

(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2015-526484

(P2015-526484A)

(43) 公表日 平成27年9月10日 (2015.9.10)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------|---------------------|-------------|
| A 6 1 K 9/51 (2006.01) | A 6 1 K 9/51 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 17/14 (2006.01) | A 6 1 P 17/14 | |
| A 6 1 K 31/565 (2006.01) | A 6 1 K 31/565 | |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 40 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-528815 (P2015-528815)
 (86) (22) 出願日 平成25年8月30日 (2013.8.30)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年4月17日 (2015.4.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/BR2013/000335
 (87) 国際公開番号 W02014/032152
 (87) 国際公開日 平成26年3月6日 (2014.3.6)
 (31) 優先権主張番号 BR102012022036-9
 (32) 優先日 平成24年8月31日 (2012.8.31)
 (33) 優先権主張国 ブラジル (BR)

(71) 出願人 508072899
 バイオラブ・サヌス・ファーマセウティカ
 ・エルティーディーイー
 ブラジル国、タボアオ・ダ・セッラーエス
 ビー、06767-220 ビラ・イアシ
 、エービー・パウロ・アイレス 280

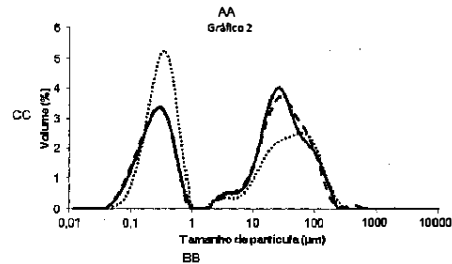
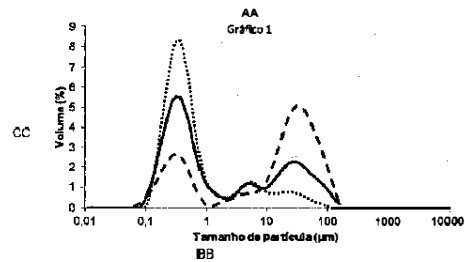
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フィナステリドおよびミノキシジルポリマーナノ粒子、その調製方法、それを含有する水性懸濁液、医薬組成物、ならびにその使用

(57) 【要約】

本発明は、脱毛症を治療するための局所施用に合わせた医薬組成物であって、前記組成物が、2種の活性成分であるフィナステリドおよびミノキシジルを含有するポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプセル、添加剤、および医薬品として許容される担体を含む、上記医薬組成物に関する。本発明はさらに、フィナステリドおよびミノキシジルのポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプセルを調製するための方法、脱毛症の治療用の局所施用に適した組成物、ならびに医薬組成物を調製するための前記ナノカプセルの使用を含む。

【選択図】 図1



AA Gráfico 1
 BB Particle size (µm)
 CC Volume (%)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分フィナステリドおよびミノキシジルを含むポリマーナノ粒子であって、前記ナノ粒子が有機相および水相を調製することによって形成され：

(a) 前記有機相は：(i) 疎水性ポリマー、(ii) 不揮発性油、(iii) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、(iv) 有機溶媒、(v) 共溶媒、および(vi) フィナステリドを含み；かつ

(ii) 前記水相は：(vii) 少なくとも1種の親水性界面活性剤、(viii) ミノキシジル、および(ix) 水を含む、ポリマーナノ粒子。

10

【請求項 2】

ナノカプソイドの形をとる、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 3】

前記疎水性ポリマーが、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーボネートからなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 4】

前記疎水性ポリマーが、120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの生分解性ポリマーである、請求項 3 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 5】

120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド- ϵ -グリコリド)のコポリマー、ポリカプロラクトン、およびポリカプロラクトンとポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのコポリマーからなる群から選択される、請求項 4 に記載のポリマーナノ粒子。

20

【請求項 6】

前記ポリカプロラクトンがポリ(ϵ -カプロラクトン)である、請求項 5 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 7】

前記不揮発性油が、キャノーラ油、大豆油、オリーブ油、中鎖トリグリセリド、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

30

【請求項 8】

前記中鎖トリグリセリドが、カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド、プロピレングリコールジカプリオカプレート、オレイル、ラウリル、リノレオイルのマクロゴールグリセリド、およびこれらの混合物の群から選択される、請求項 7 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 9】

前記低HLB親油性界面活性剤が、3～6の範囲の値を有し、モノステアリン酸ソルビタン、ジステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、カプリルカプリル酸マクロゴールグリセリド、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、オレイン酸ポリグリセリル、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

40

【請求項 10】

前記低HLB親油性界面活性剤がモノステアリン酸ソルビタンである、請求項 9 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 11】

前記有機溶媒が、水との分子間相互作用の物理化学的性質を有する溶媒であり、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 12】

50

前記有機溶媒がアセトンである、請求項 1 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 3】

前記共溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノール、またはモノー、ジー、トリーもしくはポリヒドロキシ化されたその他のアルコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、マンニトールならびにプロピレングリコールからなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 4】

前記共溶媒がエタノールである、請求項 1 3 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 5】

前記親水性界面活性剤が、ポリオキシ化ポリマー、イオン性界面活性剤、および中性界面活性剤からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

10

【請求項 1 6】

前記親水性界面活性剤が、ポリソルベート 2 0、6 0 または 8 0、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、オレイン酸マクロゴール、ポリオキシヒマシ油、水素化ポリオキシヒマシ油、およびこれらの混合物からなる群から選択された中性親水性界面活性剤である、請求項 1 5 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 7】

前記中性親水性界面活性剤がポリソルベート 8 0 である、請求項 1 5 に記載のポリマーナノ粒子。

20

【請求項 1 8】

請求項 1 ~ 1 7 の何れか 1 項に定義されたポリマーナノ粒子の水性懸濁液であって、前記懸濁液が：

(i) (a) フィナステリド 0. 0 0 1 % ~ 8 0. 0 % (w/w)、(b) 疎水性ポリマー 0. 0 1 % ~ 3 0. 0 % (w/w)、(c) 不揮発性油 0. 0 1 % ~ 5 0. 0 % (w/w)、(d) 少なくとも 1 種の低 H L B 親油性界面活性剤 0. 0 1 % ~ 5 0. 0 % (w/w)、(e) 有機溶媒 1 0 % ~ 8 0 % (w/w)、および (f) 共溶媒 0. 0 0 1 % ~ 5 0 % (w/w) を含む有機相と；

(i i) (g) ミノキシジル 0. 0 0 1 % ~ 8 0 % (w/w)、(h) 少なくとも 1 種の親水性界面活性剤 0. 0 5 % ~ 2 0. 0 % (w/w)、および (i) 水 1 0 % ~ 9 0 % (w/w) を含有する水相と

30

を含む、水性懸濁液。

【請求項 1 9】

前記懸濁液が：

(i) (a) フィナステリド 0. 0 0 5 % ~ 5 0. 0 % (w/w)；(b) ポリ(ε-カプロラクトン) 0. 0 5 % ~ 2 0. 0 % (w/w)；(c) 中鎖トリグリセリド 0. 0 5 % ~ 2 0. 0 % (w/w)；(d) モノステアリン酸ソルビタン 0. 0 5 % ~ 2 0. 0 % (w/w)；(e) アセトン 1 0 % ~ 8 0 % (w/w)；および (f) エタノール 0. 0 0 1 % ~ 5 0 % (w/w) を含む有機相と；

(i i) (g) ミノキシジル 0. 0 0 5 % ~ 5 0. 0 % (w/w)；(h) ポリソルベート 8 0 の 0. 0 5 % ~ 2 0. 0 % (w/w)；および (i) 水 1 0 % ~ 9 0 % (w/w) を含む水相と

40

を含む、請求項 1 8 に記載のポリマーナノ粒子の水性懸濁液。

【請求項 2 0】

(A) 請求項 1 ~ 1 7 の何れかで定義されたナノカプソイドであり、(a) フィナステリド 0. 0 1 % ~ 2. 5 % (w/w)；(b) ミノキシジル 0. 0 1 % ~ 1 0. 0 % (w/w)；(c) 疎水性ポリマー 0. 1 % ~ 1 0. 0 % (w/w)；(d) 不揮発性油 0. 1 % ~ 5. 0 % (w/w)；(e) 少なくとも 1 種の低 H L B 親油性界面活性剤 0. 1 % ~ 5. 0 % (w/w)；(f) 親水性界面活性剤 0. 0 0 1 % ~ 1 0 % (w/w) を含む前記ナノカプソイドと；

50

(B) 医薬品として許容される担体と

を含み、前記ナノカプソイドの構成成分の量が最終製剤中のパーセンテージであり、前記ナノカプソイドが前記医薬品として許容されるビヒクル中に分散されている、脱毛症を治療するための医薬組成物。

【請求項 21】

前記疎水性ポリマーがポリ(ε-カプロラクトン)であり、前記不揮発性油が中鎖トリグリセリドであり、前記低HLB親油性界面活性剤がモノステアリン酸ソルビタンであり、前記親水性界面活性剤がポリソルベート80である、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記組成物が、0.01~1.0% (w/w)のフィナステリドおよび0.01~2.0% (w/w)のミノキシジルを含有する、医薬品として許容されるビヒクル中に分散されたナノカプソイドを含む、請求項20または21に記載の医薬組成物。

10

【請求項 23】

局所投与用であり、溶液、ゲルまたはローションの形をとる、請求項20に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

分散剤、界面活性剤、湿潤剤、皮膚軟化薬、増粘剤、金属イオン封鎖剤、保存剤、酸化防止剤および香料などから選択された添加剤をさらに含む、請求項20、21、22または23に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

請求項1~17の何れかに定義されたポリマーナノ粒子を調製するための方法であって、前記方法が：

20

(i) 疎水性ポリマーおよびフィナステリド、不揮発性油、少なくとも1種の低HLB界面活性剤を、有機溶媒および共溶媒に溶解することによって、有機相を調製する工程；

(ii) ミノキシジル、少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくは中性の親水性界面活性剤を、水に溶解することによって、水相を調製する工程；

(iii) 前記有機相を前記水相に注入して、前記2相の界面でナノ粒子の1次エマルジョンを形成させる工程であり、前記混合物が、前記活性成分の適切なカプセル封入を行うのに十分な時間にわたり、攪拌した状態で維持される工程；

(iv) 少なくとも1種の有機溶媒を除去し、前記ナノカプソイドを含有する水相を回収する工程

30

を含む方法。

【請求項 26】

前記疎水性ポリマーが、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーボネートからなる群から選択される、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

前記ポリエステルが、120℃未満の融点を有し、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド-co-グリコリド)のコポリマー、ポリカプロラクトン、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのポリカプロラクトンコポリマーからなる群から選択される、請求項26に記載の方法。

40

【請求項 28】

前記フィナステリドおよびミノキシジルナノカプソイドが、予め形成されたポリマーの界面堆積の方法によって得られ、第1の工程では、フィナステリド、前記疎水性ポリマー、前記不揮発性油、および少なくとも1種の低HLB界面活性剤を、有機溶媒と共溶媒との混合物に溶解して有機相を形成し；第2の工程では、ミノキシジルおよび少なくとも1種の親水性界面活性剤を水に溶解して水相を形成する、請求項25に記載の方法。

【請求項 29】

脱毛症の治療用の医薬組成物を調製するための、請求項1~17の何れか1項に定義されたナノカプソイドの使用。

【発明の詳細な説明】

50

【発明の分野】

【0001】

本発明は、脱毛症の治療に向けた局所施用のための医薬組成物であって、2種の活性成分であるフィナステリドおよびミノキシジルを含有する、本明細書で定義されるようなポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドと、医薬品として許容される添加剤およびビヒクルとを含む、前記組成物に関する。本発明はさらに、脱毛症の治療に向けた局所施用組成物に適切な、フィナステリドおよびミノキシジルのポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドを調製するための方法、ならびに医薬組成物の調製のための前記ナノカプソイドの使用を含む。

【発明の原理】

【0002】

脱毛症とも呼ばれる抜け毛は、多くの形で現れる可能性がある。これは毛包 (hair follicles) の破壊がある癬痕性脱毛症として分類される場合には不可逆的になる可能性があり；またはいくつかの原因があり、かつ薬理的治療、食事、生理学的もしくは心理学的ストレス、真菌感染、化学療法、もしくは遺伝に由来する可能性がある非癬痕性の場合には、可逆的になる可能性がある。この理由で、いくつかの薬理的および非薬理的治療（移植およびレーザー施用）が、この状況を覆そうとする際に使用されている。

【0003】

キャピラリー療法では、薬物に所望の作用を発揮させるために、薬物は、毛包 (pilous follicle) へ必要物を供給する毛細血管に浸透することなく（全身作用を回避する）、疾患を誘引させる原因となる酵素が見出される毛包 (hair follicle)（表皮中）に到達する必要がある。このように、製剤を有効にするには、薬物の作用部位で薬物の浸透および滞留を促進させることができるようにする必要がある (DRAKE, L. et al. "The effects of finasteirde on scalp skin and serum androgen levels in men with androgenetic alopecia." *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999, vol. 41, no. 4, p. 550-554)。30。

