

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6941157号
(P6941157)

(45) 発行日 令和3年9月29日 (2021.9.29)

(24) 登録日 令和3年9月7日 (2021.9.7)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/155	(2006.01)	A 6 1 K 31/155
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 47/18	(2006.01)	A 6 1 K 47/18
A 6 1 K 47/24	(2006.01)	A 6 1 K 47/24
A 6 1 K 47/10	(2006.01)	A 6 1 K 47/10

請求項の数 18 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-510569 (P2019-510569)
(86) (22) 出願日	平成29年5月5日 (2017.5.5)
(65) 公表番号	特表2019-515040 (P2019-515040A)
(43) 公表日	令和1年6月6日 (2019.6.6)
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/031211
(87) 国際公開番号	W02017/192944
(87) 国際公開日	平成29年11月9日 (2017.11.9)
審査請求日	令和2年4月21日 (2020.4.21)
(31) 優先権主張番号	62/332,789
(32) 優先日	平成28年5月6日 (2016.5.6)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	62/337,571
(32) 優先日	平成28年5月17日 (2016.5.17)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)

(73) 特許権者	518391720
	サックシュ・コーポレーション
	アメリカ合衆国ニューヨーク州10583
	, スカーズデール, マレー・ヒル・ロード
	21
(74) 代理人	100140109
	弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100118902
	弁理士 山本 修
(74) 代理人	100106208
	弁理士 宮前 徹
(74) 代理人	100120112
	弁理士 中西 基晴
(74) 代理人	100129458
	弁理士 梶田 剛

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼科用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼疾患または感染症を治療または予防するための眼科用組成物であって、治療活性剤であるニグルコン酸クロルヘキシジンを 0.05 ~ 0.5 % w/v の量で含み、酢酸プレドニゾロン、および眼科的に許容可能な担体を含む、前記眼科用組成物。

【請求項 2】

当該活性剤が、0.05 % w/v ~ 0.2 % w/v の濃度である、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 3】

酢酸プレドニゾロンが、約 0.025 % w/v ~ 約 2.0 % w/v の濃度である、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 4】

保存剤を更に含む、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 5】

保存剤が、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、もしくはソルビン酸、またはこれらの組み合わせを含む、請求項 4 に記載の眼科用組成物。

【請求項 6】

共溶媒を更に含む、請求項 1 に記載の眼科用組成物。

【請求項 7】

10

20

共溶媒が、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、Pluronic F-68、Pluronic F-84 Pluronic P-103、もしくはシクロデキストリン、またはこれらの組み合わせを含む、請求項6に記載の眼科用組成物。

【請求項8】

共溶媒が、約0.01% w/v ~ 約2.0% w/vの量で存在する、請求項7に記載の眼科用組成物。

【請求項9】

粘性剤を更に含む、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項10】

粘性剤が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、もしくはヒドロキシプロピルセルロース、またはこれらの組み合わせを含む、請求項9に記載の眼科用組成物。

【請求項11】

粘性剤が、約0.01% w/v ~ 約2.0% w/vの量で存在する、請求項10に記載の眼科用組成物。

【請求項12】

眼科用組成物が、溶液剤、懸濁剤、半液剤、乳剤、軟膏剤、クリーム剤、フォームゲル剤、散剤、または制御放出/持続放出製剤として製剤化されている、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項13】

眼疾患が、結膜炎、眼瞼炎、または角膜炎から選択される、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項14】

眼科用組成物の量が、眼科手術または眼科処置の後の感染症を治療または予防するのに有効である、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項15】

眼科用組成物が、局所的に投与される、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項16】

眼科用組成物が、眼に、一眼当たり約0.001mg ~ 約5.0mgの当該活性剤の投与量で投与される、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項17】

眼科用組成物が、眼に、一眼当たり約50μL ~ 約80μLの量で投与される、請求項1に記載の眼科用組成物。

【請求項18】

眼疾患または感染症が、細菌、マイコバクテリア、真菌、ウイルス、またはアメーバ由来である、請求項1に記載の眼科用組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001]本開示は、活性剤としてのクロルヘキシジン、および抗炎症剤を含む眼科用組成物、ならびに眼疾患または感染症を治療または予防する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

[0002]眼疾患または感染症（例えば結膜炎）を引き起こしているマイクロブの種類を医師が判定することは、多くの場合困難である。眼疾患または感染症（例えば感染性結膜炎または角膜疾患）を診断する大抵の医師は、疾患を正確に診断する病院の微生物学施設を簡単に利用できない。加えて、微生物学試験室は多くの場合、眼の試料からの感染症の特定に関する微妙な差違に精通していない。これらの理由から、大抵の結膜炎は、日常的

10

20

30

40

50

には培養されず、細菌性であると仮定され、細菌性感染症として、例えば眼科抗生物質溶液で治療される。しかし、抗生物質は、結膜炎の他の原因、例えばウイルスおよびアカントアメーバに対して活性を有さず、これらは誤診され、または診断未確定とされ得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

[0003]現在、様々な異なる起源（例えば細菌、真菌、またはウイルス性）から潜在的に生じ得る、眼の少なくとも1つの組織（例えば結膜または角膜）の眼疾患または感染症を治療するための眼科用組成物が求められている。また、手術後の期間における、ウイルス、真菌、マイコバクテリア、およびアメーバ性感染症に有用な抗微生物/抗炎症の組み合わせも求められている。

10

【課題を解決するための手段】

【0004】

[0004]本明細書で提供されるものは、とりわけ、治療活性剤および抗炎症剤を含む眼科用組成物であって、当該活性剤が、少なくとも約0.01% w/vのクロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体である、眼科用組成物である。

【0005】

[0005]眼科用組成物中のクロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体は、濃度が約0.01%～約1.0%（重量/体積）であってもよい。

20

【0006】

[0006]一実施形態では、1つまたは複数の抗炎症剤は、ステロイドもしくは非ステロイド系抗炎症剤、または両方を含んでもよい。ステロイドとしては、例えば、デキサメタゾン、ジフルプレナート(difluprenate)、フルオルメタロン、エタポン酸ロテプレドノール、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロン、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。例えば、抗炎症剤としては、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、もしくはロフェコキシブ、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。抗炎症剤は、濃度が約0.025%～約2%（重量/体積）であってよい。

30

【0007】

[0007]別の実施形態では、眼科用組成物は更に、保存剤を含んでもよい。保存剤としては、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウムソルビン酸(edetate disodium sorbic acid)、もしくはOnamer M、またはこれらの組み合わせ、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。

【0008】

[0008]別の実施形態では、眼科用組成物は更に、薬学的に許容可能な担体または眼科ビヒクルを含んでもよい。

40

[0009]ある実施形態では、眼科用組成物は更に、共溶媒を含んでもよい。共溶媒としては、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、Pluronic F-68、Pluronic F-84、Pluronic P-103、シクロデキストリン、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。共溶媒は、濃度約0.01%～約2%（重量/体積）で存在してもよい。

【0009】

[0010]別の実施形態では、眼科用組成物は更に、粘性剤を含んでもよい。粘性剤としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、もしくはヒドロキシプロピルセルロース、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。

50

。粘性剤は、濃度約 0 . 0 1 % ~ 約 2 % (重量 / 体積) で存在してもよい。

【 0 0 1 0 】

[0011]別の態様では、眼科用組成物は、溶液剤、懸濁剤、半液剤、乳剤、軟膏剤、クリーム剤、フォームゲル剤、散剤、または制御放出 / 持続放出製剤として製剤化されてもよい。

【 0 0 1 1 】

[0012]更に別の実施形態では、本開示は、それを必要とする対象の眼疾患または感染症を治療または予防する方法を提供する。方法は、対象の眼に、治療活性剤および抗炎症剤を含む眼科用組成物を投与するステップを含み、当該活性剤は、少なくとも約 0 . 0 1 % w / v のクロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に活性な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体であって、それを必要とする対象の眼疾患を治療または予防するのに有効なものである。

