

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6686023号
(P6686023)

(45) 発行日 令和2年4月22日(2020.4.22)

(24) 登録日 令和2年4月3日(2020.4.3)

| | | |
|---------------------------|-----------------|-------|
| (51) Int.Cl. | F I | |
| A 6 1 K 31/5575 (2006.01) | A 6 1 K 31/5575 | |
| A 6 1 K 31/5377 (2006.01) | A 6 1 K 31/5377 | |
| A 6 1 P 27/06 (2006.01) | A 6 1 P 27/06 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 K 9/26 (2006.01) | A 6 1 K 9/26 | |
| 請求項の数 12 (全 53 頁) 最終頁に続く | | |

| | | | |
|--------------------|-------------------------------|-----------|---------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2017-528854 (P2017-528854) | (73) 特許権者 | 517183339 |
| (86) (22) 出願日 | 平成27年11月25日(2015.11.25) | | エキシモア・リミテッド |
| (65) 公表番号 | 特表2017-535592 (P2017-535592A) | | Eximore Ltd. |
| (43) 公表日 | 平成29年11月30日(2017.11.30) | | イスラエル91391エルサレム、ハイ- |
| (86) 国際出願番号 | PCT/IB2015/002345 | | テック・ビレッジ、ギブアット・ラム・キ |
| (87) 国際公開番号 | W02016/083891 | (74) 代理人 | 100100158 |
| (87) 国際公開日 | 平成28年6月2日(2016.6.2) | | 弁理士 鮫島 睦 |
| 審査請求日 | 平成30年11月26日(2018.11.26) | (74) 代理人 | 100150500 |
| (31) 優先権主張番号 | 62/084,387 | | 弁理士 森本 靖 |
| (32) 優先日 | 平成26年11月25日(2014.11.25) | (74) 代理人 | 100176474 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US) | | 弁理士 秋山 信彦 |
| | | (72) 発明者 | エヤル・シートリト |
| | | | イスラエル608400ショアム、ハブシ |
| | | | ヨル・ストリート49番 |
| | | | 最終頁に続く |

(54) 【発明の名称】 生物活性剤または生物活性剤類を送達する組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

カオリンを含む充填剤、
ヒュームドシリカを含む吸収剤、
エポキシ樹脂を含む結合剤、および
ラタノプロストを含む第一活性薬剤

を含む複合体を含むことを特徴とする、涙点プラグの形状の組成物であって、
前記組成物が、一日当たり0.5~10マイクログラムの第一活性薬剤を放出し、
前記第一活性薬剤が、組成物の総重量の5~40質量パーセント(w/w)の範囲の分量で存在する、組成物。

【請求項2】

第二活性薬剤をさらに含み、前記第二活性薬剤がチモロールである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記第二活性薬剤が5~40重量パーセント(w/w)のチモロールを含む、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

ポリウレタンをさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

パリレン被覆をさらに含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

前記パリレン被覆の厚みが 2 ~ 5 マイクロメートルである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

哺乳動物の眼部に投与するための医薬の製造における組成物の使用であって、

前記組成物が、涙点プラグの形状であり、一日当たり 0.5 ~ 10 マイクログラムの第一活性薬剤を放出し、

前記組成物が、

- カオリンを含む充填剤、
- ヒュームドシリカを含む吸収剤、
- エポキシ樹脂を含む結合剤、および
- ラタノプロストを含む第一活性薬剤

10

を含む複合体を含み、

前記第一活性薬剤が、組成物の総重量の 5 ~ 40 質量パーセント (w/w) の範囲の分量で存在する、使用。

【請求項 8】

前記組成物が、第二活性薬剤をさらに含む、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 9】

前記第二活性薬剤がチモロールである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

前記第二活性薬剤が 5 ~ 40 重量パーセント (w/w) のチモロールを含む、請求項 9 に記載の使用。

20

【請求項 11】

前記組成物が、パリレン被覆をさらに含む、請求項 7 に記載の使用。

【請求項 12】

前記パリレン被覆の厚みが 2 ~ 5 マイクロメートルである、請求項 11 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2014年11月25日に出願された米国出願特許番号第62/084,387号、発明の名称「生物活性剤または生物活性剤類を送達する組成物および方法」の優先権を主張し、出典を明示することによりそのすべての内容を組み込むものとする。

30

【0002】

(発明の分野)

ある実施形態において、本発明は生物活性剤または生物活性剤類を送達するための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

緑内障は、元の状態に戻せない予防可能な、世界的に最も多い失明の原因である。40歳以上の人口の約2パーセントが緑内障を罹患している。緑内障の主要危険因子であり、唯一の治療可能な因子が眼圧の上昇である。緑内障は治癒できない一方で、治療によって失明の進行を遅延させる、あるいは停止させることができる。

40

【発明の概要】

【0004】

ある実施形態では、本発明の組成物は、a)以下の要素：(i)不活性物質の粒子(その不活性物質は薬剤が粒子表面に吸着しているか(例えば、薬剤が粒子と結合しているか)または細孔の内側に吸着している(例えば、薬剤が細孔内に収容されている));(ii)充填剤;(iii)接着結合剤、またはそれらの任意の組み合わせを含む複合体と、b)本体/核の外表面の全体または一部にわたる任意の被覆(ここで、前記被覆は完全/連続的であるか、あるいは開穴され、例えば、該被覆はプトヴァールおよび/またはパリレ

50

ンとすることができるが、これらに限定されない)とを含む薬剤送達装置である。

【0005】

ある実施形態では、本発明は、カオリンおよび/またはペクチンを含む充填剤、ヒュームドシリカを含む吸収剤、エポキシを含む結合剤、およびラタノプロストを含む第一活性薬剤を含む組成物である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～10重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は25～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は30～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は35～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は40～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は45～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10～45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記複合体がさらに第二活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤はチモロールである。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～10重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は25～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は30～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は35～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記組成物がポリウレタンをさらに含む。ある実施形態では、前記組成物はパリレン被覆をさらに含む。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは2～5マイクロメートル(例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるが、これには限定されない)である。ある実施形態では、前記組成物がプトヴァール被覆を含む。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは2～5マイクロメートル(例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるが、これらに限定されない)である。ある実施形態では、前記組成物が涙点プラグの形状である。

【0006】

10

20

30

40

50

ある実施形態では、本発明は、組成物をそれを必要としている哺乳動物の眼に投与することを含む方法であり、ここで前記組成物は1日当たり0.5~10マイクログラムの第一活性薬剤を放出する。そして前記組成物はカオリンを含む充填剤、ヒュームドシリカを含む吸収剤、エポキシを含む結合剤、およびラタノプロストを含む第一活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5~10重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は25~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は30~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は35~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は40~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は45~50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10~35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10~45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20~35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は25~30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記方法は第二活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤はチモロールである。ある実施形態では、前記第二活性薬剤を5~40重量パーセント(w/w)で含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5~35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5~30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5~25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5~20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5~15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5~10重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は25~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は30~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は35~40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10~35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15~30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20~25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記組成物がパリレン被覆を含む。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは2~5マイクロメートル(例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない)である。ある実施形態では、前記組成物がプトヴァール被覆を含む。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは2~5マイクロメートル(例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない)である。ある実施形態では、前記組成物が涙点プラグの形状である。

【図面の簡単な説明】

【0007】

10

20

30

40

50

添付図面を参照して本発明がさらに説明されており、いくつかの図面を通じて、同じ構造は同じ番号により参照される。示される図面は必ずしも縮尺を測るためのものではなく、本発明の原理を説明することに力点を置いている。さらに、特定の構成要素の詳細を図示するために一部の特徴が誇張されていることがある。

【0008】

【図1】図1A～Cは、さまざまなプラグを示す、本発明の組成物の実施形態を説明する。

【0009】

【図2】図2AおよびBは、本発明の組成物を調製する過程の実施形態を説明する。

【0010】

【図3】図3は、放出特性を示しながら本発明の組成物の実施形態を説明する。

【0011】

【図4】図4は、本発明の組成物の配置の実施形態を説明する。

【図5】図5は、本発明の組成物の配置の実施形態を説明する。

【図6】図6は、本発明の組成物を眼部の中に入れるためのアプリケーションの実施形態を説明する。

【図7】図7は、本発明の組成物を眼部の中に入れるためのアプリケーションの実施形態を説明する。

【0012】

【図8】図8は、無孔粒子表面にある液体（左）と、ヒュームドシリカの細孔の中に取り込まれる液体（右）の模式図である。

【0013】

【図9】図9は、本発明の組成物の一実施形態の検量線を説明する。

【0014】

【図10】図10は、標準液のクロマトグラムを説明する。

【0015】

【図11】図11は、本発明の組成物の一実施形態のクロマトグラムを説明する。

【0016】

【図12】図12は、本発明の組成物の一実施形態のクロマトグラムを説明する。

【0017】

【図13】図13は、標準液の典型的なクロマトグラムを説明する。

【図14】図14A～14Bは、標準液の典型的なクロマトグラムを説明する。

【0018】

【図15】図15は、本発明の組成物の一実施形態の信号対雑音比を説明する。

【0019】

【図16】図16は、本発明の組成物の一実施形態の信号対雑音比を説明する。

【0020】

【図17】図17は、本発明の組成物の実施形態のクロマトグラムを説明する。

【図18】図18は、本発明の組成物の実施形態のクロマトグラムを説明する。

【図19】図19A～Bは、本発明の組成物の実施形態のクロマトグラムを説明する。

【0021】

【図20】図20は、本発明の方法の一実施形態を説明する。

【0022】

【図21】図21は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

【図22】図22は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

【0023】

【図23】図23は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

【図24】図24は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

【図25】図25は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

【図26】図26は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

10

20

30

40

50

【図 27】図 27 は、本発明の組成物の配置の実施形態の放出特性を説明する。

【0024】

【図 28】図 28 A および 28 B は、本発明の組成物の実施形態の写真である。

【0025】

【図 29】図 29 は、本発明の組成物の一実施形態の複合体サンプルの写真である。

【0026】

【図 30】図 30 は、本発明の組成物の実施形態を作製する間に使用されるデシケーターを説明する。

【0027】

さらに、図に示される寸法、仕様などは説明に役立つことを目的としており、限定するものではない。そのため、本願明細書にて開示される特定の構造的および機能的詳細は限定として解釈されるためのものではなく、本発明をさまざまに適用する当業者に教示するための典型となる基準として解釈されるためのものである。

10

【発明を実施するための形態】

【0028】

図は本明細書の一部分を成し、本発明の実施形態を含み、そのさまざまな対象物と特徴を説明する。さらに、図は必ずしも縮尺作成されてはいなく、特定の構成要素の詳細を図示するために一部の特徴が誇張されていることがある。さらに、図に示される寸法、仕様などは説明に役立つことを目的としており、限定するものではない。そのため、本願明細書によって開示される特定の構造的および機能的詳細は限定として解釈されるためのものではなく、本発明をさまざまに適用する当業者に教示するための典型となる基準として解釈されるためのものである。

20

【0029】

開示された利点と改良点のうち、本発明のその他の目的と長所は、添付図と併せて記述される以下の説明から明確になる。本発明の実施形態は詳細に本願明細書によって開示される。しかし、当然のことながら、開示される実施形態はさまざまな形状で具現化できる本発明の単なる一例にすぎない。さらに、本発明のさまざまな実施形態に関連して示される例のそれぞれは説明に役立つことを目的としており、限定するものではない。

【0030】

明細書と特許請求の範囲を通じて、特に文脈から明確に規定されない限り、以下の用語は本願明細書に明確に関連した意味を持つ。本願明細書で使用される場合の語句「一実施形態」と「ある実施形態」は同じと思われるかもしれないが、必ずしも同じ実施形態に言及するとは限らない。さらに、本願明細書で使用される場合の語句「別の実施形態」と「ある実施形態」は別と思われるかもしれないが、必ずしも別の実施形態に言及するとは限らない。したがって、以下で述べるように、本発明の範囲または精神から逸脱することなく、本発明のさまざまな実施形態を容易に組み合わせることができる。

30

【0031】

さらに、本願明細書で使用される場合の用語「または」は包含的演算子「論理和」であり、特に文脈から明確に規定されない限り、用語「および/または」と同等である。用語「~に基づく」は排他的ではなく、特に文脈から明確に規定されない限り、述べられていない追加の要因に基づくことを可能にする。さらに、本明細書を通じて「a」、「an」、「the」は複数の参照を含む。「in」の意味は「in」と「on」を含む。

40

【0032】

本発明は、一般に、生物活性剤を長期にわたって投与するための薬剤と装置を組み合わせた医薬品の分野に関する。特に、治療用化合物を眼に持続的に送達するための埋め込み式眼球装置に関する。図 4 ~ 6 は、ヒトの眼部涙管系およびヒトの眼部涙管系内に設置される本発明の組成物の実施形態を説明する。一実施形態では、本発明の組成物は、(1) アプリケーター（突起部がチューブ上にある）を保持する、(2) アプリケーター（大きなチューブ）を涙点に挿入する、(3) 小さなチューブの底を大きなチューブの内に完全に押し上げる（これによって、アプリケーターから涙点にプラグを滑り出させる）、そし

50

て(4)両方のアプリケーターチューブを共にゆっくり取り出す、という段階を実行することにより眼部に配置される。

【0033】

一実施形態では、図7は本発明の組成物を説明する。一実施形態では、本発明の組成物は、(1)アプリケーター(突起部が固定チューブ上にある)を保持する、(2)プラグの挿入器具(金属部分)を涙点に挿入する、そして(3)動くプランジャーをプラグと共に押し上げる(プラグとプランジャーの両方が固定金属挿入器具上で移動する。これによって、プラグをアプリケーターから涙点の中にスライドさせて出す。プランジャーは涙点の外部に残る)。プランジャーとホルダーの両方を一緒にゆっくり取り出す、という段階を実行することで眼部に配置される。

10

【0034】

ある実施形態では、本発明は単位体積当たり to 一定量の薬剤を含み、放出するように構成された複合装置である。ある実施形態では、装置は複数の薬剤を搭載できるように構成される(例えば、2種類の薬剤、3種類の薬剤、4種類の薬剤、5種類の薬剤などであるが、これらに限定されない)。ある実施形態では、薬剤の分子は基質に物理的に結合されている。ある実施形態では、非金属被覆によってゼロ次または近ゼロ次の薬剤放出運動を行う。ある実施形態では、放出特性は、まず、最初の数週間には高速で、その後 to 低速という、2つの異なる速度でゼロ次または近ゼロ次の薬剤放出運動を行う。

【0035】

ある実施形態では、本発明の組成物は、所望の本体/形状に成形された薬剤-送達装置の複合体であり、それに対して、前記複合体は次の成分からなる:(1)表面積が大きく、嵩密度が小さい多孔質構造の不活性物質の粒子;ヒュームドシリカ、シリカゲル、活性炭、活性アルミナ、またはゼオライトの製品が、開細胞スポンジに類似する相互接続毛細管網を備えた多孔質構造を提供する。図8は、無孔粒子表面にある液体(左)と、ヒュームドシリカの細孔の中に吸収される液体(右)の模式図である。

20

【0036】

細孔を小径にすることによって、粒子の中に液体を吸収する大きな毛細管力が生じる。この物理的な吸収機構は液体の化学的特性とは無関係であるため、極性液体と無極性液体の両方を吸い上げることができる。例えば、ヒュームドシリカでは、表面積が $10 \sim 600 \text{ m}^2 / \text{g}$ であり、シリカゲルでは約 $800 \text{ m}^2 / \text{g}$ である。したがって、吸収の終えた被吸収物質は粒子表面に、あるいは細孔内に、50~75%の薬剤の液体活性物質を含むことができ、例えば、プロスタグランジンを負荷した(すなわち、結合した)ヒュームドシリカであるが、これらに限定されない;(2)充填剤、例えば、カオリンおよび/またはペクチンであるが、これらに限定されない;(3)接着結合剤、例えば、エポキシ接着剤であるが、これらに限定されない;(4)疎水性可塑性ポリマー、例えば、PUであるがこれらに限定されない、またはそれらの任意の組み合わせからなる。ある実施形態では、液体活性物質を吸着する前記物理的機構は受動的である。

30

【0037】

ある実施形態では、本発明の組成物は、a)以下の要素:(i)不活性物質の粒子(その不活性物質は薬剤が粒子表面に吸着しているか(例えば、薬剤が粒子と結合しているか)または細孔の内側に吸着している(例えば、薬剤が細孔内に収容されている));(ii)充填剤;(iii)接着結合剤;(iv)疎水性可塑性ポリマー、またはそれらの任意の組み合わせを含む複合体と、b)本体/核の外面の全体または一部にわたる任意の被覆(ここで、前記被覆は完全/連続的であるか、あるいは開穴され、例えば、該被覆はプトヴァールおよび/またはバリレンとすることができるが、これらに限定されない)とを含む薬剤送達装置である。

40

【0038】

ある実施形態では、本発明の組成物は点眼薬を含み、前記点眼薬はプロスタグランジン類似体、ベータ阻害薬、アルファ作動薬、炭酸脱水酵素阻害薬、アデノシン作動薬、Rhoキナーゼ阻害薬またはそれらの組み合わせである。ある実施形態では、前記プロスタグ

50

ランジンは、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン、ラタノプロステンブノドまたはそれらの任意の組み合わせである。ある実施形態では、各薬剤は、(a) 外部培地でのその固有の溶解度、および(b) 疎水性ポリマー、外部不透過性障壁、または両方のいずれかであり、障壁に従って放出されるのに対して、2種類以上の薬剤(例えば、2、3、4、5など)が独立して、かつ並行して放出されるように基質に配置される。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約1重量%~約20重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約10重量%~約17重量%である。

