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩との組成物を、両方の有効成分を含む一つの組成物、具体的には本発明の組成物から投与する。

【 0 0 0 8 】

本発明の化合物による組成物を用いて、1 種以上の皮膚科疾患を治療することができる。皮膚科疾患には炎症性皮膚疾患と非炎症性皮膚疾患とがある。皮膚科疾患としては、紅斑、毛細血管拡張症、化学線毛細血管拡張症、乾癬、皮膚癌、天疱瘡、日焼け、皮膚炎、湿疹、発疹、ざ瘡、とびひ、慢性単純性苔癬、鼻瘤、口囲皮膚炎、偽髭毛囊炎、薬疹、多形紅斑、結節性紅斑、環状肉芽腫、日光角化症、紫斑病、円形脱毛症、アフタ性口内炎、薬疹、乾燥肌、ひびわれ、乾燥症、尋常性魚鱗癬、真菌感染、単純ヘルペス、間擦疹、ケロイド、角化症、稗粒腫、伝染性軟属腫、バラ色粧糠疹、掻痒症、蕁麻疹及び血管の腫瘍や奇形が挙げられるが、これらに限定されるものではない。皮膚炎には、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、貨幣状湿疹、全身性の剥脱性皮膚炎、うっ滞性皮膚炎が挙げられる。皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌及び扁平上皮癌が挙げられる。

ざ瘡のタイプには、例えば、尋常性ざ瘡、嚢胞性ざ瘡、萎縮性ざ瘡、プロム (臭素) ざ瘡、塩素ざ瘡、集簇性ざ瘡、化粧品性ざ瘡、洗剤性ざ瘡、流行性ざ瘡 (epidemic acne)、夏季ざ瘡 (acne estivalis)、電撃性ざ瘡、ハロゲンざ瘡、硬結性ざ瘡、ヨードざ瘡、

ざ瘡ケロイド、機械的ざ瘡 (acne mechanica)、丘疹性ざ瘡、ポマードざ瘡、月経前ざ瘡 (premenstrual acne)、膿疱性ざ瘡、壊血病性ざ瘡 (acne scorbutica)、腺病性ざ瘡 (acne scrofulosorum)、蕁麻疹様ざ瘡、痘瘡状ざ瘡 (acne varioliformis)、毒物性ざ瘡 (acne venenata)、プロピオン酸ざ瘡、表皮剥離性ざ瘡 (acne excoriee)、グラム陰性ざ瘡、ステロイドざ瘡、結節嚢胞性ざ瘡 (nodulocystic acne) が挙げられる。

【0009】

皮膚科疾患は、赤み、紅潮、ほてり、上皮の剥れ、小膿疱、丘疹、膿疱、面皰、斑点、小瘤、小胞、水疱、毛細血管拡張症、蜘蛛状血管、痛み、表面の炎症又は痛み、痒み、炎症、赤色、紫色もしくは青色パッチ又はしみ、あざ及びノ又は腫瘍をはじめとする様々な症状を示す。

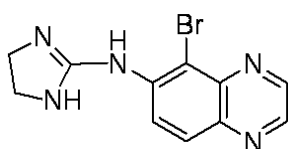
10

本発明は上記に挙げた皮膚の疾患又は症状の1種以上のいずれの組合せも包含する。好適な実施形態においては、皮膚の疾患又は症状として、紅斑、毛細血管拡張症、乾癬及び皮膚癌が挙げられる。本明細書では、酒瘡および酒瘡に関連する症状としての紅斑や毛細血管拡張症等は、皮膚科疾患の対象外である。

ブリモニジン、即ち、5-ブロモ-6-(2-イミダゾリジニリデンアミノ)キノキサリンであって、 α -2 アドレナリン作用受容体の選択的作動薬である。この構造は以下のとおりである。