【 0 0 1 2 】

[0013]一態様では、眼疾患または感染症を治療または予防するための眼科用組成物は、溶液剤、懸濁剤、半液剤、乳剤、軟膏剤、クリーム剤、フォームゲル剤、散剤、または制御放出 / 持続放出製剤として製剤化されてもよい。

【 0 0 1 3 】

[0014]眼科用組成物は、眼疾患の治療のために使用されてもよく、この眼疾患としては、結膜炎、眼瞼炎、または角膜炎を挙げることができる。加えて、眼科用組成物の量は、外科手術後の感染症の予防または治療に有効なものであってもよい。クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体、および抗炎症剤を含む眼科用組成物は、局所的に、一眼当たり約 0 . 0 0 1 m g ~ 約 5 . 0 m g 投与されてもよく、または代わりに、眼科用組成物は、一眼当たり約 5 0 μ L ~ 約 8 0 μ L の量で投与されてもよい。

【 0 0 1 4 】

[0015]実施形態では、眼疾患または感染症は、細菌、マイコバクテリア、真菌、ウイルス、またはアメーバ由来である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 5 】

[0016]本明細書で提供されるものは、とりわけ、眼疾患および感染症の治療のために使用される組成物および方法である。眼科用組成物は、治療剤、例えばクロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体、および抗炎症剤 (例えばステロイドまたは非ステロイド系抗炎症剤) を含む。実施形態では、組成物は、適用 (例えば局所適用) 時に、少なくとも 1 つの微生物の生存能力を抑制する。クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体は、量が、抗炎症剤と組み合わせて、約 0 . 0 1 % ~ 約 1 . 0 % w / v の間であってもよい。

【 0 0 1 6 】

[0017]クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体と、抗炎症剤の両方を含む方法および組成物は、眼疾患および感染症の治療のための現行の方法および組成物に対して、著しい利点を提供する。クロルヘキシジンおよび抗炎症薬をそれぞれ個別に、眼疾患および感染症の治療のために使用することは、多くの場合問題があり、対象に対して有害である。例えば、軽度および重度の両方の過敏反応) により、クロルヘキシジンの安全性の懸念が高まっている。1998年、FDAは医療従事者に対し、クロルヘキシジンを含む医療デバイスに対する重度の超過敏反応の可能性を通知する公衆衛生告知 (P u b l i c H e a l t h N o t i c e) を発行した。

【 0 0 1 7 】

[0018]ヒトの眼は、皮膚または口腔粘膜の表面よりも大幅に繊細なので、クロルヘキシジンを用いて眼で使用する事は、よりリスクが高く、したがって制限されるが、この理由は、クロルヘキシジンが眼に対する刺激物であると知られているからである。コンタクトレンズ滅菌剤としての使用時に、装着前にレンズから完全にすすぎ落とさない場合、眼の損傷が報告された。クロルヘキシジンが含まれる組成物においても、クロルヘキシジンは殺菌剤として（例えば口腔ケアおよび口腔衛生のために）しばしば使用される。更に、ある種の組成物では、クロルヘキシジンは、最も多くの場合、低濃度（例えば0.01%未満）で、保存剤として使用される。

【0018】

[0019]クロルヘキシジンの偶発的適用により引き起こされる損傷が報告されている。例えば、Van Rijらは、眼の手術中の患者へのクロルヘキシジンの偶発的適用が、即時的な角膜浮腫を引き起こし、水疱性角膜症につながったことを記載しており、影響を受けた患者全員が、角膜移植を必要とした。van Rij, G.ら, Doc. Ophthalmol. 1995; 90(1): 7-14 参照。また、Taborらは同様に、許容可能な局所的クロルヘキシジンであると考えられていたものが、偶発的に眼の中に入り、不可逆的角膜損傷を引き起こした4つの症例を記載している。Tabor, E.ら, JAMA. 1989 Jan 27; 261(4): 557-8 参照。眼の毒性が知られているので、クロルヘキシジン点眼剤の容易に入手可能な市販の調製物は存在しない。

【0019】

[0020]ステロイド単独での使用も、眼感染症および/または眼疾患の状況において、慎重に取り組みされており、この理由は、ステロイドはある種の感染症に対する感受性を増加させることが知られているからである。局所的副腎皮質ホルモンは、眼炎症を制御するために日常的に使用されているが、その作用機序には、免疫応答およびその後の組織破壊の抑制が関与しており、この組織破壊は、強い(exuberant)炎症を引き起こし得るものである。眼に適用される局所的ステロイドは、十分に説明された様々なゲノム機序および非ゲノム機序により作用して、炎症カスケードの構成タンパク質の産生を減少させ、血管透過性を減少させ、炎症促進性サイトカインの産生を減少させ、可溶性炎症因子(soluble inflammatory factor)の効力を減少させ、急性期タンパク質の産生を抑制し、白血球遊走を減少させ、細胞膜の安定性を増加させる。これらの機序の全てを通じて、局所的に適用されるステロイドは、眼に毒性のある活性化生成物の局所的濃度を減少させることができ、この活性化生成物としては、ゼラチナーゼ、コラギナーゼ(collaginase)、およびマトリックスメタロプロテアーゼファミリーのタンパク質が挙げられる。この潜在的毒性物質の減少と共に、長期感染症および潜在的感染症のリスクが増加する。したがって、局所的な眼のステロイドを潜在的感染症に処方する場合、ステロイドは感染症と戦う体の能力を制限することがあるので、注意しなければならない。また、研究により、弱いステロイドおよび強いステロイドの両方が、対照と比較して、ウイルス排出を長引かせることが確認されている。

【0020】

[0021]ステロイドは、感染症の経過を二次的に、マイコバクテリア、ウイルス、または真菌性感染症に悪化させることがある。アカントアメーバ感染症の場合、これは明らかにこの症例であり、すなわち、複数の症例の報告により、眼のアカントアメーバ感染症の誤った前処置は、より悪い視覚的結果と相関があることが実証されている。したがって、これらの著しいリスクにより、組み合わされた抗微生物-ステロイド薬を眼感染症で使用する事は、熟練した眼科医が注意深く観察する場合でのみ推奨されている。実際に、Tobradex(登録商標)(Alcon)(トブラマイシンおよびデキサメタゾンの組み合わせであって、最も一般的に処方される眼科抗微生物-ステロイド複合薬である)は具体的に、「角膜および結膜のウイルス疾患、マイコバクテリア感染症、ならびに真菌感染症」を、使用に対する絶対的禁忌として列挙している。明らかに、これらの複合薬は、疾患の起源が確認されていない感染性結膜炎で使用されるようには意図されていなかった。

【0021】

[0022]本明細書に記載される本組成物は、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体と、抗炎症薬との組み合わせを含み、これは、それを必要とする患者または対象の眼の状態を治療し、減少させ、予防し、かつ/または軽減するためである。このような眼の状態としては、眼疾患（例えば眼の1つもしくは複数の組織、眼の結膜、または角膜の感染症）が挙げられ、これは例えば、細菌、マイコバクテリア、ウイルス、真菌、およびアメーバにより引き起こされる眼の結膜、または角膜の感染症を含む。加えて、眼科用組成物は、眼科手術または眼科処置の後の患者の感染症予防および炎症制御においても使用してもよく、この眼科処置としては、例えば、眼内注入を挙げることができる。

【0022】

10

定義

[0023]特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本開示が属する技術の当業者が一般に理解する意味を有する。次の参考文献は、本発明で使用される用語のうちの多くの一般的定義を当業者に提供する：The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker編, 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Riegerら(編), Springer Verlag (1991); および Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。本明細書で使用する時、次の用語は、特に規定されない限り、下記の意味を有する。

