

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-501111

(P2017-501111A)

(43) 公表日 平成29年1月12日 (2017.1.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/5575 (2006.01)	A 6 1 K 31/5575	4 C 0 8 1
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	
A 6 1 K 47/44 (2017.01)	A 6 1 K 47/44	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2016-523273 (P2016-523273)
 (86) (22) 出願日 平成26年10月13日 (2014.10.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年6月10日 (2016.6.10)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/060244
 (87) 国際公開番号 W02015/057554
 (87) 国際公開日 平成27年4月23日 (2015.4.23)
 (31) 優先権主張番号 61/891, 270
 (32) 優先日 平成25年10月15日 (2013.10.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 511295368
 フォーサイト・ビジョン5・インコーポレ
 イテッド
 FORSIGHT VISION5, INC.
 アメリカ合衆国・94025・カリフォル
 ニア州・メンロパーク・ジェファーソン
 ドライブ・191
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄
 (74) 代理人 100084146
 弁理士 山崎 宏
 (74) 代理人 100156122
 弁理士 佐藤 剛

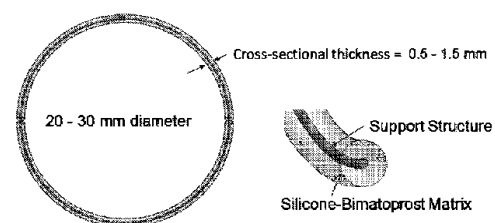
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 粘液を増加または減少させる製剤および方法

(57) 【要約】

本開示は、粘液の形成および／または蓄積を増加または減少させながら、治療用量の医薬剤の持続放出を介して眼の疾病および障害の治療に有用である医薬送達デバイスに指向される。

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ポリマーマトリクスおよび 1 以上の賦形剤を含む眼科用インサート組成物であって、ここに賦形剤は眼の中に眼科用インサートが存在することに起因する過剰な粘液形成を経験しているおよび／またはそのリスクがある対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する組成物。

【請求項 2】

さらに 1 以上の医薬剤を含む、請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

賦形剤が着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および水溶性ポリマーから選択される、請求項 1 または 2 記載の組成物。 10

【請求項 4】

脂質がリン脂質である、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 5】

リン脂質がDMPC (1,2-ジミリスチル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン) である、請求項 4 記載の組成物。

【請求項 6】

着色剤または染料が油を含み、着色剤がMED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、MED51-4800-7およびそれらのいずれかの組合せ（複数可）よりなる群から選択される、請求項 3 記載の組成物。 20

【請求項 7】

油が鉱油およびシリコン油から選択される、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 8】

油が眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する、請求項 3 記載の組成物。

【請求項 9】

ポリマーがシリコンである、請求項 1 または 2 記載の組成物。

【請求項 10】

シリコンがMED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870またはMED-4880を含む、請求項 9 記載の組成物。 30

【請求項 11】

所望により 1 以上の賦形剤を含んでいてもよい、ポリマーマトリクスを含む眼科用インサート組成物であって、それを必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した際にインサートが対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を増加する、組成物。

【請求項 12】

さらに医薬剤を含む、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 13】

組成物が医薬剤を含まない、請求項 11 記載の組成物。

【請求項 14】

ポリマーマトリクスおよび 1 以上の賦形剤を含むが、医薬剤を含まない眼科用インサート組成物であって、それを必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した際に賦形剤が対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する、組成物。 40

【請求項 15】

ポリマーマトリクス、1 以上の賦形剤、および 1 以上の医薬剤を含む眼科用インサート組成物であって、それを必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した際に賦形剤が対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する、組成物。

【請求項 16】

ポリマーマトリクスおよび 1 以上の医薬剤を含むが、賦形剤を含まない眼科用インサート組成物であって、それを必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した際に 50

医薬剤が対象の眼の疾病または障害を治療する、組成物。

【請求項 17】

賦形剤が着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および水溶性ポリマーから選択され、着色剤がMED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7およびMED51-4800-7から選択される、請求項 11～15のいずれか1項に記載の眼科用インサート組成物。

【請求項 18】

脂質がリン脂質である、請求項 17 記載の組成物。

10

【請求項 19】

リン脂質がDMPC (1,2-ジミリスチール-sn-グリセロール-3-ホスホコリン) である、請求項 18 記載の組成物。

【請求項 20】

油が鉱油およびシリコン油から選択される、請求項 17 記載の組成物。

【請求項 21】

ポリマーがシリコンである、請求項 11～20のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 22】

シリコン油がMED-360およびMED-370から選択される、請求項 7 または 20 記載の組成物。

20

【請求項 23】

水溶性ポリマーがポリエチレングリコール、グリセロール、ヒアルロン酸、および水溶性メチルセルロース誘導体から選択される、請求項 3 または 17 記載の組成物。

【請求項 24】

請求項 1～23のいずれか1項に記載の組成物を含む眼科用インサート。

【請求項 25】

請求項 1～23のいずれか1項に記載の組成物を含む眼科用インサートを用いて、必要とする対象の眼の疾患または障害を治療する方法。

【請求項 26】

インサートがリング形状を有する、請求項 24 記載の眼科用インサート。

30

【請求項 27】

リングが約10～40mmの直径および約0.1～5mmの断面厚さを有する、請求項 26 記載の眼科用インサート。

【請求項 28】

直径が約20～30mmであって断面厚さが約0.5～1.5mmである、請求項 27 記載の眼科用インサート。

【請求項 29】

着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーが約0.1～20重量%である、請求項 3 または 17 記載の組成物。

【請求項 30】

医薬剤が組成物の約5重量%～約30重量%である、請求項 29 記載の組成物。

40

【請求項 31】

医薬剤送達デバイスの設置を含む粘液の形成および／または蓄積を予防および／または減少させる方法であって、ここにデバイスは重合性または非重合性の流体を用いて調製し、賦形剤および医薬剤を含み、ここに賦形剤はデバイスを対象の標的組織に設置した後に粘液の産生および／または蓄積を減少する、方法。

【請求項 32】

医薬剤送達デバイスを含むキットであって、ここにデバイスは重合性または非重合性の流体を用いて調製し、賦形剤および医薬剤を含み、ここに賦形剤はデバイスを対象の標的組織に設置した後に粘液の産生および／または蓄積を減少する、キット。

50

【請求項 3 3】

組成物が約1.18重量%の油MED-370および／またはMED-360、ならびにMED4830シリコン中の約20%のビマトプロストを含む、請求項 3 または 1 2 記載の組成物。

【請求項 3 4】

組成物がMED4830シリコン中の約2%のMED-4800-1を含む、請求項 3 または 1 7 記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

10

本願は、「Formulation to Reduce Mucus」なる発明の名称で2013年10月15日に出願した米国特許仮出願番号61/891,270号に基づく優先権を主張し、該出願の開示は出典明示して本明細書の一部とみなす。

【背景技術】

【0002】

開示の分野

本開示は、目的の標的組織への、例えば眼への目的の医薬剤の制御持続型の送達に関する。本開示は、一般的に、粘液の形成および／または蓄積を減少または増加させながら眼に目的の医薬を送達する眼科用デバイス、例えば眼科用インサートを含む、眼科の分野に関する。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

開示の背景

医薬剤を含む眼科用インサートを眼に設置して持続様式で医薬剤を送達する場合、患者は眼科用インサートに関係する副作用、例えば眼における粘液の産生および／または蓄積を経験する場合がある。眼科用インサートに起因する望ましくないまたは過剰な粘液の産生および／または蓄積を減少または予防するためには、新規なインサート組成物（複数可）が必要とされる。本開示は、これらのニーズに対応するものである。

【課題を解決するための手段】

30

【0004】

開示の概要

本開示は、ポリマーマトリクスおよび医薬剤および／または非-医薬剤を含む組成物（複数可）を特徴とし、ここに医薬剤および／または非-医薬剤（例えば、脂質および／または薬物）はポリマーマトリクス中に分散している。

【0005】

本開示は、ポリマーマトリクスおよび1以上の賦形剤の眼科用インサート組成物を提供し、ここに賦形剤は眼に眼科用インサートが存在することに起因する過剰な粘液形成を経験しているおよび／またはそのリスクがある対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する。組成物は1以上の医薬剤を含有するかまたは含有しない。

40

【0006】

本開示は、所望により1以上の賦形剤を含んでいてもよい、ポリマーマトリクスの眼科インサート組成物を提供する。1の態様において、組成物は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーのような1以上の賦形剤を含む。別の態様において、組成物は賦形剤を含まない。1の態様において、インサートを必要とする対象の眼の中または上に設置する際に、（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）インサートは対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を増加する。別の態様において、眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は医薬剤を含む。別の態様において、眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は医薬剤を含まない。

50

【0007】

本開示は、必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置する際に、賦形剤が対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少させる、ポリマーマトリクスおよび1以上の賦形剤を含むが医薬剤を含まない眼科用インサート組成物を提供する。本開示は、ポリマーマトリクス、1以上の賦形剤、および1以上の医薬剤の眼科用インサート組成物を提供し、ここに必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置する際に、賦形剤が対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する。本開示は、ポリマーマトリクス、1以上の賦形剤、および1以上の医薬剤の眼科用インサート組成物を提供し、インサートを必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置する際に、賦形剤が対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少し、医薬剤が対象の眼の疾病または障害を治療する。本開示は、ポリマーマトリクスおよび1以上の医薬剤を含むが、賦形剤を含まない眼科用インサート組成物を提供し、インサートを必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置する際に、医薬剤が対象の眼の疾病または障害を治療する。存在する場合、賦形剤は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーである。脂質は、リン脂質、例えばDMPC (1,2-ジミリスチル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン) である。着色剤または染料は、所望により油を含んでもよく、着色剤はMED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、MED51-4800-7、またはそれらのいずれかの組合せ（複数可）である。油は、鉱物油および／またはシリコーン油である。油は、眼における粘液の産生および／または蓄積を減少させる。ポリマーマトリクス中のポリマーは、シリコーンである。シリコーンは、MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870、MED-4880、またはシリコーンのいずれかの組合せ（複数可）である。シリコーン油は、MED-360および／またはMED-370である。水溶性ポリマーは、ポリエチレングリコール、グリセロール、ヒアルロン酸、および／または水溶性メチルセルロース誘導体である。

10

20

【0008】

本開示は、本開示のいずれか1以上の組成物を含む眼科用インサートを用いて、その対象の眼の疾病または障害を治療する方法を提供する。本開示はさらに、本開示のいずれか1以上の組成物を含む眼科用インサートを提供する。

30

【0009】

本開示は、所望により、対象におけるドライアイの症候群および／または関連する症候群を治療、予防（すなわち、リスクを低下させる）、または改善するための1以上の賦形剤を含んでもよい、ポリマーマトリクスの眼科用インサート組成物を提供する。1の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための組成物は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーのような1以上の賦形剤を含む。別の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための組成物は、賦形剤を含まない。1の態様において、インサートを必要とする、すなわちドライアイおよび／または関連する症候群に苦しむおよび／またはリスクがある対象の眼の中または上にインサートを設置すると、インサート（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）が、対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を増加する。別の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は、医薬剤を含む。別の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は、医薬剤を含まない。

40

【0010】

本開示は、デバイスを眼に挿入または眼の涙点に挿入した後に、送達デバイスを用いて医薬剤を送達する間に眼における粘液の産生および／または蓄積を減少させる方法を提供する。本明細書に開示するのは、2のフェーズI実験の蓄えた安全性コホート実験からの

50

知見であり、ここでは医薬剤を含まないインサート（すなわち、本開示の薬物送達デバイス）ならびに医薬剤、例えばビマトプロストを含むインサートを患者（本明細書では「対象」と相互交換的に用いる）が装着した場合に、2/3が眼における粘液の増加した存在を経験した。

【0011】

本開示のデバイスは、例えば、リング状インサート、半リング状インサート、フラットインサート、シリコーン製ソフトプラグ、コラーゲン製の涙点または小管内プラグ、ハイドロゲルソフトプラグ、テフロン製涙点プラグ、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEM）涙点プラグ、ポリカプロラクトン（PCL）涙点プラグ、ポリジオキサノン製涙点プラグ、シリコーン製ハイドロゲルソフトプラグ、および感熱疎水性アクリル系ポリマー製涙点プラグ（例えば、SMARTPLUG（商標）、Medennium Inc.）を含む涙点および小管内閉塞デバイスであり、眼の上または中に設置しているまたはするためのものである。

10

【0012】

本開示は、また、対象の解剖学的部分の上または中に医薬剤送達デバイス（例えば、眼科用インサート）を設置することを含む、対象の解剖学的部分の上または中の粘液の形成および／または蓄積を治療する、改善するおよび／または減少する方法を提供し；該デバイスは重合性または非重合性の流体を用いて調製し、賦形剤および医薬剤を含み；賦形剤が、対象の標的組織の上または中にデバイス（例えば、眼科用インサート）を設置した後の粘液の産生および／または蓄積を減少する。本開示は、本開示の賦形剤を含むデバイス（例えば、眼科用インサート）を対象の標的組織の上または中に設置した後の粘液の蓄積の遅延または減少を提供する。

20

【0013】

本開示は、医薬剤および／または非医薬剤（例えば、脂質）と混合したポリマーマトリクスを提供し、ポリマーマトリクスは医薬剤および／または非医薬剤（例えば、脂質）および未硬化の熱硬化性ポリマーを混合した後に硬化する熱硬化性ポリマーを含む。熱硬化性ポリマーの例は、MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870またはMED-4880のようなシリコーンである。