【0004】

アンドロゲン性脱毛症は、発育時相が短い連続キャピラリー周期を経た成熟毛包（硬毛）から未成熟毛包（軟毛）への変質である。このように、毛幹の成長および発育の時間の短縮により、毛幹は次第に短くなり、細くなり、しばしば色がなくなる (INU I, S. ; ITAMI, S. ; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla." *Journal of Dermatological Science*, 2011, vol. 61, p. 1-6)。これは最も一般的なタイプの脱毛症であり、主に、様々な要因の中でも性ホルモンの調節に関連して男性で発症する。アンドロゲン性禿頭症のより深い理解は、アンドロゲンの影響下で生じる毛包の遺伝的素因に結び付いたプロセスとして、抜け毛のパターンおよび生理について記述したHamilton (1942)の研究に由来した (Trueb, RM; "Molecular mechanisms of androgenetic alopecia." *Experimental Gerontology*, 2002 v. 37, no. 8-9, p. 981-990)。しかし、アンドロゲン性脱毛症と、テストステロン、遊離テストステロンおよび生体内利用テストステロンレベルとの間に相関関係はない。禿頭症の病原的機序は、毛包における細胞内シグナル伝達を通して媒介される可能性がある (INU I, S. ; ITAMI, S. ; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla." *Journal of Dermatological Science*, 2011, vol. 61, p. 1-6)。

10

20

30

40

50

【0005】

5 α -レダクターゼ酵素の作用を経て、テストステロンは、より強力なホルモンであるジヒドロテストステロン (DHT) に変換される。その作用は、下記の2つの主な理由でテストステロンの場合よりも大きいと考えられる：(i) DHTは、その純粋にアンドロゲン様の活性のみを維持した状態で、アロマターゼによってエストロゲンに変換されることができず、(ii) *in vitro* 研究は、DHTが、テストステロンよりもアンドロゲン受容体に、より高い親和性で結合することを実証している (LIU, S.; YAMAUCHI, H.; "Different patterns of 5 α -reductase expression, cellular distribution, and testosterone metabolism in human follicular dermal papilla cells." *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 368 p. 858-864)。これらのアンドロゲンホルモンの作用は、細胞内アンドロゲン受容体に結合する目的で細胞膜を経てこれらのホルモンの播種によって、生じる。この結合の結果、ホルモン-受容体複合体は立体構造変化を受け、したがって複合体がDNAのプロモーター部位に結合し、遺伝的応答を転写するメッセンジャーRNAの産生を誘引する (INUJI, S.; ITAMI, S.; "Molecular basis of androgenetic alopecia: From androgen to paracrine mediators through dermal papilla." *Journal of Dermatological Science*, 2011, vol. 61, p. 1-6)。DHTと、毛包内に存在するアンドロゲン受容体との結合で、応答は、育毛周期の成長期において低減し、したがって毛髪は初期休止期に移行する (ELLIS, JA; HARRAP, SB; "The genetics of androgenetic alopecia." *Clinics in Dermatology*, 2001, vol. 19, p. 149-154)。

10

20

【0006】

アンドロゲン性脱毛症は抜け毛のパターンを呈示し、診断を容易にし、その他のタイプと容易に区別される。既定では、毛幹の初期の損失が前頭部または頭頂部にのみ生じ、その他の領域へと拡がる可能性がある。脱毛症の程度は、Norwood-Hamiltonスケールにより決定することができる。このスケールは、抜け毛パターンの3つのタイプ：頭頂部パターン（毛幹の損失が後部から始まる）、前頭部パターン（毛幹の損失が前部から始まる）、および通常パターン（前部と後部の両方で損失が開始される）を特定し、全てのパターンは、抜け毛が7段階に分けられる (SINCLAIR, RD; "Male androgenetic alopecia." *The Journal of Men's Health & Gender*, 2004 v. 1, no. 4, p. 319-327)。

30

【0007】

現在、脱毛症治療は、局所と全身の両方とすることができる。ANVISA（ブラジル）により認可された薬物の中から、以下のものを挙げるることができる：(i) 全身用としては、DHTホルモンの遮断薬として作用する、商品名Propecia（登録商標）で販売される経口使用のための、フィナステリド（1mg）で作製された薬品と；(ii) 局所用としては：(a) 2%（女性用）および5%（男性用）の、商品名Regain（登録商標）／Rogain（登録商標）ムースで販売される、ミノキシジル基剤を有する薬物、ならびに (b) 0.025%溶液の形をとる、商品名Avicis（登録商標）で販売される、 α エストラジオールをベースにした薬物。

40

【0008】

活性成分（フィナステリドおよびミノキシジル）は、それらの物理化学的および生物学／生理学的性質からもたらされる、安定性、生体内利用性、および製剤に関するいくつかの問題を呈する。活性成分の負の特性を解決しまたは低減させるため、「それらの成分を分解から保護し」または「それらの成分の溶解度を増大させる」代替物について研究した

50

。

【0009】

新しい薬物送達系の開発は、薬物動態的および薬力学的な側面を変化させることによって、それらの療法上の効力および使用の安全性の増強を狙った改善を目標としてきた。コロイド状薬物送達系の中に、ポリマーナノ粒子およびリポソームがある (Avnesh Kumari, Sudesh Kumar Yadav, Subhash C. Yadav, Biodegradable polymeric nanoparticle based drug delivery systems, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, Volume 75, Issue 1, January 1, 2010, Pages 1-18; Vladimir P. Torchilin, RECENT ADVANCES WITH LIPOSOMES AS PHARMACEUTICAL CARRIERS, NATURE REVIEWS, VOLUME 4, FEBRUARY 2005, p 145)。それらの療法上の潜在性と、貯蔵中および生体液との接触時での改善された安定性により、生分解性ポリマーにより形成されたポリマーナノ粒子は、リポソームに比べて研究者らの高い関心を集めてきた (SCHAFFAZICK, SH, et al.; "Characterization and physicochemical stability of nanoparticle polymeric systems for drug delivery." New Chemistry, 2003, Vol. 26, no. 5, p. 726-737)。

10

20

【0010】

ポリマーナノ粒子は、直径が10乃至1000nmでありかつそれらの超分子構成に応じて小胞または基質に分けられる、コロイド状薬物担体系である。ナノカプセル(小胞性)は、ポリマー基質に囲まれた油状コアを有し、薬物をコア内に分散させかつ/またはポリマー壁に吸着させる。ナノ球体(基質)は油状コアを持たず、ポリマー構造のみであり、したがって薬物はポリマー基質に吸着されていてもよくまたはポリマー基質内に保持されていてもよい。生分解性ポリマーで作製されたナノ粒子は、より療法に適した潜在力かつ生体液中および貯蔵中において高い安定性を有するので、好ましいものである (SCHAFFAZICK, SH, et al.; "Characterization and physicochemical stability of nanoparticle polymeric systems for drug delivery." New Chemistry, 2003, Vol. 26, no. 5, p. 726-737)。

30

【0011】

これらのナノ粒子系を調製するために、種々の物理化学的プロセス、たとえば:(i) 予め形成されたポリマーの界面堆積、(b) 塩析、および(c) 乳化拡散を用いてもよい。ナノカプセル調製のための主な技法の中では、Fessiらにより1989年に提示された、予め形成されたポリマーの界面堆積が注目すべきものであり (FESSI, H.; et al.; "Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement." International Journal of Pharmaceutics, 1989, vol. 55, no. 1, p. R1-R4)、この技法においては、ポリマーを、油状構成成分と一緒に有機溶媒に溶解し、親油性界面活性剤および薬物または活性成分をカプセル封入する。この有機/油状相を、穏やかな攪拌の下で、水および親水性界面活性剤から構成された水相上に注入する。この混合物は、平均直径が200乃至500nmのナノカプセルを自然発生的にもたらす。最後に、有機溶媒および過剰な水を除去する。

40

【0012】

脱毛症の治療のために入手可能なほとんどの局所用生成物は、水-アルコール溶液に溶解した活性成分と共に処方される。しかし、ケラチン層内でのいくつかの薬物の低浸透性

50

により、施用された用量の一部しか作用部位に到達せず、それが細孔および毛包に浸透する (TSUJIMOTO, H. et al.; "Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects."

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, p. 4771-4777)。その結果、これらの生成物を使用した育毛は、消費者の期待を超えることがなく、治療への固執の欠如をもたらす。最近の研究は、ナノ粒子が毛包に効果的に浸透し (Lademann, J., et al.; "Nanoparticles - An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles."

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007, vol. 66, no. 2, p. 159-164)、深い機能的構造に到達してそこで数日間貯蔵されたままにすることができるという仮説について確認した。非粒状物質の場合、そのような長期的な作用は、毛包内では角質層内で観察されなかった。原則として、角質層は、局所的に施用される物質のリザーバー特性に欠けるが、それはこれらの物質が皮膚の表面または上方細胞層（これらは剥皮によって継続的に除去される）内に局在化されたままであるからである。したがって毛包は、長期間、局所使用の非粒状物質の唯一のリザーバーになる。これらの観察内容は、毛包が、毛細血管および樹状細胞（ランゲルハンス細胞）の稠密な網状構造により囲まれるので、薬物送達の重要な標的であることを示す。

【0013】

たとえば、育毛のための3種の異なる活性成分（ヒノキチオール、グリシルリチン酸、および6-ベンジルアミノプリン）を含有するポリ（ラクチド-co-グリコリド）（PLGA）のナノ球体の効果が、in vivoで評価された (TSUJIMOTO, H., et al.; "Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects." Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007, vol. 17, p. 4771-4777)。ヒト頭皮生検でのこれら活性成分の蛍光強度を分析することにより、筆者らは、ナノ球体が、緩衝溶液（PBS）中の同じ活性成分の対照群と比べた場合に細孔内で2~2.5倍の浸透効果を発揮することを見出した。キャピラリー活性の増大を見ることも可能であり、その周期は休止期から成長期へと移行し、PLGAナノ球体が毛包内の薬物に関して将来性ある担体である可能性があることを示唆している。

【0014】

今日まで、ナノ粒子系におけるフィナステリドの運搬について報告する文献の中には、少数の論文しかなかった。Elan Pharma International Limitedが所有する文献US20060204588は、ナノ粒子フィナステリド（2000nm未満の平均サイズを有する）と、活性成分の表面に吸着されまたは会合してもよい少なくとも1種の表面安定化剤とを含有する、医薬組成物を開示している。ナノ粒子フィナステリド製剤の調製方法に関し、この方法は、フィナステリドを液体分散媒体に分散させること、およびその粒度を機械的に低減させることからなる。

【0015】

富士フィルム株式会社が所有する特許出願US20110117045は、毛髪治療のための活性成分を含有するタンパク質ナノ粒子をベースにした生成物であり；生成物は、育毛を促進させる活性成分も含有し、これらの活性成分の1種としてフィナステリドおよびミノキシジルを含む、タンパク質（とりわけ、カゼイン、コラーゲン、ゼラチン、アルブミンなど）から生成されたナノ粒子からなる。

【0016】

10

20

30

40

50

Amorepacific Corporationが所有する文献WO2005000258は、両親媒性ポリマーおよび生理学的に活性な成分を含む、自己組織化ポリマーナノ粒子について記載しており；この両親媒性ポリマーは、ポリカプロラクトンおよびポリエチレングリコールを疎水性および親水性ブロックとして含み、生理学的に活性な成分は、前記両親媒性ポリマーに含まれる。生理学的に活性な成分は、フィナステリド（請求項10で特定されるように；例45～47も参照）またはミノキシジル（8頁、8～18行参照）とすることができる。請求項に記載された改善点の、即ち、活性成分を含有するナノ粒子の形成で両親媒性ポリマーを使用する動機付けは、疎水性ポリマーをナノ粒子の調製で使用する場合に生じる沈殿または凝集を引き起こす、コロイドの不安定性を低減させることである。

10

【0017】

しかし、親水性および親油性部分の比を制御するのが難しく、したがって後続のナノ粒子の形成、特にナノカプセルの形成で問題が生じるような、実際にはポリマーブロックの1つの構造であるコポリマーよりも、技術的に複雑ではなくかつ得ることが簡単なホモポリマーを使用することが望ましい。

【0018】

さらに、親水性および親油性部分が1：1の比で調製されたブロックコポリマーの使用は、親水性－親油性バランス（HLB）の柔軟性の欠如を引き起こし、それがナノテクノロジー製剤の品質を制限する可能性がある。安定化剤（親水性乳化剤または界面活性剤）の濃度を変化させることができることは、ナノ粒子を調製する際の利点である。親油性ホモポリマーは、製剤中で様々な割合で安定化剤を用いることにより、ナノ粒子として処方することができ、ナノテクノロジーコロイドの物理的安定性を最適化させる。

20

【発明の概要】

【0019】

本発明は、脱毛症の局所治療のための有効な医薬組成物であって、フィナステリドおよびミノキシジルを含有するポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイド、医薬品として許容されるビヒクルを含み；さらに任意に添加剤を含む、前記組成物を提供することを目標とする。本発明は、前記医薬組成物に含まれる、ポリマーナノ粒子、好ましくはフィナステリドおよびミノキシジルナノカプソイドの調製も含む。