【0039】

本発明の組成物のある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度が約10重量%~約15重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約10重量%~約13重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約5重量%~約20重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約10重量%~約20重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約13重量%~約20重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約15重量%~約20重量%である。

10

【0040】

ある実施形態では、本発明の組成物は、a)以下の要素:(i)不活性物質の粒子(その不活性物質は薬剤が粒子表面に吸着しているか(例えば、薬剤が粒子と結合しているか)または細孔の内側に吸着している(例えば、薬剤が細孔内に収容されている));(ii)充填剤;(iii)接着結合剤を含む複合体と、b)本体/核の外面の全体または一部にわたる任意の被覆(ここで、前記被覆は完全/連続的であるか、あるいは開穴され、例えば、該被覆はプトヴァールおよび/またはパリレンとすることができるが、これらに限定されない)とを含む薬剤送達装置である。

20

【0041】

ある実施形態では、本発明の組成物は点眼薬を含み、前記点眼薬はプロスタグランジン類似体、ベータ阻害薬、アルファ作動薬、炭酸脱水酵素阻害薬、アデノシン作動薬、Rhoキナーゼ阻害薬またはそれらの組み合わせである。ある実施形態では、前記プロスタグランジンは、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン、ラタノプロステンブノドまたはそれらの任意の組み合わせである。ある実施形態では、各薬剤は(a)外部培地でのその固有の溶解度、および(b)複合体、外部半透過性障壁、または両方のいずれかであり、障壁に従って放出されるのに対して、2種類以上の薬剤(例えば、2、3、4、5など)が独立して、かつ並行して放出されるように基質に配置される。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約1重量%~約50重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約30重量%~約40重量%である。

30

【0042】

本発明の組成物のある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約30重量%~約40重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約32重量%~約38重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約5重量%~約40重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約10重量%~約40重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約23重量%~約40重量%である。ある実施形態では、前記基質中のプロスタグランジンの濃度は約15重量%~約40重量%である。

40

【0043】

本発明の組成物のある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約0.3 μ m~約20 μ mである。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約0.3 μ m~約10 μ mである。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約0.3 μ m~約5 μ mである。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約0.3 μ m~約3 μ mである。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約0.3 μ m~約1 μ mである。ある実施形態では、

50

前記パリレン被覆の厚みは約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約 $3\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約 $5\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは約 $10\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。

【0044】

本発明の組成物のある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $5\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $10\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $15\ \mu\text{m}$ ～約 $20\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $15\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $10\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $1\ \mu\text{m}$ ～約 $5\ \mu\text{m}$ である。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは約 $5\ \mu\text{m}$ ～約 $15\ \mu\text{m}$ である。

10

【0045】

本発明の組成物のある実施形態では、前記核/本体は、前記核/本体の遠位端に取り付けられた細管状延長部をさらに含み、ここで、前記細管状延長部は涙点開口部と涙点への挿入のため、および涙小管の位置決めのために構成される。ある実施形態では、前記細管状延長部の長さは $L1$ であり、本体の長さは $L2$ である。ここで、長さ $L1$ と長さ $L2$ の比率は約 $2:1$ ～約 $10:1$ である。ある実施形態では長さ $L1$ の長さ $L2$ に対する比率は約 $2:1$ ～約 $8:1$ である。ある実施形態では長さ $L1$ の長さ $L2$ に対する比率は約 $2:1$ ～約 $6:1$ である。ある実施形態では長さ $L1$ の長さ $L2$ に対する比率は約 $2:1$ ～約 $4:1$ である。ある実施形態では長さ $L1$ の長さ $L2$ に対する比率は約 $4:1$ ～約 $10:1$ である。ある実施形態では長さ $L1$ の長さ $L2$ に対する比率は約 $6:1$ ～約 $10:1$ である。ある実施形態では長さ $L1$ の長さ $L2$ に対する比率は約 $8:1$ ～約 $10:1$ である。

20

【0046】

本発明の組成物のある実施形態では、前記細管状延長部が涙小管および/または鼻涙管での位置決めのために構成される。ある実施形態では、核/本体は外表面を有し、涙点開口部の中に挿入され、および涙点または涙小管での位置決めのために構成される。ここで、前記本体はモノリシックカプセル構造または円筒形状である。ある実施形態では、前記組成物は前記本体の外表面を覆うパリレン被覆またはプトヴァール被覆、薬剤（例えば、プロスタグランジン）に対して十分に不透過である（厚みが 1.4 ナノメートル以上では表面は不透過）パリレン被覆またはプトヴァール被覆、およびパリレン被覆またはプトヴァール被覆の細孔内の少なくとも1つの細孔を含み、ここで、細孔の量および/または大きさは $1\sim 360$ 日（例えば、1日、2日、3日、4日、5日など）の期間に、治療上の有効量でプロスタグランジン（例えば、ラタノプロストであるがこれに限定しない）を放出するように構成される。ある実施形態では、前記期間は $1\sim 180$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $1\sim 120$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $1\sim 60$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $1\sim 30$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $30\sim 180$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $60\sim 180$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $90\sim 180$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $120\sim 180$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $30\sim 120$ 日である。ある実施形態では、前記期間は $60\sim 90$ 日である。

30

40

【0047】

本発明の組成物のある実施形態では、ベータアドレナリン受容体遮断薬は、チモロール、レボプロロール（ベタガン）、ベタキソロール、またはそれらの任意の組み合わせであってもよい。

【0048】

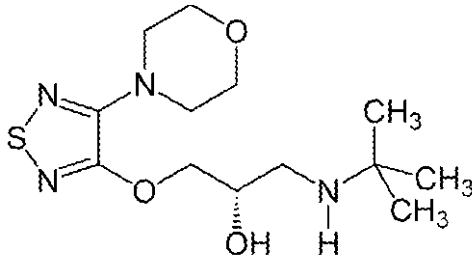
ある実施形態では、チモロールは、緑内障、心臓発作、高血圧、および片頭痛の治療に適応される非選択性ベータ受容体遮断薬である。チモロールの化学構造は以下の通りであ

50

る。

【0049】

【化1】



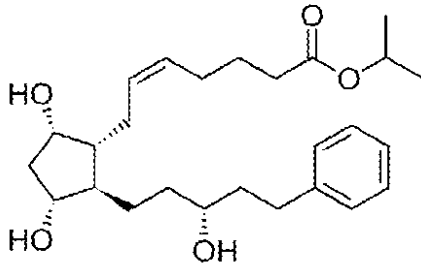
10

【0050】

ある実施形態では、ラタノプロストは眼圧を低下させることによって緑内障または高眼圧症の進行を抑制するために哺乳動物の眼部に投与される薬剤である。プロスタグランジン類似体である。ラタノプロストの化学構造は以下の通りである。

【0051】

【化2】



20

【0052】

本発明の組成物のある実施形態では、前記炭酸脱水酵素阻害剤はトルゾラミド（トルソプト）、プリンゾラミド（エイソプト）、アセタゾラミド（ダイアモックス）、またはそれらの任意の組み合わせであってもよい。緑内障に使用される薬剤の例としては、P-遮断薬（例えば、チモロール、ベタキソロール、レボベタキソロール、カルテオロール、レボプロロール、プロプラノロール）、炭酸脱水酵素阻害剤（例えば、プリンゾラミドおよびトルゾラミド）、アルファ1拮抗薬（例えば、ニブラドロール）、アルファ2作動薬（例えば、アイオジピンおよびプリモニジン）、縮瞳薬（例えば、ピロカルピンおよびエピネフリン）、プロスタグランジン類似体（例えば、ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン、および米国特許第5,889,052、5,296,504、5,422,368、および5,151,444号で規定された化合物）、「低血圧性脂質」（例えば、ピマトプロスト、および米国特許第5,352,708号で規定された化合物）、および神経保護薬（例えば、米国特許第4,690,931号からの化合物、特に出願中の米国特許第60/203,350号に規定されているエリプロディルおよびR-エリプロディル、およびWO94/13275からの化合物、ここですべての特許および特許出願公開はそのすべての全体の内容が引用により援用される）が挙げられる。ある実施形態では、本発明の前記組成物はアデノシン作動薬、Rhoキナーゼ阻害薬、およびラタノプロステンブドなどの複合活性を持つ分子を含むことができ、ここで、「複合活性」とは眼圧を下げるために2通りの作用機構を提供することができる2つの分子のことである。

30

40

【0053】

本発明の前記組成物のある実施形態では、複合体中のプロスタグランジンの濃度は50重量%～60重量%であり、ここで、最終プラグ中のプロスタグランジンの濃度は10重量%～20重量%である。

【0054】

本発明は医薬組成物と緑内障治療方法を提供するものである。本発明は移植物の形状の

50

組成物である。ここで、前記移植物は1種類以上の治療薬の放出時間を延長するように構成される。ある実施形態では、前記移植物は核の形状をなす。ある実施形態では、前記移植物はプラグの形状である。ある実施形態では、前記治療薬はプロスタグランジンである。ある実施形態では、前記プロスタグランジンはラタノプロストである。

【0055】

本発明の組成物のある実施形態では、移植物はラタノプロスト含有移植物の眼内投与後の、例えば少なくとも1週間、あるいは例えば約2ヶ月～約6ヶ月間などの期間にわたって薬剤を放出するように構成される。ある実施形態では、前記組成物はチモロールをさらに含む。ある実施形態では、前記期間は1ヶ月～1年である。ある実施形態では、前記期間は1ヶ月～9ヶ月である。ある実施形態では、前記期間は1ヶ月～6ヶ月である。ある実施形態では、前記期間は1ヶ月～3ヶ月である。ある実施形態では、前記期間は3ヶ月～1年である。ある実施形態では、前記期間は6ヶ月～1年である。ある実施形態では、前記期間は9ヶ月～1年である。ある実施形態では、前記期間は3ヶ月～9ヶ月である。ある実施形態では、前記期間は3ヶ月～6ヶ月である。ある実施形態では、前記期間は6ヶ月～9ヶ月である。

10

【0056】

本発明の組成物のある実施形態では、眼部内で使用するよう、例えば眼症状を治療するように構成された組成物が医薬組成物プラグである。ある実施形態では、医薬組成物は固形複合体粉末を含むプラグであり、前記固形複合体粉末は少なくとも1つの軟質ポリマー中に分散される。ある実施形態では、前記固形複合体粉末は生物活性剤、不活性担体、結合剤、またはそれらの任意の組み合わせを含む有機粒子状物質を含む。本発明の前記組成物のある実施形態では、前記有機粒子状物質は薬剤を取り込むように構成される、すなわち、薬剤を担持するように構成される（すなわち、薬剤担体、例えばヒュームドシリカであるがこれに限定されない）。前記有機粒子状物質は $5 \sim 1000 \text{ m}^2 / \text{g}$ の表面積を有することができる（ヒュームドシリカの表面積は $10 \sim 600 \text{ m}^2 / \text{g}$ であり、シリカゲルは約 $800 \text{ m}^2 / \text{g}$ であり、炭酸カルシウムの表面積は $5 \sim 24 \text{ m}^2 / \text{g}$ である）。

20

【0057】

本発明の前記組成物のある実施形態では、前記生物活性剤を溶解、分散、乳化、結合、吸着、含浸、混合、あるいは固形有機基質中に配置することができる。ある実施形態では、前記生物活性剤を有機基質に直接混合してもよい。ある実施形態では、前記生物活性剤が別の素材、例えば粒子状物質および/または繊維状物質に吸着してもよく、これによって有機基質に混合できる。

30

【0058】

本発明の前記組成物のある実施形態では、前記生物活性剤は先ず有機化合物（または、例えばその前駆体）溶解物、溶液、乳剤、または分散液に溶解、分散、または乳化される。ある実施形態では、前記固形有機基質をポリマー、オリゴマー、モノマー、ロウ、油、可塑剤、およびそれらの任意の組み合わせから構成してもよい。

【0059】

本発明の前記組成物のある実施形態では、クエン酸ナトリウムまたは第二リン酸カルシウムなどであるがこれらに限定されない、不活性な医学的に許容可能な少なくとも1種類の賦形剤または担体、および/または（a）澱粉、乳糖、蔗糖、ブドウ糖、マンニトール、およびケイ酸などのフィルターまたは増量剤、（b）カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、蔗糖、およびアカシアなどの結合剤、（c）グリセロールなどの保湿剤、（d）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカの澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、（e）パラフィンなどの溶解遅延剤、（f）第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、（g）セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなどの湿潤剤、（h）カオリンおよびベントナイト粘土、およびペクチンなどの吸収剤、（i）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、またはそれらの任意の組み合わせに、薬剤（例えば、プロスタグランジン、ラタノ

40

50

プロスト)を含む前記有機粒子状物質を混合してもよい。

【0060】

本発明の前記組成物の実施形態では、複合体基質を作製するために前記有機粒子状物質および前記不活性担体を結合剤によって結合させる。ある実施形態では、典型的なポリマーとしてはポリ(ジメチルシロキサン)、ポリウレタン、エポキシ、メタクリル酸メチルポリマー、アクリル共重合体、ポリエステル、ポリアミド、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン共重合体およびターポリマー、プロピレン共重合体およびターポリマー、フッ素重合体、ビニル、スチレン、ポリカーボネート、アミノ樹脂、およびフェノール樹脂が挙げられるがこれらに限定されない。その他の典型的なポリマーとしては、紫外線(UV)硬化によって形成されるポリマー網目を含む架橋アクリル酸またはメタクリル酸ポリマー網目が挙げられる。ある実施形態では、(薬剤が取り込まれる、または存在する)前記核は熱硬化性重合体を含む。ある実施形態では、典型的な口ウとしてパラフィン類、アミド類、エステル類、脂肪酸誘導体、脂肪アルコール誘導体、シリコン類、およびリン脂質類が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0061】

本発明の前記組成物のある実施形態では、生物活性剤(例えば、プロスタグランジン、ラタノプロストであるがこれらに限定されない)を含む前記複合体基質は、粉末、フレーク、繊維、またはそれらの任意の組み合わせといった固形であってもよい。ある実施形態では、乳鉢と乳棒、電気粉碎機のような粉碎装置を用いて、前記複合体を100 μm未満の微粉末の大きさ、または30 μm未満の大きさに粉碎、および/または微粉末化することができる。前記微細複合体粉末を可塑性ポリマーに分散および/または混合してもよい。ある実施形態では、可塑性ポリマーは、例えば、親水性および/または疎水性を有するポリマーを含むなどの医療用ポリマーであってもよい。ある実施形態では、典型的なポリマーとしてはシリコン、ポリアクリル酸塩、ポリウレタン、または2種類以上のポリマーの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0062】

本発明の前記組成物のある実施形態では、装置から患者への生物活性剤の事前設定された放出速度を達成するために、前記ポリウレタンは所定の形状であってもよく、あるいはその透過性を所定通りに合わせても良い。ある実施形態では、前記ポリマーはホモポリマーまたはヘテロポリマーから成る1つ以上のポリマーを含む。

30

【0063】

本発明の前記組成物のある実施形態では、混合物は(1)ポリマーと(2)粉末を含み、固形の自立形状に形成される。ある実施形態では、前記自立形状は、例えば、希望形状に切り取るまたは切断することでさらに加工された前記組成物の所定形状(すなわち、固形の核)であってもよい。ある実施形態では、形状は、円筒、プラグ、コイン、円盤、板、立方体、球、繊維、箱、ダイヤモンドリング、「S」、「L」、「T」、クモの巣、網、メッシュ、「U」、または「V」であってもよいがこれらに限定されない。

【0064】

本発明の前記組成物のある実施形態では、固形核の外側に外殻被覆を追加してもよい。ある実施形態では、前記被覆は、治療用化合物(例えば、プロスタグランジン、ラタノプロストであるがこれらに限定されない)に対して十分不透過である第2非生分解性ポリマーを含む。ある実施形態では、前記被覆は、第1非生分解性ポリマーに対する治療用化合物の透過性と比べて治療用化合物に対して少なくとも透過性が低い(例えば、1%低い透過性、5%低い透過性、10%低い透過性、20%低い透過性、30%低い透過性、40%低い透過性、50%低い透過性、60%低い透過性、70%低い透過性など)。ある実施形態では、前記外殻被覆はプトヴァールおよび/またはパリレンであってもよい。

40

【0065】

図1A~Cは本発明の一実施形態を説明し、ポリマーに分散された複合体粉末を含む装置の模式略図を示す。

【0066】

50

図2 Aおよび2 Bは本発明の一実施形態を説明し、加工工程の模式図を示す。

【0067】

図3は本発明の一実施形態を説明し、7日間測定するテスト期間にわたるプラグサンプルからのラタノプロストの生体外累積放出割合のグラフを示す。

【0068】

図4～7は、ヒトの眼部の中への本発明の組成物の配置の実施形態を説明する。

【0069】

図8は、無孔粒子表面にある液体(左)と、ヒュームドシリカの細孔中に取り込まれる液体(右)の模式図である。

【0070】

本発明では、1)粒子状物質の表面または細孔の内部に薬剤が取り込まれた不活性物質の粒子、2)非活性ポリマー基質、ここで、薬剤非活性粒子は分散されており、前記ポリマーは薬剤との化学的相互作用を示さず機械的パッケージを提供し、そして粒子上の薬剤の濃度とポリマー基質内の粒子状物質の搭載量は薬剤貯蔵容量を制御するように設定される、3)ポリマー基質をある形状に結び付け、薬剤放出のための障壁を作製する疎水性可塑性ポリマー、4)ここで前記疎水性ポリマーは放出を制御するには不十分であり、開穴外部障壁が固形核に塗布される、を含む薬剤送達装置について述べる。ある実施形態では、透過性および/または大きさ、ならびに障壁中の開口部の個数は、薬剤(例えば、プロスタグランジン、ラタノプロストであるがこれらに限定されない)の放出速度を制御するように設定される。