20

【0023】

[0024]特に記述されない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書で使用する時、用語「または」は、包含的であると理解される。特に記述されない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書で使用する時、用語「a」、「an」、および「the」は、単数形または複数形であると理解される。

【0024】

[0025]特に記述されない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書で使用する時、用語「約」は、当技術分野の通常の許容誤差の範囲内として理解され、例えば、平均から標準偏差の2倍の範囲内として理解される。「約」は、記述された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、または0.01%の範囲内として理解され得る。文脈から特に明らかでない限り、本明細書で提供される全ての数値は、用語「約」で修飾される。

30

【0025】

[0026]用語「投与」、または「投与する」は、当該実施形態の薬剤、または当該実施形態の薬剤を含む医薬品組成物を、治療の必要がある個体に与える行為を指す。

[0027]「共投与する (co-administer)」は、本明細書に記載される組成物が、追加の治療の投与と同時に、その直前、または直後に投与されることを意味する。本開示の化合物または組成物は、患者に単独で投与されてもよく、または共投与されてもよい。共投与は、化合物を個別にまたは組み合わせて（1つを超える化合物または薬剤）、同時または連続的に投与することを含むように意図される。また、調製物は、所望される場合、他の活性物質と組み合わされてもよい。

40

【0026】

[0028]本明細書で使用する時、「連続的投与」は、2つの薬剤（例えば、本明細書に記載される化合物または組成物）の投与が、同日に別々に行われること、または同日に行われない（例えば連続する日に行われる）ことを含む。

【0027】

[0029]本明細書で使用する時、「同時投与」は、期間が少なくとも部分的に重複することを含む。例えば、2つの薬剤（例えば、本明細書に記載され、生物活性を有する薬剤または薬剤クラスの中のいずれか）が同時に投与される場合、投与は、ある一定の所望の時間内に行われる。薬剤の投与は、同日に開始し、終了してもよい。また、1つの薬剤

50

の投与を、第2の薬剤の投与の(数)日前に行ってもよく、ただし両方の薬剤を同日に少なくとも1回取る場合に限る。同様に、1つの薬剤の投与が、第2の薬剤の投与に及んでもよく、ただし両方の薬剤を同日に少なくとも1回取る場合に限る。生物活性剤を、同時投与を含む各日に同時に取らなくてもよい。

【0028】

[0030]本明細書で使用する時、「間欠投与」は、薬剤のある期間(「第1投与期間」と考えることができる)投与した後、薬剤を取らない、またはより低い維持量で取る時間(「オフ期間」と考えることができる)を経て、その後、薬剤を再度投与する期間(「第2投与期間」と考えることができる)を取ることを含む。一般に、第2投与期の間、薬剤の投与レベルは、第1投与期間中に投与されたレベルと同等であろうが、医学的必要性に
10 応じて増加または減少させてもよい。本明細書で使用する時、「有効量」または「治療的有效量」は、所望の生物学的効果、例えば臨床結果を含む有益な結果を与えるために十分な量である。したがって、「有効量」は、適用されている文脈に依存する。有効量は、当技術分野で既知の因子、例えば治療中の個体の病態、年齢、性別、および体重によって、異なり得る。1日数回の分割投与量で投与してもよく、または治療状況の急迫によって指示される通り、投与量を比例的に減少させてもよい。加えて、本開示の組成物/製剤は、治療量を達成するために、必要に応じた頻度で投与されてもよい。

【0029】

[0031]用語「抗炎症剤」は、本明細書で使用する時、対象の炎症を減少させることのできる薬剤を指す。抗炎症剤は、当技術分野で知られているように、ステロイド系または
20 非ステロイド系であってもよい。

【0030】

[0032]用語「防腐性」は、本明細書で使用する時、生きた組織または皮膚の確立した感染症、敗血症、または腐敗を弱める特性を指す。一実施形態では、「防腐性」は、様々な微生物、例えば1つまたは複数の細菌、真菌、ウイルス、または原生動物を殺すことのできる特性を指す。

【0031】

[0033]用語「抗微生物剤」は、マイクロブ/微生物、例えば細菌、真菌、およびウイルスを殺す、成長を抑制する、または予防する物質を指す。

[0034]本開示では、「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「含む(containing)」、および「有する(having)」等は、米国特許法で記載される意味を有してもよく、「含む(includes)」、「含む(including)」等の意味を有してもよく；「本質的に・・・からなる(constituting essentially of)」または「本質的になる(consist essentially)」は、同様に、米国特許法で記載される意味を有し、本用語はオープンエンドであって、列挙されるもの以外の存在によって、列挙されるものの基本的なまたは新規な特徴が変更されない場合に限り、列挙されるもの以外の存在を許容するが、先行技術の実施形態を排除する。

【0032】

[0035]本明細書で使用する時、用語「眼の炎症または炎症状態」は、炎症性眼疾患または眼および眼の周囲の外部組織の任意の炎症状態、例えば、眼およびその周囲の組織の感染症、傷害、放射線、手術、または損傷であって、炎症につながるものを指す。炎症性眼疾患はその1つであり、眼の血管漏出または眼の炎症により引き起こされる。眼の炎症に関連する状態の例としては、限定するものではないが、次のものが挙げられる：外科手術による外傷；ドライアイ；アレルギー性結膜炎；ウイルス性結膜炎；細菌性結膜炎；眼瞼炎；前部ブドウ膜炎；化学物質からの傷害；放射線熱傷もしくは温度熱傷；または異物の侵入、眼の問題の兆候および症状(例えば、眼の中または眼の周辺の痛み、発赤(re
40 dness)、特に眼(運動時または非運動時)の中の痛みを伴う発赤、光過敏性、ハロー(光の周辺の有色円またはハロー)、眼の膨らみ(突出)もしくは眼組織の腫脹、眼脂(discharge)、痂皮形成または涙の過剰分泌；上下まぶたの付着、特に起床時
50

の上下まぶたの付着、眼（有色部）の前面または白眼の中の血液；白内障；コンタクトレンズ装着に伴う痛みおよび炎症；角膜状態、白内障手術後の角膜浮腫、角膜混濁、角膜移植、角膜潰瘍、ドライアイ症候群、ジストロフィー、エキシマレーザー光線療法角膜切除に関連する状態、単純ヘルペス角膜炎、円錐角膜、翼状片、再発性びらん症候群）；眼運動障害；緑内障；眼腫瘍学、眼手術（例えば、美容外科手術、摘出、眼瞼および眼窩外傷、外反、内反、グレーブス病、不随意のまばたき）；屈折矯正手術に関連する状態；ならびに網膜の状態。

【 0 0 3 3 】

[0036]用語「抑制する」は、本明細書で使用する時、予防する、減少させる、減速させる、または阻止することを意味する。一実施形態では、組成物は、組成物の存在下で起こるプロセスまたは反応の量または速度が、組成物の非存在下での量または速度と比較して少なくとも約 10 % 減少する場合、1 つまたは複数の微生物の生存能力を抑制すると考えられる。別の実施形態では、組成物は、組成物の存在下で起こるプロセスまたは反応の量または速度が、組成物の非存在下での量または速度と比較して少なくとも約 20 % 減少する場合、プロセスまたは反応を抑制すると考えられる。他の実施形態では、組成物は、組成物の存在下で起こる生存能力の量または速度が、組成物の非存在下での量または速度と比較して少なくとも約 25 %、約 30 %、約 40 %、約 50 %、約 60 %、約 70 %、約 75 % または約 80 % 減少する場合、1 つまたは複数の微生物の生存能力を抑制すると考えられる。他の実施形態では、組成物は、1 つまたは複数の微生物の生存能力を抑制する、すなわち発生を阻止すると考えられる。

