

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6271423号
(P6271423)

(45) 発行日 平成30年1月31日(2018.1.31)

(24) 登録日 平成30年1月12日(2018.1.12)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 38/18	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 K 9/08	(2006.01)
A 61 K 47/26	(2006.01)
A 61 K 47/04	(2006.01)
A 61 K	38/18
A 61 P	27/02
A 61 K	9/08
A 61 K	47/26
A 61 K	47/04

請求項の数 12 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-522985 (P2014-522985)
(86) (22) 出願日	平成24年7月26日 (2012.7.26)
(65) 公表番号	特表2014-531401 (P2014-531401A)
(43) 公表日	平成26年11月27日 (2014.11.27)
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/048263
(87) 國際公開番号	W02013/016494
(87) 國際公開日	平成25年1月31日 (2013.1.31)
審査請求日	平成27年7月16日 (2015.7.16)
(31) 優先権主張番号	61/511,753
(32) 優先日	平成23年7月26日 (2011.7.26)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	591018268 アーラーガン、インコーポレイテッド A L L E R G A N, I N C O R P O R A T E D アメリカ合衆国92612カリフォルニア 州アーヴィン、デュポン・ドライブ252 5番
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(74) 代理人	100084663 弁理士 稲田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼送達のための2部製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療活性薬剤を含む安定化組成物；
液体ビヒクル組成物；
除去可能なバリア；
を含む眼科用医薬製品であつて：

前記除去可能なバリアが、前記安定化組成物および前記液体ビヒクル組成物間の接触を防止するように構成され；ならびに

前記製品が、前記バリアの除去を可能にするように構成され；

前記製品が、前記バリアの除去が前記安定化組成物および前記液体ビヒクル組成物の混合を可能にして、無菌の眼科的に許容される液体を提供するように構成され；

前記眼科的に許容される液体が、治療量の前記治療活性薬剤を含み、

前記治療活性薬剤が、シクロスポリンであり、

前記液体ビヒクル組成物がポリソルベート80及びリン酸バッファーを含む、
眼科用医薬製品。

【請求項 2】

前記安定化組成物が、ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレート、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレン40ステアレート、ポリソルベート80、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレエート35、シクロデキストリン、またはそれらの組み合わせ

10

20

を含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 3】

前記安定化組成物が、塩化カリウム、マンニトール、塩化ナトリウム、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 4】

前記安定化組成物が、リン酸バッファー、リン酸クエン酸バッファー、NaOHトロラミン、乳酸バッファー、ホウ酸バッファー、ホウ酸クエン酸バッファー、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 5】

前記安定化組成物が、塩化ベンザルコニウムを含むかまたは保存剤を含まない請求項 1 10 に記載の製品。

【請求項 6】

前記安定化組成物が、マンニトール、ラクトース、トレハロース、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 7】

前記液体ビヒクル組成物が、ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレート、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリオキシエチレン40ステアレート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35、シクロデキストリン、またはそれらの組み合わせをさらに含む、請求項 1 20 に記載の製品。

【請求項 8】

前記安定化組成物が、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、EDTA、錯化剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 9】

前記液体ビヒクル組成物が、保存剤を含まないかまたは塩化ベンザルコニウムもしくは安定化オキシクロロ錯体を含む、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 10】

前記液体ビヒクル組成物が、約 5 ~ 約 8 の pH を有する水性の液体である、請求項 1 に記載の製品。

【請求項 11】

眼科的に許容される液体における使用のため、治療活性薬剤の安定化方法であって、前記方法が：

前記治療活性薬剤を含む安定化組成物；

可溶化剤、界面活性剤、浸透圧剤、バッファー、および保存剤のうちの少なくとも 1 つを含むビヒクル組成物；ならびに

前記安定化組成物を前記ビヒクル組成物から分離する、除去可能なバリア；を含む、安定化システムを提供する事を含み、

ここで前記システムが、前記バリアの除去が前記安定化組成物および前記ビヒクル組成物間の混合を可能にして、無菌の眼科的に許容される液体を提供するように構成され；ならびに

前記眼科的に許容される液体が、約 0.0001 重量 % ~ 約 5 重量 % の治療活性薬剤を含み、

前記治療活性薬剤が、シクロスポリンであり、

前記ビヒクル組成物がポリソルベート 80 及びリン酸バッファーを含む、上記方法。

【請求項 12】

前記除去可能なバリアが、前記安定化組成物および前記液体ビヒクル組成物に同時に接觸するように構成されている、請求項 1 記載の眼科用医薬製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2011年、7月26日に出願された、米国特許仮出願番号第61/511,753号に基づく利益を主張する。

【0002】

実施形態には、眼、耳および鼻腔内用の製品および方法が含まれる。

【背景技術】

【0003】

不安定な治療活性薬剤に関して、従来の製剤開発には、治療活性薬剤の安定性を最適化するための、安定化剤の使用および／またはpH範囲の選択が含まれた。しかしながら、高濃度の安定化剤または生理的範囲外の製品pHの選択は、製品の安全性および耐用性に関する懸念をもたらし得る。10