【0071】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、(i)第1薬剤、充填剤、表面積を増加させ、 $1\sim 3\text{ g/cm}^3$ の嵩密度(例えば、 1 g/cm^3 、 1.1 g/cm^3 、 1.2 g/cm^3 などであるがこれらに限定されない)になるように構成された少なくとも1つの非活性物質を含む。ある実施形態では、前記第1薬剤はプロスタグランジンまたはプロスタグランジン類似体である。ある実施形態では、前記プロスタグランジンは、クロプロステノール、フルプロステノール、ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストン、およびそれらの任意の組み合わせを含む群から選択される。ある実施形態では、前記組成物は第2薬剤をさらに含み、前記第2薬剤は、アイオジピンおよび/またはブリモニジンを含む群から選択されるアルファ作動薬である。すなわち、ある実施形態では、前記第2薬剤はベータ遮断薬であり、前記ベータ遮断薬は、チモロール、ベタキソロール、レボベタキソロール、カルテオロール、レボプロロール、プロプラノロール、およびそれらの任意の組み合わせを含む群から選択される。ある実施形態では、前記組成物は第3薬剤をさらに含み、前記第3薬剤はアイオジピンおよび/またはブリモニジンを含む群から選択されるアルファ作動薬である。

【0072】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、ブリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、チモロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、チモロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、チモロール、ブリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

【0073】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、ベタキソロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、ベタキソロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、クロプロステノール、ベタキソロー

10

20

30

40

50

る実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、チモロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、チモロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、チモロール、プリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

【0097】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、ベタキシソロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、ベタキシソロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、ベタキシソロール、プリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

10

【0098】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、レボベタキシソロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、レボベタキシソロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、レボベタキシソロール、プリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

【0099】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、カルテオロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、カルテオロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、カルテオロール、プリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

20

【0100】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、レボプロノロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、レボプロノロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、レボプロノロール、プリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

【0101】

ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、プロプラノロール、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、カプロプラノロール、アイオジピン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。ある実施形態では、本発明の前記組成物は、ウノプロストン、プロプラノロール、プリモニジン、カオリン、およびヒュームドシリカを含む。

30

【0102】

ある実施形態では、本発明の前記組成物が少なくとも1つの活性薬剤（例えば、ラタノプロスト、ウノプロストン、プロプラノロール、チモロールなどであるがこれらに限定されない）を含み、下記の実施例で示す通りに組成物を調製するために同量の充填剤および不活性物質（例えば、ヒュームドシリカ、エポキシ、およびカオリンであるがこれらに限定されない）を使用する。

40

【0103】

実施例：プラグ/固形核の作製

【0104】

本発明の前記組成物の一実施形態の一実施例では、ラタノプロストを含むプラグサンプルを作製した。サンプルから極性溶液（PBS）へのラタノプロスト放出特性に対する時間の影響を測定するために時間を変化させ、37 でサンプルを培養した。

【0105】

粒子状物質調製

【0106】

50

最初に生物活性剤をヒュームドシリカ (FS) に吸着または充填させた。生物活性剤はラタノプロスト (LP) であった。THF : エタノール = 1 : 1 (w/w) の溶媒 2 g に溶解した 0.25 g の LP に 0.16 g の FS を混合した。極性溶媒の追加の例としては、メタノール、イソプロパノール、アセトン、およびノまたは酢酸エチルが挙げられる。24時間、室温にてLP / FS 混合物を乾燥させた。

【0107】

複合体基質調製

【0108】

カオリン粉末 0.13 g と FS 粒子状物質 0.4 g と医療等級エポキシ (米国、Epo Tek 製 EPO-TEK 301) 0.13 g を一緒に混合した。ペーストが形成されるまで混合物を混合した。ここで、ペーストは約 250,000 cP の粘度を有した。24時間、室温にてペーストを硬化させた。結果として得られた組成物は固形複合体の特性を有した。

10

【0109】

複合体粉碎および成形

【0110】

乳棒と乳鉢を用いて固形複合体を粉碎した。複合体微粉末を 40% : 60% の比率でポリウレタンに混合した。室温で12時間、ポリアセタール (DEL RIN) 金型に混合物を入れて成形し、その後、金型から取り出した。これによってプラグ形状を成形した。

【0111】

溶液調製 - 放出培地緩衝液

【0112】

溶液は、0.01 M PBS、0.005% BAK、および 0.1% TRITON X-100 を含んだ。

【0113】

プラグ被覆工程

【0114】

プラグの外層被覆は、(1) 溶媒としてテトラヒドロフラン (THF) のプトヴァール 5% (w/v) 溶液、または (2) パリレン被覆 - 蒸着処理を用いてポリウレタンプラグを 2 ~ 5 μm のパリレンの被覆であってもよい。プラグを被覆するため、真空蒸着チャンバ (Simtal Coating Ltd.) の中にプラグを入れ、チャンバを真空引きして気圧を約 0.1 torr まで下げた。約 150 でパリレン二量体 (ジ-パラ-キシリレン) を蒸発させた。次に、680、0.5 torr でモノマー (パラ-キシリレン) の熱分解が影響を受けた (例えば、ジクロロ [2.2] パラシクロファンのアリール基 - 塩素結合は 680 (標準熱分解温度) で切断されるがこれに限定されない)。その後、単量体を、おおよそ室温 (約 25) で蒸着チャンバに入り、ポリウレタンプラグ上に吸着させて重合させた。

30

【0115】

最終プラグサンプル性質

【0116】

複合体重量は 1.8% ラタノプロストを含んで 14.1 グラムである。詳細については表 1 を参照：

40

【0117】

【表 1】

表 1 :

| | プラグ サンプル名 | 37℃での 培養時間 | 複合体重 量 | PBS+BAK (0.05%) +TRITON (0.1%) | | 蓄積 |
|---|-----------------|----------------------|-----------|-----------------------------------|------|-------|
| | | PBS+BAK+ Triton 中 | mg | g | PPM | PPM |
| 1 | LP18S-1014-6HR | 6 | 14.1 | 0.527 | 63.8 | 63.8 |
| 2 | LP18S-1014-12HR | 12 | 14.1 | 0.504 | 51.1 | 114.9 |
| 3 | LP18S-1014-24HR | 24 | 14.1 | 0.553 | 26.8 | 141.7 |
| 4 | LP18S-1014-48HR | 48 | 14.1 | 0.560 | 41.6 | 183.3 |
| 5 | LP18S-1014-96HR | 96 | 14.1 | 0.503 | 42.5 | 225.8 |
| 6 | LP18S-1014-7D | 168 | 14.1 | 0.548 | 33.9 | 259.7 |

10

【0118】

外殻はバリレンまたはプトヴァールであってもよい。有機基質はカオリンおよび/またはエポキシであってもよい。薬剤吸収物質はヒュームドシリカである。薬剤のカプセル化は行っていない。

20

【0119】

一実施形態では、活性薬剤がラタノプロストであり、有機基質はカオリンであり、吸収物質はヒュームドシリカである。薬剤用の溶媒はエタノールとHFEである。室温で24時間、乾燥させる。結合剤（すなわち、薬剤粉末と混合するための）はエポキシである。プラグへの成形は室温成形である。追加成分は0.1% Tritonおよび0.00% BAKを含んでもよい。

【0120】

実施例：塩化ベンザルコニウム (BAK) および triton X-100 の存在下で溶液からのラタノプロストAPIを定量するためにHPLC-UVを使用する方法

30

【0121】

BAKおよびTriton X-100を含むPBS緩衝液中のラタノプロストの51種類のサンプルを以下の条件に従って分析した。

【0122】

カラム：Synergy、MAX-RP 250mm 4.6mm、4マイクロメートル

【0123】

流量：1 mL/min

【0124】

検出器：210nmのUV

40

【0125】

注入量：5マイクロリットル

【0126】

サンプル温度：10 ± 5

【0127】

カラム温度：25 ± 5

【0128】

移動相A：0.05Mリン酸緩衝液 pH = 3：アセトニトリル（以下、「ACN」という）（40：60、v/v）

【0129】

50

移動相 B : A C N

【 0 1 3 0 】

グラジエントプログラム :

【 表 2 】

| 時間 (分) | 移動相 (A) | 移動相 (B) |
|-----------|------------|------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 1.0 | 100 | 0 |
| 15.0 | 50 | 50 |
| 15.1 | 100 | 0 |
| 20.0 | 100 | 0 |

10

【 0 1 3 1 】

実行時間 : 2 0 分

【 0 1 3 2 】

結果 :

【 0 1 3 3 】

20

【表3】

| サンプルID | NEXTAR RUN # 9+9+10 | PBK+BAK +Triton 中 37°Cで の日数 | 複合体 重量 5mg | PBS+BAK (0.905%)+ TRITON (0.1%) 0.5g | ラタノプロ ストの量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | ラタノプ ロストの 量(μg) |
|--------|------------------------|---|------------------|--|--|------------------------------------|
| | 6-47 | 168 | 4.00 | 0.5920 | 70.7 | 41.9 |
| | 6-48 | 168 | 5.10 | 0.5040 | 96.8 | 48.8 |
| | 6-49 | 168 | 4.80 | 0.5160 | 114.3 | 59.0 |
| 10-1 | LP14-0315-1W-C01 | 1 | 5.71 | 0.5331 | 26.0 | 14.9 |
| 10-2 | LP14-0315-3W-C01 | 3 | 5.71 | 0.5339 | 52.3 | 27.9 |
| 10-3 | LP14-0315-5W-C01 | 5 | 5.71 | 0.5315 | 50.3 | 26.7 |
| 10-4 | LP14-0315-7W-C01 | 7 | 5.71 | 0.5335 | 43.9 | 23.4 |
| 10-5 | LP14-0315-9W-C01 | 9 | 5.71 | 0.5343 | 35.4 | 18.9 |
| 10-6 | LP14-0315-14W-C01 | 14 | 5.71 | 0.5345 | 46.1 | 24.6 |
| 10-7 | LP14-0315-21W-C01 | 21 | 5.71 | 0.5331 | 60.3 | 32.2 |
| 10-8 | LP14-0315-28W-C01 | 28 | 5.71 | 0.5315 | 50.2 | 26.7 |
| 10-12 | LP14-0315-1W-C02 | 1 | 5.81 | 0.5320 | 45.6 | 34.3 |
| 10-13 | LP14-0315-3W-C02 | 3 | 5.81 | 0.5319 | 47.4 | 25.2 |
| 10-14 | LP14-0315-5W-C02 | 5 | 5.81 | 0.5293 | 44.6 | 23.7 |
| 10-15 | LP14-0315-7W-C02 | 7 | 5.81 | 0.5187 | 43.0 | 22.3 |
| 10-16 | LP14-0315-9W-C02 | 9 | 5.81 | 0.5191 | 42.2 | 21.9 |
| 10-17 | LP14-0315-14W-C02 | 14 | 5.81 | 0.5254 | 51.7 | 27.2 |
| 10-18 | LP14-0315-21W-C02 | 21 | 5.81 | 0.5140 | 52.3 | 32.0 |
| 10-19 | LP14-0315-28W-C02 | 28 | 5.81 | 0.5099 | 62.7 | 32.0 |
| 10-23 | LP14-0315-1W-P1 | 1 | 4.80 | 0.5080 | 17.9 | 9.1 |
| 10-24 | LP14-0315-3W-P1 | 3 | 4.80 | 0.5156 | 37.5 | 19.4 |
| 10-25 | LP14-0315-5W-P1 | 5 | 4.80 | 0.5138 | 35.7 | 18.4 |
| 10-26 | LP14-0315-7W-P1 | 7 | 4.80 | 0.5132 | 42.9 | 22.0 |
| 10-27 | LP14-0315-9W-P1 | 9 | 4.80 | 0.5146 | 36.9 | 19.0 |
| 10-28 | LP14-0315-14W-P1 | 14 | 4.80 | 0.5007 | 53.7 | 26.9 |
| 10-29 | LP14-0315-21W-P1 | 21 | 4.80 | 0.5203 | 55.8 | 34.2 |
| 10-30 | LP14-0315-28W-P1 | 28 | 4.80 | 0.5122 | 60.3 | 30.9 |
| 10-34 | LP14-0315-1W-P2 | 1 | 5.15 | 0.5232 | 22.7 | 11.9 |
| 10-35 | LP14-0315-3W-P2 | 3 | 5.15 | 0.5211 | 33.1 | 17.2 |
| 10-36 | LP14-0315-5W-P2 | 5 | 5.15 | 0.5195 | 29.9 | 15.5 |
| 10-37 | LP14-0315-7W-P2 | 7 | 5.15 | 0.5261 | 34.4 | 18.1 |
| 10-38 | LP14-0315-9W-P2 | 9 | 5.15 | 0.5206 | 47.0 | 24.4 |
| 10-39 | LP14-0315-14W-P2 | 14 | 5.15 | 0.5151 | 58.6 | 30.2 |
| 10-40 | LP14-0315-21W-P2 | 21 | 5.15 | 0.5204 | 74.5 | 38.8 |
| 10-41 | LP14-0315-28W-P2 | 28 | 5.15 | 0.5192 | 51.4 | 26.7 |

10

20

30

40

【表4】

| | | | | | | |
|------|-------------------|----|------|--------|------|-----|
| 9-1 | LP14-0315-1W-PY1 | 1 | 4.46 | 0.5303 | 3.8 | 2.0 |
| 9-2 | LP14-0315-3W-PY1 | 3 | 4.46 | 0.5320 | 6.7 | 3.6 |
| 9-3 | LP14-0315-5W-PY1 | 5 | 4.46 | 0.5309 | 6.1 | 3.2 |
| 9-4 | LP14-0315-7W-PY1 | 7 | 4.46 | 0.5306 | 6.2 | 3.3 |
| 9-5 | LP14-0315-9W-PY1 | 9 | 4.46 | 0.5317 | 6.3 | 3.4 |
| 9-6 | LP14-0315-14W-PY1 | 14 | 4.46 | 0.5351 | 12.2 | 6.5 |
| 9-7 | LP14-0315-21W-PY1 | 21 | 4.46 | 0.5342 | 12.1 | 6.4 |
| 9-8 | LP14-0315-28W-PY1 | 28 | 4.46 | 0.5366 | 12.2 | 6.5 |
| 9-12 | LP14-0315-1W-PY2 | 1 | 4.23 | 0.5367 | 4.7 | 2.5 |
| 9-13 | LP14-0315-3W-PY2 | 3 | 4.23 | 0.5352 | 8.5 | 4.5 |
| 9-14 | LP14-0315-5W-PY2 | 5 | 4.23 | 0.5303 | 7.1 | 3.8 |
| 9-15 | LP14-0315-7W-PY2 | 7 | 4.23 | 0.5320 | 6.6 | 3.5 |
| 9-16 | LP14-0315-9W-PY2 | 9 | 4.23 | 0.5325 | 4.7 | 2.5 |
| 9-17 | LP14-0315-14W-PY2 | 14 | 4.23 | 0.5336 | 7.8 | 4.2 |
| 9-18 | LP14-0315-21W-PY2 | 21 | 4.23 | 0.5322 | 9.5 | 5.1 |
| 9-19 | LP14-0315-28W-PY2 | 28 | 4.23 | 0.5305 | 9.5 | 5.0 |

10

【0134】

複合体の重量は上記の表で考慮されなかった。

20

【0135】

計算：そのままサンプルを注入し、0.5～50 µg/mLの6点の検量線を用いて、Neore Pharma Group Col. Ltd.からのラタノプロストRMに対して定量した。

【0136】

実施例：BAKおよびtriton X-100の存在下で溶液からのラタノプロストAPIを定量するためにHPLC-UVを使用するクロマトグラフ法

【0137】

BAKおよびTriton X-100を含むPBS緩衝液中のラタノプロストの32種類のサンプルを以下の条件を用いて分析した。

30

【0138】

カラム：Synergy、MAX-RP 250 4.6 mm、4マイクロメートル

【0139】

流量：1 mL/min

【0140】

検出器：210 nmのUV

【0141】

注入量：5マイクロリットル

【0142】

サンプル温度：10 ± 5

40

【0143】

カラム温度：25 ± 5

【0144】

移動相A：0.05 Mリン酸緩衝液 pH = 3 (40 : 60、v/v)

【0145】

移動相B：ACN

【0146】

グラジエントプログラム：

【表 5】

| 時間 (分) | 移動相 (A) | 移動相 (B) |
|-----------|------------|------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 1.0 | 100 | 0 |
| 15.0 | 50 | 50 |
| 15.1 | 100 | 0 |
| 20.0 | 100 | 0 |