【0014】

本開示は、ポリマーマトリクスおよび賦形剤を含む組成物（複数可）を提供し、ここに賦形剤は、眼中に眼科用インサートが存在することによる過剰な粘液形成を経験しているおよび／またはそのリスクがある対象の眼に入れた場合に眼中の粘液の産生および／または蓄積を減少または予防する。組成物（複数可）には、医薬剤および非医薬剤（例えば、脂質）が含まれる。あるいは、組成物（複数可）は医薬剤を含まず、非医薬剤（例えば、脂質）を含む。賦形剤は着色剤や染料であり、あるいは着色剤や染料の成分であり、あるいは賦形剤は油である。本開示は、眼中に眼科用インサートが存在することによる過剰な粘液形成を経験しているおよび／またはそのリスクがある対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少するための油に含まれる着色剤または染料を提供する。ポリマーは、シリコーンであり、例えば、NuSil製品MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870またはMED-4880である。着色剤または染料は、MED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7またはMED51-4800-7である。油を含む着色剤または染料は、重合性または非重合性の流体の約0.1～約20.0重量%、または約0.5～約20重量%である。本開示は、重合性または非重合性の流体の約1.0重量%～約2.0重量%の油を含む組成物（複数可）を提供する。本開示は、油、または重合性または非重合性の流体の約0.5重量%～約2.0重量%の油を含む、色を有する組成物（複数可）を提供する。本開示は、油、または重合性または非重合性の流体の約1.18重量%の油を含む、色を有する組成物（複数可）を提供する。

30

40

【0015】

50

本開示は、添加剤または賦形剤、および医薬剤および／または非－医薬剤（例えば、脂質）を含む、医薬剤送達デバイスに使用するための重合性または非－重合性の流体の製剤または組成物（複数可）を提供する。デバイスを対象の標的組織の上または中に設置した後に、重合性または非－重合性の流体中の添加剤または賦形剤は、粘液の産生および／または蓄積を減少させる。本開示は、添加剤または賦形剤が着色剤または染料である、または賦形剤が油である組成物（複数可）を提供する。本開示は、油を含む着色剤または染料を有する組成物（複数可）を提供する。本開示は、限定するものではないが、塩化ベンザルコニウムおよび／またはEDTAのような浸透増強剤、界面活性剤または共溶媒を含むさらなる賦形剤を含む組成物（複数可）を提供する。本開示の医薬剤はシクロデキストリンとの複合体または処方で存在する。本開示は、医薬剤がシクロデキストリンとの複合体または処方中に存在しない組成物（複数可）を提供する。

10

【0016】

本開示は、約0.5～20重量％の重合性シリコーン流体または非－重合性の流体中の着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを有する組成物（複数可）を提供する。本開示は、組成物（複数可）の約0.5重量％～約30重量％の着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを有する組成物（複数可）を提供する。

【0017】

本開示は、医薬剤（複数可）が、組成物（複数可）の約0.5～約30重量％、約5～30重量％、約5～25重量％、約5～22重量％である、1以上の医薬剤（複数可）を含む組成物（複数可）を提供する。本開示は、医薬剤（複数可）が組成物（複数可）の約5重量％、約6重量％、約7重量％、約8重量％、約9重量％、約10重量％、約11重量％、約12重量％、約13重量％、約14重量％、約15重量％、約16重量％、約17重量％、約18重量％、約19重量％、約20重量％、約21重量％または約22重量％である1以上の医薬剤を含む組成物（複数可）を提供する。

20

【0018】

本開示は、医薬剤（複数可）が組成物（複数可）の約5～約25重量％である、1以上の医薬剤（複数可）を含む組成物（複数可）を提供する。本開示は、医薬剤（複数可）が組成物の約5～約22重量％である1以上の医薬剤を含む組成物（複数可）を提供する。本開示は、医薬剤（複数可）が組成物（複数可）の約5重量％、約6重量％、約7重量％、約8重量％、約10重量％、約11重量％、約12重量％、約13重量％、約14重量％、約15重量％、約16重量％、約17重量％、約18重量％、約19重量％、約20重量％、約21重量％または約22重量％である1以上の医薬剤を含む組成物（複数可）を提供する。本開示は、医薬剤（複数可）が組成物（複数可）の約7重量％である1以上の医薬剤（複数可）を含む組成物（複数可）を提供する。本開示は、医薬剤（複数可）が組成物（複数可）の約20重量％である1以上の医薬剤（複数可）を含む組成物（複数可）を提供する。

30

【0019】

本開示は、MED－4830シリコーン中の約1.18重量％の油MED－370および／またはMED－360と約20％のビマトプロストを含む1以上の組成物（複数可）を提供する。本開示は、MED－4830シリコーン中の約2％のMED－4800－1を含む1以上の組成物（複数可）を提供する。

40

【0020】

本開示の1以上の組成物（複数可）は、眼の上または中に設置することが意図される医療デバイスおよび／または薬物製品、例えば、眼科用インサートとして構成される。デバイスは、リング形状を有している。本開示は、約10～約40mmまたは約20～約30mmの直径および約0.1～約5mm、例えば、約0.5～約1.5mmの断面厚さを有するリング状の眼科用インサートを提供する。

【0021】

本開示は、デバイスのリング部が約10～40mmの直径および約0.1～約5mmの断面厚さを有するリング状の眼科用インサートを提供する。本開示は、約20～30mmの直径および約0.5

50

～約1.5mmの断面厚さを有するリング状の眼科用インサートを提供する。本開示は、また、眼中に挿入または移植するための、シリコン製のソフトプラグ、コラーゲン製の涙点または小管内プラグ、ヒドロゲルソフトプラグ、テフロン涙点、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEM）涙点プラグ、ポリカプロラクトン（PCL）涙点プラグ、ポリジオキサノン涙点プラグ、シリコンハイドロゲルソフトプラグ、および感熱疎水性アクリル系ポリマー涙点プラグ（例えば、SMARTPLUG（商標）、Medennium社）を含む半リング状インサート、フラットインサート、涙点および小管内閉塞デバイスのようなデバイスを提供する。

【0022】

本開示は、医薬剤および／または非－医薬剤（例えば、脂質）送達デバイスを含むキットを含み、ここにデバイスは重合性または非－重合性の流体を用いて調製し、賦形剤および医薬剤および／または非－医薬剤（例えば、脂質）を含み、ここに該賦形剤は、眼中に眼科用インサートが存在することにより過剰な粘液の形成を経験しているおよび／またはそのリスクがある対象の標的組織の上または中にデバイスを設置した後の粘液の産生および／または蓄積を減少する。

【0023】

本開示は、上記のいずれかの組成物（複数可）を含むデバイスの特徴とする。本開示は、疾患を治療する、例えば、疾患に関連する症状を緩和する、または疾患の進行を防ぐための本明細書に記載する組成物（複数可）を用いる方法の特徴とする。治療するまたは進行を防ぐ疾患の例には、ドライアイ、結膜のアレルギー性炎症の症状、白内障手術後の術後の炎症、シェーグレン症候群、角膜擦過傷、角膜感染、目蓋および結膜の腫瘍（例えば、基底細胞癌）、前部ブドウ膜炎/虹彩炎、および低い眼圧の1以上が含まれる。本開示は、また、デバイスを身体組織にインサートまたは移植した後の快適性を改善する、例えばデバイスを眼にインサートまたは移植した後の眼の快適性を改善する方法を提供する。

【0024】

ある種の態様において、本開示は、基礎疾患の適切な治療にもかかわらず軽度の結膜の炎症を伴う、刺激、異物感および見かけの過剰な粘液産生の症状の持続を経験している対象において、起因性角結膜炎、眼瞼炎、およびアレルギー性結膜炎を含む種々の外部の眼疾患に起因する眼中の過剰な粘液形成を減少することを提供する。これらの対象では、非－医薬剤、例えば脂質、を含む本開示の送達デバイスは、医薬上活性な剤、例えば、ビマトプロストの存在にかかわらず、快適さを提供し、および／または粘液形成を減少する。

【0025】

本開示の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1は、本開示の眼科用デバイスの実施形態およびその断面図を示している。

【0027】

【図2】図2は、1.18重量%の負荷で、油MED-370がMED-4830ベースの薬物送達デバイスからのビマトプロストの放出速度に顕著に影響しないことを示す折れ線グラフを示す。

【0028】

【図3】図3A～Bは、白色NuSil（登録商標）着色剤を含む薬物送達デバイスの写真を示す。図3Aは、下眼瞼の下に、NuSil（登録商標）着色剤を含む薬物送達デバイスを設置している対象を示す。図3Bは、デバイスを眼の上に設置した後の眼の写真である。

【発明を実施するための形態】

【0029】

開示の詳細な説明

本開示は、ポリマーマトリクスと医薬剤および／または非－医薬剤とを含む組成物（複数可）を特徴とし、ここに該医薬剤および／または非－医薬剤（例えば、脂質および／または薬物）はポリマーマトリクス中に分散している。

【0030】

本開示は、過剰なまたは望ましくない粘液の産生および／または蓄積の開始を遅延および／または減少させつつ、治療量の持続放出により、例えば、黄斑変性、糖尿病性網膜症、緑内障、ドライアイ、結膜のアレルギー性炎症の症状、白内障手術後の術後炎症、シェーグレン症候群、角膜剥離、角膜感染、目蓋および結膜の腫瘍（例えば、基底細胞癌）、前部ブドウ膜炎／虹彩炎、円錐角膜、怠惰な目、弱視、高眼圧症、虹彩血管新生および二次血管新生緑内障、虹彩毛様体炎、非対称白内障、光に対する虹彩萎縮および緩慢な反応、一般的な眼表面疾患、および例えば眼圧を低下するような他の病態の1以上を含む眼の疾患および障害の治療に有用な医薬送達デバイスに関する。本開示は、眼表面を損傷する可能性があり、涙液膜のオスモル濃度増大および眼表面の炎症を伴うことがある、不快感、視覚障害および涙液不安定性の症状をもたらす涙液および眼表面を含む眼中の多因子疾患（すなわち、ドライアイ）を治療または緩和するための薬物の製造に使用するための組成物（複数可）、方法、および組成物（複数可）を提供する。本開示は、薬物送達デバイス（例えば、眼内インサート）自体に起因する粘液産生および／または蓄積を減少または改善する方法を提供し、それによって挿入または移植したデバイスの快適さのレベルを改善する。

10

【0031】

粘液の形成および／または蓄積を増加または減少する方法

本開示は、対象の標的組織の上または中の医薬剤送達デバイスの設置を含む、粘液の形成および／または蓄積を緩和および／または減少する方法を提供する。本開示は、さらに、粘液の形成を増加する方法を提供する。デバイスは、重合性または非一重合性の流体を用いて調製し、デバイスを対象の標的組織の上または中に設置した後に粘膜の産生および／または蓄積を賦形剤が減少するように、1以上の医薬剤および／または非一医薬剤（例えば、脂質）を含む。本開示のデバイスに存在する1以上の賦形剤（複数可）は、デバイスを対象の標的組織の上または中に設置した後に粘膜の産生および／または蓄積の開始を遅延する。

20

【0032】

本開示は、ポリマーマトリクスと1以上の賦形剤の眼科用インサート組成物を提供し、ここに該賦形剤は、眼中に眼科インサートが存在することに起因する過剰な粘液の形成を経験しているおよび／またはそのリスクがある対象の眼における寧々期の産生および／または蓄積を減少する。該組成物は、1以上の医薬剤を含むかまたは含まない。

30

【0033】

本開示は、所望により1以上の賦形剤を含んでいてもよい、ポリマーマトリクスの眼科用インサート組成物を提供する。1の態様において、該組成物は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーのような1以上の賦形剤を含む。別の態様において、組成物は賦形剤を含まない。1の態様において、必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置する際に、該インサート（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は、対象の眼における涙液の産生および／または蓄積を増加する。もう1の態様において、眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は、医薬剤を含む。もう1の態様において、眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は、医薬剤を含まない。

40

【0034】

本開示は、対象により装着された場合に増加した粘液の形成および／または蓄積の経験を生じる、添加剤または賦形剤、例えば、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを含まない（すなわち、欠いている）眼科用インサートを提供する。インサートが1以上の医薬剤（複数可）または薬物（複数可）を含まない場合、またはインサートが1以上の医薬剤（複数可）または薬物（複数可）、例えばビマトプロストを含む場合に、粘液の形成および／または蓄積が増加する。ある種の態様において、本発明の開示は、非一医薬剤（例えば、脂質）を含むインサートを用いて粘膜の形成および／または蓄積を増加することを提供する。本開示は、デバイスを身体組織、例えば眼に挿入または移植した後に、増加したまたは望ましくない粘液形成を減少また

50

は防ぎ、かつ、不快感を改善する薬物送達デバイスを提供する。

【0035】

本開示は、ポリマーマトリクスおよび1以上の賦形剤を含むが、医薬剤を含まない眼科用インサート組成物を提供し、ここに必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した場合、賦形剤は対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する。本開示は、ポリマーマトリクス、1以上の賦形剤、および1以上の医薬剤の眼科用インサート組成物を提供し、ここに、必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した場合、該賦形剤は対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する。本開示は、ポリマーマトリクス、1以上の賦形剤、および1以上の医薬剤の眼科用インサート組成物を提供し、ここに、必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した場合、該賦形剤は対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を減少し、該医薬剤は対象の眼の疾病または障害を治療する。本開示は、ポリマーマトリクスおよび1以上の医薬剤を含むが、賦形剤を含まない眼科用インサート組成物を提供し、ここに、必要とする対象の眼の中または上にインサートを設置した場合、該医薬剤は対象の眼の疾病または障害を治療する。存在する場合、賦形剤は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーである。脂質は、リン脂質、例えばDMPC (1,2-ジミリスチル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン) である。着色剤または染料は、所望により油を含んでいてもよく、着色剤はMED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、MED51-4800-7、またはそれらのいずれかの組合せ(複数可)である。油は、鉱物油および／またはシリコン油である。油は、眼における涙液の産生および／または蓄積を減少する。ポリマーマトリクス中のポリマーは、シリコンである。シリコンは、MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870、MED-4880、またはシリコンのいずれかの組合せ(複数可)である。シリコン油は、MED-360および／またはMED-370である。水溶性ポリマーは、ポリエチレングリコール、グリセロール、ヒアルロン酸、および／または水溶性メチルセルロース誘導体である。

