

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2024-161602

(P2024-161602A)

(43)公開日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	38/13 (2006.01)	A 6 1 K	38/13
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 K	9/107(2006.01)	A 6 1 K	9/107
A 6 1 K	47/44 (2017.01)	A 6 1 K	47/44
A 6 1 K	47/10 (2017.01)	A 6 1 K	47/10

審査請求 有 請求項の数 31 O L 外国語出願 (全32頁)

(21)出願番号 特願2024-146154(P2024-146154)  
 (22)出願日 令和6年8月28日(2024.8.28)  
 (62)分割の表示 特願2022-77492(P2022-77492)の分割  
 原出願日 平成29年2月28日(2017.2.28)  
 (31)優先権主張番号 62/301,576  
 (32)優先日 平成28年2月29日(2016.2.29)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 62/302,058  
 (32)優先日 平成28年3月1日(2016.3.1)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 62/302,730  
 (32)優先日 平成28年3月2日(2016.3.2)

(71)出願人 503422000  
 サン ファーマシューティカル インダストリーズ リミテッド  
 SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.  
 インド国 マハラシュトラ州 4 0 0 0 6 3 , ムンバイ , ゴレガオン ( イー ) , ウェスタン エクスプレス ハイウェイ , サン ハウス , プロット No . 2 0 1 ビー / 1  
 (74)代理人 100114188 弁理士 小野 誠  
 (74)代理人 100119253 弁理士 金山 賢教  
 (74)代理人 100124855

最終頁に続く

最終頁に続く

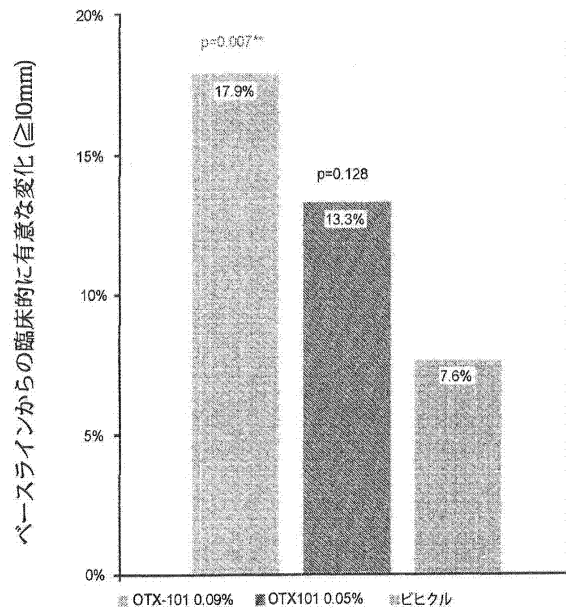
(54)【発明の名称】 局所用シクロスポリン含有製剤およびその使用

(57)【要約】 (修正有)

【課題】シクロスポリンを含有する局所眼科用製剤、および前記製剤を調製する方法を提供する。

【解決手段】0.087~0.093重量%のシクロスポリンを含有する局所眼科用製剤である。一部の態様および実施形態において、製剤は、ポリオキシル脂質もしくは脂肪酸、および/またはポリアルコキシル化アルコールを含んでもよく、ならびにナノミセルを含んでもよい。

【選択図】図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

シクロスポリンならびに 1 種または複数の追加の製剤成分を含む眼科用局所製剤であって、シクロスポリンが、該製剤の約 0.087 ~ 0.093 % の量で存在する、眼科用局所製剤。

## 【請求項 2】

40 を超える温度で安定である、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 3】

有機溶媒を実質的に含まない、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 4】

保存剤を含まない、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 5】

透明な水溶液である、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 6】

混合ナノミセル溶液である、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 7】

前記シクロスポリンが、混合ナノミセルのコアに封入されている、請求項 6 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 8】

前記ナノミセルが、約 5 ~ 100 nm の粒子サイズを有する、請求項 7 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 9】

前記追加の製剤成分が、ポリオキシル脂質または脂肪酸、ならびにポリアルコキシル化アルコールからなる群から選択される、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 10】

前記ポリオキシル脂質が、ポリオキシルヒマシ油である、請求項 9 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 11】

前記ポリオキシル脂質が、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100 からなる群から選択される、請求項 10 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 12】

前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、製剤の約 0.1 ~ 5 重量 % の量で存在する、請求項 9 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 13】

前記ポリアルコキシル化アルコールが、オクトキシノール 40 である、請求項 9 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 14】

前記ポリアルコキシル化アルコールが、製剤の約 0.002 ~ 4 重量 % の量で存在する、請求項 9 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 15】

前記 1 種または複数の追加の製剤成分が、添加剤、補助剤、緩衝剤、等張化剤、生体付着性ポリマー、および保存剤からなる群からさらに選択される、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 16】

前記緩衝剤が、リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、およびホウ酸塩 - ポリオール複合体からなる群から選択される、請求項 15 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 17】

前記等張化剤が、マンニトール、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、デキストロース、キシリトール、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 15 に記載の眼科用局所製剤。

10

20

30

40

50

## 【請求項 18】

前記生体付着性ポリマーが、カルボポール、カルボフィル、セルロース誘導体、ガム、例えば、キサンタン、カラヤ、グアー、トラガカント、アガロース、および他のポリマー、例えば、ポビドン、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、ヒアルロン酸、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 15 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 19】

前記生体付着性ポリマーが、ポビドンである、請求項 18 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 20】

0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、約 0.1 ~ 6 重量%の水素化 40 ポリオキシシルヒマシ油、および約 0.002 ~ 4 重量%のオクトキシノール - 40 を含む、眼科用局所製剤。 10

## 【請求項 21】

0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、約 1.0 重量%の水素化 40 ポリオキシシルヒマシ油、および約 0.05 重量%のオクトキシノール - 40 を含む、眼科用局所製剤。

## 【請求項 22】

活性成分をさらに含む、請求項 1 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 23】

さらなる活性成分が、レゾルピン、レゾルピン様化合物、ステロイド、抗生物質、抗ウイルス剤、ホルモン、サイトカイン、毒素、ビタミン、またはそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 22 に記載の眼科用局所製剤。 20

## 【請求項 24】

0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、約 1.0 重量%の水素化 40 ポリオキシシルヒマシ油、および約 0.05 重量%のオクトキシノール - 40、ならびに任意選択で、約 0.20 ~ 0.405 重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、約 0.23 ~ 0.465 重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、約 0.05 重量%の塩化ナトリウム、約 0.3 重量%のポビドン、水酸化ナトリウム / 塩酸、および注射用水を含む、眼科用局所製剤。 30

## 【請求項 25】

0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリンを含む眼科用局所製剤であって、ビヒクルと比較して臨床的に有意な涙液産生の改善を示し、ベースラインからの Schimer 試験スコアの増加が 10 mm 以上である、製剤。

## 【請求項 26】

組成物が、シクロスポリン A の他の製剤と比較して早期の作用発現を有する、請求項 25 に記載の眼科用局所製剤。

## 【請求項 27】

シクロスポリンの眼科用局所製剤を調製する方法であって、  
 (1) 必要量のポリオキシ脂質を溶融させる工程と、  
 (2) 工程 (1) にシクロスポリンをゆっくりと添加し、混合物を実質的に均一にする工程と、  
 (3) 工程 (2) にポリアルコキシ化アルコールを添加し、一様な均一溶液が得られるまで攪拌を続ける工程と、  
 (4) 工程 (3) で得られた溶液に緩衝剤系および等張化剤を添加し、攪拌を続けて、良好な溶解を達成する工程と、  
 (5) 必要量の生体付着性ポリマーを上記工程の溶液に添加する工程と、  
 (6) 必要ならば溶液の pH を調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、 40 50

(7) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアルに充填する工程とを含む、方法。

【請求項 28】

シクロスポリンの眼科用局所製剤を調製する方法であって、

(1) 必要量の水素化 40 ポリオキシリヒマシ油を溶融させる工程と、

(2) 工程 (1) にシクロスポリンをゆっくりと添加し、混合物を実質的に均一にする工程と、

(3) 工程 (2) にオクトキシノール - 40 アルコールを添加し、一様な均一溶液が得られるまで攪拌を続ける工程と、

(4) 工程 (3) で得られた溶液にリン酸緩衝剤および塩化ナトリウムを添加し、攪拌を続けて、良好な溶解を達成する工程と、

(5) 必要量のポビドンを上記工程の溶液に添加する工程と、

(6) 必要ならば溶液の pH を調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、

(7) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアル中に充填する工程とを含む、方法。

【請求項 29】

シクロスポリンの眼科用局所製剤を調製する方法であって、

(1) 必要量のシクロスポリン、ポリアルコキシル化アルコールおよびポリオキシリ質を適当な溶媒に溶解させる工程と、

(2) 工程 (1) から得られた溶液を適当なサイズの丸底フラスコに投入する工程と、

(3) 薄膜が得られるまで、回転蒸発によって溶媒を除去する工程と、

(4) 必要量の注射用水を、工程 (3) の膜が入っているフラスコに添加し、混合する工程と、

(5) 緩衝剤系および等張化剤を工程 (4) の溶液に添加する工程と、

(6) 必要量の生体付着性ポリマーを上記工程の溶液に添加する工程と、

(7) 必要ならば溶液の pH を調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、

(8) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアル中に充填する工程とを含む、方法。

【請求項 30】

シクロスポリンの眼科用局所製剤を調製する方法であって、

(1) 必要量のシクロスポリン、オクトキシノール - 40 および水素化 40 ポリオキシリヒマシ油を適当な溶媒に溶解させる工程と、

(2) 工程 (1) から得られた溶液を適当なサイズの丸底フラスコに投入する工程と、

(3) 薄膜が得られるまで、回転蒸発によって溶媒を除去する工程と、

(4) 必要量の注射用水を、工程 (3) の膜が入っているフラスコに添加し、混合する工程と、

(5) リン酸緩衝剤および塩化ナトリウムを工程 (4) の溶液に添加する工程と、

(6) 必要量のポビドンを上記工程の溶液に添加する工程と、

(7) 必要ならば溶液の pH を調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、

(8) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアル中に充填する工程とを含む、方法。

【請求項 31】

眼疾患または障害を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に請求項 1 から 30 のいずれかに記載の眼科用製剤を局所投与する工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、その局所投与のためのシクロスポリン含有製剤、例えば、0.087 ~ 0.093% のシクロスポリンを含有する眼科用製剤、ならびにそのような製剤の製造方法および使用方法の分野に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

