

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成23年6月30日(2011.6.30)

【公表番号】特表2010-504358(P2010-504358A)

【公表日】平成22年2月12日(2010.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2010-006

【出願番号】特願2009-529404(P2009-529404)

【国際特許分類】

A 6 1 K 33/30 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 9/08 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 33/22 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 33/30

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 9/08

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 33/22

【手続補正書】

【提出日】平成23年5月11日(2011.5.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

0.04 乃至 0.4 m M の濃度で亜鉛イオンを含み、組成物中に存在するアニオン種の濃度は 15 m M 未満である、複数回用量の自己保存型眼科用組成物。

【請求項 2】

前記組成物は抗菌有効量のホウ酸塩をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物はホウ酸塩 / ポリオール複合体をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記ホウ酸塩 / ポリオール複合体中に使用される該ポリオールはプロピレングリコールである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記ホウ酸塩 / ポリオール複合体中に使用される該ポリオールはプロピレングリコール及びソルビトールである、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物中の緩衝アニオンの濃度は 5 m M 未満である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物中の亜鉛以外の多価金属カチオンの濃度は 5 m M 未満である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物中のイオン化塩の濃度は 5 0 m M 未満である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

( i ) 前記組成物中の亜鉛イオンの濃度は 0 . 1 乃至 0 . 4 m M であり；( i i ) 該組成物中の多価緩衝アニオンの濃度は 5 m M 未満であり；( i i i ) 該組成物中の多価金属カチオンの濃度は 5 m M 未満であり；( i v ) 該組成物中のイオン化塩の濃度は 5 0 m M 未満である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

治療活性剤としてトラボプロストをさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

0 . 1 乃至 2 . 0 % w / v の量で 1 つ以上のホウ酸塩をさらに含む、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

0 . 2 5 乃至 2 . 5 % w / v の総濃度で 1 つ以上のポリオールをさらに含む、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

水性眼科用組成物中に亜鉛イオンを含有することによって該組成物の抗菌活性を向上させる方法であって、該組成物中に 0 . 0 4 乃至 0 . 4 m M の濃度で該亜鉛イオンを使用することと、該組成物中の緩衝アニオンの濃度を 1 5 m M 未満に制限することを含む改良を有する、方法。

【請求項 1 4】

前記改良は前記組成物中にホウ酸塩 / ポリオール複合体を含有することをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記ホウ酸塩 / ポリオール複合体中に使用されるポリオールはプロピレングリコールである、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

緩衝アニオンの濃度は 5 m M 未満である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記改良は前記組成物中の亜鉛以外の多価カチオンの濃度を 5 m M 未満に制限することをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記改良は前記組成物中のイオン化塩の濃度を 5 0 m M 未満に制限することをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 9】

亜鉛イオンは 0 . 1 乃至 0 . 4 m M の濃度で使用され、前記組成物中の多価緩衝アニオンの濃度は 5 m M 未満の濃度に制限され、該組成物中の亜鉛以外の多価金属カチオンの濃度は 5 m M 未満の濃度に制限され、該組成物中のイオン化塩の濃度は 5 0 m M 未満に制限される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記組成物が治療活性剤としてトラボプロストをさらに含む、請求項 1 3 に記載の方法

。

【請求項 2 1】

複数回用量の自己保存型眼科用組成物であって、

0 . 0 4 乃至 0 . 4 m M の濃度の亜鉛イオン

ホウ酸塩およびポリオールから形成されるホウ酸塩 / ポリオール複合体であって、該ホウ酸塩が 0 . 1 乃至 2 . 0 % w / v の濃度で該組成物中に存在し、該ポリオールが 0 . 2 5 乃至 2 . 5 % w / v の濃度で該組成物中に存在する、ホウ酸塩 / ポリオール複合体、を含み、

ここで、( i ) 該組成物が、1 5 m M 未満のアニオン種の濃度を有し、そして( i i ) 該組成物が、U S P 2 7 保存効力要件を満たすのに十分な抗菌活性を示す、

