

(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2020-535156

(P2020-535156A)

(43) 公表日 令和2年12月3日 (2020.12.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-517321 (P2020-517321)	(71) 出願人	512086242
(86) (22) 出願日	平成30年9月25日 (2018.9.25)		ノバリック ゲーエムベーハー
(85) 翻訳文提出日	令和2年5月22日 (2020.5.22)		ドイツ国 ハイデルベルク 6 9 1 2 0
(86) 国際出願番号	PCT/EP2018/075974		イム ノイエンハイマー フェルド 5 1
(87) 国際公開番号	W02019/063551		5
(87) 国際公開日	平成31年4月4日 (2019.4.4)	(74) 代理人	100133503
(31) 優先権主張番号	17193364.1		弁理士 関口 一哉
(32) 優先日	平成29年9月27日 (2017.9.27)	(72) 発明者	グンター, ベルンハルト
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		ドイツ連邦共和国 6 9 2 2 1 ドッゼン
			ハイム シュリースハイマーシュトラーク
			1 9
		(72) 発明者	ルッシャー, フランク
			ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリー
			スハイム ブルクヴェーク 3 1
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼疾患の治療に使用するためのラタノプロストを含む眼科用組成物

(57) 【要約】

本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および／またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、- ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み； - 対象の眼に投与され； - 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約 0 . 5 ~ 1 . 4 μ g の範囲である、組成物を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および／またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、

- ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；
- 対象の眼に投与され；
- 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約 0.5 ～ 1.4 μ g の範囲である、組成物。

【請求項 2】

前記半フッ化アルカンが F 6 H 8 および F 4 H 5 から選択される、好ましくは前記半フッ化アルカンが F 6 H 8 である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

対象の眼に局所投与される、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

可溶化剤をさらに含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

可溶化剤が、エタノール、中鎖トリグリセリド (MCT) およびジエチレングリコールモノエチルエーテル (DEGEE) から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記可溶化剤が、前記液体ビヒクルの総重量に対して最大 2.5 % (w/w) の量で含まれる、請求項 4 または 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記可溶化剤がエタノールである、請求項 4 から 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

水および保存剤を実質的に含まない、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

組成物の片眼当たりの標的投与体積が約 8 ～ 15 μ l、好ましくは約 10 ～ 12 μ l である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

約 0.005 ～ 0.015 % (w/v)、好ましくは約 0.008 ～ 0.012 % (w/v) のラタノプロストを含む、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約 1.0 ～ 1.2 μ g の範囲である、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

約 0.01 % (w/v) のラタノプロストを含み、片眼当たり単回投与で投与される前記ラタノプロストが約 1.1 μ g であり、組成物の片眼当たりの標的投与体積が約 11 μ l である、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも 99 % (w/w) の 1 - ペルフルオロブチル - ペンタン (CF₃(CF₂)₃ - (CH₂)₄CH₃(F₄H₅)) または 1 - ペルフルオロオヘキシル - オクタン (CF₃(CF₂)₅ - (CH₂)₇CH₃(F₆H₈)) および最大 1 % (w/w) のエタノールから本質的になる液体ビヒクルに溶解したラタノプロストを含む、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

1 日 1 回投与される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

請求項 1 から 14 のいずれか一項に記載の使用するための医薬組成物を含み、前記医薬組成物を保持するための容器と、前記組成物を投与するための液滴ディスペンサーとを含

10

20

30

40

50

むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物療法の分野に関する。より具体的には、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および／またはこれらに関連する症状などの眼に影響を及ぼす疾患および状態の治療に関する。

【背景技術】

【0002】

眼圧上昇は、しばしば視神経損傷を伴う眼の頻繁な障害であり、その場合、疾患は緑内障となる。視神経損傷がない場合、その状態は高眼圧症と呼ばれる。

10

【0003】

正常な眼圧は、通常10～21mmHgの範囲であると定義されている。圧力は主に、眼の房水の産生率と排液率のバランスから生じる。さらに、これは角膜厚および剛性の影響を受ける。眼圧は、典型的には約15～16mmHg付近で変動し、振幅は最大6mmHgである。例えば、眼圧は、房水の産生が減少するため、通常夜間に低下する。眼圧はまた、運動、心拍数、呼吸、水分摂取、ならびに一定の種類の全身または局所薬などの種々の生理学的因子にも反応する。

【0004】

房水は、眼の毛様体によって産生され、そこから後房に流れ込む。房水の組成は血漿の組成と極めて類似しているが、タンパク質含有量が低い点で血漿とは異なる。その主成分は、水(99%)、電解質(生理的pHを維持するための無機イオン)、少量のアルブミンおよび - グロブリン、アスコルビン酸塩、グルコース、乳酸塩、ならびにアミノ酸である。

20

【0005】

房水は、後房から虹彩の瞳孔を介して眼の前房に分配される。ここから、房水は、線維柱帯細胞(trabeculocyte)によって裏打ちされた海綿状組織領域であり、その主な機能が房水をシュレム管と呼ばれる一連の管に排出することである、いわゆる線維柱帯を通して流れ、シュレム管から、房水が血液循環に入る。線維柱帯からシュレム管への房水流は、2つの異なる経路：直接的に房水静脈を介して強膜上静脈に、または間接的にコレクターチャネル(collector channel)を介して強膜内叢によって強膜上静脈に発生する。この線維柱帯流出経路が、排出される房水の主要な部分を占める。さらに、ブドウ膜強膜流出である2番目の主要な排液経路が存在し、これは、眼圧とは比較的独立しており、通常、健康なヒトの房水排液の5～10%しか占めていない。

30

【0006】

線維柱帯とブドウ膜強膜組織の両方で、種々のプロスタノイド受容体が発見されており、プロスタノイドが房水産生および／または排液の調節に関与し、それによって眼圧に影響を及ぼすことを示している。線維柱帯では、EP、FP、IP、DPおよびTP受容体ファミリーをコードする遺伝子が発現されるが、EPおよびFP受容体ファミリーはブドウ膜強膜組織で優勢である(Toriset al., Surv Ophthalmol. 2008; 53, Suppl. 1, S107-S120)。

40

【0007】

プロスタノイドは、エイコサノイドのサブクラスを表す生理的脂肪酸誘導体である。これらはプロスタグランジン、プロスタミド、トロンボキサンおよびプロスタサイクリンを含み、これらの化合物は全て、多数の生理学的過程に関与するメディエーターである。PGF₂、PGE₂、PGD₂およびPGI₂などの天然プロスタグランジンは、それぞれの受容体(FP、EP、DP、IP)に対する特定の親和性を示すが、他のプロスタグランジン受容体に対するいくつかの非選択的親和性も有する(同上)。プロスタグランジンは、マトリックスメタロプロテイナーゼに対する直接的効果も有する。これらは、線維柱帯で発現される中性プロテイナーゼであり、細胞外マトリックスを分解することによ

50

って房水流出抵抗の制御において役割を果たす。

【0008】

ラタノプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、トラボプロストおよびウノプロストなどのいくつかのプロスタグランジン類似体は、眼圧を低下させる局所投与薬として有効であることが分かっている。一部の専門家によると、ビマトプロストはプロスタグランジン誘導体ではなくプロスタマイドとして理解されている。

【0009】

ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、およびおそらくビマトプロストも強力で選択的なPGF₂ アゴニストである。これらの正味の効果は眼圧の低下であり、これは主にブドウ膜強膜経路を介した房水排水の実質的な増加によって引き起こされる。おそらく、これらは、線維柱帯流出もある程度増加させる。

【0010】

プロスタグランジン類似体を含む種々の点眼製剤が開発され、市販されている。ラタノプロストおよびトラボプロストは、それぞれ50 µg/mL (0.005%) および40 µg/mL (0.004%) の強度を有する複数回投与ボトルで、緩衝化、等張化、保存水溶液として提供される。タフルプロストは、同様の保存製剤、ならびに単回投与容器中の非保存製剤で利用可能である。タフルプロスト製剤は、15 µg/mL (0.0015%) の強度を有し、界面活性剤であるポリソルベート80をさらに含有する。ビマトプロストも、緩衝化、等張化および保存水溶液として市販されており；その強度は0.3 mg/mL (0.03%) である。市販のウノプロストン製剤の強度は1.5 mg/mL (0.15%) である。これは緩衝液、保存剤、等張化剤およびポリソルベート80を含有している。

【0011】

しかしながら、眼科用の保存水性製剤は、特に緑内障治療などの長期使用において、刺激性または過敏性反応を引き起こす可能性があるという点で不利である。上記の製剤で最も一般的な保存剤は、頻繁な刺激性毒性反応に関連する第四級アンモニウム化合物である塩化ベンザルコニウムである。非保存単回使用容器はこの欠点を回避するが、高価である。これらは各単回投与用の容器を必要とするだけでなく、製剤の過充填も必要とする（実際の薬のかなりの部分（ほとんどではないにしても）が容器に残り、廃棄物として排出されることを意味する）。眼に実際に投与される点眼中の薬物を考えると、涙嚢の体積容量が限られているため、その一部のみが有効になる：投与された流体体積のかなりの部分が眼瞼の瞬きによって排出され、別の部分が鼻涙管を介して全身的に吸収され、これが潜在的に薬物副作用をもたらす。