【0020】

本発明の第1の態様は、医薬品として許容されるビヒクル中に安定に分散された、フィナステリドおよびミノキシジルを含有する療法上有効な量のポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドを含み；さらに任意に添加剤を含む、局所医薬組成物に関する。

30

【0021】

第2の態様では、前記ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドは、有機相および水相を調製することによって形成され；

－ 有機相は：（a）疎水性ポリマー、（b）不揮発性油、（c）少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、（d）溶媒、（e）共溶媒、および（f）フィナステリドを含み；

－ 水相は：（a）少なくとも1種の親水性界面活性剤、（b）ミノキシジル、および（c）水を含む。

40

【0022】

第3の態様では、本発明は、脱毛症の治療に向けた医薬組成物を調製するための、ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドの使用を含む。

【0023】

本発明の組成物を調製するための方法は、2つの段階を含む。第1の段階は、本発明のポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドの調製に関し：（i）疎水性ポリマーおよびフィナステリド、不揮発性油、少なくとも1種の低HLB界面活性剤を有機溶媒および共溶媒に溶解することによって有機相を調製する工程；（ii）ミノキシジル、少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくは中性のものを水に溶解することによって水相を調

50

製する工程；(iii)有機相を水相に注入して、2相の界面でナノ粒子の1次エマルジョンを形成させる工程であり、混合物が、活性成分の適切なカプセル封入に十分な時間、攪拌状態で維持される工程；(iv)少なくとも1種の有機溶媒を除去し、ナノカプセルを含有する水相を回収する工程を含む。

【0024】

ナノ粒子の調製後、ナノ粒子を、添加剤、たとえば、分散剤、湿潤剤、皮膚軟化剤、増粘剤、金属イオン封鎖剤、保存剤、酸化防止剤および香料などを任意に含有する適切なビヒクルに懸濁する。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】図1は、フィナステリドナノカプソイド0.20%およびミノキシジル0.20% (n=3) [図1]とフィナステリドのナノカプソイド0.25% (n=3) [グラフ2]との物理的プロファイルの比較を示す。

【図2】図2は、0.1%フィナステリドナノカプソイドの透過型電子顕微鏡法を示す。

【図3】図3は：(A)フィナステリド0.25%のナノカプセル、(B)フィナステリド0.20%、ミノキシジル0.20%のナノカプソイド、および(C)Pilexil(登録商標)で治療した群に関する、治療の1日目(写真1)、15日目(写真2)および23日目(写真3)の動物の写真を示す。

【図4】図4は、(A)フィナステリド0.20%、ミノキシジル0.20%のナノカプソイド、および(B)Pilexil(登録商標)での治療から23日後の動物の背中から切除した皮膚の、組織病理学的分析を示す。

【図5】図5は：(A)フィナステリド0.25%のナノカプセル、(B)フィナステリド0.20%、ミノキシジル0.20%のナノカプソイド、および(C)Pilexil(登録商標)で治療された動物の、組織学的切片(n=12)により分析された成熟毛包の平均数を示す。

【発明の詳細な説明】

【0026】

本発明は、脱毛症の局所治療に有効な医薬組成物であって、好ましくはフィナステリドおよびミノキシジルのナノカプソイドを含有するナノ粒子系、医薬品として許容されるビヒクルを含み；さらに任意に添加剤を含有する、前記組成物に関する。

【0027】

ここで使用されるナノカプソイドという用語は、有機相中で溶媒および共溶媒が用いられるナノカプセル封入プロセスにより調製されたポリマーナノカプセルを意味する。

【0028】

本発明は、前記組成物に含まれる、ポリマーナノ粒子、好ましくはフィナステリドおよびミノキシジルのナノカプソイドを調製するための方法も含む。

【0029】

フィナステリドは、5 α -レダクターゼ2型酵素に対して強力な選択的拮抗作用を発揮する合成アゾステロイドである。フィナステリドは、酵素に不可逆的に結合し、テストステロンからその活性代謝産物ジヒドロテストステロン(DHT)への変換を防止することによって、作用する。フィナステリドの使用は、当初は、尿路閉塞に伴う前立腺サイズの縮小に関連して認可されたが(良性前立腺肥大症)、それは男性におけるDHTが、前立腺の成長の原因となるが過形成の発症に関与する可能性があるからである。しかし、この薬物を摂取する患者は、脱毛症の症状の逆転も示すことが観察された。この理由のため、禿頭症の治療におけるフィナステリドの潜在能力を調査する研究の進展が始まった(Sinclair, RD, "Male androgenetic alopecia: Part II." The Journal of Men's Health & Gender, 2005, vol. 2, no. 1, p. 38-44)。年齢18~41才の男性1553人に関するKaufmannら(2008)による研究は、5年にわたり、プラセボに対する毎日1mg用量のフィナステリドの作用について評価した。フィナステリ

10

20

30

40

50

ドによる治療の結果、プラセボで治療した患者では目に見える抜け毛の可能性が高いのに比べ、目に見える抜け毛の確率が低減した。この研究では、5年目の終わりに、プラセボで治療した患者の75%が禿頭症を発症し、フィナステリドで治療した患者は10%のみが疾患を発症した。女性のアンドロゲン性脱毛症を治療するための、フィナステリドの使用の安全性および効力の調査は、結論として、この薬物を、ミノキシジルによる局所治療が有効ではない場合に安全にかつ有効に使用できることを示した (Stout, SM; STUMPF, JL; "Finasteride Treatment of Hair Loss in Women." The Annals of Pharmacotherapy, 2010, vol. 44, no. 6, p. 1090-1097)。

【0030】

ミノキシジルは、1965年に高血圧の治療における療法として導入されたが、経口投与されたミノキシジルは多毛症を引き起こすことが観察された。このことおよび後続の研究から得た証拠により、ミノキシジルは、男性（濃度5%）および女性（濃度2%）のアンドロゲン性脱毛症の治療用として、食品医薬品局（FDA）により認可された。しかし、ミノキシジルの局所溶液は証明された安全性および有効性を示すものの、その使用により悪影響が生じる可能性がある。Friedmanらは（2002）、頭皮の掻痒、紅斑および乾燥を含む接触アレルギーについて報告した。何人かの患者は、ミノキシジルに対して、しかし主に共溶媒および吸収促進剤としての局所溶液中のプロピレングリコール構成成分に対して敏感性を示した (Friedman, ES, et al; "Allergic contact dermatitis to topical minoxidil solution: Etiology and treatment." Journal of the American Academy of Dermatology, 2002, vol. 46, no. 2, p. 309-312)。

【0031】

本発明は、フィナステリドの全身投与および局所ミノキシジルに関連した欠点および悪影響を回避し、これら2種の活性成分により引き起こされる副作用を低減させた、脱毛症を治療するためのフィナステリドおよびミノキシジルの局所施用組成物を提示する。

【0032】

本発明は、予め形成されたポリマーの界面堆積を用いた、フィナステリドおよびミノキシジルのポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドの調製を基にするが、これはまず最初に、フィナステリド、疎水性ポリマー、不揮発性油、および少なくとも1種の低HLB界面活性剤（親水性親油性バランス）を、有機溶媒および共溶媒に溶解して有機相を形成し；ミノキシジル、および少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくは中性のものを水に溶解して、水相を形成する。

【0033】

その用語にナノ球体、ナノカプセルおよびナノカプソイドが含まれるナノ粒子は、本発明により有利に生成することができるが、本発明は、好ましくは、界面堆積法により好ましくは実施されるナノカプソイドの調製を特に対象とする。しかし、本発明のナノカプセルを生成するためにその他の方法を使用できることが、明らかであるべきである。

【0034】

前記ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドは、下記の通り有機相および水相から形成される：

- 有機相は：(a) 疎水性ポリマー、(b) 不揮発性油、(c) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、(d) 溶媒、(e) 共溶媒、および(f) フィナステリドを含み；かつ
- 水相は：(a) 少なくとも1種の親水性界面活性剤、(b) ミノキシジル、および(c) 水を含む。

【0035】

フィナステリドをカプセル封入するために使用される前記ポリマーは、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーボネートからなる群から選択

10

20

30

40

50

される。好ましくは、使用される疎水性ポリマーは、120℃未満の融点を有するポリエステル群からの、生分解性ポリマーである。より好ましくは、ポリエステルの群からの生分解性疎水性ポリマーは、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド- ϵ -グリコリド)のコポリマー、ポリカプロラクトン、ポリカプロラクトンとポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのコポリマーであり、最も好ましくはポリ(ϵ -カプロラクトン)である。

【0036】

本発明のポリマーナノ粒子の調製物の有機相で使用される前記不揮発性油は、キャノーラ油、大豆油、オリーブ油、および中鎖トリグリセリドからなる群から選択され；中鎖トリグリセリドが好ましく使用される。中鎖トリグリセリドの中でも、カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド、プロピレングリコールジカプロカプレート、オレイル、ラウレオラおよびリノレオイルのマクロゴールグリセリドの群から選択される。より一層好ましくは、不揮発性油としての中鎖トリグリセリドの使用は、カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリドである。

10

【0037】

本発明のポリマーナノ粒子の調製物の前記有機相で使用される親油性界面活性剤は、モノステアリン酸ソルビタン、ジステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、カプリロカプロイルマクロゴールグリセリド、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、オレイン酸ポリグリセリル、またはこれらの混合物からなる群から選択された、固体または液体、好ましくは固体で、低HLBの、好ましくは3~6の範囲の値を有する界面活性剤である。好ましくは、本発明の有機相で使用される親油性界面活性剤は、モノステアリン酸ソルビタンである。

20

【0038】

本発明のポリマーナノ粒子の調製物の、有機相で使用される溶媒は、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、または水との分子間相互作用の物理化学的性質を示すその他の溶媒からなる群から選択された、有機溶媒である。本発明の好ましい態様では、有機溶媒は、好ましくはアセトンである。

【0039】

本発明のポリマーナノ粒子の調製物の有機相で使用される前記共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノール、もしくはモノ-、ジ-、トリ-もしくはポリヒドロキシル化されたその他のアルコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、マンニトール、またはプロピレングリコールからなる群から選択される。本発明の好ましい態様では、共溶媒は、好ましくはエタノールである。共溶媒としての、有機相でのエタノールの使用は、ポリマーであるポリ(ϵ -カプロラクトン)がメタノールまたはエタノールに不溶であるので、予期せぬナノテクノロジー品質を有するナノカプソイドの形成を促進させる。しかし、ナノスケールの粒度分布を有するには、有機相の構成成分が水溶性でありかつ飽和濃度よりも低い濃度で用いられるべきである。

30

【0040】

水相は、本発明のナノ粒子を調製するために、少なくとも1種の親水性界面活性剤を含有し、この活性剤は好ましくは、乳化剤、たとえばポリオキシ化ポリマー、またはイオン性界面活性剤、たとえばレシチン、または中性界面活性剤、たとえば、ポリソルベート20、60もしくは80、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、オレイン酸マクロゴール、ポリオキシヒマシ油、水素化ポリオキシヒマシ油、またはこれらの混合物からなる群から選択されたものである。本発明のナノ粒子の調製の水相には、好ましくはポリソルベート、より好ましくはポリソルベート80が用いられる。

40

【0041】

ポリマーナノ粒子の水性懸濁液は、下記を含む：

一 有機相 (a) フィナステリド0.001%~80.0%(w/w)、(b) 疎水性

50

ポリマー 0.01%~30.0% (w/w)、(c) 不揮発性油 0.01%~50.0% (w/w) (d) 少なくとも1種の、好ましくは固体である低HLBの親油性界面活性剤 0.01%~50.0% (w/w)、(e) 有機溶媒 10%~80% (w/w)、および (f) 共溶媒 0.001%~50% (w/w) と;

— 水相 (a) ミノキシジル 0.001%~80.0% (w/w)、(b) 少なくとも1種の親水性界面活性剤 0.05%~20.0% (w/w)、(c) 水 10%~90% (w/w)。

【0042】

水性懸濁液の好ましい製剤において、ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドは下記を含む：

— 有機相中に、(a) フィナステリド 0.005%~50.0% (w/w)；(b) 疎水性ポリマー、好ましくはポリ(カプロラクトン ϵ) 0.05%~20.0% (w/w)；(c) 不揮発性油、好ましくは中鎖トリグリセリド 0.05%~20.0% (w/w)；(d) 少なくとも1種の親油性界面活性剤、好ましくはモノステアリン酸ソルビタン 0.05%~20.0% (w/w)；(e) 有機溶媒、好ましくはアセトン 10%~80% (w/w)；および (f) 共溶媒、好ましくはエタノール 0.001%~50% (w/w)；および

— 水相中に、(a) ミノキシジル 0.005%~50.0% (w/w)；(b) 少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくはポリソルベート 0.05%~20.0% (w/w)；および (c) 水 10%~90% (w/w)。