【 0 1 4 7 】

実行時間：20分

【 0 1 4 8 】

結果：

【 0 1 4 9 】

【表 6】

| | 複合体 FS60 + PU NEXTAR RUN 7 | PBS + BAK + Triton 中 37°Cでの 日数 | 複合体 重量 3mg | PBS+BAK (0.005%) +TRITON(0.1%) 0.5g | ラタノプロ ストの量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) |
|----|-------------------------------|---|------------------|---|--|
| 1 | Con2 | 4°Cで 28 日 | 3.70 | 0.516 | 388.5 |
| 2 | Con3 | 37°Cで 28 日 | 3.5 | 0.634 | 1521.0 |
| 3 | LP14-1114-1D-E | 1 | 2.0 | 0.548 | 48.6 |
| 4 | LP14-1114-3D-E | 3 | 2.0 | 0.566 | 28.8 |
| 5 | LP14-1114-5D-E | 5 | 2.0 | 0.583 | 25.5 |
| 6 | LP14-1114-7D-E | 7 | 2.0 | 0.571 | 23.7 |
| 7 | LP14-1114-9D-E | 9 | 2.0 | 0.563 | 24.5 |
| 8 | LP14-1114-14D-E | 14 | 2.0 | 0.546 | 37.2 |
| 9 | LP14-1114-1D-F | 1 | 3.6 | 0.526 | 0.57 |
| 10 | LP14-1114-3D-F | 3 | 3.6 | 0.542 | 1.02 |
| 11 | LP14-1114-5D-F | 5 | 3.6 | 0.599 | 0.81 |
| 12 | LP14-1114-7D-F | 7 | 3.6 | 0.549 | 1.31 |
| 13 | LP14-1114-9D-F | 9 | 3.6 | 0.494 | 1.41 |
| 14 | LP14-1114-14D-F | 14 | 3.6 | 0.507 | 3.26 |
| 15 | LP14-1114-1D-G | 1 | 2.8 | 0.544 | 6.0 |
| 16 | LP14-1114-3D-G | 3 | 2.8 | 0.515 | 3.7 |
| 17 | LP14-1114-5D-G | 5 | 2.8 | 0.575 | 3.7 |
| 18 | LP14-1114-7D-G | 7 | 2.8 | 0.523 | 6.2 |
| 19 | LP14-1114-9D-G | 9 | 2.8 | 0.618 | 3.7 |
| 20 | LP14-1114-14D-G | 14 | 2.8 | 0.564 | 8.0 |
| 21 | LP14-1114-1D-H | 1 | 3.3 | 0.587 | 24.0 |
| 22 | LP14-1114-3D-H | 3 | 3.3 | 0.611 | 26.4 |
| 23 | LP14-1114-5D-H | 5 | 3.3 | 0.546 | 30.6 |
| 24 | LP14-1114-7D-H | 7 | 3.3 | 0.531 | 32.7 |
| 25 | LP14-1114-9D-H | 9 | 3.3 | 0.504 | 32.9 |
| 26 | LP14-1114-14D-H | 14 | 3.3 | 0.536 | 40.6 |
| 27 | LP14-1114-1D-J | 1 | 2.6 | 0.510 | 10.6 |
| 28 | LP14-1114-3D-J | 3 | 2.6 | 0.580 | 15.7 |
| 29 | LP14-1114-5D-J | 5 | 2.6 | 0.541 | 14.7 |
| 30 | LP14-1114-7D-J | 7 | 2.6 | 0.563 | 21.0 |
| 31 | LP14-1114-9D-J | 9 | 2.6 | 0.539 | 16.1 |
| 32 | LP14-1114-14D-J | 14 | 2.6 | 0.549 | 27.3 |

10

20

30

【0150】

計算：サンプルを注入し、0.5 ~ 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の6点の加重検量線を用いて、ラタノプロストRMに対して定量した。

40

【0151】

実施例：BAKおよびtriton X-100の存在下で溶液からのラタノプロストAPIを定量するのに適したHPLC-UVによるクロマトグラフ法。

【0152】

BAKおよびTriton X-100を含むPBS緩衝液中のラタノプロストの34種類のサンプルを以下の条件を用いて分析した。

【0153】

カラム：Synergy、MAX-RP 250 4.6mm、4マイクロメートル

【0154】

50

流量：1 mL / min

【0155】

検出器：210 nmのUV

【0156】

注入量：100マイクロリットル

【0157】

サンプル温度：10 ± 5

【0158】

カラム温度：25 ± 5

【0159】

移動相A：0.05 Mリン酸緩衝液 pH = 3 (40 : 60、v / v)

【0160】

移動相B：ACN

【0161】

グラジエントプログラム：

【表7】

| 時間 (分) | 移動相 (A) | 移動相 (B) |
|-----------|------------|------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 1.0 | 100 | 0 |
| 15.0 | 50 | 50 |
| 15.1 | 100 | 0 |
| 20.0 | 100 | 0 |

【0162】

実行時間：20分

【0163】

結果（5マイクロリットル注入量を使用）：

【0164】

10

20

30

【表 8】

| サンプル番号 | 複合体 FS60 + PU | PBS + BAK + Triton 中 37℃での 日数 | 複合体 重量 3mg | PBS+BAK (0.005%)+ TRITON (0.1%) 0.5g | ラタノプロ ストの量 (μg/mL) | ラタノプロ ストの量 (μg) |
|--------|--------------------------|-------------------------------|------------|--------------------------------------|--------------------|-----------------|
| 1 | Con2 (PBS+BAK+TRITON+LP) | 4℃で 28 日 | 5.60 | 0.5073 | 316 | 109.0 |
| 2 | Con3 (PBS+BAK+TRITON+LP) | 37℃で 28 日 | 4.4 | 0.5090 | 229 | 116.6 |
| 3 | LP14-1114-3D-A | 3 | 4.0 | 0.5033 | 31.8 | 16.0 |
| 4 | LP14-1114-5D-A | 5 | 4.0 | 0.5270 | 25.5 | 19.4 |
| 5 | LP14-1114-7D-A | 7 | 4.0 | 0.5188 | 27.1 | 14.1 |
| 6 | LP14-1114-9D-A | 9 | 4.0 | 0.5207 | 38.6 | 20.1 |
| 7 | LP14-1114-14D-A | 14 | 4.0 | 0.5189 | 54.3 | 28.2 |
| 8 | LP14-1114-21D-A | 21 | 4.0 | 0.5027 | 41.4 | 20.8 |
| 9 | LP14-1114-25D-A | 25 | 4.0 | 0.5076 | 34.0 | 17.3 |
| 10 | LP14-1114-28D-A | 28 | 4.0 | 0.5243 | 36 | 18.9 |
| 11 | LP14B-1114-3D-B | 3 | 5.1 | 0.5010 | 45.0 | 22.6 |
| 12 | LP14B-1114-5D-B | 5 | 5.1 | 0.5143 | 34.0 | 17.6 |
| 13 | LP14B-1114-7D-B | 7 | 5.1 | 0.5215 | 34.8 | 18.1 |
| 14 | LP14B-1114-9D-B | 9 | 5.1 | 0.4927 | 57.2 | 28.2 |
| 15 | LP14B-1114-14D-B | 14 | 5.1 | 0.4983 | 83.3 | 41.3 |
| 16 | LP14B-1114-21D-B | 21 | 5.1 | 0.5095 | 61.6 | 31.4 |
| 17 | LP14B-1114-25D-B | 25 | 5.1 | 0.5277 | 49.1 | 25.9 |
| 18 | LP14B-1114-28D-B | 28 | 5.1 | 0.5055 | 55.5 | 28.1 |
| 19 | LP14-1114-3D-C | 3 | 4.8 | 0.5128 | 41.0 | 21.0 |
| 20 | LP14-1114-5D-C | 5 | 4.8 | 0.5065 | 37.9 | 18.2 |
| 21 | LP14-1114-7D-C | 7 | 4.8 | 0.5202 | 42.9 | 22.3 |
| 22 | LP14-1114-9D-C | 9 | 4.8 | 0.5224 | 70.4 | 38.8 |
| 23 | LP14-1114-14D-C | 14 | 4.8 | 0.5035 | 65.4 | 48.0 |
| 24 | LP14-1114-21D-C | 21 | 4.8 | 0.5267 | 64.8 | 34.1 |
| 25 | LP14-1114-25D-C | 25 | 4.8 | 0.5064 | 63.5 | 32.1 |
| 26 | LP14-1114-28D-C | 28 | 4.8 | 0.5097 | 58.5 | 29.8 |
| 27 | LP14B-1114-3D-D | 3 | 5.0 | 0.5232 | 38.4 | 19.2 |
| 28 | LP14B-1114-5D-D | 5 | 5.0 | 0.5123 | 31.5 | 16.2 |
| 29 | LP14B-1114-7D-D | 7 | 5.0 | 0.5366 | 34.3 | 18.4 |
| 30 | LP14B-1114-9D-D | 9 | 5.0 | 0.5285 | 38.1 | 20.1 |
| 31 | LP14B-1114-14D-D | 14 | 5.0 | 0.5097 | 64.7 | 33.0 |
| 32 | LP14B-1114-21D-D | 21 | 5.0 | 0.5134 | 49.1 | 25.2 |
| 33 | LP14B-1114-25D-D | 25 | 5.0 | 0.5009 | 39.8 | 19.9 |
| 34 | LP14B-1114-28D-D | 28 | 5.0 | 0.5071 | 38.6 | 19.6 |

注記:

複合体重量は考慮されていない

【0165】

計算：サンプルを注入し、0.04～50 μg/mL の濃度の6点の検量線を用いて、ラタノプロスト R M に対して定量した。

【0166】

実施例：ラタノプロスト、PBS、塩化ベンザルコニウム (BAK)、および t r i t o n x - 1 0 0 を含む溶液中のマレイン酸チモロール (TM) を、C-18カラムと、TM に対して 285 nm、ラタノプロストに対して 210 nm での UV 検出を用いて測定するための HPLC 法

【0167】

UV 検出器を備えた Waters Alliance HPLC、マイクロ化学天秤 M

10

20

30

40

50

e t t l e T o l e d o 製 M X (Q C - 6 0 1)、およびマグネチックスターラーを用いて48種類のサンプルを分析した。

【0168】

1.0の相関係数の二乗で1~265 $\mu\text{g/mL}$ の範囲でTMの線形性を測定した。1 $\mu\text{g/mL}$ の濃度の標準溶液に対して定量限界を評価し、88の信号対雑音比が判明した。

【0169】

0.9999の相関係数の二乗で0.48~240 $\mu\text{g/mL}$ の範囲でラタノプロストの線形性を測定した。0.48 $\mu\text{g/mL}$ の濃度の標準溶液に対して定量限界を評価し、14.8の信号対雑音比が判明した。

【0170】

分析方法開発および条件：PBS、BAK、およびTriton X-100を含む水溶液中のマレイン酸チモロールおよびラタノプロストの測定および定量的ためのHPLC法を開発した。クロマトグラフ条件は以下の通りであった。

【表9】

| パラメーター | 分析条件 |
|-------------|---|
| HPLCカラム | Synergi、4 μm 、MAX-RP 80A、250x4.6mm、5 μm カタログ番号OOG-4337-E O、Nextar番号86A-1。 |
| 移動相 | A：0.1%THF水溶液：アセトニトリル 70：30 (v/v) B：0.1%TFAアセトニトリル溶液 |
| グラジエントプログラム | 下表を参照 |
| 流量 | 1.0mL/min |
| 注入量 | 20 μL |
| オートサンプラー温度 | 10 $^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ |
| カラムオープン温度 | 40 $^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ |
| 検出 | ラタノプロストに対して210nmのUV TMに対して280nmのUV |

【0171】

グラジエントプログラム：

| 時間 (分) | 移動相 (A) | 移動相 (B) |
|-----------|------------|------------|
| 0 | 100 | 0 |
| 3.0 | 100 | 0 |
| 16.0 | 0 | 100 |
| 16.1 | 100 | 0 |
| 22.0 | 100 | 0 |

【0172】

サンプル希釈液は85%水および15%メタノールであった。

【0173】

結果：方法の開発中に、特異性、線形性および範囲、検出限界および定量限界というパラメーターを評価した。

【0174】

特異性：特異性試験のためにサンプル希釈液（85%水：15%メタノール）を注入した。TMおよびラタノプロストの保持時間に干渉は一切検出されなかった。

【0175】

線形性試験：

【0176】

TM：0.53～265 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度からTMの線形性を評価した。HPLC法の線形性を試験するために、0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、13.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、26.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、53.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、132.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、および265.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の7種類の標準液を個別に調製した。1.0の相関係数の2乗で機器反応と濃度の間の相関関係を実証した。図12は、53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のTM標準液のクロマトグラム結果を示す。ここで、22分間の分析時間で20 μL の注入量を使用した。

10

【0177】

ラタノプロスト：0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ～241 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度からラタノプロストの線形性を評価した。HPLC法の線形性を試験するために、0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、48.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、120.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、および240.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の7種類の標準液を個別に調製した。1.0の相関係数の2乗（ R^2 ）で機器反応と濃度の間の相関関係を実証した。図13および14A～Bはそれぞれ、48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の標準液の典型的なクロマトグラムおよび検量線結果を説明する。

20

【0178】

定量限界および検出限界：

【0179】

TMの定量限界：0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度の標準液を試験することで、検出限界（LOD）および定量限界（LOQ）の値を測定した。本願明細書で使用される場合、LODとは、ベースラインノイズを上回って検出可能な被分析物の最少量を意味するが、必ずしも正確な値として定量できるとは限らない。本願明細書で使用される場合、LOQはベースラインノイズを上回って再現性よく定量できる被分析物の最少量を意味する。LODの信号対雑音比（S/N）は約3である必要があり、LOQに対して約10である必要がある。0.53 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の標準液では信号対雑音比は89であることが判明した。図15は285 nmでTMに対する信号対雑音比は88.859であることを示す。

30

【0180】

ラタノプロストの定量限界：LODおよびLOQの値を測定した。LODの信号対雑音比（S/N）は約3であり、LOQに対して約10である。0.48 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の標準液では信号対雑音比は14.8であることが判明し、これを図16に示す。

【0181】

システム適合性パラメーター：システムが分析の目的に適合していることを証明するためにシステム適合性試験を行い、標準液の5つの複製の相対標準偏差（%）、テーリングファクター（T）、分解能（R）、および理論段数（N）のパラメーターを試験した。下表はサンプルの結果を示す。

40

【0182】

【表 1 0】

| API名 | テーリングファクター (T) | 理論段数 (P) | 分解能* (R) |
|---------|-------------------|-------------|-------------|
| TM | 1.3 | 8469 | 2.0 |
| ラタノプロスト | 1.3 | 112292 | 1.2 |

*最も近いピークに対するAPIの分解能

【0183】

システム精度：50 µg/mLの公称濃度で対照標準に対してシステム精度を測定した。シーケンスログの初めからシーケンスログの最後まで相対標準偏差(RSD)%を計算した。すべての標準液注入で両方のAPIに対して2%未満のRSDが判明した。下表に結果を示す：

10

【0184】

【表 1 1】

| 標準液 | TM | ラタノプロスト |
|------------|------------|------------|
| 複製 | ピーク面積 (AU) | ピーク面積 (AU) |
| 注入1 | 989723 | 1157736 |
| 注入2 | 984361 | 1152543 |
| 注入3 | 990732 | 1143846 |
| 注入4 | 982226 | 1139423 |
| 注入5 | 981758 | 1135124 |
| 注入6 | 975390 | 1129086 |
| 注入7 | 976605 | 1128033 |
| 注入8 | 982001 | 1131109 |
| 注入9 | 977782 | 1130783 |
| 平均 | 982286 | 1138631 |
| 相対標準偏差 (%) | 0.5 | 0.9 |

20

30

【0185】

サンプル調製：ボルテックスシェーカーを用いてサンプル溶液を振り、HPLCバイアルに移した。さらに希釈することなくそのままサンプル溶液をHPLCの中に注入した。結果を下表に示す：

