

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6008876号
(P6008876)

(45) 発行日 平成28年10月19日 (2016. 10. 19)

(24) 登録日 平成28年9月23日 (2016. 9. 23)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/568 (2006. 01)	A 6 1 K 31/568
A 6 1 K 47/44 (2006. 01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 9/107 (2006. 01)	A 6 1 K 9/107
A 6 1 P 27/02 (2006. 01)	A 6 1 P 27/02

請求項の数 15 (全 13 頁)

(21) 出願番号	特願2013-551302 (P2013-551302)	(73) 特許権者	591018268
(86) (22) 出願日	平成24年1月25日 (2012. 1. 25)		アラーガン、インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2014-503588 (P2014-503588A)		ALLERGAN, INCORPORATED
(43) 公表日	平成26年2月13日 (2014. 2. 13)		アメリカ合衆国92612カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/022508		州アーヴィン、デュボン・ドライブ252
(87) 国際公開番号	W02012/103186		5番
(87) 国際公開日	平成24年8月2日 (2012. 8. 2)	(74) 代理人	100092093
審査請求日	平成27年1月19日 (2015. 1. 19)		弁理士 辻居 幸一
(31) 優先権主張番号	61/436, 274	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成23年1月26日 (2011. 1. 26)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼の症状を処置するためのアンドロゲン組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生理学的有効量のテストステロンからなる有効成分及びヒマシ油を含む眼用エマルジョンであって、前記エマルジョンが、眼への局所的投与に好適であり、テストステロンが、0.01重量% ~ 0.30重量%で前記エマルジョン中に存在する、エマルジョン。

【請求項 2】

テストステロンが、0.01重量% ~ 0.10重量%で前記エマルジョン中に存在する、請求項 1 に記載のエマルジョン。

【請求項 3】

テストステロンが、0.01重量% ~ 0.05重量%で前記エマルジョン中に存在する、請求項 1 又は 2 に記載のエマルジョン。

【請求項 4】

前記エマルジョンが、増稠剤、中和剤、乳化剤、脂肪親和性ビヒクル、緩衝剤、浸透圧調節剤、緩和剤、防腐剤、可塑剤、密封剤、フィルム形成剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される追加的構成成分をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載のエマルジョン。

【請求項 5】

溶解度増強剤を更に含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のエマルジョン。

【請求項 6】

ヒマシ油が、0.25重量%で前記エマルジョン中に存在する、請求項1～5の何れか1項に記載のエマルジョン。

【請求項7】

アンドロゲン欠損から生じる眼の症状を処置するためのエマルジョンであって、眼の症状の少なくとも1つの症候が軽減される、請求項1～6の何れか1項に記載のエマルジョン。

【請求項8】

前記眼の症状が、眼瞼炎である、請求項7に記載のエマルジョン。

【請求項9】

前記眼の症状に関連する症候が抑制される、請求項7に記載のエマルジョン。

10

【請求項10】

前記眼の症状に関連する症候が低減される、請求項7に記載のエマルジョン。

【請求項11】

前記眼の症状に関連する症候が除去される、請求項7に記載のエマルジョン。

【請求項12】

前記眼の症状の1つ以上の症候が低減されるまで繰り返して投与される、請求項7に記載のエマルジョン。

【請求項13】

前記眼の症状の1つ以上の症候が除去されるまで繰り返して投与される、請求項7に記載のエマルジョン。

20

【請求項14】

眼、上眼瞼、下眼瞼、又はこれらの組み合わせに投与される、請求項7に記載のエマルジョン。

【請求項15】

生理学的有効量のテストステロン及びヒマシ油を含む眼用エマルジョンであって、テストステロンが、0.01重量%～0.30重量%で前記エマルジョン中に存在する、エマルジョンの、アンドロゲン欠損から生じる眼の症状を処置するための医薬の製造の為の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本出願は、参照により本明細書に組み込まれる、2011年1月26日に出願された米国仮特許出願第61/436,274号に基づき、合衆国法典第35巻120条による優先権を主張するものである。