【0043】

脱毛症を治療するための医薬組成物は：(A) (a) フィナステリド 0.01%~2.5% (w/w)；(b) ミノキシジル 0.01%~10.0% (w/w)；(c) 疎水性ポリマー、好ましくはポリ(ϵ -カプロラクトン ϵ) 0.1%~10.0% (w/w)；(d) 不揮発性油、好ましくは中鎖トリグリセリド 0.1%~5.0% (w/w)；(e) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、好ましくはモノステアリン酸ソルビタン 0.1%~5.0% (w/w)；(f) 親水性界面活性剤、好ましくはポリソルベート 80の0.001%~10% (w/w)を含む本発明のナノカプソイドと；(B) 医薬品として許容される担体とを含有し、ナノカプソイドの構成成分の量は最終的な製剤中のパーセンテージであり、前記ナノカプソイドは前記医薬品として許容されるビヒクル中に分散される。

【0044】

本発明の脱毛症を治療するための好ましい医薬組成物は、フィナステリド 0.01~1.0% (w/w) およびミノキシジル 0.01~2.0% (w/w) を、医薬品として許容されるビヒクル中に分散されたポリマーナノ粒子の形で、好ましくはナノカプソイドの形で含む。

【0045】

脱毛症を治療するための医薬組成物は、添加剤、たとえば、分散剤、界面活性剤、湿潤剤、皮膚軟化剤、増粘剤、金属イオン封鎖剤、保存剤、酸化防止剤および香料などを、任意に含有する。

【0046】

下記は、本発明の特定の態様である。しかし、そのような例は例示する目的でのみ提供されるものであること、ならびに、様々な修正または変更が、ここに開示される態様に照らして当業者に示唆され、様々な修正または変更は、本開示の趣旨および範囲内と添付される特許請求の範囲内に含まれなければならないことを理解すべきである。

【0047】

例1： フィナステリド 0.20% およびミノキシジル 0.20% を含有する本発明のナノカプソイドの調製

例1.1： フィナステリドおよびミノキシジルナノカプソイドの調製

フィナステリドのナノカプソイドの懸濁液を、表1に記述される組成を用いて、ポリ(

10

20

30

40

50

ϵ -カプロラクトン)、中鎖トリグリセリド(カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド)、モノステアリン酸ソルビタンならびにフィナステリドを含有する、アセトンとエタノールとの混合物の有機溶液から調製した。

【表1】

表1:最終製剤に対してフィナステリド0.20%およびミノキシジル0.20%を含有するポリ(ϵ -カプロラクトン)ナノカプソイドの懸濁液の組成

| 有機相 | 量 |
|--------------------------|---------|
| カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド | 3.30 ml |
| モノステアリン酸ソルビタン | 770 mg |
| ポリ(ϵ -カプロラクトン) | 1000 mg |
| アセトン | 200 ml |
| エタノール | 50 ml |
| フィナステリド | 200 mg |
| 水相 | 量 |
| ポリソルベート80 | 770 mg |
| ミノキシジル | 200 mg |
| 蒸留水 | 500 ml |

【0048】

ポリマー(ポリ(ϵ -カプロラクトン))を、フィナステリド、カプリルおよびカプリン酸のトリグリセリドならびに低HLB界面活性剤(モノステアリン酸ソルビタン)と一緒に、20℃乃至40℃の穏やかな加熱下で、好ましくは40℃で、溶媒としてアセトンを用いかつ共溶媒としてエタノールを用いて有機相に可溶化した。中性界面活性剤(ポリソルベート)およびミノキシジルを水中に溶解して、水相を形成した。有機相および水相の全ての構成成分の可溶化後、漏斗を使用して、水相に有機相を注入した。

【0049】

本発明のナノカプソイドの1次エマルジョンを形成した後、10分間穏やかに攪拌しながら維持し、次いで10℃乃至80℃、好ましくは30℃乃至45℃の蒸発フラスコ内で、恒温浴内の減圧下のロータリーエバポレーター内で濃縮して最終体積100mlにすることにより、有機溶媒および共溶媒および過剰な水を排除して、フィナステリドおよびミノキシジルの最終濃度を調節した。

【0050】

例1.2: 製剤の特徴付け

A. pHの決定

pHの決定は、pH4.0および7.0の緩衝溶液で較正された電位差計で、懸濁液中で直接、3回の反復の平均によって行った。

【0051】

B. 多重光散乱による粒子径および多分散指数の決定。

【0052】

動的光散乱によりナノ粒子懸濁液の直径および多分散性指数を決定するために、Zetasizer(登録商標)ナノデバイスモデルZEN 3600 ZS、Malvern、USAを使用した。双方のために、サンプルをmilliQ(登録商標)水(0.4

10

20

30

40

50

5ミクロンフィルター、Millipore Millex-HPに通して濾過)で、室温で500倍に希釈し、その結果は、3回の反復の平均によって決定した。

【0053】

C. レーザー回折による粒度分布の決定

マイクロメートル集団の付随する存在があるか否かを評価するために、粒度の分析を、レーザー回折(Mastersizer 2000、Malvern、UK)により行った。分析は、蒸留水約100mlを含有する付属の分散体に製剤のサンプルを添加することによって実施した。そこに添加された量は、0.02乃至0.10のオブスキュレーションを実現するのに十分であった。バックグラウンドシグナル(水から)の干渉を防止するために、サンプルの添加前に測定した。

10

【0054】

D. ζ電位

ナノ粒子懸濁液のζ電位を、Zetasizer(登録商標)ナノ-ZSモデルZEN 3600デバイス(Malvern、USA)で電気泳動法により決定した。決定は、10mM NaCl溶液(0.45ミクロンフィルター、Millipore Millex-HPに通して濾過)中500倍希釈を使用して実施し、得られた結果は、3つの測定値の平均であった。

【0055】

E. 粘度

懸濁液の粘度は、振動式粘度計(SV-10、A&D Company、日本)を使用して測定した。これを実現するために、粘度は、温度 25 ± 1.0 ℃で5秒ごとにデータ収集しながら30秒間、懸濁液中で直接測定した。

20

【0056】

F. 製剤中のフィナステリドのアッセイ

フィナステリドのアッセイでは、ポリマーナノ粒子の懸濁液を、ultrasonでアセトニトリルにより処理し(30分間)、その結果、薬物が製剤から抽出された。次いで薬物アッセイを、高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)により行った。

【0057】

分析は、Perkin Elmerクロマトグラフシリーズ200において、紫外-可視検出器(フィナステリドに関して $\lambda = 210$ nm)、LiChrospher 100 RP-18カラム(5μm、250×4mm)、同じ材料のプレカラム(5μm)、およびアセトニトリル:水(75:25)のイソクラティック移動相を使用して、1mL/分の流量および100μLの注人体積で行った。

30

【0058】

G. 製剤中のミノキシジルのアッセイ

ミノキシジルのアッセイを、分光光度計で実施した。双方のために、ポリマーナノ粒子懸濁液を、ultrasonでメタノールにより処理し(30分間)、その結果、薬理的製剤の抽出が行われた。そのすぐ後に、参照ビームとして白色ナノカプソイドの製剤を使用して(薬物を存在させずに同じ手法で調製)、サンプルを、波長248nmで分光光度計で読み取った。

40

【0059】

H. 結晶の存在のチェック

結晶(水相に分散した薬物)が同時に存在するかを検証するために、薬物の新たに調製された製剤のHPLCによる定量を、最初に行った。この製剤を2つのサンプルに分けた後、第1のサンプルはそのままにし、第2のサンプルは、アッセイの前に攪拌し、これを30日後に再び行った。そのまま保持されたサンプルからは、上澄みの1つのアリコートのみ(いかなる動きも防止)収集した。その他からは、アリコート(上澄みの20%に相当)を、15秒間掻き混ぜた後に収集した。

【0060】

I. 毛の回復能力を決定するためのin vivoアッセイ

50

使用した技法は、the Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Sulにより認可された、Matias et al (1989)により記述された技法の修正例であった。

【0061】

実験では、Vale do Itajaí大学 (UNIVALI) の動物施設からの、B6CBF1混成メスマウスを使用した。動物を、実験中は温度および相対湿度の標準条件下に置き、昼夜周期はそれぞれ12時間であった。全ての動物に、ポリソルベート80を水(100mg/mL)に混合した混合物に分散させた1%テストステロンの皮下注射を、1日当たり1mgの用量で行った。1週当たり5回の注射を、4週間行った。

10

【0062】

1週目、動物にはテストステロンの注射のみ行った。実験の2週目の初日に、毛の全体の除去のため、全ての動物の、それらの背中から毛をVeet(登録商標)脱毛クリームで除去した。毛の除去後、テストステロンの毎日の注射は続け、治療群(プラセボ、治療、対照)に応じて製剤の毎日の局所施用を治療に付加した。治療群では、本発明のナノカプソイドを含有する最適化された製剤を使用し、これを、本特許出願と同じ出願人の同時係属の特許出願に開示されたフィナステリド0.25%の製剤の結果と比較した。商標名Pilexil(登録商標)(セレノアセルラタ(Serenoa serrulata)抽出物22.0%、Valeant)で市販されているアンドロゲン性脱毛症の局所治療のための製剤も、試験した。

20

【0063】

毛の成長をモニタするために、写真を1、15、および23日目に撮影した。24日目に、動物を頸椎脱臼により犠牲にした。各群の4匹の動物の背中から皮膚のサンプルを切除し、顕微鏡により評価した。最後に、スライドがZanol実験室に送られたが、これはヘマトキシリンエオシンを用いて準備され染色されたものであった。次いで光学顕微鏡(Zeiss-Primo Star連結Canon Power Shotカメラ、PC1250)により分析を進めて、毛がどの成長段階にあるかを決定した(MATIAS, JR, et al.; "Animal models of androgen-dependent disorders of the pilosebaceous apparatus. 1. The androchronogenetic alopecia (AGA) mouse as a model for male-pattern baldness. Archives of Dermatological Research, v. 281, p. 247-253, 1989)。

30

【0064】

組織学により得られたデータを定量するために、各群からの組織学的スライドのそれぞれの成熟毛包(着色され、脂肪組織に挿入された)のカウントを進めた。したがって、群当たり4枚のスライドを分析し、カウントは、同じスライドの3つの異なる焦点をベースにし、群当たり合計12の分析視野とした。群同士の比較のため、ANOVAによる統計分析($\alpha=0.05$)を行った。

40

【0065】

J. 毛の回復能力を決定するためのin vivoアッセイ

分析は、透過型電子顕微鏡(JEOL、JEM 1200 Ex11、Electron Microscopy Center-UFGRS)で、80kVで動作させて行った。希釈した懸濁液を、格子状に炭素支持被膜上に堆積し、酢酸ウラニル溶液(2%w/v)でネガティブ染色し、250,000倍の倍率を使用して観察した。

【0066】

例1.3: フィナステリド0.20%およびミノキシジル0.20%を含有するナノカプソイド製剤の物理化学的特徴付け

表2は、フィナステリドおよびミノキシジルの組合せを含有する本発明のナノカプソイド製剤の、直径の値(多重光散乱に関する)、多分散指数、 ζ 電位、pHおよび粘度を示

50

す。

【表 2】

表2.フィナステリド0.25%の製剤の特徴付け(本出願と同一出願人からの同時係属中の出願に開示された)と比較した、本発明のフィナステリドおよびミノキシジルの組合せ(フィナステリド0.20%およびミノキシジル0.20%)を含有するナノカプソイド製剤の物理化学的特徴付け

| 分析 | 製剤 0.20%フィナステリド および0.20%ミノキシジル | 製剤 0.25%フィナステリド |
|-----------|-----------------------------------|-----------------|
| 平均直径(nm) | 255 ± 2 | 221 ± 3 |
| 多分散指数 | 0.22 ± 0.02 | 0.14 ± 0.03 |
| ζ 電位(mV) | -11.7 ± 1.2 | -14.9 ± 2.7 |
| pH | 6.4 ± 0.1 | 4.6 ± 0.1 |
| 粘度(mPa.s) | 1.25 ± 0.19 | 1.21 ± 0.07 |

10

【0067】

2種の活性成分、フィナステリドおよびミノキシジルを含有するこの製剤は、たとえば直径およびζ電位に関し、フィナステリドのみ含有する製剤(活性成分0.25%を含有するポリ(ε-カプロラクトン)のナノカプセル)の場合に近い物理化学的特性を示した。しかしpHは、おそらくは外部水相中のミノキシジル溶液の存在に起因して、中性の値に近くなることが示された。

【0068】

図1は、本発明のフィナステリドおよびミノキシジル(フィナステリド0.20%およびミノキシジル0.20%)のナノカプソイドと、フィナステリド(フィナステリド0.25%)のナノカプセルとの粒度分布プロファイルの比較を示す。示されるように、組合せを含有する本発明のナノカプソイドは、ナノメートルに比べて僅かに減少したマイクロメートル集団を有する。このことを分かり易くするために、各製剤のロットの同じ3つのプロファイルを、図1に別々に示した。

