

(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2008-530127

(P2008-530127A)

(43) 公表日 平成20年8月7日 (2008. 8. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/436 (2006. 01)	A 6 1 K 31/436	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/706 (2006. 01)	A 6 1 K 31/706	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/08 (2006. 01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 47/14 (2006. 01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/12 (2006. 01)	A 6 1 K 47/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 62 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-555303 (P2007-555303)	(71) 出願人	506092846
(86) (22) 出願日	平成18年2月9日 (2006. 2. 9)		マクサイト, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年10月5日 (2007. 10. 5)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 945
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/004955		87, ユニオン シティ, アルバード
(87) 国際公開番号	W02006/086744		ナイルズ ロード 32980, スイ
(87) 国際公開日	平成18年8月17日 (2006. 8. 17)		ート 846
(31) 優先権主張番号	60/651, 790	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成17年2月9日 (2005. 2. 9)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	60/664, 040		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成17年3月21日 (2005. 3. 21)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/664, 306		
(32) 優先日	平成17年3月21日 (2005. 3. 21)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 眼の処置のための処方物

(57) 【要約】

眼の組織を含む、体の組織が関係している疾患および症状を、そのような組織に対して治療薬を投与することによって効率よく処置することができる。自己乳化処方物、およびそのような組織に治療薬を送達するための方法が、本明細書中で開示される。自己乳化処方物は、硝子体を含むがこれに限定されない、被験体の水媒体に送達され得る。例えば、方法は、加齢性黄斑変性症に伴う脈絡膜新生血管形成を処置または予防するために、あるいは、非滲出型AMDを処置するために、ラパマイシンまたは関連化合物を投与するために使用することができる。自己乳化処方物はまた、被験体の移植拒絶を処置するために全身的に（例えば、経口で）投与することもできる。自己乳化処方物には、ラパマイシン、関連化合物、または他の治療薬が含まれる場合がある。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトの加齢性黄斑変性を処置するための方法であって、被験体の眼に、加齢性黄斑変性を処置するために有効な量の治療薬が含まれている自己乳化処方物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 2】

前記自己乳化処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への自己乳化処方物の投与後少なくとも 7 日の期間にわたり、少なくとも約 0.001 ng/ml のラパマイシン濃度に等しい治療薬の平均濃度を該ウサギの眼の網膜脈絡膜にもたらすのに十分な量の治療薬を送達する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記自己乳化処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への自己乳化処方物の投与後少なくとも 7 日の期間にわたり、少なくとも約 0.01 ng/ml のラパマイシン濃度に等しい治療薬の平均濃度を該ウサギの眼の網膜脈絡膜にもたらすのに十分な量の治療薬を送達する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記自己乳化処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への自己乳化処方物の投与後少なくとも 7 日の期間にわたり、少なくとも約 0.1 ng/ml のラパマイシン濃度に等しい治療薬の平均濃度を該ウサギの眼の網膜脈絡膜にもたらすのに十分な量の治療薬を送達する、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記自己乳化処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への自己乳化処方物の投与後少なくとも 7 日の期間にわたり、少なくとも約 1 ng/ml のラパマイシン濃度に等しい治療薬の平均濃度を該ウサギの眼の網膜脈絡膜にもたらすのに十分な量の治療薬を送達する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記治療薬がイムノフィリン結合化合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記治療薬が、ラパマイシン、SDZ-RAD、タクロリムス、エヴェロリムス、ピメクロリムス、CCI-779、AP23841、ABT-578、ならびに、それらのアナログ、塩、およびエステルからなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記治療薬がラパマイシンである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記自己乳化処方物が被験体の眼の水性媒体中に入れられる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記自己乳化処方物が前記被験体の眼の硝子体中に入れられる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記自己乳化処方物が前記被験体の眼の強膜と結膜との間に入れられる、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記自己乳化処方物にさらに溶媒が含まれている、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記自己乳化処方物にさらに界面活性剤が含まれている、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記界面活性剤が非イオン性界面活性剤である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記非イオン性界面活性剤が約 10 より大きい HLB 値を有している、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

50

前記非イオン性界面活性剤がCremophor ELである、請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記溶媒が脂肪酸である、請求項12に記載の方法。

【請求項18】

前記溶媒が、オレイン酸、Imwitor 742、Softigen 767、またはCapmuls PG 8からなる群より選択される、請求項12に記載の方法。

【請求項19】

ヒトの疾患または障害を処置するための方法であって、ヒト被験体の眼に、脈絡膜新生血管形成、虹彩の新生血管形成、黄斑変性、滲出型AMD、非滲出型AMD、ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、ドライアイ、緑内障、網膜色素変性症、網膜中心静脈閉塞性疾患、黄斑浮腫、糖尿病性網膜症、および角膜移植疾患の1つ以上を処置するために有効量のラパマイシンが含まれている自己乳化処方物を投与する工程を含む、方法。

10

【請求項20】

前記ラパマイシンが、滲出型AMDを処置するために有効な量で存在している、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記ラパマイシンが、滲出型AMDを予防するために有効な量で存在している、請求項19に記載の方法。

【請求項22】

前記自己乳化処方物を被験体の眼の硝子体中に入れる、請求項20または21のいずれかに記載の方法。

20

【請求項23】

前記自己乳化処方物を、被験体の眼の強膜と結膜との間に入れる、請求項20または21のいずれかに記載の方法。

【請求項24】

前記自己乳化処方物が約20 µgと約14 mgとの間を含む、請求項22に記載の方法。

【請求項25】

前記自己乳化処方物が約20 µgと約4 mgとの間を含む、請求項23に記載の方法。

【請求項26】

前記自己乳化処方物が約20 µgと約1 mgとの間を含む、請求項22または23のいずれかに記載の方法。

30

【請求項27】

滲出型AMD、非滲出型AMD、またはCNVを処置するために有効な量のイムノフィリン結合化合物；溶媒；および界面活性剤が含まれている自己乳化処方物であって、被験体の眼の水性媒体中に入れられるように処方されている、自己乳化処方物。

【請求項28】

滲出型AMDを予防するために有効な量のイムノフィリン結合化合物；溶媒；および界面活性剤が含まれている自己乳化処方物であって、被験体の眼の水性媒体中に入れられるように処方されている、自己乳化処方物。

40

【請求項29】

前記化合物が、ラパマイシン、SDZ-RAD、タクロリムス、エヴェロリムス、ピメクロリムス、CCI-779、AP23841、ABT-578、ならびに、それらのアナログ、塩、およびエステルからなる群より選択される、請求項28に記載の自己乳化処方物。

【請求項30】

前記化合物がラパマイシンである、請求項29に記載の自己乳化処方物。

【請求項31】

前記自己乳化処方物は、被験体に投与されると、該被験体の脈絡膜新生血管形成を処置するために有効な量のラパマイシンを送達する、請求項30に記載の自己乳化処方物。

50

【請求項 3 2】

前記自己乳化処方物は、被験体に投与されると、該被験体の滲出型加齢性黄斑変性を処置するために有効な量のラパマイシンを送達する、請求項 3 0 に記載の自己乳化処方物。

【請求項 3 3】

前記自己乳化処方物は、被験体に投与されると、該被験体の滲出型加齢性黄斑変性を予防するために有効な量のラパマイシンを送達する、請求項 3 0 に記載の自己乳化処方物。

【請求項 3 4】

前記界面活性剤が非イオン性である、請求項 3 0 に記載の自己乳化処方物。

【請求項 3 5】

前記界面活性剤が約 1 0 より大きい H L B 値を有している、請求項 3 0 に記載の自己乳化処方物。

10

【請求項 3 6】

前記溶媒が脂肪酸である、請求項 3 0 に記載の自己乳化処方物。

【請求項 3 7】

前記溶媒が、オレイン酸、Imwitor 742、Softigen 767、またはCapmul PG 8 からなる群より選択される、請求項 3 0 に記載の自己乳化処方物。

【請求項 3 8】

前記非イオン性界面活性剤がCremophor ELである、請求項 3 4 に記載の自己乳化処方物。

【請求項 3 9】

前記自己乳化処方物に、0.1% w/w から 5% w/w の間のラパマイシン；約 40% w/w から約 50% w/w の間の溶媒；および 40% w/w から 50% w/w の間の非イオン性界面活性剤が含まれている、請求項 3 4 に記載の自己乳化処方物。

20

【請求項 4 0】

さらにエタノールが含まれている、請求項 3 9 に記載の自己乳化処方物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(分野)

治療薬の送達による眼の疾患および症状の処置、具体的には、被験体へまたは被験体の眼へのラパマイシンを含む自己乳化処方物の送達による加齢性黄斑変性症（「AMD」）の処置のための方法および自己乳化処方物が記載される。

30

【0002】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2005年3月21日に提出された「Liquid Formulations For Treatment Of Disease Or Conditions」と題された米国仮特許出願番号60/664,040、2005年3月21日に提出された「In Situ Gelling Formulations And Liquid Formulations For Treatment of Disease Or Conditions」と題された米国仮特許出願番号60/664,306、および2005年2月9日に提出された「Formulations For Ocular Treatment」と題された米国仮特許出願番号60/651,790（これらはそれぞれ、全ての目的のためのその全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に関係し、それらの優先権を主張する。

40

【背景技術】

【0003】

(背景)

眼の網膜には、錐体と光を検出する桿体とが含まれる。網膜の中心には黄斑があり、これは、直径の約1/3から1/2を占める。黄斑によって、きめ細かい視力が、具体的には、中心（窩）に提供される。なぜなら、錐体は密度が高いからである。血管、神経節細

50

胞、内顆粒層および細胞、ならびに網状層は（錐体の上に載っているのではなくむしろ）全て片側にあり、それによって、光をより直接錐体へと透過させることができる。

【0004】

網膜の下には脈絡膜があり、これには、繊維性組織に埋まっている血管の集まりと、脈絡膜層を覆っている濃く色素沈着した上皮とが含まれている。脈絡膜の血管により、網膜（具体的には、その視細胞）に栄養が提供される。

【0005】

現在はそれについての処置方法がないか、または現在の処置方法はそれには適していない様々な網膜疾患がある。網膜疾患（例えば、ブドウ膜炎（眼球血管膜：虹彩、毛様体、および脈絡膜の炎症）、黄斑変性症、黄斑浮腫、増殖性糖尿病性網膜症、および網膜剥離）が、一般的には、通常の治療方法で処置することが難しい網膜疾患の全てである。

10

【0006】

加齢性黄斑変性症（AMD）は、米国では、60歳を超えた個体について重症の視力障害の主要原因である。AMDは、萎縮性であるかまたは頻度の低い浸出型の形態のいずれかで生じる。AMDの萎縮性の形態は「非滲出性AMD」とも呼ばれ、そして、AMDの滲出型形態は「滲出性AMD」とも呼ばれる。

【0007】

滲出型AMDにおいては、血管は、脈絡膜毛細管枝からブルー膜の欠損に向かって伸び、そしていくつかの場合には、網膜色素上皮の基部にまで伸びる。漿液の形成、またはこれらの血管から漏れた血液浸出物によって、神経網膜細胞の退縮が付随する黄斑部分の繊維血管性の瘢痕、網膜色素上皮の剥離および裂け、硝子体の出血および中心視力の永久低下が生じる。このプロセスは、AMDの被験体における有意な視力障害の症例の80%以上に関係している。現在の処置方法または来たるべき処置方法としては、レーザー光凝固術、光線力学療法、VEGF抗体断片での処置、ペグ化アプタマーでの処置、および特定の小さい分子物質での処置が挙げられる。

20

【0008】

いくつかの実験に、AMDを伴う初期または再発した新生血管病変の処置におけるレーザー光凝固術の使用が、最近記載されている（Macular Photocoagulation Study Groups（1991）Arch. Ophthalmol. 109：1220；Arch. Ophthalmol. 109：1232；Arch. Ophthalmol. 109：1242）。残念なことに、レーザー治療を行った中心窩下病変を有しているAMDの被験体は、3ヶ月の追跡時点で視力のかかなり急激な低下（平均3ライン）を経験した。さらに、処置後2年では、処置した眼は、彼らの未処置の反対側の眼よりもかろうじてよい視力しか有していなかった（それぞれ、20/320および20/400の平均）。この手順の別の欠点は、外科手術後の視力がすぐに悪化することである。

30

【0009】

光線力学療法（PDT）は、被験体において有効な反応を生じる光線を使用する全ての処置方法を含む用語である光線治療の1つの形態である。PDTによって、正常な組織を温存しながら望ましくない組織が破壊されることが最も有利である。通常は、光線感作物質と呼ばれる化合物が被験体に投与される。通常、光線感作物質は単独では被験体に対してほとんど効果がないか、または全く効果がない。（多くの場合はレーザーから）光が光線感作物質を含む組織上に向けられると、光線感作物質が活性化させられ、標的化された組織の破壊が始まる。被験体に提供される光線が特定の標的とされた領域に限られるので、PDTは、異常な組織を選択的に標的化させるように使用することができ、したがって、周辺の健常な組織を温存することができる。PDTは、現在、AMD等の網膜疾患を処置するために使用されている。PDTは、AMDの被験体において、中心窩下の脈絡膜新生血管形成の処置の中心となっている（Photodynamic Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age Related Macular Degeneration with Verteporfin（TAP Study Group）Arch Oph

40

50

h a l m o l . 1 9 9 9 1 1 7 : 1 3 2 9 - 1 3 4 5) 。

【 0 0 1 0 】

脈絡膜新生血管形成 (C N V) は、ほとんどの場合に、処置に抵抗性であることが証明されている。従来のレーザー治療は C N V を除去し、そして網膜の中心部分が関係していない選択された症例の場合には視力を保つことを助けることができるが、これは、わずか約 1 0 % の症例に限られる。残念なことに、良好な従来のレーザー光凝固術を用いた場合もなお、新生血管形成は、約 5 0 ~ 7 0 % の眼において再発する (3 年では 5 0 % 、そして 5 年では > 6 0 %) (M a c u l a r P h o t o c o a g u l a t i o n S t u d y G r o u p , A r c h . O p h t h a l m o l . 2 0 4 : 6 9 4 - 7 0 1 (1 9 8 6)) 。加えて、C N V を発症している多くの被験体は、レーザー治療については良好な候補ではない。なぜなら、C N V がレーザー治療には大きすぎるか、または位置を特定することができず、結果として、医師はレーザーを正確に向けることができないからである。光線力学療法は、中心窩下の C N V の新しい症例の 5 0 % までに利用されているが、自然な経過を上回るほどの利点はごくわずかしか得られず、一般的には、中心窩下の病変についてすでに二次的に低下した視力を改善するよりも、視力障害の進行を遅らせるだけである。P D T は、予防的でもなく最終的なものでもない。いくつかの P D T 治療が個々の被験体に通常は必要であり、加えて、他のものよりもあまり知られていない C N V の特定のサブタイプも必要である。

10

【 0 0 1 1 】

したがって、脈絡膜新生血管形成を最適に予防するかまたは有意に阻害するために、そして滲出型 A M D を予防および処置するために、ならびに非滲出型 A M D を処置または予防するために使用することができる方法および処方物の必要性が、長年にわたってそのままになっている。

20

【 0 0 1 2 】

A M D に加えて、脈絡膜新生血管形成には、推定眼ヒストプラズマ症候群、近視性変性、網膜色素線条症、特発性中心性漿液性網脈絡膜症、網膜および / または脈絡膜の炎症症状、ならびに眼の外傷等の網膜疾患が伴う。新生血管形成を伴う血管新生の損傷は、糖尿病性網膜症、静脈閉塞、鎌状赤血球網膜症、未熟児網膜症、網膜剥離、眼の虚血および外傷を含む広範な障害において生じる。

30

【 0 0 1 3 】

ブドウ膜炎は、既存の治療方法を使用して処置することが難しいことが証明されている別の網膜疾患である、ブドウ膜炎は、眼球血管膜の任意の成分の炎症を示す一般的な用語である。眼の眼球血管膜は、虹彩、毛様体、および脈絡膜からなる。覆っている膜 (網膜と呼ばれる) の炎症、または視神経の炎症 (視神経炎と呼ばれる) は、ブドウ膜炎を伴って生じる場合も、また、ブドウ膜炎を伴わずに生じる場合もある。

40

【 0 0 1 4 】

ブドウ膜炎は、最も一般的には、前方、中間、後方、または広範性として解剖学的に分類される。後方ブドウ膜炎は、多数の網膜炎、脈絡膜炎、または視神経炎のいずれかを意味する。広範性ブドウ膜炎は、前方、中間、および後方の構造を含む、眼の全ての部分を含む炎症を意味する。

50

【 0 0 1 5 】

ブドウ膜炎の症状および兆候は捕らえにくく、そして炎症の部位および重篤度に応じて相当に様々であり得る。前方ブドウ膜炎に関しては、最も一般的な症状としては、フローター (f l o a t e r) の存在および視力の低下が挙げられる。硝子体液中の細胞、網膜および / または基底脈絡膜の白色または黄白色の病変、滲出性網膜剥離、網膜血管炎、および視神経浮腫もまた、前方ブドウ膜炎に罹患している被験体に存在している場合もある。

【 0 0 1 6 】

ブドウ膜炎の眼の合併症は、特に、認識がないかまたは不適切に処置された場合には、完全であり、不可逆的な失明を生じる可能性がある。後方ブドウ膜炎の最も頻繁に生じる

50

合併症としては、網膜剥離；網膜、視神経、または虹彩の新生血管形成；および類囊胞黄斑部浮腫が挙げられる。

【0017】

黄斑浮腫（ME）は、浮腫、漏出、および背景糖尿病性網膜症（BDR）において記録された硬い滲出物が黄斑において生じている場合に、視力に最も重要な網膜の中心部5%に起こり得る。背景糖尿病性網膜症（BDR）は、典型的には、網膜の微小循環の変化によって生じる網膜微小動脈瘤（retinal microaneurisms）からなる。これらの微小動脈瘤は、通常、極めて小さな弱った血管が破裂した網膜に散在している赤いスポットとして、検眼鏡での試験によって見られる網膜症において最も初期に見ることができる変化である。背景糖尿病性網膜症の眼所見は、綿花状斑、網膜内出血、網膜毛細血管からの液体の漏出、および網膜滲出へと進行する。血管透過性の上昇もまた、局所増殖因子（例えば、血管内皮成長因子）のレベルの上昇とも関係している。黄斑は、色を検知し、昼間の視力がそれに依存している神経終末、錐体に多く存在する。網膜の毛細管透過性の上昇が黄斑に影響を及ぼすと、セロファン膜を通じてものを見るなどではなくむしろ、中心視野の中央部分またはそのすぐ横で、ぼけが生じる。視力障害は、数ヶ月間かけて進行する場合があります、焦点を明確にあわせることができないとの理由から、非常に厄介である。MEは、重症の視力障害の一般的な原因である。

10

【0018】

CNVおよびその関連疾患および症状、ならびに他の症状（例えば、黄斑浮腫および慢性的な炎症）を医薬品で処置するための試みが多く行われている。例えば、CNVおよび滲出型AMDを阻害するためのラパマイシンの使用は、米国特許出願番号10/665,203（その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されている。眼の炎症性疾患を処置するためにラパマイシンを使用することは、University of Louisville Research Foundationに譲渡された発明者Prassad KulkarniのMethod of Treating Ocular Inflammationと題された特許文献1（その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されている。

20

【0019】

特に、本明細書中に記載されるものを含む慢性疾患については、AMD、黄斑浮腫、増殖性網膜症、および慢性的な炎症等の疾患においてCNVを処置するために、後方領域に活性のある化合物を送達するための長期間効果のある方法が大いに必要とされている。

30

【0020】

ラパマイシンは、水性の環境への溶解度が低い。したがって、処方物については、水性の環境（例えば、硝子体、眼の房水、強膜、結膜、強膜と結膜との間の領域、消化管、および他の水性の環境）にそれをより効率よく送達するために、ラパマイシンの溶解度を高める必要がある。

【0021】

全身投与とは対照的に、眼への治療薬の直接的な送達は、作用部位での治療薬の濃度が被験体の循環システムでの治療薬の濃度と比較して高いので、有利であり得る。加えて、治療薬は、後方領域の疾患を処置するために全身的に投与される場合には、望ましくない副作用を生じる場合がある。したがって、局所的な薬剤送達によって、副作用および全身的な毒性を下げつつ、効力が促進される。

40

【特許文献1】米国特許第5,387,589号明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0022】

本明細書中に記載される方法および自己乳化処方物によって、被験体に、または被験体の眼に治療薬を送達することができ、そして上記の課題の1つ以上に対処することができる。他に特に示されていない限りは、被験体または処置方法の全てがそれに対して行われるものにはヒト被験体が含まれると意図される。このように、本明細書中に記載される方

50

法および自己乳化処方物は、長期間にわたって様々な治療薬を送達するために使用することができ、そして多数の眼疾患の予防および処置のために使用することができる。

【 0 0 2 3 】

滲出型 A M D を処置または予防するために有効な量のラパマイシンをヒト被験体に投与するための方法および自己乳化処方物が、本明細書中に記載される。非滲出型 A M D を処置または予防するために有効な量のラパマイシンをヒト被験体に投与するための方法および自己乳化処方物が、本明細書中に記載される。非滲出型 A M D の滲出型 A M D への移行を処置または予防するために有効な量のラパマイシンをヒト被験体に投与するための方法および自己乳化処方物が、本明細書中に記載される。

【 0 0 2 4 】

発明の詳細な説明のセクションでさらに詳細に記載されるように、これらの方法および自己乳化処方物はまた、滲出型 A M D の処置、予防、障害、滲出型 A M D の発症の遅延、または滲出型 A M D の退行を引き起こすための治療有効量のラパマイシンの、被験体へ、または被験体の眼への送達のために使用することもできる。いくつかのバリエーションにおいては、これらの方法および自己乳化処方物は、滲出型 A M D を処置するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、これらの方法および自己乳化処方物は、滲出型 A M D を予防するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、これらの方法および自己乳化処方物は、非滲出型 A M D を処置または予防するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、これらの方法および自己乳化処方物は、非滲出型 A M D の滲出型 A M D への移行を予防するために使用される。これらの方法および自己乳化処方物はまた、C N V の処置、予防、障害、C N V の発症の遅延、または C N V の退行を引き起こすための治療有効量のラパマイシンの、被験体へ、または被験体の眼への送達のために使用することもできる。これらの方法および自己乳化処方物はまた、眼の血管形成の処置、予防、障害、眼の血管形成の発症の遅延、または眼の血管形成の退行を引き起こすための治療有効量のラパマイシンの、被験体へ、または被験体の眼への送達のために使用することもできる。ラパマイシンを使用して処置、予防、障害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる他の疾患および症状は、発明の詳細な説明の疾患および症状のセクションに記載される。