【0036】

本開示は、医薬剤送達デバイスの使用を提供し；本開示のデバイスは、重合性または非重合性の流体を用いて調製し、1以上の賦形剤(複数可)および1以上の医薬剤(複数可)を含み；該賦形剤は、デバイスを対象の標的組織の上または中に設置した後に、粘液の産生および／または蓄積を減少することができる。本実施形態は、眼における疾病または症状を治療するための薬物の製造に使用するための重合性または非重合性の流体も提供し；該重合性または非重合性の流体は、1以上の賦形剤および1以上の薬物(複数可)と薬物送達デバイスとして調製した賦形剤および薬物を含み；ここに1以上の賦形剤(複数可)は、デバイスを対象の標的組織に設置した後に粘液の産生および／または蓄積の開始を遅延する。

【0037】

本開示の粘液減少のための賦形剤または添加剤は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーである。本開示の組成物(複数可)に含まれる着色料は、油、例えば、NuSil(登録商標)製品：MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、MED51-4800-7を含む。油は、重合性または非重合性の流体の約1.0重量%～約2.0重量%である。油を含む着色料または油は、重合性または非重合性の流体の約0.5重量%～約2.0重量%とすることができる。油を含む着色料または油は、重合性または非重合性の流体の約0.5重量%～約2.0重量%、例えば約1.18重量%とすることができる。本開示の重合性または非重合性の流体は、臨床的に有効な粘液減少を達成するために約0.5重量%～約2.0重量%の油、例えば約1.18重量%の油を含む。本開示の油を含む着色料中の油の例は、MED-370またはMED-360(NuSil Silicone

Technology) である。

【0038】

粘液レベルを評価するための方法の1は、0-3の等級レベル：0＝粘液なし；0.5＝微量の粘液；1＝軽度の粘液；2＝中度の粘液；および3＝重度の粘液、を用いることによる。本開示の薬物送達デバイスが油を含む場合、眼における粘液レベルは0～1.0の間；0.1～1.0、0.2～1.0、0.3～1.0、0.4～1.0、0.5～1.0、0.6～1.0、0.7～1.0、0.8～1.0、または0.9～1.0の等級レベルであってもよい。着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを含む薬物送達デバイスを眼に設置した一部の対象において、眼における粘液レベルは1.0～3.0であってもよい。本開示の薬物送達デバイスが着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを含まない場合、眼における粘液レベルは0.0～0.5、1.0～1.1、1.1～1.2、1.2～1.3、1.3～1.4、1.4～1.5、1.5～1.6、1.6～1.7、1.7～1.8、1.8～1.9、1.9～2.0、2.0～2.1、2.1～2.2、2.2～2.3、2.3～2.4、2.4～2.5、2.5～2.6、2.7～2.8、2.8～2.9、または2.9～3.0までの間の等級レベルであったもよい。着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを含まない薬物送達デバイスを対象の眼の中または上に設置した場合に粘液を有さないまたは微量の粘液を有する対象もいるが、本開示のある種の態様において、（効力を判定する標準統計解析を用いて判定して）平均的には、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーを含まないデバイスを装着している対象は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーを含むデバイスを装着している対象と比較して高いレベルの粘液を有する。

【0039】

本開示は、例えば、眼の上または中に送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約10～約20または約30または約40または約50または約60、または約90分、約2時間（h）、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、48時間または76時間以内に、粘液の産生および／または蓄積の開始を有効に遅延しおよび／または減少することを提供する。本開示は、例えば、眼の上または中に送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約5～約20または約30または約40または約50または約60分、または約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、約48時間または約76時間以内に対象における粘液の有効な減少を達成することを提供する。本開示は、例えば、眼において送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約5分、約10分、約15分、約20分、約30分、約40分、約50分、約60分、または約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、約48時間または約76時間以内に対象における粘液の有効な減少を達成することを提供する。本開示は、例えば、眼において送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月、または約6ヶ月以上までの間、対象における粘液の減少を維持することを提供する。

【0040】

本開示は、例えば、眼の上または中に送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約10～約20または約30または約40または約50または約60、または約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、約48時間または約72時間以内に粘液の産生および／または蓄積における有効な増加を達成することを提供する。本開示は、例えば、眼の上または中に送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約5～約20または約30または約40または約50または約60または約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、約48時間または約76時間以内に対象における粘液の増加を達成することを提供する。本開示は、例えば、眼の上または中に送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約20～約30または約40または約50または約60

分または約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、約48時間または約76時間以内に対象における粘液の有効な増加を達成することを提供する。本開示は、例えば、眼において送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約5分、約10分、約15分、約20分、約30分、約40分、約50分、約60分または約90分、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約9時間、約10時間、約20時間、約24時間、約36時間、約48時間または約76時間以内に対象における粘液の有効な増加を達成することを提供する。本開示は、例えば、眼において送達デバイスを移植、挿入または設置した後、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約2ヶ月、約3ヶ月、約4ヶ月、約5ヶ月または約6ヶ月以上、対象における粘液の増加を持続することを提供する。

10

【0041】

薬物送達デバイス移植後の快適性を改善する組成物（複数可）および方法

本開示は、対象の標的組織、例えば、眼の中または上に薬物送達デバイスを移植した後に対象における快適度を改善する組成物（複数可）および方法を提供する。例えば、本開示は、眼における快適性を改善することを提供し；快適度はスケール範囲0-3を用いて測定し、ここに0＝眼中に何も存在しないと対象が報告；0.5＝対象はインサートに気付くが通常に感じる；1＝対象は軽度の不快を感じる；2＝対象は中度の不快を感じる；および3＝対象は眼中のデバイスに耐えられない。快適性データは、リッカート尺度（リッカート尺度は提示文に対する肯定的反応または否定的反応のいずれかを測定する二極尺度手法である）を用いて分析することができ、1日目、2日目、3日目、4日目、5日目、6日目、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、または10週間に収集することができる。例えば、データは、試験に登録した対象から適切な週に5～6日間収集し、各対象についてスコアを平均することができる。

20

【0042】

本開示の薬物送達デバイスの組成物（複数可）中の賦形剤または添加剤は、（本開示の実施形態で説明した尺度によって測定するように）望ましくないまたは過剰な粘液の産生および／または蓄積を減少することによって快適性を改善する。本開示の粘液の減少のための賦形剤または添加剤は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーである。本開示は、組成物（複数可）に含まれる着色料が油、例えば、NuSil製品：MED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、またはMED51-4800-7であることを提供する。本開示は、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーが重合性または非重合性の流体の約1.0重量％～約2.0重量％を構成することを提供する。本開示は、さらに油を含む着色料または油が重合性または非重合性の流体の約0.5重量％～約2.0重量％を構成することを提供する。本開示の油を含む着色料または着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、重合性または非重合性の流体の約0.5重量％～約2.0重量％、例えば約1.18重量％を構成する。本開示の重合性または非重合性の流体は、約0.5重量％～約2.0重量％の油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および水溶性ポリマーを含み、例えば、約1.18重量％の油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーを含み、それは粘液の減少に臨床的に有効になり得る。本開示の油を含む着色料中の油の例は、MED-370および／またはMED-360（NuSil Silicone Technology）である。

30

40

【0043】

本開示の賦形剤または添加剤、例えば、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーを含む眼の快適さを改善するための薬物送達デバイスは、例えばシリコンソフトプラグ、コラーゲン涙点または小管内プラグ、ハイドロゲルソフトプラグ、テフロン涙点プラグ、ヒドロキシエチルメタクリレート（HEM）涙点プラグ、ポリカプロラクトン（PCL）涙点プラグ、ポリジオキサノンの涙点プラグ、シリコンハイドロゲルソフトプラグ、または感熱性疎水性アクリル系ポリマー涙点プラグ（

50

例えば、SMARTPLUG（商標）、Medennium Inc.）のような、例えばリング状インサート、半リング状インサート、フラットインサート、または涙点および小管内閉塞デバイスである。

【0044】

ある種の態様において、本開示は、眼に挿入または移植された薬物送達デバイスを対象が有する場合のOcular Comfort Index（「OCI」）の計量心理学的特性に影響を与えることにも関する（例えば、Johnsonら、Measurement of ocular surface irritation on a linear interval scale with the ocular comfort index, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.（2007），48（10）：4451-8を参照されたい）。OCIは、0-100のスケールにまたがるOcular Surface Disease Index（「OSDI」）（正常=0-12、軽度=13-22、中度=23-32 および重度=33-100、7単位の変化は臨床的に重要であり；準スケール解析も重要になる場合がある）（ $p<0.05-0.0001$ ）と正の相関を示し、TBUT（ $p<0.05-0.0001$ ）と負の相関を示し、デバイスの挿入または移植の前後の対象におけるドライアイの症状を改善する（Johnsonを参照されたい）。 10

【0045】

本開示は、また、薬物送達デバイスを眼に移植または挿入した後の、0-4のスケールで測定される痒みに影響することも提供する（例えば、Butrusら、Comparison of the clinical efficacy and comfort of olopatadine hydrochloride 0.1% ophthalmic solution and nedocromil sodium 2% ophthalmic solution in the human conjunctival allergen challenge model, Clin. Ther.（2000），22（12）：1462-72を参照されたい）。 20

【0046】

本開示の賦形剤または添加剤、例えば、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーを含む薬物送達デバイスは、対象におけるドライアイおよび／または関連する症候群の症状の治療、予防（すなわち、リスクを低下する）または緩和、および／または望ましくないおよび／または過剰な粘液の産生および／または蓄積を減少するのに用いる。

【0047】

本開示は、対象におけるドライアイの症状および／または関連する症候群を治療する、予防する（すなわち、そのリスクを低下する）または緩和するための、所望により1以上の賦形剤を含んでもよい、ポリマーマトリクスの眼科用インサート組成物を提供する。1の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための組成物は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーのような1以上の賦形剤を含む。別の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための組成物は、賦形剤を含まない。必要とする、すなわちドライアイおよび／または関連する症候群に苦しむおよび／またはそのリスクがある対象の眼の中または上にインサートを設置する際、該インサート（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は対象の眼における粘液の産生および／または蓄積を増加する。もう1の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は医薬剤を含む。もう1の態様において、ドライアイおよび／または関連する症候群を治療するための眼科用インサート組成物（1以上の賦形剤を含むまたは含まない）は、医薬剤を含まない。 30 40

【0048】

例えば、ドライアイは、当該分野の標準的スケールを使用して、幾つかの症状について1-4のスケールで測定する。Behrensら、Dysfunctional tear syndrome. A Delphi approach to treatment recommendations, Cornea（2006），25：90-97を参照されたい。

【0049】

送達デバイスで使用する賦形剤

本開示は、ポリマーマトリクス、賦形剤、および医薬剤を含む眼科用インサート組成物（複数可）を提供するもので、ここに該賦形剤は眼における粘液の産生および／または蓄積を減少または予防する（すなわち、そのリスクを低下する）。例えば、本開示は、賦形 50

剤が着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーである眼科用インサート組成物（複数可）を提供する。例えば、本開示は、賦形剤が油を含むまたはそれからなる着色剤／染料である眼科用インサート組成物（複数可）を提供する。

【0050】

本開示の眼科用インサート組成物に存在する賦形剤は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーである。例えば、着色剤または染料は油を含み、油は眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する。油を含む着色剤としては、例えば、MED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、MED51-4800-7（NuSil（登録商標）Silicone Technologから入手可能）、またはそれらの組合せ（複数可）である。 10

【0051】

本開示の実施形態は、添加剤または賦形剤、および医薬剤を含む医薬剤送達デバイスに用いるための重合性流体の形成を提供する。デバイスを対象の標的組織に設置した後、重合液流体中の添加剤または賦形剤は、粘液の産生および／または蓄積を減少する。存在する場合、賦形剤は、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーである。脂質はDMPC（1,2-ジミリスチル-SN-グリセロール-3-ホスホコリン）、例えば、リン脂質である。着色剤または染料は所望により油を含んでいてもよく、着色剤はMED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、MED51-4800-7、またはそれらのいずれかの組合せ（複数可）である。油は、鉱物油および／またはシリコン油である。油は、眼における粘液の産生および／または蓄積を減少する。ポリマーマトリクス中のポリマーはシリコンである。シリコンは、MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870、MED-4880、またはシリコンのいずれかの組合せ（複数可）である。シリコン油は、MED-360および／またはMED-370である。水溶性ポリマーは、ポリエチレングリコール、グリセロール、ヒアルロン酸、および／または水溶性メチルセルロース誘導体である。 20 30

【0052】

本開示の重合性または非重合性の流体中の油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、例えば、約0.5重量％～約20重量％の流体である。本開示の重合性または非重合性の流体中の油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、例えば、流体の約0.5重量％～約30重量％である。本開示の医薬剤は組成物（複数可）の約5重量％～約25重量％である。本開示の医薬剤は、例えば、組成物（複数可）の約5重量％～約22重量％である。

【0053】

本開示の組成物（複数可）に用いる油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、例えば、重合性または非重合性の流体の約0.5重量％～10重量％である。例えば、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、約0.01重量％～約0.5重量％、約0.5重量％～約0.6重量％、約0.6重量％～約0.7重量％、約0.7重量％～約0.8重量％、約0.8重量％～約0.9重量％、約0.9重量％～約1.0重量％、約1重量％～約2重量％、約2重量％～約3重量％、約3重量％～約4重量％、約4重量％～約5重量％、約5重量％～約6重量％、約6重量％～約7重量％、約7重量％～約8重量％、約8重量％～約9重量％、または約9重量％～約10重量％である。本開示の組成物（複数可）で用いる油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、例えば、重合性または非重合性の流体の約1.0重量％～約2.0重量％であり、例えば、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコール、および／または水溶性ポリマーは、重合性または非重合性の流体の約1.10重量％、約1.11重量％、約1.12重量％、約1.13重量％、約1.14重量％、約1.15 40 50