【0012】

現在利用可能なラタノプロスト製剤に含有される保存剤にもかかわらず、患者自身によると思われる製品の微生物学的汚染によって引き起こされる細菌性角膜炎の報告があり、製品の微生物学的安全性が相対的なものにすぎないことが示唆されている。

【0013】

Xalatan（登録商標）（ラタノプロスト）0.005%点眼液および関連する名称が、開放隅角緑内障および高眼圧症の成人患者における眼圧上昇の軽減のために、1996年以来いくつかのEU加盟国で承認されている。Xalatanは、濃度50 µg/mLのラタノプロストの無菌等張緩衝水溶液である。水溶液1滴にはおよそ1.5 µgのラタノプロストが含有されており、眼への局所投与を意図している。Xalatanは、およそ80滴の溶液に相当する2.5 mLのXalatanを含有する5 mLプラスチック製眼用ディスペンサーボトルで供給される。Xalatan各1 mLには50 µgのラタノプロストが含有されており、注射用水および保存剤としての塩化ベンザルコニウムをさらに含む。成人に推奨される1日量は、片方または両方の罹患した眼に投与される1点眼（およそ1.5 µgのラタノプロストに相当）であり、夜に投与した場合に最適な効果が得られる。

【0014】

10

20

30

40

50

国際公開第2011/113855号パンフレットは、広範囲の有効成分の担体として有用な半フッ化(semifluorinated)アルカンに基づく眼圧上昇を治療するための医薬組成物を開示している。好ましい有効成分は、例えばラタノプロスト、ビマトプロスト、タフルプロスト、トラボプロストおよびウノプロストンなどの難水溶性プロスタグランジン類似体を含む。組成物は眼に局所投与することができる。

【0015】

緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を予防または治療する方法に有用であり、先行技術の製剤に関連する制限または欠点の少なくとも1つを克服する新規な医薬組成物を提供することが、本発明の目的である。具体的な態様では、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状の管理に有用なかなりの量の難水溶性原体を

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】国際公開第2011/113855号パンフレット

【非特許文献】

【0017】

【非特許文献1】Toris et al., Surv Ophthalmol, 2008; 53, Suppl. 1, S107-S120

20

【発明の概要】

【0018】

第1の態様では、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、

- ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；
- 対象の眼に投与され；
- 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約0.5～1.4 μgの範囲である、

組成物に関する。

さらなる態様では、本発明は、本発明の第1の態様による使用するための医薬組成物を含み、医薬組成物を保持するための容器と、組成物を投与するための液滴ディスペンサーとを含むキットを提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】ラタノプロストの反復局所眼投与後の眼圧(IOP)に関する薬力学を調査した、以下でさらに概説される実験動物試験(イヌ)の2つの試験の結果を示す図である。

【図2】試験動物の右眼(OD)に投与されたF6H8中ラタノプロストを含む組成物と同じ試験動物の左眼(OS)に投与されたXalatan(登録商標)の直接比較結果を示す図である。

40

【発明を実施するための形態】

【0020】

第1の態様では、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、

- ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；
- 対象の眼に投与され；
- 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約0.5～1.4 μgの範囲である、

組成物に関する。

【0021】

本発明による医薬組成物は、緑内障および/またはこれに関連する症状、例えば下記の

50

症状の治療または予防に有用である。本明細書で理解される緑内障は、視神経を損傷し、失明につながるおそれがある眼状態の用語である。さまざまな種類の緑内障を分類する際の主な分割は、開放隅角緑内障と閉塞隅角（または隅角閉鎖）緑内障である。開放隅角は、虹彩が角膜と交わる角度が、そうであるべきように広く、開いているものを指し、流体が眼の内側から排出され、よって内圧が緩和される。この角度が狭いまたは閉じると、圧力が増大し、最終的に視神経を損傷して失明につながり得る。

【 0 0 2 2 】

本発明による医薬組成物はまた、眼圧上昇（IOP）および／またはこれに関連する症状、例えば下記の症状の治療または予防に有用である。本明細書で理解されるIOPは、緑内障の発症の主要な危険因子を構成する。IOPは視神経への損傷の主因であり、排液管の閉塞、および虹彩と角膜との間の角度の狭小または閉鎖を含む種々の理由により得る、眼内の過度の流体圧を特徴とする。IOP上昇は、緑内障による視野喪失の主要な危険因子となる。IOPのレベルが高いほど、視神経損傷および視野喪失の可能性が高くなる。

10

【 0 0 2 3 】

さらに、本発明による医薬組成物は、高眼圧症および／またはこれに関連する症状、例えば下記の症状の治療または予防に有用である。本明細書で理解される高眼圧症という用語は、眼内の上昇した流体圧の存在を示すが、通常、視神経損傷も視野喪失もない。眼圧上昇は緑内障の重要な危険因子である。大部分の人にとって、眼圧の正常範囲は10 mmHg ~ 21 mmHgである。したがって、特に他の危険因子がある場合、常に21 mmHg超の眼圧上昇を有するほとんどの人は、進行中の高眼圧症に起因し得る緑内障による失明を防ぐために通常治療される。高眼圧症は、毛様体を通して眼に入る流体と、線維柱帯を通して眼から出る流体との間の不均衡の結果と考えられ得る。

20

【 0 0 2 4 】

本発明による使用するための組成物は、実験式 $C_{26}H_{40}O_5$ および分子量432.593 g/mol（CAS番号130209-82-4）を有する有効成分ラタノプロストを含む。ラタノプロストは、角膜中で遊離酸に活性化されるエステルプロドラッグである。これはプロスタグランジンF₂類似体、より具体的には、房水の流出を増加させることによって眼圧（IOP）を低下させると考えられているプロスタノイド選択的FP受容体アゴニストである。動物およびヒトでの研究で、主な作用機序はブドウ膜強膜流出増加であることが示唆されている。

30

【 0 0 2 5 】

好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約0.005% ~ 約0.015%（w/v）のラタノプロスト、より好ましくは約0.008% ~ 約0.015%（w/v）、最も好ましくは約0.008% ~ 約0.012%（w/v）の活性化化合物ラタノプロストを含む。別の好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約0.010%（w/v）の有効成分ラタノプロストを含む。

【 0 0 2 6 】

特に指示しない限り、本医薬組成物に関連して本明細書全体を通して使用される「%（w/v）」という用語は、組成物の総体積に対する重量パーセントとしての組成物の成分（例えば、ラタノプロストなど）の量を示す（「w」は重量を示し、「v」は体積を示す）。例えば、0.05%（w/v）は、1 mLの組成物中0.5 mgの成分に関連すると理解され得、0.1%（w/v）は、1 mLの組成物中1.0 mgの成分に相当するだろう。特に指示しない限り、「%（w/w）」という用語は、組成物の総重量に対する重量パーセントとしての組成物の成分の量を指す（「w」は重量を示す）。

40

【 0 0 2 7 】

本明細書で、および例えば、組成物に溶解したラタノプロストの濃度または組成物の単回投与で特徴付けられるラタノプロストの量などのパラメータに関してまたは関連して使用される「約（about）」という用語は、定義される正確な値、ならびに当技術分野および分野で知られている標準的な技術および機器を使用してこれらのパラメータを測定

50

または決定する際に通常観察される変動の程度に入る任意の値を含む。

【0028】

本発明による医薬組成物は、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルをさらに含む。上記の有効成分ラタノプロストは、下記の半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルに溶解または懸濁、好ましくは溶解し得る。本明細書を通して同義的に使用される「半フッ化アルカン」または「SFA」という用語は、非フッ化炭化水素セグメントに結合した過フッ化炭化水素セグメントからなる化合物を示す。両セグメントは分岐であっても直鎖であってもよい。しかしながら、好ましくは、両セグメントは、非分岐の直鎖セグメントである。

【0029】

好ましい実施形態では、本医薬組成物の液体ビヒクルが、半フッ化アルカンまたは2つ以上の異なる半フッ化アルカンの混合物を含む。しかしながら、好ましくは、本医薬組成物の液体ビヒクルが、ただ1つの半フッ化アルカンを含む。

10

【0030】

本発明では、好ましい半フッ化アルカンが、一般式(I)



(式中、係数nは3～5から選択される整数であり、mは4～7から選択される整数である)

のものである。

【0031】

以下で括弧中に示され、本明細書でさらに使用され得る特定の半フッ化アルカンの代替命名法は、一般式 F_nH_m (式中、Fは直鎖過フッ化炭化水素セグメントを意味し、Hは直鎖非フッ化炭化水素セグメントを意味し、n、mはそれぞれのセグメントの炭素原子の数である)に基づく。例えば、 F_4H_5 は、4つの炭素($n=4$)を有する直鎖過フッ化セグメントFと5つの炭素($m=5$)を有する直鎖非フッ化炭化水素セグメントを有する、1-ペルフルオロブチル-ペンタンまたは $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3$ (あるいは、式 $F(CF_2)_4(CH_2)_5H$ としても表され得る)を示すために使用され得る。さらに、 F_6H_8 は、6つの炭素($n=6$)を有する直鎖過フッ化セグメントFと8つの炭素($m=8$)を有する直鎖非フッ化炭化水素セグメントを有する、1-ペルフルオロヘキシル-オクタンまたは $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3$ (あるいは、式 $F(CF_2)_6(CH_2)_8H$ としても表され得る)を示すために使用され得る。

