

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-515583

(P2016-515583A)

(43) 公表日 平成28年5月30日 (2016.5.30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	4 C 0 7 6
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	4 C 0 8 1
A 6 1 P 27/08 (2006.01)	A 6 1 P 27/08	4 C 0 8 6
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	D
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-505557 (P2016-505557)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月27日 (2014.3.27)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年10月30日 (2015.10.30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/031955
 (87) 国際公開番号 W02014/160828
 (87) 国際公開日 平成26年10月2日 (2014.10.2)
 (31) 優先権主張番号 61/805,895
 (32) 優先日 平成25年3月27日 (2013.3.27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

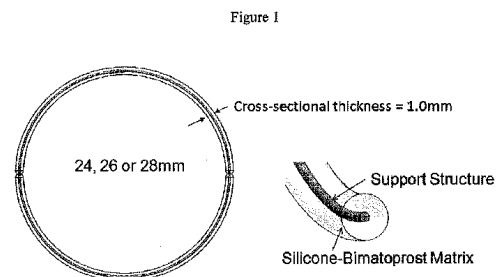
(71) 出願人 515269615
 フォーサイト ヴィジョンファイブ、インク.
 ForSight VISION5, Inc.
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 94025-1114、メンローパーク、ジェファーソン ドライブ191
 191 Jefferson Drive
 , Menlo Park, California 94025-1114, United States of America
 (74) 代理人 100109634
 弁理士 舩谷 威志

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 オキュラー・インサートおよびその使用方法

(57) 【要約】

本発明は、ビマトプロストの組成物、当該組成物の製造方法、当該組成物を含むデバイス、および眼球内圧力を低下させる方法に関する。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ポリマー・マトリックスおよび安定な非晶質ビマトプロストを含む組成物であって、前記ビマトプロストが前記ポリマー・マトリックスに分散された、組成物。

【請求項 2】

前記ポリマー・マトリックスは、前記ビマトプロストと、前記熱硬化性または熱可塑性ポリマーが混合された後に、硬化された熱硬化性ポリマー、または処理された熱可塑性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記硬化または処理は、加熱による昇温下で行われる、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 4】

前記硬化または処理の温度は、ビマトプロストの融点を超える、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記硬化または処理の温度は、約 65 以上である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記硬化または処理の温度は、約 100 以上である、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記ポリマー・マトリックスは、前記ビマトプロストと、前記熱硬化性ポリマーが混合された後に、約 140 ～ 約 160 に加熱することにより硬化された熱硬化性ポリマーを含む、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 8】

前記熱硬化性ポリマーは、シリコンである、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記シリコンは、MED - 4810、MED - 4820、MED - 4830、MED - 4840、MED - 4842、MED 1 - 4855、MED - 4860、MED - 4870、または MED - 4880 である、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記組成物は、医用デバイスとして構成される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記組成物は、目の上または目の中に配置することが意図される、請求項 10 に記載の組成物。

30

【請求項 12】

前記デバイスは、リングの形状を有する、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記リングは、約 10 mm ～ 約 30 mm の径であり、断面厚さが、約 0.5 mm ～ 約 1.5 mm である、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記径は、約 20 mm ～ 約 30 mm であり、前記断面厚さが、約 0.5 ～ 約 1.5 mm である、請求項 13 に記載の組成物。

40

【請求項 15】

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 1 % ～ 約 30 % である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 2 % ～ 約 30 % である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 2 % ～ 約 25 % である、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 18】

50

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 2 % ~ 約 22 % である、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 2 %、約 3 %、約 4 %、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、約 20 %、約 21 %、または約 22 % である、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 2 % である、請求項 19 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

前記ビマトプロストは、前記組成物の重量の約 20 % である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 22】

組成物を製造する方法であって、
ビマトプロストを有機溶媒に溶解して溶液を形成するステップと、
前記溶液を未硬化のポリマーと混合するステップと、
前記有機溶媒を除去するステップと、
前記ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度で硬化するステップと
を含む方法。

20

【請求項 23】

前記硬化の温度は、約 65 以上である、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記硬化の温度は、約 100 以上である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記硬化の温度は、約 140 ~ 約 160 である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記熱硬化性ポリマーは、シリコンである、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 27】

前記有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、およびジエチルエーテルから選択される、請求項 26 に記載の方法。

30

【請求項 28】

前記有機溶媒は、ジクロロメタンである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記硬化の温度は、約 140 ~ 約 160 である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記硬化の温度は、約 152 である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記硬化するステップは、約 2 min ~ 約 10 min で終了する、請求項 30 に記載の方法。

40

【請求項 32】

前記硬化するステップは、約 5 min で終了する、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記硬化するステップの前に前記除去するステップから得られた前記混合物に形状をつける、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

下記の方法により製造される組成物であって、前記方法が、
ビマトプロストを有機溶媒に溶解して溶液を形成するステップと、
前記溶液を未硬化のポリマーと混合するステップと、
前記有機溶媒を除去するステップと、

50

前記ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度で硬化するステップとを含むものである、組成物。

【請求項 35】

前記硬化の温度は、約 65 以上である、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

前記硬化の温度は、約 100 以上である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記硬化の温度は、約 140 ~ 約 160 である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記熱硬化性ポリマーは、シリコンである、請求項 34 に記載の方法。

10

【請求項 39】

前記有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、およびジエチルエーテルから選択される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記有機溶媒は、ジクロロメタンである、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

前記硬化の温度は、約 140 ~ 約 160 である、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記硬化の温度は、約 152 である、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

20

請求項 1 ~ 21 および請求項 34 ~ 42 のいずれか 1 項の組成物を、要求に応じて対象の目の上または目の中に配置することを含む眼球内圧を低下させる方法。

【請求項 44】

ビマトプロストを約 65 ~ 約 80 に加熱して熔融物を製造し、当該熔融物を約 2 % ~ 約 20 % の割合として、それぞれ約 5 min ~ 約 1 hr の 1 またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し、前記ポリマーを、約 60 ~ 約 160 で約 3 min ~ 約 7 min 硬化することを含む処理により製造される、組成物。

【請求項 45】

前記方法は、前記ビマトプロストを約 70 に加熱して熔融物を形成し、当該熔融物を未硬化のポリマーに約 20 % の割合として、それぞれ約 30 min の 1 またはそれ以上のサイクルで混合し、前記ポリマーを、約 150 で約 5 min 硬化する処理を含む、請求項 44 に記載の方法。

30

【請求項 46】

ビマトプロスト粉末を約 2 % ~ 約 30 % の割合として、それぞれ約 1 min ~ 約 1 hr の 1 またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し；それぞれ約 5 min ~ 1 hr の 1 またはそれ以上のサイクルで前記混合物を混合しながら約 65 ~ 約 80 に加熱して前記ビマトプロストを前記ポリマーに溶融し；前記ポリマーを、約 60 ~ 約 160 で約 3 min ~ 7 min 硬化させることを含む処理により製造される、組成物。

【請求項 47】

前記方法は、前記ビマトプロスト粉末を約 20 % の割合として、それぞれ約 30 min の 1 またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し；それぞれ約 30 min の 1 またはそれ以上のサイクルで前記混合物を混合しながら約 70 に加熱して前記ビマトプロストを前記ポリマーに溶融し；前記ポリマーを、約 150 で約 5 min 硬化させることを含む処理により製造される、請求項 46 に記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

(関連出願)

本発明は、2013年3月27日出願の米国仮出願番号61/805,895号に対する優先権およびその利益を伴うものであり、当該仮出願の全内容は、参照として全体が本明細書に含まれるものである。

【0002】

本明細書に開示される実施形態は、概ねポリマー・マトリックスと、ポリマー・マトリックス中に分散された安定な非晶質ビマトプロストとを含む組成物に関するものである。

【背景技術】

【0003】

眼球内圧力 (I O P) は、目の中の流体圧である。I O P は、失明をもたらす進行性の視神経症である、緑内障のリスクにある患者を評価することにおいて、重要な特性となる。ビマトプロスト (7 - [3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペント - 1 - エニル) - シクロペンチル] - N - エチル - ヘプト - 5 - エナミド) は、現在、アラガンから点眼液 (L U M I G A N (登録商標)) として販売されており、開放角緑内障および高眼圧症の治療のために有用である。ビマトプロストを含む点眼液が目に投与されるとき、患者は、例えば、霧視、瞼発赤、睫毛が永続的に濃くなる、目の不快、光彩が永続的に濃くなる (茶色) 、使用中における一時的な灼熱感、睫毛が伸び、太くなる、頭髮の希望しない伸び (皮膚に不適切に投与した場合) 、または瞼もしくは目の近傍領域の黒ずみといった、副作用を経験することがある。さらに、上述した溶液の投与は、ビマトプロストの目に対する持続的な放出を与えるものではない。本発明は、これらの要求に対応するものである。

10

20

【発明の開示】

【0004】

1つの側面では、本発明は、ポリマー・マトリックスおよび安定な非晶質ビマトプロストを含む組成物を特徴づける。ここでビマトプロストは、ポリマー・マトリックス中に分散される。

【0005】

いくつかの実施形態では、ポリマー・マトリックスは、ビマトプロストと、熱可塑性ポリマーとが混合された後に処理される熱可塑性ポリマー、および安定な非晶質ビマトプロストを含む。処理は、加熱昇温により行われる。ビマトプロストの融点を超える処理温度とすることができる。例えば、処理温度は、約65 以上、または約100 以上、または約140 ~ 約160 または約152 とすることができる。

30

【0006】

いくつかの実施形態では、ポリマー・マトリックスは、ビマトプロストと、未硬化の熱硬化性樹脂を混合した後で硬化される熱硬化性樹脂を含む、熱硬化性樹脂の例としては、MED - 4810、MED - 4820、MED - 4830、MED - 4840、MED - 4842、MED 1 - 4855、MED - 4860、MED - 4870、またはMED - 4880といったシリコーンを挙げることができる。硬化は、加熱昇温により行われる。例えば、硬化または処理温度は、約65 以上、約100 以上、約140 ~ 約160 または約152 である。

40

【0007】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、例えば、目の上または目の中に配置されるべきデバイスといった、医用デバイスとして構成される。いくつかの実施例では、デバイスは、リング形状を有する。リングの径は、約10mm ~ 約40mmまたは約20mm ~ 約30mmとすることができ、断面厚さは、約0.1mm ~ 約5mmまたは約0.5mm ~ 約1.5mmである。

【0008】

いくつかの実施形態では、ビマトプロストは、組成物の重量に対して約1% ~ 約30%、重量で約2% ~ 約30%、重量で約2% ~ 約25%、重量で約2% ~ 約22%である。いくつかの実施例では、ビマトプロストは、組成物の重量に対して約2%、約3%、約4