【0010】

【化1】



20

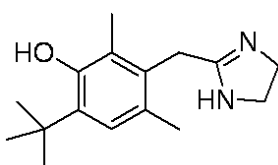
ブリモニジン

【0011】

オキシメタゾリンは、 α -1 と α -2 アドレナリン作用受容体両方の作動薬である。この構造は以下のとおりである。

【0012】

【化2】



30

オキシメタゾリン

【0013】

本願明細書に使用されているごとく、医薬的に許容できる塩とは、哺乳類での局所使用に安全かつ有効であり、所望の生物学的活性を有する本発明の化合物の塩類を意味する。医薬的に許容できる塩としては、本発明の化合物に存在する塩基性の基の塩類が挙げられる。医薬的に許容できる酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシネート (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロネート (glucaronate)、サッカラート、蟻酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩 (即ち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。本発明の特定の化合物は、様々なアミノ酸と共に医薬的に許容できる塩を形成することも可能である。医薬的に許容できる塩については、BERGE等、66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1977) が参照される。

40

酒石酸ブリモニジンがブリモニジンの好適な塩である。オキシメタゾリン塩酸塩がオキ

50

シメタゾリンの好適な塩である。

ブリモニジン又はその医薬的に許容できる塩と、オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩の合成は、この分野では周知である。例えば、米国特許第7,439,241号及びFuh rhop, et al., 「Organic Synthesis: Concepts and Methods」(2003)、237-238が参照できる。

【0014】

(医薬的に許容できる担体)

実施形態の1つにおいて、本発明の化合物は、医薬的に許容できる局所担体によって、皮膚の患部に送達される。本願明細書で使用のごとく、医薬的に許容できる局所担体とは、調剤又は薬剤を局所、真皮、皮内、経皮で送達するために皮膚表面に塗ることができる任意の医薬的に許容できる組成物である。本発明の局所用組成物は、当該分野で周知の方法にしたがって、本発明の化合物を局所用担体と混合することにより調製される。周知の方法は、例えば、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1577-1591, 1672-1673, 866-885 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995); Ghosh, T.K. et al., TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)等の基本的な参考文献に記載されている。

本発明の化合物を局所送達するのに有用な局所用担体は、医薬品の局所投与の分野で公知のいずれの担体でもよく、例えば、多価アルコール又は水等の医薬的に許容できる溶媒、クリーム剤又はローション剤等のエマルジョン(水中油型又は油中水型エマルジョンのどちらでも)、マイクロエマルジョン、ゲル、軟膏、リボソーム、粉末、標準的な眼科用製剤等の水溶液又は懸濁液、エアロゾル、スプレー、洗浄剤、洗髪剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0015】

局所用担体としてのエマルジョン、ゲル、軟膏及びクリーム剤

好ましい実施形態では、本発明の化合物を送達するのに用いる局所担体が、エマルジョン、ゲル、軟膏又はクリーム剤である。クリーム剤、ローション剤のようなエマルジョンは、本発明に用いられる適切な局所製剤である。エマルジョンは、少なくとも2つの不混和相を含む分散系であり、一方の相が直径0.1~100µmの範囲の小滴として他方の相に分散されている。通常、安定性の向上のために乳化剤が含まれる。水が分散相で、油が分散媒である場合、エマルジョンは油中水型エマルジョンと呼ばれる。小滴として水相全体に油が小滴として分散する場合、エマルジョンは水中油型エマルジョンと呼ばれる。局所担体として使用できるクリームやローション等のエマルジョン及びそれらの製剤については、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。

実施形態の1つは、医薬的に許容できる担体がゲルである。ゲルは、無機粒子(通常は小さな無機粒子)又は有機分子(通常は大きな有機分子)による懸濁物質を含む半固体の系で、液体が深く浸透している。ゲルの塊が、個々に分離した小さな無機粒子の網目構造を有する場合は、2相ゲルとして分類される。単相ゲルは、液体全体に均一に分散した有機巨大分子からなり、分散した巨大分子と液体との間には明らかな境界が存在しない。本発明での使用に好適なゲルは当該分野では公知であり、2相系又は単相系であってもよい。好適なゲルの例は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1517-1518 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)にいくつか開示されている。本発明で使用するのに適した他のゲルは、米国特許第6,387,383号(2002年5月14日発行)、米国特許第6,517,847号(2003年2月11日発行)及び米国特許第6,468,989号(2002年10月22日発行)に開示されている。