組成物。

【請求項 2 2】

前記ホウ酸塩 / ポリオール複合体において使用されるポリオールがプロピレングリコールおよび / またはソルビトールである、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物が 5 m M 未満の多価緩衝アニオンの濃度を有する、請求項 2 2 に記載の組成物。

【請求項 2 4】

( i ) 前記組成物が 5 m M 未満の多価緩衝アニオンの濃度を有し、そして ( i i ) 該組成物が 5 m M 未満の亜鉛以外の多価金属カチオンの濃度を有する、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 5】

有効量の治療剤をさらに含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 6】

ビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、及びウノプロストンからなる群より選択される治療剤をさらに含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 7】

前記治療剤がトラボプロストを含む、請求項 2 6 に記載の組成物。

【請求項 2 8】

前記組成物が 5 . 5 乃至 5 . 9 の p H を有する、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 9】

非イオン性界面活性剤をさらに含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 3 0】

請求項 2 1 に記載の組成物であって、有効量の治療剤をさらに含み、ここで、

i . 該組成物が 5 . 5 乃至 5 . 9 の p H を有する；

i i . 該組成物が 5 m M 未満の多価緩衝アニオンの濃度を有する；

i i i . 該組成物が 5 m M 未満の亜鉛以外の多価金属カチオンの濃度を有する；

i v . 前記ホウ酸塩が 0 . 5 乃至 1 . 2 % w / v の濃度で該組成物中に存在する；および

v . 前記ポリオールがプロピレングリコールを含み、該プロピレングリコールが 0 . 2 5 乃至 1 . 2 5 % w / v の濃度で該組成物中に存在する、

組成物。

【請求項 3 1】

前記治療剤が、ビマトプロスト、ラタノプロスト、トラボプロスト、及びウノプロストンからなる群より選択される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記治療剤が、トラボプロストである、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

非イオン性界面活性剤をさらに含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記亜鉛イオンが 0 . 0 0 1 乃至 0 . 0 0 5 w / v % の濃度で塩化亜鉛によって提供される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記プロピレングリコールが 0 . 7 5 w / v % の濃度で組成物中に存在し、前記ホウ酸塩がホウ酸であり、1 . 0 w / v % の濃度で該組成物中に存在し、そして前記亜鉛イオンが 0 . 0 0 2 5 w / v % の濃度で塩化亜鉛によって提供される、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記組成物が多価緩衝アニオンを含まず、亜鉛以外の多価カチオンを含まない、請求項

2 1 または 3 0 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記組成物中のアニオン種の濃度が 1 0 m M 未満である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物中のアニオン種の濃度が 5 m M 未満である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記組成物中のアニオン種の濃度が 1 0 m M 未満である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 4 0】

前記組成物中のアニオン種の濃度が 5 m M 未満である、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記組成物が 0 . 1 乃至 0 . 4 m M の濃度で亜鉛イオンを含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記組成物が 0 . 1 乃至 0 . 4 m M の濃度で亜鉛イオンを含む、請求項 3 0 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

複数回用量の自己保存型眼科用組成物であって、

有効量のトラボプロスト；

0 . 1 乃至 0 . 4 m M の濃度の亜鉛イオンであって、該亜鉛イオンが塩化亜鉛によって提供される、亜鉛イオン；

ホウ酸塩およびポリオールから形成されるホウ酸塩 / ポリオール複合体であって、該ホウ酸塩が 0 . 5 乃至 1 . 2 % w / v の濃度で該組成物中に存在し、該ポリオールがプロピレングリコールおよびソルビトールを含み、該プロピレングリコールが、0 . 2 5 乃至 1 . 2 5 % w / v の濃度で該組成物中に存在し、該ソルビトールが 0 . 0 5 乃至 0 . 5 % w / v の濃度で該組成物中に存在する、ホウ酸塩 / ポリオール複合体；および

水

を含み、

ここで、( i ) 該組成物が、1 0 m M 未満のアニオン種の濃度を有し；( i i ) 該組成物が、U S P 2 7 保存効力要件を満たすのに十分な抗菌活性を示し、( i i i ) 該組成物が、多価緩衝アニオンを含まず、亜鉛以外の多価カチオンを含まず、そして( i v ) 該組成物が、5 . 5 乃至 5 . 9 の p H を有する、

