

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7496778号
(P7496778)

(45)発行日 令和6年6月7日(2024.6.7)

(24)登録日 令和6年5月30日(2024.5.30)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10
A 6 1 K 47/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/06
A 6 1 P 27/00 (2006.01)	A 6 1 P 27/00
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06

請求項の数 9 (全25頁)

(21)出願番号	特願2020-549581(P2020-549581)	(73)特許権者	512086242 ノバリック ゲーエムベーハー ドイツ国 ハイデルベルク 6 9 1 2 0 イム ノイエンハイマー フェルド 5 1 5
(86)(22)出願日	平成31年3月25日(2019.3.25)	(74)代理人	100133503 弁理士 関口 一哉
(65)公表番号	特表2021-518352(P2021-518352 A)	(72)発明者	ルッシャー, フランク ドイツ連邦共和国 デー 6 9 1 9 8 シ ユリースハイム ブルクヴェーク 3 1
(43)公表日	令和3年8月2日(2021.8.2)	(72)発明者	クレッサー, ソンニャ ドイツ連邦共和国 デー 6 9 1 2 4 ハ イデルベルク プレナーヴェーク 2 / 2
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/057429	(72)発明者	シュトレール, ディアナ ドイツ連邦共和国 6 9 1 1 5 ハイデル ベルク シラーシュトラッセ 3 0
(87)国際公開番号	WO2019/185543		
(87)国際公開日	令和1年10月3日(2019.10.3)		
審査請求日	令和4年3月23日(2022.3.23)		
(31)優先権主張番号	18164563.1		
(32)優先日	平成30年3月28日(2018.3.28)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(31)優先権主張番号	18185436.5		
(32)優先日	平成30年7月25日(2018.7.25)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 チモロールを含む医薬組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置における使用のための液体医薬組成物であって、

(a) チモロールマレイン酸塩の粒子と、

(b) 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) からなる液体ビヒクルと；
からなり、

前記チモロールマレイン酸塩の粒子が、1 - ペルフルオロヘキシル - オクタンからなる前記液体ビヒクル中に懸濁され、前記組成物が、水を含まない、界面活性剤を含まない、保存剤を含まない、及び/又は微生物学的に安定である、液体医薬組成物。

10

【請求項 2】

チモロールマレイン酸塩を、0.5% (w / v) ~ 1.5% (w / v) のチモロール遊離塩基の濃度に対応する濃度で含む、請求項 1 に記載の液体医薬組成物。

【請求項 3】

チモロールマレイン酸塩の懸濁粒子の少なくとも90%が、15 μ m以下のサイズを有する、請求項 1 又は 2 に記載の液体医薬組成物。

【請求項 4】

前記組成物は、最終組成物の重量を基準として98 ~ 99% (w / w) の、1 - ペルフルオロヘキシルオクタンを含む前記液体ビヒクルからなる、請求項 1 に記載の液体医薬組

20

成物。

【請求項 5】

前記組成物が、1日4回まで、対象の眼に投与される、請求項1~4のいずれか一項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 6】

前記医薬組成物が、1眼当たり10~12 μ lの投与量で投与される、請求項1~5のいずれか一項に記載の液体医薬組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、約55~220 μ gの1眼当たりの遊離塩基としてのチモロールの単回用量で投与される、請求項1~6のいずれか一項に記載の液体医薬組成物。

10

【請求項 8】

1-ペルフルオロヘキシルオクタンに懸濁されたチモロールマレイン酸塩を含む前記組成物が、約55~165 μ gの1眼当たりの遊離塩基としてのチモロールの用量で投与される、請求項1~7のいずれか一項に記載の緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置における使用のための液体医薬組成物。

【請求項 9】

請求項1~8のいずれか一項に記載の液体医薬組成物と、前記医薬組成物を保持するための容器とを含むキットであって、前記容器が、患者の眼の表面に対する滴状での局所投与のための分注手段を含み、前記分注手段が、約10~12 μ lの体積で前記医薬組成物を滴状で分注するように適合されている、キット。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、a)チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と、b)半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、局所投与、特に眼科用局所投与に有用であり得る。

【背景技術】

【0002】

液体形態の医薬組成物は、好ましいタイプの薬物製剤の1つを表す。眼科投与等の特定の局所投与の経路は、典型的には、活性成分の効率的な送達と、患者に優しい使用モードを提供するために液体形態を必要とする。

30

【0003】

液体製剤の最も単純なタイプは、活性医薬成分の水溶液等の溶液である。しかしながら、ある特定の場合、懸濁液等のより複雑な製剤の開発が考えられ得る。例えば、薬物物質が水溶液若しくは他の生体適合性溶媒系に非常に溶けにくい場合、又は加水分解に対して不安定である場合、単純な溶液は、実現できず、又は最良の選択ではない可能性がある。

【0004】

チモロールは、ベータ遮断薬と称される化合物のクラス属する。チモロールは、その経口剤形で、高血圧の処置及び心臓発作の予防に使用されている。その眼科剤形で、開放隅角緑内障の処置に使用されている。

40

【0005】

ベータ遮断薬は、毛様体のレベルでベータ受容体を遮断することにより、また房水の生産を低下させることにより作用し、それによって眼圧(IOP)を低下させる。2つのタイプの局所ベータ遮断薬が、緑内障の処置での使用のために入手可能である：ベータ1(β_1)及びベータ2(β_2)アドレナリン受容体の両方を遮断する非選択的ベータ遮断薬；並びにベータ1受容体のみを遮断する心選択的ベータ遮断薬。

【0006】

チモロールは、非選択的ベータアドレナリン受容体拮抗薬である。チモロールは、眼に局所投与された場合、緑内障を伴うか否かにかかわらず、上昇した及び正常な眼圧を低下させる作用を有する。眼圧の上昇は、緑内障性視野喪失及び視神経損傷の病因における主

50

要な危険因子である。

【 0 0 0 7 】

眼圧の上昇は、多くの場合、視神経損傷と関連する高頻度の眼の障害であり、その場合、疾患は緑内障である。視神経損傷の非存在下では、この状態は高眼圧症と称される。

【 0 0 0 8 】

正常な眼圧は、通常、10～21 mmHgの範囲であると定義されている。眼圧は主に、眼内の房水の生産速度と排水速度との間のバランスから生じる。加えて、眼圧は角膜の厚さ及び剛性の影響を受ける。眼圧は、典型的には約15～16 mmHg付近で6 mmHgまでの振幅で上下する。例えば、眼圧は通常、房水の生産の減少により夜間は低下する。眼圧はまた、運動、心拍数、呼吸、流体摂取、及び特定のタイプの全身又は局所薬物等の様々な生理学的因子に応答する。

10

【 0 0 0 9 】

房水は、眼の毛様体によって生産され、毛様体から後眼房内に流れる。房水の組成は血漿の組成に非常に似ているが、タンパク質含有量が少ないことにより血漿と異なる。房水の主成分は水(99%)、電解質(生理学的pHを維持するための無機イオン)、少量のアルブミン及びγ-グロブリン、アスコルベート、ブドウ糖、ラクテート並びにアミノ酸である。

【 0 0 1 0 】

房水は後眼房から、虹彩の瞳孔を介して眼の前眼房内に分配される。ここから、房水はいわゆる線維柱帯網を通して流れ、線維柱帯網は、線維柱細胞で裏打ちされた海綿状の組織範囲であり、その主な機能は、シュレム管と呼ばれる一組の管内に房水を排水することであり、シュレム管から房水は血液循環に進入する。線維柱帯網からシュレム管への房水の流れは、2つの異なる経路：房水静脈を介して強膜上静脈に直接、又は強膜内叢により集水チャネル(collector channel)を介して強膜上静脈に間接的に、のいずれかを介して生じる。この小柱流出経路は、排水される房水的主要部分を占める。加えて、ぶどう膜強膜路流出である第2の主要な排水経路が存在し、これは眼圧とは比較的独立しており、通常、健康なヒトにおいて房水排水の5～10%のみを占める。

20

【 0 0 1 1 】

眼科用チモロールは、溶液(液体)及び徐放(長期作用型)ゲル形成溶液(眼に滴下注入された際に濃くなってゲルとなる液体)として市場で入手可能である。チモロール点眼薬は、通常、眼の圧力が制御されるまで(約4週間)、均等な間隔を空けて1日1回又は2回滴下注入される。次いで、チモロール点眼薬は、1日1回滴下注入されてもよい。チモロールゲル形成溶液は、通常、1日1回滴下注入される。

30

【 0 0 1 2 】

Timoptic(登録商標)(チモロールマレイン酸塩点眼液)は、高眼圧症又は開放隅角緑内障を有する患者における眼圧の上昇の処置に適用される。Timoptic(登録商標)は、2つの用量でチモロールマレイン酸塩の無菌等張緩衝水溶液として供給される。Timoptic(登録商標)0.25%の各mLは、2.5mgのチモロール(3.4mgのチモロールマレイン酸塩)を含む。Timoptic(登録商標)0.5%の各mLは、5mgのチモロール(6.8mgのチモロールマレイン酸塩)を含む。不活性成分として、保存剤としての一塩基性及び二塩基性リン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、注射用水並びに塩化ベンザルコニウム0.01%が含まれる。

40

【 0 0 1 3 】

エピネフリン又はピロカルピンと比較した、慢性開放隅角緑内障を有する患者の眼圧に対するチモロールマレイン酸塩の効果は、Drugs 1979 Jan; 17(1): 8-55に記載されている。

【 0 0 1 4 】

米国特許第6335335 B2号明細書は、ベータ遮断薬を含む点眼薬にC3-C7脂肪酸を組み込むことにより、ベータ遮断薬の眼への浸透を促進し、眼組織内でのベータ遮断薬の保持を改善する方法を記載している。水溶性が高い構成成分は、疎水性が高い角