【0016】

使用可能なゲル化剤としては、この分野の当業者に公知のもの、例えば、化粧品及び医薬品業界で多用されている親水性ゲル化剤や含水アルコール系(hydroalcoholic)ゲル化剤が挙げられる。好ましくは、親水性ゲル化剤又は含水アルコール系ゲル化剤として、「CARBOPOL(登録商標)」(B.F. Goodrich社、オハイオ州クリーブランド)、「HYPAN(登録商

標)」「(Kingston Technologies社、ニュージャージー州デイトン)、「NATROSOL(登録商標)」「(Aqualon社、デラウェア州ウィルミントン)、「KLUCCEL(登録商標)」「(Aqualon社、デラウェア州ウィルミントン)又は「STABILEZE(登録商標)」「(ISP Technologies社、ニュージャージー州ウェイン)が挙げられる。

「CARBOPOL(登録商標)」は、一般名カルボマーを付した数多くの架橋アクリル酸ポリマーの1つである。「カルボマー」は水に分散はするが溶解はしない様々な高分子の酸に対する米国薬局方の呼称である。酸の分散系を塩基で中和すると、透明で安定したゲルが形成される。生理学的に不活性であり、主要な刺激剤又は増感剤ではないことから、好適なカルボマーはカルボマー934Pである。カルボマーは、他に910、940、941及び1342が挙げられる。

10

【0017】

カルボマーは、苛性材料、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン又は他のアミン塩基で中和すると、水に溶解し、透明なゲル又は若干曇ったゲルを形成する。「KLUCCEL(登録商標)」は水に分散し、完全に水和すると均一なゲルを形成するセルロースポリマーである。他の好ましいゲル化剤としては、ヒドロキシエチルセルロース、セルロースガム、MVE/MADecaジエンクロスポリマー、PVM/MA共重合体又はその組み合わせが挙げられる。

好適な実施形態では、組成物中のゲル化剤の最小量は約0.5%、より好ましくは約0.75%、最も好ましくは約1%である。

好適な別の実施形態では、組成物中のゲル化剤の最大量は約2%、より好ましくは約1.75%、最も好ましくは約1.5%である。

20

好適な別の実施形態では、本発明の化合物の送達に用いられる局所担体が軟膏である。軟膏は、水を含むとしても少ししか含有しない油性半固体である。好ましくは、軟膏は炭化水素系のワックス、ワセリン又はゲル化された鉱油等である。本発明に用いられる適切な軟膏は当該分野において周知であり、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1585-1591 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。

【0018】

製薬用の担体はクリームでもよい。クリームは、エマルジョン、即ち、少なくとも2つの不混和相を含む分散系であり、一方の相が直径0.1~100µmの範囲の小滴として他方の相に分散されている。通常、安定性の向上のために乳化剤が含まれる。水が分散相で、油が分散媒である場合、このエマルジョンは油中水型エマルジョンと呼ばれる。油が小滴として水相全体に分散している場合、エマルジョンは水中油型エマルジョンと呼ばれる。局所担体として使用できるエマルジョン及びその製剤については、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 282-291 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。

30

製薬用担体のpHは、例えば、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基で調整される。担体を10倍に希釈する場合、担体のpH値の下限は約5、好ましくは5.5、最も好ましくは6.2である。担体を10倍に希釈する場合、担体のpH値の上限は約7.5、好ましくは7、最も好ましくは6.8である。pH値の下限と上限をそれぞれ組み合わせて様々なpH値の範囲を作りだすことができる。例えば、pH値は下限6.2、上限7.5であるとよい。

40

前記のpH値は、組成物を水で10倍に希釈した際のpH値である。pH値を得るために組成物を10倍に希釈する必要はない。実際は、組成物のpH測定が可能となる数値で組成物を希釈すればよい。例えば、組成物は約5倍~約20倍に希釈すればよい。