【 0 0 2 5 】

発明の詳細な説明にさらに詳細に記載されるように、これらの方法および自己乳化処方物はまた、滲出型 A M D または非滲出型 A M D の処置、予防、障害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすためのラパマイシン以外の治療有効量の治療薬の、被験体へ、または被験体の眼への送達のために使用することもできる。使用することができる治療薬は、治療薬のセクションに詳細に記載される。このような治療薬としては、イムノフィリン結合化合物が挙げられるが、これに限定されない。使用することができるイムノフィリン結合化合物としては、本明細書中の治療薬のセクションでさらに詳細に記載されるリムス (l i m u s) ファミリーの化合物が挙げられるが、これに限定されない。これには、ラパマイシン、S D Z - R A D、タクロリムス、エヴェロリムス、ピメクロリムス、C C I - 7 7 9、A P 2 3 8 4 1、A B T - 5 7 8、ならびに、それらのアナログ、塩、およびエステルが含まれる。これらの方法および自己乳化処方物はまた、C N V の処置、予防、障害、C N V の発症の遅延、または C N V の退行を引き起こすための治療有効量の治療薬の、被験体へ、または被験体の眼への送達のために使用することもできる。これらの方法および自己乳化処方物はまた、眼の血管形成の処置、予防、障害、眼の血管形成の発症の遅延、または眼の血管形成の退行を引き起こすための治療有効量の治療薬の、被験体へ、または被験体の眼への送達のために使用することもできる。ラパマイシン以外の治療薬を使用して処置、予防、障害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる他の疾患および症状は、発明の詳細な説明の疾患および症状のセクションに記載される。

【 0 0 2 6 】

滲出型 A M D、非滲出型 A M D、C N V、血管形成、あるいは眼の他の疾患または症状を処置、予防、障害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすための、治療有効量

10

20

30

40

50

のラパマイシンまたは他の治療薬を送達するために使用することができる、様々な処方物、投与経路、および自己乳化処方物が、発明の詳細な説明に記載される。

【0027】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物は、硝子体に存在する場合には、乳白色または白っぽい色の半連続的な、または半固体の、それがそこに含まれている媒体と比較すると分散させられていない塊を形成する。

【0028】

自己乳化処方物を投与するために使用することができる投与経路としては、(1)体内の水性媒体中への注射による自己乳化処方物の配置(これには、硝子体、房水、強膜、結膜、および強膜と結膜との間の領域への注射が含まれるが、これらに限定されない)；または(2)自己乳化処方物の経口投与が挙げられるが、これらに限定されない。自己乳化処方物は、全身的に投与することができる。これには以下の送達経路が含まれるが、これらに限定されない：直腸、膣、注入、筋肉内、腹腔内、動脈内、髄腔内、気管支内、嚢内、皮膚、皮下、皮内、経皮、静脈内、頸管内、腹内、頭蓋内、眼内、肺内、胸郭内、気管内、鼻腔内、舌下、膣内、経口、非経口、またはエアゾール噴射剤を使用する噴霧もしくはエアロゾル化。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は硝子体内に投与される。

10

【0029】

本明細書中に記載される自己乳化処方物は、それらがそこでエマルジョンを形成する任意の水性媒体で使用するすることができる。

20

【0030】

滲出型AMD、非滲出型AMD、CNV、血管形成、または眼の他の疾患もしくは症状の処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすための様々な自己乳化処方物および方法が記載される。

【0031】

本明細書中に記載される1つの自己乳化処方物には、ラパマイシンまたは他の治療薬の自己乳化処方物が含まれる。自己乳化処方物は、水性の環境に導入されると自己乳化することができる。エマルジョン中の液滴は、通常は、任意の大きさであり、これには、5,000nmまでの大きさが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0032】

いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物にはラパマイシン、溶媒、および界面活性剤が含まれる。限定ではない例として、界面活性剤は、非イオン性のもの(例えば、クレモホルEL(cremophor EL))であり得、そして溶媒は、脂肪酸(例えば、オレイン酸、Imwitor 742、Softigen 767、またはCapmul PG8)であり得る。自己乳化処方物にはさらに、エタノールが含まれる場合がある。

【0033】

限定ではない例として、自己乳化処方物には、ラパマイシン、クレモホルEL、Capmul PG8、およびエタノールが含まれる。

40

【0034】

いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物には、ラパマイシンまたは別の治療薬が含まれる。このような自己乳化処方物には、通常、溶媒中でのラパマイシンまたは他の治療薬の溶解度によって制限される、任意の濃度のラパマイシンまたは他の治療薬が含まれ得る。使用することができる様々な溶媒および濃度は、発明の詳細な説明に記載される。

【0035】

本明細書中に記載される自己乳化処方物は、長期間にわたり、ラパマイシンまたは他の治療薬を送達することができる。このような持続放出送達システムの1つの限定ではない例は、長期間にわたり滲出型加齢性黄斑変性の処置、予防、阻害、その発症の遅延、また

50

はその退行を引き起こすために有効な量を維持するために十分な量で、被験体に、または被験体の眼にラパマイシンを送達する自己乳化処方物である。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は、長期間にわたり滲出型加齢性黄斑変性を処置するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は、長期間にわたり滲出型加齢性黄斑変性を予防するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は、長期間にわたり非滲出型AMDの滲出型AMDへの移行を予防するために使用される。1つの限定ではない例においては、自己乳化処方物は、硝子体、強膜、網膜、脈絡膜、黄斑、または被験体の他の組織に対してラパマイシンを、少なくとも約3ヶ月間、約6ヶ月間、約9ヶ月間、または約12ヶ月間にわたって滲出型加齢性黄斑変性を処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために十分な量で送達する。いくつかのバリエーションにおいては、ラパマイシンのレベルは、AMDを処置するために十分である。いくつかのバリエーションにおいては、ラパマイシンのレベルは、滲出型AMDの発症を予防するために十分である。

10

【0036】

他の長期にわたる放出は、発明の詳細な説明に記載される。

【0037】

濃度および用量は、発明の詳細な説明に記載される。

【発明を実施するための最良の形態】**【0038】**

(発明の詳細な説明)

20

被験体または被験体の眼への治療薬の送達に関係している自己乳化処方物および方法が、本明細書中で記載される。これらの自己乳化処方物および方法は、後方領域の疾患および望ましくない症状（これには、脈絡膜新生血管形成；黄斑変性；加齢性黄斑変性（滲出型AMDおよび非滲出型AMDを含む）；網膜血管形成；慢性ブドウ膜炎；および他の網膜増殖性の症状が含まれるが、これらに限定されない）の処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために使用することができる。

【0039】

(1)自己乳化処方物、(2)本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法を使用して、被験体または被験体の眼に送達することができる治療薬、(3)治療薬の送達によって処置することができる疾患および症状、(4)自己乳化処方物の送達のための投与経路および方法、ならびに、(5)記載される自己乳化処方物を使用して被験体または被験体の眼にラパマイシンを送達することによる、CNVおよび滲出型AMDまたは非滲出型AMDの処置が、本明細書中で記載される。

30

【0040】

用語「約」は、本明細書中で使用される場合は、本明細書中に記載される方法（例えば、実施例の方法）を使用した場合に得られる正確さのレベルを意味する。

【0041】

自己乳化処方物

本明細書中で使用される場合は、自己乳化処方物は、水性媒体と接触するとエマルジョンを形成する処方物を意味する。エマルジョン中の液滴は、通常は、任意の大きさであり得る。自己乳化処方物によって形成されるエマルジョンは任意のタイプであり得、これには、マイクロエマルジョンとナノエマルジョンとが含まれるが、これらに限定されない。自己乳化処方物の1つの限定ではない例は、水性媒体と接触すると水中油型の分散物を形成するものであり、この場合、分散物は界面活性剤分子によって安定化される。

40

【0042】

本明細書中に記載される1つの自己乳化処方物には、治療薬、溶媒、および界面活性剤が含まれる。界面活性剤成分には、1つの界面活性剤が含まれる場合も、また、複数の界面活性剤の組み合わせが含まれる場合もある。溶媒成分には、1つの溶媒が含まれる場合も、また、複数の溶媒の組み合わせが含まれる場合もある。治療薬成分には、1つの治療薬が含まれる場合も、また、複数の治療薬の組み合わせが含まれる場合もある。

50

【 0 0 4 3 】

溶媒であり得る成分と界面活性剤であり得る成分の間にはいくらかの重複があり、したがって、同じ成分が、いくつかのシステムにおいては、溶媒または界面活性剤のいずれかとして使用される場合があることに留意されたい。

【 0 0 4 4 】

自己乳化処方物には、状況に応じてさらに、安定化剤、賦形剤、ゲル化剤、アジュバント、抗酸化剤、および / または本明細書中に記載される他の化合物が含まれる場合がある。1つの記載される処方物においては、界面活性剤は非イオン性である。

【 0 0 4 5 】

治療薬のセクションに記載される治療薬の送達のための自己乳化処方物が、本明細書中で記載される。本明細書中に記載される自己乳化処方物を使用する治療薬の送達は、疾患および症状のセクションに記載される疾患および症状の処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために使用することができる。本明細書中に記載される自己乳化処方物には、治療薬のセクションに記載される任意の治療薬（これには、ラパマイシンが含まれるが、これに限定されない）が含まれる場合がある。本明細書中に記載される自己乳化処方物には、1種類の治療薬が含まれる場合も、また、複数の治療薬が含まれる場合もある。本明細書中に明確に記載されるものに加えて、他の自己乳化処方物も使用される場合がある。

10

【 0 0 4 6 】

記載される自己乳化処方物は、水性の環境（例えば、消化管、硝子体、房水、強膜、結膜、強膜と結膜との間の領域、または他の水性の環境）への送達の改善のために、治療薬（ラパマイシンが含まれるが、これに限定されない）の溶解度を高めることができる。このような高い溶解度によっては、治療薬についてより良好な生体利用性が生じる。加えて、このような高い溶解度によっては、さらに、記載される自己乳化処方物を介する送達のための治療薬（ラパマイシンが含まれるが、これに限定されない）の高い濃度が可能となる場合がある。

20

【 0 0 4 7 】

いくつかのバリエーションにおいては、治療薬は、処方物の全重量の約 0.1 % から約 25 % の間；約 0.5 % から約 20 % の間；約 1 % から約 15 % の間；約 1.5 % から約 10 % の間；または約 2 % から約 8 % の間；約 3 % から約 6 % の間；あるいは、処方物の全重量の約 5 % から約 10 % の間を占める。

30

【 0 0 4 8 】

「約」によっては、処方物の成分の特定の量が、記載される量の 90 % ~ 110 % であることが意味される。

【 0 0 4 9 】

いくつかのバリエーションにおいては、溶媒は、処方物の全重量の約 2 % から約 70 % の間；約 10 % から約 60 % の間；約 25 % から約 55 % の間；約 30 % から約 50 % の間；または約 35 % から約 45 % の間；約 2 % から約 10 % の間；約 10 % から約 20 % の間；約 20 % から約 30 % の間；約 30 % から約 40 % の間；約 40 % から約 45 % の間；約 40 % から約 45 % の間；約 45 % から約 50 % の間；約 50 % から約 60 % の間；あるいは、約 50 % から約 70 % の間を占める。

40

【 0 0 5 0 】

いくつかのバリエーションにおいては、界面活性剤は、処方物の全重量の約 2 % から約 70 % の間；約 10 % から約 60 % の間；約 25 % から約 55 % の間；約 30 % から約 50 % の間；または約 35 % から約 45 % の間；約 2 % から約 10 % の間；約 10 % から約 20 % の間；約 20 % から約 30 % の間；約 30 % から約 40 % の間；約 40 % から約 45 % の間；約 40 % から約 45 % の間；約 45 % から約 50 % の間；約 50 % から約 60 % の間；あるいは、処方物の全重量の約 50 % から約 70 % の間を占める。

【 0 0 5 1 】

自己乳化処方物の限定ではない例は、全重量の約 0.1 % から約 40 % の間の、ラパマ

50

イシン等の活性のある治療薬；全重量の約20%から約80%の間の溶媒；および全重量の約20%から約80%の間の界面活性剤を含む処方物である。処方物には、状況に応じてさらに、共界面活性剤 (co-surfactant)、安定化剤、賦形剤、アジュバント、抗酸化剤などが、全重量の約0%から約40%含まれる場合がある。

【0052】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される液体処方物は、40%から120%の間の粘度を有している。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される液体処方物は、60%から80%センチポアズの間の粘度を有している。

【0053】

治療薬

最も一般的には、本明細書中に記載される疾患および症状の処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすことにおいて有用な、任意の現在知られている化合物またはなおこれから発見される任意の化合物が、本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法で使用される治療薬であり得る。

【0054】

使用することができる治療薬としては、細胞性タンパク質のイムノフィリンファミリーのメンバーの結合によって作用する化合物が挙げられる。このような化合物は、「イムノフィリン結合化合物」として知られている。イムノフィリン結合化合物としては、「リムス」ファミリーの化合物が挙げられるが、これに限定されない。使用することができるリムス化合物の例としては、シクロフィリンおよびFK506-結合タンパク質 (FKBP) (これには、シロリムス (ラパマイシン) およびその水可溶性アナログSDZ-RAD (Novartis) が含まれる)、TAF A-93 (Isotechnika)、タクロリムス、エヴェロリムス、RAD-001 (Novartis)、ピメクロリムス、テムシロリムス、CCI-779 (Wyeth)、AP23841 (Ariad)、AP23573 (Ariad)、およびABT-578 (Abbott Laboratories) が挙げられるが、これらに限定されない。使用することができるリムス化合物のアナログおよび誘導体としては、米国特許第5,527,907号；同第6,376,517号；ならびに同第6,329,386号および米国特許出願番号09/950,307 (それぞれが、それらの全体において引用により本明細書中に組み入れられる) に記載されている化合物が挙げられるが、それらに限定されない。治療薬にはまた、リムス化合物のアナログ、プロドラッグ、塩、およびエステルも含まれる。

【0055】

用語ラパマイシンは、本明細書中では、用語シロリムスおよびラパと同義的に使用される。

【0056】

使用することができる他のラパマイシン誘導体としては、7-エピ-ラパマイシン、7-チオメチル-ラパマイシン、7-エピ-トリメトキシフェニル-ラパマイシン、7-エピ-チオメチル-ラパマイシン、7-デメトキシ-ラパマイシン、32-デメトキシ-ラパマイシン、2-デスメチル-ラパマイシン、ラパマイシンのモノエステルおよびジエステル誘導体、ラパマイシンの27-オキシム；ラパマイシンの42-オキソアナログ；2環式ラパマイシン；ラパマイシン二量体；ラパマイシンのシリルエーテル；ラパマイシンアリールスルホネートおよびスルファメート、31位および42位でのモノエステルおよびジエステル、30-ジメトキシラパマイシン、ならびに以下に記載されている他の誘導体が挙げられるが、これらに限定されない：Vezinaら「Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomyces And Isolation Of The Active Principle」J. Antibiot. (Tokyo) 28:721-726 (1975)；Sehgalら「Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. II. Fermentation, Isolation And C

10

20

30

40

50

h a r a c t e r i z a t i o n」J . A n t i b i o t . (T o k y o) 2 8 : 7 2 7
- 7 3 2 (1 9 7 5) ; S e h g a l ら「D e m e t h o x y r a p a m y c i n (A Y
- 2 4 , 6 6 8) , A N e w A n t i f u n g a l A n t i b i o t i c」J . A
n t i b i o t . (T o k y o) 3 6 : 3 5 1 - 3 5 4 (1 9 8 3) ; および P a i v a
ら「I n c o r p o r a t i o O f A c e t a t e , P r o p i o n a t e , A n d
M e t h i o n i n e I n t o R a p a m y c i n B y S t r e p t o m y c
e t e s h y g r o s c o p i c u s」J N a t P r o d 5 4 : 1 6 7 - 1 7 7
(1 9 9 1) , W O 9 2 / 0 5 1 7 9 、 E P 4 6 7 6 0 6 , C a u f i e l d ら「H y d
r o g e n a t e d R a p a m y c i n D e r i v a t i v e s」、米国特許第 5 ,
0 2 3 , 2 6 2 号 ; K a o ら「B i c y c l i c R a p a m y c i n s」、米国特許第 10
5 , 1 2 0 , 7 2 5 号 ; K a o ら「R a p a m y c i n D i m e r s」、米国特許第 5
, 1 2 0 , 7 2 7 号 ; F a i l l i ら「S i l y l E t h e r s O f R a p a m y
c i n」、米国特許第 5 , 1 2 0 , 8 4 2 号 ; F a i l l i ら「R a p a m y c i n 4
2 - S u l f o n a t e A n d 4 2 - (N - c a r b o a l k o x y) S u l f a m
a t e s U s e f u l A s I m m u n o s u p p r e s s i v e A g e n t s」
、米国特許第 5 , 1 7 7 , 2 0 3 号 ; N i c o l a o u ら「T o t a l S y n t h e s i s
i s O f R a p a m y c i n」J . A m . C h e m . S o c . 1 1 5 : 4 4 1 9 - 4
4 2 0 (1 9 9 3) ; R o m o ら「T o t a l S y n t h e s i s O f (-) R a
p a m y c i n U s i n g A n E v a n s - T i s h c h e n k o F r a g m e n t
C o u p l i n g」J . A m . C h e m . S o c . 1 1 5 : 7 9 0 6 - 7 9 0 7 (20
1 9 9 3) ; および H a y w a r d ら「T o t a l S y n t h e s i s O f R a p
a m y c i n V i a A N o v e l T i t a n i u m - M e d i a t e d A l d
o l M a c r o c y c l i z a t i o n R e a c t i o n」J . A m . C h e m . S
o c . , 1 1 5 : 9 3 4 5 - 9 3 4 6 (1 9 9 3) (それぞれが、それらの全体において
引用により本明細書中に組み入れられる) 。

【 0 0 5 7 】

リムスファミリーの化合物を、脈絡膜新生血管形成を含む、眼の血管形成によって媒介
される疾患および症状の処置、予防、障害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こ
すための自己乳化処方物および方法において使用することができる。リムスファミリーの
化合物は、AMD (滲出型AMDまたは非滲出型AMDを含む) の予防、処置、障害、そ
の発症の遅延、またはその退行を引き起こすために使用することができる。ラパマイシン 30
は、脈絡膜新生血管形成を含む眼の血管形成によって媒介される疾患および症状を予防、
処置、障害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために使用することができる。
ラパマイシン、ならびにラパマイシン誘導体およびアナログは、AMD (滲出型AMD
または非滲出型AMDを含む) を予防、処置、障害、その発症の遅延、またはその退行を
引き起こすために使用することができる。

【 0 0 5 8 】

使用することができる他の治療薬としては、以下の特許および刊行物に開示されるもの
が挙げられる。これらのそれぞれの内容は、それらの全体が引用により本明細書中に組み
入れられる : T r u s t e e s o f t h e U n i v e r s i t y o f P e n n
s y l v a n i a に対して譲渡された、M e t h o d o f i n h i b i t i n g c
h o r o i d a l n e o v a s c u l a r i z a t i o n と題された、2 0 0 4 年 4 月
1 日に公開された P C T 公開番号 W O 2 0 0 4 / 0 2 7 0 2 7 ; U n i v e r s i t y
o f L o u i s v i l l e R e s e a r c h F o u n d a t i o n に対して譲渡され
た、発明者 P r a s s a d K u l k a r n i の、M e t h o d o f T r e a t i n g
O c u l a r I n f l a m m a t i o n と題された、1 9 9 5 年 2 月 7 日に発行
された米国特許第 5 , 3 8 7 , 5 8 9 号 ; G P I N I L H o l d i n g s , I n c .
に譲渡された、P i p e c o l i c a c i d d e r i v a t i v e s f o r v i
s i o n a n d m e m o r y d i s o r d e r s と題された、2 0 0 3 年 4 月 2 3
日に発行された米国特許第 6 , 3 7 6 , 5 1 7 号 ; I n n o r x , I n c . に対して譲渡 40
50

された、Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmacodynamic action at the choroid and retina; and related methods for treatment and or prevention of retinal diseasesと題された、2004年4月8日に公開された、PCT公開番号2004/028477; Alcon Universal Ltdに対して譲渡された、Ophthalmic drug delivery deviceと題された、2002年7月9日に発行された、米国特許第6,416,777号; Department of Health and Human Servicesに対して譲渡された、Ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and using such devicesと題された、2004年3月30日に発行された、米国特許第6,713,081号; Methods of inhibiting transplant rejection in mammals using rapamycin and derivatives and prodrugs thereofと題された、1992年3月31日に発行された米国特許第5,100,899号。

10

20

30

40

50

【0059】

使用することができる他の治療薬としては、以下が挙げられる：ピロリジン、ジチオカルバメート、(NF-B阻害剤)；スクワラミン；TPN470アナログおよびフマギリン；PKC（プロテインキナーゼC）阻害剤；Tie-1およびTie-2キナーゼ阻害剤；VEGF受容体キナーゼの阻害剤、プロテオソーム阻害剤（例えば、Velcade（商標）（ボルテゾミブ（注射用））；ラニブツマブ（ルセンチス（Lucentis）（商標）））および同じ標的に対して指向させられた他の抗体；ペガブタニブ（マクゲン（Macugen）（商標））；ピトロネクチン受容体アンタゴニスト（例えば、ピトロネクチン受容体型インテグリンの環状ペプチドアンタゴニスト）；-v/-3インテグリンアンタゴニスト；-v/-1インテグリンアンタゴニスト；チアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾンまたはトログリタゾン）；インターフェロン（-インターフェロン、またはデキストランと金属配位の使用によってCNVに対して標的化させられたインターフェロンを含む）；色素上皮由来因子（PEDF）；エンドスタチン；アンギオスタチン；ツミスタチン；カンスタチン；酢酸アネコルタブ；アセトニド；トリムシノロン；テトラチオモリブデート；血管形成因子のRNAスプライシングまたはRNA干渉（RNAi）（VEGFの発現を標的化するリボザイムを含む）；アキュタン（Accutane）（商標）（13-シスレチノイン酸）；ACE阻害剤（キノプリル、カプトプリル、およびベリンドズリル（prindozril）が含まれるが、これらに限定されない）；mTOR（ラパマイシンの哺乳動物での標的）の阻害剤；3-アミノサリドマイド；ペントキシフィリン；2-メトキシエストラジオール；コルヒチン；AMG-1470；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ネバフェナク、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、NS398、セレコキシブ、バイオックス、および（E）-2-アルキル-2（4-メタンシルホニルフェニル）-1-フェニルエタン）；t-RNA合成酵素調節因子；メタロプロテアーゼ13阻害剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；カルシウムチャンネルブロッカー；エンドレペリン；6-チオグアニンのプリンアナログ；環状ペルオキシドANO-2；（組み換え体）アルギニンデイミナーゼ；エピガロカテキン-3-ガラート；セリバスタチン；スラミンのアナログ；VEGFトラップ分子；アポトーシス阻害因子；ビスダイン（Visudyne）（商標）、snET2、および、光線力学療法（PDT）と共に使用することができる他の光線感作物質；肝細胞増殖因子の阻害剤（増殖因子またはその受容体に対する抗体、c-metチロシンキナーゼの低分子阻害剤、HGFの短縮バージョン、例えば、NK4）。

【0060】

使用することができる他の治療薬としては、抗炎症薬（非ステロイド性抗炎症薬および

ステロイド性抗炎症薬が含まれるが、これらに限定されない)が挙げられる。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物で使用する活性のある物質は、
a c e 阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を与える物質、内皮細胞の増殖に影響
を与える物質、アドレナリン作動性アゴニストまたはブロッカー、コリン作動性アゴニ
ストまたはブロッカー、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛薬、麻酔薬、抗アレルギー薬
、抗菌剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗寄生虫剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗感染薬、抗腫瘍
薬、代謝拮抗物質、および血管新生阻害剤である。