20

30

【0032】

したがって、本発明の組成物に使用される前記半フッ化アルカンは、 $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3(F_4H_5)$ 、 $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_5CH_3(F_4H_6)$ 、 $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_6CH_3(F_4H_7)$ 、 $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_7CH_3(F_4H_8)$ 、 $CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_4CH_3(F_5H_5)$ 、 $CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_5CH_3(F_5H_6)$ 、 $CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_6CH_3(F_5H_7)$ 、 $CF_3(CF_2)_4-(CH_2)_7CH_3(F_5H_8)$ 、 $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_4CH_3(F_6H_5)$ 、 $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_5CH_3(F_6H_6)$ 、 $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_6CH_3(F_6H_7)$ および $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3(F_6H_8)$ から選択され得る。より好ましくは、前記半フッ化アルカンは、 $CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3(F_4H_5)$ および $CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3(F_6H_8)$ から選択され得る。

40

【0033】

好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン($CF_3(CF_2)_5-(CH_2)_7CH_3(F_6H_8)$)および1-ペルフルオロブチル-ペンタン($CF_3(CF_2)_3-(CH_2)_4CH_3(F_4H_5)$)から選択される式(I)の半フッ化アルカンを含む。本発明の特に好ましい実施形態では、式(I)の半フッ化アルカンが、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$ 、(F_6H_8))である。

【0034】

50

上記の液体 S F A は、化学的および生理学的に不活性で、無色で、安定である。これらの典型的な密度は $1.1 \sim 1.7 \text{ g / cm}^3$ に及び、これらの表面張力は 19 mN / m という低さであり得る。F n H m 型の S F A は水に不溶性であるが、いくぶん両親媒性でもあり、非フッ化セグメントのサイズ増加と相関して親油性が増加する。

【 0 0 3 5 】

S F A が眼科用組成物の担体またはビヒクルとして特に適していることが本発明者らによって発見された。これは、前臨床試験で示されるように、S F A が予想外に眼による忍容性が高いという事実に基づく。おそらく油性化合物を除いて、有機溶媒または非水性溶媒が眼に投与されると典型的には極めて刺激性である、または極めて有害でさえあるので、これは非常に驚くべきことである。

10

【 0 0 3 6 】

「ある (a) 」半フッ化アルカンを含む本発明の医薬組成物または液体ビヒクルは、少なくとも 1 つの上記の式 (I) の半フッ化アルカンを含むと本明細書で理解されるべきである。しかしながら、場合により、組成物または液体ビヒクルは、2 つ以上、例えば、2 つ以上の式 (I) の半フッ化アルカン、すなわち、上記の半フッ化アルカン種のいずれか 1 つの混合物を含み得る。

【 0 0 3 7 】

さらに別の実施形態では、本医薬組成物の液体ビヒクルが、上で特定される式 (I) の半フッ化アルカンからなり得る。この文脈では、「ある (a) 」半フッ化アルカンという用語は、少なくとも 1 つの半フッ化アルカンとして理解されるべきであるが、2 つ以上、または複数の半フッ化アルカン化合物の選択肢も含み得る。したがって、一実施形態では、液体ビヒクルが、2 つ以上の上で特定される式 (I) の半フッ化アルカンからなり得る。

20

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される場合、「～からなる (c o n s i s t s) 」という用語および「～からなっている (c o n s i s t i n g) 」または「～からなる (c o n s i s t) 」という関連する用語は、この用語が前につくもの以外の他の特徴が存在しないことを意味すると理解されるべきである。組成物の文脈において、このような用語が前につくもの以外の他の構成要素または成分が、組成物中に存在する場合、それは、本発明の目的に関して技術的利点も関連性も付与しないような微量または残留量でのみ存在し、例えば、これらの用語と合わせて使用される「本質的に (e s s e n t i a l l y) 」または「実質的に (s u b s t a n t i a l l y) 」という用語によってさらに理解され得る (例えば、「～から本質的になる (e s s e n t i a l l y c o n s i s t i n g o f) 」)。半フッ化アルカンの合成に由来し、精製時に定量的に除去することができないため、微量または残留量でのみ存在する、および本発明の目的に関して技術的利点も関連性も付与しない異性体またはオレフィン系不純物が、このような他の構成要素または成分の上記定義に入ることが理解されるべきである。対照的に、本組成物の文脈における「～を含んでいる (c o m p r i s i n g) 」という用語または「～を含む (c o m p r i s e s) 」もしくは「～を含む (c o m p r i s e) 」という関連する用語は、この用語が前につくもの以外の他の特徴が組成物中に存在してもよいことを意味すると理解されるべきである。

30

40

【 0 0 3 9 】

さらなる実施形態では、上記の前記実施形態のいずれかで定義される本医薬組成物の液体ビヒクルが、好ましくは、液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも 70 % (w / w) 、75 % (w / w) 、85 % (w / w) 、90 % (w / w) 、95 % (w / w) 、98 % (w / w) 、98.5 % (w / w) 、99 % (w / w) 、99.5 % (w / w) 、99.8 % (w / w) または少なくとも 99.9 % (w / w) の量の半フッ化アルカン、または場合により、半フッ化アルカンの混合物を含む。本発明の好ましい実施形態では、液体ビヒクルが、液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも 97.5 % (w / w) の半フッ化アルカンを含む。

【 0 0 4 0 】

50

本明細書で使用される「% (w/w)」という用語は、特に指示しない限り、本医薬組成物の液体ビヒクルの総重量に対する重量パーセントとしての組成物の成分の量を指す（「w」は重量を示す）。

【0041】

本発明のなおさらなる実施形態では、液体ビヒクルが、好ましくは、液体ビヒクルの総重量に対して約90% (w/w) ~ 約99.9% (w/w)、より好ましくは約95% (w/w) または97% (w/w) または97.5% (w/w) ~ 約99.5% (w/w) の量の半フッ化アルカン、または場合により、上記の半フッ化アルカンの混合物を含む。本発明の最も好ましい実施形態では、液体ビヒクルが、液体ビヒクルの総重量に対して約97.5% (w/w) ~ 約99.5% (w/w) の量の半フッ化アルカンを含む。

10

【0042】

さらなる実施形態では、本医薬組成物、より具体的には、本医薬組成物の液体ビヒクルが、可溶化剤をさらに含み得る。本明細書で使用される「可溶化剤 (solubilizing agent)」という用語は、上記の半フッ化アルカンを含む選択された液体ビヒクルへの有効成分ラタノプロストの溶解度を増強または促進する化合物または化合物の組み合わせを示す。好ましい実施形態では、既に上で述べられるように、ラタノプロストが、半フッ化アルカンおよび場合により可溶化剤を含む液体ビヒクルに完全に溶解している。

【0043】

本医薬組成物の液体ビヒクルに場合により含まれ得る可溶化剤は、好ましくは液体ビヒクルの総重量に対して最大3% (w/w)、または好ましくは最大2.5% (w/w) の量で存在し得る。好ましい実施形態では、液体ビヒクルが、液体ビヒクルの総重量に対して最大1% (w/w)、好ましくは最大0.5% (w/w) と低い量の可溶化剤を含む。別の好ましい実施形態では、液体ビヒクルが、液体ビヒクルの重量に対して約2.5% ~ 0.5% (w/w)、好ましくは約1% ~ 0.5% (w/w) の量の可溶化剤をさらに含む。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、可溶化剤が、例えば、グリセリド油、液体ワックスおよび液体パラフィンから選択される有機共溶媒および/または油、または高度の生体適合性を示す有機溶媒などの液体賦形剤であり得る。

30

【0045】

潜在的に有用な液体賦形剤の例は、1つまたは複数のSFAと組み合わせて使用され得る油性賦形剤を含み、トリグリセリド油、鉱油、中鎖トリグリセリド (MCT)、油性脂肪酸イソプロピルミリステート、油性脂肪アルコール、ソルビトールと脂肪酸のエステル、油性スクロースエステル、または眼によって生理学的に許容される任意の他の物質を含む。好ましい実施形態の1つでは、液体ビヒクルが、液体賦形剤の形態の可溶化剤を含む。この場合、液体賦形剤が、液体ビヒクルの総重量に対して好ましくは最大3% (w/w)、より好ましくは最大2.5% (w/w) の濃度のMCTであることがさらに好ましい。

【0046】

本明細書で使用される潜在的に有用な可溶化剤のさらなる例は、有機溶媒である。好ましい有機溶媒には、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールおよびエタノールが含まれる。好ましい実施形態では、本組成物の液体ビヒクルが、好ましくは本医薬組成物の液体ビヒクルの重量に対して最大1.5% (w/w)、より好ましくは最大1% (w/w) の量の可溶化剤としてのジエチレングリコールモノエチルエーテル (DEGEE) を含み得る。