【背景技術】

【0002】

眼瞼炎は、マイボーム腺の異常であり、これは涙液膜の脂質成分を生成する。上眼瞼及び下眼瞼の双方は、皮膚の下に位置する30～40の腺を含んでいる。この腺の孔は、眼瞼縁上のまつ毛の基部の直ぐ後ろ側で開く。眼瞼炎によって、この腺が炎症するようになり、孔が遮断されることになる。眼瞼炎の症候としては、眼の刺激感、痛み、充血、及び眼瞼上への物質の蓄積が挙げられる。患者はまた、ドライアイも同様に経験する。これら症状の結果として、眼瞼炎は、結膜炎又はドライアイとして一般的に誤診される。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

所定の場合、局所的アンドロゲン欠損が、眼瞼炎を発症させる可能性がある。アンドロゲンを含有する局所用組成物が、眼瞼炎の処置には望ましいと考えられる。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本開示は、1つ以上の眼の症状を処置するための組成物及び方法を提供する。

50

【0005】

一実施形態では、生理学的有効量のアンドロゲンを含む組成物が提供され、ここで組成物は、眼への局所的投与が好適である。

【0006】

別の実施形態では、アンドロゲン欠損からもたらされる眼の症状を処置するための方法が開示される。この方法は、生理学的有効量のアンドロゲンを含む眼用組成物の有効量を投与することを含み、ここで組成物は、眼への局所的投与が好ましく、並びに眼の症状の少なくとも1つの症候が軽減される。

【0007】

本開示は、生理学的有効量のアンドロゲンを含む眼用組成物を提供し、ここで組成物は、眼への局所的投与に好適である。

【発明の効果】

【0008】

アンドロゲン欠損に関連する眼の症状を処置するための方法もまた、本明細書で開示される。この方法は、生理学的有効量のアンドロゲンを含む眼用組成物の有効量を投与することを含み、ここで組成物は、眼への局所的投与が好ましく、並びに眼の症状の少なくとも1つの症候が軽減される。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本明細書に開示される組成物は、アンドロゲンを含む。本明細書で使用する時、別に特記されない限り、用語「アンドロゲン」は、全てのテストステロン及びテストステロン含有部分、その内因性のもの及び合成物、並びに異性体、同類体、エステル、そしてこれらの組み合わせを包含する。アンドロゲンは、内因的に生成されるステロイド性アンドロゲンであってもよく、これらとしては、テストステロン(すなわち、(17)-17-ヒドロキシアンドロスト-4-エン-3-オン)、ジヒドロテストステロン(DHT)、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、アンドロステンジオール、及びアンドロステロンが挙げられるが、これらに限定されない。更に含まれるものは、テストステロン含有部分であり、例えば、シピオネート、プロピオネート、フェニルプロピオネート、シクロペンチルプロピオネート、イソカルボレート、エナンテート、フェニルアセテート、アセテート、ブシクレート、ヘプタノエート、カプレート、イソカプレート、及びデカノエートエステルなどのテストステロンのエステル、並びにオキシメトロン、17-メチルノルテストステロン、及び7-メチルノルテストステロン及びその酢酸塩エステルなどの他の合成アンドロゲンである。

【0010】

眼の症状は、局所的又は全身的和ロゲン欠損から生じる眼、眼瞼、腺、又は眼周辺皮膚のあらゆる状態である。所定の実施形態では、この眼の症状は眼瞼炎である。アンドロゲン欠損は、様々な理由のために、例えば、閉経期に又は自然の老化の過程の結果として起こり得る。アンドロゲン欠損は、シェーグレン症候群などの疾患又は症状に起因する可能性もある。

【0011】

処置される患者は、任意の年齢又は性別の任意の哺乳類であってもよい。この哺乳類は、処置を必要とするヒト、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ等である。所定の実施形態では、この処置される患者は、男性又は女性のヒトである。

【0012】

生理学的有効量とは、意図された目的又は効果を達成するのに十分である物質の量を指す。多様な生物学的因子が、有効であるために必要とされる量に影響を及ぼし得るが、これら因子は、例えば、年齢、性別、根底にある症状の重症性、及び患者の全般的な健康状態である。本明細書で使用する時、これが処置される眼の症状に関連する症候を抑制し、低減し、又は排除する場合は、投与量が有効であると考えられる。

【0013】

アンドロゲンは、本発明に記載の眼用組成物中に、約0.001%～約5重量%(w/w)の量で、又は約0.09%～約2重量%の量で、若しくは約0.01%～約1.0%(w/w)の量で存在し得る。