【0186】

【表 1 2】

| サンプル ID | NEXTAR RUN 12 (チモロール) | 37℃ での 日数 | 複合 体 重量 (mg) | サンプ ル量 (ml) | ラタノ プロス トの量 ($\mu\text{g}/$ ml) | ラタノ プロス トの量 (μg) | チモロ ールの 量 ($\mu\text{g}/$ ml) | チモロ ールの 量 (μg) |
|---------|--------------------------|-----------------|-----------------------|-------------------|--|--|--|--------------------------------------|
| 12-1 | LP&TML-0615-1d-C01 | 1 | 5.91 | 0.524 | 17.2 | 9.0 | 1049.1 | 549.7 |
| 12-2 | LP&TML-0615-3d-C01 | 3 | 5.91 | 0.526 | 53.8 | 28.3 | 446.4 | 234.8 |
| 12-3 | LP&TML-0615-5d-C01 | 5 | 5.91 | 0.531 | 74.3 | 37.2 | 162.2 | 81.3 |
| 12-4 | LP&TML-0615-7d-C01 | 7 | 5.91 | 0.514 | 78.1 | 40.1 | 56.3 | 26.9 |
| 12-5 | LP&TML-0615-9d-C01 | 9 | 5.91 | 0.519 | 55.5 | 26.8 | 11.0 | 5.7 |
| 12-6 | LP&TML-0615-14d-C01 | 14 | 5.91 | 0.519 | 104.3 | 54.1 | 5.6 | 2.9 |
| 12-7 | LP&TML-0615-21d-C01 | 21 | 5.91 | 0.518 | 85.2 | 44.1 | 0.9 | 0.5 |
| 12-8 | LP&TML-0615-28d-C01 | 28 | 6.00 | 0.520 | 89.2 | 46.4 | 1.9 | 1.0 |
| 12-12 | LP&TML-0615-1d-C02 | 1 | 6.00 | 0.517 | 17.6 | 9.1 | 944.2 | 468.1 |
| 12-13 | LP&TML-0615-3d-C02 | 3 | 6.00 | 0.517 | 52.8 | 27.3 | 448.2 | 231.7 |
| 12-14 | LP&TML-0615-5d-C02 | 5 | 6.00 | 0.527 | 79.0 | 31.3 | 162.2 | 85.5 |
| 12-15 | LP&TML-0615-7d-C02 | 7 | 6.00 | 0.516 | 82.2 | 42.4 | 77.1 | 39.6 |
| 12-16 | LP&TML-0615-9d-C02 | 9 | 6.00 | 0.620 | 59.2 | 30.8 | 20.5 | 10.7 |
| 12-17 | LP&TML-0615-14d-C02 | 14 | 6.00 | 0.516 | 88.4 | 45.6 | 9.7 | 5.0 |
| 12-18 | LP&TML-0615-21d-C02 | 21 | 6.00 | 0.518 | 102.6 | 53.1 | 1.1 | 0.6 |
| 12-19 | LP&TML-0615-28d-C02 | 28 | 6.00 | 0.518 | 98.0 | 50.8 | 0.3 | 0.2 |
| 12-23 | LP&TML-0615-1d-P1 | 1 | 3.50 | 0.525 | 17.6 | 9.2 | 106.7 | 56.0 |
| 12-24 | LP&TML-0615-3d-P1 | 3 | 3.50 | 0.518 | 30.1 | 15.6 | 100.4 | 52.0 |
| 12-25 | LP&TML-0615-5d-P1 | 5 | 3.50 | 0.520 | 32.5 | 16.9 | 64.8 | 33.7 |
| 12-26 | LP&TML-0615-7d-P1 | 7 | 3.50 | 0.521 | 38.3 | 20.0 | 61.8 | 32.2 |
| 12-27 | LP&TML-0615-9d-P1 | 9 | 3.50 | 0.517 | 26.2 | 13.5 | 31.6 | 16.3 |
| 12-28 | LP&TML-0615-14d-P1 | 14 | 3.50 | 0.514 | 39.5 | 20.3 | 63.5 | 32.6 |
| 12-29 | LP&TML-0615-21d-P1 | 21 | 3.50 | 0.616 | 51.2 | 26.4 | 40.9 | 21.1 |
| 12-30 | LP&TML-0615-28-P1 | 28 | 3.50 | 0.521 | 39.5 | 20.6 | 12.6 | 7.1 |
| 12-34 | LP&TML-0615-1d-P2 | 1 | 3.50 | 0.524 | 9.1 | 4.8 | 74.4 | 39.0 |
| 12-35 | LP&TML-0615-3d-P2 | 3 | 3.50 | 0.520 | 26.0 | 13.5 | 69.1 | 36.0 |
| 12-36 | LP&TML-0615-5d-P2 | 5 | 3.50 | 0.517 | 28.6 | 14.8 | 48.6 | 25.1 |
| 12-37 | LP&TML-0615-7d-P2 | 7 | 3.50 | 0.622 | 29.2 | 15.2 | 43.6 | 22.8 |
| 12-38 | LP&TML-0615-9d-P2 | 9 | 3.50 | 0.518 | 20.6 | 10.7 | 22.6 | 11.7 |
| 12-39 | LP&TML-0615-14d-P2 | 14 | 3.50 | 0.522 | 35.5 | 18.5 | 51.9 | 27.1 |
| 12-40 | LP&TML-0615-21d-P2 | 21 | 3.50 | 0.516 | 31.0 | 16.0 | 35.0 | 18.1 |
| 12-41 | LP&TML-0615-28-P2 | 28 | 3.50 | 0.521 | 31.2 | 16.3 | 21.5 | 11.2 |
| 12-48 | LP&TML-0615-1d-TPU | 1 | 7.36 | 0.523 | 14.9 | 7.8 | 1079.0 | 564.3 |
| 12-49 | LP&TML-0615-3d-TPU | 3 | 7.36 | 0.523 | 54.9 | 28.7 | 463.8 | 242.6 |
| 12-50 | LP&TML-0615-5d-TPU | 5 | 7.36 | 0.526 | 64.6 | 34.0 | 140.5 | 73.9 |
| 12-51 | LP&TML-0615-7d-TPU | 7 | 7.36 | 0.512 | 71.8 | 36.8 | 52.0 | 26.6 |
| 12-52 | LP&TML-0615-9d-TPU | 9 | 7.36 | 0.519 | 68.9 | 35.8 | 10.2 | 5.3 |
| 12-53 | LP&TML-0615-14d-TPU | 14 | 7.36 | 0.530 | 90.3 | 47.9 | 4.4 | 2.3 |
| 12-54 | LP&TML-0615-21d-TPU | 21 | 7.36 | 0.528 | 88.9 | 47.0 | 0.9 | 0.5 |
| 12-55 | LP&TML-0615-28d-TPU | 28 | 7.36 | 0.530 | 92.5 | 49.0 | 0.2 | 0.1 |

10

20

30

40

【表 13】

| | | | | | | | | |
|-------|------------------------|---|------|-------|-------|------|-------|-------|
| 12-60 | LP&TML-0615-1d-TPUSP-8 | 1 | 7.35 | 0.532 | 7.8 | 4.1 | 902.7 | 480.2 |
| 12-61 | LP&TML-0615-7d-TPUSP-8 | 7 | 7.35 | 0.511 | 80.1 | 40.9 | 693.6 | 354.4 |
| 12-62 | LP&TML-0615-1d-TPUSP-8 | 1 | 5.35 | 0.508 | 21.9 | 11.1 | 834.5 | 423.9 |
| 12-63 | LP&TML-0615-7d-TPUSP-8 | 7 | 5.35 | 0.507 | 97.0 | 49.2 | 896.4 | 454.5 |
| 12-64 | LP&TML-0615-1d-Powder | 1 | 4.11 | 0.504 | 68.5 | 34.5 | 7.3 | 3.7 |
| 12-65 | LP&TML-0615-7d-Powder | 7 | 4.11 | 0.530 | 129.7 | 66.7 | 2.2 | 1.2 |

【0187】

複合体の重量は上記の表の計算で考慮されなかった。

10

【0188】

線形検量線の相関係数の二乗は両方のAPIに対して1.0であった。Neore Pharmaceutical GroupからのラタノプロストとSigma AldrichからのTM、カタログ番号T6394に対してサンプルを定量した。

【0189】

図17、18、19A~Bはクロマトグラムを説明し、図19Aはマレイン酸チモロールに関する285nmでの希釈液クロマトグラムである。図19Bはラタノプロストに関する210nmでの希釈液クロマトグラムである。図19Cはマレイン酸チモロールに関する285nmでの典型的なサンプルクロマトグラムである。図19Dはラタノプロストに関する210nmでの典型的なサンプルクロマトグラムである。

20

【0190】

放出特性の実施例

【0191】

2つのラタノプロストプラグに280µgのラタノプロストまたは1000µgのラタノプロストのいずれかを装填した。ここで前記プラグは、直径は0.9mm、長さは3mmであった。280µgのラタノプロストを装填したプラグの場合、約150~200µgが170日以内に5µg/日~0.5µg/日の速度で放出された。1000µgのラタノプロストを装填したプラグの場合、約300~350µgのラタノプロストが110日以内に10µg/日~2µg/日の速度で放出された。1000µgを装填したプラグの場合、110日以内に2~0.5µg/日の速度で70~80µgを放出するようにプラグを被覆してもよい。図1Bおよび1Cはそれぞれラタノプロストプラグおよびチモロールプラグを説明する。前記プラグは0~35重量%のラタノプロストを含んでもよい(例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10など)。前記プラグは0~35重量%のチモロールを含んでもよい(例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10など)。

30

【0192】

プラグは400µgのチモロールと250µgのラタノプロストを装填した。ここで、前記プラグは0.9mmの直径と3mmの長さの寸法である。前記放出特性は30日以内にTMに関しては50~5µg/日、ラタノプロストに関しては10~5µg/日の速度でチモロール約300µgおよびラタノプロスト約160µgだった。

40

【0193】

実施例：粒子状物質調製

【0194】

1:1(w/w)の比率でTHF:エタノールを含む溶媒混合物を調製した。最初に、ラタノプロストをこれらの溶媒に混合する。次に、ラタノプロストをヒュームドシリカ(Sigma Aldrich、平均粒径として0.2~0.3µm、CAS 112945-52-5)に加える。例えば:FS60(60%薬剤、例えば、ラタノプロスト):0.3g FS+(0.2gラタノプロスト+5g溶媒)、ここでFSはヒュームドシリカである。次に混合物を室温で約2日間、乾燥させる。湿度(相対湿度、以下「RH」と

50

いう)は30~70%であってもよい。

【0195】

実施例：複合体基質

【0196】

エポキシ溶液を調製するには、パートA(ビスフェノール A)1gをパートB(反応性希釈液、Epo-tek 301)0.25gに加える。カオリン、FS60、およびエポキシを混合し、その後、形状に成形する(例えば、涙点プラグ形状)。次に混合物を室温で2日間、硬化させる。一例では、複合体(36%薬剤、例えばラタノプロスト):0.2gカオリン+0.2gエポキシ+0.6gFS60を混合し、形状に成形し、硬化させる。

10

【0197】

実施例：ポリウレタン中の分散された複合体基質

【0198】

エポキシ溶液を調製するには、1gのパートAを0.25gのパートBに加える。カオリン(Sigma, CAS 1332-58-7)、FS60、およびエポキシを混合し、この混合物を室温で2日間、硬化させる。複合体を粉碎し、24時間真空乾燥させる。4gのパートAおよび1gのパートB(ポリウレタン、steralloy 2781、Hapco Inc.)を用いてポリウレタン溶液を調製する。ポリウレタンを複合体粉末に混合する。次に、形状(例えば、涙点プラグ形状)に成形する。例えば、14%薬剤(例えば、ラタノプロスト)を有するプラグは、0.5g(複合体粉末)と0.75gポリウレタンを得るように複合体粉末をポリウレタンに加えることで作製されることである。

20

【0199】

実施例：ポリウレタンに分散される2種類の活性薬剤

【0200】

第1部：粒子状物質調製

【0201】

溶媒、例えばテトラヒドロフラン(THF):エタノールを1:1(w/w)の比率で混合することで粒子状物質を調製した。次に、ラタノプロストを前記溶媒に混合し、ヒュームドシリカに添加した。次に、チモロール(TML)を前記溶媒に混合し、ヒュームドシリカに添加した。例えば、FS60TML(60%チモロール薬剤):0.3gFS+(0.2gTML+5g溶媒)、その後、FS60LTP(60%ラタノプロスト薬剤):0.3gFS+(0.2gラタノプロスト+5g溶媒)、その後、混合物を2日間、室温(相対湿度は30~70%)で乾燥させる。

30

【0202】

第2部：複合体基質

【0203】

1gのパートAおよび0.25gのパートBを用いてエポキシ溶液を調製した。カオリン、FS60LTP、FS60TML、およびエポキシを混合し、その後、室温で2日間、30~70%の相対湿度で硬化させた。次に、10μm未満の大きさの粒子状物質(例えば、0.001、0.01、0.1、1、2、3μmなどであるがこれらに限定されない)になるように前記複合体を粉碎した。次に、4gのパートAおよび1gのパートBを用いてポリウレタン溶液を調製した。その後、前記ポリウレタン調製物を複合体粉末に混合し、続いて形状、例えば涙点プラグ形状に成形した。

40

【0204】

複合体基質作製の別の実施例では、1gのパートAおよび0.25gのパートBを用いて前記エポキシ溶液を調製した。次にカオリン、FS60LTP、FS60TML、およびエポキシを混合し、前記混合物を室温で2日間硬化させた。10μm未満の大きさの粒子状物質(例えば、0.001、0.01、0.1、1、2、3μmなどであるがこれらに限定されない)になるように前記複合体を粉末に粉碎し、続いて真空乾燥させた。例え

50

ば、20%のチモロールおよび13.5%のラタノプロストを有する複合体の最終投与量となるように、0.6gのFS60TML、0.4gのFS60LTP、0.33gのカオリン、および0.4gのエポキシを用いて複合体基質製剤を作製した。

【0205】

第3部：ポリウレタンに複合体粉末を分散

【0206】

4gのパートAおよび1gのパートBを用いてポリウレタン溶液を調製した。次にこの調製物を複合体粉末に混合し、成形した。例えば、0.35g(チモロールおよびラタノプロスト)の複合体粉末およびポリウレタンを用いて8.1%のチモロールおよび5.4%のラタノプロストを含むプラグを作製し、その後、形状、例えば涙点プラグ形状に成形した。例えば、0.35gの複合体粉末(20.3%のチモロールおよび13.5%のラタノプロスト)および0.53gのポリウレタンを用いて8.1%のチモロールおよび5.4%のラタノプロストを含むプラグが作製されるだろう。

10

【0207】

実施例：体外試験

【0208】

分析研究の一般プロトコルは、(1)以下の溶液、すなわち、リン酸緩衝生理食塩水(10X PBS) + 塩化ベンザルコニウム(BAK)(0.005%) + Triton-X(0.1%)の調製、およびこの溶液0.5mLを1.5mLバイアルに加えること、である。プラグを秤量し(約5mg/プラグ)、その後、各プラグを溶液の入ったバイアルに入れた(すなわち、バイアル当たりプラグ1個)。次に、プラグを含むバイアルを37°Cに加熱しながら30rpmで撹拌した。バイアルからプラグサンプルを取り出し、4°Cの冷蔵庫の中のバイアルに入れることで、時間間隔に従ってサンプルを取得した。これらの段階について述べた図を図20として示す。図21はラタノプロストの6ヶ月の放出を示すグラフである。図22は1日当たりのラタノプロストの放出を示すグラフである。

20

【0209】

図23はパリレンを被覆した涙点プラグ(例えば、微細孔は0.5~5.0ミクロン(例えば、0.5ミクロン、0.6ミクロン、0.7ミクロンなどであるがこれらに限定されない)であるがこれらに限定されない)のラタノプロスト累積放出を説明する。ここで、パリレン被覆の厚みは0.2~5.0ミクロン(例えば、0.2ミクロン、0.3ミクロン、0.4ミクロン、0.5ミクロン、0.6ミクロンなどであるがこれらに限定されない)である。

30

【0210】

図24は、EXP-LP02 = 複合体のみ(ポリウレタンを含まない)、EXP-LP01 = ポリウレタン中の複合体粉末、およびEXP-LP01C = ポリウレタン中の被覆複合体粉末を比較しながら、3ヶ月間の放出特性を説明する。

【0211】

各EXPグラフは繰り返し、LP-01、およびLP01C実験から構成された。図25は、1日当たりに放出されるラタノプロストの量を示しながら、3ヶ月間の放出特性を説明する。

40

【0212】

図26は涙点プラグから放出される薬剤、例えばチモロール(TML)およびラタノプロスト(LP)の累積量を説明する。

【0213】

図27は、1日当たりに5mgの涙点プラグから放出されるLP(5%)およびTML(8%)の量を説明する。

【0214】

実施例：ラタノプロスト複合体、ラタノプロスト-ポリウレタン、およびパリレン被覆プラグの比較

【0215】

50

HPLC分析試験のために、(1)14%の最終薬剤含有量で、60:40の比率で薬剤(PU:FS60)を含むポリウレタン/ヒュームドシリカと複合体粉末、(2)14%の最終薬剤含有量で、薬剤を含み、パリレン被覆を有する複合体粉末を含むポリウレタン/ヒュームドシリカ(PU:FS60)、(3)14.62%の最終薬剤含有量を有する複合体(FS60+カオリン+エポキシ)のみ、の3種類の涙点プラグを作製した。

【0216】

試薬：

【0217】

- ・ カオリン USP Sigmaカタログ番号k1512-500G、ロット番号
- ・ ヘキサン、無水、95%、Sigmaカタログ番号296090-1L、ロット番号 10
- ・ シリカ、ヒュームド、平均粒径0.2~0.3、Sigmaカタログ番号55505-500G、ロット番号
- ・ エポキシ、EPO-TEK パートA、バッチ PB116550、有効期限03.2015
- ・ エポキシ、EPO-TEK パートB、バッチ PB116544、有効期限03.2015
- ・ THF、テトラヒドロフラン、CAS番号109-99-9
- ・ エチルアルコール(エタノール)96%、CAS番号64-17-5
- ・ ラタノプロスト、CAS番号1302-9-82、ロット番号PG01-20140101、製造日05/01/2014 20
- 製造者コード-R-0673.14、584-03
- ・ ポリウレタン、HAPCO-Steralloy(商標) FDG-エラストマー、No.2781(4A:B)
- ・ Triton(商標) X-100、SIGMA-ALDRICH 5ml-CAS番号9002-93-1

【0218】

機器：

【0219】

- ・ Kern ABJ 80-4NM、化学天秤、0.1mg
- ・ 冷凍庫、EL2280 Electra 30
- ・ ミニドライバス-Miniib-100、Miulab instruments、Lumitron ltd
- ・ 乳鉢と乳棒
- ・ オービタルシェーカー - SSM1、Stuart - 英国
- ・ デシケーター(2時間、200にてオープンで事前乾燥) 334278
- SIGMA-ALDRICH、モレキュラーシーブ、3、ペレット、3.2mm

【0220】

使用したさらなる材料：

- ・ 成形ブロック-PUを含む複合体を円筒形に加圧および成形
- ・ アルミ箔 40
- ・ プラスチックカップ

【0221】

サンプル調製方法：

【0222】

複合体のみサンプル(タイプ3)：

1. 複合体のみサンプル用粒子状物質調製(FS60)
 - ・ THF:エタノール 1:1(w/w)の混合溶媒6ml
 - ・ 最初にラタノプロストを溶媒に混合し、次にFSを添加
 - ・ FS60:0.29gFS+(0.44gLP+5g溶媒) 室温にて2日間乾燥
2. 基質調製(量については下の表4.1を参照) 50

- ・ エポキシ溶液調製 1 g のパート A および 0.25 g のパート B
- ・ カオリン + FS60 + エポキシ 室温にて 2 日間乾燥
- ・ LP14.5% の複合体プラグを 5 mg のサンプル (円筒形) に

【表 14】

表 4. 1

| 基質 | FS60 (g) | カオリン (g) | エポキシ (g) | 最終LP |
|------------|----------|----------|----------|--------|
| LP14.5%複合体 | 0.054 | 0.0824 | 0.0863 | 14.62% |

10

PU + 複合体粉末 (タイプ 1 およびタイプ 2)

1. PU + 複合体粉末用粒子状物質調製 (FS60)

- ・ THF : エタノール 1 : 1 (w/w) の混合溶媒 10 ml
- ・ 最初にラタノプロストを溶媒に混合し、次に FS を添加
- ・ FS60 : 0.6648 g FS + (1 g LP + 10 g 溶媒) 室温にて 2 日間乾燥