【 0 0 6 1 】

使用することができるステロイド性治療薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない： 2 1 - アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アン
シノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニソン、クロベタ
ゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチ
ゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン
、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、エノキシロン、フルアザコ
ート、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フル
シノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペ
ロン、酢酸フルプレドニデン、フルプレドニソロン、フルランドレノリド、フルチカソ
ンプロピオネート、フォルモコルタル、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハ
ロメタゾン、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレド
ノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニソン、メチルプレドニソ
ン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニソロン、プレ
ドニソロン 2 5 - ジエチルアミノ - アセテート、プレドニソロンナトリウムホスフェート、
プレドニソン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、チキソコルトール、トリ
アムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアム
シノロンヘキサアセトニド、およびそれらの任意の誘導体。

10

20

【 0 0 6 2 】

いくつかのバリエーションにおいては、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン
、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニソロン、プレドニソロン、プレドニソン、およびト
リアムシノロン、またはそれらの誘導体を使用することができる。自己乳化処方物には、
2 種類以上のステロイド性治療薬の組み合わせが含まれる場合がある。

30

【 0 0 6 3 】

いくつかのバリエーションにおいては、ステロイド性治療薬は、約 0 . 0 5 重量 % から
約 5 0 重量 % の自己乳化処方物から構成される。いくつかのバリエーションにおいては、
ステロイドは、自己乳化処方物の約 0 . 0 5 重量 % から約 1 0 重量 % の間、約 1 0 重量 %
から約 2 0 重量 % の間；約 3 0 重量 % から約 4 0 重量 % の間；または約 4 0 重量 % から約
5 0 重量 % の間を占める。

【 0 0 6 4 】

使用することができる治療薬の他の限定ではない例としては、以下が挙げられるが、こ
れらに限定されない：麻酔薬、鎮痛剤、細胞輸送 / 移動切迫因子 (c e l l t r a n s
p o r t / m o b i l i t y i m p e n d i n g a g e n t)、例えば、コルヒチン
、ピンクリスチン、サイトカラシン B (c y t o c h a l a s i n B)、および関連化
合物；炭酸脱水酵素阻害剤、例えば、アセタゾールアミド、メタゾールアミド、ジクロル
フェンアミド、ジアモックス、およびニューロプロテクタント、例えば、ニモジピン、お
よび関連化合物；抗生物質（例えば、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、ネオマイシン、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、アミノシド
、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、およびペニシリン、キノロン、セフラジジム、パ
ンコマイシン、イミペネム (i m i p e n e m e)；抗真菌剤（例えば、アンホテリシン
B、フルコナゾール、ケトコナゾール、およびミコナゾール；抗菌剤（例えば、スルホン
アミド、スルファジアジン、スルフアセトアミド、スルファメチゾール、およびスルフィ

40

50

ソキサゾール、ニトロフラゾン、およびプロピオン酸ナトリウム；抗ウイルス剤（例えば、イドキシウリジン、トリフルオロチミジン、トリフルオロウリジン、アシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、インターフェロン、DDI、AZT、フォスカメット（foscamet）、ピダラビン、イルパビリン、プロテアーゼ阻害剤、および抗サイトメガロウイルス剤；抗アレルギー薬（例えば、ナトリウムクロモグリケート、アンタゾリン、メタピリリン、クロロフェニラミン、セチリジン、ピリラミン、およびプロフェンピリダミン；合成グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド、およびコレステロール代謝物に由来するより一般的なホルモンの形態（DHEA、プロゲステロン、エストロゲン）；非ステロイド性抗炎症薬（例えば、サリチル酸塩、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、およびCOX2阻害剤；抗腫瘍薬、例えば、カルムスチン、シスプラチン、フルオロウラシル；アドリアマイシン、アスパラギナーゼ、アザシチジン、アザチオプリン、ブレオマイシン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、シクロスポリン、シタラビン、ダカスバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エストラムスチン、エトポシド、エトレチナート、フィルグラスチン、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルルキシメステロン、フルタミド、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イフォスファミド、ロイプロリド、レバミソール、リムスチン、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキセート、マイトマイシン、ミトタン、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、サルグラモスチン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、チオグアニン、ウラシルマスタード、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビンデシン；免疫学的な薬剤、例えば、ワクチンおよび免疫刺激剤；インシュリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、およびペプチド、およびパソプレシン視床下部放出因子；アドレナリン作動性ブロッカー（例えば、チモロール、レボブノロール、およびベタキソロール；サイトカイン、インターロイキン、および成長因子上皮成長因子、線維芽細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、トランスフェミング成長因子、毛様体神経栄養増殖因子、グリア細胞株由来神経栄養因子、NGF、EPO、PLGF、脳神経由来増殖因子（BNGF）、血管内皮成長因子（VEGF）、およびそのような増殖因子に対して指向させられたモノクローナル抗体またはそれらの断片；抗炎症薬、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、プレドニソン、プレドニソロン、メチルプレドニソロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、およびトリアムシノロン；充血除去剤、例えば、フェニルエフェリン、ナファゾリン、およびテトラヒドラゾリン；縮瞳薬および抗コリンエステラーゼ、例えば、ピロカルピン、カルバコール、ジ-イソプロピルフルオロホスフェート、ヨウ化ホスホリン、および臭化デメカリウム；散瞳薬、例えば、硫酸アトロピン、シクロペントレート、ホマトロピン、スコポラミン、トロピカミド、ユーカトロピン）；交感神経興奮剤（例えば、エピネフィリンおよび血管収縮剤および血管拡張剤、抗凝固剤、例えば、ヘパリン、抗フィブリノーゲン、フィブリノリジン、抗凝固剤アクチベース（activase）、抗糖尿病薬（これには、アセトヘキサミド、クロロプロバミド、グリビジド、グリブライド、トラザミド、トルブタミド、インシュリン、およびアルドース還元酵素阻害剤、ホルモン、ペプチド、核酸、糖類、脂質、糖脂質、糖タンパク質、および他の巨大分子（これには、内分泌ホルモン、例えば、下垂体、インシュリン、インシュリン関連成長因子、甲状腺、成長ホルモンが含まれる）が含まれる）；熱ショックタンパク質；免疫応答変更因子、例えば、ムラミルジペプチド、シクロスポリン、インターフェロン（これには、

- インターフェロン、- インターフェロン、および- インターフェロンが含まれる）、インターロイキン-2、サイトカイン、FK506（エボキシ-ピリド-オキサアザシクロトリコシン-テトロン、タクロリムス（Tacrolimus）としても知られている）、腫瘍壊死因子、ペントスタチン、キモペンチン、トランスフォーミング因子2、エリスロポエチン；抗新生タンパク質（antineogenesis protein）（例えば、抗VEGF、インターフェロン）、抗体（モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、ヒト化抗体など）、または抗体断片、オリゴアブタマー、アブタマー、お

よび遺伝子断片（オリゴヌクレオチド、プラスミド、リボザイム、小さい干渉RNA（SiRNA）、核酸断片、ペプチド）、免疫調節因子、例えば、エンドキサン、サリドマイド、タモキシフェン；抗血栓溶解剤および血管拡張剤（例えば、rtPA、ウロキナーゼ、プラスミン）；一酸化窒素ドナー、核酸、デキサメタゾン、シクロスポリンA、アザチオプリン、ブレキナー、グスペリムス、6-メルカプトプリン、ミゾリビン、ラバマイシン、タクロリムス（FK-506）、葉酸アナログ（例えば、デノブテリン、エダトレキセート、メトトレキセート、ピリトレキシム、プテロプテリン、トムデックス（Tomudex）（登録商標）、トリメトレキセート）、プリンアナログ（例えば、クラブリビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チアゲアニン）、ピリミジンアナログ（例えば、アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル、エノシタビン、フロキシウリジン、フルオロウラシル、ジェムシタビン、テガフル）、フルオシノロン、トリアミノロン、酢酸アネコルタブ、フルオロメトロン、メドリソン、およびプレドニソロン。いくつかのバリエーションにおいては、免疫抑制剤はデキサメタゾンである。他のバリエーションにおいては、免疫抑制剤は、シクロスポリンAである。

【0065】

他のバリエーションにおいては、処方物には、1つ以上の治療薬の組み合わせが含まれる。

【0066】

本明細書中に記載される処方物で 사용할ことができる治療薬の他の限定ではない例としては、抗菌性抗生物質、アミノグリコシド（例えば、アミカシン、アブラマイシン、アルベカシン、バンベルマイシン、ブチロシン、ジベカシン、ジヒドロストレプトマイシン、ホルチミシン（単数または複数）、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマイシン、ネオマイシン、ネオマイシン、ウンデシレネート、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、シソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、トロスペクトマイシン）、アンフェニコール（例えば、アジダムフェニコール、クロラムフェニコール、フロルフエニコール、チアムフェニコール）、アンサマイシン（例えば、リファマイド、リファンピン、リファマイシンスv、リファペンチン、リファキシミン）、P-ラクタム（例えば、カルバセフェム（例えば、ロラカルベフ）、カルバペネム（例えば、ピアペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム）、セファロスポリン（例えば、セファクロール、セファドロキシル、セファマンドール、セファトリジン、セファゼドン、セファゾリン、セフカペンピボキシル、セフクリジン、セフジニル、セフジトレン、セフェピム、セフェタメット、セフィキシム、セフィネノキシム、セフォジジム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォラニド、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セフピミゾール、セフピラミド、セフピロム、セフボドキシムプロキセチル、セフプロジル、セフロキサジン、セフソロジン、セフトジジム、セフテラム、セフテゾール、セフチブテン、セフチゾキシム、セフトリアゾン、セフロキシム、セフゾナム、セファセトリルナトリウム、セファレキシン、セファログリシン、セファロリジン、セファロスポリン、セファロチン、セファピリンナトリウム、セファラジン、ピブセファレキシン）、セファマイシン（例えば、セフブペラゾン、セフィネタゾール、セフミノックス、セフォテタン、セフォキシチン）、モノバクタム（例えば、アズトレオナム、カルモナム、チゲモナム）、オキサセフェム、フロモキセフ、モキサラクタム）、ペニシリン（例えば、アムジノシリン、アムジノシリンピボキシル、アモキシシリン、アンピシリン、アパルシリン、アスポキシシリン、アジドシリン、アズロシリン、バカムピシリン、ベンジルペニシリン酸、ベンジルペニシリンナトリウム、カルペニシリン、カリンダシリン、クロメトシリン、シロキサシリン、サイクラシリン、ジクロキサシリン、エピシリン、フェンペニシリン、フロキサシリン、ヘタシリン、レナムピシリン、メナムピシリン、メチシリンナトリウム、メズロシリン、ナフシリンナトリウム、オキサシリン、ペナメシリン、ペネタメートハイドリオダイド、ペニシリンgベネタミン、ペニシリンgベンザチン、ペニシリンgベンズヒドリルアミン、ペニシリンgカルシウム、ペニシリン

10

20

30

40

50

g ヒドラバミン、ペニシリン g カリウム、ペニシリン g プロカイン、ペニシリン n、ペニシリン o、ペニシリン v、ペニシリン v ベンザチン、ペニシリン v ヒドラバミン、ペニメピサイクリン、フェネチシリンカリウム、ピペラシリン、ピバムピシリン、プロピシリン、キナシリン、スルベニシリン、スルタミシリン、タラムピシリン、テモシリン、チカルシリン)、他(例えば、リチベネム)、リンコサミド(例えば、クリンダマイシン、リンコマイシン)、マクロライド(例えば、アジスロマイシン、カルボマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストレート、エリスロマイシンエストレート、エリスロマイシニングルコヘプタネート、エリスロマイシラクトピオネート、エリスロマイシンプロピオネート、エリスロマイシンステアレート、ジョサマイシン、ロイコマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、プリマイシン、ロキタマイシン、ロサラマイシン、ロキシトロマイシン、スピラマイシン、トロレアンドマイシン)、ポリペプチド(例えば、アンホマイシン、バシトラシン、カブレオマイシン、コリスチン、エンデュラシジン、エンピオマイシン、フサフンジン、グラミシジン s、グラミシジン(s)、ミカマイシン、ポリミキシン、プリスチナマイシン、リストセチン、テイコブラニン、チオストレプトン、ツペラクチノマイシン、チロシジン、チロスリシン、バンコマイシン、ピオマイシン、ビルギニアマイシン、亜鉛バシトラシン)、テトラサイクリン(例えば、アピサイクリン、クロロテトラサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、グアメサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、ピニメピサイクリン、ピバサイクリン、ロリテトラサイクリン、サンサイクリン、テトラサイクリン)、および他(例えば、シクロセリン、ムピロシン、ツペリン); 合成抗菌剤、2,4-ジアミノピリミジン(例えば、プロジモプリム、テトロキシプリム、トリメトプリム)、ニトロフラン(例えば、フラルタドン、フラゾリウムクロライド、ニフラデ

ン、ニフラテル、ニフルホリン、ニフルピリノール、ニフルブラジン、ニフルトイノール、ニトロフランチン)、キノロンおよびアナログ(例えば、シノキサシン、シプロフロキサシン、クリナフロキサシン、ジフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、フルメキン、グレパフロキサシン、ロメフロキサシン、ミロキサシン、ナジフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、オキシリン酸、バズフロキサシン、ペフロキサシン、ピペミド酸、ピロミド酸、ロソキサシン、ルフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、トロパフロキサシン)、スルホンアミド(例えば、アセチルスルファメトキシピラジン、ベンジルスルファミド、クロラミン-b、クロラミン-t、ジクロラミン t、n2-ホルミルスルフィソミジン、n4--d-グルコシルスルファニルアミド、マフェナイド、4'-(メチルスルファモイル)スルファニルアニリド、ノブリンスルファミド、フタリルスルファセタミド、フタリルスルファチアゾール、サラゾスルファジミジン、スクシニルスルファチアゾール、スルファベンズアミド、スルファセトアミド、スルファクロロピリダジン、スルファクリソイジン、スルファシチン、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメトキシン、スルファドキシ

ン、スルファエチドール、スルファグアニジン、スルファグアニール、スルファレン、スルファロクス酸、スルファメラジン、スルファメーター、スルファメタジン、スルファメチゾール、スルファメトミジン、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメトロール、スルファミドクリソイジン、スルファモキソール、スルファニラミド、4-スルファニルアミドサリチル酸、n4-スルファニルアミド、スルファニル尿素、n-スルファニリル-3,4-キシラミド、スルファニトラン、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、スルファソミゾール、スルファシマジン、スルファチアゾール、スルファチオ尿素、スルファトールアミド、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール)、スルホン(例えば、アセダブソン、アセジアスルホン、アセトスルホンナトリウム、ダブソン、ジアチモスルホン、グルコスルホンナトリウム、ソラスルホン、スクシスルホン、スルファニル酸、p-スルファニリルベンジルアミン、スルホキソンナトリウム、チアゾールスルホン)、および他(例えば、クロフォトル、ヘキセジン、メテナミン、メテナミンアンヒドロメ

10

20

30

40

50

チレン - サイトレート、メテナミンヒプレート、メテナミンマンデレート、メテナミンスルホサリチレート、ニトロキソリン、タウロリジン、キシボモール)、抗真菌性抗生物質、ポリエン(例えば、アンホテリシンb、カンジシジン、デルモスタチン、フィリピン、フンジクロミン、ハキマイシン、ハミシン、ルセンソマイシン、メパルトリシン、ナタマイシン、ニスタチン、ベシロシン、ペリマイシン)、他(例えば、アザセリン、グリセオフルビン、オリゴマイシン、ネオマイシンウンデシレネート、ピロールニトリン、シッカニン、ツベリシジン、ビリジン)、合成抗真菌剤、アリルアミン(例えば、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン)、イミダゾール(例えば、ピフォナゾール、ブトコナゾール、クロロダントイン、クロルミダゾール、クロコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、エニルコナゾール、フェンチコナゾール、フルトリマゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ラノコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾールナイトレート、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール)、チオカルバメート(例えば、トルシクレート、トリンデート、トルナフテート)、トリアゾール(例えば、フルコナゾール、イトラコナゾール、サベルコナゾール、テルコナゾール)、他(例えば、アクリソルシン、アモロールフィン、ピフェナミン、プロモサリチルクロラニライド、ブクロサミド、カルシウムプロピオネート、クロルフェネシン、シクロピロックス、クロキシキン、コパナフィネート、ジラムタゾールジヒドロクロライド、エキサルルニド、フルシトシン、ハレタゾール、ヘキセチジン、ロフルカルバン、ニフラテル、ヨウ化カリウム、プロピオン酸、ピリチオン、サリチルアニリド、プロピオン酸ナトリウム、スルベンチン、テノニトロゾール、トリアセチン、ウジョチオン(ujochion)、ウンデシレン酸、プロピオン酸亜鉛)、抗腫瘍薬、抗生物質およびアナログ(例えば、アクラシノマイシン、アクチノマイシンf₁、アントラマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カルピシン、カルチノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルビン、エビルピシン、イダルピシン、メノガリル、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン(peplomycin)、ピラルピシン、ブリカマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン(tubercidin)、ジノスタチン、ゾルピシン)、代謝拮抗剤(例えば、葉酸アナログ(例えば、デノプテリン(denopterine)、エダトレキサート、メトトレキサート、ピリトレキシム(piritrexim)、テロプテリン、Tomudex(登録商標)、トリメトレキサート)、プリンアナログ(例えば、クラドリビン(cladribine)、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン)、ピリミジンアナログ(例えば、アンシタビン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ドキシフルリジン、エミテフル(emitefur)、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、タガフル(tagafur))、抗炎症薬、ステロイド性抗炎症薬、アセトキシプレグネノロン(acetoxypregnenolone)、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロブレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、エノキシロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルベロロン、酢酸フルブレドニデン、フルブレドニソロン、フルランレノライド、プロピオン酸フルチカゾン、フォルモコルタール、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール(halobetasonolpropionate)、ハロメタゾン、酢酸ハロブレドン、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテブレドノールエタボネート(loteprednoletabonate)、マジブレドン、メドリゾン、メブレドニゾン、メチルブレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、ブレドニカルバート、ブレドニソロン、ブレドニソロン25 - ジエチルアミノ - アセテート、ブレニソ

ロンリン酸ナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル (prednisval)、プレドニ
 リデン、リメキシロン、チキソコルト - ル、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセト
 ニド、トリアムシノロンベネトニド、およびトリアムシノロンヘキサセトニド、非ステロ
 イド性抗炎症薬、アミノアリールカルボン酸誘導体 (例えば、エンフェナム酸、エトフェ
 ナメート、フルフェナム酸、イソニキシン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、ニフルム
 酸、タルニフルメート、テロフェナメート、トルフェナム酸)、アリール酢酸誘導体 (例
 えば、アセクロフェナク、アセメタシン、アルクロフェナク、アムフェナク、アントルメ
 チングアシル (amtolmetinguacil)、プロムフェナク、プフェキサマ
 ック、シンメタシン、クロピラク、ジクロフェナクナトリウム、エトドラク、フェルピナ
 ク、フェンクロジン酸、フェンチアザク、グルカメタシン、イブフェナック、インドメタ
 シン、イソフェゾラク、イソキセパック、ロナゾラク (lonazolac)、メチアジ
 ン酸、モフェゾラク (mofezolac)、オキサメタシン、ピラゾラク、ブルグルメ
 タシン、スリンダク、チアラミド、トルメチン、トロペシン (tropesin)、ゾメ
 ピラク)、アリール酪酸誘導体 (例えば、ブマジゾン、ブチブフェン、フェンブフェン、
 キセンブシン)、アリールカルボン酸 (例えば、クリダナク、ケトロラク、チノリジン)
 、アリールプロピオン酸誘導体 (例えば、アルミノプロフェン、ベノキサプロフェン、ベ
 ルモプロフェン、ブクロス酸、カルプロフェン、フェノプロフェン、フルノキサプロフェ
 ン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、イブプロキサム、インドプロフェン、ケトブ
 ロフェン、ロキソプロフェン (loxoprofen)、ナプロキセン、オキサプロジン
 、ピケトプロレン (piketoprolen)、ビルプロフェン、プラノプロフェン、
 プロチジン酸、スプロフェン、チアプロフェン酸、キシモプロフェン、ザルトプロフェン
 (zaltoprofen)、ピラゾール (例えば、ジフェナミゾール、エビリゾール)
 、ピラゾロン (例えば、アパゾン、ベンズピペリロン、フェブラゾン、モフェブタゾン
 、モラゾン、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、ピペブゾン、プロピフェナゾン
 、ラミフェナゾン、スキシブゾン、チアゾリノブタゾン)、サリチル酸誘導体 (例えば、
 アセトアミノザロール、アスピリン、ベノリラ - ト、ブromoサリゲニン (bromosaligenin)、
 アセチルサリチル酸カルシウム、ジフルニサル、エテルサラート、フ
 ェンドーサル、ゲンチジン酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸イミダゾール、アセチ
 ルサリチル酸リジン、メサラミン、サリチル酸モルホリン、サリチル酸 1 - ナフチル、オル
 サラジン、パルサルミド、アセチルサリチル酸フェニル、サリチル酸フェニル、サラセ
 タミド、サリチルアミド o - 酢酸 (salicylamide o - acetic acid)、サリチルスルホン酸、サル
 サラート、フルファサラジン)、チアジンカルボキサ
 ミド (例えば、アンピロキシカム、ドロキシカム、イソキシカム、ロモキシカム、ピロキ
 シカム、テノキシカム)、 - アセトアミドカブロン酸、s - アデノシルメチオニン、3
 - アミノ - 4 - ヒドロキシ酪酸、アミキセトリン、ベンダザック、ベンジダミン、a - ビ
 スアボロ - ル (bisabolol)、ブコローム、ジフェンピラミド、ジタゾール、エ
 モルファゾン、フェブラジノール、グアイアズレン、ナブメトン、ニメスリド、オキサセ
 プロール、パラニリン (paranyline)、ペリソキサール、プロカゾン、スーパ
 ーオキシドジスムターゼ、テニダブ、およびジロイトン。

【0067】

治療薬はまた、他の治療薬および治療方法と組み合わせて使用することもできる。これ
 には、血管形成または新生血管形成、具体的には、脈絡膜新生血管形成の処置、予防、阻
 害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために有用な薬剤および治療方法が含
 まれるが、これらに限定されない。いくつかのバリエーションにおいては、さらに別の薬
 剤または治療方法が、血管形成または新生血管形成、具体的には、CNVを処置するた
 めに使用される。このようなさらに別の薬剤および治療方法の限定ではない例としては、以
 下が挙げられる：ピロリジン、ジチオカルバメート (NF B 阻害剤)；スクアラミン；
 TPN 470 アナログおよびフマジリン；PKC (プロテインキナーゼC) 阻害剤；Tie - 1 および Tie - 2
 キナーゼ阻害剤；VEGF 受容体キナーゼの阻害剤；プロテオソ
 ーム阻害剤、例えば、Vekacade (商標) (ボルテゾミブ (注射用)；ラニブツマ