【0019】

本発明の水性局所組成物

別の実施形態では、本発明の局所用組成物に使用する局所担体が水溶液又は懸濁液であり、好ましくは水溶液である。周知の眼科用溶液や懸濁液は、本発明で使用するのに好適な局所担体である。本発明で使用するのに好適な水性局所組成物については、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 1563-1576 (Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)に開示されている。他の好適な水性局所担体系は、米国特許第5,424,078号(1995

50

年6月13日発行)、第5,736,165号(1998年4月7日発行)、第6,194,415号(2001年2月27日発行)、第6,248,741号(2001年6月19日発行)、第6,465,464号(2002年10月15日発行)に開示されている。

本発明の水性局所組成物は等張化調整剤を含有してもよい。適切な等張化調整剤の例としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、デキストロース、グリセリン及びプロピレングリコールが挙げられるが、これらに限定されるものではない。等張化剤の量は、組成物の所望の特性に応じて広い範囲で変えることができる。実施形態の1つでは、組成物の約0.5～約0.9質量%の量で等張化調整剤を水性局所組成物中に存在させる。

【0020】

好ましくは、本発明の水性局所組成物の粘度は約15～約25cpsの範囲である。例えばポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース又はヒドロキシエチルセルロース等の粘度調整剤を添加することによって本発明の水溶液の粘度を調整することができる。粘度調整剤は上記に限定されるものではない。

好適な実施形態の1つでは、本発明の水性局所組成物が、塩化ベンザルコニウム又は二酸化塩素等の防腐剤、ポリビニルアルコール等の粘度調整剤、クエン酸ナトリウム又はクエン酸等の緩衝系を含む等張性食塩水である。

賦形剤

本発明の局所組成物は、REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY 866-885(Alfonso R. Gennaro ed. 19th ed. 1995; Ghosh, T.K.: et al. TRANSDERMAL AND TOPICAL DRUG DELIVERY SYSTEMS (1997)に挙げられているような医薬的に許容できる賦形剤を含んでもよく、賦形剤としては、保護剤、吸着剤、緩和剤、皮膚軟化剤、防腐剤、抗酸化剤、保湿剤、緩衝剤、可溶化剤、皮膚浸透剤及び界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

適切な保護剤及び吸着剤としては、皮膚用の散布パウダー、ステアリン酸亜鉛、コロジオン、ジメチコン、シリコン、炭酸亜鉛、アロエベラゲル及び他のアロエ製品、ビタミンE油、アラトイン、グリセリン、ワセリンならびに酸化亜鉛が挙げられるがこれらに限定されるものではない。

適切な緩和剤としては、ベンゾイン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルアルコールが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

適切な皮膚軟化剤としては、動物性油脂、植物性油脂、ミリスチルアルコール、ミョウバン及び酢酸アルミニウムが挙げられるがこれらに限定されない。

適切な防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化デクアリニウム及び塩化セチルピリジニウム等の第四級アンモニウム化合物；硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀及びチメロサル等の水銀物質；クロロブタノール、フェニルエチルアルコール及びベンジルアルコール等のアルコール物質；パラヒドロキシ安息香酸エステル等の抗菌エステル類；ならびにクロルヘキシジン、クロロクレゾール、安息香酸及びポリミキシン等の他の抗菌物質が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0022】

二酸化塩素(ClO_2)、好ましくは安定化二酸化塩素は、本発明の局所用組成物に用いられる好ましい防腐剤である。「安定化二酸化塩素」という用語はこの業界及び当業者には周知である。安定化二酸化塩素とは、1種以上の二酸化塩素含有錯体及び/又は1種以上の亜塩素酸塩含有成分及び/又は水性媒体中で分解するか、分解されて二酸化塩素を形成することができる1種以上の他の物質といった1種以上の二酸化塩素前駆体が挙げられる。米国特許第5,424,078号(1995年6月13日発行)は、安定化二酸化塩素の形態及びその製造方法を開示するが、これは眼科用水溶液の防腐剤として使用可能であり、本発明の局所用組成物において有用である。安定化二酸化塩素製品の製造については、米国特許第3,27