本明細書で提供される情報および引用される参考文献は、単に読者の理解を助けるために提供され、参考文献または情報のいずれも本発明に対する従来技術であることの承認になるものではない。

## 【0003】

米国特許出願公開第2010/0310462号および米国特許出願公開第2009/0092665号には、ビタミンE TPGSを含むナノミセルを有する、眼科使用のための薬物送達系が開示されている。

## 【0004】

トラボプロストは、緑内障または高眼圧症の患者における眼内圧の上昇の低減のための眼科用溶液製剤である。それは、0.5%のHCO-40、活性成分として0.004%のプロスタグランジン類似体トラボプロスト、および有機溶媒としてプロピレングリコールを含有する。(nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=338e7ff4-0d91-4208-a45d-bfa2be52334dontheworld-wide-web)。しかしながら、この組成物は、ナノミセルの形態ではない。(ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/000665/WC500038389.pdfontheworld-wide-web)。

## 【0005】

米国特許第8,980,839号には、水性眼科用溶液であって、シクロスポリン、ポリオキシル脂質または脂肪酸、ならびにポリアルコキシル化アルコールを含む溶液が開示されている。その特許は、ポリオキシル脂質としてHCO-40、およびポリアルコキシル化アルコールとしてOctoxynol-40を企図する。

## 【0006】

RESTATIS（登録商標）（シクロスポリン0.05%眼科用エマルジョン）の使用後の最も一般的な副作用は、17%の症例で報告されたとおりの患者における目の灼熱感である。他の副作用には、結膜充血、流涙、眼痛、眼脂、異物感覚、搔痒、穿刺および視覚障害（1~5%の患者での）が含まれる。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【特許文献1】米国特許出願公開第2010/0310462号

【特許文献2】米国特許出願公開第2009/0092665号

【特許文献3】米国特許第8,980,839号

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

本開示は、0.087~0.093重量%のシクロスポリンを含む眼科用局所製剤に関する。ある特定の態様および実施形態において、本明細書に記載されたとおりの0.087~0.093重量%のシクロスポリンを含む製剤は、他の眼科用製剤、例えば、Xidra（登録商標）（リフィテグラスト眼科用溶液）で報告されたとおりの副作用、例えば、視力低下、かすみ目、流涙の増加、眼脂、および味覚異常を引き起こさず、したがって、より良好な安全プロファイルを与える。

## 【0009】

本開示の製剤は、0.087~0.093重量%のシクロスポリンを含む製剤が、比較的高い有効性を有し得、かつ例えば、大規模製造で、予想外にも安定であり得るという驚くべき予想外の所見に少なくとも部分的に基づく。本開示の前には予測することができなかった、本開示の製剤の特色および利点には、工業規模で調製後のその改善された取扱い

10

20

30

40

50

性が含まれ、すなわち、本開示の製剤の様々な態様および実施形態は、したがって、担体において完全に流体のままであり、その取扱い時に沈殿する傾向に抵抗する。

【0010】

ある特定の実施形態における本開示の製剤は、高温、例えば、約40 を超える温度で驚くほどに安定である。

【0011】

ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、ポリオキシル脂質もしくは脂肪酸、および/またはポリアルコキシル化アルコールをさらに含み、ナノミセルを含んでもよい。

【0012】

本開示で企図されるナノミセルは、典型的には約1~100nmの範囲の粒子サイズを有し；一部の実施形態において、粒子サイズは、約5~50nmの範囲に入り；一部の実施形態において、粒子サイズは、約10~40nmの範囲に入り；一部の実施形態において、粒子サイズは、約15nmである。

10

【0013】

一態様において、本開示の局所眼科用製剤は、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、および1種または複数の追加の製剤成分を含む。

【0014】

上記態様の実施形態の1つにおいて、本明細書で企図される製剤は、40 を超える温度で安定である。

20

【0015】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、透明な水溶液である。

【0016】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、有機溶媒を実質的に含まない。

【0017】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、保存剤を含まない。

【0018】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、1種または複数の追加の製剤成分を含む。

【0019】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、混合ナノミセル製剤である。

30

【0020】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、混合ナノミセルのコアに封入されたシクロスポリンを含む。

【0021】

上記態様の別の実施形態において、ナノミセルは、約5~100nmの粒子サイズを有する。

【0022】

上記態様の別の実施形態において、本開示の製剤は、1種または複数の追加の成分を含む。

40

【0023】

上記態様の別の実施形態において、追加の成分は、ポリオキシル脂質または脂肪酸、ならびにポリアルコキシル化アルコールからなる群から選択される。

【0024】

上記態様の別の実施形態において、ポリオキシル脂質は、ポリオキシルヒマシ油である。

【0025】

上記態様の別の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される。

【0026】

50

上記態様の別の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、製剤の約 0.1 ~ 5 重量%の量で存在する。

【0027】

上記態様の別の実施形態において、ポリアルコキシル化アルコールは、オクトキシノール40である。

【0028】

上記態様の別の実施形態において、ポリアルコキシル化アルコールは、製剤の約 0.002 ~ 4 重量%の量で存在する。

【0029】

上記態様の別の実施形態において、追加の製剤成分を含む本開示の製剤は、添加剤、補助剤、緩衝剤、等張化剤、生体付着性ポリマー、および保存剤からなる群からさらに選択される。

【0030】

上記態様の別の実施形態において、緩衝剤は、リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、およびホウ酸塩 - ポリオール複合体からなる群から選択される。

【0031】

上記態様の別の実施形態において、等張化剤は、マンニトール、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、デキストロース、キシリトール、またはそれらの組合せからなる群から選択される。

【0032】

上記態様の別の実施形態において、生体付着性ポリマーは、カルボポール、カルボフィル、セルロース誘導体、ガム、例えば、キサンタン、カラヤ、グアー、トラガカント、アガロース、および他のポリマー、例えば、ポビドン、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、ヒアルロン酸、またはそれらの組合せからなる群から選択される。

【0033】

上記態様の別の実施形態において、生体付着性ポリマーは、ポビドンである。

【0034】

ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、活性薬剤をさらに含む。

【0035】

上記態様のある実施形態において、さらなる活性成分は、レゾルピン、レゾルピン様化合物、ステロイド、抗生物質、抗ウイルス剤、ホルモン、サイトカイン、毒素、ビタミン、またはそれらの組合せからなる群から選択される。

【0036】

ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリンを含み、前記製剤は、ビヒクルと比較して臨床的に有意な涙液産生の改善を示し、ベースラインからの Schimer 試験スコアの増加が 10 mm 以上である。

【0037】

上記態様のある実施形態において、本開示の製剤は、シクロスポリン A の他の製剤と比較して早期の作用発現を示す。

【0038】

ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、約 0.1 ~ 6 重量%の水素化 40 ポリオキシルヒマシ油、および約 0.002 ~ 4 重量%のオクトキシノール - 40 を含む。

【0039】

ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、約 1.0 重量%の水素化 40 ポリオキシルヒマシ油、および

10

20

30

40

50

約 0.05 重量%のオクトキシノール - 40 ( I g e p a l )  
 を含む。ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、  
 約 0.20 ~ 0.405 重量%のリン酸ナトリウム一塩基性(sodium phosphate  
 monobasic)、  
 約 0.23 ~ 0.465 重量%のリン酸ナトリウム二塩基性(sodium phosphate  
 dibasic)、  
 約 0.05 重量%の塩化ナトリウム、  
 約 0.3 重量%のポビドン K 90、  
 水酸化ナトリウム / 塩酸、および  
 注射用水

10

をさらに含む。

【 0 0 4 0 】

数値と関連して本明細書で使用される場合、用語「およそ ( a p p r o x i m a t e l y ) 」および「約 ( a b o u t ) 」は、示された値を含めて、示された値の ± 10 % を意味する。

【 0 0 4 1 】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.088 ~ 0.093 重量%のシクロスポリンを含む。

【 0 0 4 2 】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.089 ~ 0.093 重量%のシクロスポリンを含む。そのような態様の一部の実施形態において、本開示の製剤は、

20

0.089 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、  
 約 1.0 重量%の水素化 40 ポリオキシシルヒマシ油、および  
 約 0.05 重量%のオクトキシノール - 40 ( I g e p a l )  
 を含む。ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、  
 約 0.20 重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、  
 約 0.23 重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、  
 約 0.05 重量%の塩化ナトリウム、  
 約 0.3 重量%のポビドン K 90、  
 水酸化ナトリウム / 塩酸、および  
 注射用水

30

をさらに含む。

【 0 0 4 3 】

そのような態様の一部の実施形態において、本開示の製剤は、  
 0.09 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、  
 約 1.0 重量%の水素化 40 ポリオキシシルヒマシ油、および  
 約 0.05 重量%のオクトキシノール - 40 ( I g e p a l )  
 を含む。ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、  
 約 0.405 重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、  
 約 0.465 重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、  
 約 0.05 重量%の塩化ナトリウム、  
 約 0.3 重量%のポビドン K 90、  
 水酸化ナトリウム / 塩酸、および  
 注射用水

40

をさらに含む。

【 0 0 4 4 】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.091 ~ 0.093 重量%のシクロスポリンを含む。

【 0 0 4 5 】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.092 ~ 0.093 重量%の

50

シクロスポリンを含む。

【0046】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.087～0.092重量%のシクロスポリンを含む。

【0047】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.087～0.091重量%のシクロスポリンを含む。

【0048】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.087～0.09重量%のシクロスポリンを含む。そのような態様の一部の実施形態において、本開示の製剤は、

0.087～0.09重量%のシクロスポリン、  
 約1.0重量%の水素化40ポリオキシシマシ油、および  
 約0.05重量%のオクトキシノール-40 (Igepal)  
 を含む。ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、  
 約0.20重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、  
 約0.23重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、  
 約0.05重量%の塩化ナトリウム、  
 約0.3重量%のポビドンK90、  
 水酸化ナトリウム/塩酸、および

注射用水

をさらに含む。

【0049】

そのような態様の一部の実施形態において、本開示の製剤は、  
 0.087～0.089重量%のシクロスポリン、  
 約1.0重量%の水素化40ポリオキシシマシ油、および  
 約0.05重量%のオクトキシノール-40 (Igepal)  
 を含む。ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、  
 約0.405重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、  
 約0.465重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、  
 約0.05重量%の塩化ナトリウム、  
 約0.3重量%のポビドンK90、  
 水酸化ナトリウム/塩酸、および