50

膜上皮において、構成成分の眼への浸透に対する障壁を見出す。従って、構成成分を含有する点眼薬を高用量で又は何度も滴下注入する必要があり、それにより、十分な量の構成成分が眼圧を低下させるために眼組織に浸透する。しかしながら、ベータ遮断薬の全身的な影響から切り離し、眼圧を低下させる効果を高め、ベータ遮断薬の作用を長期間持続させるために、大量の点眼薬を滴下注入し、多数回滴下注入するよりも、眼への薬物の浸透を促進し、眼内で薬物を長期間保持することが好ましい。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の目的は、医薬として、特に局所適用に有用であり得る、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩を含む新規な医薬製剤を提供することである。本発明の更なる目的は、先行技術の製剤に関連した限界又は欠点の少なくとも1つを克服する、例えば開放隅角緑内障又は高眼圧症に関連した眼圧の上昇の処置を見出すことである。

10

【0016】

本発明の更なる目的は、市販のチモロール溶液と比較して少ない目標投与量で、眼圧の低下に効果的な、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩の液体製剤を提供することである。

【0017】

本発明の更なる目的は、以下の記載、実施例、及び特許請求の範囲に基づいて明らかとなるであろう。

20

【課題を解決するための手段】

【0018】

第1の態様において、本発明は：

(a) チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と、

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む医薬組成物を提供する。

【0019】

第2の態様において、本発明は、医薬としての使用のための、より詳細には緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置のための、本発明の第1の態様の組成物を提供する。

30

【0020】

更なる態様において、本発明は、本発明の第1の態様による医薬組成物を、処置を必要とする対象の眼に投与することを含む、緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置のための方法を提供する。

【0021】

また更なる態様において、本発明は、本発明の第1又は第2の態様による医薬組成物と、医薬組成物を保持するための容器とを含むキットを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】 1 - ペルフルオロヘキシル - オクタン (F6H8) 中の濃度 0.5% (w/v) のチモロールの懸濁液が1日1回投与される、下記の実施例2によるインビボでの眼圧試験の測定の結果のグラフ表示である。

40

【図2】 1 - ペルフルオロヘキシル - オクタン (F6H8) 中の濃度 1.37% (w/v) のチモロールの懸濁液が1日1回投与される、下記の実施例2によるインビボでの眼圧試験の測定の結果のグラフ表示である。

【図3】 1 - ペルフルオロヘキシル - オクタン (F6H8) 中の濃度 0.5% (w/v) のチモロールの懸濁液が1日2回投与される、下記の実施例2によるインビボでの眼圧試験の測定の結果のグラフ表示である。

【発明を実施するための形態】

【0023】

50

驚くべきことに、本発明の組成物は、以前より知られるチモロールの製剤のいくつかの不都合を克服することが本発明者らにより見出された。

【0024】

第1の態様において、本発明は：

(a) チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と、

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

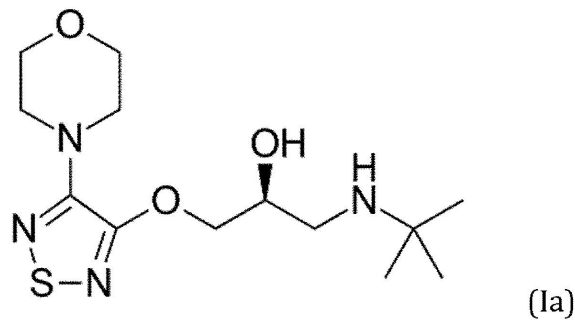
を含む医薬組成物を提供する。

【0025】

本発明による医薬組成物は、第1の成分(a)チモロール及び/又はチモロールの薬学的に許容され得る塩を含む。本明細書で使用される化合物チモロール、IUPAC名(2S)-1-(tert-ブチルアミノ)-3-{[4-(モルホリン-4-イル)-1,2,5-チアジアゾール-3-イル]オキシ}プロパン-2-オールは、構造式(Ia)のものであり

10

【化1】

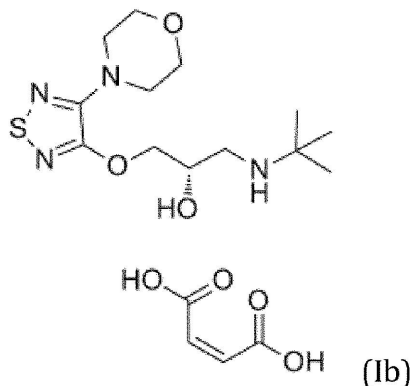


20

化学式は $C_{13}H_{24}N_4O_3S$ であり、分子質量は 316.42 g/mol である。チモロールは、上記の式(Ia)に記載及び示されるその遊離塩基((S)-チモロール塩基)の形態、及び薬学的に許容され得る塩、例えば式(Ib)のチモロールマレイン酸塩、IUPAC名(2S)-1-(tert-ブチルアミノ)-3-[(4-モルホリン-4-イル-1,2,5-チアジアゾール-3-イル)オキシ]プロパン-2-オールマレイン酸塩、分子質量 432.492 g/mol の形態で市販されている。

30

【化2】



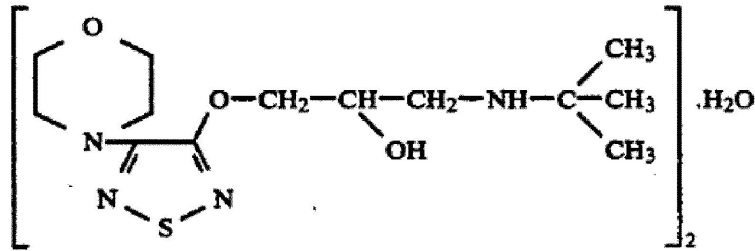
40

【0026】

チモロール遊離塩基は、式(Ic)で表され、化学式 $C_{26}H_{50}N_8O_7S_2$ 及び分子質量 650.324 g/mol を有する(S)-チモロール塩基半水和物の形態でも提供され得る。

50

【化3】



(Ic)

10

【0027】

医薬組成物は、チモロール及び/又はチモロールの薬学的に許容され得る塩を含み、これは、組成物が、チモロールをその遊離塩基、例えば式(I a)に示す形態で、単独で又はチモロールの異なる薬学的に許容され得る塩の1つ又は混合物との組み合わせで含むことを意味する。更に、本医薬組成物は、塩の形態のチモロール、例えば式(I b)のチモロールマレイン酸塩を、単独で又は上述したチモロールの他の薬学的に許容され得る塩との混合物の形態で含んでもよい。

【0028】

しかしながら、本発明の好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、チモロールマレイン酸塩又は(S)-チモロール塩基半水和物の形態のチモロールを含む。別の好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、構成成分a)としてチモロールマレイン酸塩及び(S)-チモロール塩基半水和物から選択される1つを含む。好ましくは、本発明の医薬組成物は、構成成分a)としてチモロールマレイン酸塩を含む。より好ましくは、本発明の医薬組成物は、構成成分a)として、チモロールマレイン酸塩のレボ異性体を含む。

20

【0029】

好ましくは、チモロール及び/又は上述したチモロールの他の薬学的に許容され得る塩は、本発明による医薬組成物中に治療的有効量で存在する。本明細書で使用される用語「治療的有効量」は、所望の薬理学的効果を生じるのに有用な用量、濃度又は強度を指す。

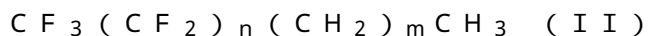
【0030】

第2の成分(b)として、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含む。本発明の主な利点のいくつかは、溶液、分散液又は懸濁液のいずれかを形成するための液体ビヒクルとして機能する、組成物中の半フッ化アルカンの存在によりもたらされる。本明細書で使用される用語「半フッ化アルカン」は、ペルフッ化された直鎖又は分岐鎖、好ましくは直鎖炭化水素セグメントが、直鎖又は分岐鎖、好ましくは直鎖炭化水素セグメントに結合している化合物を意味する。

30

【0031】

しかしながら、好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物、又は、より詳細には、本発明の医薬組成物の液体ビヒクルは、一般式(II)



の半フッ化アルカンを含み、

式中、添字nは、2~10から選択される整数であり、mは2~10から選択される整数である。好ましくは、本発明の医薬組成物の液体ビヒクルは、一般式(II)の半フッ化アルカンを含み、式中、添字nは、3~7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り、より好ましくは、式中、添字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。

40

【0032】

従って、本発明の組成物に使用される前記半フッ化アルカンは、好ましくはCF₃(CF₂)₃-(CH₂)₄CH₃(F₄H₅)、CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₅CH₃(F₄H₆)、CF₃(CF₂)₃-(CH₂)₆CH₃(F₄H₇)、CF₃(CF₂)₃-

50

(CH_2)₇CH₃(F₄H₈)、CF₃(CF₂)₄-(CH_2)₄CH₃(F₅H₅)、CF₃(CF₂)₄-(CH_2)₅CH₃(F₅H₆)、CF₃(CF₂)₄-(CH_2)₆CH₃(F₅H₇)、CF₃(CF₂)₄-(CH_2)₇CH₃(F₅H₈)、CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₄CH₃(F₆H₅)、CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₅CH₃(F₆H₆)、CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₆CH₃(F₆H₇)、CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₇CH₃(F₆H₈)、CF₃(CF₂)₇-(CH_2)₇CH₃(F₈H₈)から選択されてもよい。より好ましくは、前記半フッ化アルカンは、CF₃(CF₂)₃-(CH_2)₄CH₃(F₄H₅)、CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₅CH₃(F₆H₆)、CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₇CH₃(F₆H₈)及びCF₃(CF₂)₅-(CH_2)₉CH₃(F₆H₁₀)から選択されてもよい。最も好ましくは、前記半フッ化アルカンは、CF₃(CF₂)₃-(CH_2)₄CH₃(F₄H₅)及びCF₃(CF₂)₅-(CH_2)₇CH₃(F₆H₈)から選択されてもよい。

10

【0033】

下記の丸括弧に記され及び本明細書に更に使用され得る特定の半フッ化アルカンの代替的な命名は、一般式F_nH_mに基づき、ここでFは直鎖ペルフルオロ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、各々のセグメントの炭素原子の数である。例えば、F₄H₅は、1-ペルフルオロブチル-ペンタン又はCF₃(CF₂)₃-(CH_2)₄CH₃(これは代替的に、式F(CF₂)₄(CH_2)₅Hと表すこともできる)を示すのに使用することができ、これは4つの炭素(n=4)を有する直鎖ペルフルオロセグメント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とを有する。更に、F₆H₈は、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン又はCF₃(CF₂)₅-(CH_2)₇CH₃(これは代替的に、式F(CF₂)₆(CH_2)₈Hと表すこともできる)を示すのに使用することができ、これは6つの炭素(n=6)を有する直鎖ペルフルオロセグメント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とを有する。