50

%、約 5 %、約 6 %、約 7 %、約 8 %、約 10 %、約 11 %、約 12 %、約 13 %、約 14 %、約 15 %、約 16 %、約 17 %、約 18 %、約 19 %、約 20 %、約 21 %、または約 22 %である。いくつかの実施形態においては、ビマトプロストは、約 2 重量%である。

【0009】

1つの実施形態においては、本開示のポリマー・マトリックスおよび安定な非晶質ビマトプロストを含むオキュラー・インサートは、少なくとも1つの第2の治療薬を含む。例えば、第2の薬剤は、ロテブレドノール（ロテブレドノール・エタボネート）および/またはチモロール（チモロール・マレート）である。

【0010】

いくつかの実施形態においては、ポリマー・マトリックスおよび本開示による安定な非晶質ビマトプロストを含有するオキュラー・インサートは、添加剤および/または賦形剤を含む。例えば、上述した添加剤または賦形剤としては、リン脂質（例えば、1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DMP C））、ステアリルアルコールおよび/またはカーボポールを挙げることができる。

【0011】

他の側面では、本発明は、組成物を製造する方法を特徴とし、この方法は、ビマトプロストを有機溶媒に溶解して溶液を形成し、前記溶液を未硬化のポリマーと混合し、前記有機溶媒を除去し、前記ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度で硬化することを含む。

【0012】

上記方法のいくつかの実施形態では、硬化温度は、約 65 以上、約 100 以上、約 140 ~ 約 160、または約 152 である。いくつかの実施形態では、ポリマーは、シリコンである。さらなる実施形態では、有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジエチルエーテル、およびそれらの混合物から選択される。いくつかの実施例では、有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、ジエチルエーテル、またはそれらの混合物といった非極性溶媒である。いくつかの実施形態では、硬化ステップは、約 2 min ~ 約 10 min、例えば約 5 min で終了する。

【0013】

本方法は、さらに、(1) 組成物を水または有機溶媒で洗浄すること、および(2) 組成物を例えば電子ビームによって滅菌すること、のいずれか1つまたは両方を含む。

【0014】

他の実施形態では、本発明は、上述の組成物を含むデバイスの特徴とする。

【0015】

他の側面では、本発明は、上述した本方法および種々の実施形態に従って製造される組成物を特徴とする。例えば、1つの実施形態では、組成物は、ビマトプロストを約 65 ~ 約 80 に加熱して溶融物を製造し、当該溶融物を約 2 % ~ 約 20 % の割合として、それぞれ約 5 min ~ 約 1 hr の1またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し、このポリマーを、約 60 ~ 約 160 で約 3 min ~ 約 7 min 硬化することを含む処理により製造される。1つの実施形態では、この方法は、ビマトプロストを約 70 に加熱して溶融物を形成し、前記溶融物を約 20 % の割合として、それぞれ約 30 min の1またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し、このポリマーを、約 150 で約 5 min 硬化する処理を含む。

【0016】

他の実施形態では、例えば、本発明は、ビマトプロスト粉末を約 2 % ~ 約 30 % の割合として、それぞれ約 1 min ~ 約 1 hr の1またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し；それぞれ約 5 min ~ 1 hr の1またはそれ以上のサイクルで混合物を混合しながら約 65 ~ 約 80 に加熱してビマトプロストをポリマーに溶融し；ポリマーを、約 60 ~ 約 160 で約 3 min ~ 7 min 硬化させることを含む処理により製造さ

10

20

30

40

50

れる組成物を特徴とする。１つの実施形態では、この方法は、ビマトプロスト粉末を約 20 % の割合として、それぞれ約 30 min の 1 またはそれ以上のサイクルで未硬化のポリマーに混合し；それぞれ約 30 min の 1 またはそれ以上のサイクルで混合物を混合しながら約 70 ℃ に加熱してビマトプロストをポリマーに溶融し；前記ポリマーを、約 150 ℃ で約 5 min 硬化させることを含む。

【0017】

他の側面では、本発明は、本明細書で開示した組成物を使用した疾病を治療する、例えば眼球内圧を低下させる方法の特徴とする。

【0018】

本発明の他の特徴および効果は、後述する詳細な説明および請求の範囲から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図 1】図 1 は、本発明のオキュラー・デバイスの実施形態およびその断面図である。

【図 2】図 2 は、本発明のオキュラー・デバイスの製造スキームを示す。

【図 3】図 3 は、本発明のオキュラー・デバイスの患者への投与を示す。

【図 4】図 4 は、市販に利用できる結晶化ビマトプロストの粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 5】図 5 は、シリコン MED - 4810 の硬化したパート A およびパート B の粉末 X 線回折パターンを示す。

【図 6】図 6 は、シリコン MED - 4810 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 7 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 7】図 7 は、305 ° F (約 152 ℃) で 5 min 硬化したシリコン MED - 4810 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 7 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 8】図 8 は、MED - 4810 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 7 % の、窒素下、10 ℃ / min での示差走査熱量分析プロファイルを示す。

【図 9】図 9 は、硬化前のシリコン MED - 4830 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 20 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 10】図 10 は、室温で硬化後のシリコン MED - 4830 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 20 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 11】図 11 は、305 ° F で 5 min 硬化したシリコン MED - 4830 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 20 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 12】図 12 は、ビマトプロストを含まない MED 4830 の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 13】図 13 は、洗浄および電子ビームによる照射後の硬化シリコン MED - 4830 内のビマトプロスト 20 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 14】図 14 は、洗浄および電子ビームによる照射後、さらに 37 ℃ で 179 日間溶出させた後の硬化シリコン MED - 4830 内のビマトプロスト 20 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 15】図 15 は、305 ° F で 5 min 硬化し、148 日間溶出させた、シリコン MED - 4810 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 7 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 16】図 16 は、305 ° F で 5 min 硬化し、40 ℃ 、相対湿度 75 % で 9 か月貯蔵したシリコン MED - 4810 のパート A およびパート B 内のビマトプロスト 7 % の粉末 X 線回析パターンを示す。

【図 17】図 17 は、本発明のオキュラー・デバイスの製造において、ポリマーとの混合前にビマトプロストを溶融させる製造スキームのフローチャートである。

【発明の詳細な説明】

【0020】

本発明は、ビマトプロスト組成物、該組成物の製造方法、該組成物を含む医用デバイス

10

20

30

40

50

および本明細書で開示する組成物を使用する眼球内圧力の低下方法に関するものである。

【0021】

組成物

本発明の組成物は、目に対するビマトプロストの持続的な放出を与える。ビマトプロストの持続的な放出は、長時間に渡るものである。ビマトプロストの療法的な有効性は、その角膜面との接触時間を増加させることにより改善することができる。ビマトプロストのデリバリーに関し、眼球への従来の投与形態は、点眼液または軟膏である。点眼投与形式（溶液）は、投与者に対して容易になし得るものの、この投与法は、滴下体積のほとんどが角膜前領域から排除され、生体利用性を下げてしまう。このことは、結膜吸収、重力による急速な溶液排出、誘発された出涙、瞬き反射、低い結膜浸透性、および通常の涙液循環のためにも発生する可能性がある。連続して持続的な治療水準に維持するために点眼薬の頻繁な滴下が必要とされる。対照的に、本発明の組成物は、連続して持続的な治療水準に維持するための頻繁な投与を必要としない。さらに、本発明の組成物は、溶液投与に伴う、例えば、霧視、瞼発赤、睫毛が永続的に濃くなる、目の不快、光彩が永続的に濃く（茶色）なる、使用中における一時的な灼熱感、睫毛が伸び、太くなる、頭髮の希望しない伸び（皮膚に不適切に投与した場合）、または瞼もしくは目の近傍領域の黒ずみといった副作用を生じさせることはない。

10

【0022】

本発明は、ビマトプロストの安定な非晶質形態を提供する。驚くべきことに、ビマトプロストの実質的な量（50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、90%以上、または95%以上）が、1日、30日、60日、90日、120日、150日、180日またはより長くてさえも、ポリマー・マトリックス中で非晶質形態を維持する。本発明はまた、安定なビマトプロスト組成物を提供する。本発明の組成物中のビマトプロストは、湿度に対し暴露しても、37℃で貯蔵および使用しても長期間安定な非晶質形態を保持する。

20

【0023】

本発明の組成物は、ポリマー・マトリックスと、当該ポリマー・マトリックスに分散された安定な非晶質ビマトプロストとを含む。いくつかの実施形態では、ポリマー・マトリックスは、昇温下でビマトプロストと、熱可塑性ポリマーとを混合することによって処理された熱可塑性ポリマーを含む。熱可塑性ポリマーの例としては、これらに限定されるものではないが、アクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）、アクリル（PMMA）、セルロイド、酢酸セルロース、シクロオレフィン共重合体（COC）、エチレン-酢酸ビニル（EVA）、エチレンビニルアルコール（EVOH）、フッ素樹脂（PTFE、ならびにFEP、PFA、CTFE、ECTFE、ETFE）、アイオノマー類、Kydex、液晶ポリマー（LCP）、ポリアセタール（POMまたはアセタール）、ポリアクリレート類（Acrylic）、ポリアクリロニトリル（PANまたはアクリロニトリル）、ポリアミド（PA、またはナイロン）、ポリアミド-イミド（PAI）、ポリアリルエーテルケトン（PAEKまたはケトン）、ポリブタジエン（PBD）、ポリブチレン（PB）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリクロロトリフクロエチレン（PCTFE）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリシクロヘキシレン、ジメチレンテレフタレート（PCT）、ポリカーボネート（PC）、ポリヒドロキシアルカノエート類（PHAs）、ポリケトン（PK）、ポリエステル、ポリエチレン（PE）、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエーテルケトンケトン（PEKK）、ポリエーテルイミド（PEI）、ポリエーテルスルホン（PES）、ポリエチレンクロリネート類（PEC）、ポリイミド（PI）、ポリ酪酸（PLA）、ポリメチルペンテン（PMP）、ポリフェニレンオキシド（PPO）、ポリフェニレンスルフィド（PPS）、ポリフタルアミド（PPA）、ポリプロピレン（PP）、ポリスチレン（PS）、ポリスルホン（PSU）、ポリトリメチレンテレフタレート（PTT）、ポリウレタン（PU）、ポリ酢酸ビニル（PVA）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリ塩化ビニリデン（PVC）、およびスチレン-アクリロニトリル（SAN）を挙げるこ

