

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ダブソン、アダパレン、および水を含む、皮膚科用組成物。

【請求項 2】

5% w/w のダブソンおよび 0.1% w/w のアダパレンを含み、尋常性ざ瘡の治療に使用される、請求項 1 に記載の皮膚科用組成物。

【請求項 3】

0.5% w/w のダブソンおよび 0.3% w/w のアダパレンである、請求項 2 に記載の皮膚科用組成物。

【請求項 4】

ゲルである、請求項 1 に記載の皮膚科用組成物。

【請求項 5】

0.5% w/w のダブソン、0.1% w/w のアダパレン、1.5% w/w のベンジルアルコール、Transcutol、5~25% w/w の PEG 400、0.01% w/w の EDTA、および 0.03% w/w のクエン酸である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

1~4% w/w のヒドロキシエチルセルロースをさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

0.5~2% w/w の Carbopol 980 をさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 8】

メチルパラベンをさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 9】

乳酸をさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 10】

グリセリンをさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 11】

5~15% w/w のジメチルイソソルビドをさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 12】

Transcutol が 25% w/w の量で存在する、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 13】

NaOH、トロラミン、および塩酸からなる群から選択される緩衝剤が、pH を調整するために添加される、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 14】

組成物の pH が 5.5 である、請求項 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

2~3% のヒドロキシエチルセルロースをさらに含む、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 16】

ゲル、エマルジョン、クリーム、液体、ペースト、ローション、ナノエマルジョン、マイクロエマルジョン、逆エマルジョン、およびリポソームクリームからなる群から選択される 1 つの形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

尋常性ざ瘡、酒さ、アトピー性皮膚炎、慢性創傷の治療、褥瘡、毛孔性角化症 (keratosis pilaris)、皮脂嚢胞、炎症性皮膚疾患、炎症後色素沈着、湿疹、乾燥症、掻痒症、扁平苔癬、結節性痒疹、皮膚炎、湿疹、および汗疹、ならびに他の皮膚症状からなる群から選択される 1 つの症状の治療に使用することができる、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の組成物の適用によって、尋常性ざ瘡を治療する方法。

【請求項 19】

前記適用が 1 日 1 回である、請求項 17 に記載の治療方法。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

前記適用が 1 日 2 回である、請求項 17 に記載の治療の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2009年7月30日に出版された米国特許仮出願第61/229,903号の利益を主張し、その全体の開示が、この具体的な参照により、本明細書に組み込まれる。

発明の分野

【0002】

本発明は、尋常性ざ瘡および他の皮膚症状の治療のための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

ざ瘡は、多数の青年および若年成人が思春期に達した後に冒される、最も一般的な皮膚疾患である。生命にかかわる疾患ではないが、患者に心理的な影響を及ぼす。また、慢性的な炎症性ざ瘡は、顔面への永久的な痕を生じさせる場合がある。

【0004】

ざ瘡の病変形成の一因となる複数の因子があり、これらには以下が含まれる：1. 思春期のホルモン変化の結果としての、皮脂生成の活動過剰、2. 毛嚢脂腺ユニット内でのプロピオニバクテリウム・アクネス（アクネ菌）のコロニー形成、3. 毛嚢脂腺管の封鎖をもたらす上部濾胞の上皮（皮脂腺上方）の過角化または異常な落屑、4. 皮脂腺脂質上のアクネ菌の活動の結果としての、炎症分子の形成。

【0005】

アクネ菌によって形成される炎症性代謝産物により生じる毛嚢脂腺管の閉塞および炎症が、面皰の形成をもたらす。思春期のホルモン変化の結果としての過剰な皮脂生成が、上部濾胞の上皮の代謝回転の増加と組み合わせると、微細面皰の形成に至り、これがざ瘡の炎症性丘疹および膿疱へと進行する。脂質が豊富な皮脂とタンパク質が豊富な落屑細胞とが組み合わせると、皮脂腺脂質を炎症性遊離脂肪酸分子へと変換するアクネ菌の成長および活動に理想的な環境が提供され、炎症性ざ瘡病変をもたらされる。患者は、非炎症性（開放面皰および閉鎖面皰）、炎症性（丘疹および膿疱）のいずれかを有するか、あるいはほとんどの場合がそうである、それらの組み合わせを有し得る。概して、ほとんどの患者において、ざ瘡病変の制御には局所治療で十分である。

【0006】

ざ瘡は多因子の症状であるため、その治療に際して、市販製品は、ざ瘡の一因となる基礎的因子のうちの1つまたはそれ以上に作用する。ざ瘡の治療に利用可能な多くの処方および店頭（OTC）製品があるが、それらは全て、所望の有効性もしくは耐容性、またはそれらの両方を欠く。現在利用可能な製品としては、抗生物質（局所および全身）、過酸化ベンゾイル、レチノイド類（局所および全身）、ダブソン、ならびにいくつかの他の化合物が挙げられる。

【0007】

抗ざ瘡分子であるダブソンは、市販品 Aczone（登録商標）として市販されている。Aczone（登録商標）は、ダブソン薬の不溶性粒子のために、ざらざらした質感を持つ、5%のダブソンゲルである。ダブソンの不溶性によって、適用時および皮膚を通るその吸収時のダブソンの生物学的利用能が制限され、そのため1日2回投与される。生化学および分子レベルでは、ダブソンは、炎症性ざ瘡病変の治療におけるこの分子の作用の独特な機序を提供する、抗炎症活性を呈する。しかしながら、この作用の機序は、完全には理解されていない。炎症経路の複雑な組み合わせによって、ざ瘡で観察される臨床的炎症が生成される。好中球が、炎症性ざ瘡の顕著な一因となることが知られている。ダブソ