20

【0034】

「1つの(a)」半フッ化アルカンを含む本発明の医薬組成物は、本明細書では、少なくとも1つの上述した式(II)の半フッ化アルカンを含むとして理解するべきである。しかしながら、場合により、組成物は、1つを超える、例えば2つ以上の式(II)の半フッ化アルカン、即ち上述した半フッ化アルカン種の任意の1つの混合物を含んでもよい。

30

【0035】

好ましい実施形態において、本発明による医薬組成物は、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(CF₃(CF₂)₅-(CH_2)₇CH₃(F₆H₈))及び1-ペルフルオロブチル-ペンタン(CF₃(CF₂)₃-(CH_2)₄CH₃(F₄H₅))から選択される式(II)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(II)の半フッ化アルカンは、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(CF₃(CF₂)₅(CH_2)₇CH₃、F₆H₈)である。

【0036】

また更なる実施形態において、本発明の医薬組成物の液体ビヒクルは、上記に特定した式(II)の半フッ化アルカンからなり得る。この状況ではまた、用語「1つの(a)」半フッ化アルカンは、少なくとも1つの半フッ化アルカンとして理解するべきであるが、1つを超える、又は複数の半フッ化アルカン化合物の選択肢も含み得る。従って、一実施形態では、組成物は、1つを超える、上記に特定した式(II)の半フッ化アルカンからなり得る。

40

【0037】

別の実施形態では、本発明による医薬組成物は、(a)チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と、(b)上記に定義した一般式(II)の半フッ化アルカン、又は上記に定義した半フッ化アルカン化合物の任意の1つ若しくは組み合わせから選択される半フッ化アルカンを含む又は該半フッ化アルカンから本質的になる液体ビヒクルと、場合により、(c)1つ以上の賦形剤とを含み得る。

50

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される場合、用語「からなる (c o n s i s t s) 」及び関連用語「からなっている (c o n s i s t i n g) 」又は「からなる (c o n s i s t) 」は、用語の前に置かれるもの以外の他の特徴が存在しないことを意味するとして理解するべきである。組成物の状況において、そのような用語の前に置かれるもの以外に、組成物中に任意の他の成分又は構成成分が存在する場合、該成分又は構成成分は、これらの用語と共に使用される用語「本質的に」又は「実質的に」（例えば、「から本質的になる」）により更に理解され得るように、本発明の目的に関連した技術的利点又は関連性を与えないように微量又は残量のみで存在する。半フッ化アルカンの合成に由来する、及び微量又は残量のみで存在する（精製により定量的に除去することができないため）、及び本発明の目的に関連した任意の技術的利点又は関連性を与えない、異性体又はオレフィン系不純物は、そのような他の成分又は構成成分の上記の定義に含まれることを理解するべきである。対照的に、本組成物の状況において用語「含んでいる (c o m p r i s i n g) 」又は関連用語「含む (c o m p r i s e s) 」又は「含む (c o m p r i s e) 」は、用語の前に置かれるもの以外の他の特徴が、組成物中に存在し得ることを意味するとして理解するべきである。

10

【 0 0 3 9 】

更なる実施形態では、上述した以前の実施形態のいずれかに定義された本医薬組成物の液体ビヒクルは、好ましくは、液体ビヒクルの総重量に対して、上述したような半フッ化アルカン又は半フッ化アルカンの混合物の少なくとも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)又は少なくとも99.9% (w / w)の量の半フッ化アルカン又は場合により半フッ化アルカンの混合物を含む。好ましい実施形態において、本医薬組成物の液体ビヒクルは、少なくとも98% w / wの量の半フッ化アルカンを含む。

20

【 0 0 4 0 】

更なる実施形態では、本発明の液体ビヒクルは、100% (w / w)の半フッ化アルカン又は半フッ化アルカンの混合物から本質的になる。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される用語「% (w / w) 」は、特に示さない限り、本医薬組成物の液体ビヒクルの総重量に関連した組成物の構成成分の重量百分率としての量を示す（「w」は重量を示す）。

30

【 0 0 4 2 】

特に好ましい実施形態では、本発明による医薬組成物の液体ビヒクルは、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)) を含む。更に好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物の液体ビヒクルは、1 - ペルフルオロヘキシル - オクタン (F ₆ H ₈) から本質的になる。1 - ペルフルオロヘキシル - オクタンから本質的になる液体ビヒクルは、精製により定量的に除去できないF₆H₈の合成に由来する異性体又はオレフィン系不純物（例えば、2 - ペルフルオロヘキシル - オクタン又は1 - ペルフルオロヘキシル - オクテン）を、微量又は残量で含み得ることが理解される。

40

【 0 0 4 3 】

更に好ましい実施形態では、本発明による医薬組成物の液体ビヒクルは、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)) を含む。更に好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物の液体ビヒクルは、1 - ペルフルオロブチル - ペンタン (F ₄ H ₅) から本質的になる。1 - ペルフルオロブチル - ペンタンから本質的になる液体ビヒクルは、精製により定量的に除去できないF₄H₅の合成に由来する異性体又はオレフィン系不純物（例えば、2 - ペルフルオロブチル - ペンタン又は1 - ペルフルオロブチル - ペンテン）を、微量又は残量で含み得ることが理解される。

【 0 0 4 4 】

50

上述したような液体半フッ化アルカンは、化学的及び生理学的に不活性であり、無色且つ安定である。それらの典型的な密度は、 $1.1 \sim 1.7 \text{ g/cm}^3$ の範囲であり、それらの表面張力は、 19 mN/m と低い場合がある。RFRHタイプの半フッ化アルカンは、水に不溶性であるが、幾分か両親媒性でもあり、親油性の増加は、非フッ化セグメントのサイズの増加と相関する。

【0045】

上述した半フッ化アルカンを含む医薬組成物の液体ビヒクルは、更なる可溶化剤、例えば1つ以上の溶媒又は共溶媒も含むことができる。特定の実施形態では、本医薬組成物の液体ビヒクルは、共溶媒、好ましくは有機共溶媒を含み得る。

【0046】

本明細書で使用される場合、用語「可溶化剤」は、本液体ビヒクルの半フッ化アルカン又は異なる半フッ化アルカンの混合物と混和性であり、溶解度を向上させ若しくは促進し、又は選択された上述した半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中での活性構成成分チモロールの分散性を向上させ若しくは促進する、化合物又は溶媒又は共溶媒、好ましくは有機溶媒を示し得る。

【0047】

潜在的に有用な有機共溶媒の例としては、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及びエタノールが挙げられる。しかしながら、共溶媒の濃度は、好ましくは半フッ化アルカン又は半フッ化アルカン混合物の濃度に対して低い必要がある。本発明による医薬 (pharmaceutically) 組成物の液体ビヒクル中に含まれる共溶媒は、エタノールであってもよい。エタノール等の有機共溶媒を使用する場合、その濃度を液体ビヒクルの総重量に対して約10% (w/w) 又は5% (w/w) 又は更には3% (w/w) のレベル以下に保つことが推奨される。好ましくは、エタノールの含有量は、液体ビヒクルの総重量に対して約0.1~約2% (w/w) であり、より好ましくは約1% (w/w) 以下である。しかしながら、いくつかの実施形態では、本発明による本組成物の液体ビヒクルは、有機共溶媒を含まない。

【0048】

別の実施形態では、場合により本医薬組成物の液体ビヒクルに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3% (w/w) まで、又は好ましくは2.5% (w/w) までの量で存在してもよい。好ましい実施形態では、液体ビヒクルは、液体ビヒクルの総重量に対して1% (w/w) まで、好ましくは0.5% (w/w) までの少量で可溶化剤を含む。別の好ましい実施形態では、液体ビヒクルは更に、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) の量の可溶化剤を含む。

【0049】

いくつかの実施形態では、可溶化剤は、例えば、上述した更なる有機共溶媒、並びに/又はグリセリド油、液体ワックス及び流動パラフィンから選択される油、又は高度の生体適合性を示す有機溶媒等の液体賦形剤であってもよい。

【0050】

潜在的に有用な液体賦形剤の例は、1つ以上の半フッ化アルカン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、鉱物油、中鎖トリグリセリド (MCT)、油性脂肪酸ミリスチン酸イソプロピル、油性脂肪アルコール、ソルビトールと脂肪酸のエステル、油性ショ糖エステル、又は眼により生理学的に許容される任意の他の物質を含む。好ましい一実施形態では、液体ビヒクルは、液体賦形剤の形態の可溶化剤を含む。本明細書で使用される潜在的に有用な可溶化剤の更なる例は、有機溶媒である。好ましい有機溶媒としては、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及びエタノールが挙げられる。また更に好ましい実施形態では、本医薬組成物の液体ビヒクルは、本医薬組成物の液体ビヒクルの総重量に対して好ましくは1% (w/w) まで、より好ましくは0.8% (w/w) まで、最も好ましくは0.5% (w/w) までの量のエタノールを可溶化剤として含み得る。

10

20

30

40

50

【0051】

本発明の医薬組成物は、成分 a) として、上述したように、活性成分チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩を含む。本医薬組成物は、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩を、約 0.1% (w/v) ~ 約 10% (w/v)、又は約 0.1% (w/v) ~ 約 5% (w/v)、又は約 0.2% (w/v) ~ 約 3% (w/v)、又は約 0.2% (w/v) ~ 約 2% (w/v)、又は約 0.5% (w/v) ~ 約 2% (w/v)、又は約 0.5% (w/v) ~ 約 1.5% (w/v) の量で含み得る。

【0052】

好ましい実施形態において、本医薬組成物は、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は (S) - チモロール半水和物、最も好ましくはチモロールマレイン酸塩を、約 0.5% (w/v) ~ 約 2.0% (w/v)、好ましくは約 0.5% (w/v) ~ 約 1.5% (w/v) のチモロール遊離塩基の濃度に対応する濃度で含む。