【 0 0 3 4 】

[0037]本明細書で使用する時、「微生物」または「マイクロブ」は、微小な生物であって、単細胞または多細胞であり得るものを指す。微生物としては、全ての細菌、古細菌、および原生動物種を挙げることができる。このグループは、数種の菌類、藻類、およびある種の動物も含む。実施形態では、ウイルスも微生物として分類される。

【 0 0 3 5 】

[0038]本明細書で使用する時、用語「眼科用組成物」は、眼またはその関連もしくは周囲組織、例えば眼瞼または角膜への適用が意図される組成物を指す。また、この用語は、眼それ自体、または眼の周囲の組織の状態を治療するように意図される組成物も含む。眼科用組成物は、局所的に適用してもよく、または当業者に既知の他の技術、例えば注入によって、眼に適用してもよい。眼への適切な局所投与の例としては、点眼剤での投与、および噴霧剤による投与が挙げられる。更に適切な局所投与経路は、結膜下注射による。また、組成物は、眼周囲または後眼窩から (retro-orbitally) 眼に提供することもできる。

【 0 0 3 6 】

[0039]本明細書で使用する時、「薬学的に許容可能な担体」は、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、ならびに等張および吸収遅延剤等であって、生理的適合性を有するものを含む。担体の種類は、意図される投与経路に基づいて選択することができる。薬学的に許容可能な担体としては、滅菌水溶液または分散体および滅菌粉末であって、滅菌局所溶液または分散体の即時調製のためのものが挙げられる。このような媒体および薬剤を薬学的活性物質のために使用することは、当技術分野でよく知られている。任意の従来の媒体または薬剤が組成物（例えば、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体）と不適合である場合を除き、これを本開示のための眼科用組成物で使用する事が考えられる。

【 0 0 3 7 】

[0040]本明細書で使用する時、用語「予防する (prevent)」、「予防する (preventing)」、「予防」、および「予防治療 (prophylactic treatment)」等は、障害または状態を有していないが、障害もしくは状態を発症させるリスクを有する、または発症させやすい対象において、障害または状態を発症す

10

20

30

40

50

る確率を低下させることを指す。

【0038】

[0041] 本明細書で提供される範囲は、範囲内にある全ての値の簡略表記であると理解される。例えば、1～50の範囲は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、または50、ならびに前述の整数の間にある全ての小数値、例えば1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、および1.9を含む群からの任意の数、数の組み合わせ、または部分範囲(sub-range)を含むと理解される。部分範囲に関して、範囲のいずれかの端点から延びる「ネスト(nested)部分範囲」が、具体的に考えられる。例えば、例示的な範囲1～50のネスト部分範囲は、一方の方向で1～10、1～20、1～30、および1～40を含んでもよく、または他方の方向で50～40、50～30、50～20、および50～10を含んでもよい。

10

【0039】

[0042] 「対象」または「患者」は、ヒトまたはヒトでない動物、例えば哺乳類のいずれかを意味する。「対象」は、任意の動物、例えばウマ、イヌ、ネコ、ブタ、ヤギ、ウサギ、ハムスター、サル、モルモット、ラット、マウス、トカゲ、ヘビ、ヒツジ、ウシ、魚および鳥を意味する。ヒトの対象を、患者と称してもよい。

【0040】

20

[0043] 用語「治療する(treat)」、「治療する(treating)」、または「治療」、および他の文法的等価物は、本明細書で使用する時、疾患、状態(例えば結膜炎または他の眼疾患もしくは感染症)もしくは症状を、軽減する、和らげる、改善する、もしくは予防すること、更なる症状を予防すること、症状の基礎的代謝原因(underlying metabolic cause)を改善もしくは予防すること、疾患もしくは状態を抑制すること、例えば疾患もしくは状態の発症を阻止すること、疾患もしくは状態を緩和すること、疾患もしくは状態を退縮させること、疾患もしくは状態により引き起こされる状態を緩和すること、または疾患もしくは状態の症状を停止することを含み、予防(prophylaxis)を含むように意図される。この用語は、治療効果(therapeutic benefit)および/または予防効果を達成することを更に含む。治療効果は、治療中の基礎的障害(underlying disorder)の根絶または改善を意味する。また、治療効果は、基礎的障害に関連する1つまたは複数の生理的症状が根絶または改善して、患者において改善が観察されることで達成されるものであり、患者がなお基礎的障害で苦しむ得ることにかかわらない。

30

【0041】

[0044] 用語「予防する(prevent)」、「予防する(preventing)」、または「予防」、および他の文法的等価物は、本明細書で使用する時、疾患もしくは状態の症状の発症を避け、これを発生させ、妨げ、または回避すること、および症状の発生を減少させることを含む。予防は完全であっても(すなわち検出可能な症状がない)、または部分的であってもよく、治療しない場合に起こるであろう症状よりも少ない症状が観察されるようになっている。この用語は、予防効果を更に含む。予防されるべき疾患もしくは状態のために、組成物が、特定の疾患を進展させるリスクを有する患者に投与されてもよく、または疾患の生理的症状のうちの1つもしくは複数を報告する患者に投与されてもよく、この場合、この疾患の診断はなされていなくてもよい。

40

【0042】

[0045] 本明細書で使用する時、「粘度」は、流体が流動するための抵抗を指す。

[0046] 用語「重量パーセント」または「%(w/w)」は、溶液中の構成成分の百分率であって、構成成分および溶媒の重量に基づいて計算されたものを指す。例えば、構成成分の1%(w/w)溶液は、100gの溶媒中に溶解した1gの構成成分を有するであろう。用語「体積パーセント」または「%(v/v)」は、溶液中の構成成分の百分率であ

50

って、構成成分および溶媒の体積に基づいて計算されたものを指す。例えば、構成成分の1% (v/v) 溶液は、100 ml の溶媒中に溶解した1 ml の構成成分を有するであろう。用語「重量/体積パーセント」または「% (w/v)」は、溶液中の構成成分の百分率であって、構成成分については重量に基づき、溶媒については体積に基づいて計算されたものを指す。例えば、構成成分の1.0% (w/v) 溶液は、100 ml の溶媒中に溶解した1 g の構成成分を有するであろう。

【0043】

組成物

[0047]眼科用組成物は、ある量のクロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体と、少なくとも1つの抗炎症剤と、を含み、眼科用組成物の眼への適用時に、1つまたは複数の微生物の生存能力を抑制するのに有効である。ある実施形態では、眼科用組成物は、眼疾患の治療で使用される。

【0044】

クロルヘキシジン

[0048]実施形態では、クロルヘキシジン (N, N', N'', N'''-1, 6-ヘキサンジイルビス [N'- (4-クロロフェニル) (イミドジカルボンイミド酸ジアミド)])、その誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩 (例えば、非限定例として、二塩酸塩、二酢酸塩、およびニグルコン酸塩)、溶媒和物、水和物、および/もしくは多形体が、治療活性剤である。本開示の実施形態では、眼科用組成物は、活性剤、例えばクロルヘキシジン、もしくはその誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩 (例えば、非限定例として、二塩酸塩、二酢酸塩、およびニグルコン酸塩)、溶媒和物、水和物、および/もしくは多形体を含む。

【0045】

[0049]クロルヘキシジンは、例えば、グラム陽性およびグラム陰性の生物、通性嫌気性生物、好気性生物、酵母、アカントアメーバ、ウイルス、およびマイコバクテリアに対して活性である。

【0046】

[0050]クロルヘキシジン誘導体の非限定例は、ビスビグアニド、ビグアニド、グアニド、アリーール誘導体、アルキル誘導体、脂環式誘導体であり得る。例えば、クロルヘキシジン誘導体は、p-クロロフェニルビグアニド、p-クロロフェニルビグアニド、およびp-クロロフェニルグアニドのN'誘導体であってもよい。