40

【0047】

なおさらに好ましい実施形態では、本医薬組成物の液体ビヒクルが、好ましくは本医薬組成物の液体ビヒクルの重量に対して最大1% (w/w)、より好ましくは最大0.8% (w/w)、最も好ましくは最大0.5% (w/w) の量の可溶化剤としてのエタノール

50

を含み得る。

【0048】

したがって、好ましい実施形態では、本医薬組成物の液体ビヒクルが、可溶化剤をさらに含む。好ましくは、可溶化剤がエタノール、MCTおよびDEGEEから選択される。

【0049】

本発明による使用するための医薬組成物は、例えば、保存剤、より具体的には保存剤および/または界面活性剤などのさらなる賦形剤を含んでも含まなくてもよい。しかしながら、好ましい実施形態では、本発明による医薬組成物が、保存剤を実質的に含まない。

【0050】

好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、水を実質的に含まない。本明細書で理解されるように、組成物構成要素に関する「実質的に含まない(substantially free)」または「本質的に含まない(essentially free)」という用語は、微量以下の前記構成要素の存在を指し、微量で存在する場合、構成要素は組成物に技術的に寄与しない。

【0051】

なおさらなる好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、水および保存剤を実質的に含まない。

【0052】

特に好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも99%(w/w)の1-ペルフルオロブチル-ペンタン(CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₄CH₃(F₄H₅))または1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(CF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈))および最大1%(w/w)のエタノールから本質的になる液体ビヒクルに溶解したラタノプロストを含む。

【0053】

さらに好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも99.5%(w/w)の1-ペルフルオロブチル-ペンタン(CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₄CH₃(F₄H₅))または1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(CF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈))および最大0.5%(w/w)のエタノールから本質的になる液体ビヒクルに溶解したラタノプロストを含む。

【0054】

さらに好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも99.5%(w/w)の1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(CF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈))および最大0.5%(w/w)のエタノールから本質的になる液体ビヒクルに溶解したラタノプロストを含む。

【0055】

より好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも99.5%(w/w)の1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(CF₃(CF₂)₅-(CH₂)₇CH₃(F₆H₈))および最大0.5%(w/w)のエタノールから本質的になる液体ビヒクルに溶解したラタノプロストから本質的になる。

【0056】

上で概説されるように、本発明の使用するための組成物は、好ましくは、ラタノプロストが選択された液体ビヒクルに完全に溶解している透明な溶液として提供される。さらに、本発明による使用するための組成物は、好ましくは無菌形態で提供される。

【0057】

ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む、本発明による使用するための医薬組成物は、対象の眼に局所投与されてもよいし、または結膜下注射によって対象の眼に投与されてもよい。しかしながら、好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、対象の眼に局所投与される。

10

20

30

40

50

【0058】

本明細書で使用される「局所投与される (administered topically)」という用語は、本液体医薬組成物を対象の眼の表面と接触させることを可能にする全ての可能な投与方法を含む。典型的には、本医薬組成物は、1滴または複数滴または小滴の形態で対象の眼に投与され得る。液滴は、眼の表面、好ましくは局所投与または点滴注入にアクセス可能な眼の任意の表面領域または組織、例えば角膜または結膜に投与され得る。組成物の液滴または小滴は、眼の角膜表面などの眼の表面上、あるいは眼の下眼瞼をゆっくりと引き下げることによって形成される空間、すなわち嚢またはポケットに直接点滴注入され得る。

【0059】

本明細書で使用される「結膜下注射」という用語は、対象の眼の結膜の下の本発明の医薬組成物の注射の任意の形態を意味する。これは、適切な注射器による本医薬組成物の注射を含み得る。結膜下注射という用語はまた、結膜の下に挿入される医療機器またはインサートによる、例えば結膜中の生成された開口部を通した注射を含み得る。

【0060】

本明細書で使用される場合、「眼への投与 (administration to an eye)」または「片眼当たり (per eye)」という用語は、所与の投与、例えば、本発明による使用するための医薬組成物の、対象の個々の眼への単回投与の投与を指す。しかしながら、本明細書に記載される眼疾患、すなわち緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の治療は、対象における片眼の治療に限定されるものではなく、本発明による使用するための組成物を、前記疾患に罹患している対象のそれぞれの眼、すなわち両眼に投与することを伴う療法も含むと理解されるべきである。

【0061】

本明細書で使用される「対象」という用語は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状を患っている、これらと診断されている、またはこれらの発症の危険にさらされているヒトまたは動物、しかしながら好ましくはヒトを意味する。

【0062】

ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む、本発明による使用するための医薬組成物は、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約0.5 ~ 1.4 μg の範囲であることをさらに特徴とする。しかしながら、好ましい実施形態では、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が、約0.7 ~ 1.4 μg 、好ましくは約1.0 ~ 1.2 μg 、さらにより好ましくは約1.1 μg の範囲である。

【0063】

本発明による使用するための医薬組成物は、小さな小滴 (液滴) を形成する。本発明の好ましい実施形態では、組成物の「片眼当たりの標的投与体積 (target dose volume per eye)」と本明細書で呼ばれる、片眼当たり単回投与で投与される組成物の体積が、適切な液滴ディスペンサーから投与される場合、約6 ~ 28 μl の範囲、より好ましくは約6 ~ 24 μl の範囲、最も好ましくは約6 ~ 15 μl の範囲である。本発明の別の好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約8 ~ 15 μl の範囲、好ましくは約9 ~ 14 μl の範囲、最も好ましくは約10 ~ 12 μl の範囲の組成物の片眼当たりの標的投与体積を有する。本発明の最も好ましい実施形態では、組成物の片眼当たりの標的投与体積が、約11 μl である。これは、本発明の組成物を、例えば、約30 μl の小滴サイズを特徴とする Xalatan などの水性ラタノプロスト組成物とさらに区別する。

【0064】

したがって、好ましい実施形態では、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；対象の眼に投与され；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約0.5 ~ 1.4 μg の範囲であり；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が、医薬組成物の定義される体積 (以下、

10

20

30

40

50

「組成物の片眼当たりの標的投与体積」と呼ばれる)で提供される、組成物。さらに好ましい実施形態では、(片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量を含む)組成物の片眼当たりの標的投与体積が、 $30\mu\text{l}$ 以下、好ましくは $25\mu\text{l}$ 未満、より好ましくは $15\mu\text{l}$ 未満である。

【0065】

本発明の好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約 $0.005\% \sim 0.015\%$ (w/v)のラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；組成物が対象の眼に投与され；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約 $1.0 \sim 1.2\mu\text{g}$ の範囲である。

【0066】

本発明の別の好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約 $0.008\% \sim 0.015\%$ (w/v)のラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；組成物が対象の眼に投与され；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約 $1.0 \sim 1.2\mu\text{g}$ の範囲である。

【0067】

本発明の別の好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約 $0.008\% \sim 0.012\%$ (w/v)のラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；組成物が対象の眼に投与され；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約 $1.0 \sim 1.2\mu\text{g}$ の範囲である。

【0068】

特に好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約 $0.008\% \sim 0.012\%$ (w/v)のラタノプロストを含み、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約 $1.1\mu\text{g}$ である。

【0069】

別の好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約 0.010% (w/v)のラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み、組成物が対象の眼に投与され、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約 $1.1\mu\text{g}$ であり、片眼当たりの標的投与体積が約 $11\mu\text{l}$ である。

【0070】

最も好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み、組成物が対象の眼に投与され、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約 $1.0 \sim 1.2\mu\text{g}$ の範囲であり、片眼当たりの標的投与体積が約 $6 \sim 24\mu\text{l}$ 、好ましくは約 $6 \sim 15\mu\text{l}$ 、より好ましくは約 $8 \sim 15\mu\text{l}$ 、さらにより好ましくは約 $10 \sim 12\mu\text{l}$ 、最も好ましくは $11\mu\text{l}$ の範囲である。

【0071】

したがって、好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、1日1回投与される。さらに好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物の単回投与が、対象の眼に1回の1滴として投与される。

【0072】

驚くべきことに、液体ビヒクルの構成成分としての上記のSFAの存在により、上記の既知の水性組成物と比較して有利な組成物の標的投与体積を有するラタノプロストの単回投与量の有益な組み合わせを有する本医薬組成物の調製が可能になることが分かった。具体的には、片眼当たりの標的投与 $1.5\mu\text{g}$ および片眼当たりの標的投与体積 $30\mu\text{l}$ を特徴とする市販の組成物Xalatanを投与することによって達成される低下に匹敵する眼圧の低下を達成することが可能である。図2に示されるように、例えば、 $1.1\mu\text{g}$ の片眼当たりの標的投与を有する組成物は、Xalatanに匹敵する眼圧の低下を示す。さらに、本発明による使用するための医薬組成物の別の利点は、組成物が、Xalatanの標的投与体積と比較して、かなり低い標的投与体積で投与され得ることである。