2. 基質調製 (量については下の表 4. 2 を参照)

- ・ エポキシ溶液調製 1 g のパート A および 0.25 g のパート B
- ・ カオリン + FS60 + エポキシ 室温にて 2 日間乾燥
- ・ 乾燥させた LP - FS60 を乳鉢を用いて粉碎。
- ・ デシケーターを用いて粉碎した LP - FS60 を 3 日間乾燥。

20

【表 15】

表 4. 2 複合体

| 基質 | FS60 (g) | カオリン (g) | エポキシ (g) | 最終LP |
|---------------------|----------|----------|----------|--------|
| LP35.5%複合体 (PU用) | 1.203 | 0.421 | 0.409 | 35.53% |

3. PU サンプル調製 : ポリウレタン HAPCO2781 溶液調製 4 g のパート A および 1 g のパート B

30

【0223】

サンプル :

【0224】

【表 16】

| プラグサンプル (PU) | LP35.5%複合体-15-03-2015 (g) | PU (g) | 最終LP% |
|--------------|---------------------------|--------|-------|
| LP14% | 0.509 | 0.78 | 14.0% |

40

【0225】

- ・ プラグの培養のための溶液調製 (PBS + BAK + Triton)
- ・ BAK および TRITON を秤量 (量については表を参照)
- ・ PBS を添加

【表 17】

| TRITON% | TRITON (g) | BAK% | BAK (g) | PBS mL |
|---------|------------|--------|---------|--------|
| 0.1006 | 0.0403 | 0.0056 | 0.0023 | 40.00 |

サンプル :

50

- ・ 表に従って対照溶液を調製
- ・ 1.5バイアルに0.5mLの溶液を添加
- ・ バイアルにサンプルを入れる
- ・ 37℃のヒーターにバイアルを入れる
- ・ 30RPMの攪拌機の上にヒーターを置く
- ・ 「浸漬条件法」に従ってサンプルを取り出す

【0226】

サンプル

【表18】

| | サンプル | PBK+BAK+Triton 中の37℃での 日数 | 複合体 重量 | PBS+BAK (0.005%) + TRIRON (0.1%) | |
|-------|--------------------|---------------------------------|-----------|--|---------|
| | NEXTAR RUN 9 | | 5 mg | 0.5g | プラグデザイン |
| 10-1 | LP14-0315-1W-C01 | 1 | 5.71 | 0.5331 | 複合体のみ |
| 10-2 | LP14-0315-3W-C01 | 3 | 5.71 | 0.5339 | 複合体のみ |
| 10-3 | LP14-0315-5W-C01 | 5 | 5.71 | 0.5318 | 複合体のみ |
| 10-4 | LP14-0315-7W-C01 | 7 | 5.71 | 0.5336 | 複合体のみ |
| 10-5 | LP14-0315-9W-C01 | 9 | 5.71 | 0.5343 | 複合体のみ |
| 10-6 | LP14-0315-14W-C01 | 14 | 5.71 | 0.5345 | 複合体のみ |
| 10-7 | LP14-0315-21W-C01 | 21 | 5.71 | 0.5331 | 複合体のみ |
| 10-8 | LP14-0315-28W-C01 | 28 | 5.71 | 0.5315 | 複合体のみ |
| 10-9 | LP14-0315-48W-C01 | 48 | 5.71 | 0.5290 | 複合体のみ |
| 10-10 | LP14-0315-79W-C01 | 79 | 5.71 | 0.5341 | 複合体のみ |
| 10-11 | LP14-0315-109W-C01 | 109 | 5.71 | 0.5300 | 複合体のみ |
| 10-12 | LP14-0315-1W-C02 | 1 | 5.81 | 0.5320 | 複合体のみ |
| 10-13 | LP14-0315-3W-C02 | 3 | 5.81 | 0.5319 | 複合体のみ |
| 10-14 | LP14-0315-5W-C02 | 5 | 5.81 | 0.5293 | 複合体のみ |
| 10-15 | LP14-0315-7W-C02 | 7 | 5.81 | 0.5187 | 複合体のみ |
| 10-16 | LP14-0315-9W-C02 | 9 | 5.81 | 0.5191 | 複合体のみ |
| 10-17 | LP14-0315-14W-C02 | 14 | 5.81 | 0.5264 | 複合体のみ |
| 10-18 | LP14-0315-21W-C02 | 21 | 5.81 | 0.5140 | 複合体のみ |
| 10-19 | LP14-0315-28W-C02 | 28 | 5.81 | 0.5099 | 複合体のみ |
| 10-20 | LP14-0315-48W-C02 | 48 | 5.81 | 0.5177 | 複合体のみ |
| 10-21 | LP14-0315-79W-C02 | 79 | 5.81 | 0.5078 | 複合体のみ |
| 10-22 | LP14-0315-109W-C2 | 109 | 5.81 | 0.5124 | 複合体のみ |
| 10-23 | LP14-0315-1W-P1 | 1 | 4.80 | 0.5080 | PUを含む粉末 |
| 10-24 | LP14-0315-3W-P1 | 3 | 4.80 | 0.5158 | PUを含む粉末 |
| 10-25 | LP14-0315-5W-P1 | 5 | 4.80 | 0.5138 | PUを含む粉末 |
| 10-26 | LP14-0315-7W-P1 | 7 | 4.80 | 0.5132 | PUを含む粉末 |
| 10-27 | LP14-0315-9W-P1 | 9 | 4.80 | 0.5146 | PUを含む粉末 |
| 10-28 | LP14-0315-14W-P1 | 14 | 4.80 | 0.5007 | PUを含む粉末 |
| 10-29 | LP14-0315-21W-P1 | 21 | 4.80 | 0.5203 | PUを含む粉末 |
| 10-30 | LP14-0315-28W-P1 | 28 | 4.80 | 0.5122 | PUを含む粉末 |
| 10-31 | LP14-0315-48W-P1 | 48 | 4.80 | 0.5217 | PUを含む粉末 |
| 10-32 | LP14-0315-79W-P1 | 79 | 4.80 | 0.5150 | PUを含む粉末 |
| 10-33 | LP14-0315-109W-P1 | 109 | 4.80 | 0.5230 | PUを含む粉末 |
| 10-34 | LP14-0315-1W-P2 | 1 | 5.15 | 0.5232 | PUを含む粉末 |
| 10-35 | LP14-0315-3W-P2 | 3 | 5.15 | 0.5211 | PUを含む粉末 |
| 10-36 | LP14-0315-5W-P2 | 5 | 5.15 | 0.5195 | PUを含む粉末 |
| 10-37 | LP14-0315-7W-P2 | 7 | 5.15 | 0.5261 | PUを含む粉末 |
| 10-38 | LP14-0315-9W-P2 | 9 | 5.15 | 0.5206 | PUを含む粉末 |

10

20

30

40

【表 19】

| | | | | | |
|-------|--------------------|-----|------|--------|----------|
| 10-39 | LP14-0315-14W-P2 | 14 | 5.15 | 0.5151 | PUを含む粉末 |
| 10-40 | LP14-0315-21W-P2 | 21 | 5.15 | 0.5204 | PUを含む粉末 |
| 10-41 | LP14-0315-28W-P2 | 28 | 5.15 | 0.5192 | PUを含む粉末 |
| 10-42 | LP14-0315-48W-P2 | 48 | 5.15 | 0.5158 | PUを含む粉末 |
| 10-43 | LP14-0315-79W-P2 | 79 | 5.15 | 0.5197 | PUを含む粉末 |
| 10-44 | LP14-0315-109W-P2 | 109 | 5.15 | 0.5191 | PUを含む粉末 |
| 9-1 | LP14-0315-1W-PY1 | 1 | 4.46 | 0.5303 | PUを含む被覆粉 |
| 9-2 | LP14-0315-3W-PY1 | 3 | 4.46 | 0.5320 | PUを含む被覆粉 |
| 9-3 | LP14-0315-5W-PY1 | 5 | 4.46 | 0.5389 | PUを含む被覆粉 |
| 9-4 | LP14-0315-7W-PY1 | 7 | 4.46 | 0.5306 | PUを含む被覆粉 |
| 9-5 | LP14-0315-9W-PY1 | 9 | 4.46 | 0.5317 | PUを含む被覆粉 |
| 9-6 | LP14-0315-14W-PY1 | 14 | 4.46 | 0.5381 | PUを含む被覆粉 |
| 9-7 | LP14-0315-21W-PY1 | 21 | 4.46 | 0.5342 | PUを含む被覆粉 |
| 9-8 | LP14-0315-28W-PY1 | 28 | 4.46 | 0.5366 | PUを含む被覆粉 |
| 9-9 | LP14-0315-48W-PY1 | 48 | 4.46 | 0.5357 | PUを含む被覆粉 |
| 9-10 | LP14-0315-79W-PY1 | 79 | 4.46 | 0.5366 | PUを含む被覆粉 |
| 9-11 | LP14-0315-109W-PY1 | 109 | 4.46 | 0.5316 | PUを含む被覆粉 |
| 9-12 | LP14-0315-1W-P2 | 1 | 4.23 | 0.5367 | PUを含む被覆粉 |
| 9-13 | LP14-0315-3W-P2 | 3 | 4.23 | 0.5352 | PUを含む被覆粉 |
| 9-14 | LP14-0315-5W-P2 | 5 | 4.23 | 0.5303 | PUを含む被覆粉 |
| 9-15 | LP14-0315-7W-P2 | 7 | 4.23 | 0.5320 | PUを含む被覆粉 |
| 9-16 | LP14-0315-9W-P2 | 9 | 4.23 | 0.5325 | PUを含む被覆粉 |
| 9-17 | LP14-0315-14W-P2 | 14 | 4.23 | 0.5337 | PUを含む被覆粉 |
| 9-18 | LP14-0315-21W-P2 | 21 | 4.23 | 0.5322 | PUを含む被覆粉 |
| 9-19 | LP14-0315-28W-P2 | 28 | 4.23 | 0.5305 | PUを含む被覆粉 |
| 9-20 | LP14-0315-48W-P2 | 48 | 4.23 | 0.5297 | PUを含む被覆粉 |
| 9-21 | LP14-0315-79W-P2 | 79 | 4.23 | 0.5339 | PUを含む被覆粉 |
| 9-22 | LP14-0315-109W-P2 | 109 | 4.23 | 0.5388 | PUを含む被覆粉 |

10

20

【0227】

実施例：ポリウレタン被覆プラグのサンプル試験

【0228】

試験対象プラグ：ポリウレタン：FS60（60%ヒュームドシリカ：40%ラタノプロスト）、最終含有量は14.4%であるサンプルからPBS溶液へのラタノプロスト放出特性に対する時間の影響を測定するために、時間を変化させて37℃でサンプルを培養した。

30

【0229】

試薬および機器：

試薬

- ・ カオリンUSP Sigma カタログ番号k1512-500G、
- ・ ヘキサン、無水、95%、Sigmaカタログ番号296090-1L、
- ・ シリカ、ヒュームド、平均粒径0.2~0.3、Sigmaカタログ番号5505-500G、
- ・ エポキシ EPO-TEK パートA バッチPB046370
- ・ エポキシ EPO-TEK パートB バッチPB046149
- ・ トルエン Sigma CAS 1088-88-3
- ・ THF、テトラヒドロフラン、CAS番号109-99-9
- ・ エチルアルコール（エタノール）96%、CAS番号64-17-5
- ・ ラタノプロスト、CAS 1302-9-82、ロット番号PG01-20140101
- 製造者コード-R-0673.14、584-03
- ・ Triton X-100、SIGMA-ALDRICH 5mL-CAS番号90

50

02-93-1

・ ポリウレタン PMC780 ドライ ショア80 2A:1B (医療用PUではない)

機器

- ・ Kern A B J 80-4NM、化学天秤、0.1mg
- ・ 冷凍庫、EL2280 Electra
- ・ ミニドライバス-Miniib-100、Miulab instruments、Lumitron ltd
- ・ 乳鉢と乳棒
- ・ オービタルシェーカー - SSM1、Stuart - 英国
- ・ デシケーター (2時間、200にてオープンで事前乾燥) 334278 SIGMA-ALDRICH、モレキュラーシーブ、3、ペレット、3.2mm

10

その他の材料

- ・ 成形ブロック - PUを含む複合体を円筒形に加圧および成形
- ・ アルミ箔
- ・ プラスチックカップ

【0230】

サンプル調製方法:

粒子状物質調製 (FS60) LP-FS60

- ・ THF:エタノール 1:1 (w/w)の混合溶媒6mL
- ・ 最初にラタノプロストを溶媒に混合し、次にFSを添加
- ・ FS60:0.2gFS+(0.3gLP+5g溶媒) 室温にて2日間乾燥
- ・ 5%のTRITON(1grFS+0.053gTRITON+10gエタノール)を含むFS

20

基質調製 (量については下の表4.2を参照)

- ・ エポキシ溶液調製 1gのパートAおよび0.25gのパートB
- ・ カオリン+FS60+エポキシ 室温にて2日間乾燥
- ・ 乾燥させたLP-FS60を乳鉢および乳棒を用いて粉碎。
- ・ デシケーターを用いて粉碎したLP-FS60を3日間乾燥。

30

複合体

【表20】

| 基質 | FS60 (g) | カオリン (g) | エポキシ (g) | 最終LP |
|-----------|----------|----------|----------|-------|
| LP36%-複合体 | 0.34 | 0.11 | 0.11 | 36.0% |

・ サンプル調製 (量については下表を参照)

- ・ ポリウレタンPMC780溶液調製 2gのパートAおよび1gのパートB

サンプル

【表21】

| サンプル | 会社 | 種類 | ショア | パリレン被覆 | プトヴァール被覆 | 暴露度合い |
|------|-----------|---------|-----|--------|----------|-------|
| E | Smooth-on | PMC 780 | 80 | いいえ | いいえ | 対照 |
| F | Smooth-on | PMC 780 | 80 | はい | いいえ | 微細孔 |
| G | Smooth-on | PMC 780 | 80 | はい | いいえ | 片面 |
| H | Smooth-on | PMC 780 | 80 | いいえ | はい | いいえ |
| I | Smooth-on | PMC 780 | 80 | はい | いいえ | 両面 |

40

最終サンプル

【表 2 2】

| | | | |
|---------|----------------------------|--------|-------|
| プラグサンプル | LP 36%—複合体—09 —2014 (g) | PU (g) | 最終LP% |
| LP 14% | 0.055 | 0.085 | 14% |

・ 溶液調製

- ・ 0.01M PBS + 0.005% BAK + 0.1% TRITON X-100

10

表 4.5 サンプル

2. サンプル調製：FS 60 (粒子状物質調製)

- ・ 3gのHFE + 3gのエタノール = 6mLの溶媒混合液を秤量
- ・ 0.3gのLPを秤量
- ・ マグネチックスターラーを用いてLPを2gの溶媒混合液に徐々に混合
- ・ 0.2gのFSを秤量
- ・ 溶媒を含むLPを0.2gのFSに添加
- ・ 空気を避けるように、ヘラを用いて材料を徐々に混合
- ・ 2日間、室温で維持

20

【0231】

図 28A は、室温での 2 日間の培養の開始時のサンプルを示す。図 28B は、室温での 2 日後のサンプルを示す。

【0232】

複合体調製：

- ・ FSおよびカオリンを秤量 (量については表を参照)
- ・ ヘラを用いて材料を徐々に混合
- ・ エポキシ (最終溶液 A + B) を添加 (量については表を参照)
- ・ ヘラを用いて材料を混合
- ・ 2枚のPEシートを切断
- ・ 小さな複合体加硫 (クスクス形) を入れる
- ・ 2日間、冷蔵庫 (4) の中で保管

30

【0233】

複合体サンプルを図 29 に示す。

最終製剤

【表 2 3】

| エタノール | % (X100) | 5% (X100) | FS (X100) | 複合体中 の薬剤% | エポキシ | カオリン | FS 濃縮物 |
|---------|-------------|--------------|-----------|--------------|-------|-------|-----------|
| g | 最終 | g | g | | g | g | g |
| 0.300 | 0.120 | 0.001 | 0.015 | 35.675 | 0.130 | 0.111 | 0.375 |
| 最終 2. 3 | | | | | | | |

40

複合体粉砕

- ・ 乳鉢の中に顆粒を入れ、ヘラを使用して顆粒を粉末に粉砕する。
- ・ プラスチック製カップの中に乾燥したデシケーターを入れ、小さなカップに粉末を加える。

【0234】

図 30 は、プラスチック製カップの中に置かれた乾燥したデシケーターと、10mLカップへの粉末の添加を示す。

50

PU + 複合体：

- ・ 0.055の複合体を秤量
- ・ PUのパートAおよびパートBを秤量
- ・ 5分間、PUを混合
- ・ 0.085のPUを秤量
- ・ PUと複合体を滑らかなペースト（例えば、この混合物に粒子が一切見られない）に混合
- ・ ペーストを成形ブロックに入れる
- ・ 室温で48時間、硬化させる

【表24】

| プラグサンプル | LP36%-複合体-09- 2014 (g) | PU (g) | 最終LP% |
|---------|---------------------------|--------|-------|
| LP14% | 0.056 | 0.086 | 14.0% |

10

- ・ 溶液調製 (PBS + BAK + Triton)
- ・ BAKおよびTRITONを秤量（量については表を参照）
- ・ PBSを添加

【表25】

| TRITON % | TRITON (g) | BAK% | BAK (g) | PBS mL |
|----------|------------|--------|---------|--------|
| 0.095 | 0.0285 | 0.0060 | 0.0018 | 30.026 |