10

【0053】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、a) チモロールマレイン酸塩を、好ましくは約 0.4 ~ 3.4% (w/v)、より好ましくは約 0.6 ~ 約 3% (w/v)、更により好ましくは約 0.68 ~ 約 2.7% (w/v) の濃度、最も好ましくは約 0.68% ~ 約 2.1% (w/v) の濃度で含む。

【0054】

特に示されない限り、本医薬組成物に関連して本明細書全体で使用される用語「% (w/v)」は、組成物の総体積に関連した組成物の構成成分の重量百分率としての量を示す(「w」は重量を示し、「v」は体積を示す)。例えば、0.05% (w/v) は、1 mL の組成物中の 0.05 mg の構成成分に関連すると理解することができ、0.1% (w/v) は、1 mL の組成物中の 0.1 mg の構成成分に対応するであろう。

20

【0055】

活性構成成分チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は (S) - チモロール半水和物、より好ましくは上述したチモロールマレイン酸塩は、下記に記載する半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中に溶解、分散又は懸濁され得る。従って、本発明の液体医薬組成物は、溶液、好ましくは透明な溶液の形態又は懸濁液の形態であり得る。

30

【0056】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、懸濁液の形態で提供される。懸濁液は、分散液のタイプとして定義することができ、分散液は、少なくとも 1 つの連続(又は密着 (coherent)) 相と、連続相中に分散された少なくとも 1 つの不連続(又は内部) 相とを有する系である。懸濁液において、分散相は固体状態にある。好ましくは、本発明の実践に有用な懸濁液は、少なくとも生理学的温度で液体であり、これは連続相が液体であることを意味する。典型的には、懸濁液は室温でも液体である。

【0057】

好ましくは、本発明は、分散相としてのチモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は (S) - チモロール半水和物、より好ましくはチモロールマレイン酸塩の粒子が、連続相としての半フッ化アルカン、例えば上記に定義した式 (II) の半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中に懸濁されている医薬組成物を提供する。従って、本発明の好ましい実施形態では、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩は、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中に懸濁されている。

40

【0058】

更に好ましい実施形態では、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は (S) - チモロール半水和物、より好ましくはチモロールマレイン酸塩の粒子は、固体粒子である。

【0059】

50

更に好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、液体ビヒクル b) 中に懸濁されたチモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩を、0.3 ~ 2.5 % (w / v)、好ましくは 0.5 ~ 2.0 % (w / v)、より好ましくは約 0.5 ~ 1.5 % (w / v) のチモロール遊離塩基の濃度に対応する濃度で含む。例えば、1.3668 mg のチモロールマレイン酸塩が 1.0 mg のチモロール遊離塩基に対応すると考えると、本発明の好ましい実施形態では、構成成分 a) は、約 0.4 ~ 約 3.4 % (w / v)、好ましくは約 0.6 ~ 約 3 % (w / v)、より好ましくは約 0.68 ~ 約 2.7 % (w / v) の濃度、最も好ましくは約 0.68 % ~ 約 2.1 % (w / v) の濃度で懸濁されたチモロールマレイン酸塩である。

【 0 0 6 0 】

チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩の粒子サイズは、好ましくは約 100 μ m 未満であり、これは殆どの粒子、例えば少なくとも約 90 % の粒子が 100 μ m 未満のサイズを有することを意味する。どのタイプの粒径が粒子サイズと見なされるかは、粒子サイズ分布に使用される方法に依存し、これは次に、固体材料のタイプ及びおおよそのサイズ範囲に適しているか選択される。例えば、レーザー回折又は動的光散乱 (光子相関分光法又は準弾性光散乱としても知られる) は、コロイド状及び低ミクロン範囲の粒子サイズの決定に適した方法である一方、沈降分析、ふるい分析又は光分析は、より大きい粒子サイズに選択され得る。

【 0 0 6 1 】

更に好ましい実施形態では、少なくとも約 90 % の懸濁チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩は、約 20 μ m 以下、好ましくは約 15 μ m 以下の粒子サイズを有する。最も好ましい実施形態では、少なくとも約 90 % のチモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁粒子は、約 10 μ m 未満のサイズを有し、より好ましくは約 5 μ m 未満のサイズを有する。眼科投与の場合は特に、少なくとも約 90 % のチモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁粒子は、最先端の粒子サイズ分布技術 (例えばレーザー回折、動的光散乱) により測定して、約 20 μ m 未満のサイズを有し、好ましくは少なくとも約 90 % の懸濁粒子が約 15 μ m 以下、より好ましくは約 10 μ m 以下、最も好ましくは約 5 μ m 以下のサイズを有する。

【 0 0 6 2 】

チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩を含む医薬組成物は、特に半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中に懸濁された場合、特に懸濁粒子のサイズに関連して有利な安定性を示す。懸濁液の形態の他の医薬組成物により知られるように、懸濁粒子は凝集する場合があります、粒子が互いに引き付ける力に応じて、このように形成された凝集体は再懸濁することがかなり困難であり得る。これに関連した更なる問題は、非均一な粒子サイズを有する懸濁液においては、より小さい粒子が徐々に溶解する傾向がある一方、より大きい粒子は、溶解した材料が表面上に堆積することにより成長する (オストワルド熟成) ことである。その結果、懸濁液の粒子サイズ分布は、時間と共により広くなり得る。特定のサイズを超えて成長する粒子は、意図する使用に適さない場合があります ; 例えば、それらは注入カニューレを閉塞し、又は、眼科投与の場合、眼球表面を刺激し、若しくは損傷さえもする場合があります。

【 0 0 6 3 】

これとは対照的に、チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩を含む本発明の医薬組成物は、特に懸濁液の形態で提供される場合、その粒子サイズ分布を有意に変化させることなく長期間保存できることが見出された。従って、懸濁液の形態の、チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は (S) - チモロール塩基半水和物、より好ましくはチモロールマレイン酸塩を含む本発明の医薬組成物は、懸濁粒子のそれらの粒子サイズ分布を有意に変化させることなく、長期間、例えば 1 年まで、又は 6 カ月まで、又は 3 カ月まで、又は 2 カ月まで、又は 1 カ月まで保存することができる。例示的な実施形態において、本発明は、懸濁液の形態の、チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物を提供し、少なくとも約 90 %

10

20

30

40

50

のチモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁粒子は、室温で3週間保存した後、約15 µm以下のサイズを有する。本明細書で使用される用語、室温は、全体において、20~25の範囲の温度として理解するべきである。

【0064】

別の例示的な実施形態では、本発明は、懸濁液の形態の、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩を含む医薬組成物を提供し、少なくとも約90%のチモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁粒子は、室温で3週間保存した後、約10 µm以下のサイズを有する。

【0065】

先行技術にて知られるいくつかの他の懸濁液とは対照的に、本発明の医薬組成物は、懸濁液の形態で存在する場合、通常、界面活性剤を必要とせず、又は、たとえ必要とする場合であっても、その物理的安定のために少量のみの界面活性剤を必要とする。このことは、界面活性剤が、特に眼に又は注入により投与される場合、刺激及び局所毒性のかなりの可能性を有するため、相当な利点である。好ましい一実施形態によれば、本発明の医薬組成物は、界面活性剤を実質的に含まない。更に好ましい実施形態では、1つを超える界面活性剤が組み込まれる場合、界面活性剤の総量は、各々、最終組成物の総重量に関連して約5% (w/w) 以下、特に約3% (w/w) 以下、又は好ましくは約1% (w/w) 以下である。更に好ましい実施形態では、量は各々、約0.5% (w/w) 以下、又は約0.25% (w/w) 以下である。

【0066】

この状況で、本明細書に記載される半フッ化アルカンは、異なる程度の親油性により特徴付けられるフッ化及び非フッ化アルキル(又はアルキレン)基を含むそれらの化学構造に起因して、幾分かの両親媒性の特性を有するが、界面活性剤の範囲内に含まれるとして理解されるものではない。

【0067】

非存在又は少量のみで存在し得る界面活性剤としては、賦形剤として様々なタイプの医薬組成物中に通常使用されている、非イオン性、陽イオン性、陰イオン性及び両性界面活性剤、例えば湿潤剤、乳化剤、分散剤、可溶化剤等が挙げられる。潜在的に有用と考えられ得る界面活性剤の例としては、チロキサポール、プルロニック(登録商標)F68LF又はLutrol F68、プルロニック(登録商標)L-G2LF及びプルロニック(登録商標)L62D等のポロキサマー、ポリソルベート20及びポリソルベート80等のポリソルベート、ポリをキシエチレンヒマシ油誘導体、ソルビタンエステル、ステアリン酸ポリオキシル、レシチン、精製又は合成リン脂質、並びに2つ以上のそれらの混合物が挙げられる。

【0068】

本発明の医薬組成物は、例えば液体ビヒクルの特性、例えば粘度を変更するために、約10% (w/v) まで、より好ましくは約5% (w/v) まで、更により好ましくは約2% (w/v) までの範囲で賦形剤、例えば非フッ化有機液体を更に含むことができる。そのような他の液体は、グリセリド油、液体ワックス及び流動パラフィンから選択される油、又は高度の生体適合性を示す有機溶媒、又は1つを超える液体賦形剤の混合物であり得る。

【0069】

上述したような1つ以上の半フッ化アルカンと組み合わせて使用され得る潜在的に有用な油性賦形剤の例は、トリグリセリド油(即ち、大豆油、オリーブ油、ゴマ油、油綿実油、ヒマシ油、スイートアーモンド油)、鉱物油(即ち、ワセリン及び流動パラフィン)、中鎖トリグリセリド(MCT)、油性脂肪酸、ミリスチン酸イソプロピル、油性脂肪アルコール、ソルビトールと脂肪酸のエステル、油性ショ糖エステル、又は眼により生理学的に許容される任意の他の油性物質が挙げられる。

【0070】

本発明の組成物は、勿論、必要に応じて又は有用な場合、更なる医薬賦形剤を含むこと

10

20

30

40

50

ができる。潜在的に有用な賦形剤としては、酸、塩基、抗酸化剤、安定剤、相乗剤、着色剤及び増粘剤が挙げられる。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の液体ビヒクルは、いずれの賦形剤も含まない。