【0047】

[0051]クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体は、任意の適切な量または濃度で使用してもよい。一態様では、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体は、濃度が、眼科用組成物中で、約0.01%~約1.0% (重量/体積 (w/v)) であってもよい。ある実施形態では、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体は、濃度が、組成物中で、約0.01% (w/v) ~ 約0.02% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.03% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.04% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.05% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.06% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.07% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.08% (w/v) ; 約0.01% (w/v) ~ 約0.09% (w/v) ; または約0.01% (w/v) ~ 約1.0% (w/v) である。ある実施形態では、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物

、水和物もしくは多形体は、濃度が、組成物中で、約 0.01% (w/v)、約 0.02% (w/v)、約 0.03% (w/v)、約 0.04% (w/v)；約 0.05% (w/v)、約 0.06% (w/v)、約 0.07% (w/v)；約 0.08% (w/v)、約 0.09% (w/v)、または約 1.0% (w/v) である。

【0048】

抗炎症剤

[0052]いくつかの態様では、本開示の眼科用組成物は、1つまたは複数の抗炎症剤を含む。抗炎症剤は、例えば、ステロイド系抗炎症剤、または非ステロイド系抗炎症剤であってもよい。任意の適切なステロイド系抗炎症剤、または非ステロイド系抗炎症剤が、組成物中に含まれてもよい。

10

【0049】

[0053]ステロイド系抗炎症剤の非限定例としては、21-アセトオキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ジプロプリオン酸ベタメトゾン (betamethosone dipropionate)、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、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、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、ジフロラゾン、デュタステリド、ビバル酸フルメタゾン、フルオシノニド、酢酸フルオロメトロン、フルオロメトロンルコール (fluorometholone lcohol)、プロピオン酸フルチカゾン、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、ヒドロフルメチアジド (hydroflumethiazide) エタボン酸ロトプレンドール (lotopren dol etabonate)、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、リメキソロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ロドキサミドトロメタミン、ジフルプレドナート (difluprednate)、またはこれらの組み合わせが挙げられる。一態様では、ステロイド系抗炎症剤は、副腎皮質ホルモン剤、例えば酢酸プレドニゾロンであってもよい。

20

【0050】

[0054]非ステロイド剤の非限定例としては、アスピリン (Anacin、Ascriptin、Bayer、Bufferin、Ecotrin、Excedrin)、コリンおよびマグネシウムのサリチレート (CMT、Tricosal、Trilisate)、サリチル酸コリン (Arthropan)、セレコキシブ (Celebrex)、ジクロフェナクカリウム (Cataflam)、ジクロフェナクナトリウム (Voltaren、Voltaren XR)、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストール (Arthrotec)、ジフルニサル (Dolobid)、エトドラク (Lodine、Lodine XL)、フェノプロフェンカルシウム (Nalfon)、フルビプロフェン (Ansaid)、イブプロフェン (Advil、Motrin、Motrin IB、Nuprin)、インドメタシン (Indocin、Indocin SR)、ケトプロフェン (Actron、Orudis、Orudis KT、Oruvail)、フマル酸ケトイフェン (ketoifen fumarate)、ケトロラクトロメタミン、サリチル酸マグネシウム (Arthritab、Bayer Select、Doan's Pills、Magan、Mobidin、Mobogesic)、メクロフェナム酸ナトリウム (Meclofen)、メフェナム酸 (Ponstel)、メロキシカム (Mobic)、ナブメトン (Relafen)、ナプロキセン (Naprosyn、Naprelan)、ナプロキセンナトリウム (Aleve、Anaprox)、オキサプロジン (Daypro)、ピロキシカム (Feldene)、ロフェコキシブ (Vioxx)、サルサレート (Amigesic、Anaflex 750、Disalcid、Marthritic、Mono-Gesic、Salflex、Salsitab)、サリチル酸ナトリウム、スリンダク (Clinoril)、トルメチンナトリウム (Tolectin)、スプロフェン、バルデコキシブ (Bextra)、またはこれらの組み合わせが挙げられる。

30

40

50

【 0 0 5 1 】

[0055]抗炎症剤は、任意の適切な量で使用してもよい。例えば、一部の実施形態では、このような抗炎症剤は、濃度が約 0 . 0 2 5 ~ 約 2 . 0 重量%であってもよい。抗炎症剤は、約 0 . 0 2 5、約 0 . 0 5、約 0 . 1、約 0 . 2、約 0 . 3、約 0 . 4、約 0 . 5、約 1 . 0、および約 2 . 0 重量パーセント、またはこれらの量の間の任意の量で存在してもよい。ある実施形態では、抗炎症剤は、濃度が約 0 . 0 5 % (w / v) ~ 約 1 . 0 % (w / v) であってもよい。

【 0 0 5 2 】

微生物

[0056]一態様では、本開示の眼科用組成物は、1つまたは複数の微生物の生存能力を有効に抑制する。このような微生物としては、例えば、細菌、真菌、ウイルス、および原生動物が挙げられる。加えて、眼科用組成物は、2つ以上の微生物の生存能力を抑制できる（例えば、細菌およびウイルス感染に由来する眼疾患および感染症の治療のため）。

【 0 0 5 3 】

[0057]ある実施形態では、眼科用組成物は、1つまたは複数の微生物の生存能力を有効に抑制し、1つのこのような微生物としては、細菌が挙げられる。例示的な細菌微生物としては、グラム陽性およびグラム陰性の好気性および嫌気性細菌を挙げることができる。このような細菌の非限定例としては、*Bacillus megaterium*、*Enterobacter gergoviae*、*Aeromonas hydrophila*、*Aquaspirillum gracile*、*Nitrosovibrio tenuis*、*Enterobacter gergoviae*、*Kurthia gibsonii*、*Cytophaga agarovorans*、*Scytonema*、*Enterobacter gergoviae*、*Bacillus acidocaldarius*、*Cytophaga succinicans*、*Aquaspirillum tersonii*、*Azomonas insignis*、*Aquaspirillum aquaticum*、*Gardnerella vaginalis*、*Staphylococcus epidermis*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus hominis*、*Pseudomonas fluorescens*、*Pseudomonas facilis*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*、*Propionibacterium acne*、*Enterococcus faecalis*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenza*、*Escherichia coli*、*Moraxella catarrhalis*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Mycobacterium tuberculosis*、*Mycobacterium avium*、*Mycobacterium gordonae* clade、*Mycobacterium kansasii* clade、*Mycobacterium nonchromogenicum/terrae* clade、*Mycobacterium producing mycobacteria*、*Mycobacterium simiae* clade、*Mycobacterium chelonae* clade、*Mycobacterium fortuitum* clade、*Mycobacterium parafortuitum* clade、および *Mycobacterium vaccae* clade が挙げられる。組成物は、1つまたは複数の細菌の生存能力を抑制してもよい。

【 0 0 5 4 】

[0058]別の実施形態では、本開示の眼科用組成物は、1つまたは複数の微生物の生存能力を有効に抑制し、1つの微生物としては、真菌が挙げられる。真菌の非限定例としては、*Candida albicans*、*Trichophyton mentagrophytes*、*Aspergillus niger*、*Cryptococcus neoformans*、*Cryptococcus gatti*、*Microsporum audouinii*、*Microsporum canis*、*Microsporum c*

10

20

30

40

50

anis var. *distortum*, *Microsporum cookei*, *Microsporum equinum*, *Microsporum ferrugineum*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gallinae*, *Microsporum gypseum*, *Microsporum nanurn*, *Microsporum persicolor*, *Arthroderma gertleri*; *Arthroderma gloriae*; *Arthroderma grubby*, *Epidermophyton floccosum*, および *Aspergillus fumigatus* が挙げられる。組成物は、1つまたは複数の真菌の生存能力を抑制してもよい。