20

サンプル

- ・ 表に従って対照溶液を調製
- ・ 1.5バイアルに0.5mL gr溶液を入れる
- ・ 5mgのサンプル(0.005gr)を秤量
- ・ バイアルにサンプルを入れる
- ・ 37のヒーターにバイアルを入れる
- ・ 30RPMの攪拌機の上にヒーターを置く
- ・ 「浸漬条件法」に従ってサンプルを取り出す。例えば、サンプル番号3、11、19、27。3日後バイアルから複合体を取り出し、冷蔵後にバイアルを入れ、その後、1、3、5、7、9日など新しいバイアルに複合体を入れる（例えば、図20を参照）。

30

【表 2 6】

| | 複合体 FS60 + PU | PBS+BAK+Triton 中で | 複合体重量 | PBS+BAK(0.005%)+TRITON(0.1%) |
|----|-------------------------|-------------------|-------|------------------------------|
| | NEXTAR RUN 7 | 37°Cでの日数 | 3 mg | 0.5g |
| 1 | Con2(PBS+BAK+TRITON+LP) | 4°Cで 28 日 | 3.70 | 0.516 |
| 2 | Con3(PBS+BAK+TRITON+LP) | 37°Cで 28 日 | 3.5 | 0.534 |
| 3 | LP14-1114-1D-E | 1 | 2.0 | 0.548 |
| 4 | LP14-1114-3D-E | 3 | 2.0 | 0.566 |
| 5 | LP14-1114-5D-E | 5 | 2.0 | 0.583 |
| 6 | LP14-1114-7D-E | 7 | 2.0 | 0.571 |
| 7 | LP14-1114-9D-E | 9 | 2.0 | 0.553 |
| 8 | LP14-1114-14D-E | 14 | 2.0 | 0.546 |
| 9 | LP14-1114-1D-F | 1 | 3.6 | 0.526 |
| 10 | LP14-1114-3D-F | 3 | 3.6 | 0.542 |
| 11 | LP14-1114-5D-F | 5 | 3.6 | 0.599 |
| 12 | LP14-1114-7D-F | 7 | 3.6 | 0.549 |
| 13 | LP14-1114-9D-F | 9 | 3.6 | 0.494 |
| 14 | LP14-1114-14D-F | 14 | 3.6 | 0.507 |
| 15 | LP14-1114-1D-G | 1 | 2.8 | 0.544 |
| 16 | LP14-1114-3D-G | 3 | 2.8 | 0.515 |
| 17 | LP14-1114-5D-G | 5 | 2.8 | 0.575 |
| 18 | LP14-1114-7D-G | 7 | 2.8 | 0.523 |
| 19 | LP14-1114-9D-G | 9 | 2.8 | 0.618 |
| 20 | LP14-1114-14D-G | 14 | 2.8 | 0.564 |
| 21 | LP14-1114-1D-H | 1 | 3.3 | 0.587 |
| 22 | LP14-1114-3D-H | 3 | 3.3 | 0.611 |
| 23 | LP14-1114-5D-H | 5 | 3.3 | 0.546 |
| 24 | LP14-1114-7D-H | 7 | 3.3 | 0.531 |
| 25 | LP14-1114-9D-H | 9 | 3.3 | 0.504 |
| 26 | LP14-1114-14D-H | 14 | 3.3 | 0.536 |
| 27 | LP14-1114-1D-I | 1 | 2.6 | 0.510 |
| 28 | LP14-1114-3D-I | 3 | 2.6 | 0.580 |
| 29 | LP14-1114-5D-I | 5 | 2.6 | 0.541 |
| 30 | LP14-1114-7D-I | 7 | 2.6 | 0.553 |
| 31 | LP14-1114-9D-I | 9 | 2.6 | 0.539 |
| 32 | LP14-1114-14D-I | 14 | 2.6 | 0.549 |

10

20

30

【 0 2 3 5】

実施例：チモロールおよびラタノプロスト

【 0 2 3 6】

本実施例では以下の物質を含むサンプルに焦点を合わせる：

【 0 2 3 7】

PU (Hapco 2781) : FS60 - (60%ラタノプロスト : 40%チモロール)、最終チモロール含有量は8.1%であり、最終ラタノプロスト含有量は5.4%である。

40

【 0 2 3 8】

試薬および機器：

試薬

- ・ カオリン USP Sigma カタログ番号 k1512-500G、
- ・ ヘキサン、無水、95%、Sigma カタログ番号 296090-1L
- ・ シリカ、ヒュームド、平均粒径 0.2 ~ 0.3、Sigma カタログ番号 5505-500G、

50

- ・ エポキシ EPO-TEK パートA バッチPB116550
- ・ エポキシ EPO-TEK パートB バッチPB116544
- ・ THF、テトラヒドロフラン、CAS番号109-99-9
- ・ エチルアルコール(エタノール)96%、CAS番号64-17-5
- ・ ラタノプロスト、CAS 1302-9-82、ロット番号PG01-20140101
- ・ 製造者コード-R-0673.14、584-03(NEORE PHARMA)
- ・ チモロール CAS 26921-17-5 ロット 140303 製造日 03/2014 (NEORE PHARMA)
- ・ ポリウレタン、HAPCO-Sterallooy(商標) FDG-エラストマー、No.2781(4A:B) 10
- ・ Triton X-100、SIGMA-ALDRICH 5mL-CAS番号9002-93-1

機器

- ・ Kern ABJ 80-4NM、化学天秤、0.1mg
- ・ 冷凍庫、EL2280 Electra
- ・ ミニドライバス-Miniib-100、Miulab instruments、Lumitron ltd
- ・ 乳鉢と乳棒
- ・ オービタルシェーカー - SSM1、Stuart - 英国 20
- ・ デシケーター(2時間、200にてオープンで事前乾燥) 334278
SIGMA-ALDRICH、モレキュラーシーブ、3、ペレット、3.2mm

その他の材料

- ・ 成形ブロック-PUを含む複合体を円筒形に加圧および成形
- ・ アルミ箔
- ・ プラスチックカップ

【0239】

サンプル調製方法:

粒子状物質調製(FS60LTP) LP-FS60

- ・ THF:エタノール 1:1(w/w)の混合溶媒6mL 30
- ・ ラタノプロストを溶媒に混合し、次にFSを添加する
- ・ FS60:0.2gFS+(0.33gLP+5g溶媒) 室温で2日間乾燥

粒子状物質調製(FS60TML) TML-FS60

- ・ THF:エタノール 1:1(w/w)の混合溶媒6mL
- ・ チモロールを溶媒に混合し、次にFSを添加する
- ・ FS60:0.2gFS+(0.33gTML+5g溶媒) 室温で1日間乾燥

複合体基質調製(量については下表を参照)

- ・ エポキシ溶液調製 1gのパートAおよび0.25gのパートB
- ・ カオリン+FS60+エポキシ 室温で2日間乾燥(下表を参照)
- ・ 乾燥したFS60(PU用)を乳鉢を用いて粉碎 40
- ・ デシケーターを用いて粉碎したFS60を3日間乾燥。

複合体

【表27】

| 複合体中の薬剤% | 複合体中の薬剤% | エポキシ | カオリン | FS最終 | FS LTP | FS TM |
|-------------|------------|------|-------------|------|--------|-------|
| LTP | TM | g | g | | g | g |
| 13.54834586 | 20.3075188 | 0.44 | 0.333333333 | 1 | 0.4 | 0.6 |

サンプル調製(量については表4.3を参照)

・ ポリウレタン HAPCO 2781 溶液調製 4 g のパート A および 1 g のパート B を共に混合し、製剤に 0.53 g の混合物を使用した。

サンプル

【表 28】

| プラグサンプル | 複合体粉末 (g) | PU (g) | 最終 TML % | 最終 LP % |
|-------------|-----------|--------|----------|---------|
| LP&TML-0615 | 0.35 | 0.53 | 8.1% | 5.4% |

溶液調製

・ 0.01 M PBS + 0.005% BAK + 0.1% TRITON X-100

10

表 4.5 サンプル

【表 29】

| サンプル | PBS + BAK + Triton 中で | 複合体重量 | PBS + BAK (0.005%) + TRITON (0.1%) |
|---------------------|-----------------------|-------|------------------------------------|
| NEXTAR RUN 12 | 37°Cでの日数 | 5 ng | 0.5g |
| LP&TML-0615-1d-P1 | 1 | 3.90 | 0.525 |
| LP&TML-0615-3d-P1 | 3 | 3.90 | 0.518 |
| LP&TML-0615-5d-P1 | 5 | 3.90 | 0.520 |
| LP&TML-0615-7d-P1 | 7 | 3.90 | 0.521 |
| LP&TML-0615-9d-P1 | 9 | 3.90 | 0.517 |
| LP&TML-0615-14d-P1 | 14 | 3.90 | 0.514 |
| LP&TML-0615-21d-P1 | 21 | 3.90 | 0.516 |
| LP&TML-0615-28d-P1 | 28 | 3.90 | 0.521 |
| LP&TML-0615-48d-P1 | 58 | 3.90 | 0.516 |
| LP&TML-0615-79d-P1 | 96 | 3.90 | 0.517 |
| LP&TML-0615-109d-P1 | 126 | 3.90 | 0.565 |
| LP&TML-0615-1d-P2 | 1 | 3.50 | 0.524 |
| LP&TML-0615-3d-P2 | 3 | 3.50 | 0.520 |
| LP&TML-0615-5d-P2 | 5 | 3.50 | 0.517 |
| LP&TML-0615-7d-P2 | 7 | 3.50 | 0.522 |
| LP&TML-0615-9d-P2 | 9 | 3.50 | 0.519 |
| LP&TML-0615-14d-P2 | 14 | 3.50 | 0.522 |
| LP&TML-0615-21d-P2 | 21 | 3.50 | 0.516 |
| LP&TML-0615-28d-P2 | 28 | 3.50 | 0.521 |

20

30

サンプル調製

LP - FS 60 (粒子状物質調製)

- ・ 3 g の HFE + 3 g のエタノール = 6 mL の溶媒混合液を秤量
- ・ 0.2 g の LP を秤量
- ・ マグネチックスターラーを用いて LP を 5 g の溶媒混合液に徐々に混合
- ・ 0.3 g の FS を秤量
- ・ 溶媒を含む LP を 0.3 g の FS に添加
- ・ 空気を避けるように、ヘラを用いて材料を徐々に混合
- ・ 1 日間、室温で維持

40

TML - FS 60 (粒子状物質調製)

- ・ 3 g の HFE + 3 g のエタノール = 6 mL の溶媒混合液を秤量
- ・ 0.2 g の TML を秤量
- ・ マグネチックスターラーを用いて TML を 5 g の溶媒混合液に徐々に混合
- ・ 0.3 g の FS を秤量
- ・ 溶媒を含む LP を 0.3 g の FS に添加

50

- ・ 空気を避けるように、ヘラを用いて材料を徐々に混合
- ・ 1日間、室温で維持

複合体

- ・ F S 6 0 およびカオリンを秤量（上表に示す通り）
- ・ ヘラを用いて材料を徐々に混合
- ・ エポキシ（最終溶液 A + B）を添加（上表に示す通り）
- ・ ヘラを用いて材料を混合
- ・ 2枚のPEシートの切断
- ・ 小さな複合体加硫（クスクス形）を入れる
- ・ 2日間、室温で維持

10

複合体粉碎およびPU

・ 乳鉢の中に顆粒を入れ、ヘラを使用して顆粒を微粉末（例えば、100ミクロン未満、0.01ミクロン、0.1ミクロン、1ミクロンなどであるがこれらに限定されない）に粉碎。

- ・ 0.355の複合体を秤量
- ・ PUのパートAおよびパートBを秤量
- ・ 5分間、PUを混合
- ・ 0.53のPUを秤量
- ・ PUおよび複合体を滑らかなペーストに粉碎
- ・ ペーストを成形ブロックに入れる
- ・ 48時間（30/06に）硬化させる

20

溶液調製（PBS + BAK + Triton）

- ・ BAKおよびTRITONを秤量（量については表を参照）
- ・ PBSを添加

【表30】

| TRITON % | TRITON (g) | BAK % | BAK (g) | PBS mL |
|----------|------------|--------|---------|--------|
| 0.1116 | 0.0447 | 0.0058 | 0.0023 | 40.00 |

サンプル

30

- ・ 対照サンプルを調製
- ・ 1.5バイアルに0.5mL gr溶液を入れる
- ・ バイアルにサンプルを入れる
- ・ 37のヒーターにバイアルを入れる
- ・ 30RPMの攪拌機の上にヒーターを置く
- ・ 「浸漬条件法」に従ってサンプルを取り出す

【0240】

ある実施形態では、本発明はカオリンを含む充填剤、ヒュームドシリカを含む吸収剤、エポキシを含む結合剤、およびラタノプロストを含む第一活性薬剤を含む組成物である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～40重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～35重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～30重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～25重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～20重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～15重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～10重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10～40重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15～40重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～40重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は25～40重量パーセント（w/w）である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は

40

50

30 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 35 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 10 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 15 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 20 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、化合物がさらに第二活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤はチモロールである。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 20 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 15 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 10 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 10 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 15 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 20 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 25 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 30 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 35 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 10 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 15 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 20 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記組成物はポリウレタンをさらに含む。ある実施形態では、前記組成物はパリレン被覆をさらに含む。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは 2 ~ 5 マイクロメートルであり、例えば、2.1 マイクロメートル、2.2 マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物がプトヴァール被覆を含む。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは 2 ~ 5 マイクロメートルであり、例えば、2.1 マイクロメートル、2.2 マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物が涙点プラグの形状である。

【0241】

ある実施形態では、本発明は以下を含む方法である。すなわち、それを必要としている哺乳動物の眼への組成物の投与、ここで前記組成物は 1 日あたり 0.5 ~ 10 マイクログラムの第一活性薬剤を放出する。そして前記組成物はカオリンを含む充填剤、ヒュームドシリカを含む吸収剤、エポキシを含む結合剤、およびラタノプロストを含む第一活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 20 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 15 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 5 ~ 10 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 10 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 15 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 20 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 25 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 30 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 35 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 10 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 15 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 20 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記方法が第二活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤はチモロールである。ある実施形態では

10

20

30

40

50

、前記第二活性薬剤を5～40重量パーセント(w/w)で含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は25～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は30～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は35～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は25～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記組成物がパリレン被覆を含む。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは2～5マイクロメートルであり、例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物がプトヴァール被覆を含む。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは2～5マイクロメートルであり、例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物が涙点プラグの形状である。

10

20

【0242】

ある実施形態では、本発明の組成物は、a)以下の要素：(i)不活性物質の粒子(その不活性物質は薬剤が粒子表面に吸着しているか(例えば、薬剤が粒子と結合しているか)または細孔の内側に吸着している(例えば、薬剤が細孔内に収容されている))；(ii)充填剤；(iii)接着結合剤、またはそれらの任意の組み合わせを含む複合体と、b)本体/核の外面の全体または一部にわたる任意の被覆(ここで、前記被覆は完全/連続的であるか、あるいは開穴され、例えば、該被覆はプトヴァールおよび/またはパリレンとすることができるが、これらに限定されない)とを含む薬剤送達装置である。

30

【0243】

ある実施形態では、本発明は、カオリンおよび/またはペクチンを含む充填剤、ヒュームドシリカを含む吸収剤、エポキシを含む結合剤、およびラタノプロストを含む第一活性薬剤を含む組成物である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～10重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は25～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は30～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は35～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は40～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活

40

50

性薬剤は10～45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、化合物がさらに第二活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤はチモロールである。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は5～15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は25～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は30～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は35～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は10～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は15～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は20～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記組成物はポリウレタンをさらに含む。ある実施形態では、前記組成物はパリレン被覆をさらに含む。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは2～5マイクロメートルであり、例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物がブトヴァール被覆を含む。ある実施形態では、前記ブトヴァール被覆の厚みは2～5マイクロメートルであり、例えば、2.1マイクロメートル、2.2マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物が涙点プラグの形状である。

【0244】

ある実施形態では、本発明は、それを必要としている哺乳動物の眼部への組成物の投与を含む方法である、ここで前記組成物は1日当たり0.5～10マイクログラムの第一活性薬剤を放出する。そして前記組成物はカオリンを含む充填剤、ヒュームドシリカを含む吸収剤、エポキシを含む結合剤、およびラタノプロストを含む第一活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～45重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～40重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～35重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～30重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～25重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～20重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は5～15重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は15～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は20～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は25～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は30～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は35～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は40～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は45～50重量パーセント(w/w)である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は10～35重量パーセント(w/w)である。

10

20

30

40

50

ント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 10 ~ 45 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 15 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 20 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第一活性薬剤は 25 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記方法が第二活性薬剤を含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤はチモロールである。ある実施形態では、前記第二活性薬剤を 5 ~ 40 重量パーセント (w/w) で含む。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 20 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 15 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 5 ~ 10 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 10 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 15 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 20 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 25 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 30 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 35 ~ 40 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 10 ~ 35 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 15 ~ 30 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記第二活性薬剤は 20 ~ 25 重量パーセント (w/w) である。ある実施形態では、前記組成物はパリレン被覆を含む。ある実施形態では、前記パリレン被覆の厚みは 2 ~ 5 マイクロメートルであり、例えば、2.1 マイクロメートル、2.2 マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物はプトヴァール被覆を含む。ある実施形態では、前記プトヴァール被覆の厚みは 2 ~ 5 マイクロメートルであり、例えば、2.1 マイクロメートル、2.2 マイクロメートルなどであるがこれらに限定されない。ある実施形態では、前記組成物が涙点プラグの形状である。