10

20

30

40

50

ンは、好中球の動員および毒性生成物の局所生成を抑制することが知られており、それにより、好中球の走化性を阻害し、酸素遊離ラジカルの生成を減少させる。それはさらに、リソソーム酵素の放出を阻害し、放出を減少させ、プロスタグランジンおよびロイコトリエンの炎症効果を妨げる。これらの効果が、炎症性ざ瘡病変の減少をもたらす。その抗炎症活性に加えて、ダブソンは、アクネ菌に対しても有効である。アクネ菌に対するMIC₉₀は8 μg/mLである。

【0008】

アダパレンは、ビタミンAに関連する化合物である第3世代レチノイドであり、ざ瘡の治療用にFDAにより承認されている。アダパレンは、炎症過程を緩和することが知られているが、その作用の機序もまた、完全には理解されていない。アダパレン製品は、ゲルについては0.1%および0.3% w/vの濃度、ならびにクリームについては0.1% w/vの濃度で販売されている。アダパレンはレチノイド受容体に作用し、尋常性ざ瘡の病理学に關与する細胞分化、角質化、および炎症過程の修飾因子であると見られる。0.1%もしくは0.3%のゲルまたはクリームのいずれかからのアダパレンの吸収は低い。1つの薬物動態研究において、尋常性ざ瘡に罹患する16人の患者が、顔面、胸部、および背中に適用された、約2 mg/cm²の薬用量である0.3%のアダパレンゲルを受けた。15人の患者が、治療の10日目に0.553 ± 0.466 ng/mLの平均C_{max}である、定量化可能な(LOQ = 0.1 ng/mL)アダパレンレベルを出した。10日目に16人の患者のうち15人で決定された平均AUC_{0-24hr}は、8.37 ± 8.46 ng·h/mLであった。16人の患者のうち15人で決定された見かけの終末半減期は、7~51時間の範囲であり、17.2 ± 10.2時間の平均であった。アダパレンは血漿から迅速に除去され、1人を除く全ての対象について、最後の適用の72時間後には検出されなかった。

10

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

尋常性座瘡の治療に現在利用可能な製品は、所望の有効性を欠く、および/または対象に所望されない副作用もしくは耐容性の問題を有するため、尋常性ざ瘡の治療に有効な製品に対する、満たされていない消費者のニーズが存在する。

【0010】

組み合わせざ瘡製品は、ざ瘡の治療用の活性薬剤の作用の相乗的機序を利用することにより、単一活性薬剤を含有する製品と比較して、亢進した有効性の利益を提供するであろう。本発明は、少なくとも2つの活性化化合物を含むざ瘡製品を対象とし、特に、尋常性ざ瘡、酒さ、アトピー性皮膚炎、慢性創傷の治療、褥瘡、毛孔性角化症(keratosis pilaris)、乾癬、手術およびざ瘡瘢痕の美容上の改善、皮脂嚢胞、炎症性皮膚疾患、炎症後色素沈着、湿疹、乾燥症、掻痒症、扁平苔癬、結節性痒疹、湿疹、および汗疹、ならびに他の皮膚症状等の、皮膚症状の治療において使用するための、ダブソンとアダパレンとの組み合わせ製剤を対象とする。

30

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明のいくつかの実施形態には、以下の項目が含まれる。

- 1) ダブソン、アダパレン、および水を含む、皮膚科用組成物。
- 2) 前記組成物が、5% w/wのダブソンおよび0.1%もしくは0.3% w/wのアダパレンを含み、尋常性ざ瘡の治療に使用される、第1項に記載の皮膚科用組成物。
- 3) 前記組成物が、0.5% w/wのダブソンおよび0.3% w/wのアダパレンである、第2項に記載の皮膚科用組成物。
- 4) 前記組成物がゲルである、第1項に記載の皮膚科用組成物。
- 5) 前記組成物が、0.5% w/wのダブソン、0.1% w/wのアダパレン、1.5% w/wのベンジルアルコール、Transcutol、5~25% w/wのPEG 400、0.01% w/wのEDTA、および0.03% w/wのクエン酸である、第1項およ

40

50

び第4項に記載の組成物。

6) 前記組成物が、1~4% w/wのヒドロキシエチルセルロースをさらに含む、第1~5項に記載の組成物。

7) 0.5~2% w/wのCarbopol 980をさらに含む、第1~5項に記載の組成物。

8) メチルパラベンをさらに含む、第1~7項に記載の組成物。

9) 乳酸をさらに含む、第1~8項に記載の組成物。

10) グリセリンをさらに含む、第1~9項に記載の組成物。

11) 5~15% w/wのジメチルイソソルビドをさらに含む、第5項に記載の組成物。

12) Transcutolが25% w/wの量で存在する、第1~5項に記載の組成物

。

13) NaOH、トアラミン、および塩酸からなる群から選択される緩衝液が、pHを調整するために添加される、第1~12項に記載の組成物。

14) 前記組成物のpHが5.5である、第1~13項に記載の組成物。

15) 2~3%のヒドロキシエチルセルロースをさらに含む、第1~5項に記載の組成物

。

16) 前記組成物が、ゲル、エマルジョン、クリーム、液体、ペースト、ローション、ナノエマルジョン、マイクロエマルジョン、逆エマルジョン、およびリポソームクリームからなる群から選択される1つの形態である、第1~15項に記載の組成物。

17) 前記組成物が、尋常性ざ瘡、酒さ、アトピー性皮膚炎、慢性創傷の治療、褥瘡、毛孔性角化症、皮脂嚢胞、炎症性皮膚疾患、炎症後色素沈着、湿疹、乾燥症、掻痒症、扁平苔癬、結節性痒疹、皮膚炎、湿疹、および汗疹、ならびに他の皮膚症状からなる群から選択される1つの治療に使用することができる、第1~16項に記載の組成物。