注射用水

をさらに含む。

【0050】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.087重量%のシクロスポリンを含む。

【0051】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.088重量%のシクロスポリンを含む。

【0052】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.089重量%のシクロスポリンを含む。

【0053】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.09重量%のシクロスポリンを含む。

【0054】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.091重量%のシクロスポリンを含む。

【0055】

10

20

30

40

50

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.092重量%のシクロスポリンを含む。

【0056】

一部の態様において、本明細書で企図される製剤は、0.093重量%のシクロスポリンを含む。

【0057】

ある特定の態様および実施形態において、本明細書に記載されるとおりの製剤は、前眼部への送達、または後眼部への送達、または前眼部および後眼部への送達に特に適する。

【0058】

ある特定の態様および実施形態において、本開示の製剤は、  
0.087~0.093重量%のシクロスポリン、  
約1.0重量%の水素化40ポリオキシヒマシ油、および  
約0.05重量%のオクトキシノール-40 (Igepal)  
から本質的になり、ならびに任意選択でさらに、  
約0.20~0.405重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、  
約0.23~0.465重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、  
約0.05重量%の塩化ナトリウム、  
約0.3重量%のポビドンK90、  
NaOH / 塩酸、および  
注射用水

から本質的になる。

【0059】

一部の実施形態において、製剤は、比較的に増加した封入効率を有するナノミセルを有し；そのような実施形態において、シクロスポリンは、製剤の、少なくとも約0.087%、もしくは少なくとも約0.088%、もしくは少なくとも約0.089%、もしくは少なくとも約0.09%、もしくは少なくとも約0.091%；もしくは少なくとも約0.092%、もしくは少なくとも約0.093%；または0.087%以下；または0.087~0.093%、もしくは0.088~0.093%、もしくは0.089%~0.093%、もしくは0.09~0.093%；または約0.087%、もしくは約0.088%、もしくは約0.089%、もしくは約0.09%、もしくは約0.091%、  
もしくは約0.092%、もしくは約0.093%であってもよく、製剤のナノミセル中に存在する。

【0060】

したがって、一態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、ポリオキシ脂質または脂肪酸、ならびにポリアルコキシル化アルコールを含む眼科用製剤が提供される。一部の実施形態において、製剤は、ナノミセルを含む。一部の実施形態において、ポリオキシ脂質または脂肪酸は、ポリオキシヒマシ油である。一部の実施形態において、ポリオキシ脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1種または複数である。一部の実施形態において、ポリオキシ脂質または脂肪酸（例えば、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100などのポリオキシヒマシ油）は、製剤の、0.5~5重量%、もしくは0.6~5重量%、もしくは0.7~5重量%、もしくは0.8~5重量%、もしくは0.9~5重量%、もしくは1~5重量%、もしくは1重量%~4重量%、もしくは1~3重量%、もしくは1~2重量%、または約1重量%、または0.5重量%超、もしくは0.6重量%超、もしくは0.7重量%超、もしくは0.8重量%超、もしくは0.9重量%超、もしくは1重量%超で存在する。一部の実施形態において、ポリオキシ脂質は、HCO-60である。一部の実施形態において、ポリオキシ脂質は、HCO-80である。一部の実施形態において、ポリオキシ脂質は、HCO-100である。一部の実施形態において、製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールを含む。一部の実施形態において、製剤は、製剤の、0.01~1重量%、もし

10

20

30

40

50

くは0.02~1重量%、もしくは0.03~1重量%、もしくは0.04~1重量%、もしくは0.05~1重量%、もしくは0.06~1重量%、もしくは0.07~1重量%、もしくは0.08~1重量%、または約1重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール(例えば、オクトキシノール-40)を含む。

#### 【0061】

本明細書で使用される場合、用語「ポリオキシル脂質または脂肪酸」は、脂質または脂肪酸と、ポリオキシエチレンジオールとのモノ-およびジエステルを指す。ポリオキシル脂質または脂肪酸は、当技術分野でよく理解されているとおりに、オキシエチレン単位の平均ポリマー長によって番号付け(「n」)(例えば、40、60、80、100)されてもよい。用語「n 40ポリオキシル脂質」は、ポリオキシル脂質または脂肪酸が、40単位に等しいかまたはそれを超える平均オキシエチレンポリマー長を有することを意味する。ステアリン酸水素化ヒマシ油、およびヒマシ油は、ポリオキシル脂質または脂肪酸として市販されている一般的な脂質/脂肪酸であるが、しかしながら、いずれの脂質または脂肪酸もポリオキシル化されて、本明細書で企図されるとおりのポリオキシル脂質または脂肪酸になることができることが理解される。ポリオキシル脂質または脂肪酸の例には、限定することなく、HCO-40、HCO-60、HCO-80、HCO-100、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシル35ヒマシ油が含まれる。

#### 【0062】

本明細書に記載される組成物および方法のいずれかの一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸のオキシエチレン単位の平均ポリマー長は、比較的より大きい活性成分に対してより長く、比較的より小さい活性成分に対してより短く;例えば、活性成分がレゾルピンまたはレゾルピン様化合物である一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-60であり、活性成分がシクロスポリンA(これは、レゾルピンより大きい)である一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-80またはHCO-100である。

#### 【0063】

本明細書で使用される場合、用語「ミセル」または「ナノミセル」は、界面活性剤分子の凝集体(またはクラスター)を指す。ミセルは、界面活性剤の濃度が臨界ミセル濃度(CMC)より大きい場合に形成するだけである。界面活性剤は、両親媒性である化学物質であり、これは、それらが疎水性基および親水性基の両方を含むことを意味する。ミセルは、球形、円筒形、および円盤状を含めて、種々の形状で存在し得る。少なくとも2種の異なる分子種を含むミセルは、混合ミセルである。その一部の実施形態において、本開示の眼科用組成物は、水性の透明な混合ミセル溶液を含む。

#### 【0064】

別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、およびn 40のポリオキシル脂質または脂肪酸を含む眼科用製剤が提供される。一部の実施形態において、製剤は、ナノミセルを含む。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1種または複数である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸(例えば、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100などのポリオキシルヒマシ油)は、製剤の、0.1~2重量%、もしくは0.2~2重量%、もしくは0.3~2重量%、もしくは0.4~2重量%、もしくは0.5~2重量%、もしくは0.6~2重量%、もしくは0.7~2重量%、もしくは0.8~2重量%、もしくは0.9~2重量%、もしくは1~2重量%、もしくは0.1~6重量%、または約4重量%、または0.4重量%超、もしくは1重量%超、もしくは1.5重量%超、もしくは2重量%超、もしくは3重量%超、もしくは4重量%超で存在する。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-60である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-80である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-100である。一部の実施形態において、製剤は、ポリアルコキシル化アルコールをさら

10

20

30

40

50

に含む。一部の実施形態において、製剤は、オクトキシノール - 40 であるポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態において、製剤は、製剤の、0.002 ~ 4 重量%、もしくは0.005 ~ 3 重量%、もしくは0.005 ~ 2 重量%、もしくは0.005 ~ 1 重量%、もしくは0.005 ~ 0.5 重量%、もしくは0.005 ~ 0.1 重量%、もしくは0.005 ~ 0.05 重量%、もしくは0.008 ~ 0.02 重量%、もしくは0.01 ~ 0.1 重量%、もしくは0.02 ~ 0.08 重量%、もしくは0.005 ~ 0.08 重量%、または約0.05 重量%、もしくは約0.01 重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（例えば、オクトキシノール - 40）を含む。

【0065】

別の態様において、0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、およびポリオキシル脂質または脂肪酸を含む眼科用製剤であって、前記ポリオキシル脂質または脂肪酸は、前記製剤の1%に等しいかまたはそれを超える量で存在する、眼科用製剤が提供される。同様の態様において、0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、およびポリオキシル脂質または脂肪酸を含む眼科用製剤であって、前記ポリオキシル脂質または脂肪酸は、前記製剤の0.05%に等しいかまたはそれを超える量で存在する、眼科用製剤が提供される。一部の実施形態において、製剤は、ナノミセルを含む。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、またはHCO - 100から選択される1種または複数である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸（例えば、HCO - 60、HCO - 80、またはHCO - 100などのポリオキシルヒマシ油）は、製剤の、0.5 ~ 2 重量%、もしくは0.7 ~ 2 重量%、または1 ~ 6 重量%、もしくは2 ~ 6 重量%、もしくは2 ~ 6 重量%、もしくは3 ~ 6 重量%、もしくは4 ~ 6 重量%、もしくは2 ~ 5 重量%、もしくは3 ~ 5 重量%、もしくは3 ~ 5 重量%、もしくは2 ~ 6 重量%、または約4 重量%、または1.5 重量%超、もしくは2 重量%超、もしくは3 重量%超、もしくは4 重量%超で存在する。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO - 40である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO - 60である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO - 80である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO - 100である。一部の実施形態において、製剤は、ポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態において、製剤は、オクトキシノール - 40 であるポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態において、製剤は、製剤の、0.002 ~ 4 重量%、もしくは0.005 ~ 3 重量%、もしくは0.005 ~ 2 重量%、もしくは0.005 ~ 1 重量%、もしくは0.005 ~ 0.5 重量%、もしくは0.005 ~ 0.1 重量%、もしくは0.005 ~ 0.05 重量%、もしくは0.008 ~ 0.02 重量%、もしくは0.01 ~ 0.1 重量%、もしくは0.02 ~ 0.08 重量%、もしくは0.005 ~ 0.08 重量%、または約0.05 重量%、もしくは約0.01 重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（例えば、オクトキシノール - 40）を含む。

【0066】

別の態様において、0.087 ~ 0.093 重量%のシクロスポリン、およびポリオキシル脂質または脂肪酸を含む眼科用製剤であって、前記製剤は、ナノミセルを含む、製剤が提供される。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、またはHCO - 100から選択される1種または複数である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸（例えば、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、またはHCO - 100などのポリオキシルヒマシ油）は、製剤の、0.5 ~ 2 重量%、もしくは0.7 ~ 2 重量%、または1 ~ 6 重量%、もしくは2 ~ 6 重量%、もしくは2 ~ 6 重量%、もしくは3 ~ 6 重量%、もしくは4 ~ 6 重量%、もしくは2 ~ 5 重量%、もしくは3 ~ 5 重量%、もしくは3 ~ 5 重量%、もしくは2 ~ 6 重量%、または約4 重量%、または0.7 重量%超、もしくは1 重量%超、もしくは1.5 重量%超、もしくは2 重量%超、もしくは3 重量%超、もしくは4 重量%超で