重量%、約1.16重量%、約1.17重量%、約1.18重量%、約1.19重量%、約1.20重量%、約1.21重量%、約1.22重量%、約1.23重量%、約1.24重量%、約1.25重量%、約1.26重量%、約1.27重量%、約1.28重量%、約1.29重量%、約1.30重量%、約1.31重量%、約1.32重量%、約1.33重量%、約1.34重量%、約1.35重量%、約1.36重量%、約1.37重量%、約1.38重量%、約1.39重量%、約1.40重量%、約1.41重量%、約1.42重量%、約1.43重量%、約1.44重量%、約1.45重量%、約1.46重量%、約1.47重量%、約1.48重量%、約1.49重量%、約1.50重量%、約1.51重量%、約1.52重量%、約1.53重量%、約1.54重量%、約1.55重量%、約1.56重量%、約1.57重量%、約1.58重量%、約1.59重量%、約1.60重量%、約1.61重量%、約1.62重量%、約1.63重量%、約1.64重量%、約1.65重量%、約1.66重量%、約1.67重量%、約1.68重量%、約1.69重量%、約1.70重量%、または約1.71重量%～約2.0重量%である。

【0054】

さらなる解剖学的身体部位における粘液減少に対する油の効果

本開示の実施形態は、また、涙点プラグシステムおよび円蓋系インサートのようなシリコン系持続放出デバイスを提供する。本開示の主題の様々な解剖学的部位（眼を含む）における薬物送達のための涙点プラグは、例えば、2006年3月28に発行された米国特許第7017580号および2005年10月20日に公開された米国特許出願公開2005/0232972に開示されている。円蓋系インサートは記載されている（例えば、Francis, I.C., Aust. J. Ophthalmol. (1984) 12:57-59を参照されたい）。

【0055】

本明細書に記載する薬物の持続放出の間に粘液を減少させる方法から利益を得ることができるさらなる薬物送達デバイスは、粘膜接着性投与形態を含む；眼科用インサート；コーゲンシールド；薬剤予浸水素型コンタクトレンズ、例えば、OCUFIT（登録商標）（Escalon Ophthalmics, Inc., Skillman, NJにより開発された）、MINIDISC（登録商標）（Bausch and Lomb, Rochester, NY）、および可溶性眼科用薬物インサート（SODI（登録商標）、NODS（登録商標）およびLACRISERT（登録商標））。

【0056】

組成物（複数可）/製剤

本開示の組成物（複数可）（組成物（複数可）および製剤は本開示全体にわたって交換可能に用いる）の眼への医薬剤の持続放出を提供する。医薬剤の持続放出は、（最大6ヶ月など）長期間である。本開示の組成物（複数可）は、連続持続的な治療レベルを維持するための頻繁な投与の治療要件を回避することができる。さらに、本開示の組成物（複数可）は、例えば、目のかすみ、眼瞼発赤、睫毛の恒久的な黒ずみ、眼の不快感、虹彩の永久恒久的暗化（茶色に）、使用、まつ毛の成長および／または肥厚の間の一時的な灼熱感、髪 of 予想外の成長、目蓋または眼の下地域の暗化のような溶液投与に関連する副作用のリスクを低下する（すなわち、リスクを低下するが個々の対象は副作用を経験する場合がある）。

【0057】

本開示は、医薬剤がポリマーマトリクス中に分散された、ポリマーマトリクスおよび医薬剤を含む組成物（複数可）を特徴とする。

【0058】

本開示の送達デバイスから送達する医薬剤は、制限されることなく、例えば、以下のものの等価物、誘導体または類似体の1以上を含むことができる：トロンビン阻害剤；抗血栓剤；血栓溶解剤；線維素溶解剤；血管攣縮阻害剤；血管拡張薬；降圧剤；（テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、バシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、セファレキシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、リファンピシン、シプロフロキサシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、スルホンアミド、スルファジアジン、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、ニトロフラゾン、ナトリウムプロピオネートのような）抗生物質、（アンホテリシンBおよびミコナゾールのような）抗真菌剤、ならびに（イドクスウリ

ジントリフルオロチミジン、アシクロビル、ガンシクロビル、インターフェロンのような）抗ウイルス剤のような抗微生物剤；表面糖タンパク質受容体の阻害剤；抗血小板剤；抗有糸分裂剤；微小管阻害剤；抗分泌剤；有効な阻害剤；リモデリング阻害剤；アンチセンスヌクレオチド；代謝拮抗剤；（血管新生抑制剤を含む）抗増殖剤；抗がん化学療法剤；（ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン21-リン酸、フルオシノロン、メドリゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン21-リン酸、酢酸プレドニゾロン、フルオロメタロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニドのような）抗炎症剤；ならびに（サリチル酸塩、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ピロキシカム インドメタシン、イブプロフェン、ナキソブレン、ピロキシカムおよびナブメトンのような）非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を含むことができる。本明細書に記載する実施形態の方法に使用することが意図されるかかる抗炎症性ステロイドには、トリアムシノロンアセトニド（一般名）およびコルチコステロイドが含まれ、それには、例えば、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、フルメトロン、およびそれらの誘導体が含まれ；（ナトリウムクロモグリカート、アンタゾリン、メタピリレン（methapyriline）、クロルフェニラミン、セチリジン（cetirizine）、ピリラミン、プロフェンピリダミンのような）抗アレルギー剤；（1,3-シスレチノイン酸、5-フルオロウラシル、タキソール、ラパマイシン、マイトマイシンCおよびシスプラチンのような）抗増殖剤；（例えばフェニレフリン、ナファゾリン、テトラヒドラゾリンなど）充血除去剤；（ピロカルピン、サリチル酸、カルバコール、塩化アセチルコリン、フィゾスチグミン、エセリン、ジイソプロピルフルオロリン酸、ホスホリンアイオダイド、臭化デメカリウムのような）縮瞳薬および抗コリンエステラーゼ；（カルムスチン、シスプラチン、フルオロウラシル3のような）抗腫瘍薬；ワクチンおよび免疫刺激剤のような）免疫学的薬剤；エストロゲン、～エストラジオール、プロゲスタショナル、プロゲステロン、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ペプチドおよびバソプレッシン視床下部放出因子のような）ホルモン剤；免疫抑制剤、成長ホルモン拮抗剤、（上皮成長因子、線維芽細胞成長因子、血小板由来成長因子、トランスフォーミング増殖因子-β、ソマトトラピン、フィブロネクチンのような）成長因子；（アンジオスタチン、酢酸アネコルタブ、トロンボスポンジン、抗-VEGF抗体のような）新生阻害剤；ドーパミンアゴニスト；放射線治療薬；ペプチド；タンパク質；酵素；細胞外マトリクス；コンポーネント；ACE阻害剤；フリーラジカルスカベンジャー；キレート剤；抗酸化剤；抗ポリメラーゼ；光線力学療法剤；遺伝子治療剤；および、プロスタグランジン、抗プロスタグランジン、プロスタグランジンの前駆体のような他の治療剤が含まれ、それには、チモロール、ベタキソロール、レボブノロール、アテノロール、ならびにビマトプロスト、トラボプロスト、ラタノプロストほかのようなプロスタグランジン類似体のようなベータ遮断薬を含む抗緑内障薬が含まれ；アセタゾラミド、ドルゾラミド、ブリンゾラミド、メタゾラミド、ジクロルフェンアミド、ジアモックスのような炭酸脱水酵素阻害剤；ならびに、ルベゾール（ルベゾール（lubezole））、ニモジピンおよび関連化合物のような神経保護剤；ピロカルピン、カルバコール、フィゾスチグミンなどのような副交感神経興奮薬が含まれる。

【0059】

本開示の送達デバイスは、所望により1以上の非-医薬剤、例えば、脂質、脂肪アルコール（例えば、セチルアルコール、ステアリルアルコール）、またはシクロデキストリンを含んでいてもよい。例えば、送達デバイスは、鉱油のような長鎖炭化水素油を含み、および／または重合性および非-重合性の両方のシリコン油を含んでいてもよい。

【0060】

本開示は、例えば眼圧を下げるために、疾患を治療するために本明細書に記載の組成物（複数可）を使用する方法を特徴とする。

【0061】

本開示の組成物（複数可）は、ポリマーマトリクスおよび医薬剤、例えば、ビマトプロストを含み、そこに、医薬剤、例えばビマトプロストはポリマーマトリクス中に分散され

10

20

30

40

50

ている。本開示は、熱可塑性ポリマーまたは熱硬化性ポリマーまたはその両方を含むポリマーマトリクスを含む組成物（複数可）を提供する。

【0062】

熱可塑性ポリマーの例には、限定されるものではないが、アクリロニトリルブタジエンスチレン（ABS）、アクリル（PMMA）、セルロイド、酢酸セルロース、シクロオレフィンコポリマー（COC）、エチレンビニルアセテート（EVA）、エチレンビニルアルコール（EV OH）、フッ素樹脂（PTFE、FEP、PFA、CTFE、ECTFE、ETFEと並んで）、アイオノマー、Kydex、液晶ポリマー（LCP）、ポリアセタール（POMまたはアセタール）、ポリアクリレート（アクリル）、ポリアクリロニトリル（PANまたはアクリロニトリル）、ポリアミド（PAまたはナイロン）、ポリアミドイミド（PAI）、ポリアリールエーテルケトン（PAEKまたはケトン）、ポリブタジエン（PBD）、ポリブチレン（PB）、ポリブチレンテレフタレート（PBT）、ポリカプロラクトン（PCL）、ポリクロロトリフルオロエチレン（PCTFE）、ポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリシクロヘキシレンジメチレンテレフタレート（PCT）、ポリカーボネート（PC）、ポリヒドロキシアルカノエート（PHA類）、ポリケトン（PK）、ポリエステル、ポリエチレン（PE）、ポリエーテルエーテルケトン（PEEK）、ポリエーテルケトンケトン（PEKK）、ポリエーテルイミド（PEI）、ポリエーテルスルホン（PES）、ポリエチレンクロリネート（PEC）、ポリイミド（PI）、ポリ乳酸（PLA）、ポリメチルペンテン（PMP）、ポリフェニレンオキシド（PPO）、ポリフェニレンスルフィド（PPS）、ポリフタルアミド（PPA）、ポリプロピレン（PP）、ポリスチレン（PS）、ポリスルホン（PSU）、ポリトリメチレンテレフタレート（PTT）、ポリウレタン（PU）、ポリビニルアセテート（PVA）、ポリ塩化ビニル（PVC）、ポリ塩化ビニリデン（PVDC）およびスチレンーアクリロニトリル（SAN）が含まれる。

【0063】

本開示は、熱硬化性ポリマーを含むポリマーマトリクスを含む組成物を提供する。適当な熱硬化性ポリマーの例には、限定されるものではないが、シリコーン（例えば、MED-4810、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED1-4855、MED-4860、MED-4870、またはMED-4880のようなMED-4800シリーズ）、ポリエステル（例えばPET）、ポリウレタン、加硫ゴム、尿素ホルムアルデヒド、メラミン、エポキシ、ポリイミド、シアネートエステル（ポリシアヌレート）、ビニルエステル、ベークライト（フェノールホルムアルデヒド）、およびデュロプラス（ベークライトに類似）が含まれる。

【0064】

例えば、本開示の組成物（複数可）中の重合性シリコーン油は、組成物（複数可）の約0.5重量%～約20重量%である。例えば、医薬剤は組成物（複数可）の約5重量%～約30重量%である。

【0065】

例えば、本開示の薬物送達デバイスは、組成物（複数可）中の非一重合性流体を含む。本開示の非一重合性流体は、例えば、限定されるものではないが、NuSil DDU-310、NuSil MED 400、NuSil MED 360、および鉱油が含まれる。

【0066】

本開示の組成物（複数可）において、医薬剤は、例えば、ビマトプロストは、例えば、組成物（複数可）の約0.1重量%～約40重量%、約1重量%～約30重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約25重量%、または約5重量%～約22重量%である。ある種の例において、医薬剤、例えば、ビマトプロストは、例えば、組成物（複数可）の約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%、または約22重量%である。In certain instances, the pharmaceutical agent, for example, bimatoprost, for example, is 約5%, 約6%, 約7%, 約8%, 約10%, 約11%, 約12%, 約13%, 約14%, 約15%, 約16%, 約17%, 約18%, 約19%, 約20%, 約21%, or 約22% by weight of the 薬剤、例えば、ビマトプロストは、組成物（複数

10

20

30

40

50

可)の約7重量%である。例えば、医薬剤、例えば、ビマトプロストは、組成物(複数可)の約20重量%である。

【0067】

本開示の制限となることを意図するものではないが、医薬剤は、例えば、ビマトプロストは、シリコーンのリスクを通してその表面に輸送され、その表面で剤は体液、例えば、涙液、血液、または間質液と分散、溶解または他の状態になる。輸送は、マトリクスへの体液の拡散、分子間相互作用、ドメインの形成および輸送、または他の機構による結果かもしれない、および/またはそれらによって影響されるかもしれない。眼への送達については、薬剤、例えば、ビマトプロストの治療有効量がマトリクスの露出表面に輸送され、そこで、組織または標的組織への送達のために涙液が薬剤を払い除く。

10

【0068】

本開示の組成物(複数可)には、所望により第2の治療剤が含まれていてもよい。かかる任意の剤の例には、限定されるものではないが、ムスカリン様作用薬、β遮断薬、α作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、他のプロスタグランジン類似体、抗炎症剤、抗感染剤、ドライアイ薬、抗瘢痕剤、抗血管形成剤、またはこれらのいずれかの組合せが含まれる。本開示の組成物(複数可)には、第2の治療剤が含まれる。かかる剤の例には、限定されるものではないが、ムスカリン様作用薬、β遮断薬、α作動薬、炭酸脱水酵素阻害剤、他のプロスタグランジン類似体、抗炎症剤、抗感染剤、ドライアイ薬、抗瘢痕剤、抗血管形成剤、またはこれらのいずれかの組合せが含まれる。