【0014】

開示された組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、ゲル、軟膏、密封性フィルム、又は徐放性フィルムであることができ、これらは保存製剤又は非保存製剤であることができる。この組成物は、点眼剤、クリーム、軟膏、及び眼に塗布され得るフィルムとして製剤化され得る。この製剤は、眼、上眼瞼、下眼瞼、又はこれらの組み合わせに投与され得る。この組成物の局所的投与は、医薬品の最小の全身濃度で、該症状の部位での処置をもたらす。

表1に列挙されているものは、配合成分の例及び例示的濃度である。

【表1-1】

機能	成分	組成 (% w/w)
活性成分	テストステロン	0.01-1.0
増稠剤	カルボマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム	0-3.0
中和剤	水酸化ナトリウム、有機塩基	0-2.0
乳化剤	ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60、ポリソルベート80、POE-40-ステアレート、Pemulen (登録商標) 及び他の高分子乳化剤	0-2.0
脂肪親和性 ビヒクル	ヒマシ油、スクワラン、イソステアリルイソステアレート、イソプロピルミリスレート、鉱油、シリコーン油、カプリル/カプリン酸トリグリセリド、セチルアルコール、ステアリルアルコール	0-80
共溶媒	ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、ジプロピレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール	0-80
緩衝剤	クエン酸ナトリウム二水和物、ホウ酸、リン酸一ナトリウム、一水和物、リン酸ナトリウム二塩基性七水和物、リン酸ナトリウム一塩基性一水和物	0-2
浸透圧調節剤	グリセリン、エリスリトール、マンニトール、塩化カリウム、塩化ナトリウム	0-3
可溶化剤	シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -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、スルフォブチルエーテル- β -シクロデキストリン (Captisol (登録商標))	0-10

10

20

30

40

【表 1 - 2】

緩和剤	カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、グリセリン、プロピレングリコール、PEG 300、PEG 400	0-10
防腐剤	塩化ベンズアルカニウム、PURITE（登録商標）及び他の眼用防腐剤	0-2.0
可塑剤	シリコーン油、イソステアリルアルコール、セチルアルコール、グリセリン	0-5.0
密封剤	シリコーン油、ペトロラタム、ワックス	0-80
フィルム形成剤	アクリレート/オクチルアクリルアミドコポリマー、ポリ（エチルアクリレート、メチルメタクリレート）、キトサン、ポリビニルアルコール、ポリイソブチレン、ポリビニルピロリドン-ビニルアセテートコポリマー、シリコンゴム、ポリビニルピロリドン、他の徐放性高分子フィルム	0-10
親水性ビヒクル	水	0-99

10

20

【0015】

開示された組成物のエマルジョンは、カルボマー及びPEMULEN（登録商標）（Lubrizon）などの架橋されたポリアクリレートの族からの1つ以上の高分子電解質を使用して安定化され得る。Pemulenは、アクリル酸と、ペンタエリトリートのアリルエーテルで架橋された長鎖アルキルメタクリレートとの高分子量コポリマーである。これらは、約52%以上かつ約62%以下のカルボン酸基を含有する。中和された1.0%の水性分散液の粘度は、約9,500と約26,500センチポイズとの間である。更なる乳化剤としては、組成物の重量基準で、約0%～約4%の又は約0.01～約2.0%の量でのポリソルベート-80、POE-40-ステアレート、ポリソルベート-20、ポリソルベート40、ポリソルベート-60、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0016】

いくつかの実施形態では、この組成物は、例えば、ヒマシ油、スクワラン、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコール、イソステアリルイソステアレート、イソプロピルミリステート、ジプロピレングリコール、ジメチルエーテル、ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、鉱油、シリコーン油、カプリル/カプリン酸トリグリセリド、セチルアルコール、ステアリルアルコール、及びこれらの組み合わせ等の脂肪親和性ビヒクルを含む。この脂肪親和性ビヒクルは、重量基準で、組成物の約0%～約85%、又は約1%～約50%、又は約2%～約15%の量で存在することができる。