存在する。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-40である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-60である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-80である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-100である。一部の実施形態において、製剤は、ポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態において、製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールをさらに含む。一部の実施形態において、製剤は、製剤の、0.002~4重量%、もしくは0.005~3重量%、もしくは0.005~2重量%、もしくは0.005~1重量%、もしくは0.005~0.5重量%、もしくは0.005~0.1重量%、もしくは0.005~0.05重量%、もしくは0.008~0.02重量%、もしくは0.01~0.1重量%、もしくは0.02~0.08重量%、もしくは0.005~0.08重量%、または約0.05重量%、もしくは約0.01重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（例えば、オクトキシノール-40）を含む。

【0067】

さらなる態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、1~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.01~0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0068】

別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、1~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.01~0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0069】

さらに別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、1~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.01~0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0070】

別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、1~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.01~0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0071】

さらなる態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、約4%のHCO-60、および約0.01~0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0072】

別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.7~1.5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.05~0.1重量%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0073】

別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.7~1.5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.05~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0074】

さらに別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.7~1.5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる

群から選択される1種または複数、ならびに約0.05~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0075】

別の態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.7~1.5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.05~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

【0076】

さらなる態様において、0.087~0.093重量%のシクロスポリン、約1%のHCO-60、および約0.05~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤が提供される。

10

【0077】

本明細書に記載される態様および実施形態のいずれかの様々な実施形態において、製剤は、ナノミセルを含む。

【0078】

本明細書に記載される態様および実施形態の一部の実施形態において、製剤は、ポリオキシル脂質または脂肪酸を含む。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、ポリオキシルヒマシ油である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸は、HCO-40、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1種または複数である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質または脂肪酸（例えば、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100などのポリオキシルヒマシ油）は、製剤の、0.5~2重量%、もしくは0.7~2重量%、もしくは1~6重量%、もしくは2~6重量%、もしくは2~6重量%、もしくは3~6重量%、もしくは4~6重量%、もしくは2~5重量%、もしくは3~5重量%、もしくは3~5重量%、もしくは2~6重量%、または約4重量%、または0.7重量%超、もしくは1重量%超、もしくは1.5重量%超、もしくは2重量%超、もしくは3重量%超、もしくは4重量%超で存在する。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-40である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-60である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-80である。一部の実施形態において、ポリオキシル脂質は、HCO-100である。

20

30

【0079】

本明細書に開示される態様および実施形態の一部の実施形態において、ポリアルコキシル化アルコールを含む。一部の実施形態において、製剤は、オクトキシノール-40であるポリアルコキシル化アルコールを含む。一部の実施形態において、製剤は、製剤の、0.002~4重量%、もしくは0.005~3重量%、もしくは0.005~2重量%、もしくは0.005~1重量%、もしくは0.005~0.5重量%、もしくは0.005~0.1重量%、もしくは0.005~0.05重量%、もしくは0.008~0.02重量%、もしくは0.01~0.1重量%、もしくは0.02~0.08重量%、もしくは0.005~0.08重量%、または約0.05重量%、もしくは約0.01重量%で存在するポリアルコキシル化アルコール（例えば、オクトキシノール-40）を含む。

40

【0080】

ある特定の態様および実施形態において、本開示は、  
 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、  
 約1.0重量%の水素化40ポリオキシルヒマシ油、および  
 約0.05重量%のオクトキシノール-40 (I g e p a l )  
 を含み、ならびに  
 任意選択でさらに、  
 0.20~0.405重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、  
 0.23~0.465重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、  
 約0.05重量%の塩化ナトリウム、

50

約 0.3 重量% のポビドン K90、  
水酸化ナトリウム / 塩酸、および  
注射用水

を含む、安定なエマルジョンを企図する。

【0081】

一部の態様において、本開示は、シクロスポリンの眼科用局所製剤を調製する方法であって、

(1) 必要量のポリオキシル脂質を溶融させる工程と、

(2) 工程(1)にシクロスポリンをゆっくりと添加し、混合物を実質的に均一にする工程と、

(3) 工程(2)にポリアルコキシル化アルコールを添加し、一様な均一溶液が得られるまで攪拌を続ける工程と、

(4) 工程(3)で得られた溶液に緩衝剤系および等張化剤を添加し、攪拌を続けて、良好な溶解を達成する工程と、

(5) 必要量の生体付着性ポリマーを上記工程の溶液に添加する工程と、

(6) 必要ならば、溶液のpHを調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、

(7) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアルに充填する工程と

を含む方法を企図する。

【0082】

一部の態様において、本開示は、上記製剤を含めて、シクロスポリン含有製剤を製造する溶融ベースの方法であって、

水素化40ポリオキシルヒマシ油を溶融させる工程と、

それにシクロスポリンをゆっくりと添加し、その後、成分を実質的に混合する工程と、

得られた均一混合物にオクトキシノール40 (Igepal) を添加し、実質的に均一になるまで攪拌する工程と、その後

この混合物を注射用水に添加し、次いで、それぞれの良好な溶解を達成するのに十分な攪拌とともに賦形剤(例えば、リン酸ナトリウム一塩基性、リン酸ナトリウム二塩基性、および塩化ナトリウム)を個別に添加する工程と

を含む方法を企図する。

【0083】

本明細書での使用のために企図された例示的な溶融ベースの製造方法は、以下の工程を含む：

工程1：必要量のHCO-40を、攪拌しながら約60 に加熱されたフラスコ中で溶融させる。液化されたとき、必要量のシクロスポリンを添加し、溶解されるまで混合する。次いで、オクトキシノール-40を添加し、溶液全体を一様になるまで混合する。

工程2：必要量の注射用水をステンレス鋼製容器に投入し、温度が25 になるまで攪拌する。

工程3：工程1からの内容物をステンレス鋼製容器に移し、溶解されるまで攪拌する。

工程4：必要量の塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝剤をステンレス鋼製容器に添加し、内容物を溶解されるまで混合する。

工程5：その容器に必要量のポビドンを添加し、溶解されるまで攪拌する。

工程6：工程5における溶液のpHを測定し、調整し(必要ならば)、注射用水で最終体積にする。

工程7：工程6からの溶液を無菌的にろ過し、成形同時充填(BFS)単位用量バイアル中に0.3 mLの名目充填体積で、無菌的に充填する。

工程8：バイアルを、ヒートシールホイルパウチで4 BFS単位の条片に包装する。

【0084】

一部の態様において、本開示は、シクロスポリンの眼科用局所製剤を調製する方法であって、

(1) 必要量のシクロスポリン、ポリアルコキシル化アルコールおよびポリオキシル脂

10

20

30

40

50

質を適当な溶媒に溶解させる工程と、

(2) 工程(1)から得られた溶液を適当なサイズの丸底フラスコに投入する工程と、

(3) 薄膜が得られるまで、回転蒸発によって溶媒を除去する工程と、

(4) 必要量の注射用水を、工程(3)の膜が入っているフラスコに添加し、混合する工程と、

(5) 緩衝剤系および等張化剤を工程(4)の溶液に添加する工程と、

(6) 必要量の生体付着性ポリマーを上記工程の溶液に添加する工程と、

(7) 必要ならば溶液のpHを調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、

(8) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアル中に充填する工程と

を含む方法を企図する。

10

【0085】

本明細書での使用のために企図された例示的な溶媒ベースの製造方法は、以下の工程；

(1) 必要量のシクロスポリン、オクトキシノール-40および水素化40ポリオキシルヒマシ油を適当な溶媒に溶解させる工程と、

(2) 工程(1)から得られた溶液を適当なサイズの丸底フラスコに投入する工程と、

(3) 薄膜が得られるまで、回転蒸発によって溶媒を除去する工程と、

(4) 必要量の注射用水を、工程(3)の膜が入っているフラスコに添加し、混合する工程と、

(5) リン酸緩衝剤および塩化ナトリウムを工程(4)の溶液に添加する工程と、

(6) 必要量のポビドンを上記工程の溶液に添加する工程と、

20

(7) 必要ならば溶液のpHを調整し、最終体積を注射用水で補う工程と、

(8) 溶液を無菌的にろ過し、単位用量バイアル中に充填する工程と

を含む。

【0086】

本開示は、例えば、本明細書に記載されるとおりの製剤の局所投与による、眼疾患または障害の処置または予防に関する。

【0087】

本開示の組成物または方法のいずれかによって処置される患者または対象は、ヒトまたは非ヒト動物のいずれかを意味し得る。ある実施形態において、本開示は、それを必要としているヒト患者における眼疾患の処置のための方法を提供する。ある実施形態において、本開示は、それを必要としているヒト患者における炎症性眼疾患の処置のための方法を提供する。別の実施形態において、本開示は、限定されないが、イヌ、ウマ、ネコ、ウサギ、アレチネズミ、ハムスター、齧歯動物、鳥類、水生哺乳動物、ウシ、ブタ、ラクダ科動物、および他の動物学的動物を含めて、それを必要としている獣医学的的患者における眼疾患の処置のための方法を提供する。

30

【0088】

本明細書に開示される組成物および方法の一部の実施形態において、シクロスポリンは、1種または複数の追加の活性成分、例えば、レゾルピンまたはレゾルピン様化合物、ステロイド(例えば、コルチコステロイド)などからなる群から選択される活性薬剤をさらに含む。一部の実施形態において、追加の活性薬剤には、レゾルピンが含まれる。一部の実施形態において、追加の活性薬剤には、コルチコステロイドが含まれる。一部の実施形態において、追加の活性薬剤には、レゾルピンおよびコルチコステロイドが含まれる。一部の実施形態において、追加の活性薬剤には、抗生物質、例えば、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ベシフロキサシン、およびレボフロキサシンからなる群から選択される1種または複数が含まれる。一部の実施形態において、追加の活性薬剤には、抗生物質、例えば、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ベシフロキサシン、およびレボフロキサシンからなる群から選択される1種または複数が含まれ、そのような薬剤の2番目は、本明細書に記載されるようなレゾルピン(限定することなく、化合物1001を含む)である。一部の実

40

50

施形態において、活性薬剤には、2種以上の活性薬剤が含まれ、前記活性薬剤の1種は、抗ウイルス剤、例えば、ガンシクロビル、トリフルリジン、アシクロビル、ファミシクロビル、バラシクロビル、ペンシクロビル、およびシドフォビルからなる群から選択される1種または複数の抗ウイルス剤である。一部の実施形態において、活性薬剤には、2種以上の活性薬剤が含まれ、活性薬剤の1種は、抗生物質、例えば、ガンシクロビル、トリフルリジン、アシクロビル、ファミシクロビル、バラシクロビル、ペンシクロビル、およびシドフォビルからなる群から選択される1種または複数の抗ウイルス剤であり、活性薬剤の2番目は、本明細書に記載されるようなレゾルピン（限定することなく、化合物1001を含む）である。