10

20

30

40

50

8,447号に記載されている。本発明の実施で利用可能な市販の安定化二酸化塩素は、PurogeneTM又はPuriteTMという商標で販売されている、BioCide International社（オクラホマ州ノーマン）所有の安定化二酸化塩素である。他の好適な安定化二酸化塩素製品としては、Rio Linda Chemical社からDuraKlorという商標で販売されているものと、International Dioxide社からAntheium Dioxideという商標で販売されているものが挙げられる。

適切な抗酸化剤としては、アスコルビン酸及びそのエステル類、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール、トコフェロール及びEDTAやクエン酸等のキレート化剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

適切な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、尿素及びプロピレングリコール等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

本発明での使用に適した緩衝剤としては、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、乳酸緩衝液及びホウ酸緩衝液等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0023】

適切な可溶化剤として、四級塩化アンモニウム、シクロデキストリン、安息香酸ベンジル、レシチン及びポリソルベート等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

適切な皮膚浸透剤としては、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、オクチルフェニルポリエチレングリコール、オレイン酸、ポリエチレングリコール400、プロピレングリコール、N-デシルメチルスルホキシド、脂肪酸エステル類（例えばミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸メチル、モノオレイン酸グリセロール及びモノオレイン酸プロピレングリコール）ならびにN-メチルピロリドンが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0024】

追加の医薬有効成分

実施形態の1つは、組成物に含まれる医薬有効成分が、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩の2種のみである。

別の実施形態では、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩とオキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩を含む組成物に、1種以上の追加の医薬有効成分が含まれる。追加の有効成分はいずれの医薬有効成分であってもよい。

【0025】

追加の医薬有効成分としては、例えば、ベタメタゾン、ジフロラゾン、アムシノニド、フルオシノロン、モメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン及びトリアムシノロン等の局所コルチコステロイド及び他の抗炎症剤；カンファ、メントール、リドカイン、ジブカイン及びプラモキシシン等の局所麻酔薬又は鎮痛剤；シクロピロックス、クロロキシレノール、トリアセチン、スルコナゾール、ナイスタチン、ウンデシレン酸、トルナフテート、ミコニゾール、クロトリマゾール、オキシコナゾール、グリセオフルビン、エコナゾール、ケトコノゾール及びアンホテリシンB等の抗真菌剤；ムピロシン、エリスロマイシン、クリンダマイシン、ゲンタマイシン、ポリミキシン、バシトラシン及びスルファジアジン銀等の抗生物質や抗感染薬；ヨウ素、ポビジン-ヨウ素、塩化ベンザルコニウム、安息香酸、クロルヘキシジン、ニトロフラジン、過酸化ベンゾイル、過酸化水素、ヘキサクロロフェン、フェノール、レゾルシノール及び塩化セチルピリジニウム等の防腐剤等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

他の皮膚疾患療法と組み合わせた本発明の局所用組成物の使用

本発明の組成物は単独で利用できるが、皮膚科疾患及びそれに関連した症状を更に効果的に治療又は予防するために、他の療法及び薬剤と組み合わせて用いることができる。好ましい実施形態においては、本発明の局所用組成物は、THE MERCK MANUAL 811-830（Kern A.G. Lane et al. eds. 17th ed.2001）に開示されているような皮膚科疾患の治療に周知の治療計画や薬剤と組合わせて用いられる。

【0026】

本発明の組成物又は化合物を別の薬剤又は治療と組み合わせて使用するということは、両者が作用しあって皮膚科疾患及びそれに関連した症状の治療又は予防が可能になる順番

10

20

30

40

50

と時間間隔で本発明の化合物と他の薬剤又は治療を対象者に投与することを意味する。例えば、別の薬剤を同一の組成物又は別個の組成物にして本発明の組成物と同時に投与することも、或いは、異なる時に投与することもできる。