18) 第1~17項に記載の組成物の適用によって、尋常性ざ瘡を治療する方法。

19) 前記適用が1日1回である、第17項に記載の治療の方法。

20) 前記適用が1日2回である、第17項に記載の治療の方法。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】皮膚症状の治療のためのダブソンおよびアダパレン製剤を対象とする。

【図2】図1の式1の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図3A】図1の式2の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図3B】図1の式2の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図3C】図1の式2.1の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図3D】図1の式2.1の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図4A】図1の式4の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図4B】図1の式4の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図4C】図1の式4の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図4D】図1の式4の皮膚症状の治療のための製剤の、変形形態を対象とする。

【図5】皮膚症状の治療のためのダブソンおよびアダパレン製剤を対象とする。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明は、ざ瘡、および酒さ等の他の皮膚症状の有効な治療のための、少なくとも2つの活性成分を含有する、皮膚症状の治療のための局所用組成物を対象とし、これらのうちの1つはダブソンであり、もう1つ（もしくは複数）は以下の一覧から選択される。

【0014】

本発明のいくつかの広範な実施形態および可能性のある組み合わせは、以下に見出される。

ダブソン（2~10% w/w）と組み合わせることができる好適な化合物には、以下が含まれる。

1. 殺菌性および/または面皰溶解（comedolytic）性を有する薬剤：

	10
	20
	30
	40
	50

- a . 過酸化ベンゾイル (2 . 5 ~ 1 0 % w / w) 、 および
 - b . アクネ菌に対して有効である他の抗菌活性物質。
- 2 . 毛嚢脂腺管の閉塞を減少させることにより面皰形成を阻害するか、または以下のもの等の角質溶解性を有する薬剤 :

- a . サリチル酸 (0 . 5 ~ 3 % w / w) 、
- b . アゼライン酸 (最大 2 0 % w / w) 、
- c . スルファセタミド - 硫黄 (5 ~ 1 0 % w / w) 、 および
- d . 他の角質溶解剤。

3 . 皮脂腺の分泌を減少させ、上皮の落屑を生じさせる薬剤 :

- a . レチノイド類 : 10
- i . トレチノインまたはトランスレチノイン酸 (0 . 0 2 ~ 0 . 1 % w / w) 、
- i i . タザロテン (0 . 0 5 ~ 0 . 1 % w / w) 、
- i i i . アダパレン (0 . 1 ~ 0 . 3 % w / w) 、 および
- i v . 追加のレチノイド類。

4 . アクネ菌を直接死滅させるための局所用抗生物質 :

- a . エリスロマイシン (1 ~ 3 % w / w) 、
- b . クリンダマイシン (1 ~ 2 % w / w) 、 および
- c . テトラサイクリン (1 ~ 3 % w / w) 。

【 0 0 1 5 】

使用することができる可能性のある組み合わせ : 20

- 1 . ダブソン (0 . 0 1 % ~ 1 0 % w / w) + レチノイド (0 . 0 0 1 % ~ 3 % w / w)

例 :

- a . ダブソン 5 % w / w + アダパレン 0 . 3 % w / w 、
- b . ダブソン 5 % w / w + タザロテン 0 . 1 % w / w 、 および
- c . ダブソン 5 % w / w + トレチノイン 0 . 1 % w / w 。

2 . ダブソン + 過酸化ベンゾイル :

例 :

- a . ダブソン 5 % w / w + 過酸化ベンゾイル 5 % w / w 。

3 . ダブソン + 抗生物質 :

例 :

- a . ダブソン 5 % w / w + クリンダマイシン 1 % w / w 。

4 . ダブソン + 角質溶解剤

例 :

- a . ダブソン 5 % w / w + アゼライン酸 2 0 % w / w 。

【 0 0 1 6 】

丸括弧内の濃度値 (w / w) は好ましい濃度を表すが、製剤特性ならびに有効性および
 耐容性の所望のレベルに依存して、他の濃度値 (w / v) が使用されてもよい。

【 0 0 1 7 】

最近の臨床実験で、アダパレンゲルと同時投与されたダブソンゲルの安全性および有効性が評価された。この研究設計は、患者に製品 Aczone (登録商標) (5 % w / w のダブソン) を 1 日 2 回、朝と夜適用させることからなった。Aczone (登録商標) の夜の適用の約 1 0 分後、患者は、0 . 1 % w / w のアダパレンゲルの薄い層を適用した。2 つの製品の適用の間の 1 0 分の間隔によって、Aczone (登録商標) 製剤の皮膚への完全な吸収を保証し、アダパレンまたはダブソンの皮膚浸透への可能性のある負の影響を最小限に抑えた。Aczone (登録商標) 適用直後の 0 . 1 % w / w のアダパレンゲルの適用は、アダパレンまたはダブソンが、2 つの製剤媒体の混合のために、より低い皮膚浸透であったかもしれない状況をもたらしたかもしれない。さらに、組み合わせられた製剤の追加的な厚みが、2 つの活性物質の浸透距離を増加させ、活性物質の皮膚浸透の減少ももたらす可能性がある。