40

【0017】

開示された組成物は、水酸化ナトリウム及び有機塩基などの中和剤を、組成物の重量基準で約0～約2.5%の量で含むことができる。

【0018】

所定の実施形態では、この組成物は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポビドン、グリセリン、プロピレングリコール、PEG 300、PEG 400、及びこれらの組み合わせ等の緩和剤を含んでもよい。この緩和剤は、組成物の重量基準で、約0～約10%、又は約2%、5%、7%、若しくは9%の量で存在することができる。

【0019】

50

いくつかの実施形態では、この組成物は、塩化ナトリウム、グリセリン、マンニトール塩化カリウム、エリスリトール、及びこれらの組み合わせなどの浸透圧調節剤を、組成物の重量基準で約0～約4%又は約0.01%～約3%の量で含む。

【0020】

いくつかの実施形態では、この組成物は、1つ以上の緩衝剤を含んでもよい。好適な緩衝剤としては、リン酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、ホウ酸塩、及びこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。使用される緩衝剤の量は、約6～約8、又は約6.5～約7.5の範囲で組成物のpHを維持するのに十分な量である。所定の実施形態では、この緩衝剤は、組成物の重量基準で約0～約2.0%の量で存在する。

【0021】

所定の実施形態では、この組成物は、増稠剤又は粘性剤を含む。この粘性剤は、カルボマー、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンゴム、及びこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。粘性剤は、組成物の重量基準で約0%～約4%又は約0.01%～約3.0%の量で存在することができる。

【0022】

所定の実施形態では、この組成物は、可溶化剤又は溶解度増強剤を含む。この可溶化剤又は溶解度増強剤は、シクロデキストリン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -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、スルフォブチルエーテル β -シクロデキストリン(Captisol(登録商標))及びこれらの組み合わせからなる群から選択され得る。この可溶化剤又は溶解度増強剤は、約0%～約10%の量で存在することができる。いくつかの実施形態では、可溶化剤又は溶解度増強剤は、約0.01%～約7.0%の量で存在することができる。いくつかの実施形態では、この可溶化剤又は溶解度増強剤は、組成物の重量基準で約0.1～約4%の量で存在することができる。

【0023】

この組成物は、溶液(すなわち、液滴)、クリーム、軟膏、フィルム等の形態で局所的に投与され得る。この組成物は、左眼、右眼、又は両眼に投与され得る。この組成物が溶液として投与される場合、溶液の液滴は、涙液と接触する際に容易に分散せねばならない。

【0024】

本開示の組成物又は本開示で使用される組成物は、1つ以上の有用な特性及び/又は利益をもたらすような有効な量で1つ以上の他の成分を含んでもよい。例えば、本組成物は添加された防腐剤成分を実質的に含み得ないが、他の実施形態では、本組成物は有効量の防腐剤成分を含む。かかる防腐剤成分の例としては、限定されるものではないが、PURITE(登録商標)(Allergan, Irvine, CA)、塩化ベンズアルコニウム(「BAC」又は「BAK」)等の四級アンモニウム防腐剤とポリオキサマー;ポリヘキサメチレンピグアナイド(PHMB)等のピグアナイド防腐剤;メチル及びエチルパラベン;ヘキセチジン;安定化二酸化塩素、金属クロライト等のクロライト成分;他の眼科的に許容可能な防腐剤並びにこれらの混合物が挙げられる。防腐剤成分が存在する場合、本組成物中の防腐剤成分の濃度は、組成物を保存するのに有効な濃度であり、(使用される特定の防腐剤の性質に依存して)組成物の約0体積%～約4.0体積%又は約0.1体積%～約2.0体積%の範囲で頻繁にかつ一般的に使用される。

【0025】

所定の実施形態では、この組成物は、密封性フィルム又は徐放性フィルム等のフィルムの形態であることができる。更に、乾燥してフィルムを形成する液体でも検討される。フィルムが使用される場合、このフィルムは、取り扱い易さのために、約0.1～1.0mmの厚さを有して約0.5mm×0.5mmの、通常は、約3～10mm×5～10mmの範囲にあるであろう。フィルムの寸法及び形態は、放出の速度を制御するよう使用され得る。かかる組成物は、アクリレート/オクチルアクリルアミドコポリマー、ポリ(エチ