追加の治療又は薬剤を送達するためにいずれの好適な投与経路を用いてもよく、経口、口内、直腸、非経口、局所、上皮、経皮、皮下、筋肉内、鼻内、舌下、頬側、硬膜内、眼内、気道内又は経鼻吸入が挙げられるがこれらに限定されるものではない。このように本発明の組成物は他の薬剤又は治療と一緒に、又は別々の時間に投与することができる。

実施形態の1つでは、抗生物質又はレチノイドの全身性投与と組み合わせて本発明の局所用組成物を用いる。抗生物質又はレチノイドとしては、テトラサイクリン、ミノシン、ミノサイクリン、エリスロマイシン、ドキシサイクリン等の経口投与の抗生物質、イソトレチノイン(例えば、アキュテイン又はロアキュテイン)等の経口投与のレチノイドをはじめとするが、これらに限定されるものではない。

別の実施形態では、本発明の局所用組成物を他の局所治療薬と組み合わせて用いる。他の局所治療薬としては、メトロニジゾール、過酸化水素、過酸化ベンゾイル、リポ酸、アゼライン酸からなる局所組成物や硫黄系調剤;メトロニダゾール、クリンダマイシン、エリスロマイシン等の局所投与抗生物質;トレチノイン、アダパレン、タザロテン等の局所レチノイド;又は局所ステロイド等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

別の実施形態では、本発明の局所用組成物を、混合光パルス治療(フォトダーム)、パルス波色素レーザー治療又は電気外科療法と組み合わせて用いる。

【0027】

用量

用量、投薬回数及び本発明の化合物の有効量は、本発明の化合物の活性、特定の局所用組成物の特徴、治療対象となる皮膚科疾患の同一性と重篤度に応じて、熟練の医師により決められる。

通常、本発明の組成物中、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩の含量は組成物の全質量を基準として、最小含有量が約0.01%、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%又は0.5%である。通常、本発明の組成物中、プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩の含量は組成物の全質量を基準として、最大含有量が約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%又は5%である。プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩の特に好ましい用量は、0.07%、0.18%及び0.5%である。

通常、本発明の組成物中、オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩の含量は組成物の全質量を基準として最小含有量が約0.01%、0.05%、0.1%、0.15%、0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%又は0.5%である。好ましくは、本発明の組成物中、オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩の含量は組成物の全質量を基準として、最大含有量が約0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1%、2%、3%、4%又は5%である。

【0028】

本発明には、それぞれ最小含有量と最大含有量とを組み合わせ実現可能な範囲にする実施形態が包含されると理解すべきである。例えば、(1)プリモニジン又はその医薬的に許容できる塩又は(2)オキシメタゾリン又はその医薬的に許容できる塩のどちらも、組成物の全質量を基準として本発明の組成物中に約0.01~約5%、好ましくは約0.1~約1%、より好ましくは約0.1~約0.5%の量で含まれる。

好適な実施形態では、医薬組成物を皮膚の患部に局所的に送達する。本発明の医薬組成物を、この分野では周知の従来からのやり方で皮膚の患部に直接的に局所塗布する。例えば、本発明の組成物は、綿棒又は塗布用の棒で塗布するか、単に患部に指でのばして塗布する。通常、皮膚の患部に塗布する本発明の局所用組成物の量は、皮膚の表面積1cm²あたり約0.0001g~約0.01g、好ましくは0.001g~約0.003gの範囲である。概して、治療期間中は1日あたり1~4回の塗布が推奨される。

(実施例)

実施例1

ゲル組成物

【 0 0 2 9 】

【 表 1 】

成分	質量%
酒石酸ブリモニジン	0.18%
オキシメタゾリン塩酸塩	0.2%
カルボマー934P	1.25%
メチルパラベン	0.3%
フェノキシエタノール	0.4%
グリセリン	5.5%
10%二酸化チタン	0.625%
プロピレングリコール	5.5%
10%NaOH溶液	6.5%
脱イオン水	q.s.
合計	100%