【 0 0 1 8 】

10

20

30

40

50

この実験の結果は、アダパレンゲルと同時に（しかし一緒にではなく）投与されたダブソンゲルが、尋常性ざ瘡の治療に安全であり、耐溶性良好であることを示した。本発明の一態様は、2つの活性物質を1つの製剤に組み合わせる、組み合わせアダパレン/ダブソン局所製剤である。本発明の新規性は、一部分において、ダブソンを可溶化するためにジエチレングリコールモノエチルエーテル（「D G M E」）と組み合わせた、追加的賦形剤（可溶化剤）の使用に起因する。共溶媒の追加により、製剤中のダブソンの完全な溶解、およびアダパレンの溶解性の増加が可能になった（アダパレンはこれらの製剤中で完全には可溶化されない）。同時に投与された市販製品の比較物質と対比して、溶解したダブソンおよびアダパレンの濃度の増加は、皮膚内への、および皮膚を通る両方の薬物の皮膚浸透率を増加させるだろう。

10

【0019】

本発明の局所剤形には、溶液、ゲル、クリーム、軟膏、泡、エマルジョン、膜、および顔面/皮膚剥離が含まれるが、これらに限定されない。本発明は、アダパレンおよびダブソンの経皮送達プロファイルを最適化して、ざ瘡および他の皮膚症状を効果的に治療し、皮膚に適用された薬学的製品の効率を改善するように製剤化される、局所用ダブソンおよびアダパレン製剤を対象とする。

【0020】

本発明に包含されるいくつかの製剤、賦形剤、および濃度範囲の例を、以下の表1に要約する。

【0021】

20

【表 1 - 1】

アダパレン／ダブソン局所製剤で利用される例示的賦形剤組成の範囲

成分	機能	組成(%w/w)	
ダブソン	活性物質	0.5～10	
アダパレン	活性物質	0.1～0.3	
Carbomer 980	増粘剤	0.05～1.5	
ヒドロキシエチルセルロース		1～8%	
ヒドロキシプロピルセルロース		1～6%	
NaOH	中和剤	0.01～2.0	
トロラミン	中和剤	0.01～2.0	
エタノール	可溶化剤	1～90	
乳酸		1～10	
ジエチレングリコールモノエチルエーテル		1～50	
プロピレングリコール		1～60	
ジメチルイソソルビド		1～30	
ポリエチレングリコール400		1～50	
ヘキシレングリコール		1～50	
イソステアリルアルコール		0.5～10	
中鎖トリグリセリド		0.5～10	
ミリスチン酸イソプロピル		2～10	
ベンジルアルコール		保存料	0.5～5
メチルパラベン		保存料	0.1～0.3
プロピルパラベン	保存料	0.01～1	
塩化ベンザルコニウム	保存料	0.1～0.2	
ソルビン酸	保存料	0.1～2.7	
グリセロール	湿潤剤	1～20	
ポリビニルアルコール	成膜	1～30	

10

20

30

【 0 0 2 2 】

【表 1 - 2】

水	媒体	1～90
EDTA二ナトリウム	抗酸化剤	0.005～0.02
クエン酸	抗酸化剤	0.015～0.06
ブチル化ヒドロキシトルエン	抗酸化剤	0.005～1
ブチル化ヒドロキシアニソール	抗酸化剤	0.01～0.25
没食子酸プロピル	抗酸化剤	0.01～0.1
Elastomer 10	増粘剤	0.1～90
ST Wax 30	増粘剤	0.1～50
Dimethiconol blend 20	増粘剤	0.1～50
Emulsifier 10	乳化剤	0.1～50
Cyclomethicone 5	溶媒	0.1～50
シリコーン油	溶媒	0.1～50
Silky wax 10	増粘剤	0.1～50

40

【 0 0 2 3 】

5 % w / w のダブソンならびに 0 . 1 % w / w および 0 . 3 % w / w のアダパレン製剤

50

の本発明のさらに具体的な組成には、以下が含まれるが、これらに限定されない。

【0024】

【表2A-1】

アダパレン/ダブソン局所製剤		組成(%w/w)											
		成分	機能	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
ダブソン	活性物質	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%
アダパレン	活性物質	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%	5	0.1%または0.3%
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	可溶化剤	25	20	25	20	25	20	25	20	25	20	25	20
ベンジルアルコール	保存料	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PEG 400	可溶化剤	25	20	25	20	25	20	25	20	25	20	25	20
乳酸	可溶化剤	5	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ジメチルソルビド	可溶化剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
プロピレングリコール	可溶化剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
グリセリン	湿潤剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ミリスチン酸イソプロピル	可溶化剤	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
EDTA 二ナトリウム	抗酸化剤	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	-
クエン酸	抗酸化剤	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	-
ヒドロキシエチルセルロース	増粘剤	4	3	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-
Carbopol 980	増粘剤	-	-	-	0.75	-	-	0.75	-	0.75	-	0.75	-

【0025】

【表 2 A - 2】

ヒドロキシ プロピルセ ルロース	増粘剤	-	-	-	-	-	-	-	3
NaOH	中和剤	1.5	1.2	適量 pH 5.5	-				
希塩酸	中和剤	-	-	適量 pH 5.5	-				
エタノール	可溶化剤	-	-	-	-	-	-	-	60
水	媒体	-	-	全体量に なるまで 十分な量 を添加	全体量に なるまで 十分な量 を添加	全体量に なるまで 十分な量 を添加	全体量に なるまで 十分な量 を添加	全体量に なるまで 十分な量 を添加	-