【0069】

剤の例には、限定されるものではないが、トロンビン阻害剤；抗血栓剤；血栓溶解剤；線維素溶解剤；血管攣縮阻害剤；血管拡張薬；降圧剤；(テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、バシトラシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン、セファレキシン、オキシテトラサイクリン、クロラムフェニコール、リファンピシン、シプロフロキサシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、ペニシリン、スルホンアミド、スルファジアジン、スルファセタミド、スルファ、スルフィソキサゾール、ニトロフラゾンのような)抗生物質、(アンホテリシンBおよびミコナゾールのような)抗真菌剤、および(イドクスウリジントリフルオロチミジン、アシクロビル、ガンシクロビル、インターフェロンのような)抗ウイルス剤のような抗微生物剤；表面糖タンパク質受容体の阻害剤；抗血小板剤；抗有糸分裂剤；微小管阻害剤；抗分泌剤；有効な阻害剤；再構築阻害剤；アンチセンスヌクレオチド；代謝拮抗剤；(血管新生抑制剤を含む)抗増殖剤；抗がん化学療法剤；(ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン 21-リン酸、フルオシノロン、メドリゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン 21-リン酸、酢酸プレドニゾロン、フルオロメタロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニドのような)抗炎症剤；(サリチル酸、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ピロキシカム、インドメタシン、イブプロフェン、ナキソpren (naxopren)、ピロキシカムおよびナブメトンのような)非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が含まれる。本発明の涙管インプラントと共に使用することが意図されるかかる抗炎症ステロイドの例には、トリアムシノロンアセトニド(一般名)およびコルチコステロイドが含まれ、例えば、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、フルメトロン、およびそれらの誘導体；(ナトリウムクロモグリカート、アンタゾリン、メタピリリン、クロルフェニラミン、セトリジン、ピリラミン、プロフェンピリダミンのような)抗アレルギー剤；(1,3-シスレチノイン酸、5-フルオロウラシル、タキソール、ラパマイシン、マイトマイシンCおよびシスプラチンのような)抗methapyriline, chlorpheniramine, cetirizine, pyrilamine, プロフェンピリダミン)；anti増殖剤；(フェニレフリン、ナファゾリン、テトラヒドラゾリンのような)充血除去剤；(ピロカルピン、サリチル酸、カルバコール、塩化アセチルコリン、フィゾスチグミン、エセリン、ジイソプロピルフルオロリン酸、ホスホリンアイオダイド、臭化デメカリウムのような)縮瞳薬および抗コリンエステラーゼ；(カルムスチン、シスプラチン、フルオロウラシル3のような)抗腫瘍薬；(ワクチンおよび免疫刺

20

30

40

50

激剤のような)免疫学的薬剤;(エストロゲン、エストラジオール、プロゲステイショナル、プロゲステロン、インスリン、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、ペプチドおよびバソプレシン視床下部放出因子のような)ホルモン剤;免疫抑制剤、成長ホルモンアンタゴニスト、(上皮成長因子、線維芽細胞成長因子、血小板由来増殖因子、トランスフォーミング増殖因子ベータ、ソマトトロピン、フィブロンネクチンのような)成長因子;(アンジオスタチン、酢酸アネコルタブ、トロンボスポンジン、抗VEGF抗体のような)血管新生の阻害剤;ドーパミンアゴニスト;放射線治療薬;ペプチド;タンパク質;酵素;細胞外マトリクス;コンポーネント;ACE阻害剤;フリーラジカルスカベンジャー;キレート剤;抗酸化剤;抗ポリメラーゼ;光線力学療法剤;遺伝子治療剤;ならびに、チモロール、ベタキソロール、レボブノロール、アテノロールのようなベータ遮断薬およびビマトプロスト、トラボプロスト、ラタノプロスト、タフルプロスト、ウノプロストンなどのようなプロスタグランジン類似体を含む抗緑内障薬を含むプロスタグランジン、抗プロスタグランジン、プロスタグランジン前駆体;アセタゾラミド、ドルゾラミド、プリンゾラミド、メタゾラミド、ジクロルフエナミド、ダイアモックスのような炭酸脱水酵素阻害剤;およびルベゾール(lubezole)、ニモジピンおよび関連化合物のような神経保護剤;およびピロカルピン、カルバコール、フィゾスチグミンおよびブリモニジン、クロニジン、guanoxabenz、キシラジン、チザニジン、メチルドパ、ファドルミジン(fadolmidine)、デクスメデトミジン、アミデフリン、アミトラズ、アニソダミン、アブラクロニジン、シラゾリン、デトミジン、デクスメデトミジン、エピネフリンのような副交感神経興奮剤、エルゴタミン、エチレフリン、インダニジン、イソフェキシジン(iofexidine)、メデトミジン、メフェンテルミン、メタラミノール、メトキサミン、ミバゼロール、ナファゾリン、ノルエピネフリン、ノルフェネフリン、オクトパミン、オキシメタゾリン、フェニルプロパノールアミン、リルメニジン、ロミフィジン、シネフリン、およびタリペキソールなどのような α アドレナリン作動薬が含まれる。

10

20

【0070】

本開示の組成物(複数可)は、1以上の添加剤または賦形剤も含む。例えば、不活性充填剤材料、塩、界面活性剤、分散剤、第2のポリマー、等張化剤、脂質、またはそれらの組合せを含むことができる。例えば、米国特許出願公開2009/0104243を参照されたい。

【0071】

ポリマーマトリクス薬物送達デバイス

本開示の組成物(複数可)は、デバイス、例えば、眼疾患を治療するために使用することができる眼科用デバイスのような医療用デバイスとして調製することができる。

30

【0072】

薬物送達デバイスは、1以上の薬物または他の治療剤を含むことができ、幾つかの例において、1以上のマトリクス材料を含んで薬物または他の剤の持続放出を提供することができる。1種類以上の薬物または他の治療薬は、マトリクス中の薬物または薬剤の溶解度に少なくとも部分的に基づいて、薬物インサートの露出表面から標的組織(例えば、眼の毛様体筋)へ移動することができる。露出表面からの薬物または薬剤の移動速度は、マトリクス中に溶解した薬物または薬剤の濃度に関係することもある。幾つかの例において、薬物インサートに溶解した薬物または薬剤の濃度を制御して、薬物または薬剤の所望の放出速度を提供することができる。加えて、または組合せて、露出表面からの薬物または薬剤の移動速度は、シリコンマトリクス製剤の性質のような、薬物または薬剤が溶解するマトリクスの1以上の特性に関係することができる。幾つかの例において、薬物インサートに含まれる薬物または薬剤は、液体、固体、固体ゲル、固体結晶、固体非晶質、固体粒子、または溶解形態を含むことができる。1のこのような例において、固体のビマトプロスト粒子は、ポリマーの、例えば、シリコンのマトリクスに分散する。

40

【0073】

本開示のポリマーマトリクスは、例えば、医薬剤および未硬化の熱硬化性ポリマーを混合した後に硬化する熱硬化性ポリマーマトリクスである。熱硬化性ポリマーの例は、MED

50

—4810、MED—4820、MED—4830、MED—4840、MED—4842、MED—4850、MED1—4855、MED—4860、MED—4870、またはMED—4880のようなシリコンである。

【0074】

本開示は、組成物（複数可）に含まれる賦形剤、例えば、薬物送達デバイス（例えば、眼科用インサート）からの薬物の放出速度に限定された影響しか有さないまたは全く影響しない、着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーを提供する。本開示の眼科用インサートは、例えば、NuSil Silicone MED—4830パートAおよびBを、約20%の医薬剤、例えばビマトプロストおよび約0.1重量%～約20重量%の着色料／染料または油、例えば、約1.18重量%のMED—370および／またはMED—360油と混合して調製する。本開示の他の眼科用インサートは、油、例えば、MED—370油および／またはMED—360を含めないで調製する。例えば、約1.18重量%のMED—370油および／またはMED—360が組成物（複数可）に存在する場合は、油を含まない組成物（複数可）と比較して眼科用インサートからの医薬剤、例えばビマトプロストの放出速度に顕著に影響しない。図2を参照されたい。

10

【0075】

表2に示すように、本開示の眼科用インサート組成物（複数可）は、様々な油の充填量を用いて調製する。例えば、本開示は、表2に示すように、様々な充填量での種々の油を用いて調製したNuSil MED—4830を含む組成物（複数可）を提供する。実施例2を参照されたい。本実施形態のシリコンマトリクスは、例えば、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21の間、または約25未満で、油を含まないマトリクス未満のショアA硬度を達成するように成形する。本開示は、妥当なショアA硬度を達成するために、油を少なくとも約20重量%充填して、重合性および非—重合性の両方のシリコンMED—4830を成形する。実施例3；Qiら，Durometer Hardness and the Stress-Strain Behavior of Elastomeric Materials. Rubber Chemistry and Technology (2003), 76(2):419-435を参照されたい。Example 3；Qiら，Durometer Hardness and the Stress-Strain Behavior of Elastomeric Materials. Rubber Chemistry and Technology (2003), 76(2):419-435.を参照されたい

20

【0076】

例えば、約80%～約85%、約85%～約90%、約90%～約95%、または約95%～約98%の非—重合性油を、シリコンマトリクスから抽出する。例えば、約85%（17%/20%）の非—重合性油が、シリコンマトリクスから抽出される。例えば、約5%～約10%、約10%～約15%、約15%～約20%、約20%～約25%、約25%～約30%、約30%～約35%、または約35%～40%の重合性油を、シリコンマトリクスから抽出する。例えば、約30%以下の重合性油、例えば、MED—370および／またはMED—360油を、シリコンマトリクスから抽出する。表3は、重合性油MED—370および／またはMED—360が実質的にマトリクス中に取り込まれている間に、非—重合性の油が実質的にシリコンマトリクスから抽出されることを提供している。

30

【0077】

本開示の組成物（複数可）は、デバイス、例えば、医療用デバイスとして構成する。医療用デバイスは、眼に設置することを意図した眼科用インサートである。例えば、眼科用インサートは、約10～約40mmまたは約20～約30mm（例えば、約20mm、約21mm、約22mm、約23mm、約24mm、約25mm、約26mm、約27mm、約28mm、約29mm、または約30mm）の直径を有するリング形を有し、断面厚さは約0.1～約5mmまたは約0.5～約1.5mm（例えば、約0.5mm、約0.6mm、約0.7mm、約0.8mm、約0.9mm、約1mm、約1.1mm、約1.2mm、約1.3mm、約1.4mm、または約1.5mm）である。図1は、リング状インサートの例を示している。

40

【0078】

本開示のデバイス（例えば、眼科用インサート）は、例えば、眼の上または中に設置するために、リング状の形状をしており、例えば、シリコンデバイスである。本開示の1のシリコンリングは、着色剤と重合性シリコン流体と活性医薬成分（API）を含む。重合性シリコン流体は、薬剤送達デバイス（例えば、眼科用インサート）を対象の眼に

50

設置した後に、眼中の粘液の形成および／または蓄積の開始を遅延させ、および／または減少しおよび／または防ぐ。

【0079】

約10mm～約40mmの直径と約0.1mm～約5mmの断面厚さを有する形状のデバイス内にリングを有するデバイスを提供する。例えば、リングの直径は約20mm～約30mmであり、断面厚さは、例えば、約0.5mm～約1.5mmである。

【0080】

本開示のリング形状を有するデバイスは、眼圧を低下させるために眼の上または中に設置するためのものである。局所麻酔薬は、薬物送達デバイスを設置する前に設置部位に投与することができる。例えば、麻酔剤の液滴の任意の投与後に、まぶたを穏やかに広げ、眼科用インサートを上下の円蓋に設置する。本開示の眼科用デバイスは、医薬剤は、例えば、ビマトプロストを治療的に有効なレベルで眼に連続的に放出する時間の間、例えば2週間から6ヶ月の間（最大）、長期間適所に保つためのものである。

【0081】

このように送達される医薬剤、例えば、ビマトプロストは、眼の疾患または症状、例えば、網膜症、眼の浮腫および眼血管新生の治療に有効である。これらの疾患または症状の非限定的な例には、糖尿病性黄斑浮腫、加齢性黄斑変性（AMD）、白内障、糖尿病性網膜症、緑内障、弱視（「怠惰な目」）、眼の虚血、ブドウ膜炎、網膜静脈閉塞（中央または分岐を含む）、眼の外傷、手術誘発される浮腫、手術誘発される血管新生、嚢胞様黄斑浮腫、眼の虚血、ブドウ膜炎などが含まれる。

【0082】

本開示の1の非限定的な例は、眼内圧（IOP）の持続的な低下を発揮するか、眼の疾患または症状を治療するような、医薬剤、例えば、ビマトプロストの連続放出を提供する。IOPのこのような低下は、それによって、緑内障を治療または軽減することができる。

【0083】

本開示の対象の眼に薬物を送達するための眼科用インサートは、様々な色、例えば、白、肌基調およびピンクで調製する。本実施形態は、ポリマーマトリクス中に約0.1重量%～約5.0重量%の白色着色剤、例えば、MED-4800-1を含むことによって調製する薬物を含まない着色インサートを提供する。例えば、薬物を含まない白色のインサートは、ポリマーマトリクス中に約0.1重量%～約0.2重量%、約0.2重量%～約0.3重量%、約0.3重量%～約0.4重量%、約0.4重量%～約0.5重量%、約0.5重量%～約0.6重量%、約0.6重量%～約0.7重量%、約0.7重量%～約0.8重量%、約0.8重量%～約0.9重量%、約0.9重量%～約1.0重量%、約1.0重量%～約1.1重量%、約1.1重量%～約1.2重量%、約1.2重量%～約1.3重量%、約1.3重量%～約1.4重量%、約1.4重量%～約1.5重量%、約1.5重量%～約1.6重量%、約1.6重量%～約1.7重量%、約1.7重量%～約1.8重量%、約1.8重量%～約1.9重量%、約1.9重量%～約2.0重量%、約2.0重量%～約2.5重量%、約2.5重量%～約3.0重量%、約3.0重量%～約3.5重量%、約3.5重量%～約4.0重量%、約4.0重量%～4.5重量%、または4.5重量%～約5.0重量%の着色剤、例えば、MED-4800-1を含ませることによって調製する。例えば、本開示は、MED-4830シリコーンに含めた約2%のMED-4800-1（MED-4800-1の成分の1はMED-370である）を提供する。白色のインサートは、医薬剤、例えば、ビマトプロストを含むインサートの色と一致させることができる。