30

【0069】

製剤の形態学的特性のより良好な評価のために、図2に示されるような電子顕微鏡による透過分析を行った。

【0070】

例1.4: 本発明のフィナステリドおよびミノキシジルのナノカプソイドのキャピラリー回復能力を決定するためのアッセイ

本発明の薬物フィナステリドおよびミノキシジルの組合せを含有するナノカプソイド製剤の使用による、キャピラリー回復能力の効率の改善を、この製剤による*in vivo*アッセイで評価し、0.25%フィナステリドを含有するナノカプセル製剤を使用した結果と比較しかつ脱毛症の治療に用いられる抗アンドロゲン作用を有する市場で入手可能な製剤: Pilexil (登録商標) (Valiant) であって活性成分セレノアセルラタ(Serenoa serrulata)抽出物を有する製剤の使用と比較した。

40

【0071】

試験を行うために、B6CB AF1系統の動物を、テストステロンの皮下注射により1週間治療し、2週目に、治療および測定のため、即ち試験がなされた製剤のキャピラリー回復能力を目的として背中を脱毛した。図3は、1、15および23日目の各群からの代表的な動物の写真による治療の比較を示し; (A) 本出願と同じ出願人の同時係属出願に

50

開示された、0.25%フィナステリドを含有するナノカプセル製剤で治療し；(B)フィナステリド0.20%およびミノキシジル0.20%を含むナノカプソイドを含有する本発明の製剤で治療し；(C) P i l e x i l (登録商標) で治療した。

【0072】

示されるように、本発明の製剤は、アンドロゲン性脱毛症の治療用に市場に出ている製品(P i l e x i l (登録商標))よりも十分優れた視覚的結果を示した。

【0073】

フィナステリド0.25%を含有するナノカプセルの製剤と比較した場合、結果は僅かに高かった。この結果は、群の全ての動物が一緒に分析された場合に最も良く観察することができる。本発明の製剤で治療した動物の全てで、毛がより完全に覆われたことを観察することができる。一方、0.25%のフィナステリドを含有するナノカプセルの製剤で治療した群では、一部の動物が、毛の新しい層による完全な被覆がないいくつかの領域を、依然として示した。

10

【0074】

スライド画像からの図4に示される組織病理学的分析および図5に示される細胞カウントは、群間で有意差を示した(ANOVA、 $\alpha=0.05$)。

【0075】

本発明の薬物フィナステリドおよびミノキシジルの組合せを有するナノカプソイド製剤は、0.25%のフィナステリドを含有するナノカプセルの製剤により示された場合に類似している、P i l e x i l (登録商標) 製剤の場合よりも著しく高い、視野当たりかなりの毛包を示した(ANOVA、 $\alpha=0.05$)。

20

【0076】

本発明のミノキシジルおよびフィナステリドを含有するナノカプソイド製剤を使用した毛の成長の、付随的な写真による視覚的結果は、0.25%のフィナステリドを含有するナノカプセル製剤の使用により提示されたものに比べて僅かに高かったが、細胞カウントの結果は、これら2種の製剤の間に類似性を示した。このように、ミノキシジルの添加は毛の成長の加速を助け(復活)、しかしその発育を有利に行うことはない(成熟)と、結論付けることができる。即ち、ミノキシジルは毛の成長を加速させるが、アンドロゲン性脱毛症で生じるキャピラリー退縮を逆転させず；この逆転は、フィナステリドによりもたらされるものである。

30

【0077】

例2： ミノキシジルおよびフィナステリドナノカプソイドを含む医薬組成物

例2.A – 局所溶液の形をとる製剤

フィナステリドおよびミノキシジルのナノカプソイドを、例1.1で述べたように調製する。局所溶液を調製して表3の製剤にする。

【表 3】

表3: 0.025%のフィナステリドおよび0.20%のミノキシジルを含有するナノカプソイド懸濁液を含有する局所溶液の形をとる製剤。

| 構成成分 | パーセンテージ |
|----------------------|---------|
| カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド | 3.23 |
| モノステアリン酸ソルビタン | 0.77 |
| ポリ(ε-カプロラクトン) | 1.00 |
| フィナステリド | 0.025 |
| ポリソルベート80 | 0.77 |
| ミノキシジル | 0.20 |
| 蒸留水 | 94.005 |

10

【0078】

例 2. B - 局所ゲルの形をとる製剤

フィナステリドおよびミノキシジルのナノカプソイドを、例 1. 1 で述べたように調製する。

【0079】

例 2. A で記述したように調製されたナノカプソイド懸濁液を、0.2%のCarbopol (登録商標) 940で濃厚化した。十分量のトリエタノールアミンを添加して、局所施用に適した粘度を得た。得られたゲルは、表 4 に示される製剤を有する。

【表 4】

表4: 0.05%のフィナステリドおよび0.25%のミノキシジルのナノカプソイド懸濁液を含有する局所ゲルの形をとる製剤

| 構成成分 | パーセンテージ |
|----------------------|---------|
| カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド | 3.23 |
| モノステアリン酸ソルビタン | 0.77 |
| ポリ(ε-カプロラクトン) | 1.00 |
| フィナステリド | 0.05 |
| ポリソルベート80 | 0.77 |
| カルボポール940 | 0.20 |
| 蒸留水 | 93.73 |
| トリエタノールアミン | 十分量 |

30

40

【0080】

例 2. C : 局所ローションの形をとる製剤

50

最初に、例 2. A で述べたように相 1 を調製し、この組成物は、表 5 の相 1 から用いた。別に、50℃の水浴中で相 2 から構成成分を 1 つに合わせ、融合後に加熱から取り出した。次に、相 3 を相 1 に加え、一定の磁気攪拌状態で分散させる。相 1 および 3 のこの混合物を、融解相 2 に加え、穏やかな機械式攪拌状態で 40℃に冷却して、空気の混入を回避する。

【表 5】

表5: 0.1%のフィナステリドおよび0.3%のミノキシジルを含有するナノカプソイド懸濁液を含有する局所ローションの形をとる製剤。

| 構成成分 相1 | パーセンテージ(%) |
|---|------------|
| カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド | 3.23 |
| モノステアリン酸ソルビタン | 0.77 |
| ポリ(ε-カプロラクトン) | 1.00 |
| フィナステリド | 0.10 |
| ポリソルベート80 | 0.77 |
| ミノキシジル | 0.30 |
| 蒸留水 | 89.53 |
| 構成成分 相2 | パーセンテージ(%) |
| ヤシ油 | 2.0 |
| プロピルパラベン | 0.2 |
| メチルパラベン | 0.1 |
| 構成成分 相3 | パーセンテージ(%) |
| Salcare SC91(INCI:ポリアクリルアミドおよびC13~14イソパラフィンおよびラウレス-7) | 2.0 |

【0081】

本明細書で述べた全ての刊行物および特許出願は、本発明が関係する当業者のレベルを示す。全ての刊行物および特許出願は、それぞれ個々の刊行物または特許出願が、参照を容易にするためにそれぞれ具体的にかつ個別に示されて組み込まれているのと同程度まで、参照によりここに組み込まれる。

【0082】

ある態様について記述してきたが、それらは単なる例示的な様式として提示されており、本発明の範囲を限定するものではない。事実、ここに記載される新しい態様は、様々なその他の形で実施されてもよく；それよりむしろ、ここに記載される態様の形をとる様々な省略、置換および変更を、本発明の趣旨から逸脱することなく行ってもよい。そのような形または修正例は本発明の範囲および趣旨に含まれるため、この明細書に添付される特許請求の範囲およびその均等物は、そのような形または修正例を包含すると見なされる。

10

20

30

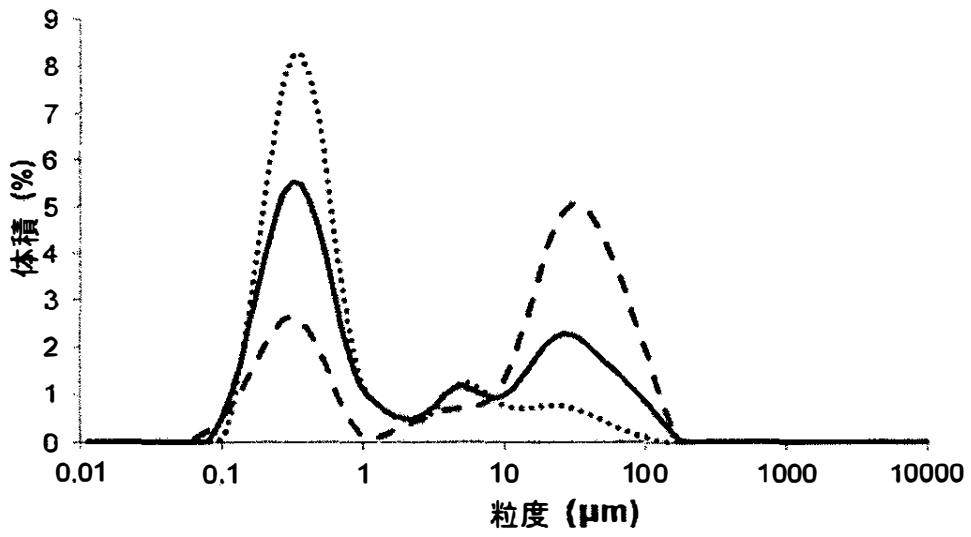
40

【図 1】

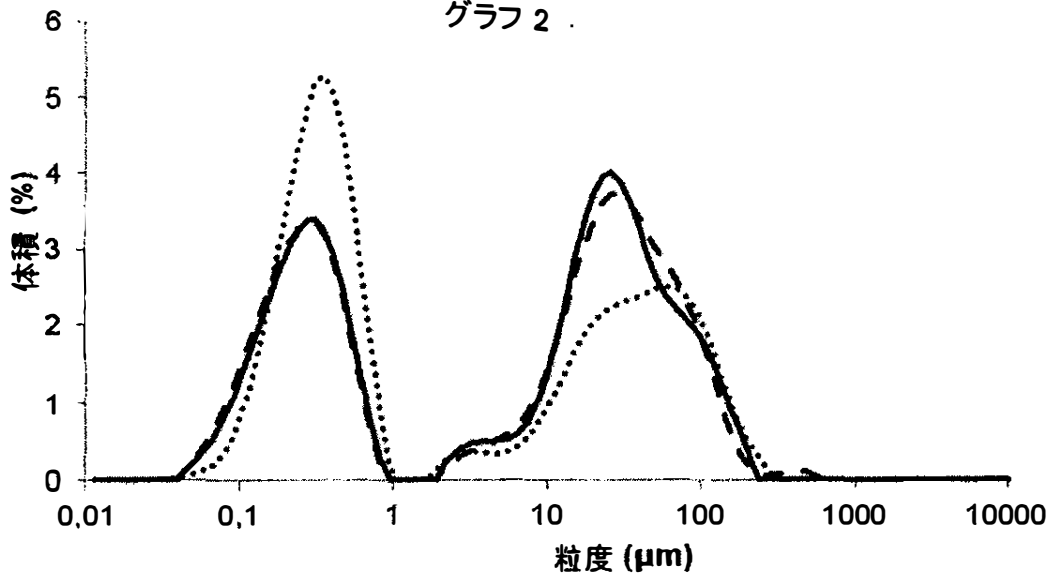
図1

FIGURE 1

グラフ 1



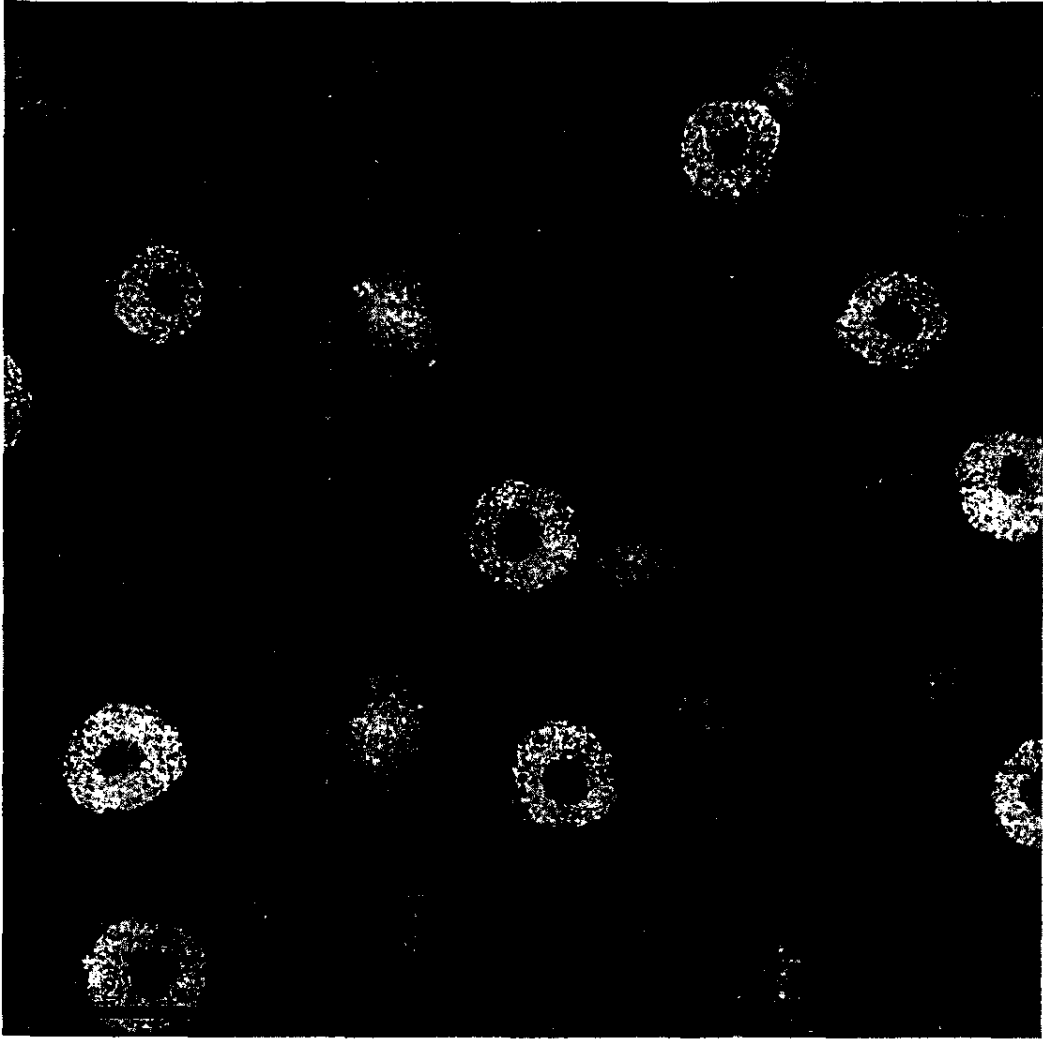
グラフ 2 .