**【0089】**

用語「処置する (treating)」は、疾患、障害および/もしくは状態に罹りやすいことがあり得るが、それを有するとまだ診断されていない細胞、組織、系、動物もしくはヒトで、疾患、障害または状態が起こることを予防し；疾患、障害もしくは状態を安定化し、すなわち、その進展を停止させ；ならびに/または疾患、障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状を緩和し、すなわち、疾患、障害および/もしくは状態の回帰を引き起こすことを指す。

**【0090】**

本明細書で使用される場合、障害または状態を「予防する」治療用物質は、統計的試料において、未処置対照試料と比較して処置試料における障害または状態の出現を減少させ、あるいは未処置対照試料と比較して障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の開始を遅延させ、または未処置対照試料と比較して障害もしくは状態の1つもしくは複数の症状の重症度を低下させる化合物を指す。

**【0091】**

本明細書で使用される場合、用語「眼疾患 (ocular disease)」、「眼状態 (ocular condition)」、「目の疾患 (eye disease)」および「目の状態 (eye condition)」は、視力を脅かすことがあり、眼の不快をもたらし得、および全身の健康問題をシグナル伝達し得る、眼の疾患/状態を指す。

**【0092】**

本明細書で使用される場合、用語「前部疾患 (anterior segment disease)」は、眼表面、眼の前房、虹彩ならびに毛様体およびレンズに影響を与えるすべての障害を指す。眼表面は、角膜、結膜、眼瞼、涙腺およびマイボーム腺、ならびに相互接続神経から構成される。

**【0093】**

本明細書で使用される場合、「後部眼疾患 (posterior segment eye disease)」および「目の後部疾患 (back-of-the-eye disease)」は、眼の後部に影響を与えるすべての障害を指す。後部眼疾患は、後部眼部位、例えば、脈絡膜または強膜、硝子体、硝子体腔、網膜、視神経、ならびに後部眼部位を血管新生させ、または神経支配する血管および神経に主として影響を与える疾患である。

**【0094】**

したがって、別の態様において、本明細書に開示されるとおりの態様または実施形態のいずれかの製剤を局所投与することを含む、眼疾患または状態を処置または予防する方法が提供される。一部の実施形態において、眼疾患は、前部疾患である。一部の実施形態において、眼疾患は、後部疾患である。一部の実施形態において、眼疾患は、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎（虹彩炎）、網脈絡膜炎、後部ブドウ膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜炎、角結膜炎、春季カタル（VKC）、アトピー性角結膜炎、全身性免疫介在疾患、例えば、癬痕性結膜炎、および眼表面の他の自己免疫障害、眼瞼炎、強膜炎、加齢黄斑変性（AMD）、糖尿病性網膜症（DR）、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、眼血管新生、加齢黄斑変性（ARM D）、増殖性硝子体網膜

10

20

30

40

50

症（PVR）、サイトメガロウイルス（CMV）網膜症、視神経炎、球後神経炎、ならびに黄斑パッカーからなる群から選択される1種または複数である。一実施形態において、眼疾患は、ドライアイである。一実施形態において、眼疾患は、アレルギー性結膜炎である。一実施形態において、眼疾患は、加齢黄斑変性（AMD）である。一実施形態において、眼疾患は、糖尿病性網膜症である。

【図面の簡単な説明】

【0095】

【図1】ビヒクル、0.05重量%のシクロスポリンを含有する製剤および0.09重量%のシクロスポリンを含有する製剤によるSchirmer試験の結果を要約するグラフである。

10

【発明を実施するための形態】

【0096】

活性薬剤

本明細書で提供される方法および組成物の様々な態様および実施形態によれば、活性薬剤は、シクロスポリンに加えて存在する場合、生物学的過程に影響を与えることができる任意の薬剤であり得る。シクロスポリンに加えての活性薬剤（用語活性成分は、用語活性薬剤と互換可能に使用される）には、薬物、ホルモン、サイトカイン、毒素、治療剤、ビタミンなどが含まれる。一部の実施形態において、本明細書に開示される態様および実施形態による活性薬剤は、疾患もしくは状態を処置もしくは予防することができるか、またはそのことについて承認された薬剤であり、例えば、一部の実施形態において、活性薬剤は、眼疾患もしくは状態を処置するか、もしくは予防することができるか、またはそのことについて承認されている。

20

【0097】

一部の実施形態において、シクロスポリンに加えての活性薬剤は、抗生物質、例えば、アジスロマイシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ベシフロキサシン、およびレボフロキサシンからなる群から選択される1種または複数の抗生物質である。一部の実施形態において、活性薬剤は、抗ウイルス剤、例えば、ガンシクロビル、トリフルリジン、アシクロビル、ファミシクロビル、バラシクロビル、ペンシクロビル、およびシドフォビルからなる群から選択される1種または複数の抗ウイルス剤である。

30

【0098】

本明細書に開示される態様および実施形態のいずれかの一部の実施形態において、活性薬剤は、シクロスポリンA、その類似体、またはその薬学的に許容される塩である。

【0099】

最初は土壌真菌類 *Potypacaidium infilatum* から抽出された、シクロスポリンは、環状の11-アミノ酸構造を有し、例えば、シクロスポリンAからI、例えば、シクロスポリンA、B、C、DおよびGを包含する。シクロスポリンは、免疫応答性リンパ球、特にT-リンパ球の細胞質タンパク質シクロフィリンに結合し、複合体を形成する。複合体は、通常の下でインターロイキン-2（IL-2）の転写を誘導するカルシニューリンを阻害する。シクロスポリンは、リンホカイン産生およびインターロイキン放出も阻害し、エフェクターT細胞の機能の低下をもたらす。

40

【0100】

眼疾患

様々な態様および実施形態において、本明細書に開示される製剤は、眼疾患または障害を処置または予防するために使用されてもよい。本明細書で企図される眼疾患および障害には、前部疾患および後部疾患が含まれる。ある特定の実施形態において、本明細書に開示されるとおりの製剤で処置されてもよい例示的な眼疾患には、以下が含まれる。

【0101】

ドライアイ症候群（DES、慢性ドライアイ、乾性角膜炎；眼球乾燥症；乾性角結膜炎）は、眼の表面を維持する天然涙液層の消失、またはその組成の変更をもたらす様々な障

50

害を含む状態と定義され得る。涙液層がないと、視力が損なわれ、患者は重度の眼不快感を患い得る。DESは、過剰の涙液蒸発、または涙液産生の部位である涙腺における涙液産生の減少によって引き起こされ得る。この状態の正確な原因は知られておらず、涙液産生の減少と、涙器の1つまたは複数の構成要素の炎症との間の関連を支持する証拠がある。DESのために現在利用可能な薬物治療は、より有効でより良い、耐容性を示す産物の実質的な余地を残している。

【0102】

DESはまた、涙液および唾液を産生する腺が破壊される自己免疫障害であるシェーグレン症候群の顕現であってもよい。これは、口渇、涙の分泌の低下、および他の乾燥粘膜をもたらす。

【0103】

非感染性ブドウ膜炎は、実質的な視覚の病的状態を伴う、慢性炎症性の、推定Th1/Th17介在自己免疫疾患であり、潜在的に失明性である。ブドウ膜炎からの失明は、単一の炎症エピソードからは通常起こらず；むしろ、累積損傷が、炎症の再発性エピソードから起こる。失明をもたらす炎症性後遺症には、嚢腔様黄斑浮腫、白内障、硝子体破片、緑内障、黄斑病変（瘢痕および萎縮）、視神経症、および網膜剥離の1つまたは複数が含まれてもよい。

【0104】

前部ブドウ膜炎（虹彩炎）は、眼の前部で起こり、ブドウ膜炎の最も一般的な形態である。毛様体扁平部炎は、虹彩と脈絡膜との間の狭い領域である毛様体扁平部の炎症である。この状態は、若い男性でより頻繁に起こるが、通常は別の疾患を伴わない。後部ブドウ膜炎（コンドロイチス（chondroitis））は、主として脈絡膜；ブドウ膜路の後部部分に影響を与える。網膜も関与する場合、それは、脈絡網膜炎と呼ばれる。後部ブドウ膜炎は、自己免疫疾患に関連して起こるか、または全身感染に続いて起こり得る。後部ブドウ膜炎では、炎症は、数カ月から数年続き得、処置によってさえも、永久的視力損傷を引き起こし得る。

【0105】

ブドウ膜炎は、視力障害、眼痛、および視力喪失を引き起こし得る。米国における失明の新しい症例の約10%は、ブドウ膜炎によって引き起こされる。およそ300,000人が米国だけでブドウ膜炎を患い、それらの大部分は、前部ブドウ膜炎によって影響されている。ブドウ膜炎の処置のためのFDAにより承認された唯一の治療剤クラスは、コルチコステロイドであり、これは、複数の副作用、例えば、高血圧、高血糖、および高コレステロール血症、ならびに眼における、緑内障および白内障形成で注目されている。

【0106】

結膜炎（pink eye）は、眼瞼を裏打ちし、強膜の露出領域、または白眼を覆う保護膜である結膜の腫れ、かゆみ、灼熱感、および発赤を引き起こす疾患の群を表す。

【0107】

角膜炎は、角膜（眼の前部にある透明部分）の炎症である。角膜炎は、感染（細菌、真菌、ウイルス、寄生虫など）または非感染性作用物質によって引き起こされ得る（例えば、自己免疫疾患のある特定のタイプは、様々な非感染性角膜炎と関連している）。

【0108】

角結膜炎は、角膜および結膜の炎症を指す。

【0109】

春季カタル（VKC）は、上眼瞼での硬く、隆起している敷石様瘤を特徴とする再発性眼炎症疾患である。結膜の腫れおよび肥厚もあり得る。結膜は、角膜を除いて、眼瞼のみならず、眼の露出部分も裏打ちする最外膜である。