【0245】

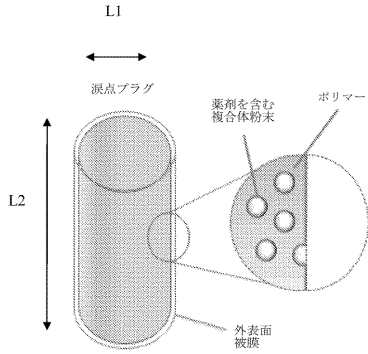
本発明の多くの実施形態について述べてきたが、これらの実施形態は単に例にすぎず、限定するものではなく、多くの修正が通常の技術にとって明らかになると考えられる。さらにまだ、必要な順番でさまざまな措置を行う場合がある（そして、必要な措置を追加する場合がある、および/または必要な措置を除外する場合がある）。

10

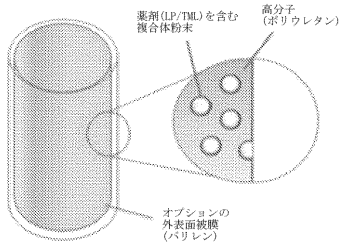
20

30

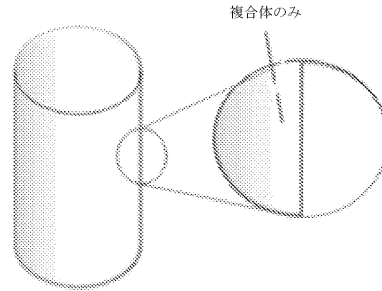
【図 1 A】



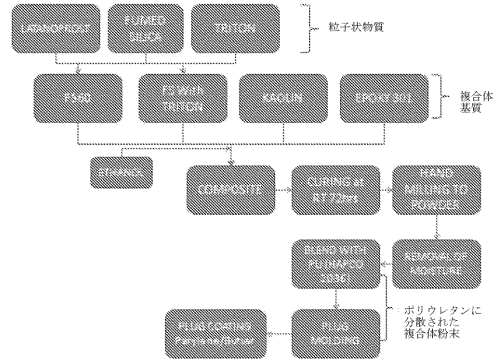
【図 1 B】



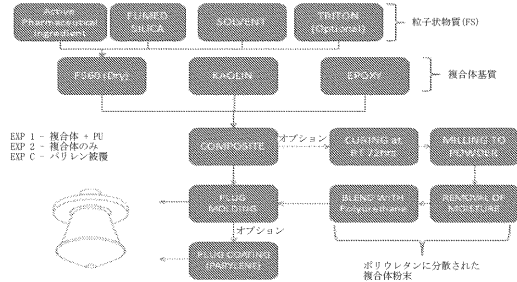
【図 1 C】



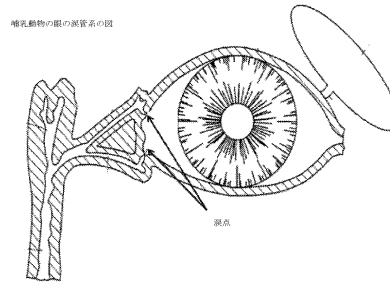
【図 2 A】



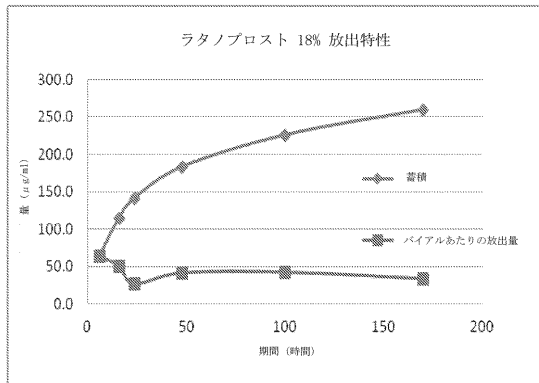
【図 2 B】



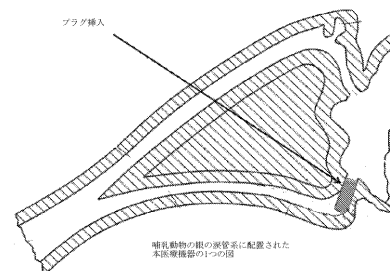
【図 4】



【図 3】

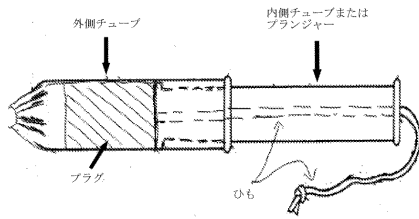


【図 5】



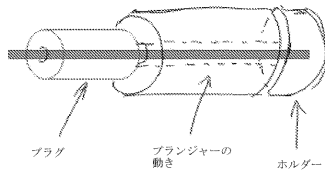
【 図 6 】

コンパクトミニ拡散器およびミニプラグアプリーケーター

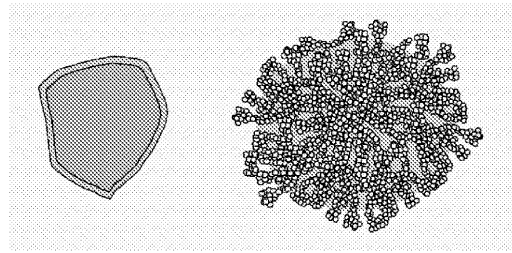


【 図 7 】

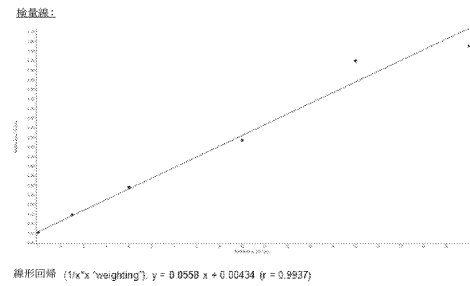
コンパクトミニ拡散器およびミニプラグアプリーケーター



【 図 8 】



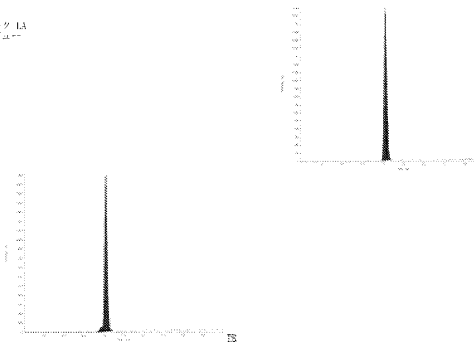
【 図 9 】



【 図 10 】

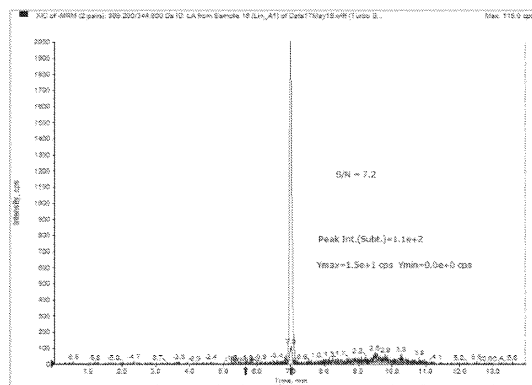
| | | | |
|--------|----------------------|---------|---|
| サンプル名 | Lin 6 | 結果表 | 18May15.db |
| 取得日時 | 5/17/2015 3:54:42 PM | データファイル | Data17May15.wiff |
| 取得方法 | Ex7,dam | 注入バイアル | 66 |
| プロジェクト | EXP2015_05_04 | 回帰方程式 | $y = 0.0558x + 0.00434$ ($r = 0.9937$) |
| 機器名 | 3200 Q TRAP | | |

ピーク IA
レビュー

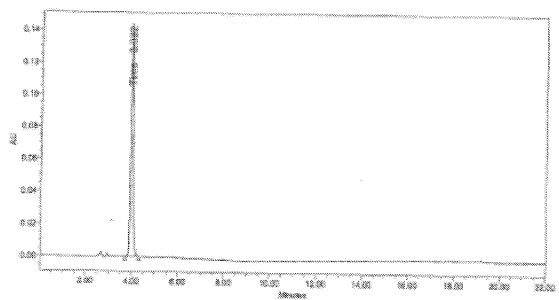


| Peak Name | Sample type | Target Conc ng/mL | RT min | Height peak Area | IS peak Area | Peak area Ratio | Found ng/mL | % Accuracy |
|-----------|-------------|-------------------|--------|------------------|--------------|-----------------|-------------|------------|
| IA | SEPMER | 20.00 | 1.53 | 3300 | 2753 | 1.203 | 15.93 | 91.65 |

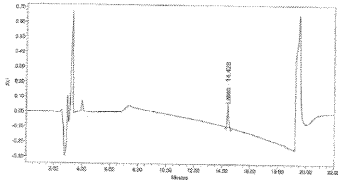
【 図 11 】



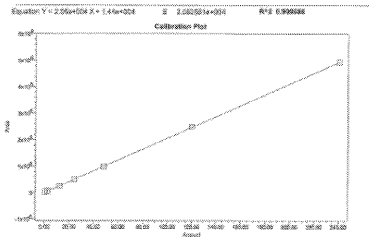
【 図 12 】



【 図 1 3 】



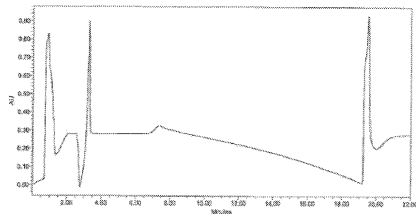
【 図 1 4 A 】



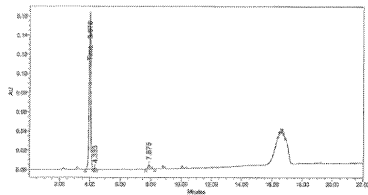
【 図 1 4 B 】

| Sample Name | Time | X Value | Date Acquired | Area | Manual | Ignore | Calc. Value | % Deviation |
|-------------|------|------------|----------------------|---------|--------|--------|-------------|-------------|
| A.1 | 45 | 0.481252 | 0/29/2016 3:02:53 PM | 27309 | No | No | 0.655342 | 26.773 |
| A.2 | 55 | 2.416005 | 0/29/2016 3:20:01 PM | 85091 | No | No | 2.670349 | 11.261 |
| A.3 | 67 | 12.020003 | 0/29/2016 3:40:03 PM | 238028 | No | No | 11.987592 | -6.833 |
| A.4 | 69 | 24.050003 | 0/29/2016 4:12:17 PM | 476463 | No | No | 23.681125 | -1.576 |
| A.5 | 69 | 48.100002 | 0/29/2016 4:36:28 PM | 952926 | No | No | 47.367137 | -0.733 |
| A.6 | 70 | 120.300002 | 0/29/2016 4:56:32 PM | 2407852 | No | No | 120.792031 | 0.415 |
| A.7 | 71 | 240.600002 | 0/29/2016 5:21:41 PM | 4815704 | No | No | 240.499332 | -0.056 |

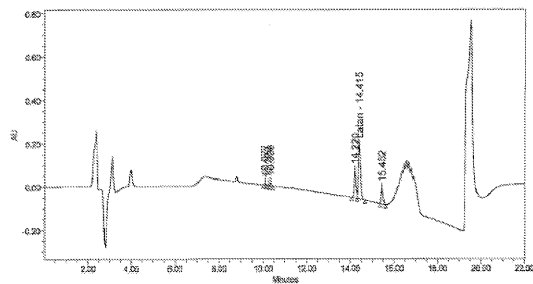
【 図 1 8 】



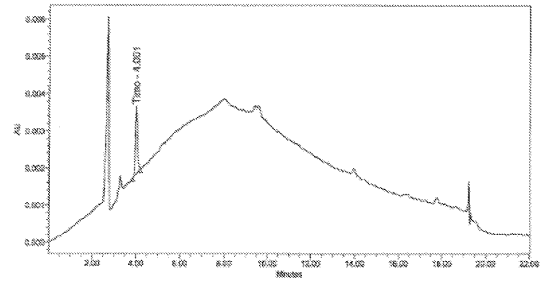
【 図 1 9 A 】



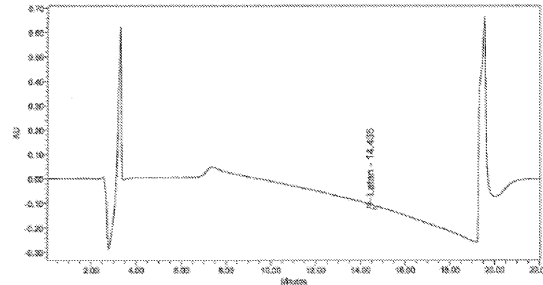
【 図 1 9 B 】



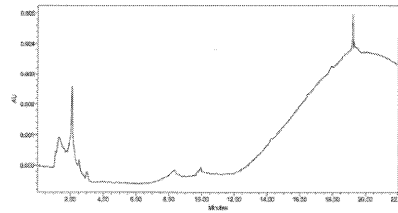
【 図 1 5 】



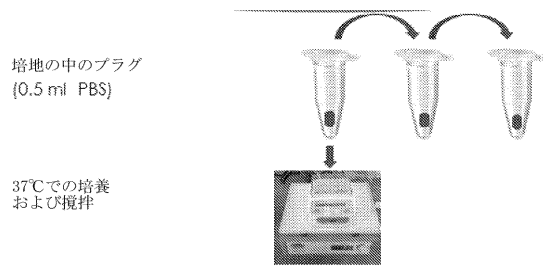
【 図 1 6 】



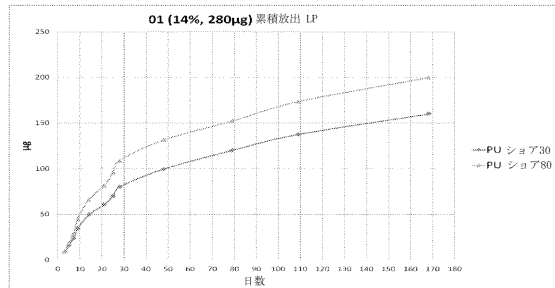
【 図 1 7 】



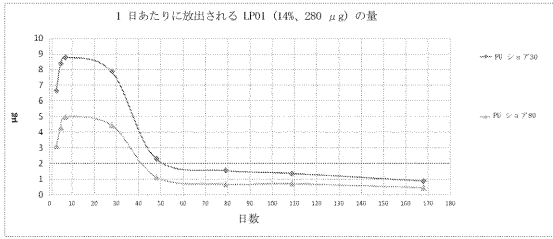
【 図 2 0 】



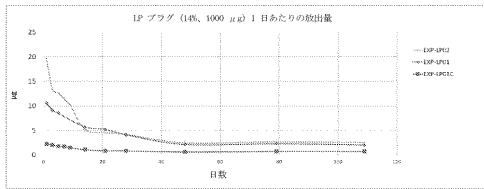
【 図 2 1 】



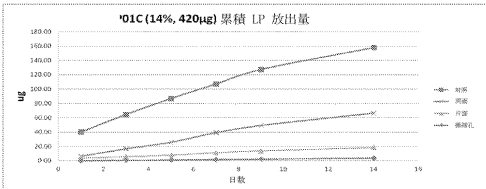
【図 2 2】



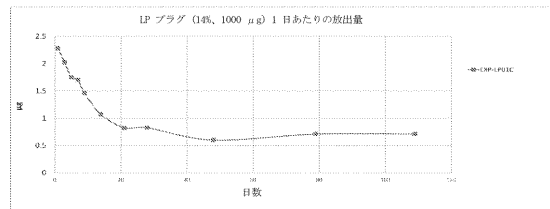
【図 2 5】



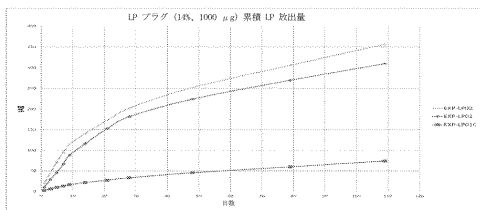
【図 2 3】



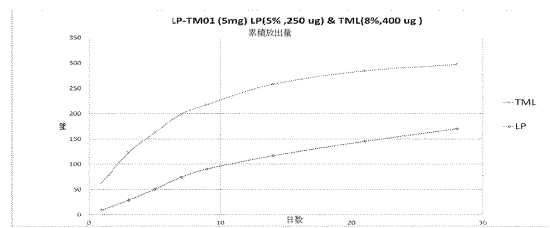
【図 2 6】



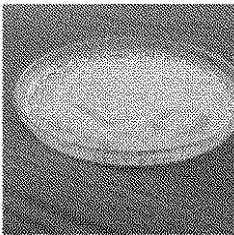
【図 2 4】



【図 2 7】



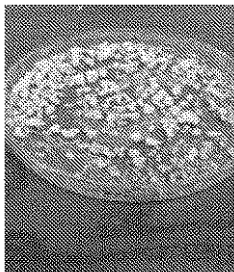
【図 2 8 A】



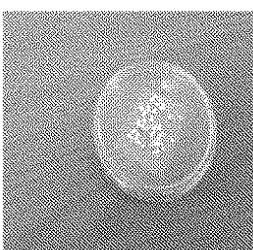
【図 3 0】



【図 2 8 B】



【図 2 9】



フロントページの続き

| | | | |
|---------------|-----------|---------|-------------|
| (51)Int.Cl. | | F I | |
| A 6 1 K 47/02 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/02 |
| A 6 1 K 47/04 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/04 |
| A 6 1 K 47/34 | (2017.01) | A 6 1 K | 47/34 |
| A 6 1 K 47/32 | (2006.01) | A 6 1 K | 47/32 |
| | | A 6 1 P | 43/00 1 2 1 |

(72)発明者 イズハル・ハラミ
イスラエル45100ホド・ハシャロン、ピー・オー・ボックス839

(72)発明者 イシャイ・アッタール
イスラエル30815ナーシヨリム、エムピー・ホフ・カルメル

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開第2014/160828(WO, A1)
特表2012-512904(JP, A)
特表2013-526572(JP, A)
米国特許出願公開第2012/0238993(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)