【発明の概要】

【0004】

眼、耳および鼻腔内送達を意図するいくつかの医薬製品は、用量送達前に、再構成により眼科的に許容される液体を調製することによって、安定化させることができる。これは、眼送達に好適な製剤中で、その急速な分解速度に起因する限定された有効期間を有し得る、化学的に不安定な治療活性薬剤において、利点となり得る。

【0005】

いくつかの態様には、治療活性薬剤を含む安定化組成物；液体ビヒクル組成物；除去可能なバリア；を含む、眼科用医薬製品(ophthalmic pharmaceutical product)が含まれ、ここで前記バリアは、前記安定化組成物および前記液体ビヒクル組成物間の接触を防止するように構成され；および前記製品は前記バリアの除去を可能にするように構成され；および前記製品は、前記バリアの除去が前記安定化組成物および前記ビヒクル組成物の混合を可能にして、無菌の眼科的に許容される液体を提供するように構成され；前記眼科的に許容される液体は、治療量の前記治療活性薬剤を含む。20

【0006】

いくつかの態様には、眼科的に許容される液体における使用のための、治療活性薬剤の安定化方法が含まれ、前記方法には：前記治療活性薬剤を含む安定化組成物；可溶化剤、界面活性剤、浸透圧剤、バッファー、および保存剤のうちの少なくとも1つを含むビヒクル組成物；ならびに前記安定化組成物を前記ビヒクル組成物から分離する除去可能なバリア；を含む安定化システムを提供する事が含まれ、ここで前記システムは、前記バリアの除去が前記安定化システムおよび前記ビヒクル間の混合を可能にして、無菌の眼科的に許容される液体を提供するように構成され；および前記眼科的に許容される液体は、約0.0001重量%～約5重量%の治療活性薬剤を含む。30

【発明を実施するための形態】

【0007】

いくつかの態様は、2つの部分を混合することにより再構成し得る2部製剤の製品を含み得る。このシステムにおいて、安定化組成物は、治療活性薬剤を、製剤マトリックス中の治療活性薬剤の安定性または有効期間を改善し得る製剤マトリックス中に、含有する。製品はまた液体ビヒクル組成物も含む。安定化組成物を、液体ビヒクル組成物から、除去可能なバリアにより分離する。バリアの除去は、2つの部分が眼科的に許容される液体を形成し得るように、それらの混合を可能にし得る。これにより、眼科的に許容される液体が、十分に長い有効期間を有することが可能になり得る。40

【0008】

除去可能なバリアは、液体ビヒクル組成物から安定化組成物を分離し、2つの組成物の混合を可能にするために除去し得る限り、いかなる構造的特徴の差異を有してもよい。例えば、除去可能なバリアは、例えばキャップまたは蓋などの除去可能な開口部を有する、2つの組成物のための2つの個別の容器であってもよい。あるいは、除去可能なバリアは、除去可能なバリアにより分離された2つの区画を有する、単一の容器の特徴であってもよい。バリアの除去は、バリアを再度使用し得ないように、バリアを損傷または破壊し得50

る。あるいは、除去可能なバリアは再利用可能であり得る。

【0009】

これらの眼科用医薬製品のいくつか利点には、より長い製品の有効期間、治療活性薬剤の分解の減少、製品中のより低いレベルの分解物、および／または製品の改善された安全性および／または耐用性が含まれ得る。

【0010】

安定化組成物は、治療活性薬剤および治療活性薬剤の安定性を増加させ得るかまたは保存に適合する他の成分、例えば可溶化剤または分散剤、浸透圧剤、バッファー、保存剤、希釈剤または充填剤等を含む。あるいは、安定化組成物は、治療活性薬剤を実質的に単独で含む、固体でもあり得る。

10

【0011】

固体は、凍結乾燥、混合、製粉、造粒または他の製薬プロセスにより調製し得る。

【0012】

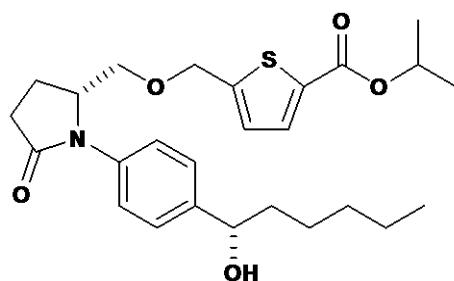
安定化組成物は、適切な安定化ビヒクル中の溶液または懸濁液中の治療活性薬剤を含む、液体でもあり得る。安定化ビヒクルは、適切な安定化剤または賦形剤を適切に含む、水性または非水性であり得る。いくつかの実施形態において、液体安定化組成物は、可溶化剤または分散剤、安定化剤、バッファー、ビヒクル等を含み得る。