【0073】

一例として、好ましい実施形態では、本発明による使用するための医薬組成物が、約 $8 \mu\text{l}$ ~ 約 $15 \mu\text{l}$ 、好ましくは約 $10 \mu\text{l}$ ~ 約 $12 \mu\text{l}$ 、より好ましくは約 $11 \mu\text{l}$ などの、片眼当たり単回投与で投与される組成物のかなり低い体積（組成物の標的投与体積）を特徴とする。

【0074】

さらに、有意に大きな液滴サイズを有する水性組成物の投与に関連する1つの複雑さは、通常、眼の表面に局所投与される水性組成物の量のほんの一部のみが実際にそこに留まることである。多くの場合、比較的大量の水性組成物の一部は、眼の表面から直ちに漏れ、しばしば拭き取られる。したがって、治療上有効量のラタノプロストが実際に眼に到達することを保証するために、は過剰の組成物が通常必要である。

10

【0075】

これに基づいて、本発明の使用するための医薬組成物は、小滴サイズおよびこれに関連する標的投与体積の有意な減少を可能にし、したがって、上に概説されるように、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の治療に使用するために投与されるラタノプロストの総1日量の有意な減少を可能にする。

【0076】

第2の態様では、本発明は、本発明の第1の態様による、すなわち、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、

- ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；
- 対象の眼に投与され；
- 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約 $0.5 \sim 1.4 \mu\text{g}$ の範囲である

20

組成物を含み、

医薬組成物を保持するための容器と、組成物を投与するための液滴ディスペンサーとを含むキットを提供する。

【0077】

本発明の第1の態様による使用するための医薬組成物に関連して上に詳細に記載される全ての実施形態が、本発明のこの第2の態様によるキットに含まれ得ることが理解されるべきである。

30

【0078】

本明細書で理解されるように、液滴ディスペンサーは、医薬組成物を保持するための容器に装着され、固定され、または接続され得るディスペンサーまたはアプリケーション手段であり得る。好ましくは、液滴ディスペンサーは、1滴の本発明の第1の態様による医薬組成物の形態で単回投与を分配するように適合される。より好ましくは、液滴ディスペンサーは、約 $8 \mu\text{l}$ ~ 約 $15 \mu\text{l}$ 体積、好ましくは約 $10 \mu\text{l}$ ~ 約 $12 \mu\text{l}$ 体積の単回投与を分配するように適合され、さらにより好ましくは約 $11 \mu\text{l}$ 体積の単回投与を分配するように適合される。

【0079】

本明細書で理解される医薬組成物を保持するための容器は、好ましくは、単回投与を保持できる体積であるが、より好ましくは、組成物の多回または複数回投与を保持できる体積である。

40

【0080】

容器および/または液滴ディスペンサーは、好ましくは、熱可塑性材料またはポリマーから製造され得る。一実施形態では、容器および/または液滴ディスペンサーが、ポリエチレンおよびポリプロピレンから選択される熱可塑性材料から製造される。

【0081】

1つの特定の実施形態では、液滴ディスペンサーが、好ましくは低密度ポリエチレンおよび高密度ポリエチレンから選択されるポリエチレン材料から製造され、より好ましくは高密度ポリエチレンから製造される。別の実施形態では、容器が、ポリプロピレンまたは

50

ポリエチレン材料から製造され、より好ましくはポリプロピレンから製造される。

【0082】

好ましくは、容器が、本発明による使用するための医薬組成物で少なくとも部分的に満たされる体積または内部空間を有する。さらなる実施形態では、容器内の医薬組成物の体積と容器の総体積の比が、 $0.4 \sim 0.7$ である。本明細書で理解される容器の総体積は、容器の内部寸法によって形成される総内部体積を指す。容器内の医薬組成物の体積は、充填体積、すなわち、容器に保持される医薬組成物の体積を指す。例えば、総体積 3.0 ml の容器を含むキットでは、容器が、体積 2.0 ml の本発明による医薬組成物を保持することが好ましい。ここでは、容器内の医薬組成物の体積と容器の総体積の比が約 0.7 となるだろう。

10

【0083】

これらの実施形態によって提供されるこのようなキットは、本発明の第1の態様による医薬組成物の貯蔵および分配性 (dispensability) (すなわち、分配の容易さおよび一貫性) を改善することができる。

【0084】

第3の態様では、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状を治療または予防する方法であって、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む組成物を、対象の眼、好ましくは緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を有するヒトに投与するステップを含み、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約 $0.5 \sim 1.4 \mu\text{g}$ であり、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の治療において治療上有効である方法に言及する。

20

【0085】

第4の態様では、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状を予防または治療する方法に使用するための医薬組成物であって、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み、約 $0.5 \sim 1.4 \mu\text{g}$ ラタノプロストの片眼当たり単回投与で投与された場合に、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の治療または予防において治療上有効である組成物を提供する。

【0086】

第5の態様では、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法であって、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む、好ましくはSFAに溶解したラタノプロストを含む組成物を、前記ヒトの眼に1日1回投与するステップを含み、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約 $0.5 \sim 1.4 \mu\text{g}$ であり、総1日量当たりのラタノプロストの量を約 $67\% \sim 7\%$ 減少させ、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は、 $0.005\% (w/v)$ のラタノプロストを含む水溶液の片眼当たり1滴の1日投与と比較して、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の治療において少なくとも同等に治療上有効である方法に関する。

30

40

【0087】

本発明のこの第5の態様による方法の好ましい実施形態では、前記組成物の1滴が約 $1 \mu\text{l}$ の液滴体積を有し、前記 $0.005\% (w/v)$ ラタノプロスト水溶液の1滴が約 $30 \mu\text{l}$ の液滴体積を有する。

【0088】

本発明のこの第5の態様による方法のさらに好ましい実施形態では、ラタノプロストへの全身曝露が、1滴の $0.005\% (w/v)$ ラタノプロスト水溶液の1日投与と比較して減少する。

【0089】

本発明のこの第5の態様による方法のなおさらに好ましい実施形態では、1つまたは複

50

数の有害効果が、1滴の0.005% (w/v) ラタノプロスト水溶液の1日投与と比較して減少する。本明細書で使用される「有害効果」という用語は、一般的な意味によると、薬物に起因する望ましくない有害な効果を意味し、ラタノプロストの局所眼投与に起因するこの特定の場合、例えば、霧視、灼熱感および刺痛、結膜充血、異物感、掻痒感、(異色症)を引き起こす虹彩の色素沈着増加(褐色)、睫毛の伸長および肥厚、点状上皮性角膜症、風邪または上気道感染症、インフルエンザ様症候群、ドライアイ、過剰流涙、眼痛、眼瞼クラスト形成、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑(充血)、眼瞼痛、羞明、胸痛、アレルギー性皮膚反応、関節痛、背部痛、筋肉痛、喘息、ヘルペス角膜炎、虹彩炎、角膜炎、網膜動脈塞栓、網膜剥離、中毒性表皮壊死症、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症による硝子体出血、ならびに/あるいは円錐角膜を意味する。

10

【0090】

第6の態様では、本発明は、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法であって、1滴のF6H8またはF4H5に溶解した約0.01% (w/v) のラタノプロストを含む組成物を、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状を有するヒトの眼に1日1回投与するステップを含み、組成物は水を実質的に含まず、保存剤を実質的に含まず、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約1.1 μgであり、総1日量当たりのラタノプロストの量を約27%減少させ、0.005% (w/v) のラタノプロストを含む水溶液の片眼当たり1滴の1日1回投与と比較して、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の治療において少なくとも同等に治療上有効である方法を提供する。

20

【0091】

本発明の第1の態様による使用するための医薬組成物に関連して上に詳細に記載される全ての実施形態が、本発明の第3～第7の態様による方法に適用され得ることが理解されるべきである。

図面の詳細な説明

【0092】

図1は、F4H5またはF6H8中ラタノプロスト(0.005% (w/v))と対応する半フッ化アルカン単独の反復局所眼投与後の眼圧(IOP)に関する薬力学を調査した、以下でさらに概説される実験動物試験(イヌ)の結果を示す。グラフは、経時的な平均眼圧(IOP) (mmHg)の推移を示している。

30

【0093】

図2は、以下でさらに概説される、試験動物の右眼(OD)に投与されたF6H8中ラタノプロスト(0.01% (w/v))を含む組成物と同じ試験動物の左眼(OS)に投与されたXalatan(登録商標)の直接比較結果を示す。グラフは、経時的な平均眼圧(IOP) (mmHg)の推移を示している。

【0094】

以下の番号付き項目のリストは、本発明に含まれる実施形態である：

1. 緑内障、眼圧上昇、高眼圧症および/またはこれらに関連する症状の予防または治療に使用するための医薬組成物であって、

40

- ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み；
- 対象の眼に投与され；
- 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約0.5～1.4 μgの範囲である、組成物。

【0095】

2. 半フッ化アルカンがF6H8およびF4H5から選択される、項目1に記載の使用するための組成物。

【0096】

3. 半フッ化アルカンがF6H8である、項目1または2に記載の使用するための組成

50

物。

【 0 0 9 7 】

4 . 局所的にまたは結膜下注射によって対象の眼に投与される、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 0 9 8 】

5 . 対象の眼に局所投与される、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 0 9 9 】

6 . 結膜下注射によって対象の眼に投与される、項目 1 から 4 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