10

20

30

40

50

ルアクリレート、メチルメタクリレート)、キトサン、ポリビニルアルコール、ポリイソブチレン、ポリビニルピロリドン - 酢酸ビニルコポリマー、シリコンゴム、ポリビニルピロリドン、他の徐放性高分子フィルム、及びこれらの組み合わせ等の1つ以上のフィルム形成剤を含むことができる。このフィルム形成剤は、組成物の約0重量% ~ 約10重量%の量で存在し得る。

【0026】

投与の頻度、持続期間、及び用量は、処方医師によって決定される。投与量は、投与形態に応じて変動し得る。組成物が溶液である場合、例えば、1滴、2滴、3滴、又はそれ以上の滴数が、投与毎に片眼当たりに投与され得る。投与の頻度は、毎日1回以上(毎日、1回、2回、3回、又は4回以上など)、隔週、及び/又は1ヶ月毎であることができる。投与の持続期間は、処置される症状が解決されるまで、すなわち、眼の症状の1つ以上の症候が低減又は除去されるまで継続される。結果的に、この組成物は、数時間、数日間、数週間、数ヶ月間、及び数年間投与され得る。

10

【0027】

症候が抑制され、低減され、又は除去される場合、症候は軽減されたと考えられる。症候は、典型的には、眼の症状による特定の症候を経験する患者で(又は患者が、典型的に特定の症候を経験する同様な状態にある場合に)抑制され、そして、患者は開示された組成物の投与後に、症候の発症を経験することはない。症候の低減とは、重篤度又は眼の症状に関連する1つ以上の症候の持続時間において5%、10%、20%、50%、75%、90%又はそれ以上の低減がある場合、達成されたと考えられる。眼の症状に関連する1つ以上の症候の除去は、この症状が患者において存在すること又は実質的に存在することが停止する場合、達成される。

20

【0028】

開示された組成物の所定の実施形態は、局所麻酔薬を組み込み、これは、アンブカイン、アモラノン、アミロカイン、ベノキシネート、ベンゾカイン、ベトキシカイン、ピフェナミン、ピピバカイン、ブタカイン、ブタムベン、ブタニリカイン、ブテタミン、ブトキシカイン、カルチカイン、クロロプロカイン、コカエチレン、コカイン、シクロメチカイン、ジブカイン、ジメチソキン、ジメトカイン、ジペロドン、ジシクロニン、エクゴニジン、エクゴニン、塩化エチル、エチドカイン、ユーカイン、ユープロシン、フェナルコミン、ホルモカイン、ヘキシルカイン、ヒドロキシテトラカイン、イソブチルp-アミノベンゾエート、ロイシノカインメシルレート、レボキサドール、リドカイン、メピバカイン、メプリルカイン、メタプトキシカイン、塩化メチル、ミルテカイン、ネーパイン、オクタカイン、オルトカイン、オキセサゼイン、パレトキシカイン、フェナカイン、フェノール、ピペロカイン、ピリドカイン、ポリドカノール、プラモキシシン、プリロカイン、プロカイン、プロパノカイン、プロパラカイン、プロピボカイン、プロボキシカイン、シュードココカイン、ピロカイン、ロピバカイン、サリチルアルコール、テトラカイン、トリカイン、トリメカイン、ゾラミン、及びその塩の群から選択され得る。本明細書に記載した組成物中の局所麻酔薬の濃度は、治療的に有効であってもよく、即ち、患者に害を与えることなく治療的利益を提供するのに十分な濃度である。

30

【0029】

組成物は、任意の非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)などの、眼科的に許容され得る抗炎症剤を、眼内の炎症を低下させるのに有効な量で含んでもよい。非限定的な例としては、それらの全エステル及び薬学的に許容され得る塩を含む、ナプロキセン、フルルビプロフェン、オキサプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン等のプロピオン酸; ケトロラクトロメタミン; スリンダク、インドメタシン、及びエトドラク等の酢酸誘導体; ジクロフェナク、ブロムフェナク、及びスプロフェンなどのフェニル酢酸; ネパフェナク、及びアンフェナク等のアリアル酢酸プロドラッグ; アスピリン、サルサレート、ジフルニサル、コリンマグネシウムトリサリチレート(CMT)等のサリチル酸; アセトアミノフェン等のパラ-アミノフェノール誘導体; ナブメトン等のナフチルアルカノン; ピロキシカム及びメロキシカム等のエノール酸誘導体; メフェナム酸、メク