30

40

50

ができる。

【0024】

他の実施形態においては、ポリマー・マトリックスは、ビマトプロストと、未硬化の熱硬化性ポリマーと混合した後に硬化される、熱硬化性ポリマーを含む。好適な熱硬化性ポリマーの例としては、これらに限定されるわけではないが、シリコン類（例えばMED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED1-4855、MED-4860、MED-4870、またはMED-4880といったMED-4800シリーズ）、ポリエステル類（例えばPET）、ポリウレタン類、加硫ゴム類、尿素-ホルムアルデヒド、メラミン、エポキシ、ポリイミド、シアナートエステル類（ポリシアヌレート）、ビニルエステル類、ベークライト（フェノール-ホルムアミド）、およびデュロプラス（ベークライトに類似する）を挙げることができる。

10

【0025】

その硬化または処理は、加熱・昇温下で行われる。硬化または処理温度は、ビマトプロストの融点を超えて行うことができる。例えば、硬化または処理温度は、約65 以上、約80 以上、約100 以上、約140 ~ 約160 、または約152 の温度である。

【0026】

本発明の組成物は、例えば医用デバイスとして構成することができる。この医用デバイスは、目の表面または内部に配置されることを意図したオキュラー・インサートとすることができる。いくつかの実施形態では、オキュラー・インサートは、リング形状を有する。リング径は、約10 mm ~ 約40 mm、または約20 mm ~ 約30 mm（例えば、約20 mm、約21 mm、約22 mm、約23 mm、約24 mm、約25 mm、約26 mm、約27 mm、約28 mm、約29 mm、または約30 mm）とすることができる。その断面厚さは、0.1 mm ~ 約5 mmまたは約0.5 mm ~ 約1.5 mm（例えば、約0.5 mm、約0.6 mm、約0.7 mm、約0.8 mm、約0.9 mm、約1 mm、約1.1 mm、約1.2 mm、約1.3 mm、約1.4 mm、または約1.5 mm）とすることができる。図1は、リング形状のインサートの実施形態を例示的に示す。

20

【0027】

本発明の組成物において、ビマトプロストは、組成物重量の約0.1 ~ 約40 %、組成物重量の約1 % ~ 約30 %、組成物の重量の約2 % ~ 約25 %、組成物重量の約2 ~ 約22 %とすることができる。ある実施例では、ビマトプロストは、組成物重量の約2 %、約3 %、約4 %、約5 %、約6 %、約7 %、約8 %、約10 %、約11 %、約12 %、約13 %、約14 %、約15 %、約16 %、約17 %、約18 %、約19 %、約20 %、約21 %、または約22 %である。

30

【0028】

本発明の組成物は、少なくとも1つの第2治療薬を含むことができる。このような薬剤の例としては、これらに限定されるものではないが、ムスカリン性薬剤、ベータブロッカー剤、アルファ作用薬、カルボニックアンヒドラーゼ阻害薬、他のプロスタグランジン類似薬、抗炎症剤、抗感染症薬、ドライアイ処置薬、またはこれらのいかなる組み合わせを挙げることができる。米国特許出願公開第2009/0104243を参照されたい。1つの実施形態では、ポリマー・マトリックスと、安定な非晶質ビマトプロストとを含有するオキュラー・インサート内で使用される第2治療薬は、ロテブレドノール（ロテブレドノール・エタボネート）および/またはチモロール（チモロール・マレート）である。

40

【0029】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物中に含まれる少なくとも1つの第2治療薬は、抗緑内障薬とすることができる。好適な抗緑内障治療薬としては、アブラクロニジン、ブリモニジン、クロニジン、ジピベフリンおよびエピネフリンといった交感神経興奮薬；アセクリジン、アセチルコリン、カルバコール、デメカリウム、エコチオフェート、フルオスチグミン、ネオスチグミン、パラオキシソン、フィゾスチグミン、およびピロカルピン

50

といった副交感神経興奮薬；アセタゾラミド、プリンゾラミド、ジクロフェナミド、ドルゾラミド、メタゾラミドといったカルボニックアンヒドラーゼ阻害薬；ベフノロール、ベタキソロール、カルテオロール、レボブノロール、メチブラノロール、チモロールといったベータブロッカー；ラタノプロスト、トラボプロスト、ウノプロストンといった追加的なプロスタグランジン類似薬；およびその他のダビブラゾール、グアネチジンといった他の薬剤を挙げることができる。

【0030】

追加の実施形態においては、本開示のデリバリー・デバイスからデリバリーするための第2薬剤は、限定されるものではないが、例えば、下記またはそれらの等価物、誘導体または類似体の1つまたはそれ以上を挙げることができる：トロンビン阻害剤；抗血栓薬；血小板溶解薬；繊維素溶解薬；血管痙攣抑制剤；血管拡張剤；降圧薬；ベンズアルコニウム（BAK）または抗生物質（テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、バシトラシン、ネオミシン、ポリミキシン、グラミシジン、セファレキシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、リファンピシン、シプロフロキサシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、スルホンアミド類、スルファジアジン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、ニトロフラゾン、プロピオン酸ナトリウムなど）といった抗菌薬；抗真菌薬（アンホテリシンBおよびミコナゾールなど）、抗ウイルス薬（イドクスウリジントリフロロチミジン、アシクロビル、ガンシクロビル、インターフェロンなど）；表面糖タンパク受容体阻害剤；血小板凝集阻害薬；有糸分裂阻害薬；微小管重合阻害薬；抗分泌薬；活性阻害剤；再構築阻害剤；アンチセンスヌクレオチド類；代謝拮抗薬；細胞増殖阻害薬（ハイドロコルチゾン、ハイドロコルチゾンアセテート、デキサメタゾン21-フォスフェート、フルオシノロン、メドリゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン21-フォスフェート、プレドニゾンアセテート、フルオロメトロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニドなど）；および非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）（サリチラート、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ピロキシカムインドメタシン、イブプロフェン、ナキソブレン、ピロキシカムおよびナブメトンなど）を挙げることができる。これら本明細書の実施形態の方法論において使用することが企図される抗炎症性ステロイドとしては、トリアムシノロンアセトニド（汎用名）を挙げることができ、コルチコイドとしては、例えば、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾン、フルオメトロン、およびこれらの誘導体；抗アレルギー薬（クロモグリゲートナトリウム、アンタゾリン、メタピリレン、クロルフェニラミン、セチリジン）、ピリラミン、プロフェンピリダミンなど）；抗増殖性薬（1, 3-シスレチノイン酸、5-フロロウラシル、タキソール、ラパマイシン、ミトマイシンC、およびシスプラチンなど）；うっ血除去薬（フェニレフリン、ナファゾリン、テトラヒドロゾリンなど）、縮瞳薬およびコリンエステラーゼ阻害薬（ピロカルピン、サリチラート、カルバコール、アセチルコリンクロリド、フィゾスチグミン、エゼリン、ジイソプロピルフルオロフォスフェート、ヨウ化ホスホリン、臭化デメカリウムなど）；抗悪性腫瘍薬（カルムスチン、シスプラチン、フルオロウラシル3など）；免疫学的薬剤（ワクチン、免疫刺激薬類など）；ホルモン剤（エストロゲン類、- - エストラジオール、プロゲスタチオナル（progestational）、プロゲステロン、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ペプチドおよびパソプレシン視床下部解離因子など）；免疫抑制剤、成長ホルモン拮抗薬、成長因子（エピダーマル成長因子、フィブロblast成長因子、血小板由来成長因子、トランスフォーミング成長因子ベータ、ソマトトロピン、フィブロンectinなど）；血管形成阻害剤（アンギオスタチン、酢酸アネコルタブ、トロンボスポンジン、抗VEGF抗体など）；ドーパミン拮抗薬；放射線治療薬；ペプチド類；タンパク類；酵素類；細胞外基質成分；ACE阻害剤；フリーラジカル補足剤；キレート化剤；抗酸化剤；抗ポリメラーゼ剤；光線力学治療剤；遺伝子療法剤；およびチモロール、ベタキソロール、レボブノロール、アテノロールといったベータブロッカーを含む抗緑内障薬を含むプロスタグランジン類、抗プロスタグランジン類、プロスタグランジン前駆体、およびトラボプロスト、

10

20

30

40

50

ラタノプロストなどの追加的なプロスタグランジン類似体といった他の治療薬；アセタゾラミド、ドルゾラミド、プリンゾラミド、メタゾラミド、ジクロルフエナミド、ダイアモックスといったカルボニックアンヒドラーゼ阻害薬およびルベゾール（lubezole）、ニモジピンといった神経保護薬および関連する化合物；およびピロカルピン、カルバコール、フィソスソスチグミンなどの副交感神経刺激薬を挙げることができる。

【0031】

本発明の組成物は、また、1つまたはそれ以上の添加剤または賦形剤を含むことができる。例えば、本組成物は、不活性フィラー材料、塩、界面活性剤、分散剤、第2ポリマー、等張化剤、またはこれらの組み合わせを含むことができる。米国特許出願公開第2009/0104243を参照されたい。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、ポリマー・マトリックスおよび安定な非晶質のビマトプロストを含有するオキュラー・インサート中の添加剤および/または賦形剤として、リン脂質（例えば、1,2-ジミリストール-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DMPC））、ステアリルアルコール、および/またはカーボポールを挙げることができる。

【0033】

いくつかの実施形態では、放出速度調整添加剤を、ビマトプロストの放出動力学を制御するために使用することができる。例えば、添加剤は、薬剤コア内におけるビマトプロストの溶解性を増大させるかまたは減少させるかして、放出動力学を制御する。溶解性は、マトリックスに対するビマトプロストの溶解性を増加させるおよび/または減少させる適切な分子および/または物質を提供することにより、制御することができる。ビマトプロストの溶解性は、マトリックスおよび治療薬の親水性および/または疎水性に関連することができる。例えば、界面活性剤、チニユピン、塩、および水は、マトリックスに添加することができ、マトリックス中でのビマトプロストの溶解性を増加させる。塩は、塩化ナトリウムなど水溶性とすることもできるし、酸化チタンなど、非水溶性とすることもできる。加えて、油および親油性分子をマトリックスに添加することもできる。これらは、マトリックス内での親油性治療薬の溶解性を増加させる。これとは別に、種々のオリゴマーおよびポリマー、例えばアルギネート類といった多糖類、アルブミンといったタンパク類を添加することができる。グリセロールといった溶媒をまた、マトリックスから涙液への放出速度を変えるために使用することもできる。