10

【 0 1 0 0 】

7 . 可溶化剤をさらに含む、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 1 】

8 . 可溶化剤がエタノール、M C T および D E G E E から選択される、項目 7 に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 2 】

9 . 可溶化剤が、液体ビヒクルの総重量に対して最大 2 . 5 % (w / w) の量で含まれる、項目 7 または 8 に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 3 】

1 0 . 可溶化剤がエタノールである、項目 7 から 9 のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

20

【 0 1 0 4 】

1 1 . エタノールの量が、液体ビヒクルの総重量に対して最大 0 . 5 % (w / w) である、項目 1 0 に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 5 】

1 2 . 水および保存剤を実質的に含まない、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 6 】

1 3 . 組成物の片眼当たりの標的投与体積が約 8 ~ 1 5 μ l である、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

30

【 0 1 0 7 】

1 4 . 組成物の片眼当たりの標的投与体積が約 1 0 ~ 1 2 μ l である、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 8 】

1 5 . 約 0 . 0 0 5 ~ 0 . 0 1 5 % (w / v) 、好ましくは約 0 . 0 0 8 ~ 0 . 0 1 2 % (w / v) のラタノプロストを含む、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 1 0 9 】

1 6 . 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量が約 1 . 0 ~ 1 . 2 μ g の範囲である、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

40

【 0 1 1 0 】

1 7 . 約 0 . 0 1 % (w / v) のラタノプロストを含み、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約 1 . 1 μ g であり、組成物の片眼当たりの標的投与体積が約 1 1 μ l である、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【 0 1 1 1 】

1 8 . 液体ビヒクルの総重量に対して少なくとも 9 9 % (w / w) の 1 - ペルフルオロブチル - ペンタン (C F ₃ (C F ₂) ₃ - (C H ₂) ₄ C H ₃ (F ₄ H ₅)) および / または 1 - ペルフルオロヘキシル - オクタン (C F ₃ (C F ₂) ₅ - (C H ₂) ₇ C H ₃ (F ₆ H ₈)) ならびに最大 1 % (w / w) のエタノールから本質的になる液体ビヒクルに溶解したラタノプロストから本質的になる、前記項目のいずれか一項に記載の使用するた

50

めの医薬組成物。

【0112】

19. 1日1回投与される、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【0113】

20. 組成物の単回投与が、対象の眼に1回の1滴として投与される、前記項目のいずれか一項に記載の使用するための医薬組成物。

【0114】

21. 緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を予防または治療する方法に使用するための医薬組成物であって、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルに溶解したラタノプロストを含み、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約0.5～1.4 μg の範囲である、組成物。

10

【0115】

22. 組成物の片眼当たりの標的投与体積が約8～約15 μl である、項目21に記載の使用するための組成物。

【0116】

23. 約0.005～0.015% (w/v)、好ましくは約0.008～0.012% (w/v)のラタノプロストを含む、項目21または22に記載の使用するための組成物。

【0117】

24. 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約1.0～1.2 μg である、項目21から23のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

20

【0118】

25. 組成物の片眼当たりの標的投与体積が約10～12 μl である、項目21から24のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【0119】

26. 好ましくはエタノール、MCTおよびDEGEEから選択される、可溶化剤をさらに含む、項目21から25のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【0120】

27. 可溶化剤が、液体ビヒクルの総重量に対して最大2.5% (w/w)の量で含まれる、項目26に記載の使用するための組成物。

30

【0121】

28. 可溶化剤がエタノールである、項目26に記載の使用するための組成物。

【0122】

29. エタノールの量が、液体ビヒクルの総重量に対して最大1.0% (w/w)、好ましくは最大0.5% (w/w)である、項目28に記載の使用するための組成物。

【0123】

30. 約0.01% (w/v)のラタノプロストを含み；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約1.1 μg であり、片眼当たりの標的投与体積が約11 μl である、項目21から29のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

40

【0124】

31. SFAがF6H8およびF4H5から選択されるものである、項目21から30のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【0125】

32. SFAがF6H8である、項目31に記載の使用するための組成物。

【0126】

33. 1日1回投与される、項目21から32のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

【0127】

34. 水および保存剤を実質的に含まない、項目21から33のいずれか一項に記載の使用するための組成物。

50

【 0 1 2 8 】

35. 前記項目のいずれか一項に記載の使用するための医薬組成物を含み、医薬組成物を保持するための容器と、組成物を投与するための液滴ディスペンサーとを含むキット。

【 0 1 2 9 】

36. 医薬組成物を保持するための容器および液滴ディスペンサーが、1滴当たり約8～15 μ l体積の組成物、好ましくは1滴当たり10～12 μ l体積の組成物、より好ましくは1滴当たり11 μ l体積の組成物を投与するように適合される、項目35に記載のキット。

【 0 1 3 0 】

37. 緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療する方法であって、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む組成物を、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を有するヒトの眼に投与するステップを含み、ラタノプロストは好ましくは液体ビヒクルに溶解しており、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約0.5～約1.4 μ gであり、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状の治療において治療上有効である方法。

10

【 0 1 3 1 】

38. 組成物の片眼当たりの標的投与体積が約8～約15 μ lである、項目37に記載の方法。

【 0 1 3 2 】

39. 組成物が約0.005～0.015% (w/v)、好ましくは約0.008～0.012% (w/v)のラタノプロストを含む、項目37または38に記載の方法。

20

【 0 1 3 3 】

40. 片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約1.0～1.2 μ gである、項目37から39のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 3 4 】

41. 組成物の片眼当たりの標的投与体積が約10～約12 μ l、好ましくは約11 μ lである、項目37から40のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 3 5 】

42. 組成物が、好ましくはエタノール、MCTおよびDEGEEから選択される、可溶化剤をさらに含む、項目37から41のいずれか一項に記載の方法。

30

【 0 1 3 6 】

43. 可溶化剤が、液体ビヒクルの総重量に対して最大2.5% (w/w)の量で含まれる、項目37から42のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 3 7 】

44. 可溶化剤がエタノールである、項目42に記載の方法。

【 0 1 3 8 】

45. エタノールの量が、液体ビヒクルの総重量に対して最大1% (w/w)、好ましくは最大0.5% (w/w)である、項目44に記載の方法。

【 0 1 3 9 】

46. 組成物が約0.01% w/vのラタノプロストを含み；片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約1.1 μ gであり、片眼当たりの標的投与体積が約11 μ lである、項目37から45のいずれか一項に記載の方法。

40

【 0 1 4 0 】

47. 半フッ化アルカンがF6H8およびF4H5から選択されるものである、項目37から46のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 4 1 】

48. 半フッ化アルカンがF6H8である、項目47に記載の方法。

【 0 1 4 2 】

49. 組成物が1日1回投与される、項目37から48のいずれか一項に記載の方法。

【 0 1 4 3 】

50

50．組成物が水および保存剤を実質的に含まない、項目37から49のいずれか一項に記載の方法。

【0144】

51．前記組成物が最大約1% (w/w) のエタノールをさらに含む、項目37に記載の方法。

【0145】

52．前記組成物が、約99% (w/w) のF4H5またはF6H8および約1% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目37に記載の方法。

【0146】

53．前記組成物が、少なくとも約99% (w/w) のF4H5またはF6H8および最大約1% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目37に記載の方法。

【0147】

54．前記組成物が最大約0.5% (w/w) のエタノールをさらに含む、項目37に記載の方法。

【0148】

55．前記組成物が、約99.5% (w/w) のF4H5またはF6H8および約0.5% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目37に記載の方法。

【0149】

56．前記組成物が、少なくとも約99.5% (w/w) のF4H5またはF6H8および最大約0.5% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目37に記載の方法。

【0150】

57．緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を予防または治療する方法に使用するための医薬組成物であって、ラタノプロストと、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含み、ラタノプロストは好ましくは半フッ化アルカンに溶解しており、約0.5～1.4 μg ラタノプロストの片眼当たり単回投与で投与された場合に、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状の治療または予防において治療上有効である組成物。

【0151】

58．組成物の片眼当たりの標的投与体積が8～約15 μl である、項目57に記載の使用するための組成物。

【0152】

59．約0.005～0.015% (w/v)、好ましくは約0.008～0.012% (w/v) のラタノプロストを含む、項目57に記載の使用するための組成物。

【0153】

60．片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストが約1.0～1.2 μg である、項目57に記載の使用するための組成物。

【0154】

61．組成物の片眼当たりの標的投与体積が約10～12 μl である、項目57に記載の使用するための組成物。

【0155】

62．最大約0.5% (w/w) のエタノールを含む、項目57に記載の使用するための組成物。

【0156】

63．約99.5% (w/w) のF4H5またはF6H8および約0.5% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目57に記載の使用するための組成物。

【0157】

10

20

30

40

50

64．少なくとも約99.5% (w/w) のF4H5またはF6H8および最大約0.5% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目57に記載の使用するための組成物。

【0158】

65．最大約1% (w/w) のエタノールをさらに含む、項目57に記載の使用するための組成物。

【0159】

66．約99% (w/w) のF4H5またはF6H8および約1% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目57に記載の使用するための組成物。