40

50

ロフェナム酸及びフルフェナミン酸等のフェマネート；トルメチン等のピロール酢酸；フェニルブタゾン等のピラゾロン；セレコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、エトリコキシブ、及びルアリコキシブ等のCOX-2選択的阻害剤を含むがこれらに限定されない、シクロオキシゲナーゼ(COX)-1及び/又は-2酵素を阻害する薬剤が挙げられる。所定の実施態様では、限定されるものではないが、ステロイド系抗炎症剤も組み込むことができ、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、プレドニゾン、及びプレドニゾンを挙げることができる。

【0030】

開示した組成物中で使用するのに好適な抗菌剤としては、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、及びバンコマイシン等のアミノグリコシド；クロラムフェニコール等のアンフェニコール；セファゾリンHC1等のセファロスポリン；アンピシリン、ペニシリン、カルベニシリン、オキシシリン、メチシリン等のペニシリン；リンコマイシン等のリンコサミド；ポリミキシン及びバシトラシン等のポリペプチド抗生物質；テトラサイクリン等のテトラサイクリン；シプロフラキシン等のキノロン；クロラミンT等のスルホンアミド；並びに親水性実体としてのスルファニル酸等のスルホン等の抗生物質；並びに抗ウイルス薬、例えばアシクロビル、ガンシクロビル、ピダラビン、アジドチミジン、ジデオキシイノシン、及びジデオキシシトシン等が挙げられるが、これらに限定されない。抗真菌剤及び任意の他の眼科用に好適な抗菌薬も、本明細書にて検討される。

表2、3、及び4は、それぞれ非限定的例示の点眼剤、クリーム、及びフィルム製剤を提供する。

【表2】

成分	機能	% w/w
テストステロン	活性成分	0.03
ヒマシ油	脂肪親和性ビヒクル	2.0
Pemulen TR-1	乳化剤	0.15
ポリソルベート80	乳化剤	0.1
水酸化ナトリウム	中和剤	QS pH7.3
グリセリン	緩和剤/浸透圧調節剤	1.0
マンニトール	浸透圧調節剤	2.0
PURITE (登録商標)	防腐剤	0.01
水	親水性ビヒクル	QS 100

【表3】

成分	機能	% w/w
テストステロン	活性成分	0.05
スクワラン	脂肪親和性ビヒクル	12.0
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	脂肪親和性ビヒクル	3.0
Pemulen TR-1	乳化剤	0.1
ポリソルベート80	乳化剤	0.1
カルボマー	増稠剤	0.1
水酸化ナトリウム	中和剤	QS pH6.5
PURITE (登録商標)	防腐剤	0.01
水	親水性ビヒクル	QS 100

【表 4】

成分	機能	% w/w
テストステロン	活性成分	0.05
スクワラン	脂肪親和性ビヒクル	10
ジエチレングリコールモノエチルエーテル	脂肪親和性ビヒクル	10
Pemulen TR-2	乳化剤	0.2
グリセリン	可塑剤	4.0
イソステアリルアルコール	可塑剤	1.0
アクリレート/オクチルアクリルアミドコポリマー	フィルム形成剤	2.5
カルボマー	増稠剤	0.1
水酸化ナトリウム	中和剤	QS pH6.5
PURITE (登録商標)	防腐剤	0.01
水	親水性ビヒクル	QS 100

10

表 5 及び 6 は、本発明の実施により検討される追加の非限定的例示製剤を記載する。

20

【表 5】

成分	等級	製剤 A	製剤 B
テストステロン	USP、 PhEur	0.02	0.03
ヒマシ油	USP、 PhEur	0.25	0.5
ポリオキシシル 40 ステアレート	NF、 PhEur	0.25	0.5
ポリソルベート 80	USP、 PhEur	0.25	0.5
スルフォブチルエーテル-β-シクロデキストリン (Captisol (登録商標))		0.25	0.3
グリセリン	USP、 PhEur	1.5	1.5
カルボマーコポリマー A 型 (Pemulen (商標) TR2)	NF	0.1	0.1
ホウ酸	NF	0.6	0.6
水酸化ナトリウム	USP、 PhEur	q.s ~ pH 7.4	q.s ~ pH 7.4
精製水	USP、 PhEur	qs	qs