【 0 0 2 6 】

10

20

30

40

【表 2 B】

アダパレン／ダブソン局所製剤（続き）

成分	機能	組成(%w/w)		
ダブソン	活性物質	5	5	5
アダパレン	活性物質	0.1%または0.3%	0.1%または0.3%	0.1%または0.3%
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	可溶化剤	25	25	25
ベンジルアルコール	保存料	1.5	1.5	1.5
PEG 400	可溶化剤	13	-	-
ジメチルイソソルビド	可溶化剤	-	13	13
プロピレングリコール	可溶化剤	15	15	15
グリセリン	湿潤剤	2	2	2
EDTA二ナトリウム	抗酸化剤	0.01	0.01	0.01
クエン酸	抗酸化剤	0.03	0.03	0.03
ヒドロキシエチルセルロース	増粘剤	-	2	-
Carbopol 980	増粘剤	0.75	-	-
ヒドロキシプロピルセルロース	増粘剤	-	-	2
NaOH	中和剤	適量 pH 5.5	適量 pH 5.5	適量 pH 5.5
希塩酸	中和剤	適量 pH 5.5	適量 pH 5.5	適量 pH 5.5
水	媒体	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加

10

20

30

【0027】

本発明の製剤は、賦形剤に基づき以下の通り作製することができる。

製剤を含有する乳酸を作製するための過程：

組み合わせアダパレン／ダブソンゲルは、以下の通り調製された。

a. Transcutol をケトル内に量る。ダブソン、乳酸、ポリエチレングリコール 400、ベンジルアルコールを添加する。プロペラミキサーを用いて室温で攪拌する。溶解するまで混合し、

b. 水、EDTA、およびクエン酸を、ステップ a の混合物に添加する。溶解するまで混合し、

c. アダパレンをステップ b の混合物に添加し、

d. 混合を継続しながら、凝集を避けて、ステップ c の混合物にヒドロキシエチルセルロースをゆっくり添加する。均一な塊のない分散液が得られるまで、室温で勢いよく混合し、

e. 混合しながら、5.3 ~ 5.7 の pH が得られるように、十分な水酸化ナトリウムを

40

50

添加する。均一になるまで混合する。

【0028】

製剤を含有するDMI/ヒドロキシエチルセルロースを作製するための過程：

組み合わせアダパレン/ダブソングルは、以下の通り調製された。

a. Transcutolをケトル内に量る。ダブソン、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール400、ベンジルアルコールを添加する。プロペラミキサーを用いて室温で攪拌する。溶解するまで混合し、

b. 水、EDTA、およびクエン酸を、ステップaの混合物に添加する。溶解するまで混合する。

c. アダパレンをステップbの混合物に添加し、

d. 混合を継続しながら、凝集を避けて、ステップcの混合物にヒドロキシエチルセルロースをゆっくり添加する。均一な塊のない分散液が得られるまで、室温で勢いよく混合し、

e. 混合しながら、5.3~5.7のpHが得られるように、十分な水酸化ナトリウムを添加する。均一になるまで混合する。

【0029】

製剤を含有するDMI/Carbopolを作製するための過程：

組み合わせアダパレン/ダブソングルは、以下の通り調製された。

a. Transcutolをケトル内に量る。ダブソン、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール400、ベンジルアルコールを添加する。プロペラミキサーを用いて室温で攪拌する。溶解するまで混合し、

b. 水、EDTA、およびクエン酸を、ステップaの混合物に添加する。溶解するまで混合し、

c. アダパレンをステップbの混合物に添加し、

d. 混合を継続しながら、凝集を避けて、ステップcの混合物にCarbopol980をゆっくり添加する。均一な塊のない分散液が得られるまで、室温で勢いよく混合し、

e. 混合しながら、5.3~5.7のpHが得られるように、十分な水酸化ナトリウムを添加する。均一になるまで混合する。

【0030】

製剤を含有するPG/PEGを作製するための過程：

組み合わせアダパレン/ダブソングルは、以下の通り調製された。

a. Transcutolをケトル内に量る。ダブソン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール400、ベンジルアルコールを添加する。プロペラミキサーを用いて室温で攪拌する。溶解するまで混合し、

b. 水、EDTA、およびクエン酸を、ステップaの混合物に添加する。溶解するまで混合し、

c. アダパレンをステップbの混合物に添加し、

d. 混合を継続しながら、凝集を避けて、ステップcの混合物にCarbopol980をゆっくり添加する。均一な塊のない分散液が得られるまで、室温で勢いよく混合し、

e. 混合しながら、5.3~5.7のpHが得られるように、十分な水酸化ナトリウムを添加する。均一になるまで混合する。

【0031】

製剤を含有するPG/DMI/Carbopolを作製するための過程：

組み合わせアダパレン/ダブソングルは、以下の通り調製された。

a. Transcutolをケトル内に量る。ダブソン、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド、ベンジルアルコールを添加する。プロペラミキサーを用いて室温で攪拌する。溶解するまで混合し、

b. 水、EDTA、およびクエン酸を、ステップaの混合物に添加する。溶解するまで混合し、

c. アダパレンをステップbの混合物に添加し、

10

20

30

40

50

d . 混合を継続しながら、凝集を避けて、ステップcの混合物にCarbopol 980をゆっくり添加する。均一な塊のない分散液が得られるまで、室温で勢いよく混合し、
e . 混合しながら、5.3 ~ 5.7のpHが得られるように、十分な水酸化ナトリウムを添加する。均一になるまで混合する。