【0055】

10

[0059]別の実施形態では、眼科用組成物は、1つまたは複数の微生物の生存能力を抑制でき、1つの微生物としては、ウイルスが挙げられる。ウイルスの非限定例としては、アデノウイルス、ヒトパピローマウイルス (HPV)、ヒト免疫不全ウイルス - 1 (HIV - 1)、ヘルペス (例えば単純ヘルペスウイルス - 1、または帯状ヘルペス)、エプスタイン・バーウイルス、ポリオウイルス (例えばポリオウイルス - 1)、ヒトサイトメガロウイルス、および水痘帯状疱疹ウイルスが挙げられる。組成物は、1つまたは複数のウイルスの生存能力を抑制してもよい。

【0056】

[0060]更に別の実施形態では、眼科用組成物は、1つまたは複数の微生物の生存能力を抑制でき、1つの微生物としては、原生動物 (アメーバ属) が挙げられる。このような原生動物の非限定例としては、*Acanthamoeba keratitis*, *Trichomonas vaginalis*, *Leishmania major*, *Leishmania tropica*, *Leishmania aethiopica*, *Leishmania Mexicana*, および *Leishmania (Viannia) braziliensis* が挙げられる。組成物は、1つまたは複数の原生動物の生存能力を抑制してもよい。

20

【0057】

【表 1 A】

表1: 眼感染症における真菌

真菌グループ	真菌の属および種	重要な眼疾患	
無色糸状	<i>Fusarium</i> (<i>F. solani</i> , <i>F. dimerum</i> , <i>F. oxysporum</i>)	角膜炎、強膜炎、眼内炎	10
	<i>Aspergillus</i> (<i>A. fumigatus</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. terreus</i>)	角膜炎、強膜炎、眼内炎、眼窩蜂巣炎、涙嚢炎	
	<i>Scedosporium</i> (<i>S. apiospermum</i> , <i>S. prolificans</i>)	角膜炎、強膜炎、眼内炎、眼窩蜂巣炎	
	<i>Paecilomyces</i> (<i>P. lilacinus</i> , <i>P. variotii</i>)	角膜炎、眼内炎	
	<i>Acremonium</i> (<i>A. kilience</i> , <i>A. potronii</i>)	角膜炎、眼内炎	
黒色	<i>Bipolaris</i> (<i>B. specifera</i> , <i>B. hawaiiensis</i>)	角膜炎、強膜炎	20
	<i>Curvularia</i> (<i>C. lunata</i> , <i>C. geniculata</i>)	角膜炎、強膜炎	
	<i>Exserohilum</i> (<i>E. rostratum</i>)	角膜炎、強膜炎	
	<i>Exophiala</i> (<i>E. dermatitidis</i>)	角膜炎、強膜炎	
	<i>Lasioidiplodia theobromae</i>	角膜炎	
			30
酵母および接合菌			
酵母	<i>Candida</i> (<i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. guilliermondii</i>)	角膜炎、感染性結晶角膜症、強膜炎、眼内炎、眼窩蜂巣炎	40
	<i>Cryptococcus</i> (<i>C. neoformans</i> , <i>C. laurentii</i>)	角膜炎、眼瞼炎、眼内炎	
接合菌	<i>Rhizopus</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizomucor</i>	眼窩蜂巣炎、強膜炎	
熱的二形性真菌	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>	眼瞼感染症、結膜炎、角膜炎、眼内炎	

【0058】

薬学的に許容可能な担体

[0061]本明細書の組成物は、薬学的に許容可能な担体または眼科ビヒクルも含んでもよい。語句「薬学的に許容可能な担体」または「ビヒクル」もしくは「眼科ビヒクル」は、組成物（例えば眼科用組成物）の投与のための担体を指す。例示的な担体としては、食塩水、緩衝食塩水、デキストロース、水、グリセロール、エタノール、およびこれらの組み合わせが挙げられる。

【0059】

共溶媒

[0062]眼科用組成物は、共溶媒を含んでもよい。本組成物の構成成分の溶解性を、組成物中の界面活性剤または他の適切な共溶媒によって向上させてもよい。このような共溶媒としては、限定するものではないが、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート80、Pluronic F-68、Pluronic F-84 Pluronic P-103、シクロデキストリン、および任意の他の適切な薬剤、またはこれらの組み合わせが挙げられる。共溶媒は、任意の適切な量で使用してもよい。一態様では、このような共溶媒は、濃度0.01~2重量%で使用してもよい。

【0060】

保存剤

[0063]組成物は、保存剤、例えば抗微生物保存剤を含んでもよい。適切な保存剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、チメロサル、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウムソルビン酸、O-namer M Polyquat、臭化セチル、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、EDTA、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、チメロサル、メルチオレート、アセテートおよびホウ酸フェニル水銀、硫酸ポリミキシンB、メチルおよびプロピルパラベン、第四級塩化アンモニウム、安息香酸ナトリウム、プロプリオン酸ナトリウム(sodium propionate)、および過ホウ酸ナトリウム、ならびに当業者に既知の他の薬剤、またはこれらの組み合わせを挙げることができる。

【0061】

[0064]保存剤は、任意の適切な量で使用してもよい。一部の実施形態では、このような保存剤は、濃度約0.001~約1.0重量%で存在してもよい。保存剤は、約0.001、約0.002、約0.003、約0.004、約0.005、約0.01、約0.1、約1.0%、およびこれらの量の間の任意の量で存在してもよい。一態様では、保存剤は、例えば、マルチドース包装の汚染を予防するために含まれてもよい。

【0062】

粘性剤

[0065]本明細書に記載される組成物は、粘性剤を含んでもよい。粘度を増加させることができる任意の適切な薬剤を使用してもよい。単純な水溶液の粘度よりも増加した粘度は、活性化化合物の眼吸収を増加させ、製剤分注時のばらつきを減少させ、製剤の懸濁液もしくはエマルションの構成成分の物理的分離を減少させ、かつ/または他の方法で眼科用製剤を改善するために望ましいことがある。このような粘性剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、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、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、当業者に既知の他の薬剤、またはこれらの組み合わせが挙げられる。このような薬剤は、任意の適切な量で使用してもよい。粘性剤は、任意の適切な量で使用してもよい。一態様では、粘性剤は、濃度のレベル約0.01~約2重量%で用いてもよい。

【0063】

pHおよび緩衝能（例えば保管条件）

[0066]局所投与用、例えば眼への局所投与用の本開示の組成物のいずれにおいても、組成物は、水または他の水性溶媒中において、pH約4.5~約8で製剤化されてもよい。このpH範囲は、緩衝剤を溶液に添加することにより達成され得る。

【0064】

[0067] pH調節剤として有用な化合物としては、限定するものではないが、グリセロール緩衝剤、シトレート酸緩衝剤、ボレート緩衝剤、アセテート緩衝剤、グルコネート緩衝剤、ホスフェート緩衝剤が挙げられ、またはクエン酸 - ホスフェート緩衝剤も挙げることができる。

【0065】

麻醉剤

[0068]一態様では、本明細書の組成物は、麻醉剤（例えば鎮痛剤）も含んでもよい。適切な鎮痛剤は局所麻醉剤であり、例えば、限定するものではないが、アセトアミドオイゲノール、酢酸アルファドロン、アルファキサロン、アムカイン、アモラノン、アミロカイン、ベノキシネート、ベトキシカイン、ピフェナミン、ブピバカイン、ブレタミン、ブタカイン、ブタベン、ブタニリカイン、ブタリタール、ブトキシカイン、カルチカイン、2 - クロロプロカイン、シンコカイン、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、ジペラドン、ジクロニン、エクゴニジン、エクゴニン、アミノ安息香酸エチル、塩化エチル、エチドカイン、エトキサドロール、ベータ - オイカイン、オイプロシン、フェナルコミン、ホモカイン、ヘキソバルピタール、ヘキシルカイン、ヒドロキシジオン、ヒドロキシプロカイン、ヒドロキシテトラカイン、p - アミノ安息香酸イソブチル、ケンタミン (k e n t a m i n e)、メシル酸ロイシノカイン、レボキサドロール、リドカイン、メピバカイン、メプリルカイン、メタブトキシカイン、メトヘキシタール、塩化メチル、ミダゾラム、ミルテカイン、ネバイン、オクタカイン、オルトカイン、オキセタザイン、パレトキシカイン、フェナカイン、フェンシクリジン、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、プロパニジド、プロパノカイン、プロパラカイン、プロピボカイン、プロポフォル (p r o p o f o l)、プロボキシカイン、プソイドコカイン (p s e u d o c o c a i n e)、ピロカイン、リソカイン、サリチルアルコール、テトラカイン、チアルバルピタール、チミラール、チオブタバルピタール、チオペンタール、トリカイン、トリメカイン、ゾラミン、およびこれらの組み合わせが挙げられる。テトラカイン、リドカイン、およびプリロカインが、本明細書で言及される鎮痛剤である。