【0013】

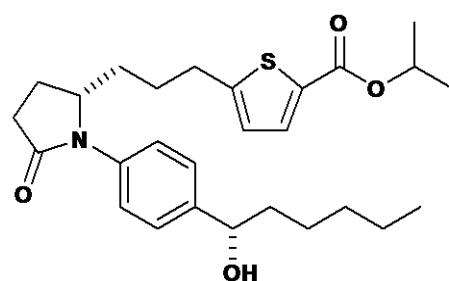
安定化組成物において、いかなる治療活性薬剤も使用し得る。いくつかの実施形態において、治療活性薬剤は、眼科的に許容される液体中で、十分な時間、たとえば少なくとも約3月間、少なくとも約6月間、または少なくとも約1年間、保存できない程度に不安定である。治療活性薬剤のいくつかの非限定的な例には：フェントラミン、化合物1、化合物2、DHA、EPA、ALA、シクロスボリン、ケトロラク、テストステロンまたはそれらの誘導体、もしくはそれらの薬剤的に許容される塩が含まれ得る。

20

【化1】



化合物1



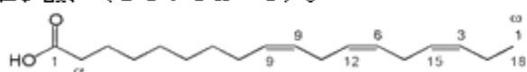
化合物2

30

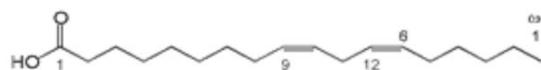
【化2】

オメガ3脂肪酸油

- アマニ油 (linseed oil) としても知られる、アマニ油 (flax seed oil) は、亜麻 (U n u m u s i t a t i s s i m u m, l i n a c e a e) の乾燥した成熟種子から得られる、透明から黄味がかった油である。
- アマニ油の脂肪酸成分：
 - 57%アルファ-リノレン酸 (またはALA) 全-cis-9, 12, 15-オクタデカトリエン酸、(18:3n-3)。



- 16%リノール酸 cis, cis, -9, 12-オクタデカジエン酸、(18:2n-6)



- 18%単飽和脂肪酸
- 9%飽和脂肪酸

【化3】

10

20

EPA対DHA

- ALAは、長鎖PUFA (EPAおよびDHA) の前駆体である

エイコサペンタエン酸、EPA、20:5n-3



ドコサヘキサエン酸、DHA、22:6n-3



30

【0014】

可溶化剤または分散剤は、液体中の治療活性薬剤または別の分散剤の可溶化または分散を補助し得る、いかなる化合物または物質でもあり得る。界面活性剤を使用する場合、使用される界面活性剤は異なり得、および界面活性であるかまたはミセルを形成し得る、いかなる化合物または塩をも含み得る。界面活性剤は、賦形剤または活性剤の溶解、組成物中の固体または液体の分散、潤滑性の増強、滴径の調整、乳濁液の安定化、またはいくつかの他の目的の補助のために使用し得る。有用な界面活性剤としては、限定されないが、以下のクラスの界面活性剤：アルコール；アミンオキシド；ブロックポリマー；カルボキシル化アルコールまたはアルキルフェノールエトキシレート；カルボン酸／脂肪酸；エトキシル化アルコール；エトキシル化アルキルフェノール；エトキシル化アリールフェノー

40

50

ル；エトキシル化脂肪酸；エトキシル化脂肪酸エステルまたは油（動物性および植物性）；脂肪酸エステル；脂肪酸メチルエステルエトキシレート；グリセリンエステル；グリコールエステル；ラノリンベースの誘導体；レシチンおよびレシチン誘導体；リグニンおよびリグニン誘導体；メチルエステル；モノグリセリドおよび誘導体；ポリエチレングリコール；ポリマー界面活性剤；プロポキシル化およびエトキシル化脂肪酸、アルコール、またはアルキルフェノール；タンパク質ベースの界面活性剤；サルコシン誘導体；ソルビタン誘導体；ショ糖およびグルコースのエステルおよび誘導体；が挙げられる。いくつかの実施形態において、界面活性剤は、ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレート(CAS番号70142-34-6、BASF社から、SOLUTOL HS15(登録商標)として入手可能)、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー(CAS番号9003-11-6、BASF社からPLURONIC(登録商標)F-68として入手可能)、ポリオキシエチレン40ステアレート(POE40ステアレート)、ポリソルベート80またはポリオキシエチレン(80)ソルビタンモノオレエート(CAS番号9005-65-6)、ソルビタンモノステアレート(CAS番号1338-41-6、クローダ国際PLC(Croda International PLC)からSPAN(商標)60として入手可能)、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35(CAS番号61791-12-6、BASF社からCREMOPHOR EL(登録商標)として入手可能)を含み得る。界面活性剤の量は変化し得る。いくつかの実施形態において、上述されるものなどのいずれかの界面活性剤の量は、約0.001%～約5%、約0.1%～約2%、または約0.1%～約1%であり得る。10