10

【0160】

67．少なくとも約99% (w/w) のF4H5またはF6H8および最大約1% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目57に記載の使用するための組成物。

【0161】

68．前記ラタノプロストが約0.008% ~ 0.012% (w/v) の濃度で含まれ、前記片眼当たりの単回投与が約1.0 ~ 1.2 μ g、好ましくは1.1 μ gのラタノプロストであり、水を実質的に含まず、保存剤を実質的に含まない、項目57に記載の使用するための組成物。

【0162】

20

69．最大約0.5% (w/w) のエタノールを含む、項目68に記載の使用するための組成物。

【0163】

70．約99.5% (w/w) のF4H5またはF6H8および約0.5% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目68に記載の使用するための組成物。

【0164】

71．少なくとも約99.5% (w/w) のF4H5またはF6H8および最大約0.5% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目68に記載の使用するための組成物。

30

【0165】

72．最大約1% (w/w) のエタノールをさらに含む、項目68に記載の使用するための組成物。

【0166】

73．約99% (w/w) のF4H5またはF6H8および約1% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目68に記載の使用するための組成物。

【0167】

74．少なくとも約99% (w/w) のF4H5またはF6H8および最大約1% (w/w) のエタノールの溶液に溶解したラタノプロストからなる、項目68に記載の使用するための組成物。

40

【0168】

75．緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法であって、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルに溶解したラタノプロストを含む組成物を、前記ヒトの眼に1日1回投与するステップを含み、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約0.5 ~ 1.4 μ gであり、総1日量当たりのラタノプロストの量を約67 ~ 7%減少させ、0.005% (w/v) ラタノプロスト水溶液の片眼当たり1滴の1日投与と比較して、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状の治療において少なくとも同等に治療上有効である方法。

50

【 0 1 6 9 】

76. 1滴の前記組成物が約11 μ lの液滴体積を有し、1滴の前記0.005% (w/v) ラタノプロスト水溶液が約30 μ lの液滴体積を有する、項目75に記載の緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法。

【 0 1 7 0 】

77. ラタノプロストへの全身曝露が、1滴の0.005% (w/v) ラタノプロスト水溶液の1日投与と比較して減少する、項目75または76に記載の緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法。

【 0 1 7 1 】

78. 1つまたは複数の有害効果が、1滴の0.005% (w/v) ラタノプロスト水溶液の1日投与と比較して減少する、項目75から77のいずれか一項に記載の緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法。

【 0 1 7 2 】

79. 1つまたは複数の有害効果が、霧視、灼熱感および刺痛、結膜充血、異物感、掻痒感、(異色症)を引き起こす虹彩の色素沈着増加(褐色)、睫毛の伸長および肥厚、点状上皮性角膜症、風邪または上気道感染症、インフルエンザ様症候群、ドライアイ、過剰流涙、眼痛、眼瞼クラスト形成、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑(充血)、眼瞼痛、羞明、胸痛、アレルギー性皮膚反応、関節痛、背部痛、筋肉痛、喘息、ヘルペス角膜炎、虹彩炎、角膜炎、網膜動脈塞栓、網膜剥離、中毒性表皮壊死症、ブドウ膜炎、糖尿病性網膜症による硝子体出血、ならびに円錐角膜からなる有害効果の群から選択される、項目78に記載の緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法。

【 0 1 7 3 】

80. 緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を治療するためにヒトに投与されるラタノプロストの総1日量を減少させる方法であって、1滴のF6H8またはF4H5に溶解した約0.01% (w/v) のラタノプロストを含む組成物を、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状を有するヒトの眼に1日1回投与するステップを含み、前記組成物は水を実質的に含まず、保存剤を実質的に含まず、片眼当たり単回投与で投与されるラタノプロストの量は約1.1 μ gのラタノプロストであり、総1日量当たりのラタノプロストの量を約27%減少させ、0.005% (w/v) のラタノプロスト水溶液の片眼当たり1滴の1日1回投与と比較して、緑内障、眼圧上昇、高眼圧症またはこれらに関連する症状の治療において少なくとも同等に治療上有効である方法。

【 0 1 7 4 】

以下の実施例は、本発明を例示するのに役立つが、本発明の範囲を制限するものとして理解されるべきではない。

【 実施例 】

【 0 1 7 5 】

(実施例 1)

正常血圧イヌにおけるペルフルオロブチルペンタン(F4H5)およびペルフルオロヘキシルオクタン(F6H8)のそれぞれ中のラタノプロストの反復局所眼投与後のラタノプロストの薬力学(眼圧、IOP)を評価し、房水中のラタノプロスト酸の薬物動態を評価するために、以下に記載される試験を行った。イヌは、プロスタグランジン類似体の眼分布および薬力学を評価するのに適した種である；このモデルはまた、定量的な薬物動態データも提供することができる。

【 0 1 7 6 】

試験セットアップ

動物を、健康全般、体重、眼科検査の結果、IOP 負荷に対する反応、および以下の基準に基づいて、試験への参加について選択した：

- 健康で正常な眼表面；
- 試験の少なくとも 1 か月前に侵襲性の眼科処置、特に、一般的に角膜または前眼部に関する処置がない；
- 少なくとも 1 か月間、局所または全身コルチコステロイド治療がない；
- 臨床試験で使用する典型的な休薬期間（少なくとも 1 週間）に見合った以前の局所眼科試験薬からの休薬。

【0177】

試験設計：

試験を、以下の表 1 に要約される計画に従って実施した。局所眼投与（それぞれ 11 または 30 μ l）を、マイクロピペットを介して角膜の中央部または上部に投与し、眼の表面全体に広がらせた。投与後、眼を自然に閉じさせた。眼をこするのを防ぐために、各動物をおよそ 1 分間拘束した。

【0178】

【表 1】

フェーズ／群 ^a	雌動物数	局所眼投与レジーム		標的投与レベル (μ g/眼)		標的投与体積 (μ L/眼)	投与頻度
		OD	OS	OD	OS		
事前試験 1	14	ラタノプロスト	PBS	1.5	0	30	1 回
事前試験 2	14	ラタノプロスト	ラタノプロスト	1.5	1.5	30	1 回
1月1日	8	A (F4H5)	PBS	0	0	11	7 dの間QD
2月1日	8	B (0, 00125%)	B (F4H5)	0.138	0	11	7 dの間QD
3月1日	8	C (F4H5)	C (0, 0025%)	0	0.275	11	7 dの間QD
4月1日	8	D (F4H5)	D (0, 005%)	0	0.55	11	7 dの間QD
5月1日	8	E (0, 005%)	E (F6H8)	0.55	0	11	7 dの間QD
6月1日	8	G (F6H8)	PBS	0	0	11	7 dの間QD
7月1日	8	F (0, 005%)	F (F4H5)	1.5	0	30	7 dの間QD
8月1日	8	H (0, 01%)	H (F6H8)	1.1	0	11	7 dの間QD
9月1日	8	I (F6H8)	I (0, 015%)	0	1.65	11	7 dの間QD
10月1日	8	J (0, 01% F6H8 +MCT)	J (F6H8+MCT)	1.1	0	11	7 dの間QD
11月1日	8	K (F6H8+MCT)	K (PBS)	0	0	11	7 dの間QD
12月1日	8	L (F6H8中0.01% ラタノプロスト)	L (Xalatan (登録商標))	1.1	1.5	11月30日	7 dの間QD
13/1 (PK、 ^b)	8	M (F6H8中0.01% ラタノプロスト)	L (F6H8中0.01% ラタノプロスト)	1.1	1.1	11	7 dの間QD
1月14日	8	N (F6H8+DEGEE)	N (0.01%F6H8 +DEGEE)	0	1.1	11	7 dの間QD

d 日数

IOP 眼圧

OD 右眼

OS 左眼

PBS リン酸緩衝生理食塩水

QD 1日1回

^a 事前試験を含め、各フェーズの間に少なくとも 7 日間の休薬期間があった。

^b 4 つの眼 / 時点から収集。

【0179】

フェーズ 1 ~ 14 で使用した医薬組成物は、ラタノプロストを半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルに溶解することによって調製した。

【0180】

14 フェーズで使用した組成物の製造の例として、0.5% (w/w) エタノールを含む F6H8 中にラタノプロスト 0.005% (w/v) を含む組成物の調製を本明細書で記載する：エタノール (Seccosolv、Merck、最大 0.01% H₂O) 1,625 g を F6H8 (99.888%、Lomapharm, GmbH 製) 324.3 g と混合して、0.5% (w/w) エタノールを含む溶液を得る。次いで、ラタノプロスト (99.5%、Yonsung、韓国製) 2.558 mg を 0.5% (w/w) エタ

10

20

30

40

50

ノールを含有する F 6 H 8 溶液 5 0 m L に溶解して、0 . 0 0 5 % (w / v) のラタノプロストを含む溶液を得る。

【 0 1 8 1 】

事前試験および各フェーズで投与した組成物を、本明細書に記載する：

事前試験 1：

OD：0 . 0 0 5 % (w / v) ラタノプロスト溶液；

OS：リン酸緩衝生理食塩水 (P B S)