【0066】

製剤

[0069]眼科用組成物は、溶液剤、懸濁剤、乳剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または制御放出 / 持続放出ビヒクルの形態であってもよい。例えば、組成物は、コンタクトレンズ溶液、洗眼液、点眼剤、眼用ゲル剤、および眼軟膏剤等の形態であってもよい。本開示の組成物用の容器は、透明、半透明、および不透明であってもよく、他の特性または特性の組み合わせ、例えばガラス線付き、改竄防止、単回または数回投与分のアリコートでの包装、およびこれらの組み合わせを含んでもよい。

【0067】

[0070]本開示の任意の箇所に記述した組成物の構成成分（例えば、クロルヘキシジン、抗炎症剤、保存剤、共溶媒、または粘性剤）はいずれも、化学的に等価な形態であってもよく、例えば基礎となる化学物質の塩、ヒドリド、エステル、および他の修飾体であってもよい。例えば、酢酸プレドニゾロンは、本開示の組成物および方法のいずれにおいても、その誘導体およびそれらの塩のうちのいずれかで置き替えてもよい。

【0068】

方法

[0071]本開示は、上で議論したように、眼疾患または感染症を治療および / または予防する方法であって、本明細書に記載される眼科用組成物を投与することによる方法を提供する。このような眼科用組成物は、眼科手術から回復中の患者の感染症予防および炎症制御においても有用であり得る。一態様では、本開示は、対象の上記の疾患または感染症（例えば、眼疾患または感染症を含む）を治療および / または予防する方法であって、活性剤としてのクロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはその薬学的に活性な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体、および抗炎症剤を含む組成物を、必

要がある対象の眼疾患または感染症を治療または予防するのに有効なクロルヘキシジンおよび抗炎症剤の量で、対象に投与することによる方法を提供する。

【0069】

[0072]眼科用組成物は、眼疾患の治療のために使用されてもよく、この眼疾患としては、例えば、結膜炎、眼瞼炎、または角膜炎を挙げることができる。加えて、眼科用組成物の量は、外科手術後の感染症の予防または治療に有効なものであってもよい。

【0070】

[0073]眼疾患または感染症を治療または予防するための眼科用組成物は、溶液剤、懸濁剤、半液剤、乳剤、軟膏剤、クリーム剤、フォームゲル剤、散剤、または制御放出/持続放出製剤として製剤化されてもよい。

【0071】

[0074]局所投与用の組成物の形成時、組成物は、0.01~2.0重量パーセントの水溶液として、pH4.5~8.0で製剤化されてもよい。

[0075]本開示の組成物は、眼に局所的に投与されてもよい。投与量範囲は、一眼当たり約0.001mg~約5.0mgであってもよい。一態様では、一眼への投与量は、約1滴の溶液であってもよく、これは約50μl~約80μlの溶液に相当する。

【0072】

[0076]組成物は、1~2滴以上をそれぞれの眼に1日1~24回入れることにより、局所的に適用されてもよい。例えば、組成物は、1日に1、2、3、4もしくは8、12、18もしくは24回、またはそれ以上適用されてもよい。ある実施形態では、本開示の組成物は、1~2滴をそれぞれの眼に1日1回または2回入れることにより、局所的に適用される。

【0073】

[0077]また、眼科用組成物は、選択される動物モデルで試験できる。例えば、クロルヘキシジン、クロルヘキシジンの誘導体もしくは類似体、またはクロルヘキシジン、その誘導体もしくは類似体の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、水和物もしくは多形体、および抗炎症剤を含む、本明細書に記載される組成物を動物モデルで使用して、当該組成物での治療の有効性、毒性、または副作用を決定し得る。あるいは、組成物を動物モデルで使用して、このような薬剤の作用機序を決定し得る。

【0074】

[0078]本開示は、ある種の実施形態を参照することにより、本明細書に記載されてきた。しかし、他の変形例が当業者に明らかになるであろうから、本開示はこれらに限定されずと考えるべきではない。本明細書で提供される任意の組成物または方法は、本明細書で提供される任意の他の組成物および方法のうちの1つまたは複数と組み合わせられてもよい。本明細書に記載される組成物および方法の他の特徴および利点は、詳細な説明および特許請求の範囲から、当業者に明らかであろう。任意の箇所で引用される全ての特許、特許出願、および参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0075】

[0079]当業者は、日常の実験に過ぎないことを使用して、本明細書に記載される具体的な実施形態に対する多くの等価物を認識し、または確認できるであろう。このような等価物は、下記の特許請求の範囲に包含されるように意図される。

【実施例】

【0076】

実施例1：クロルヘキシジンおよび抗炎症組成物の作製

[0080]標準的なプロトコルを使用して、クロルヘキシジンおよび抗炎症剤の溶液を調製した。簡潔に述べると、適切なサイズの容器、例えばビーカー内で、温かい(約50℃)純水に、賦形剤を別々に添加した。賦形剤は、保存剤(例えば塩化ベンザルコニウム)、共溶媒(例えばポリソルベート80)、防腐剤(例えばホウ酸)、および抗酸化剤(例えばアスコルビン酸)を含んでいた。溶液を攪拌して、全ての賦形剤の導入を可能にさせた。抗炎症剤を次に添加した。抗炎症剤が水に不溶性または難溶性である場合(例えば酢酸

10

20

30

40

50

プレドニゾロン)、薬剤を溶液で濡らした後、適切なレオロジー改質剤、例えばセルロースエーテル、例えばMETHOCCEL(商標)E4M中に分散させた。溶液が均質となり、凝集がなくなるまで、溶液を混合した。その後、連続的に攪拌しながら、グルコン酸クロルヘキシジンを添加した。溶液のpHを試験し、必要であれば、ほぼ中性のpH(pH 7.0~7.5)に調節した。

【0077】

[0081]調製した溶液を、適切なサイズのボトル/バイアル瓶に移した(移すプロセスの間、混合した)。バイアル瓶をクリンプしてシールした後、標準的な滅菌技術を使用してオートクレーブ滅菌した。必要であれば、滅菌後、バイアル瓶を超音波処理して、任意の凝集物質を破壊した。

10

【0078】

[0082]具体的な例では、溶液は、酢酸プレドニゾロン(1%)およびクロルヘキシジン(0.2%)を、次の添加剤と共に含んでいた:ポリソルベート80(0.2%)、ホウ酸(1.7%)、アスコルビン酸(0.1%)、Methocel(登録商標)E4MPremium CR(0.4%)、塩化ベンザルコニウム(1.1%)。

【0079】

安定性試験

[0083]上記のように調製したクロルヘキシジンおよびプレドニゾロンの化学的安定性を、様々な温度(例えば、5、25、40)および相対湿度(「RH」)(例えば、25%、40%)で、光から離れた6カ月の保管の間、標準的なHPLC技術を使用して評価した。結果は、試験溶液が、クロルヘキシジンおよびプレドニゾロンについて、許容可能な安定性を有したことを示す。