【0015】

いくつかの実施形態において、可溶化剤または分散剤は：ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレート、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレン40ステアレート、ポリソルベート、ソルビタン、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35、またはシクロデキストリンを含み得る。

【0016】

界面活性ではないが、実質的な界面活性を有さない固体を可溶化または分散させる上で有用であり得る、他の可溶化剤または分散剤を使用し得る。最少の界面活性を有する他の可溶化剤または分散剤の、いくつかの非限定的な例としては、シクロデキストリン、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、アクリレート(例えばPEMULLEN(登録商標))等が挙げられる。いくつかの実施形態において、実質的な界面活性を有さない可溶化剤または分散剤の量は、約0.001%～約20%であり得る。30

【0017】

浸透圧剤は異なり得、および眼科用液体の浸透圧を調節するために有用ないかなる化合物または物質をも含み得る。例としては、限定されないが、塩、特に塩化ナトリウムまたは塩化カリウム、マンニトール、グリセリン等が挙げられる。浸透圧剤の量は、等張性、高浸透圧性、または低浸透圧性の液体のいずれが所望であるかによって、変化し得る。いくつかの実施形態において、上述されるものなどの浸透圧剤の量は、少なくとも約0.001%から、最大約1%、約2%、または約5%であり得る。40

【0018】

バッファーは異なり得、および望ましいpH範囲を維持するために好適な、いかなる弱共役酸塩基対をも含み得る。例としては、限定されないが、酢酸バッファー、クエン酸バッファー、リン酸バッファー、ホウ酸バッファー、乳酸バッファー、NaOHトロラミンバッファー、またはそれらの組み合わせが挙げられる。必要に応じて、酸または塩基を使用して、これらの製剤のpHを調節してもよい。バッファーの量は変化し得る。いくつかの実施形態において、使用されるバッファーの量は、バッファーが、眼科的に許容される液体中、約1nM～約100mMの範囲の濃度を有するのに、十分であり得る。

【0019】

50

保存剤は異なり得、および同一の容器からの複数の使用を仮定して、眼科用液体中の微生物汚染を予防するのに好適な、いかなる化合物または物質をも含み得る。本明細書に開示される医薬組成物中で使用し得る保存剤としては、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、ポリクワッド (polyquad) 等を含む第四級アンモニウム化合物などのカチオン性保存剤；P H M B、クロルヘキシジン等を含むグアニジン系保存剤；クロロブタノール；チメロサール、酢酸フェニル水銀および硝酸フェニル水銀などの水銀保存剤；ならびに、安定化オキシクロロ錯体（例えば、液体安定化組成物のための P U R I T E（登録商標））などの酸化保存剤が挙げられる。保存剤の組み合わせ、例えば、ベンザルコニウムイオンが塩化ベンザルコニウムであり、オキシ - クロライト部分が Purite（登録商標）である、ベンザルコニウムイオンおよびオキシ - クロライト部分の組み合わせ等もまた含まれる。他の保存剤としては、ポリヘキサメチレンビグアニド単独、ならびに塩化ベンザルコニウムおよび Purite（登録商標）との組み合わせが挙げられる。

【0020】

希釈剤または充填剤は異なり得、取扱いの簡易性のため、または取扱いに望ましい固体特性を有するように固体安定化組成物を調整するために、安定化組成物を增量するいかなる化合物または物質をも含み得る。非限定的な例には、マンニトール、ラクトース、トレハロース等が含まれ得る。

【0021】

液体安定化組成物において、ビヒクルを使用し得る。ビヒクルは、安定化組成物が液体形態であるかまたは液体中に分散された固体を含むように、安定化組成物中にいかなる固体をも溶解または分散し得る、いかなる化合物または物質でもあり得る。ビヒクルのいくつかの非限定的な例には、シリコーン、油、または水が含まれ得る。好適な油としては、限定されないが、アニス油、ヒマシ油、クローブ油、カッシア油、桂皮油、アーモンド油、トウモロコシ油、落花生油、綿実油、サフラワー油、トウモロコシ油、亜麻仁油、ナタネ油、大豆油、オリーブ油、キャラウェー油、ローズマリー油、ビーナッツ油、ハッカ油、ヒマワリ油、ユーカリ油、ごま油等が挙げられる。

【0022】

安定化剤は、組成物を安定化させる上で有用ないかなる化合物、例えば抗酸化剤またはキレート剤 / 錯化剤をも含み得る。

【0023】

安定化剤が抗酸化剤を含む場合、抗酸化剤は異なり得、および眼科的に許容される液体中に存在するあらゆる化合物の酸化を減少させる上で有用な、いかなる化合物または物質をも含み得る。例としては、限定されないが、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチル化ヒドロキシアニソール、およびブチルヒドロキシトルエンが挙げられる。