ブ（ルセンチス（*Lucentis*）（商標））および同じ標的に対して指向させられた他の抗体；ペガブタニブ（マクゲン（*Macugen*）（商標））；ビトロネクチン受容体アンタゴニスト（例えば、ビトロネクチン受容体型インテグリンの環状ペプチドアンタゴニスト）； α -v β -3インテグリンアンタゴニスト； α -v β -1インテグリンアンタゴニスト；チアゾリジンジオン（例えば、ロシグリタゾンまたはトログリタゾン）；インターフェロン（ α -インターフェロン、またはデキストランと金属配位との使用によってCNVに対して標的化させられたインターフェロンを含む）；色素上皮由来因子（PEDF）；エンドスタチン；アンギオスタチン；ツミスタチン；カンスタチン；酢酸アネコルタブ；アセトニド；トリムシノロン；テトラチオモリブデート；血管形成因子のRNAスプライシングまたはRNA干渉（RNAi）（VEGFの発現を標的化するリボザイムを含む）；アキュタン（*Accutane*）（商標）（13-シスレチノイン酸）；ACE阻害剤（キノプリル、カプトプリル、およびペリンドズリル（*perindopril*）が含まれるが、これらに限定されない）；mTOR（ラパマイシンの哺乳動物での標的）の阻害剤；3-アミノサリドマイド；ペントキシフィリン；2-メトキシエストラジオール；コルヒチン；AMG-1470；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例えば、ネパフェナク、ロフェコキシブ、ジクロフェナク、ロフェコキシブ、NS398、セレコキシブ、バイオックス、および（E）-2-アルキル-2（4-メタンスルホニルフェニル）-1-フェニルエタン）；t-RNA合成酵素調節因子；メタロプロテアーゼ13阻害剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤；カルシウムチャンネルブロッカー；エンドフィリン；6-チオグアニンのプリンアナログ；環状ペルオキシドANO-2；（組み換え体）アルギニンデイミナーゼ；エピガロカテキン-3-ガラート；セリバスタチン；スラミンのアナログ；VEGFトラップ分子；肝細胞増殖因子の阻害剤（増殖因子またはその受容体に対する抗体、c-metチロシンキナーゼの低分子阻害剤、HGFの短縮バージョン、例えば、NK4）；アポトーシス阻害因子；ビスダイン（*Visudyne*）（商標）、sNET2、および、光線力学療法（PDT）と共に使用することができる他の光線感作物質；ならびに、レーザー光凝固術。

【0068】

処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる疾患および症状

本明細書中には、本明細書中に記載される治療薬および自己乳化処方物および方法を使用して処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる疾患および症状が記載される。いくつかのバリエーションにおいては、疾患または症状は、本明細書中に記載される治療薬および自己乳化処方物を使用して処置される。

【0069】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される治療薬および自己乳化処方物および方法を使用して処置される疾患または症状は、眼の疾患または症状ではない。

【0070】

以下の参考文献（それぞれが、それらの全体において引用により本明細書中に組み入れられる）には、1つ以上の処方物（ラパマイシン処方物が含まれるが、これに限定されない）が示されており、そして、これらには、様々な用量でのラパマイシンおよび様々な疾患または症状を処置するための他の治療薬の使用が記載されている：2005年2月9日に提出された、FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENTと題されたUS60/651,790（代理人整理番号57796-30002.00）；2005年2月9日に提出された、LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASE OR CONDITIONSと題された、US60/664,040（代理人整理番号57796-30004.00）；2005年3月21日に提出された、DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONSと題された、US60/664,119（代理人整理番号57796-30005.00）；200

5年3月21日に提出されたIN SITU GELLING FORMULATION S AND LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASE OR CONDITIONSと題された、US 60 / 664 , 306 (代理人整理番号57796 - 30006 . 00) ; 2006年2月9日に提出された、FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENTと題された、US __ / __ (代理人整理番号57796 - 20002 . 00) ; 2006年2月9日に提出された、LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONSと題された、__ / __ (代理人整理番号57796 - 20004 . 00) ; US 2005 / 0187241、およびUS 2005 / 0064010。

10

【0071】

一般的には、本明細書中に記載される治療薬および自己乳化処方物および方法の使用による処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすことに対して敏感に反応する眼の任意の疾患または症状を、処置、予防、阻害することができるか、またはその発症を遅延させるか、またはその退行を引き起こし、処置または予防することができる。眼の疾患または症状の例としては、網膜および/または脈絡膜新生血管形成を含む新生血管形成を伴う疾患または症状が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法を使用して処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる、網膜および/または脈絡膜の新生血管形成を伴う疾患または症状としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：糖尿病性網膜症、黄斑変性、滲出型AMDおよび非滲出型AMD、未熟児網膜症(水晶体後線維増殖症)、感染によって生じる網膜または脈絡膜、推定眼ヒストプラズマ症、近視性変性、網膜色素線条、および眼外傷。本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法を使用して処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる眼の疾患および症状の他の限定ではない例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：弾性線維性仮性黄色腫、静脈閉鎖症、動脈閉鎖症、頸動脈閉塞性疾患、鎌状赤血球貧血、イールズ病、近視、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキシプラズマ症、外傷、ポリブ状脈絡膜血管症、レーザー治療後の合併症、特発性中心性漿液性網脈絡膜症の合併症、脈絡膜の炎症症状の合併症、ルベオーシス、ルベオーシスを伴う疾患(角(ang le)の新生血管形成)、血管新生緑内障、ブドウ膜炎および慢性ブドウ膜炎、黄斑浮腫、増殖性網膜症、ならびに、繊維血管性組織または繊維性組織の異常な増殖によって引き起こされる疾患または症状(これには、糖尿病に関係しているかまたは関係していないかを問わず、あらゆる増殖性硝子体網膜症(外科手術後の増殖性硝子体網膜症を含む)の形態が含まれる)。

20

30

【0073】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、一方の眼にAMDを有している被験体の他眼において(これが含まれるが、限定されない)CNVを処置、予防、またはCNVの発症を遅らせるために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、一方の眼に滲出型AMDを有している被験体の他眼においてCNVまたはAMDを処置、予防、あるいは、CNVまたはAMDの発症を遅らせるために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物には、リムス化合物(ラバマイシンが含まれるがこれに限定されない)が含まれる。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物は、20/40またはそれ以上の視力を有している眼に対して、眼の周囲に(結膜下を含むがこれに限定されない)投与される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物は、処方物が投与される眼が20/40またはそれ以上の視力を有している、ヒト被験体の眼に対して、眼の周囲に(結膜下を含むがこれに限定されない)投与される。

40

【0074】

50

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、眼の疾患または症状を予防するため、またはそれらの発症を遅らせるために使用される。この場合、被験体（ヒト被験体が含まれるが、これに限定されない）は、眼の疾患または症状を発症する高いリスクを有している。疾患または症状を発症するリスクが高い被験体は、疾患または症状が特定の被験体において発症することを予想する1つ以上の指標を有している被験体である。いくつかのバリエーションにおいては、滲出型AMDを発症するリスクが高い被験体は、少なくとも一方の眼に非滲出型AMDを有している被験体である。いくつかのバリエーションにおいては、他眼に滲出型AMDを発症するリスクが高い被験体は、他方の眼に滲出型AMDを有している被験体である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、CNVを発症するリスクが高い被験体においてCNVを予防するかまたはCNVの発症を遅らせるため（被験体（一方の眼にAMDを有しているヒト被験体が含まれるが、これに限定されない）の他眼においてCNVを予防するため、またはCNVの発症を遅らせることが含まれるが、これに限定されない）に使用される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、一方の眼に滲出型AMDを有している被験体の他眼においてCNVを予防するため、またはCNVの発症を遅らせるために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物には、リムス化合物（ラパマイシンが含まれるが、これに限定されない）が含まれる。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物は、20/40またはそれ以上の視力を有している眼に対して、結膜下に投与される。

10

20

【0075】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、AMDを処置、予防、またはAMDの発症を遅らせるために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、非滲出型AMDを処置、予防、または非滲出型AMDの発症を遅らせるために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、中心部以外に地理的萎縮（non-central geographic atrophy）を有している被験体には、中心部の地理的萎縮を処置、予防、またはその発症を遅らせるために、本明細書中に記載される処方物または薬学的処方物が投与される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物にはリムス化合物（ラパマイシンが含まれるが、これに限定されない）が含まれる。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物は、20/40またはそれ以上の視力を有している眼に対して、結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物が投与され、そして被験体は、疾患または障害を処置するための第2治療方法でも処置される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、滲出型AMDまたは非滲出型AMDを処置、予防、またはそれらの発症を遅らせるために使用され、そして被験体は、本明細書中に記載される処方物または薬学的処方物での処置の前、その間、または処置後のいずれかに、光線力学レーザー治療等のレーザー治療でも処置される。

30

40

【0076】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、ブドウ膜炎、アレルギー性結膜炎、またはドライアイの1つ以上を処置するために使用される。

【0077】

いくつかのバリエーションにおいては、処方物または薬学的処方物にはラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、ドライアイを処置、予防、またはその発症を遅らせるために投与される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物または薬学的処方物にはラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、アレルギー性結膜炎を処置、予防、またはその発症を遅らせるために投与される。

50

【0078】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、緑内障を処置するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、緑内障を処置するための本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物にはラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、外科手術による合併症を予防、軽減、または遅らせるための外科手術用アジュバントとして使用される。いくつかのバリエーションにおいては、緑内障を処置するための本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物にはラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、外科手術による移植の成功を改善または引き伸ばすために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、緑内障を処置するための本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物にはラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、アルゴンレーザー線維柱帯切除術または他の緑内障に關係する外科手術の成功を改善または引き伸ばすために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は神経保護効果を有しており、緑内障を処置するために使用される。

10

20

30

40

50

【0079】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は網膜色素変性症を処置するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、緑内障を処置するための本明細書中で記載される処方物または薬学的処方物にはラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、網膜色素変性症を処置、予防、またはその発症を遅らせるために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は神経保護効果を有しており、網膜色素変性症を処置するために使用される。

【0080】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および薬学的処方物は、網膜中心静脈閉塞症（C R V O）、網膜静脈分枝閉塞症（B R V O）、網膜血管の疾患および症状、黄斑浮腫、糖尿病性黄斑浮腫、虹彩新生血管形成、糖尿病性網膜症、または角膜移植の拒絶の1つ以上を処置するために使用される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物または薬学的処方物には、ラパマイシン等のリムス化合物が含まれ、そして、これらの疾患または症状の1つ以上の処置、予防、またはその発症を遅らせるために投与される。いくつかのバリエーションにおいては、処方物および薬学的処方物は、20/40またはそれ以上の視力を有している眼に対して、結膜下に投与される。

【0081】

ブドウ膜炎を処置、予防、阻害、その発症を遅延、またはその退行を引き起こすために使用される場合は、本明細書中で記載される処方物および薬学的処方物は、当該分野で公知であるようなさまざまな経路（眼投与または経口投与が含まれるが、これらに限定されない）によって投与することができる。他の投与経路は公知であり、当該分野で日常的に行われている。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物にはラパマイシンが含まれ、そして、ブドウ膜炎を処置するために使用される。

【0082】

本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法を使用して処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる1つの疾患は、A M Dの滲出型の形態である。いくつかのバリエーションにおいては、滲出型A M Dは、本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法を使用して処置される。A M Dの滲出形態は、脈絡膜におけるそれらの正常な位置から網膜下の望ましくない位置への血管の成長を特徴とする。これらの新しい血管からの漏出および出血によって、視力障害および場合によっては失明が生じる。

【0083】

本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法はまた、A M Dの非滲出型A M D（この場合、網膜色素上皮またはR P Eが退化し、そして光受容体細胞の死と、網膜下でのドルーゼと呼ばれる黄色い沈着物の形成が生じる）からA M Dの滲出型形態への移行を予防するかまたは遅らせるために使用される場合もある。

【 0 0 8 4 】

「黄斑変性」は、黄斑および網膜での繊維性の沈着物の過剰な蓄積と、網膜色素上皮の萎縮とを特徴とする。本明細書中で使用される場合は、黄斑変性に「罹患した」眼は、眼が黄斑変性の疾患に関係する少なくとも1つの検出可能な身体的特徴を示すことを意味すると理解される。ラパマイシンの投与は、処置を行わなければ起こり得る加齢性黄斑変性（AMD）における脈絡膜新生血管形成等の血管形成を制限し、そして逆行させるようである。本明細書中で使用される場合は、用語「血管形成」は、組織または臓器への新しい血管の生成（「新生血管形成」）を意味する。眼または網膜の「血管形成によって媒介される疾患または症状」は、新しい血管が眼または網膜で病原性の様式で生じるものであり、これによって、視力低下もしくは失明、または他の問題（例えば、AMDに伴う脈絡膜新生血管形成）が生じる。

10

【 0 0 8 5 】

本明細書中に記載される自己乳化処方物（ラパマイシンを含む自己乳化処方物が含まれるが、これに限定されない）はまた、様々な免疫関連疾患および症状（これには、宿主内での臓器移植の拒絶、移植片対宿主病、自己免疫疾患、炎症の疾患、過増殖性血管障害、充実性腫瘍、および真菌感染が含まれるが、これらに限定されない）を処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために使用することもできる。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物（ラパマイシンを含む自己乳化処方物が含まれるがこれに限定されない）は、様々な免疫関連疾患および症状（これには、宿主内での臓器移植の拒絶、移植片対宿主病、自己免疫疾患、炎症の疾患、過増殖性血管障害、充実性腫瘍、および真菌感染が含まれるが、これらに限定されない）を処置するために使用される。本明細書中に記載される自己乳化処方物（ラパマイシンを含む処方物が含まれるが、これに限定されない）は、免疫抑制剤として使用することができる。本明細書中に記載される自己乳化処方物（ラパマイシンを含む処方物が含まれるが、これに限定されない）は、移植された臓器または組織（移植された心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、小腸、膵臓、および骨髄が含まれるがこれらに限定されない）の拒絶を処置、予防、阻害、またはその発症を遅らせるために使用することができる。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物は、移植された臓器または組織（移植された心臓、肝臓、腎臓、脾臓、肺、小腸、膵臓、および骨髄が含まれるがこれらに限定されない）の拒絶の発症を処置するために使用される。免疫関連疾患（移植片拒絶が含まれるが、これに限定されない）の処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために使用される場合は、本明細書中に記載される自己乳化処方物は、当該分野で公知の種々の経路（経口投与が含まれるが、これに限定されない）によって投与することができる。

20

30

【 0 0 8 6 】

全身投与は、自己乳化処方物の経口投与によって行うことができる。他の全身的な投与経路は公知であり、当該分野で日常的に行われている。そのいくつかの例は、発明の詳細な説明のセクションに列挙される。

【 0 0 8 7 】

本明細書中で使用される場合、治療薬の投与による疾患または症状の「阻害」は、疾患または症状の少なくとも1つの検出可能な身体的特徴または兆候の進行が、治療薬の投与を行わなかった場合の疾患または症状の進行と比較して、治療薬の投与後に遅くなるまたは停止することを意味する。

40

【 0 0 8 8 】

本明細書中で使用される場合、治療薬の投与による疾患または症状の「予防」は、疾患または症状の検出可能な身体的特徴または兆候が、治療薬の投与後には発症しないことを意味する。

【 0 0 8 9 】

本明細書中で使用される場合、治療薬の投与により疾患または症状の「発症を遅らせる」ことは、疾患または症状の少なくとも1つの検出可能な身体的特徴または兆候が、治療

50

薬の投与を行わなかった場合の疾患または症状の進行と比較すると、治療薬の投与後の遅い時点で発症することを意味する。

【0090】

本明細書中で使用される場合、治療薬の投与による疾患または症状の「処置」は、疾患または症状の少なくとも1つの検出可能な身体的特徴または兆候の進行が、治療薬を投与しなかった場合の疾患または症状の進行と比較すると、治療薬の投与後には、遅くなる、停止する、または逆転することを意味する。

【0091】

本明細書中で使用される場合、治療薬の投与により疾患または症状の「退行を引き起こすこと」は、疾患または症状の少なくとも1つの検出可能な身体的特徴または兆候の進行が、治療薬の投与後にいくらか逆転することを意味する。

10

【0092】

予防についての素因を有しているか、または予防の必要がある被験体は、確立されている方法、および本明細書中の教示を前提とした当該分野での基準によって、当業者が同定することができる。当業者はまた、本明細書中の教示を前提とした、血管形成および/または新生血管形成を同定するための当該分野での確立されている基準に基づいて、阻害または処置が必要であるとして個体を容易に診断することもできる。

【0093】

本明細書中で使用される場合、「被験体」は、通常、本明細書中に記載される治療薬の投与により利益を得ることができる任意の動物である。治療薬は、哺乳動物被験体に投与することができる。治療薬は、ヒト被験体に投与することができる。治療薬は、脊椎動物被験体に投与することができる。治療薬は、モデルである実験動物被験体に投与することができる。

20

【0094】

本明細書中に記載される方法を使用して処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすことができる他の疾患および症状としては、以下の特許および刊行物に開示されているものが挙げられ、これらのそれぞれの内容は、それらの全体が引用により本明細書中に組み入れられる：Trustees of the University of Pennsylvaniaに対して譲渡された、Method of inhibiting choroidal neovascularizationと題された、2004年4月1日に公開されたPCT公開番号WO2004/027027；University of Louisville Research Foundationに対して譲渡された、発明者Prassad Kulkarniの、Method of Treating Ocular Inflammationと題された、1995年2月7日に発行された米国特許第5,387,589号；GPI NIL Holdings, Inc.に対して譲渡された、Pipecolic acid derivatives for vision and memory disordersと題された、2003年4月23日に発行された米国特許第6,376,517号；Innорx, Inc.に対して譲渡された、Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmacodynamic action at the choroid and retina; and related methods for treatment and or prevention of retinal diseasesと題された、2004年4月8日に公開された、PCT公開番号2004/028477；Alcon Universal Ltdに対して譲渡された、Ophthalmic drug delivery deviceと題された、2002年7月9日に発行された、米国特許第6,416,777号；Department of Health and Human Servicesに対して譲渡された、Ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and

30

40

50

using such devicesと題された、2004年3月30日に発行された、米国特許第6,713,081号；ならびに、American Home Products Corp., に対して譲渡された、Rapamycin Formulations for Oral Administrationと題された、1996年7月16日に発行された米国特許第5,536,729号、米国特許出願番号60/503,840および同10/945,682。

【0095】

治療薬の送達のための自己乳化処方物

他に状況が明確に示されていない限りは、本明細書中に記載される任意の1つ以上の治療薬は、本明細書中に記載される自己乳化処方物の中で使用できることが意図される。他に状況が明確に示されていない限りは、本明細書中に記載される任意の1つ以上の自己乳化処方物は、本明細書中に記載される疾患または症状の任意の1つ以上を処置、予防、阻害、またはその発症を遅らせるために使用することができることが意図される。

10

【0096】

いくつかのバリエーションにおいては、投与の前は、自己乳化処方物は溶液である。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は、エマルジョンである処方物よりも長い期間、安定である。

【0097】

本明細書中で使用される場合、「水性媒体」または「水性環境」は、少なくとも約50%の水が含まれているものである。

20

【0098】

水性媒体の例としては、少なくとも約50%の水から構成される、硝子体、細胞外液、結膜、強膜、強膜と結膜との間の領域、房水、胃液、および任意の組織または体液が挙げられるが、これらに限定されない。水性媒体としては、ゲル構造（結膜および強膜のものが含まれるが、これらに限定されない）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0099】

自己乳化処方物を、疾患および症状のセクションに記載される疾患および症状を処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために有効な量の治療薬を送達するために使用することができる方法が本明細書中に記載され、これには、自己乳化処方物を治療薬の持続放出のために使用することができる方法の記載が含まれる。

30

【0100】

本明細書中に記載される投与のための治療薬の「有効量」（本明細書中では「治療有効量」とも呼ばれる）は、被験体に投与された場合に治療効果を提供する治療薬の量である。様々な治療効果を得るには、様々な有効量の治療薬が必要である場合がある。例えば、疾患または症状を予防するために使用される治療薬の治療有効量は、疾患または症状を処置、阻害、その発症を遅延、またはその退行を引き起こすために使用される治療有効量とは異なる場合がある。加えて、治療有効量は、取り扱われる疾患または症状に精通しているものにとっては周知であるように、被験体の年齢、体重、および他の健康状態に依存し得る。したがって、治療有効量は、治療薬が投与される被験体ごとに同じではない場合がある。

40

【0101】

特異的な疾患または症状を処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすための治療薬の有効量はまた、本明細書中では、疾患または症状を処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために有効な治療薬の量をいう。

【0102】

治療薬のレベルが、疾患および症状のセクションに記載される疾患および症状を処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすための「治療有効量」であるかどうかを決定するために、自己乳化処方物を、対象の疾患または症状についての動物モデルにおいて投与することができ、そして効果を観察することができる。

【0103】

50

長期間にわたる治療有効量の治療薬の送達は、自己乳化処方物の単回投与によって行うことができ、また、2回以上の自己乳化処方物の投与によって行うことができる。このような複数回の適用の限定ではない例として、滲出型AMDの処置、予防、阻害、発症の遅延、またはその退行を引き起こすための3ヶ月間にわたるラパマイシンの治療量の維持は、3ヶ月間にわたって治療量を送達する自己乳化処方物の1用量の投与によって得ることができ、また、複数回の用量の自己乳化処方物の連続する適用によって得ることもできる。最適な投与量レジュメは、送達される必要がある治療薬の治療量、送達される必要がある期間、および自己乳化処方物の送達速度論に応じて様々であろう。このような長期にわたる治療薬の送達用量について精通しているものは、本明細書中に記載される技術に基づいて使用することができる投与レジュメを決定する方法を理解するであろう。

10

【0104】

特定の疾患の処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために特定の治療薬が使用される場合は、眼の領域に処方物が入れるとすぐに治療薬の送達を開始されるのではなく、いくらか遅れた後に送達を開始されることが所望される場合がある。例えば、限定ではないが、このような遅延放出は、治療薬が創傷の治癒を阻害するかまたは遅らせる場合、および処方物が入れた際に生じる何らかの創傷を治癒させるために遅延放出が所望される場合に、有用であり得る。送達される治療薬、ならびに/あるいは、処置、予防、阻害、発症が遅らせられる、または退行が引き起こされる疾患および症状に応じて、この治療薬の送達の開始前の遅延時間は、約1時間、約6時間、約12時間、約18時間、約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、約10日間、約11日間、約12日間、約13日間、約14日間、約21日間、約28日間、約35日間、または約42日間であり得る。他の遅延時間もまた可能であり得る。使用することができる遅延放出处方物は、本明細書中の教示を前提として、当業者に公知である。

20

【0105】

通常、治療薬は、必要な送達期間の間、被験体または被験体の眼に治療有効量の治療薬を送達することができる任意の自己乳化処方物中に処方することができる。

【0106】

治療薬の溶解度

使用することができる1つの処方物は、溶媒中に治療薬が溶解している処方物である。一般的には、治療薬が溶解し、そして被験体に投与することができる、所望される作用を有している任意の溶媒を使用することができる。通常は、所望される作用を有している任意の濃度の可溶化された治療薬を使用することができる。溶媒は、単一溶媒である場合も、また、溶媒の混合物である場合もある。使用することができる溶媒および溶液のタイプは、そのような薬剤の送達技術に精通しているものにとっては周知である。溶媒成分は、単一溶媒である場合も、また、溶媒の混合物である場合もある。溶媒は、そのような薬剤の送達技術に精通しているものにとっては周知である。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott Williams & Wilkins; 第20版(2000年12月5日); Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第8版, Lippincott Williams & Wilkins(2004年8月); Handbook Of Pharmaceutical Excipients 2003, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, USA and Pharmaceutical Press, London, UK; および Strickley, solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, 第21巻, No. 2, 2004年2月を参照のこと。