20

30

【0034】

安定性

いくつかの実施形態においては、ビマトプロストおよび熱可塑性ポリマーを含むオキュラー・インサートは、本開示の後述する“組成物”セクションとして記載されるが、約18か月～約36か月またはそれ以上の棚段寿命、すなわち安定性を有する。安定性は、本開示のオキュラー・インサートを、相対湿度（RH）、約60%～約70%、約25±2～約40±2の温度の加湿チャンバ内に貯蔵した後に測定される。例えば、加速安定性試験のデータは、相対湿度（RH）約75%で約40±2で測定する。加速システムを正当化する情報が、製品棚段寿命のテストのために必要とされる。棚段寿命の実時間テストは、また、加速試験から集められた過渡的な棚段寿命データを確認するために行われる。加えて、オキュラー・インサートの棚段寿命はまた、予測される梱包条件、例えばオキュラー・インサートが酸素吸収剤の存在下に梱包された場合の下にテストされる。引張強度は、また、加速条件（高温および高相対湿度）の下でテストされる。

40

【0035】

安定性をテストするために、0、1、2、3、4、5および6月またはそれ以上の月でサンプルを抜き出した。いくつかの実施形態では、ビマトプロストおよびシリコーンの組成物を含有するオキュラー・インサートの棚段寿命の値は、約6月、約7月、約8月、約9月、約10月、約11月、約12月、約13月、約14月、約15月、約16月、約17月、約18月、約19月、約20月、約21月、約22月、約23月、約24月、約25月、約26月、約27月、約28月、約29月、約30月、約31月、約32月、約3

50

3月、約34月、約35月、約36月、約37月、約38月、約39月、約40月、約41月、約42月、約43月、約44月、約45月、またはそれ以上である。いくつかの実施形態では、ビマトプロストおよび熱可塑性ポリマーを含有するオキュラー・インサートの加速引張強度（約55でエージング）は、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.9、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、約4.0、約4.1、約4.2、約4.3、約4.4または約4.5である。1実施形態では、ビマトプロストおよび熱可塑性ポリマーを含有するオキュラー・インサートの平均加速引張強度（約55でエージング）は、 2.9 ± 0.6 である。

【0036】

組成物の製造処理

ビマトプロスト固体を有機溶媒に溶解し、この溶液をその後例えばシリコーンといったポリマーを混合する。ビマトプロストおよびポリマーの量は、体液内に療法上、充分量のビマトプロストが放出されるのを保証する所定量である。例えば、ビマトプロストの重量は、ビマトプロストおよびポリマーの合計重量の約0.1～約40%、約1%～約30%、約5%～約30%、約5%～約25%、または約5%～約22%である。本明細書で使用するのことができる有機溶媒は、好ましくはビマトプロストを容易に溶解し、かつ低沸点を有することで、有機溶媒が容易に除去できるものである。好適な有機溶媒の例としては、これらに限定されるものではなく、ジクロロメタン、クロロホルム、エーテル（例えば、ジエチルエーテル）、エステル類（例えば酢酸エチル）、アセトニトリル、またはアセトンである。ポリマーは、熱硬化性ポリマーまたは熱可塑性ポリマーとすることができる。例示する目的のためビマトプロストおよびシリコーンを含有する組成物の製造を下記に記載する。他のポリマーは、同様の方法を使用して本発明の範囲内で当該組成物を製造するために使用することができる。好適なシリコーンの例としては、これらに限定されるものではないが、MED-4800シリーズのカatalog番号の下、NuSil TechnologyまたはPolymer Systems Technology, Ltd. から市販のものが利用できる（例えば、MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED1-4855、MED-4860、MED-4870、またはMED-4880）。

【0037】

溶媒は、従来方法、例えば減圧下で除去され、ビマトプロストおよびシリコーンの混合物は、予め設計された形状へと成形される。1つの実施形態では、この混合物は、ステンレススチールのマンドレルを使用してチューブ金型へと加圧注入され、得られたチューブを、所定の径を有するリング状の支持構造体の上に巻きつける。図2を参照されたい。

【0038】

成形中または成形後、ビマトプロストおよびシリコーン混合物を熱してシリコーンを硬化する。加熱温度は、例えば、約65以上、約80以上、約100以上、約140～約160以上、または約152であって、ビマトプロストの融点よりも高い温度に設定される。硬化処理は、昇温下で2～10minで終了させる（例えば、約152で約5min）。シリコーンとともに混合されたビマトプロストは、硬化処理中に溶融する。冷却により、シリコーンがシリコーン・マトリックスを形成するように硬化されるものの、ビマトプロストは、安定な非晶質形態へと固化する。驚くべきことに、ビマトプロストは、長期間の保存の後にも非晶質に留まる（例えば、40%、75%RHで6か月またはそれ以上）。例えば図2を参照されたい。

【0039】

得られたデバイスは、患者への療法上の適用前に、水または有機溶媒による洗浄および例えばe-ビームにより殺菌することができる。図2を参照されたい。洗浄のための有機溶媒は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、ジエチルエーテルおよびこれらの混合物から選択することができる。

10

20

30

40

50

【0040】

他の実施形態では、本開示のオキュラー・インサート組成物は、ビマトプロストを、その結晶融点を超えた温度に加熱（例えば、約65、約70、約80）して、ビマトプロストの溶融物を製造し；当該溶融物を未硬化のポリマーに約2%、約5%、約7%、約10%、約20%、約25%または約30%の割合で、それぞれ約5min、約10min、約20min、約30min、または約1hrの1またはそれ以上の混合サイクルで混合し；ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度、例えば約60、約100、約140、約150、または約160で約3min、約5minまたは約7min硬化することを含む処理により、製造される。1つの実施形態では、オキュラー・インサート組成物は、ビマトプロストを約70に加熱して溶融物を形成し、この溶融物を未硬化のポリマーと約20%の割合として、それぞれ約30minの1またはそれ以上の混合サイクルで混合し、ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度である約150で約5min硬化させることを含む処理により製造される。

10

【0041】

さらに他の実施形態では、本開示のオキュラー・インサート組成物は、ビマトプロスト粉末を、未硬化のポリマーに対して約2%、約5%、約7%、約10%、約20%、約25%または約30%の割合として、それぞれ約1min、約5min、約10min、約20min、約30minまたは約1hrの1またはそれ以上のサイクルで混合し；それぞれ約5min、約10min、約20min、約30min、または約1hrの1またはそれ以上の混合サイクルで混合しながらビマトプロスト結晶の融点以上の温度、例えば約65、約70、約75、約80に加熱してビマトプロストをポリマーに融解し；ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度、例えば約60、約100、約140、約150、または約160で約3min、約5minまたは約7min硬化することを含む処理により、製造される。1つの実施形態では、オキュラー・インサート組成物は、ビマトプロスト粉末を未硬化のポリマーに約20%の割合で、それぞれ約30minの1またはそれ以上のサイクルで混合し；それぞれ約30minの1またはそれ以上のサイクルで混合物を、ビマトプロスト結晶の融点を超える温度、例えば約70に加熱して混合しながらポリマーに融解し；ポリマーを、ビマトプロストの融点を超える温度、例えば約150で約5min硬化させることを含む処理により製造される。

20

【0042】

眼球疾患および/または障害の治療、予防、および/または緩和における使用方法

30

本発明の組成物は、例えば、オキュラー・デバイスといった医薬用デバイスとして製造することができる。オキュラー・デバイスは、眼疾を治療するために使用することができる。

【0043】

このデバイスは、上述したようにリング形状を有しており、目の上または目の内部に配置して眼球内圧力を低下させることができる。例えば、麻酔薬の滴を投与した後、瞼を緩慢に開かせ平坦断面の手術具を使用してオキュラー・インサートを、図3に示すように、上下円蓋に配置する。オキュラー・デバイスは、ビマトプロストが治療上有効な水準で持続的に眼球に放出され、眼球内圧力を持続的に低下させるべく作用させるように、長時間挿入したままとすることができる。このようなIOPの低減は、それによって緑内障の症状を治療する、または緩和することができる。

40

【0044】

本発明を制限することを意図するものではないものの、ビマトプロストは、シリコン・マトリックスを通して薬剤が分散、溶解またはその他例えば涙液といった体液に取り込まれるその表面まで、輸送されるものと考えられる。輸送は、拡散、分子相互作用、ドメイン形成および輸送、マトリックス内への体液の注入またはその他の機構の結果および/または影響によるものであろう。目へのデリバリーのため、治療上有効な量のビマトプロストは、マトリックスの露出表面に輸送され、そので、涙液が、ターゲット組織または複数の組織へのデリバリーのために薬剤を運び去る。

50

【 0 0 4 5 】

驚くべきことに、本発明の組成物中の非晶質のビマトプロストは、例えば 6 か月、9 か月、18 か月、36 か月、またはそれ以上といった、長期間の溶出の後でさえ、非晶質構造を維持する。

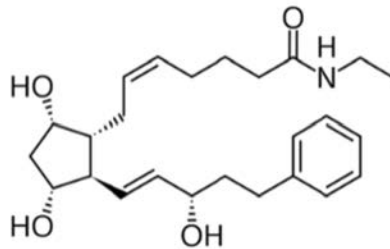
【 0 0 4 6 】

定義

本明細書で使用するように、用語「ビマトプロスト」は、7 - [3 , 5 - ジヒドロキシ - 2 - (3 - ヒドロキシ - 5 - フェニル - ペント - 1 - エニル) - シクロペンチル] - N - エチル - ヘプト - 5 - エナミド :

【 0 0 4 7 】

【 化 1 】



を参照する。

【 0 0 4 8 】

ビマトプロストは、LUMIGAN（登録商標）と呼ばれる点眼液として Allergan により上市されている。これはまた、LATISSE（登録商標）として知られている化粧料配合物として市販されている。ビマトプロストの合成および精製については、米国特許第 7,157,590 を参照されたい。

【 0 0 4 9 】

本明細書で使用するように、用語「硬化」、「硬化している」および「硬化した」は、化学的添加物、紫外線放射、電子線または熱によるポリマー鎖の架橋により、ポリマー材料が強靱化または固くなることを参照する。1つの側面においては、ポリマーは、シリコンである。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用する用語「処理」、「処理している」および「処理された」は、分子間相互作用を改変して熱可塑性プラスチックを再成形することを参照する。処理することは、通常、熱可塑性プラスチックの加熱および冷却により達成される。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用する用語「シリコン」は、ポリシロキサンを参照する。1つの側面においては、シリコンは、例えばパート A、パート B、成分 A、成分 B として 2 パートまたは 2 成分を有する。例えば、パート A（または成分 A）は、シリカ（例えば約 20 % のシリカ）を含有することができる。パート B（または成分 B）は、シリカ（例えば約 20 % のシリカ）およびポリ（ジメチルシロキサン - co - メチルヒドロシロキサン）（例えば、ポリ（ジメチルシロキサン - co - メチルヒドロシロキサン）が、トリメチルシリルで停止されているもの、約 3 % 未満であって。）である。他の側面では、シリコンは、NuSil Technology または Polymer Systems Technology, Ltd. から、カタログ番号で MED - 4800 シリーズ（例えば、MED - 4810、MED - 4820、MED - 4830、MED - 4840、MED - 4842、MED 1 - 4855、MED - 4860、MED - 4870、または MED - 4880）として購入できる。