【0024】

安定化剤がキレート剤 / 錯化剤を含む場合、キレート剤 / 錯化剤は異なり得、および金属または別の化学種をキレート化または錯体化し得るいかなる化合物または物質をも含み得る。例としては、限定されないが、エデト酸二ナトリウム (EDTA)、シトレイト、ホスフェート、マロネート、マレート、アセテート、エデテート、エタノールジグリシネット、ジエタノールグリシネット、ポリスチレンスルホネート等が挙げられる。

【0025】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、ポリエチレングリコール (15) - ヒドロキシステアレート、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリオキシエチレン 40 ステアレート、ポリソルベート 80、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレエート 35、シクロデキストリン、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0026】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、塩化カリウム、マンニトール、塩化ナトリウム、またはそれらの組み合わせが含まれる。

10

20

30

40

50

【0027】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、リン酸バッファー、リン酸クエン酸バッファー、NaOHトロラミン、乳酸バッファー、ホウ酸バッファー、ホウ酸クエン酸バッファー、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0028】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、BAK、Purite、他の保存剤、または保存剤の組み合わせ、例えば、ベンザルコニウムイオンが塩化ベンザルコニウムであり、オキシ-クロライト部分がPurite（登録商標）である、ベンザルコニウムイオンおよびオキシ-クロライト部分を含む保存剤の組み合わせが含まれる。他の保存剤としては、ポリヘキサメチレンビグアニド単独、ならびに塩化ベンザルコニウムおよびPurite（登録商標）との組み合わせが挙げられる。10

【0029】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は保存剤を含まない。

【0030】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、マンニトール、ラクトース、トレハロース、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0031】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、EDTA、錯化剤、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0032】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は、約1～約13のpHを有し得る水性の液体である。20

【0033】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は、フェントラミンまたはその塩を約0.001重量/重量%～約10重量/重量%の量で含み、およびポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレートを約0.001重量/重量%～約5重量/重量%の量で含む、固体である。

【0034】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は、フェントラミンまたはその塩を約0.001重量/重量%～約10重量/重量%の量で含み、およびポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマーを約0.001重量/重量%～約5重量/重量%で含む、固体である。30

【0035】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は、フェントラミンまたはその塩を約0.001重量/重量%～約10重量/重量%の量で含み、およびポリオキシエチレン40ステアレートを約0.001重量/重量%～約1重量/重量%で含む、固体である。

【0036】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は、フェントラミンまたはその塩を約0.001重量/重量%～約10重量/重量%の量で含み、およびポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート35を約0.001重量/重量%～約1重量/重量%で含む、固体である。40

【0037】

いくつかの実施形態において、安定化組成物は、フェントラミンまたはその塩を約0.001重量/重量%～約10重量/重量%の量で含み、およびシクロデキストリンを約0.001重量/重量%～約20重量/重量%で含む、固体である。

【0038】

固体安定化組成物のいくつかの態様を、表1および2に記載する。

【表1】

表1：粉末形態の治療的活性薬剤単独としての安定化組成物の例

成分種類	成分	一般的な濃度範囲の例
		% (重量／重量)
治療的活性薬剤 記載される原薬のうちの少なくとも1つ	フェントラミンおよびその塩	以下の原薬のうちのいずれか 100%
	シクロスボリン	100%
	テストステロン、およびその誘導体	100%
	ケトロラク、およびその塩	100%
	DHA、およびその塩	100%
	EPA、およびその塩	100%
	ALA、およびその塩	100%

10

【0039】

【表2】

表2：粉末形態の他の賦形剤を含む治療的活性薬剤としての安定化組成物の例

20

成分種類	成分	一般的な濃度範囲の例
		% (重量／重量)
治療的活性薬剤 記載される原薬およびそれらの混合物のうちの少なくとも1つが意図される		以下の原薬のうちのいずれか
	フェントラミンおよびその塩	約0.001～10%
	シクロスボリン	約0.001～10%
	テストステロン、およびその誘導体	約0.001～10%
	ケトロラク、およびその塩	約0.001～10%
	DHA、およびその塩	約0.001～10%
	EPA、およびその塩	約0.001～10%
	ALA、およびその塩	約0.001～10%
	化合物1	約0.001～10%
	化合物2	約0.0002～10%
以下の成分は第1部の製剤に含まれていてもいなくてもよい		
可溶化剤／分散剤 (必要な場合も必要でない場合もある)	Solutol HS 15	約0.001～5%
	ブルロニックF68	約0～5%
	POE40ステアレート	約0～1%
	シクロデキストリン	約0～10%