【図 2】

図2

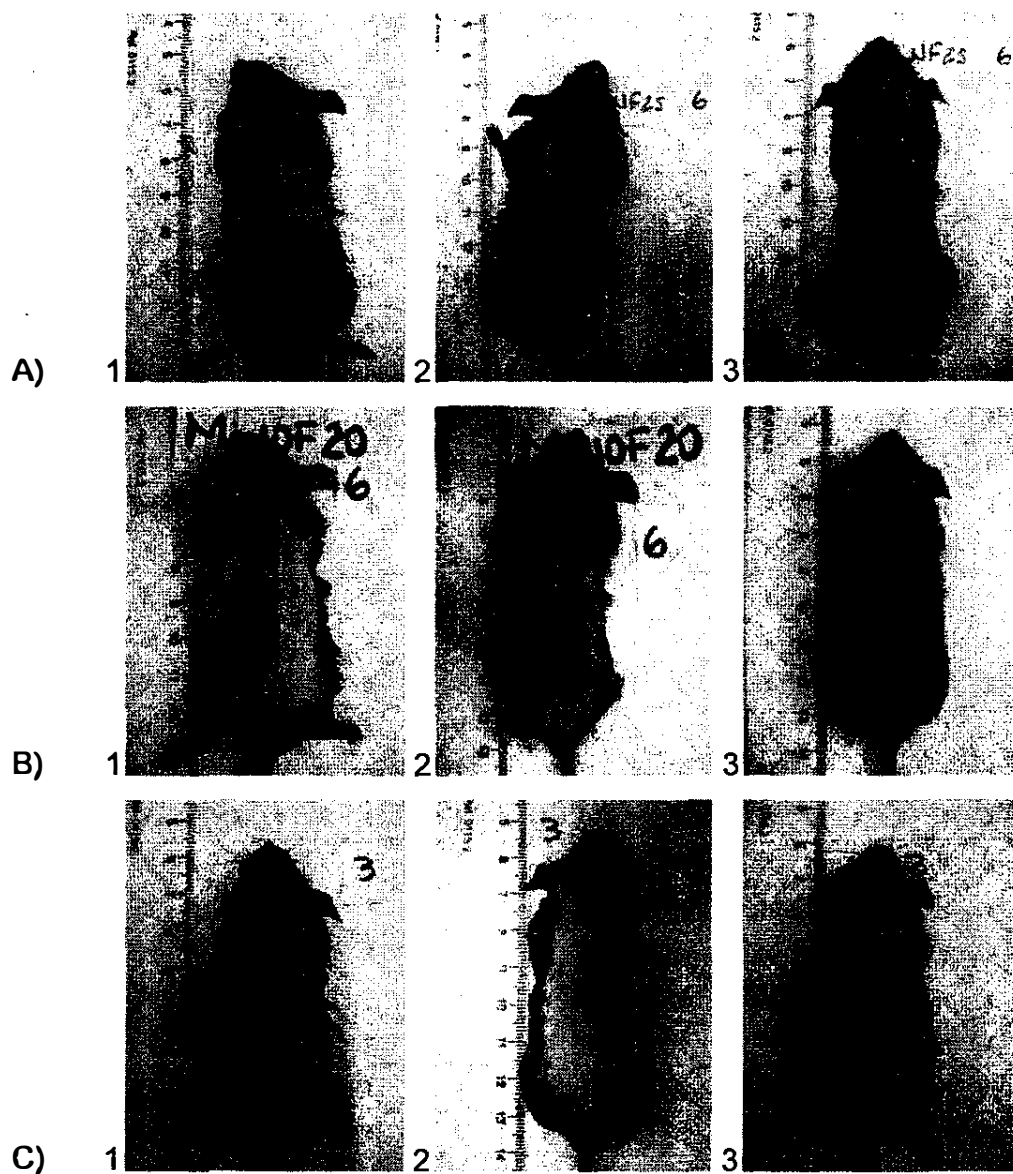
FIGURE 2



【図 3】

図3

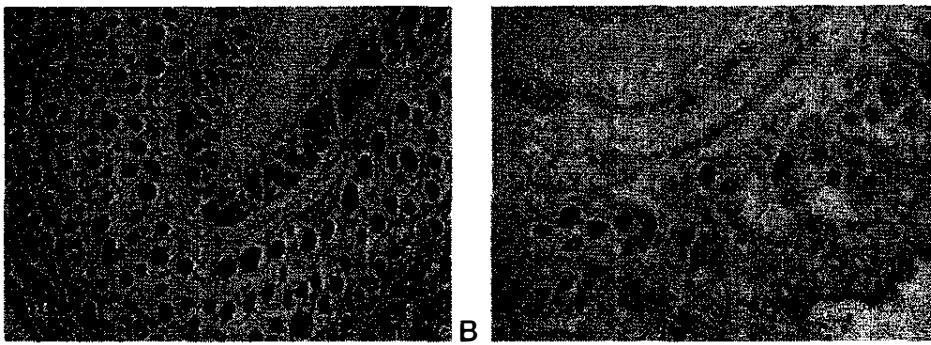
FIGURA 3



【図 4】

図4

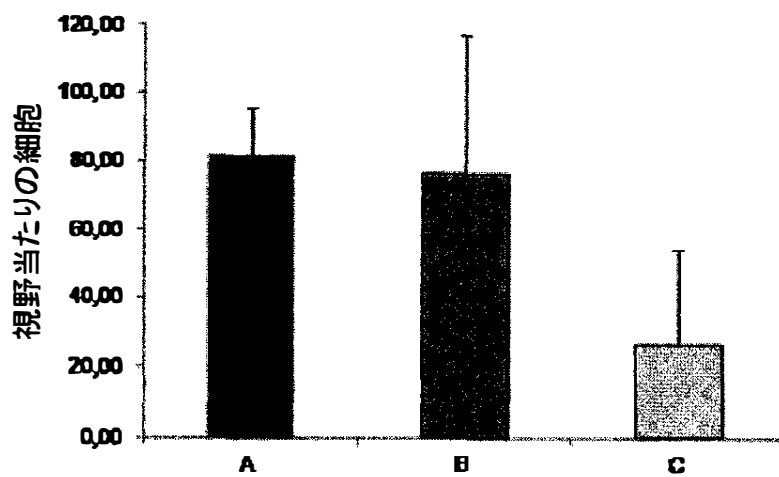
FIGURA 4



【図 5】

図5

FIGURA 5



【手続補正書】

【提出日】平成27年7月17日(2015.7.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーナノ粒子であって、前記ナノ粒子は活性成分フィナステリドおよびミノキシジルを含むナノカプソイドの形をとり、前記ナノ粒子が有機相および水相を調製することによって形成され：

(i) 前記有機相は：(a) 疎水性ポリマー、(b) 不揮発性油、(c) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、(d) 有機溶媒、(e) 共溶媒、および(f) フィナステリドを含み；かつ

(ii) 前記水相は：(g) 少なくとも1種の親水性界面活性剤、(h) ミノキシジル、および(i) 水を含む、ポリマーナノ粒子。

【請求項 2】

前記疎水性ポリマーが、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーボネートからなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 3】

前記疎水性ポリマーが、120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの生分解性ポリマーである、請求項 2 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 4】

120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド)；ポリ(グリコリド)；ポリ(ラクチド- ϵ -グリコリド)のコポリマー；ポリカプロラクトン；およびポリカプロラクトンとポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのコポリマーからなる群から選択される、請求項 3 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 5】

前記ポリカプロラクトンがポリ(ϵ -カプロラクトン)である、請求項 4 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 6】

前記不揮発性油が、キャノーラ油、大豆油、オリーブ油、中鎖トリグリセリド、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 7】

前記中鎖トリグリセリドが、カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド、プロピレングリコールジカプリオカプレート、オレイル、ラウリル、リノレオイルのマクロゴールグリセリド、およびこれらの混合物の群から選択される、請求項 6 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 8】

前記低HLB親油性界面活性剤の値が3～6の範囲であり、モノステアリン酸ソルビタン、ジステアリン酸ソルビタン、トリストアリン酸ソルビタン、カプリルカプリル酸マクロゴールグリセリド、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、オレイン酸ポリグリセリル、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 9】

前記低HLB親油性界面活性剤がモノステアリン酸ソルビタンである、請求項 8 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 10】

前記有機溶媒が、水との分子間相互作用の物理化学的性質を有する溶媒であり、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン

、アセトニトリル、メチルエチルケトン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 1】

前記有機溶媒がアセトンである、請求項 1 0 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 2】

前記共溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノール、またはモノー、ジー、トリーもしくはポリヒドロキシ化されたその他のアルコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、マンニトールならびにプロピレングリコールからなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 3】

前記共溶媒がエタノールである、請求項 1 2 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 4】

前記親水性界面活性剤が、ポリオキシ化ポリマー、イオン性界面活性剤、および中性界面活性剤からなる群から選択される、請求項 1 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 5】

前記親水性界面活性剤が、ポリソルベート 2 0、ポリソルベート 6 0 またはポリソルベート 8 0、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、オレイン酸マクロゴール、ポリオキシヒマシ油、水素化ポリオキシヒマシ油、 およびこれらの混合物からなる群から選択された中性親水性界面活性剤である、請求項 1 4 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 6】

前記中性親水性界面活性剤がポリソルベート 8 0 である、請求項 1 4 に記載のポリマーナノ粒子。

【請求項 1 7】

請求項 1 ～ 1 6 の何れか 1 項に定義されたポリマーナノ粒子の水性懸濁液であって、前記懸濁液が：

(i) 有機相に (a) 疎水性ポリマー 0.01%～30.0% (w/w)、(b) 不揮発性油 0.01%～50.0% (w/w)、(c) 少なくとも 1 種の低 HLB 親油性界面活性剤 0.01%～50.0% (w/w)、(d) 有機溶媒 10%～80% (w/w)、(e) 共溶媒 0.001%～50% (w/w)、および (f) フィナステリド 0.001%～80.0% (w/w)、ならびに；

(ii) 水相に (g) ミノキシジル 0.001%～80% (w/w)、(h) 少なくとも 1 種の親水性界面活性剤 0.05%～20.0% (w/w)、および (i) 水 10%～90% (w/w)、

を含む、水性懸濁液。

【請求項 1 8】

前記懸濁液が：

(i) 有機相に (a) ポリ(ε-カプロラクトン) 0.05%～20.0% (w/w)；(b) 中鎖トリグリセリド 0.05%～20.0% (w/w)；(c) モノステアリン酸ソルビタン 0.05%～20.0% (w/w)；(d) アセトン 10%～80% (w/w)；(e) エタノール 0.001%～50% (w/w)；および (f) フィナステリド 0.005%～50.0% (w/w)、ならびに；

(ii) 水相に (g) ミノキシジル 0.005%～50.0% (w/w)；(h) ポリソルベート 8 0 の 0.05%～20.0% (w/w)；および (i) 水 10%～90% (w/w)、

を含む、請求項 1 7 に記載のポリマーナノ粒子の水性懸濁液。

【請求項 1 9】

(A) 請求項 1 ～ 1 6 の何れかで定義されたナノカプソイドであり、(a) フィナステリド 0.01%～2.5% (w/w)；(b) ミノキシジル 0.01%～10.0% (w/w)；(c) 疎水性ポリマー 0.1%～10.0% (w/w)；(d) 不揮発性油 0.