30

40

【0107】

50

使用することができる溶媒としては、以下の任意の1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない：DMSO、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール；ヒマシ油、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート80、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、トリアセチン、ジアセチン、コーン油、クエン酸アセチルトリエチル(ATC)、乳酸エチル、グリセロールホルマール、エトキシジグリコール(Transcutol, Gattefosse)、トリエチレングリコールジメチルエーテル(Triglyme)、ジメチルイソソルバイド(DMI)、 γ -ブチロラクトン、N-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、様々な分子量のポリエチレングリコール(PEG300およびPEG400が含まれるが、これらに限定されない)、およびポリグリコール化カプリルグリセリド(Labrasol, Gattefosse)、上記の任意の1つ以上の組み合わせ、あるいは、上記の任意の1つ以上のアナログまたは誘導体。

10

【0108】

いくつかのバリエーションにおいては、溶媒はポリエチレングリコールである。ポリエチレングリコールは、様々な名称で知られており、そして様々な調製物で利用することができる。これには、マクロゲル、マクロゲル400、マクロゲル1500、マクロゲル4000、マクロゲル6000、マクロゲル20000、マクロゴール(macrogol)、プレオックス(breox)PEG；カルボワックス；カルボワックスsentry；Hodag PEG；Lipo：Lipoxol；Lutrol E：PEG：Pluriol E；ポリオキシエチレングリコール、および γ -ヒドロ- γ -ヒドロキシ-

20

ポリ(オキシ-1,2-エタンジイル)が含まれるが、これらに限定されない。

【0109】

他の溶媒としては、治療薬を可溶化させるために十分な量の $C_6 \sim C_{12}$ 脂肪酸が挙げられる。

【0110】

以下のようなリン脂質溶媒を使用することもできる：例えば、レシチン、ホスファチジルコリン、または、リン酸のコリンエステルに連結させられたステアリン酸、パルミチン酸、およびオレイン酸の様々なグリセリドの混合物；水素化大豆ホスファチジルコリン(HSPC)、ジステアロイルホスファチジルグリセロール(DSPG)、L- α -ジミリスティルホスファチジルコリン(DMPC)、L- α -ジミリスティルホスファチジルグリセロール(DMPG)。

30

【0111】

溶媒のさらなる例としては、例えば、アルコール、プロピレングリコール、様々な分子量のポリエチレングリコール、プロピレングリコールエステル、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、カプリン酸、リノール酸などの脂肪酸でエステル化されたプロピレングリコール；中鎖モノグリセリド、ジグリセリド、またはトリグリセリド、長鎖脂肪酸、自然界に存在している油、およびそれらの混合物が挙げられる。溶媒システムについての油性の成分としては、市販されている油ならびに自然界に存在している油が挙げられる。油は、さらに、植物性油である場合も、また、鉱油でもある場合もある。油は、界面活性のない油として特性決定することができ、これは、典型的には、非親水性・親油性バランス値を有している。中鎖トリグリセリドを含む市販されている物質としては、Captex 100、Captex 300、Captex 355、Miglyol 810、Miglyol 812、Miglyol 818、Miglyol 829、およびDynacerin 660が挙げられるが、これらに限定されない。市販されているプロピレングリコールエステル組成物としては、Captex 200およびMiglyol 840などが挙げられる。市販されている製品であるCapmul MCMは、モノグリセリドとジグリセリドとを含む多くの可能な中鎖混合物の1つである。

40

【0112】

他の溶媒としては、シードオイル等の自然界に存在している油が挙げられる。例示的な自然界に存在している油としては、オレイン酸、ヒマシ油、ペニ花(種子)油、ダイズ油

50

、オリーブオイル、ヒマワリ（種子）油、ゴマ油、およびピーナッツ油が挙げられる。ダイズの脂肪酸を使用される場合もある。完全に飽和している非水性溶媒の例としては、中鎖から長鎖の脂肪酸のエステル（例えば、約 C_6 から約 C_{24} の鎖長を有している脂肪酸トリグリセリド）が挙げられるが、これらに限定されない。脂肪酸の混合物は、自然界に存在している油（例えば、ココナッツ油、パーム核油、ババス油など）から分離させることができ、そして精製することができる。いくつかの実施形態においては、中鎖（約 C_8 から約 C_{12} ）トリグリセリド（例えば、ココナッツ油またはパーム核油由来のカプリル/カプリントリグリセリド）が使用される場合がある。中鎖モノグリセリドおよびジグリセリドを使用する場合もある。他の完全に飽和している非水性溶媒としては、（HuilsからMiglyol（商標）の商標で市販されており、取引記号表示810、812、829、および840を有しているものを含む）飽和ココナッツ油（これには通常、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、カプリン酸、およびカブロン酸の混合物が含まれる）が挙げられるが、これらに限定されない。Drew Chemicalsから販売されているNeoBee（商標）製品もまた有名である。非水性溶媒としては、ミリスチン酸イソプロピルが挙げられる。合成の油の例としては、6個から24個の炭素原子を有している飽和脂肪酸または不飽和脂肪酸（例えば、ヘキサン酸、オクタン酸（カプリル酸）、ノナン酸（ペラルゴン酸）、デカン酸（カプリン酸）、ウンデカン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、テトラデカン酸（ミリスチン酸）、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸（パルミチン酸）、ヘプタデカン酸、オクタデカン酸（ステアリン酸）、ノナデカン酸、ヘプタデカン酸、エイコサン酸、ヘンエイコサン酸、ドコサン酸、およびリグノセリン酸など）のトリグリセリドおよびプロピレングリコールジエステルが挙げられる。不飽和カルボン酸の例としては、オレイン酸、リノール酸、およびリノレン酸などが挙げられる。非水性溶媒には、脂肪酸または混合グリセリドのモノ -、ジ -、およびトリ - グリセリルエステル、ならびに/あるいはプロピレングリコールモノエステルまたはジエステルが含まれ得る。この場合、グリセロールの少なくとも1つの分子が、様々な炭素原子の長さの脂肪酸でエステル化されている。溶媒として有用な「油以外のもの」の限定ではない例は、ポリエチレングリコールである。

【0113】

例示的な植物性油としては、菜種油（cottonseed oil）、コーン油、ゴマ油、ダイズ油、オリーブ油、分画ココナッツ油、ピーナッツ油、ヒマワリ油、ベニ花油、アーモンド油、アボカド油、パーム油、パーム核油、ババス油、ブナの実の油、アマニ油、菜種油（rape oil）などが挙げられる。植物性油（コーン油が含まれるがこれに限定されない）のモノ -、ジ -、およびトリグリセリドを使用される場合もある。

【0114】

架橋された、または架橋されていないポリビニルピロリドン（PVP）を溶媒として使用する場合もある。さらなる溶媒としては以下が挙げられるが、これらに限定されない： $C_6 \sim C_{24}$ 脂肪酸、オレイン酸、Imwitor 742、Capmul、F68、F68（Lutrol）、PLURONICS（PLURONICS F108、F127、およびF68、Poloxamers、Jeffaminesが含まれるが、これらに限定されない）、Tetronics、F127；シクロデキストリン（例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン（Captisol））；CMC、ポリソルビタン20、Cavitron、様々な分子量のポリエチレングリコール（PEG300およびPEG400が含まれるが、これらに限定されない）。

【0115】

蜜ロウおよびd- α -トコフェロール（ビタミンE）を溶媒として使用する場合もある。

【0116】

自己乳化処方物に使用される溶媒は、（1）それらの溶解度のパラメーター値を理論的に推定し、そしてその分野での標準的な方程式を使用して治療薬と適合するものを選択す

10

20

30

40

50

ること；および（２）溶媒中での治療薬の飽和溶解度を実験によって決定し、そして所望される溶解度を示すものを選択することが含まれるがこれらに限定されない、当該分野で公知の様々な方法によって決定することができる。

【０１１７】

ラパマイシンの可溶化

治療薬がラパマイシンである場合には、本明細書中に記載される自己乳化処方物に使用される溶媒の限定ではない例として、本明細書中に記載される任意の溶媒が挙げられる。これには、DMSO、エタノール、メタノール、イソプロピルアルコール；ヒマシ油、プロピレングリコール、グリセリン、ポリソルベート 80、ベンジルアルコール、ジメチルアセトアミド（DMA）、ジメチルホルムアミド（DMF）、トリアセチン、ジアセチン、コーン油、クエン酸アセチルトリエチル（ATC）、乳酸エチル、グリセロールホルマール、エトキシジグリコール（Transcutol, Gattefosse）、トリエチレングリコールジメチルエーテル（Triglyme）、ジメチルイソソルバイド（DMI）、 γ -ブチロラクトン、N-メチル-2-ピロリジノン（NMP）、様々な分子量のポリエチレングリコール（PEG 300 および PEG 400 が含まれるが、これらに限定されない）、およびポリグリコール化カプリルグリセリド（Labrasol, Gattefosse）、上記の任意の 1 つ以上の組み合わせ、あるいは、上記の任意の 1 つ以上のアナログまたは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

10

【０１１８】

さらなる溶媒としては、 $C_6 \sim C_{24}$ 脂肪酸、オレイン酸、Imwitor 742、Capmul、F68、F68（Lutrol）、PLURONICS（PLURONICS F108、F127、および F68、Poloxamers、Jeffamines が含まれるが、これらに限定されない）、Tetronics、F127、 γ -シクロデキストリン、CMC、ポリソルビタン 20、Cavitron、ソフチゲン 767、カプチソール、およびゴマ油が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【０１１９】

ラパマイシンを可溶化させるために使用することができる他の方法は、ラパマイシンの可溶化（solubilization of rapamycin）（P. Simamora ら、Int'l J. Pharma 213（2001）25-29）（その内容は、それらの全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されている。

30

【０１２０】

限定ではない例として、ラパマイシンは、5%のDMSOまたは平衡化塩溶液中のメタノール中に溶解させることができる。ラパマイシンの溶液には、通常、所望される作用を有している任意の濃度のラパマイシンが含まれ得る。ラパマイシン溶液は、ラパマイシンの飽和溶液であっても、また過飽和溶液であってもよい。ラパマイシン溶液は、固形のラパマイシンと接触させることができる。1つの限定ではない例においては、ラパマイシンは、約 400 mg/ml までの濃度で溶解させることができる。ラパマイシンはまた、例えば、オレイン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、カプリン酸、リノール酸などの脂肪酸でエステル化されたプロピレングリコールで可溶化させることもできる。

40

【０１２１】

多くの他の溶媒が可能である。本明細書中の教示に基づいて、当業者は、どの溶媒をラパマイシンについて使用することができるかを決定するための一連の操作を見出すであろう。

【０１２２】

界面活性剤

一般的には、任意の界面活性剤または複数の界面活性剤の組み合わせを、処方物中の他の成分と組み合わせられた場合に界面活性剤が自己乳化処方物を生じるという条件で、本明細書中に記載される自己乳化処方物中で使用することができる。多くの界面活性剤が可能である。様々なタイプの界面活性剤の組み合わせを含む、界面活性剤の組み合わせを使用する場合もある。例えば、非イオン性、陰イオン性（すなわち、石鹸、スルホネート）

50

、陽イオン性（すなわち、C T A B）、両性イオン性、または両性である界面活性剤を、処方物中の他の成分と組み合わせられた場合に界面活性剤が自己乳化処方物を生じるという条件で使用するすることができる。

【 0 1 2 3 】

使用することができる界面活性剤は、対象の治療薬を推定される溶媒および推定される界面活性剤と混合すること、そして、水性媒体への暴露後の処方物の特性を観察することによって決定することができる。

【 0 1 2 4 】

界面活性剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：脂肪酸エステルもしくはアミドもしくはエーテルアナログ、またはそれらの親水性誘導体；モノエステルもしくはジエステル、またはそれらの親水性誘導体；またはそれらの混合物；モノグリセリドもしくはジグリセリド、またはそれらの親水性誘導体；またはそれらの混合物；富化させられたモノグリセリドもしくはノおよびジグリセリドを有している混合物、またはそれらの親水性誘導体；親水性部分で部分的に誘導体化された界面活性剤；他のアルコール、ポリオール、単糖類、もしくはオリゴ糖類、もしくは多糖類、オキシアルキレンオリゴマーもしくはポリマー、もしくはブロックポリマーのモノエステルまたはジエステルまたは多価エステル、あるいはそれらの親水性誘導体またはそれらのアミドアナログ；アミン、ポリアミン、ポリイミン、アミドアルコール、アミノ糖、ヒドロキシアルキルアミン、ヒドロキシポリイミン、ペプチド、ポリペプチドの脂肪酸誘導体、またはそれらのエーテルアナログ。

【 0 1 2 5 】

親水性・親油性バランス（「H L B」）は、水および油についての（あるいは、考えられるエマルジョンシステムの2相についての）界面活性剤の相対的な同時誘引の表現である。

【 0 1 2 6 】

界面活性剤は、それらの分子の親水性部分と親油性部分との間での平衡にしたがって特性決定される。親水性・親油性バランス（H L B）数は1～40の任意の範囲の中に分子の極性を示し、最も一般的には、1～20の間に値を有している乳化剤が使用される。H L Bは、親水性が増大するにつれて増大する。

【 0 1 2 7 】

使用することができる界面活性剤としては、10、11、12、13、または14より大きいH L Bを有している界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。界面活性剤の例としては以下が挙げられる：水素化植物性油のポリオキシエチレン産物、ポリエトキシ化ヒマシ油またはポリエトキシ化水素化ヒマシ油、ポリオキシエチレン・ソルビタン・脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体など、例えば、N I K K O L H C O - 50、N I K K O L H C O - 35、N I K K O L H C O - 40、N I K K O L H C O - 60（N i k k o C h e m i c a l s C o . L t dによる）；C R E M O P H O R（B A S Fによる）、例えば、C R E M O P H O R R H 40、C R E M O P H O R R H 60、C R E M O P H O R E L、T W E E N S（I C I C h e m i c a l sによる）、例えば、T W E E N 20、T W E E N 21、T W E E N 40、T W E E N 60、T W E E N 80、T W E E N 81、C R E M O P H O R R H 410、C R E M O P H O R R H 455など。

【 0 1 2 8 】

界面活性剤成分は、以下から選択することができる：少なくとも約1個から100個のエチレンオキサイド単位および少なくとも約12個から22個の炭素原子を有している少なくとも1つの脂肪アルコール鎖から形成される少なくとも1つのエーテルを有している化合物；少なくとも約1個から100個のエチレンオキサイド単位および少なくとも約12個から22個の炭素原子を有している少なくとも1つの脂肪酸鎖から形成される少なくとも1つのエーテルを有している化合物；少なくとも約1個から100個のエチレンオキサイド単位および少なくとも約1つのビタミンまたはビタミン誘導体から形成される少な

10

20

30

40

50

くとも1つのエーテル、エステルまたはアミドを有している化合物；ならびに、2種類以上の界面活性剤から構成されるそれらの組み合わせ。

【0129】

界面活性剤の他の例としては、以下が挙げられる：Lumulse GRH-40、TGPS、Polysorbate-80 (TWEEN-80)、ポリソルベート-20 (TWEEN-20)、ポリオキシエチレン20、ソルビタンモノオレエート、グリセリルグリコールエステル、ポリエチレングリコールエステル、ポリグリコール化グリセリドなど、またはそれらの混合物；ポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリコールエステル、例えば、Tagat TO、Tagat L、Tagat I、tagat I2、およびTagat 0 (Godk Schmidt Chemical Co., Essen, Germany から市販されている)；エチレングリコールエステル、例えば、ステアリン酸グリコールおよびジステアリン酸グリコール；プロピレングリコールエステル、例えば、ミリスチン酸プロピレングリコール；脂肪酸のグリセリルエステル、例えば、ステアリン酸グリセリルおよびモノステアリン酸グリセリル；ソルビタンエステル、例えば、スパン (spans) およびTWEEN；ポリグリセリルエステル、例えば、ポリグリセリル4-オレエート；脂肪アルコールエトキシ化物、例えば、Brij 型乳化剤；エトキシ化プロポキシ化ブロックコポリマー、例えば、ボロキサマー；脂肪酸のポリエチレングリコールエステル、例えば、PEG300リノール酸グリセリドまたはLabrafil 2125CS、PEG300オレイン酸グリセリドまたはLabrafil M1944CS、PEG400カプリル/カプリングリセリド、またはLabrasol；およびPEG300カプリル/カプリングリセリド、またはSoftigen 767；クレモホル (cremophor)、例えば、Cremophor E、ポリオキシ35ヒマシ油、またはCremophor EL、Cremophor EL-P、Cremophor RH4OP、ポリオキシ40水素化ヒマシ油、Cremophor RH40；ポリオキシ60水素化ヒマシ油、またはCremophor RH60、グリセロールモノカプリレート/カプレート、例えば、Campmul CM10；ポリオキシエチレン化脂肪酸 (PEG-ステアレート、PED-ラウレート、Brij (登録商標))、脂肪酸のポリオキシ化グリセリド、ポリオキシ化グリセロール脂肪酸エステル、すなわち、Solutol HS-15；PEG-エーテル (Mirj (登録商標))、ソルビタン誘導体 (TWEEN)、モノオレイン酸ソルビタン、またはSpan 20、芳香族化合物 (Tritons (登録商標))、PEG-グリセリド (PECEOL (商標))、PEG-PPG (ポリプロピレングリコール) コポリマー (PLURONICS (PLURONICS F108、F127、およびF68、ボロキサマー、Jeffamines が含まれるが、これらに限定されない)、Tetronics、ポリグリセリン (Polyglycerines)、PEG-トコフェロール、PEG-LICOL6-オレエート；プロピレングリコール誘導体、糖および多糖アルキルおよびアシル誘導体 (オクチルスクロース、ステアリン酸スクロース、ラウロリルデキストランなど)、および/またはそれらの混合物；酸化エチレンと共重合された多価アルコールのオレイン酸エステルまたはラウリン酸エステルをベースとする界面活性剤；Labrasol Gelucire 44/14 ポリオキシエチレンステアレート；飽和ポリグリコール化グリセリド；またはボロキサマー；(これらは全て市販されている)。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート、例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、およびポリソルベート80を挙げることができる。ステアリン酸ポリオキシエチレンとしては、ステアリン酸ポリオキシ6、ステアリン酸ポリオキシ8、ステアリン酸ポリオキシ12、およびステアリン酸ポリオキシ20を挙げることができる。飽和ポリグリコール化グリセリド (saturated polyglycolized glycerides) は、例えば、GELUCIRE (商標) 44/14 または GELUCIRE (商標) 50/13 (Gatt efosse, Westwood, N.J., U.S.A.) である。本明細書中で使用されるボロキサマーとしては、ボロキサマー124 およびボロキサマー188 が挙げられ

る。

【0130】

界面活性剤としては、d - トコフェリルポリエチレングリコール1000スクシネート(TPGS)、ポリオキシル8ステアレート(PEG400モノステアレート)、ポリオキシル40ステアレート(PEG1750モノステアレート)、およびペッパーミントオイルが挙げられる。

【0131】

いくつかのバリエーションにおいては、10未満のHLBを有している界面活性剤が使用される場合もある。このような界面活性剤は、状況に応じて、共界面活性剤として他の界面活性剤と組み合わせて使用される場合がある。10未満または10のHLBを有しているいくつかの界面活性剤、混合物、および他の同等の組成物の例は、プロピレングリコール、グリセリル脂肪酸、グリセリル脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールエステル、グリセリルグリコールエステル、ポリグリコール化グリセリド、およびポリオキシエチルステアリルエーテルである。プロピレングリコールエステルまたは部分的なエステルは、市販されている製品(例えば、Lauroglycol FCC)の組成を形成し、これには、ラウリン酸プロピレングリコールが含まれる。市販されている賦形剤であるMaisine 35-1には、長鎖脂肪酸、例えば、リノレン酸グリセリルが含まれる。ポリオキシエチレンステアリルエーテルを含むAcconon E等の製品もまた使用される場合がある。Labrafil M1944CSは界面活性剤の一例であり、この場合、処方物には、グリセリルグリコールエステルとポリエチレングリコールエステルとの混合物が含まれる。

10

20

【0132】

ラパマイシンについての界面活性剤

ラパマイシンについて使用することができる界面活性剤の限定ではない例としては、10、11、12、13、または14より大きいHLBを有している界面活性剤が挙げられるが、これらに限定されない。1つの限定ではない例は、Cremophor ELである。多くの他の界面活性剤(例えば、上記の界面活性剤のセクションに記載されたもの)が可能である。上記のように、いくつかの溶媒は、界面活性剤として作用する場合もある。当業者は、どの界面活性剤をラパマイシンについて使用することができるかを決定するための一連の操作を、本明細書中の教示に基づいて見出すであろう。

30

【0133】

薬学的処方物

状況が他の場所に明確に示されていない限りは、薬学的処方物には、本明細書中に記載される自己乳化処方物の任意のものが含まれ得る。

【0134】

本明細書中に記載される処方物には、薬学的処方物での使用に適している様々な他の成分がさらに含まれる場合がある。このような成分としては、例えば、安定剤が挙げられる。本明細書中に記載される処方物に使用される安定剤としては、(1)ゼラチン等のカプセル化材料との賦形剤の適合性を改善する物質、(2)ラパマイシンおよび/またはラパマイシン誘導体等の治療薬の安定性を改善する(例えば、ラパマイシン等の治療薬の結晶成長を防ぐ)物質、ならびに/あるいは、(3)処方物の安定性を改善する物質が挙げられるが、これらに限定されない。安定剤である成分と、溶媒または界面活性剤である成分が重複しており、そして同じ成分が1つ以上の役割を行うことができることに留意されたい。

40

【0135】

安定剤は、脂肪酸、脂肪アルコール、アルコール、長鎖脂肪酸エステル、長鎖エーテル、脂肪酸の親水性誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、炭化水素、疎水性ポリマー、吸湿性ポリマー、およびそれらの混合物から選択することができる。上記安定剤のアミドアナログを使用することもできる。選択された安定剤は、処方物の疎水性を変化させる場合があり(例えば、オレイン酸、ワックス)、また

50

、処方物中の様々な成分の混合を改善する場合があり（例えば、エタノール）、処方物中の水分量を制御する場合があり（例えば、PVP）、相流動性を制御する場合があり（例えば、長鎖脂肪酸、アルコール、エステル、エーテル、アミドなど、またはそれらの混合物等の、室温より高い融点を有している物質；ワックス）、ならびに／あるいは、処方物のカプセル化物質との適合性を改善する場合もある（例えば、オレイン酸またはワックス）。これらの安定剤のいくつかは溶媒／共溶媒（例えば、エタノール）として使用することができる。安定剤は、治療薬（例えば、ラバマイシン）の結晶化を阻害するために十分な量で存在し得る。

【0136】

安定剤の例としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：飽和モノエン酸、ポリエン酸、分岐した、環を含むアセチレン酸、ジカルボン酸、および官能基を含む脂肪酸、例えば、オレイン酸、カプリル酸、カプリン酸、カプロイン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、リノール酸、リノレン酸、EPA、DHA；脂肪アルコール、例えば、ステアリルアルコール、セチルアルコール、セテリルアルコール；他のアルコール、例えば、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール；長鎖脂肪酸エステル、エーテル、またはアミド、例えば、ステアリン酸グリセリル、ステアリン酸セチル、オレイルエーテル、ステアリルエーテル、セチルエーテル、オレイルアミド、ステアリルアミド；脂肪酸の親水性誘導体、例えば、ポリグリセリル脂肪酸、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル；PVP、PVA、ワックスなど。