30

40

【表 6】

成分	C	D	E	F	G
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
テストステロン	0.01	0.02	0.03	0.1	0.3
ヒマシ油	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
ポリオキシシル 40 ステアレート	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
ポリソルベート 80	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
スルフォブチルエー テル-β-シクロデ キストリン (Captisol (登録商標))	0.12	0.25	0.36	1.25	3.75
グリセリン	1.5	1.5	1.5	1.5	1.0
カルボマーコポリマ ーA型 (Pemulen n (商標) TR2)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ホウ酸	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
水酸化ナトリウム	Q.S~ pH7.4	Q.S~ pH7.4	Q.S~ pH7.4	Q.S~ pH7.4	Q.S~ pH7.4
精製水	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

10

20

【0031】

実施例 1

処置実施例

50歳の男性は、両眼性充血、眼の炎症及び刺激感を有する。患者は眼瞼炎と診断され、表2に開示した組成物で処置される。処置の3日後に、症候は軽減され、処置の1週間後に、症候は除去される。

30

【0032】

実施例 2

代替的処置実施例

55歳の閉経後の女性は、両眼に進行性刺激感、充血及び物質蓄積を有する。患者は眼瞼炎と診断され、表3に開示した組成物で処置される。2日後に、患者は刺激感及び充血の低下を経験し、1週間以内に症候の完全停止を経験する。

【0033】

実施例 3

代替的処置実施例

47歳の男性は、眼瞼炎と診断される。患者は、表4に開示した組成物で2週間処置され、この症状に関連する全ての症候の除去を経験する。

40

【0034】

特に示されない限り、明細書及び特許請求の範囲に使用されている成分の量、分子量等の特性、反応条件を表現する全ての数字は、全ての場合において用語「約」によって修飾されていることと理解される。従って、反対に示されない限り、明細書及び添付の特許請求の範囲に明記される数値パラメータは、本発明により獲得しようとする所望の特性に応じて変動し得る近似値である。最低限でも、また特許請求の範囲の等価物の原則の適用を制限する試みとしてではなく、各数値パラメータは、少なくとも、報告されている有意な数字の数に照らして、また、通常の上捨五入法を適用することにより解釈されるべきである。本発明の広い範囲を示す明記された数値範囲及びパラメータは近似値であるにも関わ

50

らず、特定の実施例に明記される数値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、数値はいずれも、それらの対応する試験測定にて見出される標準偏差から必然的に生じる所定の誤差を本来含んでいる。

【0035】

本発明を記載する文脈（特に以下の特許請求の範囲の文脈）にて使用される用語「a」「an」「the」及び類似する指示対象は、本明細書にて特に示されない限り、又は文脈により明白に否定されない限り、単数及び複数の双方を包含すると解釈される。本明細書における値の範囲の列挙は、単に、その範囲内に含まれる別個の各値を個別に参照することの省略方法としての役割を果たすことが意図される。本明細書にて特に示されない限り、個々の各値は、個別にて本明細書に引用されるが如く、本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書にて特に示されない限り、又は文脈により明白に否定されない限り、任意の好適な順序で実行することができる。本明細書に提供される任意の及び全ての例、又は例示的な言葉（例えば、「～等」）の使用は、単に本発明をより詳しく説明することを意図し、別様に特許請求された本発明の範囲の限定をもたらすものではない。明細書中のいずれの言葉も、本発明の実施に必須である、特許請求されていないいずれかの要素を示すものと解釈するべきではない。

10

【0036】

本明細書に開示した代替的要素又は実施態様の分類は、限定とは解釈されない。各グループのメンバーは、個別に、又はグループの他のメンバー若しくは本明細書に見出される他の要素と共に任意の組み合わせにて参照され、特許請求され得る。グループの1つ又はそれ以上のメンバーは、利便性及び/又は特許性の理由により、グループに包含され又は削除されることが予測される。任意のそのような包含又は削除が生じた際、明細書は、修正されたグループを含み、それ故、添付の特許請求の範囲に使用されているマージグループ全部の書面による明細を実現すると見なされる。