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用する用語「医用デバイス」は、薬剤デリバリーシステム、またはある方法において治療薬剤の放出および / またはデリバリーに影響を与えるか、または制御する

10

20

30

40

50

デバイスとして参照する。

【0053】

本明細書で使用する用語「オキュラー・インサート」および「オキュラー・デバイス」は、ビマトプロスト-含有デバイスを参照し、そのサイズおよび形状が眼科用途に設計されている。例えば、Kunari A等、J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2010、1(3):291-296を参照されたい。1つの側面では、当該インサートは、滅菌され、薄く、多層化され、薬剤を含有し、固体または半固体の粘度とすることができる。他の側面では、当該インサートは、眼底または結膜嚢に配置することができる。種々のオキュラー・インサートの製造および投与方法については、文献に記載されたものである。Kunari A等、J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2010、1(3):291-296を参照されたい。1つの側面では、当該インサートまたはデバイスは、滅菌され、薄く、多層化され、薬剤を含有し、固体または半固体の粘度とすることができる。他の側面では、当該インサートは、眼底または結膜嚢に配置することができる。

10

【0054】

本明細書で使用する「結晶」は、化合物が、3次元の特定の結晶充填配置に結晶化していること、若しくは外部に面した面を有する化合物を意味する。結晶状態にある化合物は、それらのX線回折パターンで鋭いピークを示し、典型的には、良好に定義された融点を示す。例えば、ビマトプロストは、異なる結晶充填配置に結晶化させることができ、これらは全て同一のビマトプロストの元素組成を有する。異なる結晶系は、通常異なるX線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性および溶解性を有する。再結晶溶媒、結晶化の速度、貯蔵温度、および他の要因は、1の結晶系を支配的とさせることができる。ビマトプロストの結晶は、例えば異なる溶媒、温度などの異なる条件下で結晶化させることにより製造することができる。

20

【0055】

本明細書で使用する「非晶質」または「非結晶」は、化合物がそのX線回折パターンにおいていかなる実質的なピークをも示さないことを意味する。典型的には、非結晶材料は、良好に定義された融点を示さない。

【0056】

本明細書で使用する用語「安定な非結晶」は、化合物が1日、30日、60日、90日、120日、150日、180日、6か月、9か月、18ヶ月、36か月またはそれ以上、非結晶を維持することができることを意味する。

30

【0057】

本明細書のパーセンテージおよび割合は、他に示されない限り重量を基準とする。

【0058】

リング形状のオキュラー・インサートを具体的に参照するものではあるが、異なる特徴を有する医用デバイスまたは装置を、知られた方法に従って製造し、使用することができる。例えば、米国特許出願13/618,052、米国特許出願13/688,019およびWO2013/040426は、特に本明細書に参照により含まれ、これらは、少なくとも結膜嚢部分に沿う、結膜の多くの位置に適切に配置することができるオキュラー・インサートの多くの実施形態を開示する。当該インサートは、結膜に配置された場合でも移動させることができ、眼球に保持されて、患者の安静を改善する。当該インサートは、変位に対する抵抗性があり、眼球内に当該インサートが安静に保持される。当該インサートは、変位に対する抵抗性を提供するべく、多くの方法において装着させることができる。当該インサートは、変位に対して抵抗性のあるマトリックスを含有し、このマトリックスは、変位に対して抵抗性のある材料を含むことができる。これとは別に、またはこれと組み合わせて、当該インサートは、保持構造および当該保持構造に組み合わされた支持構造を有していても良い。この場合、支持構造体は、治療薬を含有することができる。保持構造体は、支持構造体と共に治療薬を含有し、保持構造体の少なくとも一部を被覆する内側構造体を有していても良い。また、保持構造体は、支持構造体の一部を被覆し、治療薬

40

50

を含む外側構造体を備えていても良い。

【0059】

当該インサートは、当該インサートが挿入の間にずらすこと、および除去することができ、安静な保持のため変位に対する抵抗性を有するように構成することができる。変位に対する抵抗性を有する当該インサートは、結膜の一つまたは複数の位置に安静に配置することができるので、多くの患者は、安静に治療でき、その設置は、患者の解剖学的構造と、内科医の嗜好とに基づいて調節することができる。当該インサートは、結膜をインサートの形状として当該インサートを収容させるので、変位に対して抵抗性を有しており、多くの実施形態では、当該インサートは、結膜に対して窪み、ポケットまたは変形の1またはそれ以上を形成し、当該インサートを収容および保持させることで、抵抗性を有する。当該インサートを配置することができる、1つまたはそれ以上の部位としては、下部結膜囊、結膜囊の下部の一時的な部位、結膜囊の下部の鼻位置、上部結膜囊、眼瞼裂組織の側方眼角の近傍の上部および下部結膜囊の部位、内側眼角および涙丘近傍の上部および下部結膜囊を挙げることができる。これらの領域は、1つまたはそれ以上の治療薬の持続的な放出のため、比較的大体積の構造体を収容するに良く適している。1つの実施形態では、オキュラー・インサートは、目の光学領の外部領域に配置することができる。

10

【0060】

当該インサートは、長期間にわたりビマトプロストによる患者の治療するために多くの方法で構成することができ、当該インサートは、1つまたはそれ以上の高濃度の治療薬、治療薬を放出するための実質的な表面積、変位に対するフープ強度、変異に対する曲げ強度、目にフィットする形状プロファイルすなわち、当該インサートを保持するための偏った曲り、およびこれらの組み合わせを備えている。当該インサートは、当該インサートを保持するための、例えば曲面、屈曲、または当該インサートを保持するための他の変形形状といった、偏った曲りを備えている。偏った形状は、変位に応答する力を提供する弾性的な曲りが偏ったスプリング構造を有していて、第1の部分または第2の分の1つまたはそれ以上を目に向かって押圧し当該インサートを保持させる。

20

【0061】

当該インサートは、眼瞼の下で、少なくとも目の上部および下部瞼の結膜囊の部位に沿って配置するためのサイズおよび形状またはこれらの組み合わせとすることができる。当該インサートは、目の結膜囊の内部を移動することができるようなサイズおよび形状とされ、目に対するアタッチメントなく安静さを改善して目に保持させることができる。当該インサートは、平面から離れてゆくように伸びる、目の曲面形状に対応した、予め形成された形状プロファイルを有することができるので、当該インサートは、配置された場合、平面に対して球状の結膜からの変位に抵抗することができる。インサートは、目の結膜囊に設置された場合変位して、目が1回またはそれ以上の回転または反復されるねじれで運動する場合、当該インサートが結膜囊に沿ってガイドされるように構成することができる。当該インサートは、また、インサートを外側に向かって押圧し、角膜に向かう保持構造の移動を禁止することができる。当該インサートは、変位に対する第1の抵抗を有する第1の部分と、変位に対する第1の部分よりも弱い第2の抵抗を有する第2の部分とを備えており、第1の部分が上瞼の変位に抵抗し、第2の部分が下瞼の1つまたはそれ以上の屈曲内にフィットすることができる。第1の部分および第2の部分は、同一の材料を含むことができ、第1の部分は、変位に対する抵抗を増加させるため、第2の部分よりも大きな断面サイズを有することができる、第1の部分の、この増大した断面サイズは、第1の部分を上瞼に保持させることを補助することができる。これとは別に、または組み合わせで、第1の部分の増大した断面サイズは、上瞼の下部でアンカーを提供することができる。当該インサートは、結膜囊に沿った変位につれて回転移動することができ、保持構造は、目の虹彩と、瞳孔とを通る回転軸を中心とした結膜囊に沿ってスライドすることができる。多くの実施形態において、当該インサートは、目の回転または他の運動に応答して結膜に沿ってスライド運動することが可能となるので、患者の安静度が改善される。

30

40

【0062】

50

当該インサートは、多くの方法において、変位に対して抵抗を与えるように構成することができる。当該インサートは、変位に対する主な抵抗を提供する保持構造体を備えることができる。これとは別に、当該インサートは、保持構造体無く変位に対する抵抗を与えるように構成することもでき、多くの実施形態では、当該インサートは、変位に対する抵抗を与えるように構成される、薬剤デリバリーマトリックスを含むことができるので、当該インサートは、保持構造体がなくとも提供することができる。

【0063】

目は、上瞼および下瞼に対応した上部および下部の結膜嚢を有しており、上部結膜嚢および下部結膜嚢はそれぞれ、結膜の球状部および眼瞼部を有する。各嚢の球状部および眼瞼は、複数の屈曲部を有しており、当該インサートは、変位に対する抵抗を有しており、結膜を形状づけ、かつ結膜の1つまたはそれ以上の陥凹、変形、屈曲部、またはポケットを形成する。当該インサートは、形状づけられた結膜に沿った実質的な距離を延びるように延ばされたサイズとすることができ、保持構造体は、結膜の1つまたはそれ以上の陥凹、変形、屈曲部、またはポケットにより保持することができる。眼瞼および球状の結膜は、それぞれ保持構造体で1つまたはそれ以上の屈曲部またはポケットを有するように形状づけられても良く、当該インサートは、1つまたはそれ以上の屈曲部またはポケットに沿って実質的に延びて、保持構造体は、目と伴に動くことができる。形状づけられた結膜組織は、円蓋の組織または円蓋から離れた結膜組織、またはこれらの組み合わせを含むことができる。当該インサートの結膜嚢に沿った運動、内側変位への抵抗、結膜形状の変位に対する抵抗は、患者の安静度を改善する。

10

20

【0064】

保持構造体は、患者の安静度の向上を提供するために多くの方法によって構成でき、かつ多くの方法において配置することができる。保持構造体は、涙腺または涙丘1つまたはそれ以上に対応する部位において柔軟な材料を有することができ、かつ涙腺または涙丘の1つまたはそれ以上の近傍の組織との接触を禁止する形状とすることができ、保持構造体は、円形、楕円形、曲がりくねった形、サドル形状、円筒または円環状といった多くの形状の1つまたはそれ以上とすることができ、保持構造体は、涙腺または涙丘への刺激を禁止する形状とされた1つまたはそれ以上の部分を有する。保持構造体は、涙腺を被覆する結膜との接触を禁止する形状とすることができ、かつ保持構造体は、涙腺の周りに延びる形状とされた延長部を備えることができる。この延長部は、涙腺の周りにおいて瞳孔に向かって内側に、または涙腺の周りで同行から外側に離れるように延びることができる。保持構造体は、配置された場合に、内側に延びるようにして涙丘から離れて延びる形状とされた部分を備えていても良い。