【0137】

記載の処方物には、ゲルの処方を通じて最終的な処方物の質感を変化させるゲル化剤がさらに含まれる場合がある。

【0138】

使用することができるゲル化剤としては以下が挙げられるが、これらに限定されない：カラギーナン、セルロースゲル、コロイド状二酸化ケイ素、ゼラチン、炭酸プロピレン、炭酸、アルギン酸、寒天、カルボキシビニルポリマーまたはカルボマーおよびポリアクリルアミド、アカシア、エステルゴム、グアーゴム、アラビアゴム、ガティ（ghatti）、カラヤゴム、トラガカント、テラ（terra）、ペクチン、タマリンド種子、カラマツ（larch）アラビノガラクトン、アルギネート、ローカストビーンゴム、キサンタンゴム、デンプン、ビーガム（veegum）、トラガカント、ポリビニルアルコール、ゲランガム、ヒドロコロイド混合物、およびポビドン。

【0139】

本明細書中に記載されるように使用される治療薬（例えば、ラバマイシン）は、通常の薬学的操作（例えば、滅菌）に供される場合があり、そして治療薬を含む組成物にはまた、通常のアジュバント（例えば、保存剤、安定剤、保湿剤、乳化剤、緩衝液など）が含まれる場合もある。治療薬はまた、薬学的組成物を生じるための臨床用途のための薬学的に許容される賦形剤とともに処方することができる。治療薬は、本明細書中に記載される症状の任意のものを処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすための医薬品を調製するために使用され得る。さらに、本明細書中に記載される薬学的処方物はまた、本明細書中に記載される1つ以上の方法にしたがって、本明細書中に記載される疾患または症状の処置に使用される医薬品の製造での使用も意図される。

【0140】

治療薬（例えば、ラバマイシン）を含む処方物には、示される投与経路に適している1つ以上のアジュバントが含まれ得る。治療薬をそれとともに投与することができるアジュバントとしては以下が挙げられるが、これらに限定されない：乳糖、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、ステアリン酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、アカシア、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および／またはポリビニルアルコール。安定化された処方物が必要である場合には、治療薬は、溶媒（様々な分子量のポリエチレングリコール、プロピレングリコール、カルボキシメチルセルロースコロ

イド溶液、メタノール、エタノール、DMSO、コーン油、ピーナッツ油、菜種油、ゴマ油、トラガカントゴム、および/または様々な緩衝液が含まれるがこれらに限定されない)中に存在し得る。他のアジュバントおよび投与の形式は、薬学の分野で周知であり、本明細書中に記載される方法および自己乳化処方物の実施において使用することができる。担体または希釈剤としては、時間遅延物質(例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルが単独でまたはワックスと組み合わせて)、あるいは当該分野で周知の他の物質を挙げることができる。本明細書中に記載されるように使用される処方物には、ゲル処方物、侵食性ポリマーおよび非侵食性ポリマー、マイクロスフェア、およびリポソームが含まれる場合もある。

【0141】

使用することができる他のアジュバントおよび賦形剤としては、 $C_8 \sim C_{10}$ 脂肪酸エステル、例えば、ソフチゲン767、ポリソルベート80、Pluronic、Tetronics、Miglyol、およびTranscutolが挙げられるが、これらに限定されない。

【0142】

薬学の分野で通常利用される添加剤および希釈剤を、状況に応じて、本明細書中に記載される薬学的処方物に添加することができる。これらには、増粘剤、増粒剤、分散剤、香味剤、甘味剤、着色剤、および安定剤が含まれ、これには、pH安定剤、他の賦形剤、抗酸化剤(例えば、トコフェロール、BHA、BHT、TBHQ、酢酸トコフェロール、バルミチン酸アスコルビル、没食子酸アスコルビン酸プロピルなど)、保存剤(例えば、パラベン)などが含まれる。例示的な保存剤としては、ベンジルアルコール、エチルアルコール、塩化ベンズアルコニウム、フェノール、クロロブタノールなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの有用な抗酸化剤により、処方物のための酸素または過酸化化物阻害剤が提供され、これには、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸プロピル、アスコルビン酸パルミテート、 α -トコフェロールなどが含まれるが、これらに限定されない。増粘剤(例えば、レシチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸アルミニウムなど)によって、処方物の質感を改善できる場合がある。

【0143】

加えて、粘性ポリマーが処方物に添加される場合があり、それにより、強膜中での局在化、ならびに配置および取り扱いの容易さを助けることができる。自己乳化処方物のいくつかの使用においては、強膜の中にポケットが、自己乳化処方物の注射を受けるために外科的に形成される場合がある。強膜のヒドロゲル構造は、速度を制御する膜として作用することができる。懸濁液を形成するための治療薬物質の粒子は、ボールミル(例えば、セラミックビーズを使用することによる)による方法を含むがこれに限定されない公知の方法によって生産することができる。例えば、Cole Parmerボールミル(例えば、Labmill 8000)を、TosohまたはNorstone Inc. から市販されている0.8mmのYTZセラミックビーズと共に使用することができる。

【0144】

処方物は、通常は単位投与形態で提示され得、そして従来の薬学的技術によって調製することができる。このような技術には、治療薬と薬学的担体(単数または複数)または賦形剤(単数または複数)とを組み合わせる工程が含まれる。処方物は、有効成分を液体の担体または細かく砕かれた固体の担体、またはそれらの両方と均一に、そして密接に組み合わせられ、その後、必要に応じて生成物を形作ることによって調製することができる。

【0145】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物は1つ以上の単位投与形態で提供される。この場合、単位投与形態には、そのために投与される、疾患または症状を処置または予防するために有効な量の、本明細書中に記載される液体ラパマイシン処方物が含まれる。

【0146】

いくつかの実施形態においては、単位投与形態は、投与されるであろう濃度で調製される。いくつかのバリエーションにおいては、単位投与形態は、被験体への投与の前に希釈される。

【0147】

さらなる態様においては、本明細書中に記載されるような1つ以上の単位投与形態を含むキットが提供される。いくつかの実施形態においては、キットには、1つ以上のパッケージングと、1つ以上の疾患または症状を処置するための使用についての説明書とが含まれる。いくつかの実施形態においては、キットには、処方物または薬学的処方物と物理的には接触していない希釈剤が含まれる。いくつかの実施形態においては、キットには、本明細書中に記載される任意の1つ以上の単位投与形態が、1つ以上のシールされた容器に

10

【0148】

いくつかのバリエーションにおいては、単位投与形態は容器であり、これには、滅菌のシールされた容器が含まれるが、これに限定されない。いくつかのバリエーションにおいては、容器はバイアル、アンプル、または低容量のアプリーターであり、これには注射器が含まれるが、これに限定されない。いくつかのバリエーションにおいては、低容量のアプリーターには、眼の疾患または症状の処置のための治療薬（加齢性黄斑変性の処置のためのリムス化合物が含まれるが、これに限定されない）が予め充填される。ラパマイシンを含む処方物が予め充填されている、予め充填された低容量アプリーターが本明細書中に記載される。いくつかのバリエーションにおいては、低容量のアプリーターには、ラパマイシンとポリエチレングリコールとを含む自己乳化処方物が予め充填されており、状況に応じて、1つ以上のさらに別の成分（エタノールが含まれるがこれに限定されない）がさらに含まれる。いくつかのバリエーションにおいては、予め充填された低容量のアプリーターには、約2%のラパマイシン、約94%のPEG-400、約4%のエタノールを含む自己乳化処方物が予め充填される。

20

【0149】

1つ以上の容器を含むキットが本明細書中に記載される。いくつかのバリエーションにおいては、キットには、1つ以上の治療薬を含む液体形態の1つ以上の処方物（ラパマイシンを含む液体形態の処方物、ラパマイシンとポリエチレングリコールとを含む液体形態の処方物）が予め充填された1つ以上の低容量のアプリーターが含まれ、そして状況に応じて、1つ以上のさらに別の成分（エタノールを含むがこれに限定されない）と、約2%のラパマイシン、約94%のPEG-400、約4%のエタノールを含む液体形態の処方物とがさらに含まれる。いくつかのバリエーションにおいては、キットにはその使用のための説明書とともに1つ以上の容器が含まれ、これには、予め充填された低容量のアプリーターが含まれるがこれに限定されない。さらなるバリエーションにおいては、キットには、眼の疾患または症状の処置におけるその使用のための説明書と共に、ラパマイシンが予め充填された1つ以上の低容量のアプリーターが含まれる。

30

【0150】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される容器は、二次的なパッケージング中に存在する。

40

【0151】

投与経路

本明細書中に記載される方法および自己乳化処方物は、本明細書中に記載される投与経路の1つ以上によって投与することができる。

【0152】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物により、疾患または症状が処置、予防、阻害、または発症が遅らせられる、または退行が引き起こされる領域中の、またはその領域の近くの水性媒体に対して1つ以上の治療薬が送達される。

50

【 0 1 5 3 】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物および方法により、被験体の眼（黄斑および網膜の脈絡膜組織を含む）に対して、１つ以上の治療薬が、疾患および症状のセクションに記載される疾患および症状を処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために有効な量で、有効な期間にわたって送達される。

【 0 1 5 4 】

特定の容量が投与される場合は、液体処方物を投与するために使用することができる様々なデバイスの精度にはいくらかの不正確さがあることが理解される。特定の容量が指定される場合は、これが目的の容量であると理解される。しかし、インシュリン注射器等の特定のデバイスには、１０％より大きい不正確さがあり、場合によっては２０％まで、またはそれ以上の不正確さがある。Hamilton HPLC型注射器は、一般的には、１０％以内の正確さであると考えられており、１０μlまたはそれ未満の容量について推奨される。

【 0 1 5 5 】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与される。この容量は、約２００μl未満、約１００μl未満、約９０μl未満、約８０μl未満、約７０μl未満、約６０μl未満、約５０μl未満、約４０μl未満、約３０μl未満、約２０μl未満、約１０μl未満、約５μl未満、約３μl未満、または約１μl未満である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、これは約２０μl未満である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、これは約１０μl未満である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、これは、約０．１μlから約２００μlの間、約５０μlから約２００μlの間、約５０μlから約１５０μlの間、約０．１μlから約１００μlの間、約０．１μlから約５０μlの間、約１μlから約４０μlの間、約１μlから約３０μlの間、約１μlから約２０μlの間、約１μlから約１０μlの間、または約１μlから約５μlの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、これは約１μlから約１０μlの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、これは約１μlから約５μlの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼の硝子体に投与され、これは約０．１μlから約２００μlの間である。

【 0 1 5 6 】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物の全量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは、約１０００μl未満、約９００μl未満、約８００μl未満、約６００μl未満、約５００μl未満、約４００μl未満、約３００μl未満、約２００μl未満、約１００μl未満、約９０μl未満、約８０μl未満、約７０μl未満、約６０μl未満、約５０μl未満、約４０μl未満、約３０μl未満、約２０μl未満、約１０μl未満、約５μl未満、約３μl未満、または約１μl未満である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約２０μl未満である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約１０μl未満である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細

書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約0.1 μ lから約200 μ lの間、約50 μ lから約200 μ lの間、約200 μ lから約300 μ lの間、約300 μ lから約500 μ lの間、約500 μ lから約700 μ lの間、約700 μ lから約900 μ lの間、約800 μ lから約1000 μ lの間、約50 μ lから約150 μ lの間、約0.1 μ lから約100 μ lの間、約0.1 μ lから約50 μ lの間、約1 μ lから約40 μ lの間、約1 μ lから約30 μ lの間、約1 μ lから約20 μ lの間、約1 μ lから約10 μ lの間、または約1 μ lから約5 μ lの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約1 μ lから約10 μ lの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約1 μ lから約5 μ lの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約1 μ lから約5 μ lの間である。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される自己乳化処方物のある容量が、ウサギの眼または被験体の眼に対して結膜下に投与され、これは約0.1 μ lから約200 μ lの間である。

10

【0157】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される液体処方物には、約250 μ lを超えないポリエチレングリコールが含まれる。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される液体処方物には、約250 μ lを超えない、約200 μ lを超えない、約150 μ lを超えない、約125 μ lを超えない、約100 μ lを超えない、約75 μ lを超えない、約50 μ lを超えない、約25 μ lを超えない、約20 μ lを超えない、約15 μ lを超えない、約10 μ lを超えない、約7.5 μ lを超えない、約5 μ lを超えない、約2.5 μ lを超えない、約1.0 μ lを超えない、または約0.5 μ lを超えないポリエチレングリコールが含まれる。ポリエチレングリコールを含む処方物には、例えば、PEG300またはPEG400が含まれ得る。

20

【0158】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される複数の自己乳化処方物が、互いに一定の時間のうちに（互いに1時間以内が含まれるが、これに限定されない）複数の結膜下の位置に投与される。理論に束縛されることなく、このような複数回投与（例えば、複数回注射）によって、局所的な眼組織がより多い容量を吸収する能力に潜在的に限りがあることの理由から、単回投与よりも多い合計容量を結膜下に投与することが可能となる。

30

【0159】

「網膜脈絡膜」および「網膜脈絡膜組織」は、本明細書中で使用される場合は同義であり、これらは、眼の網膜組織と脈絡膜組織とを含めて意味する。

【0160】

「結膜下」への配置または注射は、本明細書中で使用される場合は、強膜と結膜との間に配置することまたはその間への注射を意味する。

40

【0161】

限定ではない例として、本明細書中に記載される自己乳化処方物および方法は、硝子体、房水、強膜、結膜、および強膜と結膜との間、網膜脈絡膜組織、黄斑、または被験体の眼の中もしくは眼に近い他の領域に対して、CNV、滲出型AMD、および非滲出型AMDを処置、予防、阻害、それらの発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために有効な量で、有効な期間の間投与され得る。有効量および期間は、CNV、滲出型AMD、および非滲出型AMDの処置、予防、阻害、それらの発症の遅延、またはその退行の誘発のそれぞれについて、そして、様々な送達部位のそれぞれについて異なり得る。網膜への薬剤の送達についての例示的な眼の周辺経路の記載については、Periocular routes for retinal drug delivery, Raghava

50

ら(2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1(1): 99 - 114 (その全体が引用により本明細書中に組み入れられる)を参照のこと。

【0162】

硝子体内投与は、いくつかの他のタイプの眼への手順よりも侵襲的である。潜在的に副作用のリスクがあるとの理由から、硝子体内投与は、比較的健常な眼の処置については最適ではない場合がある。対照的に、眼の周囲への投与(例えば、結膜下への投与)は硝子体内投与よりもはるかに侵襲性が低い。治療薬が眼の周囲への経路によって送達される場合には、これにより、硝子体内投与を使用して処置することができるよりも健常な眼を有している患者を処置することができる場合がある。いくつかのバリエーションにおいては被験体の眼が20/40またはそれ以上の視力を有している場合には、眼の疾患または症状を予防するかまたはそれらの発症を遅らせるために、結膜下注射が使用される。

10

【0163】

自己乳化処方物を投与するために使用することができる投与経路としては、被験体の水性媒体中に、例えば注射によって、自己乳化処方物を置くこと(被験体の眼の中に、例えば注射によって置くことが含まれるが、これに限定されない)が挙げられるが、これに限定されない。自己乳化処方物は全身的に投与することができ、これには以下の送達経路が含まれるが、これらに限定されない: 直腸、腔、注入、筋肉内、腹腔内、動脈内、髄腔内、気管支内、嚢内、皮膚、皮下、皮内、経皮、静脈内、頸管内、腹内、頭蓋内、眼内、肺内、胸郭内、気管内、鼻腔内、舌下、腔内、経口、非経口、またはエアゾール噴射剤を使用する噴霧もしくはエアロゾル化。

20

【0164】

治療薬を含む自己乳化処方物は、様々な手順を使用して眼に直接投与することができる。これには以下の手順が含まれるが、これらに限定されない: (1) 治療薬は、注射器と皮下注射針とを使用して注射によって投与される、(2) 治療薬を注射するために特別に設計されたデバイスが使用される、(3) 治療薬の注射の前に、治療薬または治療薬処方物の容器として作用するように、ポケットが強膜中に外科手術によって形成される。例えば、1つの投与手順においては、外科医によって眼の強膜にポケットが形成され、その後、ポケットに、治療薬を含む自己乳化処方物が注射される。

【0165】

他の投与手順としては以下の手順が挙げられるが、これらに限定されない: (1) 治療薬の処方物は、眼の1部分に直接治療薬を置くために特別に設計された弓状のカニユーレを通じて注射される、(2) 圧縮された形態の治療薬が眼の1部分に直接入れられる、(3) 治療薬は、特別に設計されたインジェクターまたはインサーター(inserter)によって強膜中に挿入される、(4) 治療薬を含む自己乳化処方物がポリマーに取り込まれる、(5) 外科医によって結膜に小さい切開が行われ、縫合と任意の治療薬の送達用の構造とがこれを通して、強膜の近くにこの構造を縫合するように縫合が行われる、(6) 針が、眼の硝子体への、または記載される任意の他の部位への直接の注射のために使用される。

30

【0166】

本明細書中に記載される自己乳化処方物は、局所投与のためのエリキシル(点眼薬によって含まれるが、これに限定されない)として、例えば注射によって、あるいは、堅いまたは軟ゼラチンまたはデンプンカプセルにおいて直接使用することができる。カプセルは、漏れを防ぐためにバンドで縛られる場合がある。

40

【0167】

本明細書中に記載される自己乳化処方物を送達するために使用することができるいくつかのバリエーションは、注射による送達である。この方法では、自己乳化処方物は、被験体への、または被験体の眼への送達のために、被験体に、あるいは被験体の眼の中または眼の近くの位置に注射することができる。被験体の眼の中または眼の近くの位置の限定ではない例は以下である。

【0168】

50

硝子体への治療薬の注射によっては、硝子体および網膜に、治療薬の高い局所濃度を提供することができる。さらに、硝子体での薬剤のクリアランス半減期は、分子量とともに増大することが明らかになっている。

【0169】

前房注射（すなわち、彼らの眼の前房への注射）が使用される場合もある。1つの例においては、約100 μ lまでが前房に注射され得る。

【0170】

眼の周囲への送達経路により、治療薬を、硝子体内送達のリスクのいくつかを伴うことなく網膜に送達することができる。眼の周囲への経路としては、結膜下、テノン嚢下（subtenon）、眼球後方、眼球周囲、および強膜近接（juxtascleal）送達10
が挙げられるが、これらに限定されない。「眼の周囲」への投与経路は、目の近くまたは眼の周囲に置くことを意味する。網膜への薬剤の送達のための例示的な眼の周囲の経路の記載については、Periocular routes for retinal drug delivery, Raghavaら（2004）, Expert Opin, Drug Deliv. 1（1）：99 - 114（その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）を参照のこと。

【0171】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される液体処方物は、眼内に投与される。眼内投与としては、眼の中（硝子体が含まれる）に置くことまたは眼の中への注射が挙げられる。20

【0172】

結膜下への注射は、結膜の下部、または強膜と結膜との間への治療薬の注射によって行うことができる。1つの例においては、約500 μ lまでが結膜下に注射され得る。1つの限定ではない例として、約25ゲージから約30ゲージまでの、約30mmの長さの針が使用され得る。結膜下での治療薬の投与部位に対する局所的な圧力は、局所的な脈絡膜の血流を減少させることによって、後部領域への治療薬の送達を高めることができる。

【0173】

テノン嚢下への注射は、眼の上部周辺のテノン嚢への、および上直筋の「腹部」への治療薬の注射によって行われ得る。1つの例においては、約4mlまでがテノン嚢下に注射され得る。1つの限定ではない例としては、約2.5cmの長さの平坦な先端のカニューレ30
が使用され得る。

【0174】

眼球後方への注射は、眼球の後ろ側にある4つの直筋とそれらの筋肉間隔壁との円錐区画の中への注射を意味する。1つの例においては、約5mlまでが眼球後方に注射され得る。1つの限定ではない例としては、約25ゲージまたは約27ゲージの平坦な針が使用され得る。

【0175】

眼球周囲への注射は、4つの直筋とそれらの筋肉内隔壁との境界の外側の位置、すなわち、筋肉錐の外側で行われ得る。ある容量、例えば、約10mlまでが、眼球周囲に注射され得る。1つの限定ではない例としては、約1.25インチの長さおよび約25ゲージ40
の、平坦な先端のカニューレが使用され得る。

【0176】

後部強膜近接送達は、黄斑の付近および黄斑の上に、強膜の外表面と直接接触させて、そして眼球を穿刺することなく治療薬を置くことを意味する。1つの例においては、約500mlまでが、後部強膜近接に注射され得る。1つの限定ではない例においては、平坦な先端の弓状のカニューレ（56°に特異的に設計された）が、強膜中の切開に治療薬を置くために使用される。

【0177】

自己乳化処方物を投与することができる部位としては、硝子体、房水、強膜、結膜、および強膜と結膜との間、網膜脈絡膜組織、黄斑、または被験体の眼の中もしくは眼に近い50

他の領域が挙げられるが、これらに限定されない。自己乳化処方物を置くために使用することができる方法としては、注射が挙げられるが、これに限定されない。

【0178】

本明細書中に記載される自己乳化処方物は、治療薬を送達することができる眼の領域の様々な位置に送達（眼内または眼の周囲への送達；硝子体、房水、強膜、結膜、および強膜と結膜との間、網膜脈絡膜組織、黄斑、眼の周囲の組織、テノン嚢領域、ならびに被験体の眼の中もしくは眼に近い他の領域、あるいは他の環境への送達が含まれるが、これらに限定されない）することができる。他の送達部位および投与経路（例えば、全身的経路）が上に記載されている。

【0179】

治療薬を含む自己乳化処方物は、様々な手順を使用して眼に直接投与することができる。これには以下の手順が含まれるが、これらに限定されない：（１）治療薬は、注射器と皮下注射針とを使用して注射によって投与される、（２）治療薬を注射するために特別に設計されたデバイスが使用される、（３）治療薬の注射の前に、治療薬または治療薬処方物の容器としての役割をするように、ポケットが強膜中に外科手術によって形成される。例えば、１つの投与手順においては、外科医によって眼の強膜にポケットが形成され、その後、ポケットに治療薬を含む処方物が注射される。

【0180】

他の投与手順としては以下の手順が挙げられるが、これらに限定されない：（１）治療薬の処方物は、眼の１部分に直接治療薬を置くために特別に設計された弓状のカニューレを通じて注射される、（２）圧縮された形態の治療薬が眼の１部分に直接入れられる、（３）治療薬は、特別に設計されたインジェクターまたはインサーターによって強膜中に挿入される、（４）治療薬を含む処方物がポリマー中に取り込まれる、（５）外科医によって結膜に小さい切開が行われ、縫合と任意の治療薬の送達用の構造とがこれを通過して、強膜の近くにこの構造を縫合するように縫合が行われる、（６）針が、眼の硝子体への、または記載される任意の他の部位への直接の注射のために使用される。

【0181】

A M D の処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすためのラパマイシンの硝子体内送達および結膜下送達

本明細書中に記載されるいくつかのバリエーションにおいては、ラパマイシンを含む自己乳化処方物は、眼の血管形成の予防、処置、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために（例えば、A M D において観察されるような C N V を処置することが含まれるが、これに限定されない）、被験体（ヒト被験体が含まれるが、これに限定されない）の眼の結膜下に、または硝子体に送達される。いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物が、眼の血管形成を処置するために使用され、これには、例えば、A M D において観察されるような C N V を処置することが含まれるが、これに限定されない。ラパマイシンは、米国特許出願番号 10 / 665, 203（その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されているように、ラットおよびマウスモデルにおいて C N V を阻害することが示されている。ラパマイシンは、全身的におよび網膜下に投与される場合には、M a t r i g e l（商標）およびレーザーによって誘導された C N V を阻害することが観察されている。