【0110】

アトピー性角結膜炎は、アトピーと呼ばれる状態の結果である。アトピーは、免疫系が所与のアレルゲンに反応して、正常より高いレベルの抗体を産生する遺伝的状態である。

【0111】

10

20

30

40

50

全身性免疫介在疾患、例えば、癬痕性結膜炎、および眼表面の他の自己免疫障害は、急性および慢性自己反応性機構が眼に相当の損傷を引き起こし得る状態の臨床的に異質の群を表す。重度で、結膜の上皮および固有質に影響を与える場合、癬痕形成が後に続いて起こり、線維症の結果として相当の機械的変化をもたらす。これらの状態は、一般にまれであるが、重大な病理および視覚障害の原因となり得る。

【0112】

眼瞼炎は、眼瞼の炎症を引き起こす一般的状態である。

【0113】

強膜炎は、強膜と知られる、眼の白色外膜に影響を与える深刻な炎症疾患である。

【0114】

加齢黄斑変性（AMD）は、鋭い中心視力を徐々に破壊する、老化に関連する疾患である。AMDは、網膜の中心に位置する黄斑に影響を与える。AMDは、湿潤型と乾燥型の2つの形態で生じる。湿潤型AMDは、網膜の後ろの異常血管が、黄斑下で成長し始めるときに起こる。これらの新しい血管は、非常に脆い傾向があり、血液および流体をしばしば漏出させる。血液および流体は、眼底におけるその正常位置から黄斑を高くする。黄斑に対する損傷は急速に起こる。乾燥型AMDは、黄斑における感光性細胞がゆっくりと壊れる際に起こり、影響を与えられた眼における中心視力を徐々にぼやけさせる。

【0115】

糖尿病は、いくつかの仕方で眼に影響を与え得る。糖尿病性網膜症（DR）は、眼底（網膜）における感光性組織の血管に対する損傷に起因する、糖尿病の合併症である。最初、糖尿病性網膜症は、症状をまったく引き起こさないか、または単に穏やかな視覚障害を引き起こし得る。しかしながら、最終的に、糖尿病性網膜症は、失明をもたらす。糖尿病性黄斑浮腫（DME）は、黄斑内の血管からの流体の漏出のための、糖尿病における網膜の腫れである。

【0116】

眼血管新生は、眼における血管の異常な、または過剰な形成である。眼血管新生は、糖尿病性網膜症および加齢黄斑変性（AMD）で示されてきた。

【0117】

増殖性硝子体網膜症（PVR）は、眼の内部での癬痕組織形成である。細胞が増殖するから「増殖性」、および問題が硝子体および網膜に関わるから「硝子体網膜症」である。PVRでは、癬痕組織は、収縮する網膜上にてシートで形成する。この顕著な収縮は、眼の中心に向けて網膜を引っ張り、網膜を重度に剥離し、ゆがませる。PVRは、前方および円周方向の両方への網膜の折り畳みとともに後方および前方の両方に起こり得る。

【0118】

サイトメガロウイルス（CMV）は、ヘルペスウイルスに関係し、ほとんどの人に存在している。人の免疫系が、疾患（HIV）、臓器もしくは骨髄移植、または化学療法のために抑制されているときに、CMVウイルスは、眼、および身体その他の部分に損傷および疾患を引き起こし得る。CMVは、網膜に損傷を引き起こすことによって症例の約30%で眼に影響を与える。これは、CMV網膜症と呼ばれる。

【0119】

視神経炎は、視神経が炎症を引き起こし、ミエリン鞘が損傷を受け、または破壊される際に起こる。眼の後ろに位置する視神経の部分で起こる神経損傷は、球後神経炎と呼ばれ、これは、視神経炎について時に使用される別の用語である。

【0120】

黄斑パッカーとしても知られる、網膜上膜は、黄斑の上で形成する癬痕組織様膜である。それは、典型的にはゆっくりと進行し、ぼやけおよびゆがみを引き起こすことによって中心視力に影響を与える。それが進行するにつれて、黄斑上の膜の引っ張りは、腫れを引き起こし得る。

【0121】

ある実施形態において、組成物は、例えば、移植後の角膜同種移植片の移植片拒絶反応

10

20

30

40

50

を予防するために使用され得る。炎症において、Tリンパ球が、外来組織の拒絶反応に介入する際に決定的で重要な役割を果たすことは周知である。拒絶反応の予防は、移植された角膜の健康を維持する際に最も重要である。拒絶反応は、角膜、例えば、角膜上皮、角膜基質または角膜内皮を構成する層のいずれかで起こり得る。角膜の機能は、内皮拒絶反応後に損なわれる可能性がある。内皮層は、角膜をコンパクトな状態で維持するのに役立つ、角膜基質から水を除去することによってポンプとして作用する。内皮層の機能が損なわれると、コラーゲン線維の配向性の乱れが後に続いて起こり、角膜の透明性が失われ得る。ヒト内皮細胞は、非複製可能性であり、結果として、拒絶反応の設定におけるドナー細胞損失は不可逆的であり、移植片機能および生存率の低下をもたらす得る。したがって、角膜移植レシピエントにおける拒絶反応の予防または処置のいずれかの目標は、内皮細胞損失を最小限にすることである。本開示の組成物は、角膜同種移植に続く拒絶反応の予防に使用することができる。

10

#### 【0122】

##### 追加の製剤成分

本開示の組成物はまた、他の成分、例えば、限定されないが、添加剤、補助剤、緩衝剤、等張化剤、生体付着性ポリマー、および保存剤を含んでもよい。眼に対して局所のための本開示の組成物のいずれかにおいて、混合物は、好ましくは約pH5～約pH8で製剤化される。このpH範囲は、実施例に記載されるとおりに、組成物への緩衝剤の添加によって達成されてもよい。ある実施形態において、製剤中の組成物のpH範囲は、約pH6.6～約pH7.0である。本開示の組成物は、任意の一般的な緩衝剤系、例えば、リン酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、およびホウ酸塩-ポリオール複合体によって緩衝されてもよく、pHおよび浸透圧は、周知の技術によって適切な生理学的値に調整されることが理解されよう。本開示の混合ミセル組成物は、緩衝水溶液中で安定である。すなわち、組成物が非安定であるようにさせる、緩衝剤と任意の他の成分との間の有害な相互作用はまったく存在しない。

20

#### 【0123】

等張化剤には、例えば、マンニトール、塩化ナトリウム、硝酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、デキストロース、キシリトール、またはそれらの組合せが含まれる。これらの等張化剤は、組成物の浸透圧を調整するために使用されてもよい。ある態様において、製剤の浸透圧は、約250～約350mOsmol/kgの範囲であるように調整される。ある好ましい態様において、製剤の浸透圧は、約280～約300mOsmol/kgに調整される。

30

#### 【0124】

添加剤、例えば、糖、グリセロール、および他の糖アルコールは、本開示の組成物中に含めることができる。医薬添加剤は、組成物中の他の成分の効力または潜在力を高めるために添加され得る。例えば、医薬添加剤は、カルシニューリン阻害剤の安定性を改善するために、組成物の浸透圧を調整するために、組成物の粘度を調整するために、または別の理由で、例えば、薬物送達の有効化のために、本開示の組成物に添加され得る。本開示の医薬添加剤の非限定的な例には、糖、例えば、トレハロース、マンノース、D-ガラクトース、およびラクトースが含まれる。ある実施形態において、糖は、薄膜を水和させる前に組成物中に（すなわち、内部的に）組み込むことができる。別の実施形態において、糖は、水和工程中に組成物中に（すなわち、外部的に）組み込むことができる。ある実施形態において、本開示の水形で透明な混合ミセル溶液は、添加剤、例えば、糖を含む。

40

#### 【0125】

ある実施形態において、本開示の組成物は、1種または複数の生体付着性ポリマーをさらに含む。生体付着とは、ある特定の合成および生物学的巨大分子およびヒドロコロイドが生物学的組織に付着する能力を指す。生体付着は、複雑な現象であり、ポリマーの特性、生物学的組織、および周囲環境に部分的に依存する。いくつかの要因、すなわち、水素架橋を形成することができる官能基（-OH、COOH）の存在、アニオン性電荷の存在および強度、粘液層に互いに貫通させ合うためのポリマー鎖の十分な弾性、ならびに高

50

分子量がポリマーの生体付着能に寄与することが見出された。生体付着系は、歯科、整形外科、眼科、および外科用途で使用されてきた。しかしながら最近では、他の領域における生体付着性材料の使用、例えば、軟部組織ベース人工代替品、および生物活性薬剤の局所放出のための制御放出系等に相当な関心が持たれている。そのような用途には、頬または鼻腔中の薬物の放出のための、および腸または直腸投与のための系が含まれる。

#### 【0126】

ある実施形態において、本開示の組成物は、少なくとも1種の生体付着性ポリマーを含む。生体付着性ポリマーは、組成物の粘度を高め、それにより、眼における滞留時間を増加させることができる。本開示の生体付着性ポリマーには、例えば、Carbopol (登録商標) (カルボマー)、Novelon (登録商標) (ポリカルボフィル) のようなカルボン酸ポリマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースのようなアルキルおよびヒドロキシアルキルセルロースを含むセルロース誘導体、ローカストビーン、キサントラン、アガロース、カラヤ、グアーのようなガム、ならびに、限定されないが、ポリビニルアルコール、ポビドン、ポリエチレングリコール、Pluronic (登録商標) (ポロキサマー)、トラガカント、およびヒアルロン酸；眼への封入薬剤の持続および制御された送達を与えるための相転移ポリマー (例えば、アルギン酸、カラギーナン (例えば、キリンサイ属 (Eucheuma)、キサントランおよびローカストビーンガム混合物、ペクチン、酢酸フタル酸セルロース、アルキルヒドロキシアルキルセルロースおよびその誘導体、ヒドロキシアルキル化ポリアクリル酸およびその誘導体、ポロキサマーおよびそれらの誘導体などを含む他のポリマーが含まれる。これらのポリマーの物理的特徴は、環境要因、例えば、単独または他の要因との組合せでのイオン強度、pH、または温度における変化によって介在され得る。ある実施形態において、任意選択の1種または複数の生体付着性ポリマーは、約0.01重量% ~ 約10重量%/体積、好ましくは約0.1 ~ 約5重量%/体積で組成物中に存在する。ある実施形態において、本開示の組成物は、例えば、PVP-K-30、PVP-K-90、HPMC、HEC、およびポリカルボフィルから選択される少なくとも1種の親水性ポリマー賦形剤をさらに含む。ある実施形態において、ポリマー賦形剤は、PVP-K-90、PVP-K-30、またはHPMCから選択される。ある実施形態において、ポリマー賦形剤は、PVP-K-90またはPVP-K-30から選択される。