20

【0037】

本発明の所定の実施形態を、本明細書に記載する。勿論、当業者は、前述の明細書を読んだ後、これら記載した実施態様の変更物が明らかとなるであろう。本発明者は、当業者がそのような変更物を適宜使用することを予想し、また、本発明は本明細書に詳細に記載されているものとは別様に実施されることを意図する。従って、本発明は、適用法令により許可されるように、本明細書に添付された特許請求の範囲内に引用される主題の全ての修正及び等価物を含む。更に、上述した要素の、その可能な全ての変更物を含む任意の組み合わせは、本明細書にて特に示されない限り、又は文脈により明白に否定されない限り、本発明に包含される。

30

【0038】

本明細書に開示した特定の実施態様は、更に特許請求の範囲内で、からなる、又は、から本質的になるという言葉を使用して限定され得る。特許請求の範囲内で使用される際、出願時のもの、又は補正毎に加えられたもののいずれであっても、移行用語（*transition term*）「からなる」は、特許請求の範囲内に特定されていない任意の要素、工程、又は成分を排除する。移行用語「から本質的になる」は、特許請求の範囲を、特定されている材料又は工程並びに基本的な及び新規な特徴（複数可）に実質的に影響を与えないものに限定する。かように特許請求される本発明の実施態様は、本明細書にて本質的に又は明白に記載され、本明細書にて可能とされる。

40

【0039】

最後に、本明細書に開示した本発明の実施態様は、本発明の原理の例示であると理解される。使用し得る他の修正物は、本発明の範囲内にある。従って、本明細書の教示に従って本発明の代替的構成を、例として、しかし非限定的に使用することができる。従って、本発明は、正確に示され、記載されたものに限定されない。

【0040】

本明細書に開示した特定の実施態様は、更に特許請求の範囲内で、からなる、又はから本質的になるという言葉を使用して限定され得る。特許請求の範囲内で使用される際、出

50

願時のもの、又は補正毎に加えられたもののいずれであっても、移行用語「からなる」は、特許請求の範囲内に特定されていない任意の要素、工程、又は成分を排除する。移行用語「から本質的になる」は、特許請求の範囲を、特定されている材料又は工程並びに基本的な及び新規な特徴（複数可）に実質的に影響を与えないものと限定する。かように請求される本発明の実施態様は、本明細書にて本質的に又は明白に記載され、本明細書にて可能とされる。

フロントページの続き

- (74)代理人 100119013
弁理士 山崎 一夫
- (74)代理人 100123777
弁理士 市川 さつき
- (74)代理人 100156982
弁理士 秋澤 慈
- (72)発明者 ジョン・ティ・トログデン
アメリカ合衆国 9 2 8 6 1 カリフォルニア州ピラ・パーク、セロ・ピラ・ドライブ 1 8 6 7 1 番
- (72)発明者 アドナン・ケイ・サラマー
アメリカ合衆国 9 2 6 1 4 カリフォルニア州アーバイン、フェアサイド 2 3 番
- (72)発明者 チェタン・ピー・ブジャラ
アメリカ合衆国 9 2 6 2 0 カリフォルニア州アーバイン、ウィーラー 6 番
- (72)発明者 アヌラダ・ブイ・ゴア
アメリカ合衆国 9 2 6 1 2 カリフォルニア州アーバイン、デル・レイ 8 番
- (72)発明者 ジャヤ・ギヤナニ
アメリカ合衆国 9 2 6 1 2 カリフォルニア州アーバイン、パラタイン 2 5 番、アパートメント・ナンバー 2 5 4

審査官 今村 明子

- (56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 4 4 6 3 5 (U S , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 1 1 7 3 0 (J P , A)
特表平 0 8 - 5 0 7 8 8 4 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 2 1 0 6 4 5 (U S , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 1 0 9 5 0 8 (U S , A 1)
米国特許第 0 6 0 9 3 7 0 6 (U S , A)
独国特許出願公告第 0 3 5 1 4 7 2 4 (D E , B 2)
特表平 1 1 - 5 0 7 3 4 9 (J P , A)
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 0 4 5 4 8 6 (U S , A 1)
薬理学, 1 9 8 2 年 4 月 2 5 日, p.537-542
Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2 0 0 6 年 5 月, Vol.47,5608, ARVO Annual Meeting Abstract, <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2395393>
改訂 医薬品添加物ハンドブック, 2 0 0 7 年 2 月 2 8 日, p.722-724, 特に「14.」

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 3 / 0 0 - 3 3 / 4 4
A 6 1 P 2 7 / 0 2
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)