【0182】

眼の血管形成（例えば、C N V）の処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために、眼（眼の硝子体が含まれるがこれに限定されない）に送達することができる他の治療薬は、ラパマイシン以外の、化合物のリムスファミリーのメンバーであり、これには、エヴェロリムスおよびタクロリムス（F K - 506）が含まれるが、これらに限定されない。

【0183】

本明細書中に記載されるように、治療薬の投与量は、取り扱われる症状、症状が処置されるのか、予防されるのか、阻害されるのか、発症が遅らせられるのか、または退行が引

10

20

30

40

50

き起こされるのか、特定の治療薬、および他の臨床要因（例えば、被験体の体重および状態、ならびに治療薬の投与経路）に応じて様々であろう。本明細書中に記載される方法および処方物は、ヒトでの使用および獣医学的動物での使用の両方への適用を有しており、これには、研究室用動物、実験室用動物、ペット動物、または農業上重要な動物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書中に記載されるように、通常、質量／容積の単位で表される治療薬の組織濃度は、例えば硝子体等の主に水性である組織について記載される。質量／質量の単位で表される治療薬の組織濃度は、通常は、例えば、強膜または網膜脈絡膜組織等の他の組織について記載される。

【0184】

治療薬がラパマイシンである場合は、自己乳化処方物は、硝子体中に有効量のラパマイシンを送達する、または維持するために使用され得る。1つの限定ではない例においては、硝子体の中で約10 pg/mlから約2 µg/mlのラパマイシンの濃度を生じることができると考えられる。ラパマイシンが硝子体内に投与される場合には、硝子体内でのラパマイシンの濃度の計算からは、最初に投与された連続するエマルジョンのボーラスは除外される。別の限定ではない例においては、網膜脈絡膜中で約0.01 pg/mgから約10 ng/mgのラパマイシンの濃度を生じることができると考えられる。治療薬の他の治療有効量もまた可能であり、本明細書中の教示を前提として、当業者であれば容易に決定することができる。

10

20

【0185】

治療薬がラパマイシンである場合は、本明細書中に記載される自己乳化処方物および他の送達システムを、被験体に、または被験体の眼にラパマイシンのある用量を送達するために使用することができる。1つの限定ではない例においては、約20 µgから約4 mgの初回用量を含む送達システムを、滲出型AMDまたは非滲出型AMDの処置のために使用することができる。使用することができる他の送達用量は、発明の詳細な説明に記載される。

【0186】

本明細書中に記載される方法において使用することができるラパマイシンの1つの濃度は、組織レベルで、約0.01 pg/mlもしくはpg/mg、またはそれ以上のラパマイシンを被験体に提供する濃度である。いくつかのバリエーションにおいては、被験体に、組織レベルで、約0.1 pg/mlもしくはng/mg、約1 pg/mlもしくはng/mg、約0.01 ng/mlもしくはng/mgまたはそれ以上、組織レベルで、約0.1 ng/mlもしくはng/mg、約0.5 ng/mlもしくはng/mg、約1 ng/mlもしくはng/mg、約2 ng/mlもしくはng/mg、約3 ng/mlもしくはng/mg、約5 ng/mlもしくはng/mg、約10 ng/mlもしくはng/mg、約15 ng/mlもしくはng/mg、約20 ng/mlもしくはng/mg、約30 ng/mlもしくはng/mg、約50 ng/mlもしくはng/mg、約100 ng/mlもしくはng/mg、約200 ng/mlもしくはng/mg、約300 ng/mlもしくはng/mg、約400 ng/mlもしくはng/mg、約500 ng/mlもしくはng/mg、約1 µg/mlもしくはµg/mg、約10 µg/mlもしくはµg/mg、約50 µg/mlもしくはµg/mg、約100 µg/mlもしくはµg/mg、約150 µg/mlもしくはµg/mg、約200 µg/mlもしくはµg/mg、約250 µg/mlもしくはµg/mg、約300 µg/mlもしくはµg/mg、約350 µg/mlもしくはµg/mg、約400 µg/mlもしくはµg/mg、約450 µg/mlもしくはµg/mg、約400 µg/mlもしくはµg/mgの任意の1つまたはそれ以上を提供する用量が使用される。当業者は、本明細書中の教示を前提として、利用される投与経路および投与期間に応じて、適切な濃度を決定するための方法を知っているであろう。

30

40

50

【0187】

10

20

30

40

50

10

10

20

30

40

50

gの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約100 μ gから約400 μ gの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約400 μ gから約1mgの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約1mgから約5mgの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約3mgから約7mgの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約5mgから約10mgの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。

10

20

30

40

50

【0192】

いくつかのバリエーションにおいては、約1 μ gから約5mgの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、血管形成（脈絡膜新生血管形成が含まれるが、これに限定されない）の処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約20 μ gから約4mgの間の量のラパマイシンを含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、ヒト被験体に投与される；約20 μ gから約1.2mgの間、約10 μ gから約0.5mgの間、約10 μ gから約90 μ gの間、約60 μ gから約120 μ gの間が、ヒト被験体に投与される；約100 μ gから約400 μ gの間、約400 μ gから約1mgの間、約1mgから約5mgの間、約3mgから約7mgの間、または約5mgから約10mgの間が、血管形成（脈絡膜新生血管形成が含まれるが、これに限定されない）の処置のためにヒト被験体に投与される。

【0193】

いくつかのバリエーションにおいては、全体の約0.5重量%から約6重量%の間のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約0.1 μ lから約200 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、全体の約0.5重量%から約4重量%の間のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約1 μ lから約50 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、全体の約1.5重量%から約3.5重量%の間のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約1 μ lから約15 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、全体の約2重量%のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約1 μ lから約15 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。

【0194】

いくつかのバリエーションにおいては、約0.5 μ gから約4mgの間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約0.1 μ lから約200 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約5 μ gから約2mgの間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約1 μ lから約100 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約5 μ gから約1mgの間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約1 μ lから約50 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約15 μ gから約500 μ gの間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約1 μ lから約25 μ lの間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与する

ことによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約 $20\text{ }\mu\text{g}$ から約 $300\text{ }\mu\text{g}$ の間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $15\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して結膜下に投与される。

【0195】

いくつかのバリエーションにおいては、全体の約 0.5 重量% から約 6 重量% の間のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約 $0.1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $200\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、全体の約 0.5 重量% から約 4 重量% の間のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $50\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、全体の約 1.5 重量% から約 3.5 重量% の間のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $15\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、全体の約 2 重量% のラパマイシンの濃度を含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $15\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。

10

【0196】

いくつかのバリエーションにおいては、約 $2\text{ }\mu\text{g}$ から約 4 mg の間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約 $0.1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $200\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約 $20\text{ }\mu\text{g}$ から約 2 mg の間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $100\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約 $20\text{ }\mu\text{g}$ から約 1 mg の間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $50\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約 $20\text{ }\mu\text{g}$ から約 $500\text{ }\mu\text{g}$ の間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $25\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約 $20\text{ }\mu\text{g}$ から約 $300\text{ }\mu\text{g}$ の間の量のラパマイシンを含む自己乳化処方物が、約 $1\text{ }\mu\text{l}$ から約 $15\text{ }\mu\text{l}$ の間の本明細書中に記載される自己乳化処方物を投与することによって、ヒト被験体に対して硝子体内に投与される。

20

30

【0197】

いくつかのバリエーションにおいては、ラパマイシンの量と等しい量の治療薬を含むとして、自己乳化処方物が本明細書中に記載される。治療薬成分はまた、ラパマイシンと等しい濃度として表される場合もある。本明細書中で使用される場合は、「ラパマイシンと等しい」量または濃度の治療薬は、疾患または症状（本明細書中に記載される疾患および症状が含まれるが、これらに限定はされない）を処置、予防、遅らせる、または阻害するための特定の用量のラパマイシンと、インビボでほぼ同じ効力を有しているであろう、治療薬の量または濃度を意味する。

40

【0198】

本明細書中の教示に基づいて、当業者は、例えば、疾患モデルシステム（例えば、インビボで、またはインビボモデルシステムにおいて）様々な量または濃度で治療薬を投与し、そして様々な量または濃度のラパマイシンの結果に対してモデルシステムでの結果を比較することによって、どの量または濃度の所定の治療薬がラパマイシンの量または濃度と等しいかを決定することができる。当業者は、本明細書中での教示に基づいて、例えば、他の治療薬に対するラパマイシンの比較が行われた実験についての学術文献を参照することにより、どの量または濃度の所定の治療薬がラパマイシンの量または濃度と等しいかを

50

決定することができる。同じ治療薬でもなお、例えば、異なる疾患または障害が評価される場合、あるいは異なるタイプの処方物が使用される場合には、ラバマイシンと等しいレベルが異なる場合があることが理解される。眼疾患についてのラバマイシンと他の治療薬との比較実験を含む学術文献の限定ではない例は、Ohiaら、Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits, J. Ocul. Pharmacol. 8 (4): 295 - 307 (1992); Kulkarni, Steroidal and nonsteroidal drugs in endotoxin-induced uveitis, J. Ocul. Pharmacol. 10 (1): 329 - 34 (1994); Hafiziら、Differential effects of rapamycin, cyclosporine A, and FK506 on human coronary artery smooth muscle cell proliferation and signaling, Vasc. Pharmacol. 41 (4-5): 167 - 76 (2004); および US 2005/0187241 である。

10

20

30

40

50

【0199】

例えば、滲出型AMDのモデルにおいては、治療薬が滲出型AMDの処置においてラバマイシンよりもおよそ10倍弱いまたは効力が低いことが明らかになっている場合には、10 ng/ml の治療薬の濃度は、1 ng/ml のラバマイシンの濃度に等しいであろう。また、治療薬が滲出型AMDの処置においてラバマイシンよりもおよそ10倍弱いまたは効力が低いことが明らかになっている場合には、ラバマイシンの量と比較して10倍量の治療薬が投与される。

【0200】

いくつかのバリエーションにおいては、約1 µg から約5 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬を含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約1 µg から約5 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；約20 µg から約1.2 mg の間、約10 µg から約0.5 mg の間が、滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与され、約10 µg から約90 µg の間、約60 µg から約120 µg の間がヒト被験体に投与される；約100 µg から約400 µg の間、約400 µg から約1 mg の間がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約1 mg から約5 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約3 mg から約7 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約5 mg から約10 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される。

【0201】

いくつかのバリエーションにおいては、約1 µg から約5 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬を含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約20 µg から約4 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；約20 µg から約1.2 mg の間、約10 µg から約0.5 mg の間が、滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与され、約10 µg から約90 µg の間、約60 µg から約120 µg の間がヒト被験体に投与される；約100 µg から約400 µg の間、約400 µg から約1 mg の間がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約400 µg から約1 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約1 mg から約5 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約3 mg から約7 mg の間の量のラバマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約5 mg から約10 mg の間

の量のラパマイシンと等しい量の治療薬が、非滲出型AMDの処置のためにヒト被験体に投与される。

【0202】

いくつかのバリエーションにおいては、約1 μ gから約5 mgの間の量のラパマイシンと等しい量の治療薬を含む本明細書中に記載される自己乳化処方物が、滲出型AMDの予防のためにヒト被験体に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、約20 μ gから約4 mgの間の量のラパマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；約20 μ gから約1.2 mgの間、約10 μ gから約0.5 mgの間が、滲出型AMDの予防のためにヒト被験体に投与され、約10 μ gから約90 μ gの間、約60 μ gから約120 μ gの間がヒト被験体に投与される；約100 μ gから約400 μ gの間、約400 μ gから約1 mgの間がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約400 μ gから約1 mgの間の量のラパマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約1 mgから約5 mgの間の量のラパマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約3 mgから約7 mgの間の量のラパマイシンと等しい量の治療薬がヒト被験体に投与される；いくつかのバリエーションにおいては、約5 mgから約10 mgの間の量のラパマイシンと等しい量の治療薬が、滲出型AMDの予防のためにヒト被験体に投与される。

10

【0203】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物の任意の1つ以上は、脈絡膜新生血管形成、滲出型AMD、非滲出型AMDの1つ以上を処置するために、または滲出型AMDの予防のために、3ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、6ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、9ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいは、12ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいはそれよりも長い期間ごとに、硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載される処方物の任意の1つ以上は、脈絡膜新生血管形成、滲出型AMD、非滲出型AMDの1つ以上を処置するために、または滲出型AMDの予防のために、3ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、6ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、9ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいは、12ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいはそれよりも長い期間ごとに、結膜下に投与される。

20

【0204】

いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載されるラパマイシン処方物の任意の1つ以上が、脈絡膜新生血管形成、滲出型AMD、非滲出型AMDの1つ以上を処置するために、または滲出型AMDの予防のために、3ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、6ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、9ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいは、12ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいはそれよりも長い期間ごとに、硝子体内に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、本明細書中に記載されるラパマイシン処方物の任意の1つ以上が、脈絡膜新生血管形成、滲出型AMD、非滲出型AMDの1つ以上を処置するために、または滲出型AMDの予防のために、3ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、6ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、9ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいは、12ヶ月またはそれ以上の期間ごとに、あるいはそれよりも長い期間ごとに、結膜下に投与される。いくつかのバリエーションにおいては、ラパマイシンの効果は、LCMSによって眼組織中で測定することができる期間を超えて持続する。

30

40

【0205】

本明細書中に記載される治療薬の送達は、投与経路および期間に応じて、例えば、約1 ng/日から約100 μ g/日の間の投与量の範囲で、またはこの範囲を上回るかもしくは下回る投与量で送達され得る。本明細書中に記載される方法において使用される自己乳化処方物のいくつかのバリエーションにおいては、治療薬は、約0.1 μ g/日から約10 μ g/日の間の投与量範囲で送達される。本明細書中に記載される方法において使用される処方物のいくつかのバリエーションにおいては、治療薬は、約1 μ g/日から約5 μ g/日の間の投与量範囲で送達される。本明細書中に記載される様々な疾患および症状の

50

処置、予防、阻害、発症を遅らせる、または退行を引き起こすための様々な治療薬の投与量は、臨床試験の使用によって細かく決定することができる。

【0206】

治療有効量のラパマイシンが滲出型AMDに罹患している被験体に投与される場合には、ラパマイシンによって滲出型AMDを処置、阻害、またはその退行を引き起こすことができる場合がある。処置、阻害、または退行を引き起こすためには、様々な治療有効量が必要であり得る。滲出型AMDに罹患している被験体はCNV病変を有している場合があり、治療有効量のラパマイシンの投与が様々な効果（CNV病変の退行を引き起こすこと、CNV病変を安定化させること、および活性なCNV病変の進行を予防することが含まれるが、これらに限定されない）を有し得ると考えられる。

10

【0207】

本明細書中に記載される処方物の注射によって得られる組織レベル

治療薬がラパマイシンである場合には、自己乳化処方物は、硝子体に有効量のラパマイシンを送達する、または維持するために使用され得る。1つの限定ではない例においては、硝子体中で約1 pg/mlから約2 µg/mlのラパマイシンの濃度を生じることができ量のラパマイシンを送達する送達システムを、滲出型AMDの処置のために使用することができると考えられる。ラパマイシンが硝子体内に投与される場合には、硝子体内でのラパマイシンの濃度の計算からは、最初に投与された連続するエマルジョンのボーラスは除外される。別の限定ではない例においては、網膜または脈絡膜中で約1 pg/mgから約1 ng/mgのラパマイシンの濃度を送達する送達システムを、滲出型AMDの処置のために使用することができると考えられる。他の治療有効濃度は、本明細書中の教示を前提として、当業者であれば容易に確認することができる。

20

【0208】

以下の特徴の1つ以上を有しているインビボでのクリアランスプロフィールを示す自己乳化処方物が、本明細書中に記載される。クリアランスプロフィールは、ウサギの眼の硝子体への自己乳化処方物の注射後の、インビボでの治療薬のクリアランスについてのものである。ウサギの硝子体の容積は、ヒトの硝子体の容積のおよそ30～40%である。治療薬の量は実施例2に記載される技術を使用して測定されるが、実施例2に記載される処方物および治療薬に限定されない。

30

【0209】

治療薬を含む処方物の投与後の任意の時点でのウサギの眼の組織での治療薬の平均濃度は、以下の方法にしたがって測定することができる。注射される容量が10 µl未満である場合は、Hamilton注射器が使用される。

【0210】

液体処方物は、使用前は2～8の温度で保存される。

【0211】

実験動物は特定病原体未感染の(SPF)New Zealand Whiteウサギである。約50%の雄と約50%の雌との混合集団が使用される。ウサギは、投与の時点で少なくとも12週齢であり、通常は少なくとも14週齢である。ウサギはそれぞれ、投与の時点で、少なくとも2.2 kgの体重があり、通常は、少なくとも2.5 kgの体重である。実験の前に、動物を少なくとも1週間隔離検疫し、そして全般的な健康状態のパラメーターについて試験した。いずれの健常ではない動物も実験には使用されない。任意の時点について、少なくとも6つの眼について測定が行われ、平均される。

40

【0212】

飼育および衛生は、その業界で使用されている標準的な手順にしたがって行われる。動物には、およそ150グラムのTeklad Certified Hi-Fiber Rabbit Dietを毎日与え、水道水は無制限に与えた。水に汚染がないことはわかっており、そして生水によりもたらされる可能性が低いさらなる分析は行われない。環境条件がモニターされる。

【0213】

50

個々の動物について、前処置の眼科検査（細隙灯および検眼鏡検査）が、認定された獣眼科医（*broad certified veterinary ophthalmologist*）によって行われる。眼所見は、*Dermatotoxicology, F. N. Marzulli and H. I. Maibach, 1977「Eye Irritation」, T. O. McDonald and J. A. Shadduck (579 ~ 582 頁)*に記載されている、*McDonald and Shadduck* スコアリングシステムにしたがって記録される。観察は、標準化されたデータ記録シートを使用して記録される。実験に含めるかどうかについての可否基準は以下である：結膜の充血および腫れについて 1 のスコア；全ての他の観察した変数について 0 のスコア。

【0214】

ゲンタマイシンの点眼薬が、投与前、投与日（1日目）、および投与の翌日（2日目）に、1日に2回、それぞれの動物の両眼に投与される。投与は2相で行われ、第1投与には動物の1セットが含まれ、2回目には他の動物が含まれる。動物は、改良型のラテン方阵（*Latin square*）にしたがってそれぞれの相の投与の前に、別々にランダムに、マスクされた処置グループとされる。動物は、注射前に少なくとも8時間絶食させられる。絶食の開始時間と注射時間とが記録される。

【0215】

動物の体重が測定され、 $0.1 \sim 0.2 \text{ mL/kg}$ の容量のケタミン/キシラジン混合物（ 87 mg/mL のケタミン、 13 mg/mL のキシラジン）の静脈内注射で麻酔される。それぞれの動物の両方の眼が、以下のように注射のために準備される：注射のおよそ5分前に、眼を眼用ベタジン（*Betadine*）溶液で湿らせる。5分後、ベタジンが滅菌の生理食塩水によって眼から洗浄される。塩酸プロパラカイン 0.5% （1～2滴）がそれぞれの眼に送達される。硝子体内に注射される眼については、 1% のトロピカミド（*Tropicamide*）（1滴）がそれぞれの眼に送達される。

【0216】

1日目に、それぞれの動物の両方の眼に試験物質または対照物質の注射が投与される。選択されたグループの動物には、 90 ± 1 日目に2回目の投与が行われる。投与は結膜下または硝子体内である。実際の処置、注射位置、および投与容量はマスクされ、実験の最後に明らかにされる。

【0217】

結膜下での注射は、インシュリン用注射器と $30 \text{ ゲージ} \times 1/2$ インチの針を使用して投与される。背側の側頭部（*dorso temporal*）の四分円にある眼球結膜が、鉗子を使用して持ち上げられる。試験物質は、結膜下の空間に注射される。

【0218】

硝子体内への注射は、インシュリン用注射器と $30 \text{ ゲージ} \times 1/2$ インチの針を使用して投与される。それぞれの注射のために、針が眼の腹側の鼻腔の（*ventral-nasal*）四分円から、縁の後部およそ $2 \sim 3 \text{ mm}$ に導入され、水晶体を避けるために針の斜角は下方気味にそして後方に向けられる。試験物質が、網膜に近い硝子体に単回のボーラスで注射される。

【0219】

動物は、死亡率/罹患率について1日に2回観察される。瀕死状態であると決定された動物は、市販されている安楽死用の溶液（*euthanasia solution*）の静脈内注射によって安楽死させる。両方の眼が取り出され、さらに評価される可能性があるので - 70 で凍結して保存される。動物が、死後硬直が開始する前に死亡していることが明らかになった場合は、両方の眼が取り出され、さらに評価される可能性があるので - 70 で凍結して保存される。死後硬直が開始してから死亡していることが明らかになった動物は、死体解剖はされない。

【0220】

動物は、投与の1日前、または安楽死前にランダムに体重測定される。

【0221】

10

20

30

40

50

眼科検査（細隙灯および検眼鏡検査）は、 5 ± 1 日目、 30 ± 1 日目、 60 ± 1 日目、 90 ± 1 日目に、そしていくつかのバリエーションにおいてはそれよりも後の日付で、全ての動物について行われる。検査は、認定された獣眼科医（board certified veterinary ophthalmologist）によって行われる。 90 ± 1 日目に投与される動物については、眼科検査は投与前に行われる。眼所見は、Dermatotoxicology, F. N. Marzulli and H. I. Maibach, 1977「Eye Irritation」, T. O. McDonald and J. A. Shadduck (579 ~ 582 頁) に記載されている、McDonald and Shadduck スコアリングシステムにしたがって記録され、そして検査は、標準化されたデータ記録シートを使用してスコアされる。

10

【0222】

全血試料（1 ~ 3 mL / 試料）が、EDTAを含む真空採血管（vacutainer tube）において、死体解剖の前にそれぞれの動物から回収される。それぞれの管は、少なくとも全体の2 / 3が満たされ、そして少なくとも30秒の間、十分に混合される。管は、出荷されるまで氷上で凍結して保存される。

【0223】

動物は、市販されている安楽死用の溶液の静脈内注射によって安楽死させる。安楽死は、その業界で使用されている標準的な手順にしたがって行われる。

【0224】

プラセボが硝子体内または結膜下に投与される処置グループについては、これらのグループのそれぞれに由来する全ての眼は、およそ24時間の間、Davidson溶液中に入れられる。24時間後、眼は70%エタノールに移される；これらの眼球については、認定された獣病理学者（board certified veterinary pathologist）によりマスクされた組織行理学的評価が行われる。眼がDavidson溶液中に入れられる時間、および取り出される時間が記録される。

20

【0225】

試験物質が硝子体内または結膜下に投与される処置グループについては、これらのグループのそれぞれに由来するいくつかの眼は、-70 で凍結され、薬物動態分析が行われる。これらのグループのそれぞれに由来する残りの眼は、およそ24時間の間、Davidson溶液中に入れられる。24時間後、眼は70%エタノールに移される；これらの眼球については、認定された獣病理学者（board certified veterinary pathologist）によりマスクされた組織行理学的評価が行われる。眼がDavidson溶液中に入れられる時間、および取り出される時間が記録される。