30

40

浸透圧剤（1つまたは2つ以上のあらゆる組み合わせ）	塩化カリウム	約0～2%
	マンニトール	約0～5%
	塩化ナトリウム	約0～1%
バッファー（記載されるバッファーのうちのいずれか1つ）	リン酸バッファー	*約1～100 mMに対する十分量
	リン酸クエン酸バッファー	*約1～100 mMに対する十分量
	N a O H / トロラミン	*約1～100 mMに対する十分量
	乳酸バッファー	*約1～100 mMに対する十分量
	ホウ酸バッファー	*約1～100 mMに対する十分量
	ホウ酸クエン酸	*約1～100 mMに対する十分量
水可溶性の抗氧化剤	E D T A	0～1%
	ピルベート	0～1%
	トレハロース	0～10%
油溶性抗氧化剤	アルファートコフェロール	0～1%
	アスコルビン酸パルミテート	
	B H A	
	B H T	
保存剤（いずれか1つまたは組み合わせ）	無し—保存剤を含まない (non-preserved)	N A
	BAK	*約10～200 ppmに対する十分量
	P u r i t e	20～150 ppm
	BAK+P u r i t e組 み合わせ	0.1～2000 ppmのP u r i t eおよび1～100 ppmのベンザルコニウムイオン
	P H M B + B A K組合 わせ	0.1～10 ppmのP H M Bおよび0.1～30 ppmのベンザルコニウムイオン

10

20

30

40

希釈剤／充填剤／ケーキ系製剤 (cake former)	マンニトール	100%までの十分量
	ラクトース	100%までの十分量
	トレハロース	100%までの十分量

*再構成後の最終製剤において、記載された濃度を、達成するための十分量

【0040】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤および表2に記載される可溶化剤／分散剤が含まれる。

【0041】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤および表2に記載される浸透圧剤が含まれる。

【0042】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤および表2に記載されるバッファーが含まれる。

【0043】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0044】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0045】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、および表2に記載される浸透圧剤が含まれる。

【0046】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、および表2に記載されるバッファーが含まれる。

【0047】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0048】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0049】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される浸透圧剤、および表2に記載されるバッファーが含まれる。

【0050】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される浸透圧剤、および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0051】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される浸透圧剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0052】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載されるバッファー、および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0053】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載されるバッファー、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0054】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表

10

20

30

40

50

2に記載される保存剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0055】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、表2に記載される浸透圧剤、および表2に記載されるバッファーが含まれる。

【0056】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、表2に記載される浸透圧剤、および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0057】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、表2に記載される浸透圧剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0058】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、表2に記載されるバッファー、および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0059】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、表2に記載されるバッファー、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0060】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される可溶化剤／分散剤、表2に記載される保存剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0061】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される浸透圧剤、表2に記載されるバッファー、および表2に記載される保存剤が含まれる。

【0062】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される浸透圧剤、表2に記載されるバッファー、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0063】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載される浸透圧剤、表2に記載される保存剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0064】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表2に記載される治療活性薬剤、表2に記載されるバッファー、表2に記載される保存剤、および表2に記載される希釈剤が含まれる。

【0065】

液体安定化組成物のいくつかの態様を、表3に記載する。

10

20

30

40

【表3】

表3：治療的活性薬剤を含む液体としての安定化組成物の例

成分種類	成分	一般的な濃度範囲の例
		% (重量/重量)
有効成分 記載される原薬のうちのいずれか		以下の原薬のうちのいずれか
	フェントラミンおよびその塩	約0.001~10%
	シクロスボリン	約0.001~10%
	テストステロン、およびその誘導体	約0.001~10%
	ケトロラク、およびその塩	約0.001~10%
	化合物1	約0.001~10%
以下の中の成分は第1部の製剤に含まれていてもいなくてもよい	化合物2	約0.0002~10%
	Solutol HS15	約0~10%
	ポリソルベート80	約0~10%
	Span 60	約0~10%
	ブルロニックF68	約0~10%
	POE40ステアレート	約0~10%
可溶化剤／助可溶化剤／分散剤 (必要な場合も必要でない場合もある)	Cremophor EL	約0~10%
	シクロデキストリン	約0~20%
	安定剤 (必要な場合も必要でない場合もある)	メタ重硫酸ナトリウム
		約0~1%
	アスコルビン酸	約0~1%
	EDTA	約0~1%
バッファー (必要な場合も必要でない場合もある)	錯化剤	約0~40%
	リン酸バッファー	約0~100mM
	リン酸クエン酸バッファー	約0~100mM
	NaOH/ トロラミン	約0~100mM
	乳酸バッファー	約0~100mM
	ホウ酸バッファー	約0~100mM
pH範囲	ホウ酸クエン酸	約0~100mM
	pH調節のためのNaOHまたはHCl	十分量
	(水性製剤用の)	pH 1~13
	ビヒクル	十分量
	シリコーン	十分量
	油	十分量
	水	十分量

10

20

30

40

【0066】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤および表3に記載される可溶化剤／分散剤が含まれる。

【0067】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤および表3に記載される安定化剤が含まれる。

【0068】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤および表3に記載されるバッファーが含まれる。