30

【0065】

“治療する”は、例えば、減少、緩和、変調、または解消など、症状、疾患、不調などの改善をもたらすいかなる効果をも含む。疾患の「治療する」または「治療」としては、(1) 疾患状態の抑制、すなわち疾病状態またはその臨床症状の顕著な改善；(2) 疾病状態の解放、すなわち疾病またはその臨床症状の一時的または永続的な退縮；または(3) 疾病状態の症状の緩和または減少を挙げることができる。

40

【0066】

「防止する」は、例えば、疾病状態となるかまたは罹患しやすくなる対象において、疾病状態の臨床症状を進行させないが、疾病状態の症状を依然として経験するか示すいかなる効果をも含む。本明細書で使用するように「防止する」または「防止」は、疾病または不調の症状または合併症の発症を減少させるかまたは解消することを記述する。用語「予防する」は、眼球内圧というように状態に関連して使用される場合、当分野で認識されるように、組成物を投与されていない対象に対する、対象における頻度低下、発症の遅延、兆候および/または症状の改善した処方、組成物および/またはデバイス(例えばオキュラー・インサート)を参照する。

【0067】

本明細書で使用する用語「緩和」とは、不調の深刻な兆候または症状を減少させる過程

50

を記述することを意味する。重要なことは、兆候または症状が、消滅するのではなく、和らぐことをいう。

【 0 0 6 8 】

本明細書で使用する用語「症状」は、疾病、病気、負傷または身体における正常ではないなんらかを示すものとして定義される。症状は、症状を経験している個人により感じられるかまたは訴えられるが、他人によって容易には認められない場合もある。他人とは、健康管理専門家ではないものを定義する。

【 0 0 6 9 】

本明細書で使用する用語「兆候」とは、また身体内で何かが正常ではないことを示すものとして定義される。しかしながら兆候は、医師、看護師、または他の健康管理専門家によって看取できるものである。

10

【 0 0 7 0 】

本明細書で使用する用語「約」とは、近似的、領域内、粗々またはその程度を意味する。用語「約」が数値範囲に関連して使用される場合、上述の数値の上限および下限を延長することにより範囲を修正するものである。一般に、用語「約」は、変動幅 2 0 % で宣言した値の数値的上下限を変更する。

【 0 0 7 1 】

本開示で使用するように、過渡的なフレーズまたは請求の範囲の本文であろうとも、用語「含む」および「含んでいる」は、限界を解放するように解釈される。すなわち、これらの用語は、「少なくとも有する」または「少なくとも含む」と同義に解釈されるものである。処理のコンテキストで使用される場合、用語「含んでいる」は、処理が少なくとも挙げたステップを含み、追加のステップを含むことができることを意味する。分子、化合物または組成物のコンテキストで使用される場合、用語「含んでいる」は、化合物または組成物が少なくとも挙げた構成または成分を含むが、また追加の構成または成分を含んでも良いことを意味する。

20

【 0 0 7 2 】

本明細書で記載した実施形態を理解するのを容易にする目的のため、好ましい実施形態を参照し、これに対して特定の言語を使用する。本明細書で使用する語彙は、特定の実施形態のみを説明する目的のためのものであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本開示において使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、コンテキストが明確にそれ以外のものを要求しない限り、複数参照も含む。したがって、例えば、「組成物」という参照は、そのような単一の組成物の他、複数のそのような組成物を含み、「治療薬」という参照は、1つまたはそれ以上の治療および/または医薬学的薬剤および当業者に知られているそれらの均等物を参照するなどである。本明細書のすべてのパーセンテージおよび割合は、それ以外が指示されるまで、重量基準である。

30

【 0 0 7 3 】

本開示で使用する用語「よりも」は、無限の数の可能性を含んでいるものではない。本開示で使用する用語「よりも」は、当業者において使用される、それが使用されるコンテキストにおいて理解されるべきものである。例えば、「36 か月以上」とは、当業者においては、37 か月または当該インサートの治療薬の効果が失われずに、オキュラー・インサートが対象に対して使用することができるか、または使用された月数として理解されるべきものである。

40

【 0 0 7 4 】

他に定義がない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語は、本発明が属する分野における通常の知識を有するものにより普遍的に理解されると同一の意味を有している。抵触の場合は、本明細書が抑止する。本明細書において、コンテキストが他のことを要求しない限り、単一の形態はまた、複数を含む。本明細書に記載したものと炊事または均等な方法および材料は、本発明を実施または試験するに際し使用することができるが、好適な方法および材料を、以下に記載する。本明細書において言及したすべての刊行物、特許出願、特許および他の参照物は、本明細書に参照として含まれる。本明細書で参照し

50

た参照物は、請求項に記載した発明の先行技術として認められるべきものではない。抵触の場合には、本明細書が、その定義を含み、支配する。加えて、材料、方法、および実施例は、例示のためのみのものであり、限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0075】

実施例1：組成物の製造

ビマトプロストおよびシリコンの組成物を、ジクロロメタンにビマトプロストを溶解し、得られた組成物を、シリコンMED-4810のパートAおよびパートBと混合した。ジクロロメタンを真空下で除去した。

【0076】

図4は、市販に利用することができるビマトプロストの結晶固体の特性ピークを示す。図5は、MED-4810シリコンのパートAおよびパートBの粉末X線回折パターンを示しており、いかなるシャープなピークを含まない。図6は、硬化前のシリコンMED-4810のパートAおよびパートB中のビマトプロスト7%の粉末X線回折パターンである。このパターンは、ビマトプロストのシャープなピークを含み、結晶ビマトプロストの存在を示すものである。

【0077】

ジクロロメタンを除去した後、得られた組成物を約305°F（約152℃）で5min硬化した。図7は、上述のようにして硬化した組成物の粉末X線回折パターンを示す。このパターンは、いかなるピークも存在せず、これは子の組成物が非結晶であることを示す。

【0078】

図8は、ビマトプロストおよびMED-4810のパートAおよびパートB内で305°Fで硬化したビマトプロスト7%の、窒素下10℃/minでの示差走査熱量分析のプロファイルを示す。ビマトプロスト単独の融点は、約64.9℃、または約64.96℃である。これは、サンプルが高く結晶化していることを示し、かつ単一の融点の存在は、ビマトプロストの単一の結晶形態を示す。ビマトプロストおよびMED-4810のパートAおよびパートB内で305°Fで5min硬化したビマトプロスト7%のプロファイルは、明確な融点を全く示さず、このことは、材料が非結晶であることを示す。

【0079】

加えて、ビマトプロストと、MED-4830との組成物を、上述したと同様の方法で製造した。得られた生成物を、約60±10℃で典型的には48-72時間、水（例えば脱イオン水、水道水、注射用水）中に浸漬し、その後、17.5kGyの最小有効ドーズ（例えば、Nutek Corporation製のE-Beam System 4）の電子ビームで滅菌した。

【0080】

図9は、硬化前のMED-4830のパートAおよびパートB中でのビマトプロスト20%の粉末X線回折パターンである。このパターンは、明りょうでシャープなピークを示しており、ビマトプロストが結晶であることを示している。

【0081】

図10は、室温で硬化前のMED-4810のパートAおよびパートB中でのビマトプロスト20%の粉末X線回折パターンである。このパターンは、ビマトプロストの明りょうでシャープなピークを示しており、ビマトプロストを含む室温硬化のシリコンが、組成物中のビマトプロストの結晶構造を破壊しないことを示唆する。

【0082】

図11は、305°Fで5min硬化した後のMED-4830のパートAおよびパートB中でのビマトプロスト20%の、洗浄および電子ビームによる照射前の粉末X線回折パターンである。このパターンは、いくらかの明りょうなピークを示しており、高温硬化組成物が、いくらかの結晶ビマトプロストを含有することを示唆する。

【0083】

10

20

30

40

50

図 1 2 は、ビマトプロストを含まない硬化 M E D - 4 8 3 0 の X 粉末回折パターンを示す。

【 0 0 8 4 】

図 1 3 は、M E D - 4 8 3 0 のパート A およびパート B 中でのビマトプロスト 2 0 % の、洗浄および電子ビーム照射後の粉末 X 線回折パターンを示す。このパターンは、いかなるピークも有さず、この組成物が非結晶であることを示す。これは、図 1 1 との組み合わせにおいて、シリコンの表面にあるビマトプロストが冷却により結晶化し、かつ、この表面の材料が洗浄および照射ステップで除去されたものの、シリコン・マトリックス中のビマトプロストは、非結晶を維持していることを示唆する。

【 0 0 8 5 】

ビマトプロストおよびシリコンとの組成物を、ビマトプロストをジクロロメタンに溶解し、得られた組成物を、シリコン M E D - 4 8 3 0 のパート A およびパート B と混合した。ジクロロメタンを除去した。ジクロロメタンを除去した後、得られた組成物を約 3 0 5 ° F で 5 m i n 硬化した。得られた組成物を 6 0 で 4 8 - 7 2 時間、水で洗浄し、7 0 % イソプロパノールでリンスし、乾燥し、梱包した。この製品を、0 . 5 % の硫酸ドデシルナトリウム / リン酸緩衝液で 1 7 9 日間、3 7 で溶出した。粉末 X 線回折パターン (図 1 4 参照) は、いかなる明確なピークも示さず、これは、ビマトプロストが溶出の時間の間に再結晶しないことを示す。

【 0 0 8 6 】

実施例 2 : 安定性の検討

本発明の組成物の安定性を、当業界で知られている方法を使用して行った。ビマトプロストおよびシリコンの組成物をジクロロメタンにビマトプロストを溶解し、得られた組成物をシリコン M E D - 4 8 1 0 のパート A およびパート B と混合した。ジクロロメタンを除去した。ジクロロメタンを除去した後、得られた組成物を約 3 0 5 ° F で 5 m i n 硬化した。得られた組成物を 5 0 % イソプロパノールで洗浄し、0 . 5 % の硫酸ドデシルナトリウム / リン酸緩衝液で 1 4 8 日間、3 7 で溶出した。粉末 X 線回折パターン (図 1 5 参照) は、図 7 のものと同様であり、これは、ビマトプロストが溶出の時間の間に再結晶しないことを示す。

【 0 0 8 7 】

本発明の組成物の安定性を、当業界で知られている方法を使用して行った。ビマトプロストおよびシリコンの組成物をジクロロメタンにビマトプロストを溶解し、得られた組成物をシリコン M E D - 4 8 1 0 のパート A およびパート B と混合した。ジクロロメタンを除去した。ジクロロメタンを除去した後、得られた組成物を約 3 0 5 ° F で 5 m i n 硬化した。得られた組成物を 5 0 % イソプロパノールで洗浄し、4 0 、相対湿度 7 5 % で 9 月貯蔵した。粉末 X 線回折パターン (図 1 6 参照) は、図 7 および図 1 5 のものと同様であり、これは、ビマトプロストが溶出の時間の間に再結晶しないことを示す。