【0071】

更に、本発明は、微生物学的に安定な、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩を含む医薬組成物、好ましくは眼科用医薬組成物の処方手段を提供する。これは、本組成物の及び上述したような液体ビヒクルに含まれる半フッ化アルカンが、通常、微生物汚染を受けやすすくないことに起因する。従って、多数の患者、特に眼科疾患又は状態を患う患者の耐容性がより高い、保存剤を含まない眼科用組成物を処方することが可能である。保存剤を含まない眼科用組成物は、複数回用量又は単回用量フォーマットの両方で提供することができる。

10

【0072】

従って、本発明の医薬組成物は薬学的に許容され得る保存剤を含み得るが、好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は保存剤を含まない。このことは、本発明の組成物が単回使用のための剤形(単回剤形)のみではなく、特に、複数の用量を有する複数回剤形で提供される場合、特に有用である。

【0073】

更なる実施形態では、水も本発明の医薬組成物中に存在し得るが、好ましくは、最終組成物(最終剤形)を基準として1.0%(w/w)まで、又は更には0.1%(w/w)以下までのみの少量である。好ましい実施形態では、医薬組成物、好ましくは本発明の医薬組成物の液体ビヒクルは、本質的に水を含まないが、残留水は、活性成分チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、特にチモロールマレイン酸塩の潜在的な残留水の含有量に起因し得る。本明細書で使用される用語「本質的に」は、もしも存在する場合、本発明の目的に関連して技術的利点又は関連性を与えないように、微量又は残量で存在することを意味する。

20

【0074】

例えば、本発明のいくつかの実施形態における好ましい半フッ化アルカンとしての1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(F6H8)又は1-ペルフルオロブチル-ペンタン(F4H5)は、水を全く含まず、又は1-ペルフルオロヘキシル-オクタン若しくは1-ペルフルオロブチル-ペンタンに対する水の最大溶解度以下の含水量を有し;例えば1-ペルフルオロブチル-ペンタンは、水分分析のために当該技術分野で既知の方法、例えばカールフィッシャー滴定方法により決定して、 $1.6 \times 10^{-4} \text{ mg/ml}$ 未満の含水量を有する。

30

【0075】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、本質的にチモロールマレイン酸塩と1-ペルフルオロブチル-ペンタン(F4H5)及び1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(F6H8)から選択される半フッ化アルカンとからなる。更なる実施形態では、本発明の医薬組成物は、本質的にチモロールマレイン酸塩と1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(F6H8)、より詳細には1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(F6H8)中に懸濁されたチモロールマレイン酸塩からなる。

40

【0076】

例示的な実施形態において、本発明の医薬組成物は、最終組成物の重量を基準として約90~約99.99%(w/w)、より好ましくは約95~約99.9%(w/w)、より好ましくは97~99%(w/w)、更により好ましくは98~99%(w/w)の、上述した半フッ化アルカン、好ましくはF4H5及びF6H8から選択される半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルからなる。

【0077】

液体懸濁液は、従来の方法で調製することができる。固体チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は(S)-チモロール-半水和物、より好ましくはチモロールマレイン酸塩は、半フッ化アルカンを含む液体ビヒク

50

ル中に懸濁され得る。或いは、チモロール及びノ又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は(S)-チモロール-半水和物、より好ましくはチモロールマレイン酸塩の粒子は、活性成分の、典型的には有機溶液(及び、場合により1つ以上の固体賦形剤)を、半フッ化アルカンベースのビヒクルに制御条件下で加えることによりインサイチューで沈殿させることができる。

【0078】

ボールミル、ハンマーミル、ローラーミル、コロイドミル、ジェットミル等の標準的な装置を使用した従来の粉碎又はミリング方法を使用することができる。懸濁液の調製後に粒子サイズを低下させるべき場合、超音波処理、及びコロイドミル又は高圧ホモジナイザー等の様々なタイプのホモジナイザーを使用することができる。

10

【0079】

好ましい実施形態において、チモロール及びノ又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩又は(S)-チモロール-半水和物、より好ましくはチモロールマレイン酸塩の粒子サイズは、液体懸濁液の形態で提供される場合、最初に、薬物粒子を、上記の実施形態の任意の1つに記載されたような半フッ化アルカンを含み又は半フッ化アルカンからなる液体ビヒクルと組み合わせ、その後、上記の方法のいずれかに従ってミリング又は粉碎するステップにより調整される。

【0080】

半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中の懸濁形態の医薬組成物は、特に眼科使用のための局所投与に関連して、従来の水性又は半フッ化アルカンベースではない製剤を超えるいくつかの有利な特性を提供する。例えば、従来のペルフルオロ化合物が液体ビヒクルとして使用される場合、懸濁液は、分散相及び連続相の相対密度に応じて、分散相の浮揚により又はその沈降により、非常に急速に分離する傾向がある。これは、密であり再分散性が乏しい可能性がある粒子凝集体の急速な形成が付随する。急速な浮揚又は沈降は、正確且つ再現可能な投与を、不可能ではないが非常に困難なものとする。例えば、眼科用懸濁液が振盪後、非常に急速に沈殿する場合、容器全体からの第1の投与は、振盪後すぐに引き出されない場合、容器が逆さまに保持されない限り、意図されるよりも少ない数の薬物粒子を含み、容器が逆さまに保持される場合、意図されるよりも多い薬物粒子が分注されるであろう。同じ容器がほぼ空であり、最後の用量が分注された際、体積当たり引き出される薬物用量は、最初の用量が少ない場合は多すぎ、逆もまた同様であろう。

20

30

【0081】

更に、凝集体は、容器の分注チャネル又は開口部を容易に閉塞し、それにより誤った投与をもたらし得る。容器から分注される場合、凝集体はそのサイズ、形状及び硬度に応じて結膜又は角膜の刺激を生じ得る。

【0082】

対照的に、本発明のいくつかの実施形態によるチモロール及びノ又はその薬学的に許容され得る塩を含む半フッ化アルカンベースの懸濁液は、細かく分散され、均質なまま留まる。浮揚又は沈降が起こった場合、これはゆっくり起こり、患者が容器の振盪後に用量を引き出すのに十分な時間が残る。大きい凝集体の形成は認められない。浮揚又は沈降後、薬物粒子は、穏やかな振盪により容易に再分散され、それらの元の粒子サイズ分布をほぼ保持するように見える。好ましくは、本発明の医薬組成物は懸濁液であり、チモロール及びノ又は薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩の粒子は、例えば穏やかな振盪により再分散可能である。

40

【0083】

チモロール及びノ又はその薬学的に許容され得る塩の半フッ化アルカンベースの懸濁液のこれらの特性は、例えば眼疾患の処置にチモロールを使用するための優れた医薬品質及び性能特性をもたらす。患者及びノ又は医療提供者に対する利便性のレベルは、大幅に向上する。より重要なことには、投与正確性、即ち投与の精度及び再現性が、他のタイプの医薬懸濁液と比較して大幅に改善される。これにより、より信頼できる治療効果と、過剰投与により起こる悪影響の危険性の低下がもたらされるであろう。

50

【 0 0 8 4 】

半フッ化アルカン中に懸濁されたチモロール及びノ又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁液の形態の、本明細書に記載される組成物の驚くべき更なる利点は、点眼器等のドロPPERから分注された際に、非常に小さい液滴を形成するように思われることである。理論に束縛されることを望まないが、小さい液滴サイズは、半フッ化アルカンの密度、粘度及び表面張力の点でのそれらの独自の特性の相互作用の結果であると考えられる。いずれの場合でも、眼内への局所投与の場合、流体を受容及び保持する涙嚢の容量が極めて限られるため、小さい液滴又は体積の投与は非常に有利であると考えられる。実際に、水又は油に基づく従来の点眼製剤の投与が、すぐに、投与された薬のかなりの部分及び幾分かの涙液の放出をもたらすことは非常に一般的である。同時に、投与された用量の一部が、鼻涙管を介して全身に吸収される危険性が存在する。従って、有効用量の活性成分が、非常に小さい液滴として分注され得る小さい体積の液体に組み込まれ得る場合、これもまた投与の信頼性及び再現性の大幅な向上に寄与し、治療の安全性及び有効性が向上する筈である。

10

【 0 0 8 5 】

半フッ化アルカンの使用に基づく本発明の尚更なる利点は、それらが投与後の最適に調整された蒸発挙動のために設計又は混合できることである。従って、チモロール又はその塩を、液体ビヒクルがその後蒸発により排除されるやり方で、眼に効率的に送達する、例えば眼科用組成物を処方することが可能である。このことは、容易に蒸発しないため非生理学的残留物を投与部位、例えば涙嚢内に形成する油性又はペルフッ化点眼ビヒクルとは非常に対照的である。

20

【 0 0 8 6 】

第2の態様において、本発明は、医薬として使用するための、本発明の第1の態様による医薬組成物、即ち：

- (a) チモロール及びノ又はその薬学的に許容され得る塩と、
- (b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む医薬組成物を提供する。

【 0 0 8 7 】

本発明の第1の態様に関して上述したような、その全実施形態を含む医薬組成物は、対象の眼、好ましくはヒト対象の眼に関する疾患若しくは状態、又はそれに関連した任意の症状の治療又は予防に特に有用である。

30

【 0 0 8 8 】

本発明の医薬組成物は、眼科用組成物として特に有用であり得、対象の眼に投与することができる。より詳細には、本発明の医薬組成物は、対象の眼、例えば患者の眼瞼、眼嚢、眼の表面及びノ又は眼科組織に局所投与することができる。好ましくは、本発明の医薬組成物は、患者の眼の外表面に、又は医薬組成物をそれを必要とする患者の眼に投与する患者若しくは他の人により容易に接近可能な眼科組織に局所投与することができる。

【 0 0 8 9 】

本医薬組成物は、特に低又は高粘度の液体として使用される場合（通常、 $1 \sim 3 \cdot 5 \text{ mPa} \cdot \text{s}$ の範囲）、有利には液滴の形態で、又は噴霧により、又は注入により投与され得る。しかしながら、最も好ましくは、本発明の液体医薬組成物は、特に懸濁液の形態で提供される場合、眼に局所投与される液滴、より詳細には点眼薬として投与され得る。