組成物。

【請求項 4 4】

非イオン性界面活性剤をさらに含む、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

前記組成物中のトラボプロストの濃度が 0 . 0 0 4 % w / v であり、該組成物中の塩化亜鉛の濃度が 0 . 0 0 2 5 % w / v であり、ホウ酸の濃度が 1 . 0 % w / v であり、該組成物中のプロピレングリコールの濃度が 0 . 7 5 % w / v であり、該組成物中のソルビトールの濃度が 0 . 2 5 w / v % であり、そして該組成物中の非イオン性界面活性剤の濃度が 0 . 5 w / v % である、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記組成物が多価緩衝アニオンを含まず、亜鉛以外の多価カチオンを含まない、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

複数回用量の自己保存型眼科用組成物であって、

有効量のトラボプロスト；

0 . 1 乃至 0 . 4 m M の濃度の亜鉛イオンであって、該亜鉛イオンが塩化亜鉛によって提供される、亜鉛イオン；

非イオン性界面活性剤；

ホウ酸塩およびポリオールから形成されるホウ酸塩 / ポリオール複合体であって、該ホ

ウ酸塩が 0.5 乃至 1.2 % w / v の濃度で該組成物中にホウ酸として存在し、該ポリオールがプロピレングリコールおよびソルビトールを含み、該プロピレングリコールが、0.25 乃至 1.25 % w / v の濃度で該組成物中に存在し、該ソルビトールが 0.05 乃至 0.5 % w / v の濃度で該組成物中に存在する、ホウ酸塩 / ポリオール複合体；

pH を調節するための水酸化ナトリウムおよび / または塩酸；および  
水

からなり、

ここで、( i ) 該組成物が、10 mM 未満のアニオン種の濃度を有し；( i i ) 該組成物が、USP 27 保存効力要件を満たすのに十分な抗菌活性を示し、( i i i ) 該組成物が、多価緩衝アニオンを含まず、亜鉛以外の多価カチオンを含まず、そして( i v ) 該組成物が、5.5 乃至 5.9 の pH を有する、  
組成物。

【請求項 48】

複数回用量の自己保存型眼科用組成物であって、

0.004 % w / v の濃度のトラボプロスト；

0.0025 % w / v の濃度の塩化亜鉛；

0.5 % w / v の濃度のポリオキシシル 40 硬化ヒマシ油；

ホウ酸塩およびポリオールから形成されるホウ酸塩 / ポリオール複合体であって、該ホウ酸塩が 1.0 % w / v の濃度で該組成物中にホウ酸として存在し、該ポリオールがプロピレングリコールおよびソルビトールを含み、該プロピレングリコールが、0.75 % w / v の濃度で該組成物中に存在し、該ソルビトールが 0.25 % w / v の濃度で該組成物中に存在する、ホウ酸塩 / ポリオール複合体；

pH を調節するための水酸化ナトリウムおよび / または塩酸；および  
水

からなり、

ここで、( i ) 該組成物が、5 mM 未満のアニオン種の濃度を有し；( i i ) 該組成物が、USP 27 保存効力要件を満たすのに十分な抗菌活性を示し、( i i i ) 該組成物が、多価緩衝アニオンを含まず、亜鉛以外の多価カチオンを含まず、そして( i v ) 該組成物が、5.5 乃至 5.9 の pH を有する、  
組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

【特許文献 1】米国特許第 5,817,277 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 6,503,497 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 5,741,817 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6,319,464 号明細書

【特許文献 5】米国特許出願公開第 2002/0122831 号明細書

【特許文献 6】米国特許第 6,348,190 号明細書

【特許文献 7】特開第 2003-104870 号公報

【特許文献 8】米国特許第 6,482,799 号明細書

【特許文献 9】米国特許第 5,320,843 号明細書

【特許文献 10】米国特許第 5,221,664 号明細書

【特許文献 11】米国特許第 6,034,043 号明細書

【特許文献 12】米国特許第 4,522,806 号明細書

【特許文献 13】米国特許第 6,017,861 号明細書

【特許文献 14】米国特許第 6,121,315 号明細書

【特許文献 15】米国特許第 5, 597, 559 号明細書

【特許文献 16】米国特許第 6, 492, 361 号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