【 0 0 8 8 】

安定の検討を、ビマトプロストおよびシリコンの組成物を含むオキュラー・インサートについて、International Conference on Harmonization (I C H) ガイドラインに従って行った。オキュラー・インサートを、相対湿度 (R H) 6 0 % ~ 7 0 % の湿度チャンバに、2 5 ± 2 ~ 4 0 ± 2 の温度で貯蔵した。加速条件 (高温および高湿度) 下での引張強度の試験については、貯蔵温度を、5 5 ± 2 とした。

【 0 0 8 9 】

サンプルを、0、1、2、3、4、5 および 6 か月で抜き取った。高温高湿での加速検討は、ビマトプロストおよびシリコンを含むオキュラー・インサートの棚段寿命が、約 1 8 ヶ月であることを示した。しかしながら、表 1 ~ 5 に纏めるように、ビマトプロストおよびシリコンの組成物を含むオキュラー・インサートの棚段寿命は、3 6 月以上とすることができる。

【 0 0 9 0 】

下記表 1 A、1 B、および 2 A に、オキュラー・インサート薬剤製品の 2 サンプルについて、安定性データを纏める。

【 0 0 9 1 】

【表 1 A】

サンプル 1 の加速安定性データ (4 0℃、／ 7 5 %RH)

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
3	99	0.2	0.4	ND	ND	0.6

*%UV 応答因子：5-トランス体で 1.06、15-ケト体で 1.17 により校正したピーク面積。

10

【 0 0 9 2 】

【表 1 B】

サンプル 1 の実時間安定性データ (2 5℃/6 0 %RH)

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
0	101	0.2	0.4	ND	ND	0.6

*%UV 応答因子：5-トランス体 1.06、15-ケト体 1.17 により校正したピーク面積。

20

【 0 0 9 3 】

【表 2 A】

サンプル 2 の実時間安定性データ (2 5℃/6 0 %RH)

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
0	100	0.2	0.4	ND	ND	0.6

*%UV 応答因子：5-トランス体 1.06、15-ケト体 1.17 により校正したピーク面積。

【 0 0 9 4 】

30

加えて、オキュラー・インサートの研究サンプル (3 日間および 1 0 日間保存したサンプル) についての安定性データを、下記の表 3 A、3 B および 4 B に纏める。

【 0 0 9 5 】

【表 3 A】

R & D サンプルについての加速安定性データ (高温、高湿、4 0℃、7 5 %RH) (3 日間保存)

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
3	99	0.2	0.4	ND	ND	0.6
6	101	0.2	0.5	ND	ND	0.9

40

*%UV 応答因子：5-トランス体 1.06、15-ケト体 1.17 により校正したピーク面積。

【 0 0 9 6 】

【表 3 B】

R&Dサンプルについての実時間安定性データ（高温、高湿、25℃、60%RH）（3日間保存）

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
0	87	0.2	0.4	ND	ND	0.6
1	84	0.4	0.5	0.2	ND	1.2

*%UV応答因子：5-トランス体1.06、15-ケト体1.17により校正したピーク面積。

10

【0097】

【表 4 A】

R&Dサンプルについての加速安定性データ（高温、高湿、40℃、75%RH）（10日間保存）

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
3	99	0.2	0.5	ND	ND	0.7
6	104	0.2	0.5	0.1	ND	0.8

*%UV応答因子：5-トランス体1.06、15-ケト体1.17により校正したピーク面積。

20

【0098】

【表 4 B】

R&Dサンプルについての実時間安定性データ（高温、高湿、25℃、60%RH）（10日間保存）

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
0	89	0.1	0.4	ND	0.1	0.6
1	88	0.2	0.4	0.1	ND	0.7

*%UV応答因子：5-トランス体1.06、15-ケト体1.17により校正したピーク面積。

30

【0099】

このデータに加えて、酸素吸収剤と梱包した製品についての実時間および加速安定性を評価した。データを、表 5 A および 5 B に示す。

【0100】

【表 5 A】

酸素吸収剤とパッケージしたオキュラー・インサートの3日間保存した実時間安定性データ（25℃）

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
0	103	0.3	0.3	ND	ND	0.6
1	102	0.3	0.3	ND	ND	0.6
2	99	0.2	0.3	ND	ND	0.7
3	102	0.3	0.3	ND	ND	0.6
6	101	0.2	0.3	0.2	ND	0.8

*%UV応答因子：5-トランス体1.06、15-ケト体1.17により校正したピーク面積。

40

【0101】

【表 5 B】

酸素吸収剤とパッケージしたオキュラー・インサートの3日間保存した加速安定性データ (40℃)

時 間 (月)	アッセイ (%)	5-トランス (%) *	15-ケト (%) *	RRT 0.59 (%)	RRT 1.05 (%)	全 Imp (%)
1	102	0.3	0.3	ND	ND	0.6
2	101	0.2	0.3	ND	ND	0.7
3	104	0.3	0.4	ND	ND	0.8
6	104	0.2	0.4	0.2	ND	0.9

*%UV応答因子: 5-トランス体1.06、15-ケト体1.17により校正したピーク面積。

10

【0102】

ビマトプロストを4mg含むオキュラー・インサートの引張力を評価した。サンプルを、室温で519日間保存し、その後、55℃で3日間加速して、実時間で540日(18ヶ月)と等価となるようにした。2つの異なるオキュラー・インサートの引張力を、同一の3-0ポリプロピレンモノフィラメント縫合糸を使用して試験した。サンプルから得た引張結果は、同様であり、これを表6に示す。

【0103】

【表 6】

20

加速エージ(55℃)したオキュラー・インサートの引張力

サンプル	最大荷重 (N)
1	3.0
2	2.8
3	3.0
4	3.2
5	4.2
6	3.0
7	3.1
8	2.0
9	3.2
10	1.9
平均	2.9±0.6

30

【0104】

オキュラー・インサートの棚段寿命を、上述した安定性および引張力のデータを考慮し、以下の仮定の下に見積もった。

40

- 25℃ / 60% RHの実時間安定性データは、分析方法の偏差内で、ゼロ時間に対して無視できる製品劣化を示した。
- 40℃ / 75% RHでの加速安定性データは、15-ケト体レベルで0.1%の増加を示した。
- 55℃で加速エージを加えた引張力のデータは、縫合糸融着において全く劣化を示さなかった。
- 1.0%の限度に達する15-ケト体の不純物レベル(不純物4.0%まで許容される)は、レートを限定する要因と期待された。
- 25℃は、棚段寿命に反映させる際、室温(15℃ ~ 30℃)での実際の貯蔵温度の平均と考えられた。

50

- f) 実時間安定性 (25) は、10 温度が下がるごとに、2 倍安定性を増加させるというアレニウス分析の仮定の下、例えばファクタ 3 を使用して 40 のデータから 25 のデータに反映させた。

【0105】

40 / 75 % RH の加速条件に基づいて 25 に反映させた棚段寿命は、以下の通りである。

a) 単純なアレニウス分析：6 か月 \times 3 = 18 ヶ月

b) 25 ・ 60 % RH での 1.0 % 限度に達した % 15 - ケト体の外挿につき、

・ % 15 - ケト体は、加速されたサンプルで、方法の再現性範囲内 (1.2 % RSD) で $T = 0 \sim 3$ か月までの間、目身に得る程に増加はしなかった。

・ R & D サンプル (実時間) の $T = 0 \sim 1$ か月の 15 - ケト体の不純物の増加が 0.1 % であることが正しいと仮定したとしても、この増加速度だと、4 % の限界に達するまで 36 か月を要する。

・ さらに、% 15 - ケト体は、酸素吸収剤と梱包した分析偏差内で時間 0 ~ 6 月まで増加しなかったことから (実時間)、0.3 % (時間 0) から ICH 限度である 1.0 % まで 0.7 % 増加するような外挿は、無限の棚段寿命を与えることとなる。

10

【0106】

時間 0 から反映した棚段寿命は、40 / 75 % RH データのアレニウス分析に基づいて 18 ヶ月であり、利用できる 25 / 60 % RH のデータに基づいて 36 か月である。

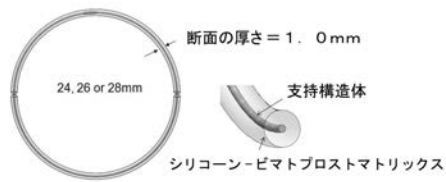
20

【0107】

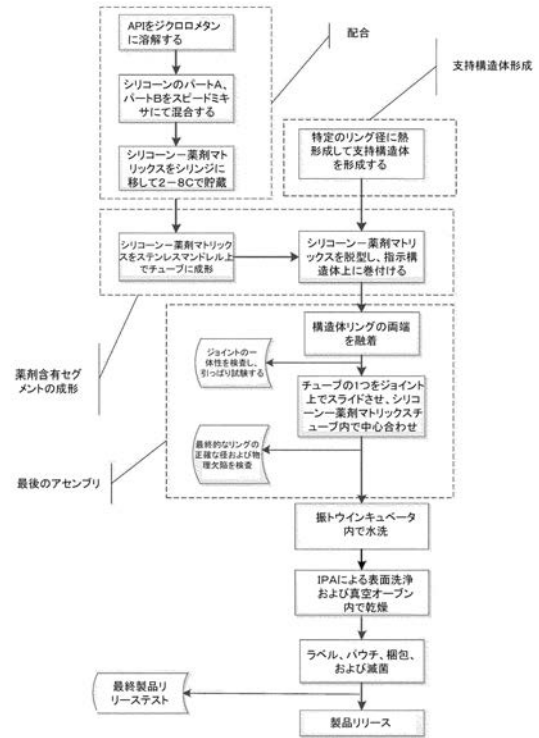
他の実施形態

本発明を、その詳細な説明に関連して説明してきたが、上述した説明は、例示を意図し、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本発明の範囲は、添付する請求項の範囲により規定される。他の側面、効果、および変更は、後述する請求項の範囲内である。当業者によれば、形態および詳細における種々の変更は、添付する請求項に含まれる本発明の範囲から逸脱することなく、なし得ることは、理解されるであろう。