#### 【0127】

ある実施形態において、保存剤が望まれる場合、組成物は、EDTA有/無のベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、Cosmocil (登録商標)、CQ、またはDowicil (登録商標) 200を含めて、多くの周知の保存剤のいずれかで任意選択で保存されてもよい。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されるとおりの製剤がいずれの保存剤も含まないことが望ましくあり得る。この点で、保存剤は、一部の実施形態において、単回使用容器に含まれる製剤中では必要なくても、望ましくなくてもよい。他の実施形態において、例えば、製剤が複数回使用容器に含まれるある特定の実施形態において、保存剤を含むことが有利であり得る。

#### 【0128】

眼科用組成物は、生体適合性で、水性の、透明な混合ミセル溶液として眼に局所的に投与され得る。組成物は、水性媒体に分散されているミセル中に組み込まれた、および/または封入された薬物を有する。

#### 【0129】

例示的实施形態の非限定的リスト

本開示の他の場所で記載され、および提供される態様および実施形態に加えて、以下の特定の实施形態の非限定的リストが、具体的に企図される。

1. 0.087 ~ 0.093 重量% のシクロスポリン、ポリオキシル脂質または脂肪酸、ならびにポリアルコキシル化アルコールを含む、眼科用製剤。
2. 0.087 ~ 0.093 重量% のシクロスポリン、および n = 40 のポリオキシル脂質または脂肪酸を含む、眼科用製剤。

10

20

30

40

50

3. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、およびポリオキシル脂質または脂肪酸を含む眼科用製剤であって、前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の0.5%に等しいか、またはそれを超える量で存在する、製剤。
4. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、およびポリオキシル脂質または脂肪酸を含む眼科用製剤であって、ナノミセルを含む、製剤。
5. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.5~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.01~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
6. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.6~2%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
7. 約0.09%のシクロスポリン、0.5~5%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
8. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.6~4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数のポリオキシル脂質、ならびに約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
9. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.7~4%のポリオキシル脂質または脂肪酸；および約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
10. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.8~4%のポリオキシル脂質または脂肪酸；および約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む眼科用製剤であって、ナノミセルを含む、製剤。
11. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.9~4%のポリオキシル脂質または脂肪酸；および約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む眼科用製剤であって、ナノミセルを含む、製剤。
12. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、約1%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.02~0.1%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
13. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、約1%のHCO-60、および約0.02~0.1%のオクトキシノール40を含む、眼科用製剤。
14. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.5~4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
15. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.5~4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.01%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
16. 約0.09%のシクロスポリン、0.5~4%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数、ならびに約0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
17. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.6~2%の、HCO-40、HCO-60、HCO-80、およびHCO-100からなる群から選択される1種または複数のポリオキシル脂質、ならびに約0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
18. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.6~2%のポリオキシル脂質または脂肪酸；および約0.05%のオクトキシノール-40を含む、眼科用製剤。
19. 0.087~0.093重量%のシクロスポリン、0.6~2%のポリオキシル

10

20

30

40

50

脂質または脂肪酸；および約 0.05% のオクトキシノール - 40 を含む眼科用製剤であって、ナノミセルを含む、製剤。

20. 0.087 ~ 0.093 重量% のシクロスポリン、0.6 ~ 2% のポリオキシル脂質または脂肪酸；および約 0.05% のオクトキシノール - 40 を含む眼科用製剤であって、ナノミセルを含む、製剤。

21. 0.087 ~ 0.093 重量% のシクロスポリン、約 1% の、HCO - 40、HCO - 60、HCO - 80、および HCO - 100 からなる群から選択される 1 種または複数、ならびに約 0.05% のオクトキシノール - 40 を含む、眼科用製剤。

22. 0.087 ~ 0.093 重量% のシクロスポリン、約 1% の HCO - 60、および約 0.05% のオクトキシノール 40 を含む、眼科用製剤。

23. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.6 ~ 2 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

24. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.8 ~ 2 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

25. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.9 ~ 1.5 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

26. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 1 ~ 1.5 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

27. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.5 ~ 5 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

28. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.6 ~ 5 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

29. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.6 ~ 4 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

30. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.6 ~ 3 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

31. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.6 ~ 2 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

32. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.6 ~ 1 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

33. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.8 ~ 5 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

34. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.8 ~ 4 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

35. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.8 ~ 3 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

36. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.8 ~ 2 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

37. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.9 ~ 2 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

38. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の 0.9 ~ 1.5 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

39. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の約 1 重量% である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

40. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の約 0.6 重量% 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

41. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の約 0.7 重量% 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

42. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の約 0.8 重量% 超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。

10

20

30

40

50

43. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の約0.9重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
44. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、前記製剤の約1重量%超である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
45. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~4重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
46. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~3重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
47. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~2重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。 10
48. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~1重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
49. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~0.5重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
50. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~0.1重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
51. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.005~0.05重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
52. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の0.008~0.02重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。 20
53. 存在する場合に前記ポリアルコキシル化アルコールが、前記製剤の約0.05重量%である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
54. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、ポリオキシルヒマシ油である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
55. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、HCO-60、HCO-80、またはHCO-100から選択される1種または複数である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
56. 前記ポリオキシル脂質または脂肪酸が、HCO-60である、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
57. 前記活性薬剤が、2種の異なる薬剤の組合せを含む、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。 30
58. 前記活性薬剤が、レゾルピンまたはレゾルピン様化合物、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、シクロスポリンA、およびボクロスポリンからなる群から選択される2種以上の活性薬剤を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
59. 前記活性薬剤が、レゾルピンおよびコルチコステロイドをさらに含む、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
60. 前記活性薬剤が、シクロスポリンAおよびコルチコステロイドを含む、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
61. 前記活性薬剤が、レゾルピン、シクロスポリンA、およびコルチコステロイドを含む、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。 40
62. 保存剤を含まない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
63. EDTA有/無のベンジルアルコール、塩化ベンザルコニウム、クロルヘキシジン、Cosmocil（登録商標）、CQ、またはDowicil（登録商標）200を含まない、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤。
64. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含む、方法。
65. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、前記方法が、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含み、前記疾患が、前部疾患である、方法。
66. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、前記方法が、先行する実 50

施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含み、前記疾患が、後部疾患である、方法。

67. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、前記方法が、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含み、前記疾患が、ドライアイ症候群、シェーグレン症候群、ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎（虹彩炎）、網脈絡膜炎、後部ブドウ膜炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜炎、角結膜炎、春季カタル（VKC）、アトピー性角結膜炎、全身性免疫介在疾患、例えば、癬痕性結膜炎、および眼表面の他の自己免疫障害、眼瞼炎、強膜炎、加齢黄斑変性（AMD）、糖尿病性網膜症（DR）、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、眼血管新生、加齢黄斑変性（ARM D）、増殖性硝子体網膜症（PVR）、サイトメガロウイルス（CMV）網膜症、視神経炎、球後神経炎、ならびに黄斑パッカーからなる群から選択される1種または複数である、方法。

10

68. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、前記方法が、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含み、前記疾患が、ドライアイ症候群である、方法。

69. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、前記方法が、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含み、前記疾患が、アレルギー性結膜炎である、方法。

70. 眼疾患または状態を処置または予防する方法であって、前記方法が、先行する実施形態のいずれかに記載の製剤を局所投与する工程を含み、前記疾患が、加齢黄斑変性（AMD）である、方法。

20

#### 【0130】

以下の実施例は、本発明の態様をさらに例証するために提供される。これらの実施例は、非限定的であり、本発明のいずれかの態様を限定すると解釈されるべきでない。

#### 【実施例1】

#### 【0131】

混合ナノミセルシクロスポリン含有製剤の調製

混合ナノミセル製剤シクロスポリンは、以下のとおりに調製する：

水素化40ポリオキシシロヒマシ油を溶融させ、

それにシクロスポリンをゆっくりと添加し、その後、成分を実質的に均一化し、

得られた均一混合物にオクトキシノール40を添加し、実質的に均一になるまで攪拌し、その後、

30

それぞれの良好な溶解を達するのに十分な攪拌とともに、賦形剤（例えば、リン酸ナトリウム一塩基性、リン酸ナトリウム二塩基性、および塩化ナトリウム）を個別に添加する。

#### 【0132】

調製された製剤は、様々な試験、例えば、封入効率、負荷効率、混合ナノミセルサイズ、および多分散性指数に供する。

#### 【0133】

混合ナノミセルサイズおよび多分散性指数：製剤サイズおよび多分散性指数は、Zetasizer、Malvern Instrument、NJによって決定する。簡潔には、およそ1mlのそれぞれの製剤をキュベットに移し、装置内に置いた。レーザービーム光を使用して、混合ナノミセルサイズを決定した。本開示で企図されるナノミセルは、約1~100nmの範囲の粒子サイズを有し；一部の実施形態において、粒子サイズは、約5~50nmの範囲に入り；一部の実施形態において、粒子サイズは、約10~40nmの範囲に入り；一部の実施形態において、粒子サイズは、約15nmである。

40

#### 【0134】

封入効率：製剤の封入効率を決定するために、調製された製剤はすべて、封入効率試験に供する。簡潔には、製剤は、均一性のためにボルテックス混合し、1mLを新たな（1.5mL）のエッペンドルフチューブに移す。それぞれの製剤を凍結乾燥して、エッペンドルフチューブの底部に固体を得る。得られた固体を1mLの有機溶媒（ジエチルエーテ

50

ル)に懸濁させて、逆ミセルを生成させ、その薬物を外部の有機溶媒中に放出する。有機溶媒をスピード真空で一晩蒸発させる。得られた逆ミセルを1 mLの2-プロパノールに再懸濁させ(希釈係数を考慮した)、さらに希釈して、HPLCによってそれぞれのミセル調製物に封入されたシクロスポリンの濃度を決定する。製剤の封入効率は、以下の式で計算する(式中、MNF = 混合ナノミセル製剤)：

$$\text{封入効率} = (\text{MNF 中で定量化された薬物の量}) / \text{MNF に添加された薬物の量} \times 100$$

#### 【0135】

HPLC法による薬物定量化：シクロスポリンのインビトロ分析は、Shimadzu HPLCポンプ(Shimadzu, Shimadzu Scientific Instrument, Columbia, MD)、Alcottオートサンプラ(モデル718AL)、Shimadzu UV/可視検出器(Shimadzu, SPD-20A/20AV, USA)、 $40 \pm 1$  にサーモスタットで調節されたODSカラム( $5 \mu\text{m}$ 、 $150 \times 4.6 \text{ mm}$ )、およびHewlett Packard HPLC積分器(Hewlett Packard, Palo Alto, CA)を用いて逆相高性能液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)法によって行う。移動相は、メタノール(MeOH)、水およびトリフルオロ酢酸(TFA)(70:30:0.05% v/v)からなり、これは、 $0.5 \text{ mL/分}$ の流量に設定する。検出波長は、 $272 \text{ nm}$ に設定する。試料レイ温度は、 $4$  に維持する。シクロスポリンのための検量線( $0.5 \sim 5 \mu\text{g/mL}$ )は、2-プロパノール中原液から適切な希釈液を作製することによって調製する。 $10 \mu\text{L}$ の注入体積を分析のためにHPLCカラムに注入する。調製された標準および試料をすべて、分析の前および間に $4$  で保存する。