40

【 0 0 9 0 】

疾患の程度に応じて、又は、処置される患者の両眼が冒されているか否かに応じて、本眼科用医薬組成物の液滴又は点眼薬は、患者の片眼のみ又は両眼に投与され得る。本医薬組成物は、従来のドロPPERから投与される場合、通常約 $5 \sim 15 \mu\text{l}$ の範囲の体積の液滴サイズで提供され得る。この小さい液滴サイズは、通常、滴状での (d r o p w i s e) 投与を容易にし、更に本発明の医薬組成物の正確な投与量を容易にする。従って、本発明の医薬組成物は、単一の液滴として、1眼当たり約 $5 \sim 15 \mu\text{l}$ / 用量の体積、好ましくは1眼当たり約 $8 \sim 15 \mu\text{l}$ / 用量の体積、より好ましくは1眼当たり約 $9 \sim 12 \mu$

50

1 / 用量の体積、更により好ましくは1眼当たり約10 ~ 12 μ l / 用量の体積、最も好ましくは1眼当たり約11 μ l / 用量の体積で投与され得る。

【0091】

必要性に応じて、本発明による組成物は、1眼当たり1回 (q d)、2回 (b i d)、3回 (t i d) 又は4回 (q i d) / 日で投与され得る。好ましくは、本発明による組成物は、1眼当たり2回 / 日までで投与される。好ましい実施形態では、本発明の組成物は、1日2回 (b i d) 投与される。より好ましい実施形態では、本発明の組成物は、1日1回 (q d) 投与される。

【0092】

本発明による医薬組成物は、緑内障、眼圧の上昇 (I O P)、高眼圧症及び / 又はそれに関連する症状の処置に特に有用である。

10

【0093】

本発明は、チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩を含む安定な液体医薬組成物、特に安定な液体懸濁液を提供する。これらの組成物は、局所投与することができ、また既知の液体製剤と比較して少ない投与量での活性成分チモロールの投与を可能にし、それにより、特に緑内障の処置における前記既知の液体製剤の活性成分及び追加の構成成分に関連した副作用を低減する。

【0094】

これに基づいて、本発明の使用のための医薬組成物は、医薬組成物に関連した、上述した液滴サイズ及び目標投与量の有意な低下を可能し、従って、上記に概略したように、緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び / 又はそれに関連する症状の処置における使用のために投与されるチモロールの1日の総用量の有意な低下を可能にする。従って、好ましい実施形態において、緑内障、眼圧の上昇 (I O P)、高眼圧症及び / 又はそれに関連する症状の処置における使用のための本医薬組成物は、0.3 ~ 2.5 % (w / v) の濃度、好ましくは0.5 ~ 2.0 % (w / v)、より好ましくは約0.5 ~ 1.5 % (w / v) のチモロール遊離塩基の濃度に対応する濃度で、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中に懸濁されたチモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩、好ましくはチモロールマレイン酸塩を含む。前記好ましい実施形態において、液体ビヒクルは、式 (I I) に定義された半フッ化アルカン、又は上記に定義された半フッ化アルカンの任意の1つ、例えば1 - ペルフルオロブチルペンタン又は1 - ペルフルオロヘキシルオクタンから選択される半フッ化アルカンを含み又はそれから本質的になる。更なる実施形態では、本発明による使用のための医薬組成物は、1眼当たり10 ~ 12 μ l の投与量で投与されてもよく、チモロール及び / 又はその薬学的に許容され得る塩は、少なくとも0.3 % (w / v)、好ましくは少なくとも0.5 % (w / v) の濃度で液体ビヒクル中に懸濁され得る。

20

30

【0095】

本発明の好ましい実施形態では、1眼当たりに投与される遊離塩基としてのチモロールの単回用量は、約33 ~ 約280 μ g、好ましくは約55 ~ 約220 μ g、より好ましくは約55 ~ 約165 μ g、最も好ましくは約55 ~ 約150 μ gである。より好ましい実施形態では、緑内障、眼圧の上昇 (I O P)、高眼圧症及び / 又はそれに関連する症状の処置における使用のための医薬組成物は、a) 半フッ化アルカン、好ましくはF6H8に懸濁されたチモロールマレイン酸塩を含み、1眼当たりに投与される遊離塩基としてのチモロールの用量は、約55 ~ 約165 μ g、より好ましくは約55 ~ 約150 μ gである。

40

【0096】

別の実施形態では、緑内障、眼圧の上昇 (I O P)、高眼圧症及び / 又はそれに関連する症状の処置に使用するための医薬組成物は、付随してドライアイ疾患及び / 又は高血圧症及び / 又は心臓関連疾患を患う対象に投与され得る。従って、緑内障、眼圧の上昇 (I O P)、高眼圧症及び / 又はそれに関連する症状の処置に使用するための医薬組成物は、ドライアイ疾患及び / 又は高血圧症及び / 又は心臓関連疾患等の併存症を悪化させないことにおいて効果的である。

【0097】

50

別の好ましい実施形態では、緑内障、眼圧の上昇（IOP）、高眼圧症及び／又はそれに関連する症状の処置に使用するための医薬組成物は、多い投与量で非選択的ベータ遮断薬を用いた緑内障又は高眼圧症の処置に由来する副作用の減少において効果的であり、前記副作用は、慢性閉塞性気道疾患及び／又は気管支痙攣及び／又はドライアイ症状の悪化である。

【0098】

第3の態様において、本発明は、緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び／又はそれに関連する症状の処置方法を提供し、該方法は、本発明の第1の態様による医薬組成物、即ち：

(a) チモロール及び／又はその薬学的に許容され得る塩と、

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む医薬組成物を、処置を必要とする対象の眼に投与することを含む。

10

【0099】

従って、本発明のこの態様による方法は：

-

(a) チモロール及び／又はその薬学的に許容され得る塩と、

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む組成物を提供することと、

- 前記組成物を対象又は患者の眼の表面に局所投与することと、を含む。

【0100】

本発明のこの態様による方法については、本発明の他の態様に関連して上述した全実施形態及び好ましい実施形態が各々適用されることを理解するべきである。一実施形態における対象又は患者は、ヒトであり得る。別の実施形態では、対象は、獣医学対象又は患者であり得る。

20

【0101】

また更なる態様において、本発明は、本発明の第1の態様による医薬組成物、即ち：

(a) チモロール及び／又はその薬学的に許容され得る塩と、

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む医薬組成物の、

緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び／又はそれに関連する症状の処置のための医薬の製造のための使用を提供する。本発明のこの態様による医薬の製造については、本発明の他の態様に関連して上述した全実施形態及び好ましい実施形態が各々適用されることを理解するべきである。

30

【0102】

また更なる態様において、本発明は、本発明のいずれかの態様に関連して上述した医薬組成物、即ち：

(a) チモロール及び／又はその薬学的に許容され得る塩と、

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む医薬組成物と、

医薬組成物を保持するように適合された容器とを含む、医薬キットを提供する。好ましくは、本発明の医薬組成物を含む容器は、医薬組成物の投与に適合された液滴ディスペンサー又は装置を更に含む。

40

【0103】

本発明のこの態様によるキットの特定の実施形態において、容器は、組成物を対象又は患者の眼に局所投与するように適合された滴下装置等の分注手段、より詳細には、対象又は患者の眼の表面に対する滴状での局所投与のための分注手段を有する。好ましい一実施形態では、分注手段は、1滴当たり約15 μ l未滿の体積で医薬組成物を滴状で分注するように適合されている。更なる実施形態では、分注手段は、各々、約13 μ l、12 μ l、又は11 μ l未滿の体積を有する液滴を分注するように適合されている。特に、12 μ l未滿の液滴体積は、現在、好ましい投与部位の1つである眼の前部の制限された保持能力の観点から、非常に有用であると考えられている。疑いを避けるために、そのような小

50

さい液滴サイズは、主に、本発明による1つの半フッ化アルカン（又は複数の半フッ化アルカン）を組み込むことにより可能となり、通常約30～60 μ lの水滴を送達する点眼薬のための通常のドロPPERは、遥かに小さい液滴の半フッ化アルカンベースの製剤を分注することができる。

【0104】

本発明のこの態様によるキットにおいて、容器は、本明細書に記載されるチモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルとを含む本医薬組成物の単回用量又は複数回用量を保持することができる。

【0105】

更に、本発明のこの態様によるキットは、患者の眼の表面に滴状で本組成物を局所投与するための容器の使用説明書を更に含むことができる。好ましくは本発明のこの態様によるキットに含まれる使用説明書又は指示書は、患者又は対象の冒された眼への局所投与を行う方法を使用者に指導するのに適した任意の形態であってもよい。これは任意の判読可能又は有形形態、好ましくは印刷形態又は任意の機械若しくはコンピューター判読可能な形態、好ましくは機械判読可能な光学ラベルの形態、例えばバーコード又はQRコード（登録商標）の形態であってもよい。特に好ましい実施形態では、使用指示書は、説明書（instruction leaflet）、製品若しくはパッケージ挿入物又は同封ラベルの形態で提供される。

10

【0106】

以下は、本発明に含まれる番号付き項目である。

20

【0107】

1.