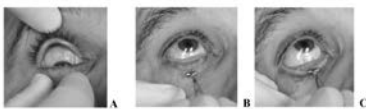
【図 1】



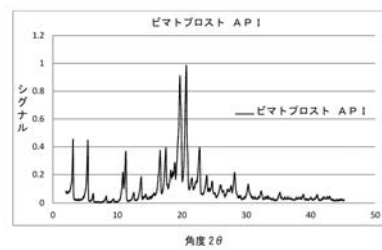
【図 2】



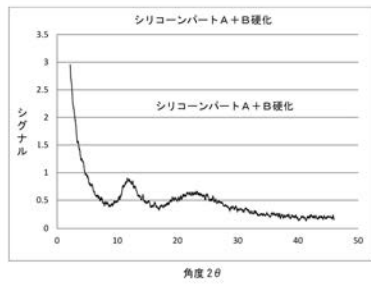
【図 3】



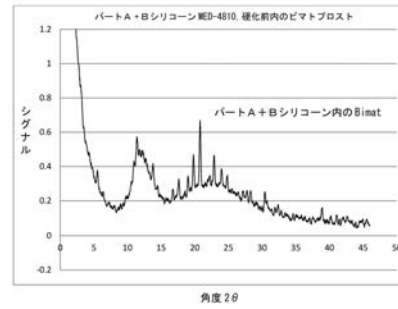
【図 4】



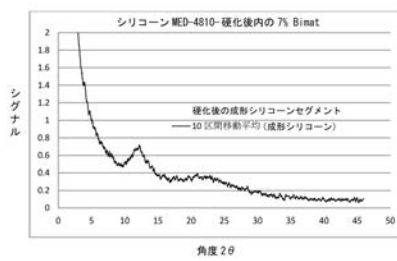
【図 5】



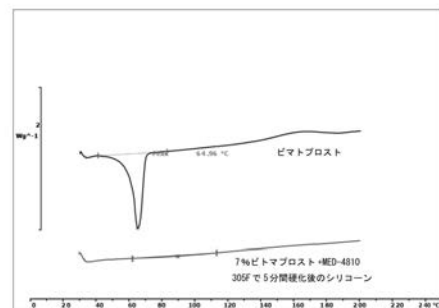
【図 6】



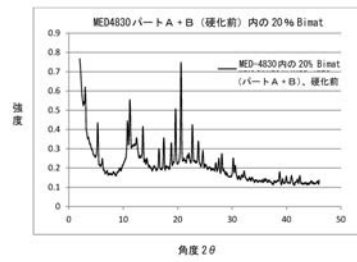
【図 7】



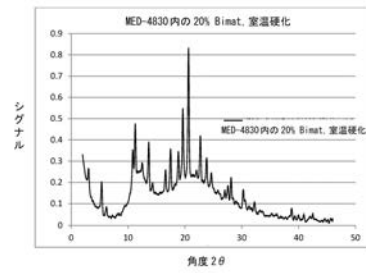
【図 8】



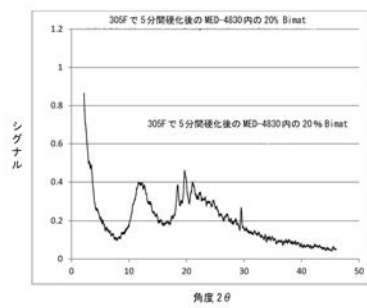
【図 9】



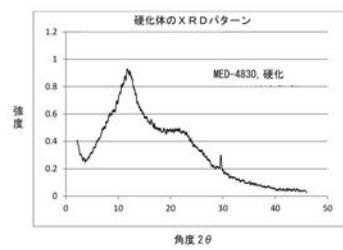
【図 10】



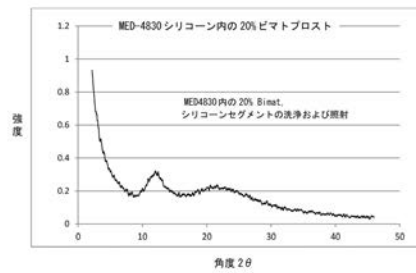
【図 11】



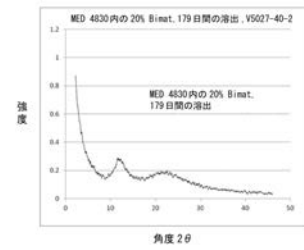
【図 12】



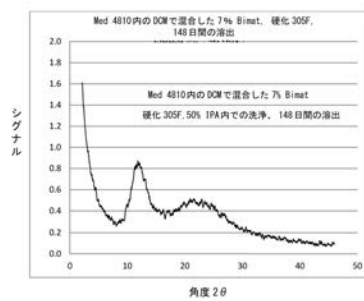
【図 13】



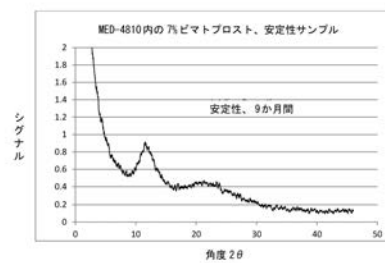
【図 14】



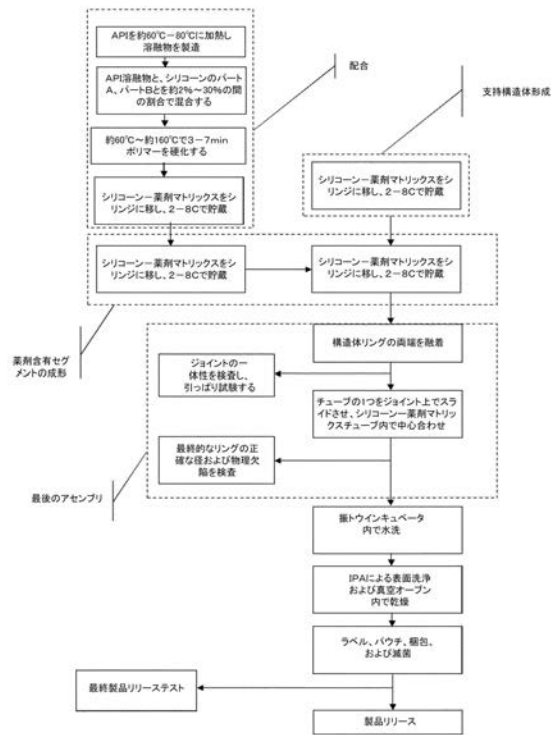
【図 15】



【図 16】



【図 17】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2014/031955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K31/5575
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

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, 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.
X	US 2009/104243 A1 (UTKHEDE DEEPANK [CA] ET AL) 23 April 2009 (2009-04-23) cited in the application paragraphs [0025], [0030], [0080], [0416] - [0421], [0424], [0454] - [0456] -----	1-47
X	US 2005/244464 A1 (HUGHES PATRICK M [US]) 3 November 2005 (2005-11-03) paragraphs [0020] - [0028], [0070] - [0073], [0100], [0102] claims; examples -----	1-21
A	US 2010/278898 A1 (HUGHES PATRICK M [US] ET AL HUGHES PATRICK M [US]) 4 November 2010 (2010-11-04) the whole document -----	1-47

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 August 2014

Date of mailing of the international search report

29/08/2014

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

Ceyte, Mathilde

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2014/031955

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009104243 A1	23-04-2009	AU	2008300013 A1	19-03-2009
		CA	2698573 A1	19-03-2009
		CN	101984745 A	09-03-2011
		CN	103349799 A	16-10-2013
		EP	2207529 A2	21-07-2010
		EP	2614844 A1	17-07-2013
		HK	1155104 A1	17-04-2014
		JP	2010538696 A	16-12-2010
		KR	20100063111 A	10-06-2010
		NZ	583678 A	30-03-2012
		NZ	598483 A	30-08-2013
		RU	2010113387 A	20-10-2011
		SG	184738 A1	30-10-2012
		TW	201002367 A	16-01-2010
		US	2009104243 A1	23-04-2009
		US	2012187594 A1	26-07-2012
		US	2014186420 A1	03-07-2014
		WO	2009035562 A2	19-03-2009

US 2005244464 A1	03-11-2005	AT	397934 T	15-07-2008
		AU	2005244203 A1	24-11-2005
		BR	PI0510311 A	16-10-2007
		CA	2565053 A1	24-11-2005
		CN	1950091 A	18-04-2007
		DK	1740186 T3	06-10-2008
		DK	1944032 T3	24-06-2013
		EP	1740186 A1	10-01-2007
		EP	1944032 A2	16-07-2008
		ES	2304701 T3	16-10-2008
		ES	2414183 T3	18-07-2013
		JP	2007535537 A	06-12-2007
		JP	2012121927 A	28-06-2012
		JP	2014058585 A	03-04-2014
		KR	20070004925 A	09-01-2007
		NZ	549516 A	29-04-2011
		US	2005244464 A1	03-11-2005
		US	2008131481 A1	05-06-2008
		US	2008131482 A1	05-06-2008
		US	2012219611 A1	30-08-2012
		US	2012238633 A1	20-09-2012
		WO	2005110424 A1	24-11-2005

US 2010278898 A1	04-11-2010	AU	2011239642 A1	08-11-2012
		CA	2796443 A1	20-10-2011
		CN	103002884 A	27-03-2013
		EP	2558081 A2	20-02-2013
		JP	2013525302 A	20-06-2013
		KR	20130064740 A	18-06-2013
		RU	2012147550 A	27-05-2014
		SG	184905 A1	29-11-2012
		US	2010278898 A1	04-11-2010
		WO	2011130462 A2	20-10-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/30 (2006.01) A 6 1 K 47/30

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

(74)代理人 100129263

弁理士 中尾 洋之

(74)代理人 100163991

弁理士 加藤 慎司

(74)代理人 100146374

弁理士 有馬 百子

(74)代理人 100153947

弁理士 家成 隆彦

(72)発明者 ライヒ, キャリー

アメリカ合衆国、9 5 0 3 2、カリフォルニア州、ロスガトス、アヤラ コート 1 1 4

(72)発明者 シュラー, カルロス

アメリカ合衆国、9 5 0 1 4、カリフォルニア州、クパチーノ、ウィルソン コート 2 1 8 6 6

(72)発明者 イエ, チャン

アメリカ合衆国、9 2 1 3 0、カリフォルニア州、サンディエゴ、エル プレシディオ トレイル
1 3 4 8 4

(72)発明者 スターク, ローガン

アメリカ合衆国、9 4 0 8 6、カリフォルニア州、サニーベール、アカラネス ドライブ 4 5 7
、A p t . 1 0

(72)発明者 ジェーン, ラカナ

アメリカ合衆国、9 4 5 3 9、カリフォルニア州、フリーモント、エストレッラ ロード 1 9 0

F ターム(参考) 4C076 AA51 AA94 BB24 CC10 EE27A FF31

4C081 AB22 CA271 CB011 CE02 DA01 EA04 EA12

4C086 AA01 AA02 DA02 MA02 MA05 MA67 NA12 ZA33