【0084】

本実施形態は、ポリマーマトリクス中に約0.1重量%～約5.0重量%の油および約1重量%～約25重量%の医薬剤を含めることによって調製する、医薬剤、例えば、ビマトプロストを含む白色インサートを提供する。本開示は、ポリマーマトリクスに含まれる、約0.1重量%～約0.2重量%、約0.2重量%～約0.3重量%、約0.3重量%～約0.4重量%、約0.4重量%～約0.5重量%、約0.5重量%～約0.6重量%、約0.6重量%～約0.7重量%、約0.7重量%～約0.8重量%、約0.8重量%～約0.9重量%、約0.9重量%～約1.0重量%、約1.0重量%～約1.1重量%、約1.1重量%～約1.2重量%、約1.2重量%～約1.3重量%、約1.3重量%～約1.4重量%、約1.4重量%～約1.5重量%、約1.5重量%～約1.6重量%、約1.6重量%～約1.7重

量%、約1.7重量%～約1.8重量%、約1.8重量%～約1.9重量%、約1.9重量%～約2.0重量%、約2.0重量%～約2.5重量%、約2.5重量%～約3.0重量%、約3.0重量%～約3.5重量%、約3.5重量%～約4.0重量%、約4.0重量%～約4.5重量%、または約4.5重量%～約5.0重量%の油および医薬剤を提供する。白色インサート中の医薬剤は、約1.0重量%～約25重量%、例えば、約1重量%～約2重量%、約2重量%～約3重量%、約3重量%～約4重量%、約4重量%～約5重量%、約5重量%～約6重量%、約6重量%～約7重量%、約7重量%～約8重量%、約8重量%～約9重量%、約9重量%～約10重量%、約10重量%～約11重量%、約11重量%～約12重量%、約12重量%～約13重量%、約13重量%～約14重量%、約14重量%～約15重量%、約15重量%～約16重量%、約16重量%～約17重量%、約17重量%～約18重量%、約18重量%～約19重量%、約19重量%～約20重量%、約20重量%～約21重量%、約21重量%～約22重量%、約22重量%～約23重量%、約23重量%～約24重量%、または約24重量%～約25重量%とすることができる。例えば、本開示は、ポリマーマトリクス、例えば、MED-4830シリコン中に混合した、約1.18重量%の油、例えば、MED-370および／またはMED-360、および約20重量%の医薬剤、例えば、ビマトプロストを提供する。

【0085】

実施形態は、ポリマーマトリクス中の約0.1重量%～約5.0重量%の着色剤および約1.0重量%～約25重量%の医薬剤を含む白色インサートも提供する。例えば、本開示は、ポリマーマトリクス中の約0.1～約0.2重量%、約0.2重量%～約0.3重量%、約0.3重量%～約0.4重量%、約0.4重量%～約0.5重量%、約0.5重量%～約0.6重量%、約0.6重量%～約0.7重量%、約0.7重量%～約0.8重量%、約0.8重量%～約0.9重量%、約0.9重量%～約1.0重量%、約1.0重量%～約1.1重量%、約1.1重量%～約1.2重量%、約1.2重量%～約1.3重量%、約1.3重量%～約1.4重量%、約1.4重量%～約1.5重量%、約1.5重量%～約1.6重量%、約1.6重量%～約1.7重量%、約1.7重量%～約1.8重量%、約1.8重量%～約1.9重量%、約1.9重量%～約2.0重量%、約2.0重量%～約2.5重量%、約2.5重量%～約3.0重量%、約3.0重量%～約3.5重量%、約3.5重量%～約4.0重量%、約4.0重量%～約4.5重量%、または約4.5重量%～約5.0重量%の着色剤および医薬剤を提供する。白色着色剤を含む白色インサート中の医薬剤は、例えば、約0.1重量%～約25重量%、例えば、約1.0重量%～約2.0重量%、約2.0重量%～約3.0重量%、約3.0重量%～約4.0重量%、約4.0重量%～約5.0重量%、約5.0重量%～約6.0重量%、約6.0重量%～約7.0重量%、約7.0重量%～約8.0重量%、約8.0重量%～約9.0重量%、約9.0重量%～約10重量%、約10重量%～約11重量%、約11重量%～約12重量%、約12重量%～約13重量%、約13重量%～約14重量%、約14重量%～約15重量%、約15重量%～約16重量%、約16重量%～約17重量%、約17重量%～約18重量%、約18重量%～約19重量%、約19重量%～約20重量%、約20重量%～約21重量%、約21重量%～約22重量%、約22重量%～約23重量%、約23重量%～約24重量%、または約24重量%～約25重量%である。例えば、本開示は、ポリマーマトリクス、例えば、MED-4830中の約2重量%の白色着色剤、例えば、MED-4800-1、および約20重量%の医薬剤、例えば、ビマトプロストを提供する。

【0086】

本実施形態は、また、インサートが涙丘／周囲の組織とよく調和しかつより美容的に魅力的なように、皮膚の色調またはピンク系であるインサートも提供する。本実施形態のピンク色の眼科用インサートは、ピンク色または赤色の着色剤、例えば、MED-4800-3（約17.32重量%のPigment Red254を含む）を用い、それと油、例えば、MED-370油および／またはMED-360とを混合することにより開発することができる。デバイスの色は、8の個人の涙丘を比較し、ついでPANTONE（登録商標）／Graphicsから入手可能なPantone Formula Guideと比較することによって選択し得た。1の実施形態において、代表的な色は、例えばPantone 698Uとすることができる。

【0087】

本実施形態は、ポリマーマトリクス中の約1.0重量%～約25重量%の医薬剤、例えばビマトプロストと着色剤／染料の異なる充填量の評価を提供する。例えば、本開示は、ポリマーマトリクス、例えば、MED-4830シリコンマトリクス中の約20%の医薬剤、例えば

、ビマトプロストと混合した着色剤、例えば、MED-4800-3の異なる充填量の評価を提供する。例えば、使用するために、ポリマーマトリクス中の約100mg～約1000mgの薬剤を着色剤と混合し、成形する。例えば、本開示は、約806.3mgのMED-4830マトリクス中の約20%のビマトプロストを、アルミニウム皿中で約0.05mgのRed color（約0.006重量%）と混合し、次いで混合物を成形する。最終的な色は、Pantone 698Uよりもよりピンク色にすることができる。本実施形態は、また、白色、皮膚色調またはピンクの色合い、カラーコンタクトレンズを可能として、例えば、眼の白以外の色の挿入、肌のトーン、または例えばカラーコンタクトレンズに利用可能なピンクの色合い以外の色の眼科用インサートを提供する。

【0088】

10

本開示は、上記したいずれかの組成物（複数可）を含むデバイスの特徴とする。

【0089】

キット

本開示の追加実施形態は、医薬剤送達デバイスを含むキットを含み、ここに該デバイスは重合性流体を用いて調製し、賦形剤および医薬剤および／または非-医薬剤（例えば、脂質）を含み、該賦形剤はデバイスを対象の標的組織の上または中に設置した後に粘液の産生および蓄積を減少する。

【0090】

幾つかの実施形態において、キットは、ポリマーマトリクス、重合性または非-重合性の流体、医薬剤ならびに着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーのような賦形剤の製剤または組成物（複数可）を含む薬物送達デバイスを含む。製剤中の医薬剤は、組成物（複数可）の約1重量%～約30重量%、約5重量%～約30重量%、約5重量%～約25重量%、約5重量%～約22重量%とすることができる。幾つかの例において、医薬剤は、組成物（複数可）の約5重量%、約6重量%、約7重量%、約8重量%、約9重量%、約10重量%、約11重量%、約12重量%、約13重量%、約14重量%、約15重量%、約16重量%、約17重量%、約18重量%、約19重量%、約20重量%、約21重量%または約22重量%とすることができる。製剤中の着色剤または染料、油、脂質、脂肪酸、脂肪アルコールおよび／または水溶性ポリマーは、重合性または非-重合性の流体の約0.1～20重量%とすることができる。

20

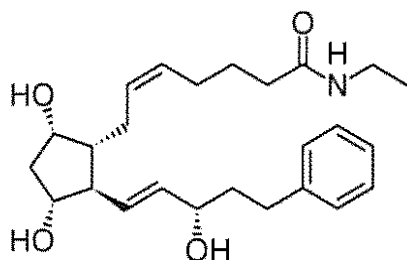
【0091】

30

定義

本明細書中で用いる用語「ビマトプロスト」とは7-[3,5-ジヒドロキシー-2-(3-ヒドロキシー-5-フェニルーペンター-1-エニル)-シクロペンチル]-N-エチルーヘプト-5-エンアミド：

【化1】



40

をいう。

【0092】

ビマトプロストは、商品名LUMIGAN（登録商標）下で眼科用液剤としてAllerganによって市販されている製品中のAPIである。また、LATISSE（登録商標）として知られている化粧品製剤中のAPIでもある。ビマトプロストの合成および精製は、例えば米国特許第7157590号に記載されている。

【0093】

50

本明細書中で用いる用語「硬化」、「硬化性」および「硬化した」とは、化学添加剤、紫外線照射、電子干または加熱によって引き起こされるポリマー鎖の架橋結合によるポリマー材料の強靱化または硬化をいう。1の態様において、ポリマーはシリコンである。

【0094】

本明細書中で用いる用語「プロセス」、「処理性」または「処理した」とは、分子内相互作用を再形成して熱可塑性物質の型を作り直すことをいう。処理することは、通常、熱可塑性物質を加熱および冷却することによって行う。

【0095】

本明細書中で用いる用語「シリコン」とは、ポリシロキサンをいう。1の態様において、シリコンは、2の部分または成分、例えばパートAおよびパートB、成分Aまたは成分Bを有する。例えば、パートA（または成分A）は、ポリジメチルシロキサンおよびシリカ（例えば、約20%のシリカ）を含有するビニルを含むことができる。パートB（または成分B）はシリカ（例えば、約20%のシリカ）およびポリ（ジメチルシロキサン-コーメチルヒドロシロキサン）（例えば、約3%未満、ここにポリ（ジメチルシロキサン-コーメチルヒドロシロキサン）はトリメチルシリル末端処理）からなることができる。もう1の態様において、シリコンは、MED-48XXシリーズ（例えば、MED-4810、MED-4810パートA、MED-4810パートB、MED-4820、MED-4830、MED-4840、MED-4842、MED-4850、MED-4855、MED-4860、MED-4870、またはMED-4880）のカタログ番号でNuSil TechnologyまたはPolymer Systems Technology, Ltd.から購入することができる。

【0096】

本明細書中で用いる用語「医療機器」とは、特定の方法（複数可）で治療剤の放出および／または送達に影響を与えるかまたは制御する薬物送達システムまたはデバイスをいう。

【0097】

本明細書中で用いる用語「眼科用インサート」および「眼科用デバイス」とは、サイズおよび形状が眼科適用に設計された、APIを含有してもしなくてもよいデバイスをいう。Kumari, A.ら, J. Adv. Pharm. Technol. Res. 2010,1(3):291-296を参照されたい。1の態様において、インサートは、無菌で、薄い、多層の、薬剤含浸した、固体または半固体のコンシステンシーとすることができる。別の態様において、インサートは、円蓋または結膜囊の中に設置することができる。種々の眼科用インサートの製造および投与は文献に記載されている。例えば、Kumari, A.らを参照されたい。1の態様において、インサートまたはデバイスは、無菌で、薄い、多層の、薬剤含浸した、固体または半固体のコンシステンシーとすることができる。もう1の態様において、インサートは円蓋または結膜囊の中に設置することができる。

【0098】

別段断りのない限り、本明細書中で用いる全ての百分率および比率は、重量基準である。

【0099】

具体的な参照をリング状の眼科用インサートについて行うが、異なる特徴を有する医療デバイスまたは機器を公知の方法に従って調製し、使用することができる。かかる実施形態は、本開示の範囲内である。例えば、出典明示して本明細書の一部とみなす特許出願公開US2013/0144128、US2013/0090612、およびW02013/040426は、結膜囊の少なくとも一部分に沿って含む結膜の多くの位置に快適に設置することができる眼科用インサートの多くの実施形態を記載している。結膜に設置する場合インサートは移動することができ、患者に対して改善された快適性を提供するように眼で保持することができる。インサートは、ゆがみに対する耐性を含んでインサートを眼内に快適に保持することができる。インサートは、ゆがみに対する耐性を提供する多くの方法で形成することができる。インサートは、ゆがみに対する耐性を含むマトリクスを含むことができ、マトリクスはゆがみに対する耐性を提供する材料を含むことができる。あるいはまたは組合せて、インサートは保持構造および保持構造に連結した支持構造を含むことができ、ここで支持構造は治療剤を含

むことができる。保持構造は、保持構造の少なくとも一部分を覆う治療剤を含む支持構造と内部構造を含むことができ、あるいは、保持構造は、治療剤を含む保持構造の少なくとも一部分を覆う外部構造を含むことができる。

【0100】

インサートは、インサートを挿入および除去中にゆがませることができるように構成することができる、快適性および保持のためのゆがみに対する耐性を含むことができる。ゆがみに対する耐性を含むインサートは、多数の患者を快適に治療し、患者の解剖学的構造および／または医師の好みに基づいて調節できるように、結膜の多くの場所の1以上に快適に設置することができる。インサートを設置できる1以上の位置には、下結膜嚢 (inferior conjunctival sac)、結膜嚢の下側部 (inferior nasal location of the conjunctival sac)、上結膜嚢、瞼裂の外眼角に近い上下の結膜嚢の部分、内眼角および涙丘に近い上下の結膜嚢の部分が含まれる。これらの領域は、1以上の治療薬の持続放出のために、比較的大容量を有する構造を受容するのによく適する。1の実施形態において、眼科用インサートは、眼の光学ゾーンの外側の領域に設置することができる。

【0101】

インサートは、長期間、医薬剤、例えば、ビマトプロストで患者を治療するための多くの方法で構成することができる、高用量の治療剤、治療剤を放出するための実質的な表面積、ゆがみに抵抗するフープ強度、ゆがみに抵抗する曲げ強度、眼に適合する形状プロフィール、またはインサートを保持するための偏向曲線、およびそれらの組合せの1以上を含むことができる。インサートを保持する、例えば曲線、バンドまたは他のゆがんだ形状でもってインサートが保持されるように、インサートは偏向形状を含むことができる。