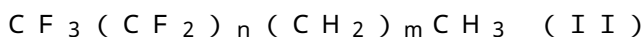
(a) チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と；

(b) 半フッ化アルカンを含む液体ビヒクルと

を含む医薬組成物。

【0108】

2. 式 (II)



(式中、

nは3～7の整数であり、

mは4～7の整数であり；

30

又は

nは2～10の整数であり、

mは2～10の整数である)

の半フッ化アルカンを含む、項目1に記載の医薬組成物。

【0109】

3. 半フッ化アルカンが、1-ペルフルオロブチル-ペンタン($CF_3(CF_2)_3(CH_2)_4CH_3$; F4H5)、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$; F6H8)、1-ペルフルオロヘキシル-ヘキサン($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_5CH_3$; F6H6)及び1-ペルフルオロヘキシル-デカン($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_9CH_3$; F6H10)からなる群から選択され、好ましくは1-ペルフルオロブチル-ペンタン($CF_3(CF_2)_3(CH_2)_4CH_3$; F4H5)及び1-ペルフルオロヘキシル-オクタン($CF_3(CF_2)_5(CH_2)_7CH_3$; F6H8)からなる群から選択される1つである、項目1又は2に記載の医薬組成物。

40

【0110】

4. 液体ビヒクルが共溶媒を含む、項目1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

【0111】

5. 液体ビヒクルが、少なくとも85% (w/w)の半フッ化アルカン又は異なる半フッ化アルカンの混合物を含む、項目1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

【0112】

50

6. 液体ビヒクルが、半フッ化アルカン又は異なる半フッ化アルカンの混合物から本質的になる、項目1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

【0113】

7. チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩が、半フッ化アルカンを含む液体ビヒクル中に懸濁される、項目1～6のいずれかに記載の医薬組成物。

【0114】

8. 構成成分a)がチモロールマレイン酸塩である、項目1～7のいずれかに記載の医薬組成物。

【0115】

9. チモロール遊離塩基の濃度が約0.3～約2.5% (w/v)である、項目1～8のいずれかに記載の医薬組成物。 10

【0116】

10. 構成成分a)が、b)液体ビヒクル中に懸濁されたチモロールマレイン酸塩である、項目1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【0117】

11. 組成物が、水及び/又は保存剤を本質的に含まない、項目1～10のいずれかに記載の医薬組成物。

【0118】

12. 組成物が、更なる賦形剤を含まない、項目1～11のいずれかに記載の組成物。

【0119】

13. 組成物が、界面活性剤を含まない、項目1～12のいずれかに記載の組成物。 20

【0120】

14. チモロールマレイン酸塩の形態のチモロールと、1-ペルフルオロブチル-ペンタン(F4H5)及び1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(F6H8)から選択される半フッ化アルカンとを含む、項目1～13のいずれかに記載の医薬組成物。

【0121】

15. 組成物が、a)チモロールマレイン酸塩の形態のチモロールと、b)1-ペルフルオロヘキシル-オクタン(F6H8)とを含む、項目1～14のいずれかに記載の医薬組成物。

【0122】

16. 少なくとも約90%の、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁粒子が、約15µm以下のサイズを有する、項目7～15のいずれかに記載の医薬組成物。 30

【0123】

17. 少なくとも約90%の、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩の懸濁粒子が、室温で3週間保存した後、約15µm以下のサイズを有する、項目7～16のいずれかに記載の医薬組成物。

【0124】

18. 医薬として使用するための項目1～17のいずれかに記載の医薬組成物。

【0125】

19. 緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置のための、項目18に記載の使用のための医薬組成物。 40

【0126】

20. 組成物が対象の眼に投与される、項目18又は19に記載の使用のための医薬組成物。

【0127】

21. 組成物が対象の眼に局所投与される、項目18～20のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【0128】

22. 医薬組成物が、1眼当たり約8～約15µl、好ましくは約10～約12µlの 50

投与量で投与される、項目 18 ~ 21 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【0129】

23. 遊離塩基としてのチモロールの濃度が、約 0.3 ~ 約 2.5% (w/v)、好ましくは約 0.5 ~ 約 2.0% (w/v)、より好ましくは約 0.5 ~ 1.5% (w/v) である、項目 18 ~ 22 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【0130】

24. チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩が、液体ビヒクル中に懸濁される、項目 18 ~ 23 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【0131】

25. 組成物が 1 日 4 回まで、好ましくは組成物が 1 日 2 回、より好ましくは 1 日 1 回投与される、項目 18 ~ 24 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。 10

【0132】

26. 項目 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物を、処置を必要とする対象の眼に投与することを含む、緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置方法。

【0133】

27. 緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症及び/又はそれに関連する症状の処置のための医薬の製造のための、項目 1 ~ 17 のいずれかに記載の医薬組成物の使用。

【0134】

28. 項目 1 ~ 17 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物と、医薬組成物を保持するための容器とを含むキット。 20

【0135】

29. 容器が、医薬組成物を投与するための液滴ディスペンサーを含む、項目 28 に記載のキット。

【0136】

30. 容器が、患者の眼の表面に滴状で局所投与するための分注手段を含み、前記分注手段は、好ましくは、組成物を約 15 μ l 未満の体積で滴状で分注するように適合されている、項目 29 に記載のキット。

【0137】

31. 容器が、請求項 1 ~ 17 のいずれかに記載の組成物の単回用量又は複数回用量を保持する、項目 28 ~ 30 のいずれかに記載のキット。 30

【0138】

32. 組成物を患者の眼の表面に滴状で局所投与するための、容器の使用説明書を更に含む、項目 28 ~ 31 のいずれかに記載のキット。

【0139】

33. 緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症又はそれに関連する症状の処置方法であって、該方法は、緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症又はそれに関連する症状を有するヒトの眼に、a) チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩と、b) 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投与することを含み、チモロール及び/又はその薬学的に許容され得る塩は、好ましくは液体ビヒクル中に懸濁され、前記方法は、緑内障、眼圧の上昇、高眼圧症又はそれに関連する症状の処置において治療的に有効である、方法。 40

【0140】

34. 構成成分 a) がチモロールマレイン酸塩であり、チモロール遊離塩基の濃度が、約 0.3 ~ 2.5% (w/v)、好ましくは約 0.5 ~ 2.0% (w/v)、より好ましくは約 0.5 ~ 約 1.5% (w/v) である、項目 33 に記載の方法。

【0141】

35. 1 眼当たりの組成物目標投与量が、約 10 ~ 約 12 μ l、好ましくは約 11 μ l である、項目 33 又は 34 に記載の方法。

【0142】

36. 半フッ化アルカンが、F6H8 及び F4H5 から選択される、項目 33 ~ 35 の 50

いずれかに記載の方法。

【0143】

37. 半フッ化アルカンがF6H8である、項目36に記載の方法。

【0144】

38. 組成物が1日2回まで、好ましくは1日1回投与される、項目33～37のいずれか1つに記載の方法。

【0145】

39. 組成物が、水及び保存剤を実質的に含まない、項目33～38のいずれか1つに記載の方法。

【0146】

図面の説明

図1は、水溶液中の濃度0.5% (w/v) のチモロールの製剤に対する、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン (F6H8) 中の濃度0.5% (w/v) のチモロールの懸濁液の1日1回投与後の、インビボでの眼圧の測定の結果のグラフ表示である。グラフは、mmHgで測定された平均眼圧 (IOP) の時間的進行を示す。

【0147】

図2は、水溶液中の濃度0.5% (w/v) のチモロールの製剤に対する、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン (F6H8) 中の濃度1.37% (w/v) のチモロールの懸濁液の1日1回投与後の、インビボでの眼圧の測定の結果のグラフ表示である。グラフは、mmHgで測定された平均眼圧 (IOP) の時間的進行を示す。

【0148】

図3は、水溶液中の濃度0.5% (w/v) のチモロールの製剤に対する、1-ペルフルオロヘキシル-オクタン (F6H8) 中の濃度0.5% (w/v) のチモロールの懸濁液の1日2回投与後の、インビボでの眼圧の測定の結果のグラフ表示である。グラフは、mmHgで測定された平均眼圧 (IOP) の時間的進行を示す。

【実施例】

【0149】

以下の実施例は、本発明を説明する役割を果たす；しかしながら、これらは本発明の範囲を制限するものと理解されるべきではない。

【0150】

実施例1：チモロール懸濁液の調製

109. 34mgのチモロールマレイン酸塩、CAS番号26921-17-5 (LKT Labs; 純度99.5%) を直径2mmのステンレス鋼球で満たした25mL容器に導入した。その後、8mLの1-ペルフルオロヘキシル-オクタン (F6H8) を加え、容器を閉鎖し、遊星ボールミル (PM 100, Retzsch GmbH Germany) を用いてミリングを150rpmで10分間の間隔で3時間行った (向きを変えながら)。ミリング後、それによって形成された懸濁液をガラスバイアルに移動し、Vortexシェーカー上で最小30秒間振盪し、密封した。1.3668mgのチモロールマレイン酸塩が1.0mgのチモロール遊離塩基に対応すると考えると、F6H8中の1.0% (w/v) チモロール懸濁液 (10mg/mL) が得られた。

【0151】

上述したしたものと同一手順に従って、15mg/mLチモロール懸濁液を調製した。

【0152】

懸濁液をF6H8で希釈することによって、10mg/mLストック懸濁液から濃度5mg/mLの懸濁液に希釈した。

【0153】

10mg/mLチモロール懸濁液をガラスバイアル中で室温で保存し、粒子サイズ分布 (PSD) をレーザー回折 (HELIOS 2412, 50mLキュベットを用いて実行) により決定した。下記の表1に、室温 (RT) で保存した後の異なるチモロール懸濁液に関する粒子サイズ分布を示す。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 4 】

【表 1】

表上:

50mL キュベット及び R2 レンズを用いて行ったレーザー回折(Helos H2412)による粒子サイズ。(R2 レンズ測定範囲 0.25~87.5 μ m)

製剤	X ₅₀ (μ m)	X ₉₀ (μ m)	X ₉₉ (μ m)	保存条件
F6H8 中の 5 mg/mL チモロール	6.02	10.37	15.53	RT で 2 日間保存
F6H8 中の 10 mg/mL チモロール	5.80	10.23	15.83	RT で 3 日間保存
F6H8 中の 15 mg/mL チモロール	6.35	11.25	16.53	RT で 3 日間保存

【 0 1 5 5 】

超音波処理を伴うレーザー回折 (H e l o s H 2 4 1 2) による粒子サイズ。5 0 m L キュベット及び R 1 レンズを用いて行った。(R 1 レンズ測定範囲 0 . 1 8 ~ 3 5 μ m)

【 0 1 5 6 】

【表 2】

製剤	X ₅₀ (μ m)	X ₉₀ (μ m)	X ₉₉ (μ m)	保存条件
F6H8 中の 5 mg/mL チモロール	3.22	3.94	4.18	RT で 2 日間保存
F6H8 中の 10 mg/mL チモロール	3.18	3.92	4.17	RT で 5 日間保存
F6H8 中の 15 mg/mL チモロール	3.15	3.89	4.17	RT で 5 日間保存