事前試験 2：

OD：0 . 0 0 5 % (w / v) ラタノプロスト溶液；

OS：0 . 0 0 5 % (w / v) ラタノプロスト溶液；

10

フェーズ 1：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン

OS：P B S

フェーズ 2：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン中

0 . 0 0 1 2 5 % (w / v) ラタノプロスト

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン

フェーズ 3：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン中 0 . 0 0 2 5 % (w / v) ラタノプロスト

20

フェーズ 4：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン中 0 . 0 0 5 % (w / v) ラタノプロスト

フェーズ 5：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0 . 0 0 5 % (w / v) ラタノプロスト

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン

フェーズ 6：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン

30

OS：P B S

フェーズ 7：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン中

0 . 0 0 5 % (w / v) ラタノプロスト

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロブチルペンタン

フェーズ 8：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0 . 0 1 0 % (w / v) ラタノプロスト

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン

40

フェーズ 9：

OD：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン

OS：0 . 5 % (w / w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0 . 0 1 5 % (w / v) ラタノプロスト

フェーズ 10：

OD：2 . 5 % (w / w) 中鎖トリグリセリド (M C T) を含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0 . 0 1 0 % (w / v) ラタノプロスト

OS：2 . 5 % (w / w) M C T を含有するペルフルオロヘキシルオクタン

フェーズ 11：

50

OD : 2.5 % (w/w) MCT を含有するペルフルオロヘキシルオクタン

OS : PBS

フェーズ 12 :

OD : 0.5 % (w/w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0.010 % (w/v) ラタノプロスト

OS : Xalatan [0.005 % (w/v) ラタノプロスト溶液]

フェーズ 13 :

OD : 0.5 % (w/w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0.010 % (w/v) ラタノプロスト

OS : 0.5 % (w/w) エタノールを含有するペルフルオロヘキシルオクタン中

0.010 % (w/v) ラタノプロスト

フェーズ 14 :

OD : 1.0 % (w/w) 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノール (DEGEE) を含有する

ペルフルオロヘキシルオクタン

OS : 1.0 % (w/w) 2 - (2 - エトキシエトキシ) エタノールを含有する

ペルフルオロヘキシルオクタン中 0.010 % (w/v) ラタノプロスト

【0182】

フェーズ 1 の 2 週間前に、眼内有効性事前試験 1 (表 1、事前試験 1 を参照) で、眼内有効性負荷のために、ラタノプロスト点眼液 0.005 % (w/v) 30 μ l の単回投与を各動物の右眼 (OD) に単回投与し、リン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を左眼 (OS) に投与した。得られた IOP を、眼圧計 Tonovet を使用して、投与後 - 1、0 (投与直前)、1、2、4、6、24 および 48 時間で測定した。

【0183】

フェーズ 1 の 1 週間前に、事前試験眼内有効性負荷 2 (表 1、事前試験 2 を参照) で、ラタノプロスト点眼液 0.005 % (w/v) 30 μ l の単回投与を各動物の両眼に投与した。対応する IOP を、Tonovet を使用して、投与後 - 1、0 (投与直前)、4 および 6 時間で測定した。

【0184】

IOP 反応 (事前試験 1) および眼の間の類似性 (事前試験 2) を評価するために、事前試験 1 および 2 を実施した。表 1 に概説されるように、IOP に反応性で、治療に反応して両眼で類似性を示した動物を、試験の 14 フェーズに選択した。動物の選択に関する追加の基準は、少なくとも 13 mmHg のベースライン眼圧、Xalatan (登録商標) による治療後のベースラインからの IOP の少なくとも 15 % 減少の反応、および IOP 測定中の動物の挙動とした。

【0185】

2 つの事前試験有効性フェーズ後、動物を表 1 に記載される 14 フェーズの試験に供した。フェーズ 1 ~ 14 の間の眼圧測定は、1、2、3 および 6 日目に、投与後 0 (投与直前)、4 および 6 時間で、ならびに 7 日目に、投与後 - 1、0 (投与直前)、1、2、4、6、24 および 48 時間で行った。Tonovet を使用して、3 つの読み取り値 / 眼をとった。

【0186】

フェーズ 1 ~ 14 の間の眼刺激性スコアリングは、投与前 (最大で投与 2 日前)、1、2、3 および 6 日目に、IOP 測定に続いて投与後 0 (投与直前)、4 および 6 時間で ; 7 日目に、IOP 測定に続いて投与後 0 (投与直前)、4、6、24 および 48 時間で行った。両眼を、IOP 測定に続いて、修正したハケット - マクドナルドスケール技術を使用してスコアリング / 等級付けした。刺激の散発的な所見が、投薬セッション中に存在した ; しかしながら、投与群またはフェーズ間に明らかな差はなかった。

【0187】

試験分析 :

10

20

30

40

50

図 1 に示されるように、F 4 H 5 および F 6 H 8 それぞれ中のラタノプロスト溶液を投与すると、眼圧が低下した。F 4 H 5 および F 6 H 8 中ラタノプロスト溶液は、0.5% (w/w) のエタノールをさらに含んでいた。

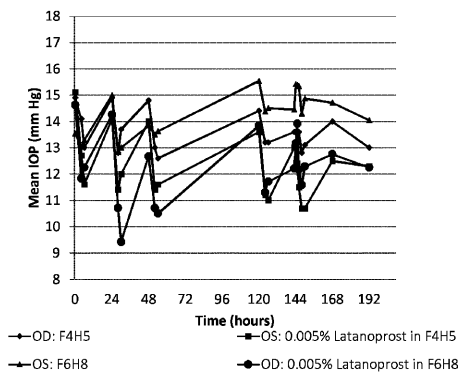
【0188】

図 2 は、表 1 に概説される試験のフェーズ 1 2 に言及しており、標的投与レベル 1.1 μg / 眼および標的投与体積 11 μl / 眼を有するラタノプロストの F 6 H 8 中溶液の投与が、標的投与レベル 1.5 μg / 眼および標的投与体積 30 μl / 眼を有する Xalatan (登録商標) の点滴注入によって達成される IOP 低下に匹敵する IOP 低下を示す、F 6 H 8 中ラタノプロストを含む組成物と Xalatan (登録商標) の直接比較を示している。実験データは、本発明による組成物を使用することによって、有効成分のより低い標的投与を使用しても、ゴールドスタンダード Xalatan (登録商標) の IOP 低下に匹敵する IOP 低下を達成することが可能であることを示している。さらに、より低い標的投与は、例えば、11 μl の体積、すなわち、30 μl よりかなり低い体積で投与することができ、それにより、排出される、または全身的に摂取される組成物の量を減少させることが可能になる。

10

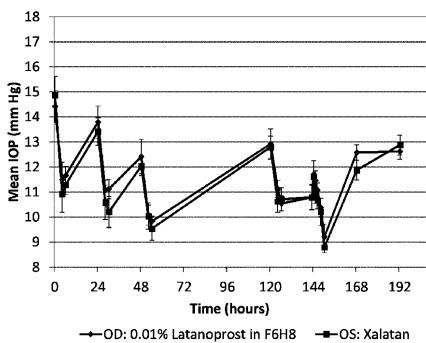
【図 1】

Fig. 1



【図 2】

Fig. 2



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2018/075974

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/00 A61K9/08 A61K47/06
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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

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

EPO-Internal, BIOSIS, COMPENDEX, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011/113855 A2 (NOVALIQ GMBH [DE]; THEISINGER BASTIAN [DE]; THEISINGER SONJA [DE]; GUE) 22 September 2011 (2011-09-22) cited in the application page 2, line 21 - page 3, line 10 page 6, line 17 - page 10, line 25 page 12, line 9 - page 13, line 2 page 14, line 13 - page 15, line 26 examples 1, 4, 9-11; table 2 claims 1-15 -----	1-15

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

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2018

Date of mailing of the international search report

21/12/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

González Ferreiro, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/075974

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011113855 A2	22-09-2011	AU 2011229235 A1	13-09-2012
		BR 112012023421 A2	07-06-2016
		CA 2788060 A1	22-09-2011
		CN 102869345 A	09-01-2013
		DK 2547323 T3	02-05-2016
		EP 2547323 A2	23-01-2013
		ES 2564502 T3	23-03-2016
		HK 1175398 A1	04-09-2015
		JP 5816636 B2	18-11-2015
		JP 2013522272 A	13-06-2013
		KR 20130016280 A	14-02-2013
		US 2013046014 A1	21-02-2013
		US 2018303849 A1	25-10-2018
		WO 2011113855 A2	22-09-2011

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)		A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)		A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/08 (2006.01)		A 6 1 K 47/08	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 2

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

(72)発明者 アイクホフ, キルステン

ドイツ連邦共和国 6 9 1 1 5 ハイデルベルク ファンゲロウシュトラッセ 4 3

Fターム(参考) 4C076 AA13 BB24 CC10 DD35 DD37E DD39E DD46E FF15

4C086 AA01 AA02 DA02 MA03 MA05 MA17 MA58 NA10 ZA33