【0032】

製剤を含有するPG/DMI/HECを作製するための過程：

組み合わせアダパレン/ダブソングルは、以下の通り調製された。

a . Transcutolをケトル内に量る。ダブソン、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド、ベンジルアルコールを添加する。プロペラミキサーを用いて室温で攪拌する。溶解するまで混合し、

b . 水、EDTA、およびクエン酸を、ステップaの混合物に添加する。溶解するまで混合し、

c . アダパレンをステップbの混合物に添加し、

d . 混合を継続しながら、凝集を避けて、ステップcの混合物にヒドロキシエチルセルロースをゆっくり添加する。均一な塊のない分散液が得られるまで、室温で勢いよく混合し、

e . 混合しながら、5.3 ~ 5.7のpHが得られるように、十分な水酸化ナトリウムを添加する。均一になるまで混合する。

【0033】

最も有効なダブソンおよびアダパレン組成物を、臨床研究に基づき選択する。例えば、臨床研究を、12週の期間の間、皮膚のざ瘡部位に選択したダブソンおよびアダパレン製剤を毎日適用する1群と、同一の選択したダブソンおよびアダパレン製剤を1日2回局所適用する1群の2つの治療群を形成して行う。同一の賦形剤からなるが、活性成分を含まない媒体を毎日1回および2回適用する、2つの対照群を形成する。患者の炎症性および非炎症性ざ瘡の病変数を、治療開始前のベースラインで、およびその後研究を通して選択した間隔で記録するべきである。合計の非炎症性または炎症性病変数の減少により、製剤の有効性が決定される。確立された全体的ざ瘡評価スコア(Global Acne Assessment Score)(GAAS)を使用して、製品の有効性を評価するべきである。製品の耐容性は、治療の結果としての皮膚の乾燥、刺激、感受性、および発赤の評価によって決定することができる。製品は、これらのパラメータに関する効果が少ない場合、より良好な耐容性を有すると見なされる。

【0034】

適用方法：

1 . 好適な適用方法は、局所用クリーム、ゲル、ローション、軟膏、泡、液体、または半固体調製物である。局所用調製物は、審美的、ならびに保湿および抗炎症利益を皮膚に提供するための追加成分を含有してもよい。概して、

a . ゲルまたは液体調製物は、アルコールもしくは水性ベースであるか、あるいは2つの組み合わせであってもよく、

b . ナノエマルジョンまたはマイクロエマルジョン調製物を、活性物質の送達の向上のために使用することができ、

c . リポソームクリームまたはローション調製物を、活性物質の送達の向上のために使用することができ、

d . 泡調製物は、追加の軟化薬成分を含む、迅速に砕ける泡(quick breaking foam)であることができる。

2 . また、活性薬剤の持続放出または放出制御をもたらす局所用調製物を使用して、最適な有効性と耐容性との均衡を提供することもできる。

3 . マイクロビーズ内に被包した、またはマイクロスポンジに吸着させた活性成分を、制御放出のために使用することができ、さらには製剤成分間のいずれかの不適合問題を解消することができる。

4 . その適用は、所望の効果に依存して、好ましくは1日1回またはより頻繁である。

【0035】

本発明の製剤の適用：

実施例番号1 図5の式1の0.1%w/wアダパレンの適用

17歳の白人男性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号1による0.1%w/wのアダパレン製剤を適用する。この17歳の男性患者は、式1の0.1%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、17歳の男性患者は、炎症性および非炎症性病変の32%の減少を経験する。

【0036】

実施例番号2 図5の式1の0.3%w/wアダパレンの適用

16歳の白人女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号1による0.3%w/wのアダパレン製剤を適用する。この16歳の女性患者は、式1の0.3%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、16歳の女性患者は、炎症性および非炎症性病変の41%の減少を経験する。

【0037】

実施例番号3 図5の式2の0.1%w/wアダパレンの適用

23歳のアフリカ系アメリカ人の女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号2による0.1%w/wのアダパレン製剤を適用する。この23歳の女性患者は、式2の0.1%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、23歳の女性患者は、炎症性および非炎症性病変の24%の減少を経験する。

【0038】

実施例番号4 図5の式2の0.3%w/wアダパレンの適用

19歳の白人女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号2による0.3%w/wのアダパレン製剤を適用する。この19歳の女性患者は、式2の0.3%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、この患者は、炎症性および非炎症性病変の248%の減少を経験する。

【0039】

実施例番号5 図5の式3の0.1%w/wアダパレンの適用

18歳のアフリカ系アメリカ人の男性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号3による0.1%w/wのアダパレン製剤を適用する。この18歳の男性患者は、0.1%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、18歳の男性患者は、炎症性および非炎症性病変の29%の減少を経験する。

【0040】

実施例番号6 図5の式3の0.3%w/wアダパレンの適用

23歳のアジア人女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号3による0.3%w/wのアダパレン製剤を適用する。この23歳の患者は、0.3%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、この患者は、炎症性および非炎症性病変の25%の減少を経験する。

【0041】

実施例番号7 図5の式4の0.1%w/wアダパレンの適用

18歳のアフリカ系アメリカ人の男性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号3による0.1%w/wのアダパレン製剤を適用する。この18歳の男性患者は、0.1%w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、18歳の男性患者は、炎症性および非炎症性病変の29%の減少を経験する。

【0042】

実施例番号8 図5の式4の0.3%w/wアダパレンの適用

10

20

30

40

50

17歳の白人女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号4による0.3% w/wのアダパレン製剤を適用する。この17歳の男性患者は、0.3% w/wのアダパレン組成物を12週間1日2回適用する。12週後、17歳の男性患者は、炎症性および非炎症性病変の41%の減少を経験する。

【0043】

実施例番号9 図5の式5の0.1% w/w アダパレンの適用

16歳の白人女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号5による0.1% w/wのアダパレン製剤を適用する。この16歳の女性患者は、0.1% w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、この患者は、炎症性および非炎症性病変の27%の減少を経験する。

【0044】

実施例番号10 実施例番号9 図5の式5の0.3% w/w アダパレンの適用

19歳の白人女性患者は、炎症性および非炎症性病変の組み合わせを有する尋常性ざ瘡に罹患し、図5の製剤番号5による0.3% w/wのアダパレン製剤を適用する。この19歳の女性患者は、0.3% w/wのアダパレン組成物を12週間1日2回適用する。12週後、この患者は、炎症性および非炎症性病変の38%の減少を経験する。