多価緩衝アニオン、特にクエン酸塩及びリン酸塩は、本明細書に記載される亜鉛ベースの保存系の抗菌活性に顕著な悪影響を及ぼすことが確認されている。従って本発明の組成物は、好ましくは、ある条件下（例えば、pH 及び / 又はホウ酸塩：ポリオール比）で多価でありえるホウ酸塩 / ポリオール複合体以外の任意の多価緩衝アニオンも含有しないか、又はかかる緩衝アニオンを実質的に含まない。本明細書において「多価緩衝アニオンを実質的に含まない」という語句は、組成物が任意の多価緩衝アニオンも含有しないか、又は特定の保存効力標準（例えば、USP、EP、又はJP）を満たす組成物の能力を阻害しない量の多価緩衝アニオンを含有することを意味する。本発明の組成物中の多価緩衝アニオンの量は、好ましくは 5 mM 未満であり、前記濃度は前節で特定したものと同一方法で判定される。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0077

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0077】

## 【化 8】

実施例	Q	S	
FID	112306	112307	
ロット番号	07-47316	07-47317	
成分	濃度 (w/v %)		
塩化亜鉛	0.0025	0.0025	
塩化カルシウム	なし	0.025	
プロピレングリコール	1.6	1.6	
ホウ酸	0.25	0.25	
マンニトール	0.1	0.1	
水酸化ナトリウム及び／ 又は塩酸	pH を 7.5 に調整	pH を 7.5 に調整	
精製水	QS 100%	QS 100%	
重量オスモル濃度 (mOsm/kg)	261	264	
水酸化ナトリウム濃度	4.4 mM	4.5 mM	
緩衝アニオンの pH を調整するために必要 とされる一価カチオン (Na) 濃度	4.4 mM	4.5 mM	
微生物	Log オーダー減少		
黄色ブドウ球菌	6 時間	0.5	0.2
	24 時間	2.6	1.2
	7 日間	5.1	5.1
	14 日間	NT	NT
	28 日間	NT	NT
緑膿菌	6 時間	1.4	0.6
	24 時間	4.0	0.8
	7 日間	5.1	5.1
	14 日間	NT	NT
	28 日間	NT	NT
大腸菌	6 時間	0.8	0.6
	24 時間	1.5	0.7
	7 日間	5.1	5.1
	14 日間	NT	NT
	28 日間	NT	NT
カンジダアルビカンス	7 日間	0.9	0.6
	14 日間	NT	NT
	28 日間	NT	NT
黒色アスペルギルス	7 日間	1.7	1.4
	14 日間	NT	NT
	28 日間	NT	NT

NT = 未試験

( 実施例 Q、T、及び U )

実施例 Q、T、及び U の製剤を用いて得られた結果を比較すると、塩化亜鉛濃度を 0.18 mM の亜鉛 (0.0025 % の塩化亜鉛) から 1.8 mM の亜鉛 (0.025 % の塩化亜鉛) に増加すると、保存効力が向上することが明らかとなる。3 つ全ての製剤は、USP の保存効力要件を満たした。しかしながら、実施例 Q の製剤 (0.18 mM の亜鉛) は、ヨーロッパ薬局方 B の要件を明確には満たさなかった。実施例 T 及び U の製剤 (それぞれ、0.88 及び 1.8 mM の亜鉛) は、ヨーロッパ薬局方 B の要件を明確に満たしたが、高濃度の亜鉛 (すなわち実施例 U では 1.8 mM) の使用は、そのような濃度は目に適用した場合に収斂作用を生じる恐れがあるため望ましくない。実施例 U の製剤に使用さ

れている亜鉛濃度は、本明細書において特定されている範囲（すなわち 0 . 0 4 乃至 0 . 9 m M ）に当てはまらない。従って、実施例 Q 及び T の製剤は本発明の組成物を代表するが、実施例 U の製剤は比較用である。