30

【0226】

薬物動態分析が行われる凍結された試料は、使い捨ての機器を用いて解剖される。機器の1セットが1つの眼に使用され、その後、廃棄される。試料は、室温で1から2分間融解させられ、組織のまわりの霜が完全に取り除かれる。強膜は、4つの四分円に切断され、硝子体を取り出される。分散していない塊（NDM）が硝子体中に明確に見られる場合は、硝子体は2つの断片に分けられる。NDMを含む切片は、硝子体のおよそ2 / 3である。NDMを含まない断片は、NDMから最も離れている硝子体の部分である。房水、水晶体、虹彩、および角膜が分離される。網膜脈絡膜組織は、分析のために鉗子を使用して取り出され、回収される。結膜は、強膜から分離される。

40

【0227】

様々な組織のタイプが、別々の個々に予め秤量されたバイアル内に回収され、その後、蓋が閉められ、重さが測定される。組織のバイアルは、分析されるまで-80 で保存される。

【0228】

網膜脈絡膜、強膜、硝子体液、および抗凝固剤処理された全血のシロリムス含有量が、内部標準として32-O-デスメトキシラバマイシンを使用して、高速液体クロマトグラ

50

フィー / タンデム質量スペクトル分析 (HPLC / MS / MS) によって決定される。NDMが硝子体にて観察される場合は、NDMを含む硝子体の断片と、NDMが含まれない硝子体の断片とが、別々に分析される。

【0229】

1つの期間にわたる治療薬の平均濃度は、1つの期間の全体にまたがる複数の代表的な時点についてのそれぞれの時点での平均濃度を意味する。例えば、期間が30日である場合は、平均濃度は、5日の間隔で測定される場合がある；5日での平均濃度については、5日での濃度の測定値の数値の平均が計算される；10日での平均濃度については、10日での濃度の測定値の数値の平均が計算されるなどである。

【0230】

「インビボでの平均の割合 (%)」のレベルは、治療薬の平均濃度が所与の時点について複数のウサギの眼にわたって得られること、および1時点での治療薬の平均濃度が、別の時点での治療薬の平均濃度で割り算されることを意味する。インビボレベルでの平均の割合 (%) のいくつかのバリエーションにおいては、治療薬はラパマイシンである。

【0231】

ウサギの眼の硝子体への注射後5時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約70%から約150%の間、およびより通常は約90%から約130%の間、そしてより通常は約110%から約120%の間の、硝子体中の治療薬のレベルが生じる。ウサギの眼の硝子体への注射後5時間では、硝子体中の治療薬の平均の割合 (%) は、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約150%未満、およびより通常は約120%未満であり得る。

【0232】

ウサギの眼の硝子体への注射後24時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約50%から約110%の間、およびより通常は約60%から約100%の間、そしてより通常は約70%から約90%の間の、硝子体中の治療薬のレベルが生じる。ウサギの眼の硝子体への注射後5時間では、硝子体中の治療薬の平均の割合 (%) は、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約100%未満、およびより通常は約90%未満であり得る。

【0233】

ウサギの眼の硝子体への注射後72時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約0.1%から約20%の間、およびより通常は約1%から約10%の間、そしてより通常は約3%から約7%の間の、硝子体中の治療薬のレベルが生じる。ウサギの眼の硝子体への注射後5時間では、硝子体中の治療薬の平均の割合 (%) は、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約20%未満、およびより通常は約10%未満であり得る。

【0234】

ウサギの眼の硝子体への注射後168時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約0.01%から約10%の間、およびより通常は約0.1%から約5%の間、そしてより通常は約0.1%から約1%の間の、硝子体中の治療薬のレベルが生じる。ウサギの眼の硝子体への注射後5時間では、硝子体中の治療薬の平均の割合 (%) は、注射の1時間後の硝子体中の治療薬のレベルと比較して、約5%未満、およびより通常は約1%未満であり得る。

【0235】

平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスが、ウサギの眼の硝子体への注射の1時間後と比較して以下の特徴を有している自己乳化処方物が記載される：注射の5時間後に、治療薬のレベルが約150%未満である；注射の24時間後に、治療薬のレベルが約100%未満である；注射の72時間後に、治療薬のレベルが約25%未満である；注射の168時間後に、治療薬のレベルが約1%未満である。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 6 】

いくつかのバリエーションにおいては、自己乳化処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、少なくとも約 3 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 9 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、少なくとも約 1 0 n g / m L の、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、少なくとも約 3 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 9 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、少なくとも約 1 0 0 n g / m L の、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、少なくとも約 3 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 9 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、少なくとも約 1 μ g / m L の、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、少なくとも約 3 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 9 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、少なくとも約 1 0 μ g / m L の、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、治療薬はラパマイシンである。

10

20

【 0 2 3 7 】

いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、1 日から少なくとも約 2 日間、少なくとも約 4 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 8 日間、少なくとも約 1 0 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、約 1 0 n g / m L から約 1 0 μ g / m L の間の、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、1 日から少なくとも約 2 日間、少なくとも約 4 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 8 日間、少なくとも約 1 0 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、約 1 0 0 n g / m L から約 1 0 μ g / m L の間の、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、治療薬はラパマイシンである。

30

【 0 2 3 8 】

「ほぼ一定」は、本明細書中で使用される場合は、平均レベルが、長い期間にわたって一桁以上は変化しないこと、すなわち、関連する時間帯の複数の時点の平均濃度の測定値についての最大と最少との間の差が 1 0 倍未満であることを意味する。

【 0 2 3 9 】

いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、1 日から少なくとも約 2 日間、少なくとも約 4 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 8 日間、少なくとも約 1 0 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、約 1 0 n g / m L より大きい値でほぼ一定である、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、1 日から少なくとも約 2 日間、少なくとも約 4 日間、少なくとも約 6 日間、少なくとも約 8 日間、少なくとも約 1 0 日間、少なくとも約 1 2 日間、または少なくとも約 1 5 日間、約 1 0 0 n g / m L より大きい値でほぼ一定である、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーション

40

50

ョンにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、1日から少なくとも約2日間、少なくとも約4日間、少なくとも約6日間、少なくとも約8日間、少なくとも約10日間、少なくとも約12日間、または少なくとも約15日間、約 $1\mu\text{g}/\text{mL}$ より大きい値でほぼ一定である、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、液体処方物は、ウサギの眼の硝子体に注射されると、ウサギの眼への液体処方物の投与後、1日から少なくとも約2日間、少なくとも約4日間、少なくとも約6日間、少なくとも約8日間、少なくとも約10日間、少なくとも約12日間、または少なくとも約15日間、約 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ より大きい値でほぼ一定である、ウサギの眼の硝子体中の治療薬の平均濃度を生じる治療薬を送達する。いくつかのバリエーションにおいては、治療薬はラパマイシンである。

10

【0240】

平均的な割合(%)のインビボでのクリアランスが、注射の1時間後と比較して以下の特徴を有している自己乳化処方物が記載される：注射の5時間後に、治療薬のレベルが約125%未満である；注射の24時間後に、治療薬のレベルが約90%未満である；注射の72時間後に、治療薬のレベルが約10%未満である；注射の168時間後に、治療薬のレベルが約0.5%未満である。

【0241】

平均的な割合(%)のインビボでのクリアランスが、注射の1時間後と比較して以下の特徴を有している自己乳化処方物が記載される：注射の5時間後に、治療薬のレベルが約90%より高い；注射の24時間後に、治療薬のレベルが約70%より高い；注射の72時間後に、治療薬のレベルが約5%より高い；注射の168時間後に、治療薬のレベルが約0.1%より高い。

20

【0242】

特定の疾患または症状の処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすためには、治療有効量の治療薬の送達を長期にわたって維持することが所望される場合がある。処置、予防、阻害、発症が遅らせられる、または退行が引き起こされる疾患または症状に応じて、この長い期間は、1週間まで、2週間まで、3週間まで、1ヶ月まで、3ヶ月まで、6ヶ月まで、9ヶ月まで、または1年までであり得る。しかし、一般的には、任意の長い期間にわたる送達が可能であり得る。治療有効量の薬剤は、長期間にわたって治療有効量の薬剤を送達するために十分な薬剤の濃度を眼の中で長期間にわたって維持する自己乳化処方物によって、長期間にわたって送達され得る。

30

【0243】

長期にわたる治療有効量の治療薬の送達は、1回の自己乳化処方物の適用を使用して得られる場合も、また、2用量以上の自己乳化処方物の適用によって得られる場合もある。このような複数回の適用の限定ではない例として、滲出型AMDまたは非滲出型AMDの処置のための3ヶ月にわたる治療量のラパマイシンの維持は、3ヶ月間にわたって治療量を送達する1回の自己乳化処方物の適用によって得られる場合も、また、複数回の自己乳化処方物の連続する適用によって得られる場合もある。最適な投与レジュメは、送達されることが必要な治療薬の治療量、および送達される必要がある期間に応じて様々であろう。このような長期にわたる治療薬の送達投与に精通しているものは、使用することができる投与レジュメを決定する方法を理解しているであろう。

40

【0244】

特定の疾患の処置、予防、阻害、その発症の遅延、またはその退行を引き起こすために特定の治療薬が使用される場合は、眼の領域に処方物が入れるとすぐに治療薬の送達が始まるのではなく、いくらか遅れた後に送達が始まるのが所望される場合がある。例えば、限定ではないが、このような遅延放出は、治療薬が創傷の治癒を阻害するかまたは遅らせる場合、および処方物が入れた際に生じる何らかの創傷を治癒させるために遅延放出が所望される場合に、有用であり得る。送達される治療薬、ならびに/あるいは、処置または予防される疾患および症状に応じて、この治療薬の送達の開始前の遅

50

延時間は、約 1 時間、約 6 時間、約 12 時間、約 18 時間、約 1 日間、約 2 日間、約 3 日間、約 4 日間、約 5 日間、約 6 日間、約 7 日間、約 8 日間、約 9 日間、約 10 日間、約 11 日間、約 12 日間、約 13 日間、約 14 日間、約 21 日間、約 28 日間、約 35 日間、または約 42 日間であり得る。他の遅延時間もまた可能であり得る。使用することができる遅延放出处方物は本明細書中に記載されており、そして使用することができる他の遅延放出处方物は、本明細書中の教示を前提として、この分野に精通しているものには明白であろう。

【0245】

自己乳化処方物の調製方法

本明細書中に記載される自己乳化処方物（ラパマイシンを含む自己乳化処方物が含まれるが、これに限定されない）を調製するために使用することができる 1 つの限定ではない方法は、溶媒、治療薬、および界面活性剤と一緒に、室温またはそれよりもわずかに高い温度で、比較的透明な溶液が得られるまで混合すること、その後、処方物を冷却することによる。他の最適な添加物（例えば、上記に記載されたもの）が、その後、処方物と混合される場合がある。他の方法が使用される場合があり、他の方法は、本明細書中の教示を前提として、当業者によって普通に行われるであろう。

10

【0246】

AMD の処置のためのラパマイシンの硝子体内送達

本明細書中に記載されるいくつかのバリエーションにおいては、ラパマイシンを含む自己乳化処方物が、眼の血管形成の予防、処置、障害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために（例えば、AMD において観察されるような CNV を予防、処置、障害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすため）、眼の硝子体に送達される。ラパマイシンは、米国特許出願番号 10 / 665, 203（その全体が引用により本明細書中に組み入れられる）に記載されているように、ラットおよびマウスモデルにおいて CNV を阻害することが示されている。ラパマイシンは、全身的におよび網膜下に投与された場合には、Matrigel（商標）およびレーザーによって誘導された CNV を阻害することが観察されている。また、ラパマイシンの眼の周囲への注射は、レーザーによって誘導された CNV を阻害する。

20

【0247】

眼の血管形成（例えば、CNV）の処置、予防、障害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために、眼（具体的には、眼の硝子体）に送達することができる他の治療薬は、ラパマイシン以外の、化合物のリムスファミリのメンバーであり、これには、エヴェロリムスおよびタクロリムス（FK-506）が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0248】

本明細書中に記載されるように、治療薬の投与量は、取り扱われる症状、症状が処置されるのか、予防されるのか、障害されるのか、発症が遅らせるのか、または退行が引き起こされるのか、特定の治療薬、および他の臨床要因（例えば、被験体の体重および状態、ならびに治療薬の投与経路）に応じて様々であろう。本明細書中に記載される方法および処方物は、ヒトでの使用および獣医学的動物での使用の両方への適用を有しており、さらには、他の可能性のある動物での使用への適用も有していると理解される。CNV を阻害するためにヒトにラパマイシンが送達される場合には、この化合物の 1 つの阻害量は、組織レベルで約 10 ng / ml を提供する量であることが明らかにされている。このラパマイシンの濃度、さらには、より高い濃度およびより低い濃度が、本明細書中に記載される方法において使用され得る。本明細書中に記載される方法において使用することができるラパマイシンの 1 つの濃度は、組織レベルで約 1 ng / ml またはそれ未満のラパマイシンを提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 2 ng / ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 3 ng / ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 5 ng / ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用するこ

40

50

とができる別の濃度は、組織レベルで約 10 ng/ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 15 ng/ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 20 ng/ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 30 ng/ml またはそれ未満を提供する濃度であり；使用することができる別の濃度は、組織レベルで約 50 ng/ml またはそれ未満を提供する濃度である。当業者は、本明細書中の教示を前提として、利用される投与経路および投与期間に応じて適切な濃度に達する方法を知っているであろう。

【0249】

開示される治療薬の送達は、投与経路および投与期間に応じて、例えば、約 1 ピコグラム/kg/日 から約 300 mg/kg/日 の間の範囲（被験体の体重を基準として）の投与量で、または、この範囲よりも多いかまたは少ない投与量で送達され得る。本明細書中に記載される自己乳化処方物を使用するいくつかの方法においては、治療薬は、約 1 ピコグラム/kg/日 から約 3 mg/kg/日 の間の範囲の投与量で送達される。本明細書中に記載される様々な疾患および症状を処置するための様々な治療薬の投与量は、臨床試験の使用によって細かく決定することができる。

【0250】

本明細書中に記載される自己乳化処方物は、CNVの処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすための長期間にわたる治療有効量のラパマイシンの眼（具体的には、硝子体、房水、強膜、結膜、および強膜と結膜との間の領域、ならびに他の水性の環境が含まれるがこれらに限定されない眼の水性媒体）への送達のために使用することができ、これにより、滲出型AMDまたは非滲出型AMDの処置、予防、阻害、その発症を遅らせる、またはその退行を引き起こすために使用することができる。本明細書中に記載される自己乳化処方物の特定の特徴（自己乳化処方物の成分、処方物が送達される眼の中の位置（硝子体、または強膜と結膜との間が含まれるが、これらに限定されない）、および投与される容量が含まれるが、これに限定されない）を変化させることにより、本明細書中に記載される自己乳化処方物は、様々な長い期間、治療有効量のラパマイシンを眼に送達するために使用することができる。これには、約1週間以上、約2週間以上、約3週間以上、約1ヶ月以上、約3ヶ月以上、約6ヶ月以上、約9ヶ月以上、約1年以上にわたる治療量の送達が含まれる。

【0251】

治療有効量のラパマイシンが滲出型AMDに罹患している被験体に投与されると、ラパマイシンにより、滲出型AMDが処置され、阻害され、またはその退行が引き起こされる場合がある。様々な治療有効量が、処置、阻害、または退行を引き起こすために必要である場合がある。滲出型AMDに罹患している被験体はCNV病変を有している場合があり、治療有効量のラパマイシンの投与が様々な効果（CNV病変の退行を引き起こすこと、CNV病変を安定化させること、および活性なCNV病変の進行を予防することが含まれるが、これらに限定されない）を有し得ると考えられる。

【0252】

治療有効量のラパマイシンが非滲出型AMDに罹患している被験体に投与される場合には、ラパマイシンによって非滲出型AMDが予防され、またはその進行が遅らせられる場合があると考えられる。

【0253】

以下に記載される特徴の1つ以上を有しているインビボでのクリアランスプロフィールを示す自己乳化処方物が、本明細書中に記載される。クリアランスプロフィールは、ウサギの眼の硝子体への自己乳化処方物の注射後の、インビボでのラパマイシンのクリアランスについてのものである。ウサギの眼の容積は、ヒトの眼の容積のおよそ30～40%である。ラパマイシンの量は実施例2に記載される技術を使用して測定されるが、実施例2に記載される処方物に限定されない。

【0254】

注射後 5 時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 70 % から約 150 % の間、およびより通常は約 90 % から約 130 % の間、そしてより通常は約 110 % から約 120 % の間の、硝子体中のラパマイシンのレベルが生じる。注射後 5 時間では、硝子体中のラパマイシンの平均の割合 (%) は、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 150 % 未満、およびより通常は約 120 % 未満であり得る。

【0255】

注射後 24 時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 50 % から約 110 % の間、およびより通常は約 60 % から約 100 % の間、そしてより通常は約 70 % から約 90 % の間の、硝子体中のラパマイシンのレベルが生じる。注射後 5 時間では、硝子体中のラパマイシンの平均の割合 (%) は、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 100 % 未満、およびより通常は約 90 % 未満であり得る。

10

【0256】

注射後 72 時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 0.1 % から約 20 % の間、およびより通常は約 1 % から約 10 % の間、そしてより通常は約 3 % から約 7 % の間の、硝子体中のラパマイシンのレベルが生じる。注射後 5 時間では、硝子体中のラパマイシンの平均の割合 (%) は、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 20 % 未満、およびより通常は約 10 % 未満であり得る。

20

【0257】

注射後 168 時間では、平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスにより、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 0.01 % から約 10 % の間、およびより通常は約 0.1 % から約 5 % の間、そしてより通常は約 0.1 % から約 1 % の間の、硝子体中のラパマイシンのレベルが生じる。注射後 5 時間では、硝子体中のラパマイシンの平均の割合 (%) は、注射の 1 時間後の硝子体中のラパマイシンのレベルと比較して、約 5 % 未満、およびより通常は約 1 % 未満であり得る。

【0258】

平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスが、注射の 1 時間後と比較して以下の特徴を有している自己乳化処方物が記載される：注射の 5 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 150 % 未満である；注射の 24 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 100 % 未満である；注射の 72 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 25 % 未満である；注射の 168 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 1 % 未満である。

30

【0259】

平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスが、注射の 1 時間後と比較して以下の特徴を有している自己乳化処方物が記載される：注射の 5 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 125 % 未満である；注射の 24 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 90 % 未満である；注射の 72 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 10 % 未満である；注射の 168 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 0.5 % 未満である。

【0260】

平均的な割合 (%) のインビボでのクリアランスが、注射の 1 時間後と比較して以下の特徴を有している自己乳化処方物が記載される：注射の 5 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 90 % より高い；注射の 24 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 70 % より高い；注射の 72 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 5 % より高い；注射の 168 時間後に、ラパマイシンのレベルが約 0.1 % より高い。

40

【実施例】

【0261】

他に明記されていない限りは、部は重量部であり、分子量は平均分子量であり、温度はセ氏温度であり、そして圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。他の場所に明記されていない限りは、チャート中のエラーバーは 1 標準偏差を示す。エタノールが使用される場合

50

は、これは、Gold Shield Distributors, Hayward, CAによる200proofエタノールである。ラパマイシンが使用される場合は、これは、LC laboratories, Woburn, MA、またはChunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., LTD (CCBS), Taipei Hsien, Taiwan, ROC.によるものである。PEG 400が使用される場合は、これは、The Dow Chemical Company, New Milford, CTによるものである。w/wは、処方物の最終的な重量に対する特定の成分の重量を意味する。

【0262】

(実施例1 - ラパマイシン含有自己乳化処方物の調製および特性決定)

10

1.47% w/wのラパマイシンを、11.77% w/wのエタノールに溶解させ、その後43.44% w/wのCremophor ELと43.44% w/wのCapmul PG8とともに穏やかに混合した。処方物は透明であった。水性媒体(すなわち、水、またはウサギの目の硝子体)と接触させると、処方物はマイクロエマルジョンを形成し、分散されていない塊の形成とは対照的に、「濁った」または「乳白色」に変化した。

【0263】

(実施例2 - 目の硝子体へのラパマイシン含有自己乳化処方物の注射)

実施例1に記載した処方物50 μ lを、New Zealandシロウサギの目の硝子体に注射した。自己乳化処方物を注射した領域を含む硝子体全体をホモジナイズし、そこに残っているラパマイシンの濃度について、1時間、5時間、24時間、72時間、および168時間において分析した。硝子体での平均濃度は、分析した硝子体の容積で測定したラパマイシンの質量を割り算することによって計算した。分析は液体クロマトグラフィー質量スペクトル分析法(LCMS)によって行った。それぞれの時点は、2匹のウサギのそれぞれの2つの眼(それぞれの時点について4個の眼)の平均を示す。

20

【0264】

1時間、5時間、24時間、72時間、および168時間でのラパマイシンの平均濃度は、それぞれ、約347 μ g/ μ l、約401 μ g/ μ l、約273 μ g/ μ l、約18 μ g/ μ l、および約1 μ g/ μ lであった。これらの結果を図1に示す。

【0265】

(実施例3 - ラパマイシン含有自己乳化処方物の調製および特性決定)

30

ラパマイシンを100%のエタノールに溶解させ、その後、Caprol MPGOとSoftigen 767とともに穏やかに混合した。全体重量による最終的な割合(% w/w)は、2% w/wのラパマイシン、4% w/wのエタノール、47% w/wのCaprol MPGO、および47% w/wのSoftigen 767であった。

【0266】

本明細書中で引用された全ての参考文献(特許、特許出願、および刊行物が含まれる)は、以前に具体的に引用されたかどうかを問わず、それらの全体が引用により本明細書中に組み入れられる。

【図面の簡単な説明】

【0267】

40

【図1】図1は、硝子体内注射後のウサギの目の硝子体でのラパマイシンの濃度を示す。

【図 1】

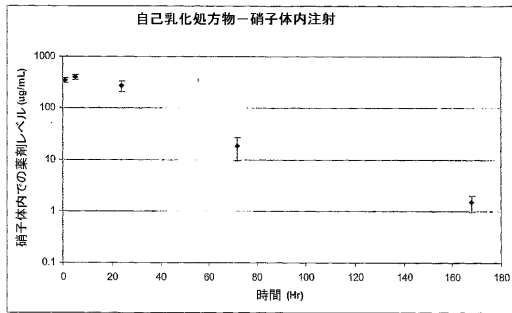


Figure 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US06/04955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/44(2006.01) USPC: 514/291 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) U.S. : 514/291 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched NONE Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WBST		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,387,589 A (KULKARNI) 07 February 1995 (07.02.1995), see the entire document.	1-40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 30 April 2006 (30.04.2006)		Date of mailing of the international search report 30 MAY 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner of Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer <i>Michael Hartley</i> Telephone No. 00

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 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)		A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/08 (2006.01)		A 6 1 P 27/08	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06	

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

(72)発明者 ドール, フィリップ ジェイエム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 1 4, クパチーノ, バルボア ロード 2 2 5 2 5

(72)発明者 ムドゥンバ, スリーニバス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 8 7, ユニオン シティ, カンタベリー コート
3 0 7 3 1

(72)発明者 ニバギオリ, ティエリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 7, アサートン, ルピン レーン 9 9

(72)発明者 ウェーバー, デイビッド エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 0 6, ダンビル, ブラックホーク ドライブ 5 4
2 7

F ターム(参考) 4C076 AA11 AA95 BB01 BB24 CC07 CC10 DD09F DD37E DD41E DD46E
FF12 FF15 FF16 FF31 GG46
4C086 AA01 AA02 CB22 EA04 MA03 MA05 MA17 MA52 MA58 NA12
NA13 ZA33 ZB08