【0069】

50

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤、表3に記載される可溶化剤／分散剤および表3に記載される安定化剤が含まれる。

【0070】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤、表3に記載される可溶化剤／分散剤、および表3に記載されるバッファーが含まれる。

【0071】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤、表3に記載される安定化剤、および表3に記載されるバッファーが含まれる。

【0072】

いくつかの実施形態において、安定化組成物には、表3に記載される治療活性薬剤、表3に記載される可溶化剤／分散剤、表3に記載される安定化剤、および表3に記載されるバッファーが含まれる。 10

【0073】

液体ビヒクル組成物は、無菌の眼科的に許容される液体を提供するために安定化組成物と混合され得る、シリコーンまたは水を含むいかなる液体でもあり得る。眼科的に許容される液体には、局所的な眼科的使用において、患者が許容可能な液体が含まれる。液体ビヒクル組成物はまた、上述される可溶化剤もしくは分散剤、安定化剤、バッファー、および／または保存剤のうちのいずれかを含み得る。さらに、液体ビヒクル組成物は、約5～約8の範囲のpHを有し得る。

【0074】

安定化組成物および液体ビヒクル組成物の相対量は、変化し得る。いくつかの実施形態において、安定化組成物は、眼科的に許容される液体の約0.001%～約10%、または約0.01%～約10%であり得る。 20

【0075】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、ポリエチレングリコール(15)-ヒドロキシステアレート、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリオキシエチレン40ステアレート、ポリソルベート80、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレエート35、シクロデキストリン、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0076】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、メタ重亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、EDTA、錯化剤、またはそれらの組み合わせが含まれる。 30

【0077】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、リン酸バッファー、リン酸クエン酸バッファー、NaOH／トロラミンバッファー、乳酸バッファー、ホウ酸バッファー、ホウ酸クエン酸バッファー、またはそれらの組み合わせが含まれる。

【0078】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物は、保存剤を含まないか、または塩化ベンザルコニウムまたは安定化オキシクロロ錯体を含む。

【0079】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物は、約5～約8のpHを有する水性の液体である。 40

【0080】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物は、シリコーンを含む。

【表4】

表4：液体ビヒクル組成物の例

成分種類	成分	一般的な濃度範囲の例
		% (重量／重量)
以下の成分第2部の製剤中に含まれていてもいなくてもよい		
可溶化剤／助可溶化剤／分散剤 (必要な場合も必要でない場合もある)	S o l u t o l H S 1 5	約0～10%
	ポリソルベート80	約0～10%
	S p a n 6 0	約0～10%
	ブルロニックF68	約0～10%
	P O E 4 0 ステアレート	約0～10%
	C r e m o p h o r E L	約0～10%
	シクロデキストリン	約0～20%
安定剤 (必要な場合も必要でない場合もある)	メタ重硫酸ナトリウム	約0～1%
	アスコルビン酸	約0～1%
	E D T A	約0～1%
	錯化剤	約0～40%
バッファー (必要な場合も必要でない場合もある)	リン酸バッファー	約0～100mM
	リン酸クエン酸バッファー	約0～100mM
	N a O H / トロラミン	約0～100mM
	乳酸バッファー	約0～100mM
	ホウ酸バッファー	約0～100mM
	ホウ酸クエン酸	約0～100mM
	p H調節のためのN a O HまたはH C 1	必要量
保存剤および組み合わせ	無し－保存剤を含まない (non-preserved)	N A
	B A K	約10～200ppm
	P u r i t e	約10～300ppm
ビヒクル (必要とされるこれらのうちの1つ)	シリコーン (非水性製剤)	必要量
	水 (水性製剤)	必要量
p H範囲	(水性製剤用の)	p H約5～8

【0081】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤／分散剤が含まれる。

【0082】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される安定化剤が含まれる。

【0083】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載されるバッファーが含まれる。

【0084】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される保存剤が含まれる。

【0085】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤および表4に記載される安定化剤が含まれる。

【0086】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤および表4に記載されるバッファーが含まれる。

【0087】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤および表4に記載される保存剤が含まれる。

【0088】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される安定化剤および表4に記載されるバッファーが含まれる。 10

【0089】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される安定化剤および表4に記載される保存剤が含まれる。

【0090】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載されるバッファーおよび表4に記載される保存剤が含まれる。

【0091】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤、表4に記載される安定化剤、および表4に記載されるバッファーが含まれる。 20

【0092】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤、表4に記載される安定化剤、および表4に記載される保存剤が含まれる。

【0093】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤、表4に記載されるバッファー、および表4に記載される保存剤が含まれる。

【0094】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される安定化剤、表4に記載されるバッファー、および表4に記載される保存剤が含まれる。

【0095】

いくつかの実施形態において、液体ビヒクル組成物には、表4に記載される可溶化剤/分散剤、表4に記載される安定化剤、表4に記載されるバッファー、および表4に記載される保存剤が含まれる。 30