10

【 0 0 3 0 】

実施例 2

クリーム組成物

20

【 0 0 3 1 】

【 表 2 】

成分	質量%
酒石酸ブリモニジン	0.5%
オキシメタゾリン塩酸塩	0.5%
フェノキシエタノール	0.8%
メチルパラベン	0.2%
プロピルパラベン	0.05%
エデト酸ジナトリウム	0.01%
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.05%
PEG-300	4.0%
PEG-6ステアレート（及び）グリコールステアレート（及び）PEG-32ステアレート	7.5%
セトステアリアルアルコール	4.0%
カプリル／カプリントリグリセリド	7.0%
アジピン酸ジイソプロピル	7.0%
オレイルアルコール	7.0%
ラノリンUSP	2.0%
セテアレス-6（及び）ステアリアルアルコール	2.0%
セテアレス-25	2.0%
酒石酸	0.001%
脱イオン水	55.389%
合計	100%

30

40

【 0 0 3 2 】

実施例 3

軟膏組成物

【 0 0 3 3 】

【表 3】

成分	質量%
酒石酸ブリモニジン	5.0%
オキシメタゾリン塩酸塩	5.0%
コレステロール	3.0%
ステアリルアルコール	3.0%
白蠟	8.0%
白ワセリン	76.0%
合計	100%

10

【 0 0 3 4 】

実施例 4



水溶液

本発明の水溶液には、酒石酸ブリモニジン（0.07質量％）、オキシメタゾリン塩酸塩（0.07質量％）、防腐剤のPurite（登録商標：安定化二酸化塩素）（0.005％）及び不活性成分のホウ酸、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、塩化カリウム、純水、ホウ酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、塩化ナトリウムを含み、塩酸及び／又は水酸化ナトリウムでpH5.6～6.6に調整されている。浸透圧重量モル濃度は250～350mOsmol/kgの範囲である。

このように、本発明の好適な実施形態と現在考えられるものを記載してきたが、この分野の当業者であれば、本発明の精神から逸脱することなく変更や修正することができる。このような変更や修正のすべてが本発明の真の範囲に入るものとしてクレームすることを意図する。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/053455
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 31/4985(2006.01)i, A61K 31/4168(2006.01)i, A61K 31/4164(2006.01)i, A61P 17/00(2006.01)i</i>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/4985; A61K 31/4168; A61K 31/4164; A61P 17/00		
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) eKOMPASS (KIPO internal), NCBI (PubMed, MeSH), Google		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004-0242588 A1 (JACK DEJOVIN et al.) 02 December 2004 See pp. 5-6; examples 2-10 and 13; claims 1-15; abstract.	9-13
X	US 2010-0227867 A1 (JACK A. DEJOVIN et al.) 09 September 2010 See pp. 5-6; examples 2-10 and 13; claims 1-3; abstract.	9-13
X	US 2009-0130027 A1 (STUART D. SHANLER et al.) 21 May 2009 See pp. 8 and 10; example 1; claims 1-9, 14-22, and 31-35; abstract.	9-13
<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 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 06 APRIL 2012 (06.04.2012)		Date of mailing of the international search report 10 APRIL 2012 (10.04.2012)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140		Authorized officer SUNG Sun Young Telephone No. 82-42-481-8405 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/053455

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.: 1-8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(I) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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/US2011/053455