【0102】

偏向形状は、眼に向けて第1の部分または第2の部分の1以上を駆り立ててインサートを保持するように、ゆがみに応答して力を与えるように形成した弾力のある状態で曲がった偏向スプリング構造を含むことができる。

【0103】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、以下の意味を有すると定義される多数の用語に参照する：別段指摘しない限り、本明細書のすべての百分率、比率、および割合は、重量基準である。すべての温度は、別段指摘しない限り、(°C) 摂氏温度である。

【0104】

「医薬上許容される」とは、生物学的にまたは他に望ましくない物質ではないことを意味し、すなわち、物質は臨床学的に許容できない生物効果を引き起こさずまたはそれが含まれる医薬組成物のいずれの他の成分と有害な様式で相互作用しない適切な有効化合物と一緒に個人に投与することができる。

【0105】

具体的に反対のことを述べない限り、成分の重量%は成分が含まれる製剤または組成物の全体重量に基づく。

【0106】

本明細書で使用する「有効量」とは、「望ましいまたは治療の結果を達成するのに有効な投薬および必要な期間の、1以上の開示する化合物の量」を意味する。有効量は、治療するヒトまたは動物の疾患状態、年齢、性別、および体重のような当該技術分野で公知の因子に応じて変化してもよい。特定の投薬計画を本明細書の実施例に記載するかもしれないが、当業者は、投薬様式が最適な治療応答を提供するように変更され得ることを理解するであろう。例えば、幾つかの分割用量を毎日投与してもよく、または治療状況の緊急性によって示されるように、用量を比例的に減少させることができる。また、本開示の組成物は、治療量を達成するために必要な頻度で投与することができる。

【0107】

本願明細書で用いる「薬剤」には、治療的または生物学的に活性な化合物ではない1以上の開示する阻害剤に含めることができるまたはそれと組合せることができるいずれか他の化合物を含む。薬剤自体は、(例えば、薬剤が対象に対して無毒でなければならないよ

うな) 医薬上または生物学上許容されるまたは適切なものでなければならない。「薬剤」には、単一のかかる化合物が含まれ、また複数の薬剤を含むことも意図される。本開示の目的につき、「薬剤」および「担体」なる用語は、本開示の明細書全体を通して交換可能に使用し、該用語は「安全かつ有効な医薬組成物を製剤化するために使用する成分」と本明細書中で定義する。

【0108】

「医薬上許容される担体」なる句は、当該分野で認識されており、例えば、1の器官、または身体の部分から、他の器官、または身体の部分へいずれかのサプリメントまたは組成物またはその成分を運搬または輸送する、あるいは薬剤を眼の表面に送達することに関与する液体または固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料のような、医薬上許容される材料、組成物またはビヒクルをいう。各担体は、組成物の他の成分と和合性であって患者に対して有害でないという意味において「許容される」ものでなければならない。ある種の実施形態において、医薬上許容される担体は、非一発熱性である。医薬上許容される担体として作用し得る物質の幾つかの例には：(1) ラクトース、グルコースおよびスクロースのような糖類；(2) コーンスターチおよびジャガイモデンプンのようなデンプン；(3) 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、エチルセルロースおよび酢酸セルロースのようなセルロースおよびその誘導体。(4) 粉末トラガカント；(5) 麦芽；(6) ゼラチン；(7) タルク；(8) カカオバターおよび坐薬ワックスなどの賦形剤；(9) 落花生油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油；(10) プロピレングリコールなどのグリコール；(11) グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコールのようなポリオール；(12) オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル；(13) 寒天；(14) 水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝剤；(15) アルギン酸；(16) 発熱物質を含まない水；(17) 等張塩類溶液；(18) リンゲル液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝溶液；(21) HP-グアーのようなゴム；(22) ポリマー；および(23) 医薬製剤に用いる他の非毒性適合性の物質、が含まれる。

【0109】

「薬学的に許容される」なる用語は、担体、希釈剤または薬剤が製剤の他の成分と和合性であって、その受容者に対して有害でないという事実をいう。

【0110】

本明細書中で用いる「対象」とは、個人を意味する。したがって、「対象」には、飼い慣らされた動物(例えば、ネコ、イヌなど)、家畜(例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど)、実験動物(例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモットなど)、およびトリが含まれる。「対象」は、霊長類またはヒトなどの哺乳動物も含むことができる。

【0111】

「減少する」または「減少」のような「減少する」またはその用語の他の形態は、事象または特徴(例えば、ドライアイや過剰な粘液の形成／蓄積)の低下を意味する。これは典型的に幾つかの標準または期待値に比例し、換言すれば、それは相対的であるが、参照される標準または相対値に必ずしも必要ではないことと理解される。

【0112】

「治療した」または「治療」のような「治療」なる語またはその用語の他の形態を本明細書で用いて、本発明の治療剤の投与が宿主における疾病または障害を鎮静する、および／または障害(例えば、ドライアイまたは過剰な粘液の形成／蓄積)と関連する特定の特徴または事象を排除することを意味する。

【0113】

本発明の方法が障害を予防することに指向される限り、「予防する」なる語は疾病状態が完全に妨害される必要はないと理解される。むしろ本明細書で使用するように、予防という語は、本発明の化合物の投与を疾患の開始の前に行うことができるように、障害に対して感受性である集団を当業者が同定する可能性をいう。該用語は、疾病状態が完全に回

避されることを意味するものではない。

【0114】

本明細書中で用いる「症状を改善すること」または「症状を改善する」のような語の他の形態は、本発明の治療剤の投与が宿主における疾病または障害の1以上の症状を鎮静し、および／または治療剤を投与する前および／または投与した後の疾病または障害に関連する特定の症状を低下する、阻害するまたは排除することを意味する。

【0115】

本願明細書および特許請求の範囲全体を通して、「含んでいる」および「含む」のような「含む」およびその語の他の形態は、限定するものではないが、例えば、他の添加剤、成分、整数または工程を排除することを意図するものではない。本開示において使用するように、特許請求の範囲の移行句またはその実態にあるかに関わらず、「含む」および「含まれる」なる語は、オープンエンドな意味を有すると解釈されるべきである。すなわち、該語は、「少なくとも～を有する」および「少なくとも～を含む」なる句と同義的に解釈される。方法の文脈において用いる場合、「～を含む」なる語は、方法が少なくとも引用する工程を含むがさらなる工程も含むかもしれないことを意味する。分子、化合物または組成物の文脈において用いる場合、「～を含む」なる語は、化合物または組成物が少なくとも引用した特徴を含むが、さらなる特徴または成分も含む得ることを意味する。

【0116】

「所望の」または「所望により」とは、その後に記載される事象または状況が起こるかもしれないし起こらないかもしれないことを意味し、その記載には事象または状況が起こる場合の例および起こらない場合の例が含まれる。

【0117】

本明細書において範囲は「約」1の特定の値からおよび／または「約」他の特定の値へと表すことができる。かかる範囲を表す場合、もう1の態様には、1の特定の値からおよび／または他の特定の値までが含まれる。同様にして、先行詞「約」の使用によって値をほぼとして表す場合、その特定の値がもう1の態様を形成することは理解される。さらに、各範囲の末端が他の末端と関連しておよび他の末端から独立して両方において重要であることはさらに理解される。本明細書に開示する多数の値が存在し、各値がその値自体に加えて「約」その特定の値としても本明細書に開示されることも理解される。例えば、値「10」が開示されている場合、「約10」も開示されている。値が開示されている場合、その値「以下」、その値「以上」も開示されており、当業者によって適当に理解されるように、値の間の可能な範囲も開示されている。例えば、値「10」が開示されている場合、「10以下」なあるびに「10以上」も開示されている。本願全体にわたってデータは多数の異なる様式で提供されており、このデータは末端および開始点を表し、データの点のいずれかの組合せについての範囲も表すことも理解される。例えば、特定のデータ点「10」および特定のデータ点「15」が開示されている場合、10および15を超える、以上、未満、以下または等しいものならびに10と15との間も開示されていると考えられることは理解される。また、2の特定の単位の間の各単位も開示されていることも理解される。例えば、10および15の範囲が開示されている場合、11、12、13および14も開示されている。

【0118】

本開示において、「組成物」および「製剤」は交換可能に用いられ、組成物または製剤の当該技術分野で知られているような従来の理解をいう。本明細書に記載する「製剤」には、治療剤および／または製剤賦形剤または製剤の剤の溶液、懸濁液、半固体または半液体の混合物が含まれ得る。

【0119】

本開示による「溶液」は、溶媒または相互に混和性の溶媒の混合物中に溶解した1以上の化学物質を含む透明で均一な液体形態である。溶液は適当な溶媒または相互に混和性の溶媒の混合物中の1以上の化学物質を含む液体調製物である。溶液中の治療剤物質の分子は均一に分散しているため、投薬形態の溶液の使用は一般的に投与時の均一な投薬および

溶液を希釈または混合などした場合の良好な正確さの保証を提供する。本明細書に開示する「溶液」は、現在の当該技術分野の水準に基づく変形または当業者によって行われる変形を意図する。

【0120】

本開示による「懸濁液」は、液体ビヒクル中に分散した固体粒子を含む液体形態である。本明細書に開示する「懸濁液」は、現在の当該技術分野の水準に基づく変形または当業者によって行われる変形に基づくいずれの変形を意図する。

【0121】

本明細書中で用いる「急性の」なる語は、迅速に開始する症状、および重篤であるが期間が短い症状を示す。本明細書中で用いる「鎮痛性の」なる語は、長期間の使用に好適な、断続的および／または慢性の身体の不快感を管理するための化合物／製剤を示す。本明細書中で用いる「無感覚な」または「麻酔」なる語は、短期間、一時的な使用に好適な急性の身体的痛みを管理するための化合物／製剤を示し、それは、化合物／製剤を投与する身体部分／器官に無感覚または感度の低下（例えば、眼の隔膜感度の低下）を生じる効果を有する。「水性」なる語は、典型的に、担体が＞50重量％、より好ましくは＞75重量％および特に90重量％の範囲の水である水性組成物を示す。本明細書に規定する「慢性」なる語は、持続性の、永続する症状を意味し、あるいは頻繁に再発することにより印を付けられるもの、好ましくは3ヶ月を超えて、より好ましくは6ヶ月を超えて、より好ましくは12ヶ月を超えて、なおより好ましくは24ヶ月を超えて持続／再発する症状を意味する。本明細書中で用いる「快適な」なる語は、身体的な不快と関連する痛み、火傷、刺すような痛み、かゆみ、炎症または他の症状の身体的感覚に対して、身体的な幸福または救済の感覚をいう。本明細書中で用いる「症状」なる語は、疾病、病気、傷害または身体における何らかの正常でないことの表示として定義される。症状は症状を経験した個人によって感じられまたは認識されるが、他人によっては簡単に認識することができない。他者とは、非ヘルスケアの専門家として定義される。本明細書中で用いる「兆候」は、身体における何らかの正常でないことの表示として定義される。しかし、兆候は医師、看護師または他のヘルスケアの専門家によって診ることができるものとしても定義する。

【0122】

本開示で用いる「より」なる語は、無限数の可能性を含まない。本開示で用いる「より」なる語は、それが用いられる文章において当業者が理解するように用いる。

【0123】

本明細書に記載する実施形態の理解を促進するために、好ましい実施形態に参照し、具体的な用語を用いてそれを記載する。本明細書中で用いる用語は、特定の実施形態を記載するためだけであって、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。本開示全体を通して用いるように、原語にて単数形「a」、「an」および「the」には、文章にて別段明示しない限り、複数形の参照を含む。したがって、例えば、「組成物」への言及は、そのような組成物の複数、ならびに単一の組成物を含み、「治療剤」への言及は、1以上の治療薬および／または医薬剤およびその同等物への参照であることは、当業者に知られている。本明細書で使用するすべての百分率および比率は、別段指摘しない限り、重量によるものである。

【0124】

他に定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、一般的に、本開示が属する技術分野の当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合は、本明細書が支配する。明細書中において、単数形には文章が明らかに示していない限り複数形を含む。本明細書に記載するものと同様または同等の方法および材料を本開示を実施するまたは試験することを使用することができるが、好適な方法および材料を以下に記載する。本明細書に記載するすべての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は出典明示して本明細書の一部とみなす。本明細書に引用する参考文献は、特許請求する開示に対する先行技術として認められない。矛盾する場合は、定義を含む本明細書が支配する。また、材料、方法および実施例は説明するためだけのものであって、それに

限定することを意図するものではない。

【0125】

以下の実施例は本発明の方法および組成物の説明であり、限定するものではない。種々の条件およびパラメータの他の好適な修飾および適用は、通常、本開示の合成および化合物の使用において直面し、当業者に明らかであって、本開示の趣旨および範囲の中にある。

実施例

【0126】

実施例1：粘液減少実験

2の第I相臨床試験を、薬物送達用の眼科用インサートの安全性を試験するために行った（例えば、図1を参照されたい）。これらの臨床実験において、薬物を含むまたは薬物を含まないいずれかの眼科用インサートを各対象（すなわち、実験の参加者）の眼に設置した。ついで、2のフェーズI試験のコホートを、眼科用インサートの悪影響を評価するために保存した。2の第I相試験の保存した「安全な」コホート（合計36人の患者）で、三分の二以上は、薬物、例えば、ビマトプロストを含まないものだけでなく、薬剤を含むインサート（すなわち、薬物送達デバイス）を装着した場合に、眼の粘液が増加した。

【0127】

粘液産生を防止する手段を調べるために、別の実験を行って粘液産生における油の効果を試験した。この実験に用いた油は、NuSil Silicone Technologyから利用可能な色の製剤の一部である基本の油（MED-370および／またはMED-360）である。着色料は以下のとおりである：MED-4800-1、MED-4800-2、MED-4800-3、MED-4800-4、MED-4800-5、MED-4800-6、MED-4800-7、MED50-4800-1、MED50-4800-2、MED50-4800-3、MED50-4800-4、MED50-4800-5、MED50-4800-6、MED50-4800-7、およびMED51-4800-7。MED-370-1.18%を、粘液減少について臨床的に試験した。この実験において、各対象は2の異なる眼科用インサート（1bのインサートを対象の各々の眼に設置）を装着した。1の眼において、油を含むインサートを設置した。