1%～5.0% (w/w) ; (e) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤0.1%～5.0% (w/w) ; (f) 親水性界面活性剤0.001%～10% (w/w) を含む前記ナノカプソイドと;

(B) 医薬品として許容される担体と

を含み、前記ナノカプソイドの構成成分の量が最終製剤中のパーセンテージであり、前記ナノカプソイドが前記医薬品として許容されるビヒクル中に分散されている、脱毛症を治療するための医薬組成物。

【請求項20】

前記疎水性ポリマーがポリ(ε-カプロラクトン)であり、前記不揮発性油が中鎖トリグリセリドであり、前記低HLB親油性界面活性剤がモノステアリン酸ソルビタンであり、前記親水性界面活性剤がポリソルベート80である、請求項19に記載の医薬組成物。

【請求項21】

前記組成物が、0.01～1.0% (w/w) のフィナステリドおよび0.01～2.0% (w/w) のミノキシジルを含有する、医薬品として許容されるビヒクル中に分散されたナノカプソイドを含む、請求項19または20に記載の医薬組成物。

【請求項22】

局所投与用であり、溶液、ゲルまたはローションの形をとる、請求項20または21に記載の医薬組成物。

【請求項23】

分散剤、界面活性剤、湿潤剤、皮膚軟化薬、増粘剤、金属イオン封鎖剤、保存剤、酸化防止剤および香料などから選択された添加剤をさらに含む、請求項19～22に記載の医薬組成物。

【請求項24】

請求項1～16の何れかに定義されたポリマーナノ粒子を調製するための方法であって、前記方法が:

(i) 疎水性ポリマーおよびフィナステリド、不揮発性油、少なくとも1種の低HLB界面活性剤を、有機溶媒および共溶媒に溶解することによって、有機相を調製する工程;

(ii) ミノキシジル、少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくは中性の親水性界面活性剤を、水に溶解することによって、水相を調製する工程;

(iii) 前記有機相を前記水相に注入して、前記2相の界面でナノ粒子の1次エマルジョンを形成させる工程であり、前記混合物が、前記活性成分の適切なカプセル封入を行うのに十分な時間にわたり、攪拌した状態で維持される工程;

(iv) 少なくとも1種の有機溶媒を除去し、前記ナノカプソイドを含有する水相を回収する工程

を含む方法。

【請求項25】

前記フィナステリドおよびミノキシジルナノカプソイドが、予め形成されたポリマーの界面堆積の方法によって得られる、請求項24に記載の方法。

【請求項26】

脱毛症の治療用の医薬組成物を調製するための、請求項1～16の何れか1項に定義されたナノカプソイドの使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

第2の態様では、前記ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドは、有機相および水相を調製することによって形成され:

— (i) 有機相は: (a) 疎水性ポリマー、(b) 不揮発性油、(c) 少なくとも1種

の低HLB親油性界面活性剤、(d)溶媒、(e)共溶媒、および(f)フィナステリドを含み；

— (i i) 水相は：(g)少なくとも1種の親水性界面活性剤、(h)ミノキシジル、および(i)水を含む。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0028】

本発明は、前記組成物に含まれる、ポリマーナノ粒子、好ましくはフィナステリドおよびミノキシジルを含むナノカプソイドを調製するための方法も含む。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

前記ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドは、下記の通り有機相および水相から形成される：

— (i) 有機相は：(a)疎水性ポリマー、(b)不揮発性油、(c)少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、(d)溶媒、(e)共溶媒、および(f)フィナステリドを含み；かつ

— (i i) 水相は：(g)少なくとも1種の親水性界面活性剤、(h)ミノキシジル、および(i)水を含む。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

フィナステリドをカプセル封入するために使用される前記ポリマーは、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーボネートからなる群から選択される。好ましくは、使用される疎水性ポリマーは、120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの、生分解性ポリマーである。より好ましくは、ポリエステルの群からの生分解性疎水性ポリマーは、ポリ(ラクチド)；ポリ(グリコリド)；ポリ(ラクチド- α -グリコリド)のコポリマー；ポリカプロラクトン；ポリカプロラクトンとポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのコポリマーであり；最も好ましくはポリ(ϵ -カプロラクトン)である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

本発明のポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドの調製物の有機相で使用される前記共溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノール、もしくはモノ-、ジ-、トリ-もしくはポリヒドロキシ化されたその他のアルコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、マンニトール、またはプロピレングリコールからなる群から選択される。本発明の好ましい態様では、共溶媒は、好ましくはエ

タノールである。共溶媒としての、有機相でのエタノールの使用は、ポリマーであるポリ(ε-カプロラクトン)がメタノールまたはエタノールに不溶であるので、予期せぬナノテクノロジー品質を有するナノカプソイドの形成を促進させる。しかし、ナノスケールの粒度分布を有するには、有機相の構成成分が水溶性でありかつ飽和濃度よりも低い濃度で用いられるべきである。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

水相は、本発明のポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドを調製するために、少なくとも1種の親水性界面活性剤を含有し、この活性剤は好ましくは、乳化剤、たとえばポリオキシ化ポリマー、またはイオン性界面活性剤、たとえばレシチン、または中性界面活性剤、たとえば、ポリソルベート20、ポリソルベート60もしくはポリソルベート80、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、オレイン酸マクロゴール、ポリオキシヒマシ油、水素化ポリオキシヒマシ油、またはこれらの混合物からなる群から選択されたものである。本発明のナノ粒子の調製の水相には、好ましくはポリソルベート、より好ましくはポリソルベート80が用いられる。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

ポリマーナノ粒子の水性懸濁液は、下記を含む：

— 有機相 (a) 疎水性ポリマー0.01%~30.0%(w/w)、(b) 不揮発性油0.01%~50.0%(w/w) (c) 少なくとも1種の、好ましくは固体である低HLBの親油性界面活性剤0.01%~50.0%(w/w)、(d) 有機溶媒10%~80%(w/w)、(f) 共溶媒0.001%~50%(w/w)、および(f) フィナステリド0.001%~80.0%(w/w)、ならびに；

— 水相 (g) ミノキシジル0.001%~80.0%(w/w)、(h) 少なくとも1種の親水性界面活性剤0.05%~20.0%(w/w)、(i) 水10%~90%(w/w)。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

水性懸濁液の好ましい製剤において、ポリマーナノ粒子、好ましくはナノカプソイドは下記を含む：

— 有機相中に、(a) 疎水性ポリマー、好ましくはポリ(ε-カプロラクトン)0.05%~20.0%(w/w)；(b) 不揮発性油、好ましくは中鎖トリグリセリド0.05%~20.0%(w/w)；(c) 少なくとも1種の親油性界面活性剤、好ましくはモノステアリン酸ソルピタン0.05%~20.0%(w/w)；(d) 有機溶媒、好ましくはアセトン10%~80%(w/w)；および(e) 共溶媒、好ましくはエタノール0.001%~50%(w/w)；および(f) フィナステリド0.005%~50.0%(w/w)、

一 水相中に、(g) ミノキシジル 0.005%~50.0% (w/w) ; (h) 少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくはポリソルベート 0.05%~20.0% (w/w) ; および (i) 水 10%~90% (w/w)。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0045

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0045】

脱毛症を治療するための本発明の医薬組成物は、局所投与を意図しており、溶液、ゲルまたはローションの形をとる。脱毛症を治療するための医薬組成物は、添加剤、たとえば、分散剤、界面活性剤、湿潤剤、皮膚軟化剤、増粘剤、金属イオン封鎖剤、保存剤、酸化防止剤および香料などを、任意に含有する。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0082

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0082】

ある態様について記述してきたが、それらは単なる例示的な様式として提示されており、本発明の範囲を限定するものではない。事実、ここに記載される新しい態様は、様々なその他の形で実施されてもよく；それよりむしろ、ここに記載される態様の形をとる様々な省略、置換および変更を、本発明の趣旨から逸脱することなく行ってもよい。そのような形または修正例は本発明の範囲および趣旨に含まれるため、この明細書に添付される特許請求の範囲およびその均等物は、そのような形または修正例を包含すると見なされる。

以下に本願発明の態様を付記する。

[1] 活性成分フィナステリドおよびミノキシジルを含むポリマーナノ粒子であって、前記ナノ粒子が有機相および水相を調製することによって形成され：

(a) 前記有機相は：(i) 疎水性ポリマー、(ii) 不揮発性油、(iii) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤、(iv) 有機溶媒、(v) 共溶媒、および(vi) フィナステリドを含み；かつ

(ii) 前記水相は：(vii) 少なくとも1種の親水性界面活性剤、(viii) ミノキシジル、および(ix) 水を含む、ポリマーナノ粒子。

[2] ナノカプソイドの形をとる、[1]に記載のポリマーナノ粒子。

[3] 前記疎水性ポリマーが、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーボネートからなる群から選択される、[1]に記載のポリマーナノ粒子

。
[4] 前記疎水性ポリマーが、120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの生分解性ポリマーである、[3]に記載のポリマーナノ粒子。

[5] 120℃未満の融点を有するポリエステルの群からの前記生分解性ポリマーが、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド-c o -グリコリド)のコポリマー、ポリカプロラクトン、およびポリカプロラクトンとポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのコポリマーからなる群から選択される、請求項4に記載のポリマーナノ粒子。

[6] 前記ポリカプロラクトンがポリ(ϵ -カプロラクトン)である、[5]に記載のポリマーナノ粒子。

[7] 前記不揮発性油が、キャノーラ油、大豆油、オリーブ油、中鎖トリグリセリド、およびこれらの混合物からなる群から選択される、[1]に記載のポリマーナノ粒子。

[8] 前記中鎖トリグリセリドが、カプリンおよびカプリル酸のトリグリセリド、プロピ

レングリコールジカプリオカプレート、オレイル、ラウリル、リノレオイルのマクロゴールグリセリド、およびこれらの混合物の群から選択される、〔7〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔9〕前記低HLB親油性界面活性剤が、3～6の範囲の値を有し、モノステアリン酸ソルビタン、ジステアリン酸ソルビタン、トリステアリン酸ソルビタン、カプリルカプリル酸マクロゴールグリセリド、ラウリン酸プロピレングリコール、カプリル酸プロピレングリコール、モノステアリン酸グリセリル、オレイン酸ポリグリセリル、およびこれらの混合物からなる群から選択される、〔1〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔10〕前記低HLB親油性界面活性剤がモノステアリン酸ソルビタンである、〔9〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔11〕前記有機溶媒が、水との分子間相互作用の物理化学的性質を有する溶媒であり、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサソラン、アセトニトリル、メチルエチルケトン、およびこれらの混合物からなる群から選択される、〔1〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔12〕前記有機溶媒がアセトンである、〔11〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔13〕前記共溶媒が、メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノール、またはモノー、ジー、トリーもしくはポリヒドロキシル化されたその他のアルコール、グリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、マンニトールならびにプロピレングリコールからなる群から選択される、〔1〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔14〕前記共溶媒がエタノールである、〔13〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔15〕前記親水性界面活性剤が、ポリオキシ化ポリマー、イオン性界面活性剤、および中性界面活性剤からなる群から選択される、〔1〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔16〕前記親水性界面活性剤が、ポリソルベート20、60または80、ステアリン酸マクロゴール、マクロゴールセトステアリルエーテル、マクロゴールラウリルエーテル、マクロゴールオレイルエーテル、オレイン酸マクロゴール、ポリオキシヒマシ油、水素化ポリオキシヒマシ油、およびこれらの混合物からなる群から選択された中性親水性界面活性剤である、〔15〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔17〕前記中性親水性界面活性剤がポリソルベート80である、〔15〕に記載のポリマーナノ粒子。

〔18〕〔1〕～〔17〕の何れか1に定義されたポリマーナノ粒子の水性懸濁液であって、前記懸濁液が：

(i) (a) フィナステリド0.001%～80.0% (w/w)、(b) 疎水性ポリマー0.01%～30.0% (w/w)、(c) 不揮発性油0.01%～50.0% (w/w)、(d) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤0.01%～50.0% (w/w)、(e) 有機溶媒10%～80% (w/w)、および(f) 共溶媒0.001%～50% (w/w)を含む有機相と；

(ii) (g) ミノキシジル0.001%～80% (w/w)、(h) 少なくとも1種の親水性界面活性剤0.05%～20.0% (w/w)、および(i) 水10%～90% (w/w)を含有する水相と

を含む、水性懸濁液。

〔19〕前記懸濁液が：

(i) (a) フィナステリド0.005%～50.0% (w/w)；(b) ポリ(ε-カプロラクトン)0.05%～20.0% (w/w)；(c) 中鎖トリグリセリド0.05%～20.0% (w/w)；(d) モノステアリン酸ソルビタン0.05%～20.0% (w/w)；(e) アセトン10%～80% (w/w)；および(f) エタノール0.001%～50% (w/w)を含む有機相と；

(ii) (g) ミノキシジル0.005%～50.0% (w/w)；(h) ポリソルベート80の0.05%～20.0% (w/w)；および(i) 水10%～90% (w/w)を含む水相と

を含む、〔18〕に記載のポリマーナノ粒子の水性懸濁液。

[20] (A) 請求項1～17の何れかで定義されたナノカプソイドであり、(a) フィナステリド0.01%～2.5% (w/w) ; (b) ミノキシジル0.01%～10.0% (w/w) ; (c) 疎水性ポリマー0.1%～10.0% (w/w) ; (d) 不揮発性油0.1%～5.0% (w/w) ; (e) 少なくとも1種の低HLB親油性界面活性剤0.1%～5.0% (w/w) ; (f) 親水性界面活性剤0.001%～10% (w/w) を含む前記ナノカプソイドと;