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004-0242588 A1	02.12.2004	AU 2004-242967 A1	09.12.2004
		AU 2004-242967 B2	28.05.2009
		AU 2005-247467 A1	08.12.2005
		AU 2005-247467 B2	02.12.2010
		CA 2530938 A1	09.12.2004
		CA 2530938 C	13.12.2011
		CA 2567401 A1	08.12.2005
		CN 101380321 A	11.03.2009
		CN 101426502 A	06.05.2009
		CN 101816793 A	01.09.2010
		CN 1829518 A0	06.09.2006
		CN 1829518 B	08.09.2010
		EP 1631293 A2	08.03.2006
		EP 1631293 A4	06.05.2009
		EP 1631293 B1	26.10.2011
		EP 1761266 A2	14.03.2007
		EP 2388007 A1	23.11.2011
		JP 2008-500356 A	10.01.2008
		KR 10-2007-0032716 A	22.03.2007
		MX PA05014107A	17.03.2006
		NO 20056104 A	03.02.2006
		NZ 544300 A	31.03.2009
		US 2005-0276830 A1	15.12.2005
		US 2006-0171974 A1	03.08.2006
		US 2006-0264515 A1	23.11.2006
		US 2010-0021402 A1	28.01.2010
		US 2010-0130502 A1	27.05.2010
		US 2010-0227867 A1	09.09.2010
		US 7439241 B2	21.10.2008
		US 7838563 B2	23.11.2010
		WO 2004-105703 A2	09.12.2004
		WO 2004-105703 A3	17.03.2005
		WO 2005-115395 A2	08.12.2005
US 2010-0227867 A1	09.09.2010	AU 2004-242967 A1	09.12.2004
		AU 2004-242967 B2	28.05.2009
		AU 2005-247467 A1	08.12.2005
		AU 2005-247467 B2	02.12.2010
		CA 2530938 A1	09.12.2004
		CA 2567401 A1	08.12.2005
		CN 101380321 A	11.03.2009
		CN 101426502 A	06.05.2009
		CN 101816793 A	01.09.2010
		CN 1829518 A0	06.09.2006
		CN 1829518 B	08.09.2010
		EP 1631293 A2	08.03.2006
		EP 1631293 B1	26.10.2011
		EP 1761266 A2	14.03.2007
		EP 2388007 A1	23.11.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2011/053455

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2008-500356 A	10.01.2008
		KR 10-2007-0032716 A	22.03.2007
		US 2004-0242588 A1	02.12.2004
		US 2005-0276830 A1	15.12.2005
		US 2006-0171974 A1	03.08.2006
		US 2006-0264515 A1	23.11.2006
		US 2010-0021402 A1	28.01.2010
		US 2010-0130502 A1	27.05.2010
		US 7439241 B2	21.10.2008
		US 7838563 B2	23.11.2010
		WO 2004-105703 A2	09.12.2004
		WO 2005-115395 A2	08.12.2005
US 2009-0130027 A1	21.05.2009	AU 2008-322411 A1	22.05.2009
		CA 2703109 A1	22.05.2009
		CN 101896204 A	24.11.2010
		EP 2207424 A1	21.07.2010
		IL 205704 D0	30.11.2010
		JP 2011-503209 A	27.01.2011
		KR 20100098633 A	08.09.2010
		MX 2010005331 A	11.08.2010
		US 8114898 B2	14.02.2012
		WO 2009-065116 A1	22.05.2009

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 Q 17/04 (2006.01)	A 6 1 Q 17/04	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 17/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/10	
A 6 1 P 39/00 (2006.01)	A 6 1 P 39/00	
A 6 1 P 31/22 (2006.01)	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 Q 19/10 (2006.01)	A 6 1 Q 19/10	
A 6 1 Q 5/02 (2006.01)	A 6 1 Q 5/02	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/107 (2006.01)	A 6 1 K 9/107	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(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

(74)代理人 100123766

弁理士 松田 七重

(72)発明者 グレーバー ミハエル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 6 4 8 ローレンスヴィル パーム コート 3 0 1
0 3

(72)発明者 レオニ マシュー ジェイムズ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 8 2 7 ハンプトン ロックヒル ドライヴ 1

(72)発明者 ワグナー ナタリー

フランス エフ - 0 6 5 8 0 ペゴマ アンパッセ ド ラ ベルジュリ 3 2 3

F ターム(参考) 4C076 AA06 AA09 AA12 AA17 AA24 BB31 CC18 DD29 DD30 DD38

DD39 DD41 DD49 EE09

4C083 AB032 AB242 AC072 AC082 AC122 AC172 AC302 AC372 AC392 AC482

AC532 AC851 AC852 AD022 AD042 AD092 AD492 CC02 DD08 DD22

DD27 DD31 DD41 EE12 EE13

4C086 AA01 AA02 BC38 BC52 GA07 MA02 MA04 MA63 NA05 NA14

ZA89 ZB26 ZC75