【0128】

対象の眼に設置した後のデバイス中の油の効果を評価するために、対象はそれぞれの日に彼らの粘液を等級付けするよう依頼した。研究者も、患者を毎日等級付けした。表1のデータは、5人の対象における3日間の眼科用インサートの試験からのものである。対象および研究者は、どちらの眼がどの生成物を有したかについてマスクした。表1に示すように、大部分の患者は、油を含まないインサートを用いた眼と比較して油を含むインサートを眼に設置した場合に、粘液レベルの低下を報告した（0-3の等級レベルとして等級付け：0＝粘液なし、0.5＝微量の粘液；1＝軽度の粘液；2＝中度の粘液、3＝重度の粘液）。1人の患者は、左右の粘液なしと報告した。

【0129】

粘液の形成を減少させる油の効果をテストするための別の眼科用インサートには、組成物（複数可）に非一重合性流体を使用することを含めた。かかる実験では、対象は、非一重合性流体で製作したデバイスを眼に設置した場合に油が粘液レベルに影響するかを比較するために、NuSil DDU-310、NuSil MED 400、または鉱物油のような非一重合性流体を用いて調製することができる眼科用インサートを対象に提供することができる。

【0130】

実施例2：薬物放出速度に油彩の効果

薬物放出速度に対する油の影響を判定するための実験を行い、そこでは薬物送達デバイスのインサート（例えば、眼科用インサート）（図1参照）をin vitro試験において設置し、油を含まない以外は同じである薬物送達デバイス製品（例えば、眼科用インサート）と比較した。

【0131】

NuSil Silicone MED-4830パートAおよびBを20%のビマトプロストおよび約1.18重量%のMED-370油と混合した眼科用インサートを調製した。MED-370油を取り込まない以外は

同様にして他の眼科用インサートを調製した。

【0132】

図2は、1.18%充填量で、油が製剤中に存在しない場合と比較してビマトプロストの放出速度に顕著に影響しないことを示唆している。

【0133】

実施例3：シリコン特性に対する油の影響

表2に示すように、NuSil MED-4830を様々な充填量で様々な油を用いて調製した。重合性および非重合性の両方の、使用したすべての油で20%の充填量でさえ、シリコンMED-4830は成形することができ、未だ妥当なショアA硬度を有していた。

【0134】

表3は、重合性油MED-370が実質的にマトリクス中に取り込まれている間に、非重合性の油を実質的にシリコンマトリクスから抽出することができることを示している。

【0135】

表4は、ベースラインスクリーニング、すなわち、対象がいずれのインサートも有していない場合、のいずれの眼でも観察されなかった粘液の上昇を示す。対象が約28日間のインサートを装着していた場合、洗い出した後、大部分の対象は軽度の粘液を経験した。平均すると、ビマトプロスト含有インサートを対象が有していた場合、粘液のレベルは、薬物を含まないインサートを有していた場合よりも粘液レベルは高くなる傾向があった。

【表 1】

表 1 : 粘液減少に関する臨床データ

		1 日 目	2 日 目	3 日 目
		粘液		
Pt013	インサート（油を含まない）	2	3	2
Pt013	インサート（油を含む）	1	2	1

10

Pt019	インサート（油を含まない）	2	2	2
Pt019	インサート（油を含む）	1	1	1

Pt025	インサート（油を含まない）	1	1	0.5
Pt025	インサート（油を含む）	2	2	0

Pt026	インサート（油を含まない）	0.5	2	0.5
Pt026	インサート（油を含む）	1	1	0

20

		1 日 目	2 日 目	3 日 目
		粘液		
Pt027	インサート（油を含まない）	0	0	
Pt027	インサート（油を含む）	0	0	

30

Pt : 患者

		1 日 目	2 日 目	3 日 目
		全データ（対象および実験者の両方のデータが 利用出来る場合は患者のデータを平均した）		
		粘液	粘液	粘液
平均 :				
インサート（油を含まない）		1.1	1.6	1.3
インサート（油を含む）		1.0	1.2	0.5

40

対象の数

5

5

4

【表 2】

表 2：種々の油を充填した後の NuSil MED 4830 の特性

油	成形後のジュロメータ (ショア A)	1 日後のジュロメータ (ショア A)	外観
MED-370-20%ビニル末端化ポリジメチルシロキサン	11	15	触ると (対照と比較して) 柔らかい
MED-370-1.18%充填量	33	33	対照と同様
鉱油 - 20%	15	11	油がにじみ出る
MED-360-20%ポリジメチルシロキサン	21	20	対照と同様
対照 (MED-4830 のみ)	30	32	N/A

10

20

【表 3】

表 3：油を含むまたは含まないシリコンデバイスの製剤

油	シリコン抽出可能物	油損失 (重量%)	%油損失 - Si 抽出可能物	製剤中の全油の抽出した油の画分
MED-370-20%	N/A	10	6	30%
MED-370-1.18%		4.6	0.6	51%
鉱油 - 20%		21	17	85%
MED-360-20%		20	16	80%
MED-4830 のみ	4	N/A		N/A

30

【表 4】

表 4：インサートなし、薬物を含まないインサート、およびプロスタグランジン含有インサート（「PGA インサート」）（4.2mg ビマトプロスト）

	スクリー ン グ 訪 問 （ -28 日 目 ） n=31 眼	洗い出 し 後 0 日 n=31 眼	1 日 目 n=31 眼	7 日 目 n=31 眼	1 月 目 n=29 眼	2 月 目 n=29 眼	3 月 目 n=24 眼	4 月 目 n=20 眼	5 月 目 n=8 眼
訪問開 始時に 眼に存 在する インサ ート （OU）	インサート なし	薬物を 含まな いインサ ート	PGA イン サート	PGA イン サート	PGA イン サート	PGA イン サート	PGA イン サート	PGA イン サート	PGA イン サート
	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %	n %
なし	31 100%	3 10%	0 0%	1 3%	0 0%	5 17%	2 8%	2 10%	2 25%
軽度	0 0%	25 81%	27 87%	22 71%	20 69%	18 62%	16 67%	11 55%	3 38%
中度	0 0%	3 10%	2 6%	8 26%	9 31%	6 21%	6 25%	7 35%	3 38%
重度	0 0%	0 0%	2 6%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%

なし（0）：正常

軽度（1+）：1 以上のエリアで粘液がほとんど同定されない

中度（2+）：1 の領域で実質量の粘液を同定

重度（3+）：幾つかの領域で実質量の粘液を同定

【0 1 3 6】

実施例 4

本開示の対象の目に薬物を送達するための眼科用インサートは、種々の色、例えば、白、肌色基調およびピンクで調製した。薬物を含まない白色の眼科用インサートは、MED-4830シリコン中に2%のMED-4800-1を含めることによって調製した（MED-4800-1の構成要素のうちの1がMED-370である）。薬物ビマトプロストを含有する白色の眼科用インサートは、MED-4830中に1.18%のMED-370および20%のビマトプロストを含めることによって調製した。薬物放出の一貫性を試験するために、薬物を含む白色の眼科用インサート

トは、MED-4830中に2%のMED-4800-1、20%の場間とプロストを含めることによって調製した（%は重量により測定した）。

【0137】

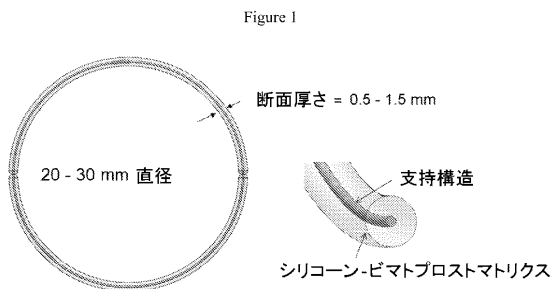
肌色基調またはピンクであるインサートは、MED-370油を含む17.32（重量）%のPigment Red254を含むMED-4800-3を評価することによって開発した。インサートの色の選択は、8個人の涙丘の色を定量的に分析し、ついでPANTONE（登録商標）／Graphicsから市販されているPantone Formula Guideに比較することによって行った。選択した代表的な色は、Pantone 698Uである。MED-4800-3の異なる充填量は、MED-4830マトリクス中の20%のビマトプロストを用いて評価した。MED-4830マトリクス中の20%のビマトプロスト806.3mgを、0.05mgのRed着色剤（0.006重量%）とアルミニウム皿に加えた。ついで、試料を成形した。最終的な色はPantone 698Uよりもわずかにピンクが強かった。白色、肌色基調またはピンクの色合い以外の色、例えばカラーコンタクトレンズで利用可能なような、の眼科用インサートも調製した。

【0138】

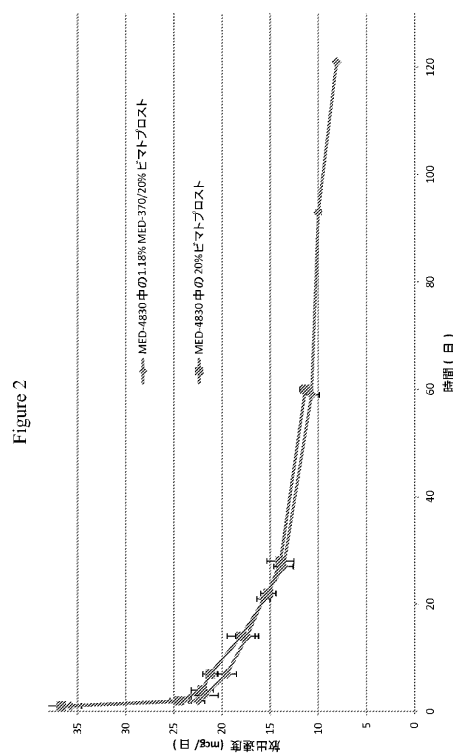
他の実施形態

本開示をその詳細な説明と結合して記載したが、前述の説明は説明を意図するものであって、添付する特許請求の範囲によって規定される開示の範囲を限定するものではない。他の態様、利点および修飾は以下の特許請求の範囲の中に存在する。添付する特許請求の範囲によって包含される開示の範囲から逸脱することなく、形状および詳細における種々の変化をなし得ることは当業者には理解されよう。

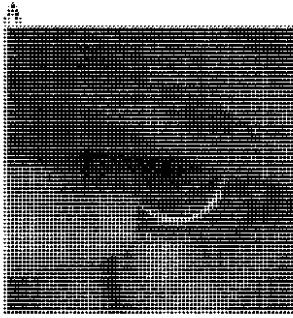
【図1】



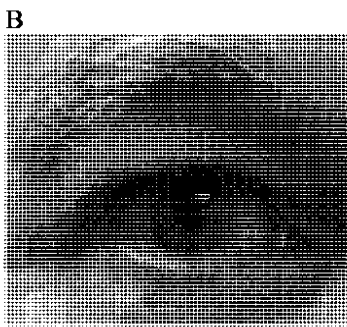
【図2】



【図 3 A】



【図 3 B】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2014/060244

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61B 17/00 (2014.01) CPC - A61B 17/00 (2014.10) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A45C 11/04; A61B 17/00; B05D 5/06; B65B 55/02; G02C 7/04 (2014.01) CPC - A45C 11/04; A61B 17/00; B05D 5/06; B65B 55/02; G02C 7/04 (2014.10) (keyword delimited) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 53/425, 206/5.1, 427/162, 523/107, 600/236 (keyword delimited) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Orbit, Google Patents, Google. Search terms used: Mucus, mucous, ocular, DMPC.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT:		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2013/0144128 A1 (DE JUAN JR et al) 06 June 2013 (06.06.2013) entire document	1-4, 7, 9, 10, 15-18, 20, 31
Y		5, 6, 8, 12, 19, 32
X	US 2010/0140114 A1 (PRUITT et al) 10 June 2010 (10.06.2010) entire document	11, 13, 14
Y		5, 12, 19, 32
Y	Polymer Systems Technology Limited. Material Safety Data Sheet MED-4800-7. 1-6, 2012. [retrieved on 11.12.2014]. Retrieved from the Internet. <URL: https://www.silicone-polymers.co.uk/pdfMaster/MED48007.pdf >. entire document	6
Y	Koch Eys Associates. Dry Eye. 1, 2012. [retrieved on 11.12.2014]. Retrieved from the Internet. <URL: http://kocheye.com/dry_eye.htm >. entire document	8
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2014		Date of mailing of the international search report 26 JAN. 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2014/080244

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 21-30, 33, 34
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/10	(2006.01)	A 6 1 K	47/10
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/22	(2006.01)	A 6 1 K	47/22
A 6 1 K	47/36	(2006.01)	A 6 1 K	47/36
A 6 1 K	47/38	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 L	31/00	(2006.01)	A 6 1 L	31/00
A 6 1 F	9/007	(2006.01)	A 6 1 F	9/007
				1 7 0
				P

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72)発明者 キャリー・ジェイ・ライク
アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州 メンロ・パーク、ジェファーソン・ドライブ 1 9 1 番
- (72)発明者 アンジェラ・ケイ・マクファーレン
アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州 メンロ・パーク、ジェファーソン・ドライブ 1 9 1 番
- (72)発明者 ヤイル・アルスター
アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州 メンロ・パーク、ジェファーソン・ドライブ 1 9 1 番
- (72)発明者 ローガン・スターク
アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州 メンロ・パーク、ジェファーソン・ドライブ 1 9 1 番

Fターム(参考) 4C076 AA94 AA99 BB24 CC10 DD37 DD38 DD41 DD58 DD63 EE23
EE31 EE37 EE51 FF31 FF68
4C081 AC06 BB06 CA18 CD02 CD08 CE02 CE04 CE05 CE11 DA03
4C086 AA01 DA02 MA03 MA05 MA58 MA67 NA10 NA12 NA13 ZA33