【0045】

実施例番号11 図5の式1の0.1% w/w アダパレンの適用

37歳の白人男性患者は、酒さに罹患し、図5の製剤番号1による0.1% w/wのアダパレン製剤を適用する。この37歳の男性患者は、式1の0.1% w/wのアダパレン組成物を12週間1日1回適用する。12週後、37歳の男性患者は、酒さの症状の減少を経験する。

10

20

【図1】

成分	組成 (%w/w)									
	1	2	2.1-a	3	4	4.1-a	5			
アダパレン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0			
Transcrol (登録商標) P	0.1 および 0.3									
ベンジルアルコール	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0			
PEG 400	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-			
ジメチルイソソルビド	25.0	5-15	5-15	13.0	-	-	-			
プロピレングリコール	-	-	-	-	5-15	5-13	-			
グリセリン	-	-	-	10.0	10.0	10.0	-			
EDTA ニナトリンワム	0.01	0.01	0.01	2.0	2.0	2.0	-			
クエン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	-			
HEC	1~4	1~4	-	1~2	-	-	-			
Carbopol 980	-	-	0.5~2	0.75	-	0.5~2	0.85			
NaOH またはトローミン	適量 pH 5.5	0.2 (NaOH)								
希塩酸	適量 pH 5.5	-								
メチルパラベン	全体量になるまで十分な量を添加									
水	加	加	加	加	加	加	加			

【図2】

成分	組成 (%w/w)									
	1	1-a	1-b	1-c	1-d	1-e	1-f			
アダパレン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0			
Transcrol (登録商標) P	0.1 および 0.3									
ベンジルアルコール	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0			
PEG 400	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5			
ジメチルイソソルビド	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0			
プロピレングリコール	-	-	-	-	-	-	-			
グリセリン	-	-	-	-	-	-	-			
EDTA ニナトリンワム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01			
クエン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03			
HEC	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4			
Carbopol 980	-	-	-	-	-	-	-			
NaOH またはトローミン	適量 pH 5.5									
希塩酸	適量 pH 5.5									
メチルパラベン	全体量になるまで十分な量を添加									
水	加	加	加	加	加	加	加			

【 図 3 A 】

成分	組成 (% w/w)					
	2	2-a	2-b	2-c	2-d	2-e
ダブゾン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
アダハレン	0.1 および 0.3					
Transcutol (登録商標) P	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
ベンジルアルコール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PEG 400	15	10	5	15	10	5
乳糖	-	-	-	-	-	-
ジメチルイソソルビトール	5	10	15	5	10	15
プロピレングリコール	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	-	-	-
EDTA 二ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
クエン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
HEC	1	1	1	2	2	2
Carbopol 980	-	-	-	-	-	-
NaOH またはトローミン	適量 pH 5.5					
希塩酸	適量 pH 5.5					
メチルパラベン	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加
水	全体量になるまで十分な量を添加					

【 図 3 B 】

成分	組成 (% w/w)					
	2-f	2-g	2-h	2-i	2-j	2-k
ダブゾン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
アダハレン	0.1 および 0.3					
Transcutol (登録商標) P	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
ベンジルアルコール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PEG 400	15	10	5	15	10	5
乳糖	-	-	-	-	-	-
ジメチルイソソルビトール	5	10	15	5	10	15
プロピレングリコール	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	-	-	-
EDTA 二ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
クエン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
HEC	3	3	3	4	4	4
Carbopol 980	-	-	-	-	-	-
NaOH またはトローミン	適量 pH 5.5					
希塩酸	適量 pH 5.5					
メチルパラベン	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加
水	全体量になるまで十分な量を添加					

【 図 3 C 】

成分	組成 (% w/w)					
	2-l-a	2-l-b	2-l-c	2-l-d	2-l-e	2-l-f
ダブゾン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
アダハレン	0.1 および 0.3					
Transcutol (登録商標) P	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
ベンジルアルコール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PEG 400	15	10	5	15	10	5
乳糖	-	-	-	-	-	-
ジメチルイソソルビトール	5	5	5	5	5	5
プロピレングリコール	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	-	-	-
EDTA 二ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
クエン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
HEC	-	-	-	-	-	-
Carbopol 980	0.5	0.5	0.5	1	1	1
NaOH またはトローミン	適量 pH 5.5					
希塩酸	適量 pH 5.5					
メチルパラベン	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加
水	全体量になるまで十分な量を添加					

【 図 3 D 】

成分	組成 (% w/w)					
	2-l-g	2-l-h	2-l-i	2-l-j	2-l-k	2-l-l
ダブゾン	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
アダハレン	0.1 および 0.3					
Transcutol (登録商標) P	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0	25.0
ベンジルアルコール	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
PEG 400	15	10	5	15	10	5
乳糖	-	-	-	-	-	-
ジメチルイソソルビトール	5	5	5	5	5	5
プロピレングリコール	-	-	-	-	-	-
グリセリン	-	-	-	-	-	-
EDTA 二ナトリウム	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
クエン酸	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
HEC	-	-	-	-	-	-
Carbopol 980	1.5	1.5	2	2	2	2
NaOH またはトローミン	適量 pH 5.5					
希塩酸	適量 pH 5.5					
メチルパラベン	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加	全体量になるまで十分な量を添加
水	全体量になるまで十分な量を添加					