(B) 医薬品として許容される担体と

を含み、前記ナノカプソイドの構成成分の量が最終製剤中のパーセンテージであり、前記ナノカプソイドが前記医薬品として許容されるビヒクル中に分散されている、脱毛症を治療するための医薬組成物。

[21] 前記疎水性ポリマーがポリ(ϵ -カプロラクトン)であり、前記不揮発性油が中鎖トリグリセリドであり、前記低HLB親油性界面活性剤がモノステアリン酸ソルビタンであり、前記親水性界面活性剤がポリソルベート80である、[20]に記載の医薬組成物。

[22] 前記組成物が、0.01～1.0% (w/w) のフィナステリドおよび0.01～2.0% (w/w) のミノキシジルを含有する、医薬品として許容されるビヒクル中に分散されたナノカプソイドを含む、[20]または[21]に記載の医薬組成物。

[23] 局所投与用であり、溶液、ゲルまたはローションの形をとる、[20]に記載の医薬組成物。

[24] 分散剤、界面活性剤、湿潤剤、皮膚軟化薬、増粘剤、金属イオン封鎖剤、保存剤、酸化防止剤および香料などから選択された添加剤をさらに含む、[20]、[21]、

[22]または[23]に記載の医薬組成物。

[25] [1]～[17]の何れかに定義されたポリマーナノ粒子を調製するための方法であって、前記方法が:

(i) 疎水性ポリマーおよびフィナステリド、不揮発性油、少なくとも1種の低HLB界面活性剤を、有機溶媒および共溶媒に溶解することによって、有機相を調製する工程;

(i i) ミノキシジル、少なくとも1種の親水性界面活性剤、好ましくは中性の親水性界面活性剤を、水に溶解することによって、水相を調製する工程;

(i i i) 前記有機相を前記水相に注入して、前記2相の界面でナノ粒子の1次エマルジョンを形成させる工程であり、前記混合物が、前記活性成分の適切なカプセル封入を行うのに十分な時間にわたり、攪拌した状態で維持される工程;

(i v) 少なくとも1種の有機溶媒を除去し、前記ナノカプソイドを含有する水相を回収する工程

を含む方法。

[26] 前記疎水性ポリマーが、ビニルポリマー、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンおよびポリカーポネートからなる群から選択される、[25]に記載の方法。

[27] 前記ポリエステルが、120℃未満の融点を有し、ポリ(ラクチド)、ポリ(グリコリド)、ポリ(ラクチド-c o-グリコリド)のコポリマー、ポリカプロラクトン、ポリエステル、ポリアミド、ポリウレタンまたはビニルポリマーとのポリカプロラクトンコポリマーからなる群から選択される、[26]に記載の方法。

[28] 前記フィナステリドおよびミノキシジルナノカプソイドが、予め形成されたポリマーの界面堆積の方法によって得られ、第1の工程では、フィナステリド、前記疎水性ポリマー、前記不揮発性油、および少なくとも1種の低HLB界面活性剤を、有機溶媒と共溶媒との混合物に溶解して有機相を形成し;第2の工程では、ミノキシジルおよび少なくとも1種の親水性界面活性剤を水に溶解して水相を形成する、[25]に記載の方法。

[29] 脱毛症の治療用の医薬組成物を調製するための、[1]～[17]の何れか1に定義されたナノカプソイドの使用。

【國際調查報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/BR2013/000335

| | | |
|--|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K9/51 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K31/58 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), B82Y5/00 (2011.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K9, A61K31, A61P17, B82Y | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Banco de Patentes Brasileiro (SINPI), Science Direct, Google | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Espacenet, WPI, index Chemicus, Chemical Abstracts | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2005000258 A1 (YANG HYE JIN [KR]) 06 January 2005 (2005-01-06) The whole document | 1 a 29 |
| Y | Jongwon Shim, Hyung Seok Kang, Won-Seok Park, Sang-Hun Han, Junoh Kim, Ih-Seop Chang, Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles Journal of Controlled Release 97 (2004) 477-484. The whole document | 1 a 29 |
| Y | Silvia S. Guterres, Marta P. Alves and Adriana R. Pohlmann, Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications, Drug Target Insights 2007: 2 147-157. The whole document | 1 a 29 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search 04/11/2013 | Date of mailing of the international search report 22/11/2013 | |
| Name and mailing address of the ISA/ Facsimile No. | Authorized officer Telephone No. | |

INTERNATIONAL SEARCHREPORT

International application No.
PCT/BR2013/000335

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|--|-------------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages | Relevant to claim No. . |
| A | US 2011/17045 A1 (FUJIFILM CORP JPN) 19 May 2011 (2011-05-19) The whole document | 1 a 29 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.


PCT/BR2013/000335

| | | | |
|------------------|------------|------------------|------------|
| WO 2005000258 A1 | 2005-01-06 | CN 1812764 A | 2006-08-02 |
| | | CN 100539988 C | 2009-09-16 |
| | | JP 2007520576 A | 2007-07-26 |
| | | JP 4939936 B2 | 2012-05-30 |
| | | KR 20050087567 A | 2005-08-31 |
| | | KR 100551989 B1 | 2006-02-20 |
| | | KR 20050054012 A | 2005-06-10 |
| | | KR 100967113 B1 | 2010-07-05 |
| | | KR 20050119442 A | 2005-12-21 |
| | | KR 101054728 B1 | 2011-08-05 |
| | | KR 20050119444 A | 2005-12-21 |
| | | KR 101054731 B1 | 2011-08-05 |
| US 2011117045 A1 | 2011-05-19 | JP 2008201767 A | 2008-09-04 |
| | | US 8303942 B2 | 2012-11-06 |
| | | US 2008175807 A1 | 2008-07-24 |

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº

PCT/BR2013/000335

| A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO | | |
|--|---|---|
| A61K9/51 (2006.01), A61K9/14 (2006.01), A61K9/10 (2006.01), A61K31/58 (2006.01), A61K31/497 (2006.01), A61P17/14 (2006.01), B82Y5/00 (2011.01) | | |
| De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC | | |
| B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA | | |
| Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação) | | |
| A61K9, A61K31, A61P17, B62Y | | |
| Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados | | |
| Banco de Patentes Brasileiro (SINPI), Science Direct, Google | | |
| Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa) | | |
| Espacenet, WPI, Index Chemicus, Chemical Abstracts | | |
| C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES | | |
| Categoria* | Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado | Relevante para as reivindicações Nº |
| Y | WO 2005000258 A1 (YANG HYE JIN [KR]) 06 janeiro 2005 (2005-01-06) Todo o documento | 1 a 29 |
| Y | Jongwon Shim, Hyung Seok Kang, Won-Seok Park, Sang-Hun Han, Junoh Kim, Ih-Seop Chang, Transdermal delivery of mixnoxidil with block copolymer nanoparticles Journal of Controlled Release 97 (2004) 477-484. Todo o documento | 1 a 29 |
| Y | Silvia S. Guterres, Marta P. Alves and Adriana R. Pohlmann, Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules, for Cutaneous Applications, Drug Target Insights 2007: 2 147-157. Todo o documento | 1 a 29 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C <input checked="" type="checkbox"/> Ver o anexo de famílias das patentes | | |
| * Categorias especiais dos documentos citados: | | |
| "A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância. | | "T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridades e que não confere como depósito, porém citado para entender o princípio ou teoria na qual se baseia a invenção. |
| "E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional | | "X" documento de particular relevância: a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e não pode ser considerada envolver uma atividade inventiva quando o documento é considerado isoladamente. |
| "L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para determinar a data de outra citação ou por outro razão especial | | "Y" documento de particular relevância: a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado com um outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para um técnico no assunto. |
| "O" documento referente a uma divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios. | | "&" documento membro da mesma família de patentes. |
| "P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada. | | |
| Data da conclusão da pesquisa internacional | 04/11/2013 | Data do envio do relatório de pesquisa internacional: 221113 |
| Nome e endereço postal da ISA/BR |  INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL Rua São Bento nº 1, 17º andar cep: 20090-010, Centro - Rio de Janeiro/RJ +55 21 3037-3663 | Funcionário autorizado Luiz Eduardo Kaercher |
| Nº de fax: | | Nº de telefone: +55 21 3037-3493/3742 |

| RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL | | Depósito internacional N° PCT/BR2013/000335 |
|---------------------------------------|---|--|
| C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES | | |
| Categoria* | Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado | Relevante para as reivindicações N° |
| A | US 2011117045 A1 (FUJIFILM CORP [JP]) 19 maio 2011 (2011-05-19) Todo o documento. | 1 a 29 |

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
 Informação relativa a membros da família de patentes

Depósito internacional Nº

PCT/BR2013/000335

| Documentos de patente citados no relatório de pesquisa | Data de publicação | Membro(s) da família de patentes | Data de publicação |
|--|--------------------|----------------------------------|--------------------|
| WO 2005000258 A1 | 2005-01-06 | CN 18.12764 A | 2006-08-02 |
| | | CN 100539988 C | 2009-09-16 |
| | | JP 2007520576 A | 2007-07-26 |
| | | JP 4939936 B2 | 2012-05-30 |
| | | KR 20050087567 A | 2005-08-31 |
| | | KR 100551989 B1 | 2006-02-20 |
| | | KR 20050054012 A | 2005-06-10 |
| | | KR 100967113 B1 | 2010-07-05 |
| | | KR 20050119442 A | 2005-12-21 |
| | | KR 101054728 B1 | 2011-08-05 |
| | | KR 20050119444 A | 2005-12-21 |
| | | KR 101054731 B1 | 2011-08-05 |
| US 2011117045 A1 | 2011-05-19 | JP 2008201767 A | 2008-09-04 |
| | | US 8303942 B2 | 2012-11-06 |
| | | US 2008175807 A1 | 2008-07-24 |

フロントページの続き

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|-------------------------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 47/44 (2006.01) | A 6 1 K 47/44 | |
| A 6 1 K 47/32 (2006.01) | A 6 1 K 47/32 | |
| A 6 1 K 47/34 (2006.01) | A 6 1 K 47/34 | |
| A 6 1 K 47/08 (2006.01) | A 6 1 K 47/08 | |
| A 6 1 K 47/20 (2006.01) | A 6 1 K 47/20 | |
| A 6 1 K 47/16 (2006.01) | A 6 1 K 47/16 | |
| A 6 1 K 47/22 (2006.01) | A 6 1 K 47/22 | |
| A 6 1 K 47/10 (2006.01) | A 6 1 K 47/10 | |
| A 6 1 K 9/10 (2006.01) | A 6 1 K 9/10 | |
| A 6 1 K 9/08 (2006.01) | A 6 1 K 9/08 | |
| A 6 1 K 9/06 (2006.01) | A 6 1 K 9/06 | |
| A 6 1 K 9/107 (2006.01) | A 6 1 K 9/107 | |

(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, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, H R, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ

- (71) 出願人 509260639
 ウニベルジダデ・フェデラル・ド・リオ・グランデ・ド・スルーユーエフアールジーエス
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul-UF
 R G S
 ブラジル国、90046-900 ポルト・アレグレイアールエス、ファッロウピルハ、アベニダ
 ・パウロ・ガマ 110
 Av. Paulo Gama, 110, Farroupilha, 90046-900
 Porto Alegre-Rs, Brazil
- (74) 代理人 100108855
 弁理士 蔵田 昌俊
- (74) 代理人 100103034
 弁理士 野河 信久
- (74) 代理人 100075672
 弁理士 峰 隆司
- (74) 代理人 100140176
 弁理士 砂川 克
- (72) 発明者 ポールマン、エイドリアナ・ラフィン
 ブラジル国、シーイーピー：90150-101 ポルト・アレグレイアールエス、メニノ・デュ
 ース、ルア・コメンダドール・ロドルフォ・ゴメス、631-アパートメント 503
- (72) 発明者 ジョルナダ、デニス・ソレダデ
 ブラジル国、シーイーピー：90460-110 ポルト・アレグレイアールエス、パイロー・ペ
 トロポリス、アベニダ・ラゲード、ナンバー 741、アパートメント 203
- (72) 発明者 ナッシメント、ルドミラ・ピンヘイロ・ド
 ブラジル国、シーイーピー：90050-000 ポルト・アレグレイアールエス、シダデ・バイ
 シャ、ルア・ジョセ・ド・パトロシニオ、264-アパートメント 601
- (72) 発明者 ゲテレース、シルビア・スタニスカスキ

ブラジル国、シーイーピー：90150-101 ポルト・アレグレールエス、メニノ・デュー
ース、ルア・コメンダドール・ロドルフォ・ゴメス、631-アパートメント 503

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA11 AA16 AA22 AA65 BB31 CC18 DD07 DD08F DD09F
DD37 DD38 DD40 DD48 DD52 DD55 DD59 DD60 EE22A EE24A
EE26A EE53 FF68 GG21
4C086 AA10 BC42 DA08 GA07 GA12 MA03 MA05 MA17 MA23 MA28
MA37 MA63 NA10 ZA92 ZC75