【 0 1 5 7 】

X₅₀ : 体積ベースで決定されたメジアン粒径、即ち粒子の 5 0 体積 % が所定の直径よりも小さく、5 0 % がより大きい。

【 0 1 5 8 】

X₉₀ : 体積ベースで決定された、9 0 % の累積アンダーサイズ分布に対応する粒径、即ち 9 0 % の粒子が所定値 X₉₀ よりも小さい直径を有する。

【 0 1 5 9 】

X₉₉ : 体積ベースで決定された、9 9 % の累積アンダーサイズ分布に対応する粒径、即ち 9 9 % の粒子が所定値 X₉₉ よりも小さい直径を有する。

【 0 1 6 0 】

上述したポールミリングプロセスにより調製した、純粋な F 6 H 8 中の濃度 5 m g / m l 、1 0 m g / m l 及び 1 5 m g / m l の全チモロール懸濁液は、光学的外観、懸濁液の均質性、及び沈殿した懸濁液の再均質化への適合性を示し、このことは動物モデルにおける前臨床試験に関してポジティブにランク付けされた。

【 0 1 6 1 】

実施例 2 : 動物試験における眼圧 (I O P) の測定

水溶液の形態で投与された市販のチモロール溶液と比較して、I O P (眼圧) を低下させる能力に関してチモロール及び半フッ化アルカンを含む組成物の薬力学を評価するために、8 匹の正常血圧の犬を使用して動物試験を行った。試験設定及び設計は、以下の通りであった。

【 0 1 6 2 】

犬を、全身の健康、体重、眼科検査の結果、I O P チャレンジに対する応答、及び以下の基準に基づいて、試験の参加のために選択した :

- 健康、正常な眼球表面 ;
- 試験前の少なくとも 1 か月間に侵襲性眼科手術 ; 特に一般に角膜又は前眼部セグメントに関与する手術なし ;
- 少なくとも 1 か月間、局所又は全身コルチコステロイド処置なし ;
- 臨床試験に使用される典型的なウォッシュアウト期間と等しい、以前の局所眼球試験薬物からのウォッシュアウト (少なくとも 1 週間) 。

【 0 1 6 3 】

10

20

30

40

50

試験は、下記の表 2 にまとめた計画に従って行われた。チモロール水溶液又はチモロール懸濁液の各々の局所眼球用量を、マイクロピペットにより角膜の中央又は上部に投与し、眼の表面全体に広がらせた。用量の投与後、眼を自然に閉鎖させた。各動物を、眼をこすらないように約 1 分間拘束した。

【 0 1 6 4 】

【表 3】

表 2:

局所眼球 投与計画		目標用量 レベル ($\mu\text{g}/\text{眼}$)		目標用量 体積 ($\mu\text{L}/\text{眼}$)	投与 頻度
OD	OS	OD	OS	($\mu\text{L}/\text{眼}$)	
チモロール 0.5% (5 mg/mL)*	F6H8 中の チモロール (5 mg/mL)	150	55	11 (OS) 30 (OD)	QDで8日間

局所眼球 投与計画		目標用量 レベル ($\mu\text{g}/\text{眼}$)		目標用量 体積 ($\mu\text{L}/\text{眼}$)	投与 頻度
OS	OD	OS	OD	($\mu\text{L}/\text{眼}$)	
チモロール 0.5% (5 mg/mL)*	F6H8 中の チモロール (13.7 mg/mL)	150	150	11 (OD) 30 (OS)	QDで8日間

*:水溶液

OD:右眼

OS:左眼

QD:1 日 1 回

BID:1 日 2 回

10

20

【 0 1 6 5 】

第 1 の試験では、表 2 に概略したように、右眼に投与されたチモロール (5 m g / m L) の水溶液に対して、F 6 H 8 中のチモロール (5 m g / m L) の懸濁液を左眼に投与した。眼圧 (I O P) を 1、2、3、6、及び 7 日目の投与後 0 (投与直前)、2、4 及び 6 時間 ; 8 日目の投与後 - 1、0 (投与直前)、1、2、4、6、24 及び 48 時間に、眼圧計 (T o n o V e t) を使用して測定した。1 眼当たり 3 回の読み取りを行った。結果を、上述した処置中の平均眼圧 (I O P) の推移を示す図 1 にまとめる。

【 0 1 6 6 】

第 2 の試験では、表 2 に概略したように、左眼に投与されたチモロール (5 m g / m L) の水溶液に対して、F 6 H 8 中のチモロール (1 3 . 7 m g / m L) の懸濁液を右眼に投与した。眼圧 (I O P) を 1、2、3、6、及び 7 日目の投与後 0 (投与直前)、2、4 及び 6 時間 ; 8 日目の投与後 - 1、0 (投与直前)、1、2、4、6、24 及び 48 時間に、眼圧計 (T o n o V e t) を使用して測定した。1 眼当たり 3 回の読み取りを行った。結果を、上述した処置中の平均眼圧 (I O P) の推移を示す図 2 にまとめる。

30

【 0 1 6 7 】

第 3 の試験では、右眼に投与されたチモロールの水溶液 (5 m g / m L) 3 0 μ l に対して、F 6 H 8 中のチモロールの懸濁液 (5 m g / m L) 1 1 μ l を左眼に 1 日 2 回、8 日間投与した。眼圧 (I O P) を 1、2、3、6、及び 7 日目の投与後 0 (投与直前)、2、4 及び 6 時間 ; 8 日目の投与後 - 1、0 (投与直前)、1、2、4、6、24 及び 48 時間に、眼圧計 (T o n o V e t) を使用して測定した。1 眼当たり 3 回の読み取りを行った。結果を、上述した処置中の平均眼圧 (I O P) の推移を示す図 3 にまとめる。

40

【 0 1 6 8 】

本発明による組成物は、眼圧の低下を示した。

50

【図面】
【図 1】

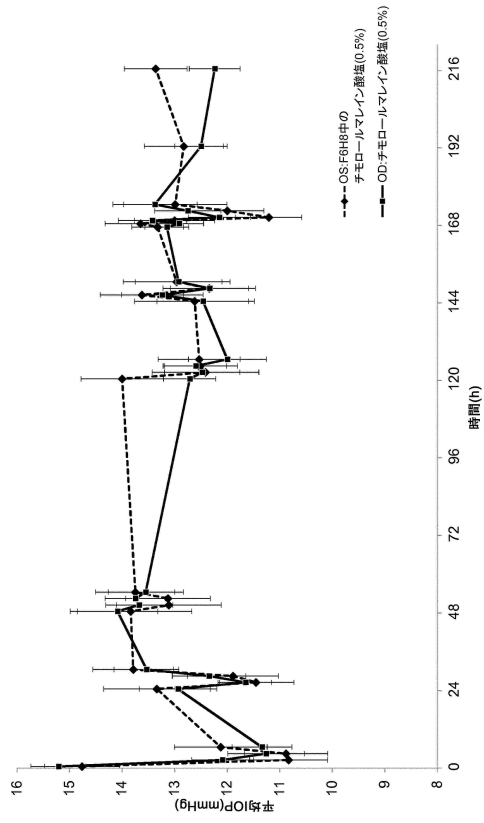


図 1

【図 2】

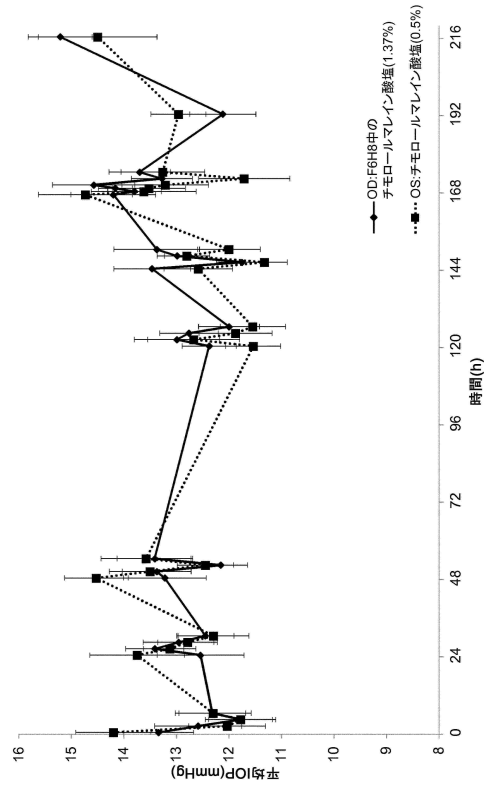


図 2

【図 3】

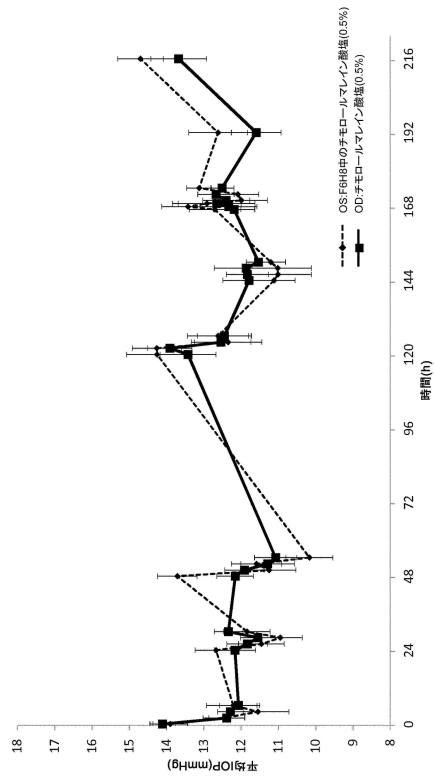


図 3

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)

前置審査

(72)発明者 ハウプトマイヤー, ベアンハート
ドイツ連邦共和国 6 9 1 9 8 シュリースハイム ライメングルブヴェーク 3 9

(72)発明者 アイクホフ, キルステン
ドイツ連邦共和国 6 3 7 4 1 アッシャーフェンブルク ブランクシュトラッセ 2 5

審査官 新留 素子

(56)参考文献 特表 2 0 1 3 - 5 4 2 2 3 9 (J P , A)
特表 2 0 0 5 - 5 2 3 3 1 6 (J P , A)
特開 2 0 1 2 - 2 5 0 9 5 1 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 7 / 2 2 0 6 2 5 (W O , A 1)
米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 6 1 6 4 6 (U S , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

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)