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/043671

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K9/06	A61K31/136 A61K31/192 A61K9/00 A61P17/10
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 practical, 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	"Dapsone gel 5% in combination with adapalene gel 0.1%, benzoyl peroxide gel 4%, or vehicle gel for the treatment of acne vulgaris: A randomized, double-blind study" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, C.V. MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 56, no. 2, 1 February 2007 (2007-02-01), page AB16, XP005936732 ISSN: 0190-9622 the whole document	1-20
Y	US 2007/122435 A1 (OSBORNE DAVID W [US]) 31 May 2007 (2007-05-31) page 1, left-hand column, paragraph 1 claims 27-31	1-20
-/--		
<input checked="" 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 document 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 21 October 2010		Date of mailing of the international search report 04/11/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Young, Astrid

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2010/043671

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "Aczone (dapsone) Gel 5%" Internet Article 1 March 2009 (2009-03-01), XP002606246 Retrieved from the Internet: URL:http://www.allergan.com/assets/pdf/aczone_pi.pdf [retrieved on 2010-10-21] page 6, item 11	1-20
Y	WO 2006/048747 A1 (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD [IN]; CHAUDHARI G N [IN]; KHACHANE V S [I]) 11 May 2006 (2006-05-11) page 17; table 1	1-20
Y	WO 2008/017914 A2 (AHUMADA AYALA FERNANDO [MX]) 14 February 2008 (2008-02-14) page 8	1-20
Y	"32258" In: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie: "Rote Liste 2002" 1 January 2002 (2002-01-01), Rote Liste Service GmbH, Frankfurth/Main, XP002606247 the whole document	1-20
X,P	US 2010/029781 A1 (MORRIS JEROME A [US]) 4 February 2010 (2010-02-04) page 4, left-hand column, paragraph 2 claims 1-20	1-20
Y,P	FLEISCHER ALAN B JR ET AL: "Dapsone gel 5% in combination with adapalene gel 0.1%, benzoyl peroxide gel 4% or moisturizer for the treatment of acne vulgaris: a 12-week, randomized, double-blind study." JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY : JDD JAN 2010 LNKD- PUBMED:20120423, vol. 9, no. 1, January 2010 (2010-01), pages 33-40, XP009140328 ISSN: 1545-9616 the whole document	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/043671

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007122435 A1	31-05-2007	NONE	
WO 2006048747 A1	11-05-2006	AU 2005300313 A1 BR PI0517640 A CA 2586821 A1 EP 1841416 A1 KR 20070091613 A NZ 555336 A US 2008075776 A1 ZA 200704467 A	11-05-2006 14-10-2008 11-05-2006 10-10-2007 11-09-2007 24-12-2009 27-03-2008 30-07-2008
WO 2008017914 A2	14-02-2008	EP 2049068 A2 US 2009318371 A1	22-04-2009 24-12-2009
US 2010029781 A1	04-02-2010	NONE	

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	8/19	(2006.01)	A 6 1 K 8/19
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
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K	47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K	8/34	(2006.01)	A 6 1 K 8/34
A 6 1 K	8/86	(2006.01)	A 6 1 K 8/86
A 6 1 K	8/41	(2006.01)	A 6 1 K 8/41
A 6 1 K	8/365	(2006.01)	A 6 1 K 8/365
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K 47/38
A 6 1 K	8/73	(2006.01)	A 6 1 K 8/73
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K	8/81	(2006.01)	A 6 1 K 8/81
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K	8/37	(2006.01)	A 6 1 K 8/37
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22
A 6 1 K	8/49	(2006.01)	A 6 1 K 8/49
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
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K	9/113	(2006.01)	A 6 1 K 9/113
A 6 1 K	9/127	(2006.01)	A 6 1 K 9/127
A 6 1 K	8/06	(2006.01)	A 6 1 K 8/06
A 6 1 K	8/14	(2006.01)	A 6 1 K 8/14
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P 17/02
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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, S E, 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, HU, ID, I L, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ガーブリート・アールウォリア

アメリカ合衆国 9 2 6 1 2 カリフォルニア州アーバイン、マイケルソン・ドライブ 3 1 3 1 番、ナ
ンバー 3 0 3

(72)発明者 ケビン・エス・ワーナー

アメリカ合衆国 9 2 8 0 7 カリフォルニア州アナハイム、ノース・ウォルデン・レイン 1 2 8 1 番

(72)発明者 チェン・ハイガン

アメリカ合衆国 9 4 9 5 4 カリフォルニア州ペタルーマ、ランズドーン・ウェイ 1 9 6 2 番

- (72)発明者 ヤン・メイドン
アメリカ合衆国 9 4 8 0 1 カリフォルニア州リッチモンド、ピナクル・コート 1 4 0 0 番、ナンバ
ー 2 0 4
- (72)発明者 ジェフリー・アール・アーハート
アメリカ合衆国 9 2 6 7 3 カリフォルニア州サン・クレメンテ、カリエ・ソナドル 1 7 番
- (72)発明者 フレデリック・シー・ベディングフィールド
アメリカ合衆国 9 0 2 7 2 カリフォルニア州パシフィック・パリセーズ、トヨパ・ドライブ 8 4 4
番

F ターム(参考) 4C076 AA09 AA11 AA16 AA17 AA19 BB31 CC18 CC19 DD21 DD23
DD30 DD37 DD38 DD39 DD43 DD44 DD45 DD46 DD49 DD51
DD59 EE06 EE09 EE23 EE27 EE32 FF15 FF17 FF39 FF61
4C083 AC092 AC102 AC122 AC151 AC152 AC172 AC252 AC301 AC302 AC311
AC312 AC342 AC481 AC482 AC532 AC692 AC761 AC762 AC841 AC842
AD041 AD042 AD091 AD092 AD112 AD152 AD172 AD281 AD282 CC02
CC04 CC05 DD23 DD31 DD35 DD41 DD45 EE07 EE12 EE13
4C206 AA01 AA02 DA17 GA31 MA37 MA42 MA44 MA48 MA83 NA05
ZA89 ZC75