実施例1

【0096】

別途指示がない限り、本明細書および特許請求の範囲に使用される、成分の量、特性（例えば分子量、反応条件等）を表す全ての数字は、全ての場合において、「約」という用語により、修飾されると理解される。従って、そうではないと示されないと理解される限り、本明細書および添付される特許請求の範囲に記載される数値的パラメータは、取得することが模索される所望の特性に応じて変化し得る、近似値である。少なくとも、および特許請求の範囲に対する等価物の原則の適用を限定する試みとしてではなく、各数値的パラメータは少なくとも、報告される有意な数字に照らして、および通常の四捨五入の技術を適用することにより、解釈されるべきである。 40

【0097】

本発明を説明する文脈において（特に以下の特許請求の範囲の文脈において）使用される、「a」、「an」、「the」という用語および類似の指示対象は、本明細書において別途指示がない限り、または、文脈により明らかに矛盾しない限り、単数および複数の両方を包含するものと理解される。本明細書における値の範囲の詳述は、その範囲内に含まれるそれぞれ別個の値を個別に示す簡易な方法としての役割を果たすことのみを意図する。本明細書において別途指示がない限り、各個々の値は、本明細書において個別に記載 50

されているかのごとく、本明細書に組み入れられる。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書において別途指示がない限り、または文脈により明らかに矛盾しない限り、いかなる好適な順序においても実施し得る。本明細書で提供されるいづれかのおよび全ての例、または例となる表現（例えば、「例えば（such as）」等）の使用は、本発明をより明らかにすることのみを意図し、いかなる特許請求の範囲を限定するものでもない。本明細書のいかなる表現も、本発明の実施に必須な、いづれかの特許請求されない要素を示すものと解釈されるべきではない。

【 0 0 9 8 】

本明細書に開示される代替的な要素または実施形態の分類は、限定としては解釈されない。各群のメンバーは、個々に、または群の他のメンバーもしくは本明細書に見出される他の要素とのあらゆる組み合わせにおいて、言及されかつ特許請求され得る。群の1つまたは複数のメンバーが、便宜上および／または特許上の理由で、群に含まれ得るか、または群から除去され得るということが予想される。いづれかのこののような包含または除去が生じた場合、本明細書は、添付される特許請求の範囲において使用される、全てのマーカッシュ群の記述を満たすように改変された群を含むとみなされる

10

【 0 0 9 9 】

本明細書において、本発明を実施するための発明者らに既知の最良の様式を含む、ある特定の実施形態が記載される。当然、これらの記載される実施形態の変型は、先の記述を読む際に、当業者には明白となるであろう。本発明者らは、当業者がこのような変型を適切に使用することを予測し、および本発明者らは、本明細書に具体的に記載される以外の方法で、本発明が実施されることを意図する。従って、本発明には、準拠法により許諾される、本明細書に添付される特許請求の範囲に記載される、本発明の主題のすべての改変および等価物が含まれる。さらに、それらの全ての可能性のある変型における上述の要素のいかなる組み合わせも、別途指示がない限り、または文脈上明確に矛盾しない限り、本発明に包含される。

20

【 0 1 0 0 】

最後に、本明細書に開示される実施形態は、特許請求の範囲の原理の例証であるということが理解される。使用し得る他の改変は、特許請求の範囲に含まれる。従って、限定としてではなく、例として、本明細書における教示に基づき、代替的な実施形態を使用し得る。従って、特許請求の範囲は、示されかつ記載される実施形態に、厳密に限定されるものではない。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/40 (2006.01)	A 6 1 K 47/40
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02
A 6 1 K 47/12 (2006.01)	A 6 1 K 47/12
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 47/22

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 ゴア アヌラーダー ヴィー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92612 アーヴィン デル レイ 8

(72)発明者 シャンカール サイ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92618 アーヴィン スペクトラム 2404

(72)発明者 リキットルアスアング スコーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92602 アーヴィン ワイクリフ 611

(72)発明者 ブジヤラ チェタン ピー

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92620 アーヴィン ウィーラー 6

(72)発明者 ニアーヴァンナン セーシャ

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92656 アーヴィン トレイリング アイビー 32

審査官 春田 由香

(56)参考文献 特表2002-512945(JP, A)

国際公開第2009/020145(WO, A1)

国際公開第01/041757(WO, A1)

特表平10-500414(JP, A)

特表2009-544722(JP, A)

国際公開第2011/050018(WO, A1)

特表2011-520812(JP, A)

国際公開第2011/057108(WO, A1)

特開昭64-052722(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 45 / 00 - 45 / 08

A 6 1 K 9 / 00 - 9 / 72

A 6 1 K 47 / 00 - 47 / 69

A 6 1 K 31 / 00 - 31 / 80

A 6 1 K 38 / 00 - 38 / 58

Caplus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)