20

【0080】

【表1B】

プレドニゾロンおよびクロルヘキシジン - 6か月安定性アッセイ

試料		温度	湿度	追加の不純物(%)	結果(残留%)
BCL592-204(ボトル3)	1%プレドニゾロン	40°C	25%	1.29	107.5
BCL592-204(ボトル2)	1%プレドニゾロン、0.2%クロルヘキシジン	40°C	25%	2.87	106.2 91.6
BCL592-204	1%プレドニゾロン、0.2%クロルヘキシジン	5°C	N/A	1.23	102.4 115.4

30

【0081】

[0084]添加されたクロルヘキシジン(0.2%)を含むジフルプレドナートの市販の調製物(Durezol(商標))の化学的安定性も、様々な温度(例えば、25、40)および相対湿度(例えば、25%、40%)で、3カ月の保管の間、標準的なHPLC技術を使用して評価した。結果は、ジフルプレドナートおよびクロルヘキシジンの40における多少のロスを示した。同様の結果が、エタボン酸ロテプレドノールの市販の調製物(Lotemax(商標))でも見られた。おそらく、正電荷を帯びたクロルヘキシジンが、市販の調製物中の負電荷を帯びたレオロジー改質剤と錯体を形成しており、このことは、適切な非イオン性レオロジー改質剤、例えばヒドロキシエチルセルロース(プレドニゾロン溶液について上で記載した通りである)の使用により対処できる可能性が高い。

40

【0082】

【表 1 C】

Durezol(ジフルプレドナート)およびクロルヘキシジン - 3カ月安定性アッセイ

	試料	温度	湿度	追加の不純物 (%)	結果 (残留%)
BCL601-147D	ジフルプレド ナート、 クロルヘキシ ジン	25°C	40%	16.14	97.0
					99.3
BCL601-147D	ジフルプレド ナート、 クロルヘキシ ジン	40°C	25%	16.99	86.7
					78.6
BCL601-147C	ジフルプレド ナート	25°C	40%	1.46	98.4
BCL601-147C	ジフルプレド ナート	40°C	40%	13.89	96.1

【 0 0 8 3 】

実施例 2 : 抗微生物アッセイ

[0085] クロルヘキシジンと様々な抗炎症剤との溶液を、標準的な抗微生物有効性試験 (Antimicrobial Effectiveness Testing (AET)) を使用して試験し、自己保存溶液 (self-preserving solution) としての有効性を実証した。研究は、製剤を中和剤中で評価し、製剤に $10 \sim 100$ cfu の USP 規定生物、Staphylococcus aureus、Pseudomonas aeruginosa、Escherichia coli、Candida albicans、および Aspergillus brasiliensis を接種した回収コントロールアッセイを評価した。このアッセイは、USP 抗微生物有効性について試験する、検証された方法である。

【 0 0 8 4 】

[0086] USP 抗微生物有効性試験 (中和有効性 (Neutralization Efficacy)) の検証を、1% 酢酸プレドニゾロン眼科懸濁液 (0.2% グルコン酸クロルヘキシジンを含む) の 2 つの製剤について行った。1 mL の食塩水 - TS (Saline - TS) を、9 mL の DEB に添加して、負の対照 (NC) とした。1 mL の生成物試料を、9 mL の DEB に添加して、試料負の対照 (SNC) とした。それぞれの課題生物 (S. aureus ATCC 6538、P. aeruginosa ATCC 9027、E. coli ATCC 8739、C. albicans ATCC 10231、および A. brasiliensis, ATCC 16404) を、濃度 1.0×10^3 cfu/mL から 1.0×10^4 cfu/mL で含むように調製し、この濃度は、接種チューブ内で 100 cfu/mL となった。それぞれの課題生物の $100 \mu\text{L}$ のアリコート、1 mL の食塩水 - TS および 9 mL の DEB に添加したものを 2 つ用意し、正の対照 (PC) とした。それぞれの課題生物の $100 \mu\text{L}$ のアリコートを、1 mL の生成物試料および 9 mL の DEB に添加したものを 2 つ用意し、試験試料 (S1 および S2) とした。2 つの 1 mL アリコートを、それぞれの PC および TS チューブからプレート化した。P. aeruginosa、E. coli および S. aureus を有する PC および TS プレートに SCDA をかけ、 32.5 ± 2.5 で 3 ~ 5 日間培養したのに対し、C. albicans および A. brasiliensis プレートには SDA をかけ、 22.5 ± 2.5 で 3 ~ 5 日間 (C. albicans) および 3 ~ 7 日間 (A. brasiliensis) 培養した。

【 0 0 8 5 】

結果

【 0 0 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2】

表2: 1%酢酸プレドニゾロン眼科懸濁液(0.2%クロルヘキシジンを含む)での試験結果

生物	正の対照(PC)生菌数	平均PC	試験試料 生菌数	平均TS	回収 %
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	67, 79, 72, 73	73	81, 75, 78, 61	74	101
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	63, 55, 32, 31	45	53, 61, 57, 39	53	118
<i>E. coli</i> ATCC 8739	88, 72, 81, 80	80	91, 82, 77, 79	82	103
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	78, 79, 78, 76	78	89, 99, 86, 87	90	115
<i>A. brasiliensis</i> ATCC 16404	25, 20, 27, 27	25	34, 32, 38, 36	35	140

10

【 0 0 8 7 】

【表 3】

表3: 負の対照での試験結果

	SCDA 生菌数	SDA 生菌数	詳細
負の対照(NC)	0	0	合格
試料負の対照(SNC)	0	0	単なる情報

20

詳細: 平均数は、PCおよび試験試料の両方で10～100cfuであり、試験試料の回収百分率は、PC数の50%以内である。NCプレートでは成長せず。SNCプレートは単なる情報のためである。

参考: LB599-007、LB599-009

30

【 0 0 8 8 】

[0087] PCおよびTSプレートから回収した分離物の平均は全て、10cfuから100cfuの間の範囲であった(SOP-00181、「USP Antimicrobial Effectiveness Testing of Category 1, 2, 3 and 4 Compendia Articles」(表2および表3参照)に規定される)。PCチューブからの平均回収は、TSチューブからの回収の少なくとも50%であった。NCプレートは、成長を含まなかった。SNCプレートも、単なる情報のためであるが、成長を含まなかった。これらの結果に基づいて、1%酢酸プレドニゾロン眼科懸濁液(0.2%グルコン酸クロルヘキシジンを含む)を含む製剤は、中和有効性試験に合格し、USP 39/NF 34によって定義される抗微生物有効性試験において検証された。より少ないグルコン酸クロルヘキシジンを含む同様の製剤も、この報告書の対象とする。

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12	
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26	
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/40	(2006.01)	A 6 1 K	47/40	
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	9/08	(2006.01)	A 6 1 K	9/08	
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10	
A 6 1 K	9/06	(2006.01)	A 6 1 K	9/06	
A 6 1 K	9/14	(2006.01)	A 6 1 K	9/14	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/10	(2006.01)	A 6 1 P	31/10	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	33/04	(2006.01)	A 6 1 P	33/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1

(72)発明者 シャプト, ウリ
 アメリカ合衆国ニューヨーク州10583, スカーズデール, マレー・ヒル・ロード 21

審査官 古閑 一実

(56)参考文献 特開平08-217678(JP, A)
 特表2007-532648(JP, A)
 特表2009-509993(JP, A)
 特表2000-517294(JP, A)
 特表2012-520880(JP, A)
 国際公開第96/022088(WO, A1)
 米国特許出願公開第2015/0164829(US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 31/00 - 33/44
 A 6 1 K 9/00 - 9/72
 A 6 1 K 47/00 - 47/69
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 1/00 - 43/00
 C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)