#### 【実施例2】

#### 【0136】

溶媒ベース法または溶融ベース法を使用する混合ナノミセルシクロスポリン含有製剤の調製

シクロスポリンを封入する混合ナノミセル製剤は、2工程で溶媒蒸発法によって調製する：

バルク眼科用溶液をコンパウンディングする工程；および

成形同時充填(BFS)単位用量中へバルク眼科用溶液を充填し、その後、個別ホイルパウチ中に4 BFS単位の条片を包装する工程。

#### 【0137】

本明細書での使用のために企図される例示的な溶媒ベース製造方法を以下のとおりにより詳細に記載する：

工程1：必要量のシクロスポリン、オクトキシノール-40、およびHCO-40をエタノールに溶解させ、適当なサイズの丸底フラスコに投入する。フラスコを回転エバポレータに取り付け、回転を開始して、フラスコの内容物を混合する。

工程2：薄膜が得られるまで、回転蒸発によってエタノールを除去する。

工程3：必要量の注射用水を、工程2の膜が入っているフラスコに投入し、内容物を回転(層流)混合によって溶解させる。

工程4：必要量の塩化ナトリウムおよび前もって調製したリン酸緩衝剤をステンレス鋼製容器に添加し、内容物を混合する。

工程5：工程3からの内容物を、緩衝剤が入っている槽に移し、溶解されるまで攪拌する。

工程6：必要量のポビドン槽に添加し、溶解されるまで攪拌する。

工程7：工程6における溶液のpHを測定し、調整し(必要ならば)、注射用水で最終体積にする。

工程8：工程7からの溶液を無菌的にろ過し、成形同時充填(BFS)単位用量バイアル中に $0.25 \text{ mL}$ の名目充填体積で、無菌的に充填する。

工程9：バイアルをヒートシールホイルパウチに4 BFS単位の条片に包装する。

## 【 0 1 3 8 】

本明細書での使用のために企図される例示的な溶融ベース製造方法を以下のとおりにより詳細に記載する：

工程 1：必要量の HCO - 40 を、攪拌しながら約 60 に加熱されたフラスコ中で溶融させる。液化されたとき、必要量のシクロスポリンを添加し、溶解されるまで混合する。次いで、オクトキシノール - 40 を添加し、溶液全体を一様になるまで混合する。

工程 2：必要量の注射用水をステンレス鋼製容器に投入し、温度が 25 になるまで攪拌する。

工程 3：工程 1 からの内容物をステンレス鋼製容器に移し、溶解されるまで攪拌する。

工程 4：必要量の塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝剤をステンレス鋼製容器に添加し、内容物を溶解されるまで混合する。

工程 5：その容器に必要量のポビドンを添加し、溶解されるまで攪拌する。

工程 6：工程 5 における溶液の pH を測定し、調整し（必要ならば）、注射用水で最終体積にする。

工程 7：工程 6 からの溶液を無菌的にろ過し、成形同時充填（BFS）単位用量バイアル中に 0.3 mL の名目充填体積で、無菌的に充填する。

工程 8：バイアルを、熱密封ホイルパウチで 4 BFS 単位の条片に包装する。

## 【 実施例 3 】

## 【 0 1 3 9 】

エタノール溶媒蒸発法を使用しての混合ナノミセルシクロスポリン含有製剤の調製  
シクロスポリンを封入する混合ナノミセル製剤は、2 工程で溶媒蒸発法によって調製する：

バルク眼科用溶液をコンパウンディングする工程；および

成形同時充填（BFS）単位用量中へバルク眼科用溶液を充填し、その後、個別ホイルパウチ中に 4 BFS 単位の条片を包装する工程。

## 【 0 1 4 0 】

本明細書で用いられる製造方法を以下のとおりにより詳細に記載する：

工程 1：必要量のシクロスポリン、オクトキシノール - 40、およびビタミン E コハク酸ポリエチレングリコールをエタノールに溶解させ、適当なサイズの丸底フラスコに投入する。フラスコを回転エバポレータに取り付け、回転を開始して、フラスコの内容物を混合する。

工程 2：ワックス状固体が得られるまで、回転蒸発によってエタノールを除去する。

工程 3：必要量の注射用水を、工程 2 でのワックス状残渣が入っているフラスコに投入し、内容物を回転（層流）混合によって溶解させる。

工程 4：工程 3 からの内容物を、必要量のポビドン溶液が入っているステンレス鋼製容器に移し、内容物を一様になるまで混合する。

工程 5：必要量の塩化ナトリウムおよび前もって調製したリン酸緩衝剤を、工程 4 における溶液に添加し、内容物を混合する。

工程 6：工程 5 における溶液の pH を測定し、調整し（必要ならば）、注射用水で最終体積にする。

工程 7：工程 6 からの溶液を無菌的にろ過し、成形同時充填（BFS）単位用量バイアル中に 0.25 mL の名目充填体積で、無菌的に充填する。

工程 8：バイアルをヒートシールホイルパウチに 4 BFS 単位の条片に包装する。

## 【 実施例 4 】

## 【 0 1 4 1 】

追加溶融ベース法の二者択一順を使用しての混合ナノミセルシクロスポリン含有製剤の調製

工程 1：必要量の HCO - 40 を、攪拌しながら約 60 に加熱されたフラスコ中で溶融させる。液化されると、必要量のシクロスポリンを添加し、溶解され、一様になるまで混合する。

10

20

30

40

50

工程 2：必要量のオクトキシノール - 40 を約 60 に加熱し、液化されると、シクロスポリン H C O - 40 混合物に添加する。

工程 3：約 25 での必要量の注射用水を、溶解シクロスポリンが入っているフラスコに投入し、溶解されるまで攪拌する。

工程 4：そのフラスコに必要量の塩化ナトリウムおよびリン酸緩衝剤を添加し、内容物を混合する。

工程 5：P V P - K 90 を秤量し、溶液に添加し、溶解されるまで混合する。

工程 6：工程 5 における溶液の p H を測定し、調整し（必要ならば）、注射用水で最終体積にする。

#### 【実施例 5】

10

#### 【0142】

本明細書に記載されるプロトコルのいずれも、以下の試薬で行うことができる：

- 0.09 重量%のシクロスポリン、
- 1.0 重量%の水素化 40 ポリオキシリヒマシ油、および
- 0.05 重量%のオクトキシノール - 40 ( I g e p a l )、
- 0.405 重量%のリン酸ナトリウム一塩基性、ならびに任意選択で、
- 0.465 重量%のリン酸ナトリウム二塩基性、
- 0.05 重量%の塩化ナトリウム、
- 0.3 重量%のポビドン K 90、および

注射用水。

20

#### 【0143】

無作為化された、多施設、二重盲の、ビヒクル制御された、用量範囲研究を設計して、乾性角結膜炎 ( K C S ) のおよそ 420 の対象でビヒクルに対して、O T X - 101 眼科用溶液の 2 つの濃度、0.09% および 0.05% を評価した。スクリーニングでの適格基準 ( 6 カ月間以上にわたる K C S の患者報告病歴、両側 K C S の臨床診断、3 以上 ~ 9 以下のリサミングリー染色スコア、および修正「ドライアイにおける症状評価」( S A N D E ) アンケートに基づく 40 以上の全般的症状スコア) を満たした対象が、両眼に 1 日 2 回 ( B I D ) 14 日間局所的に投与されたビヒクルによるランオン期間に参加した。ランイン後、少なくとも 1 つの眼でリサミングリー染色スコアおよび全般的症状スコア選択基準を継続して満たした対象は、3 処置群の 1 つに無作為化され、12 週 ( 84 日 )

30

- O T X - 101 0.05% 両眼に 1 滴、B I D、
- O T X - 101 0.09% 両眼に 1 滴、B I D、および
- ビヒクル 両眼に 1 滴、B I D。

#### 【0144】

対象の症状は、S A N D E アンケートで評価し、対象の徴候は、リサミングリー染色、角膜フルオレセイン染色、S c h i r m e r 試験 ( 無麻酔 )、および涙液中断時間で評価し、対象の処置満足度は、5 点順序尺度を使用して評価した。安全性は、S n e l l e n 視力 ( V A )、スリットランプ検査、眼内圧 ( I O P ) 眼圧測定、拡張型検眼鏡検査 / 眼底検査、有害事象 ( A E ) 収集、および併用薬再検討によって評価した。安全性および効力評価は、14、28、42、56、および 84 日目の治験来院時に行った。両眼を各来院で評価した。

40

#### 【0145】

結果を図 1 に示し、ここで、本開示による製剤 ( 0.09 重量%のシクロスポリンを含有 ) が、プラセボまたはわずか 0.05 重量%のシクロスポリンを含有する製剤と比べて実質的により有効であることがわかる。

#### 【0146】

0.09 重量%のシクロスポリンを含有する本開示による製剤は、S c h r m e r 試験 ( p = 0.007 ) に関してビヒクルよりも優れているだけでなく、そのような製剤は、結膜染色 ( 集団感染の複数事例 ( c o - p r i m a r y )、p = 0.008 ) および角膜

50

染色 ( $p < 0.001$ ) に関してもビヒクルよりも優れていた。本開示の製剤 (0.09 重量%のシクロスポリンを含有) は、対象において臨床的に意味のある涙液産生の改善を示し、両眼についてのデータに基づいてベースラインからの Schirmer 試験スコアの増加が 10 mm 以上であった。

【0147】

本明細書に例証的に記載された本発明は、本明細書に具体的に開示されていない、いずれかの要素 (単数) または要素 (複数)、限定 (単数) または限定 (複数) の非存在下でも実施されてよい。用いられてきた用語および表現は、説明の用語であって、限定の用語としてではなく使用され、そのような用語および表現の使用において、示されおよび記載された特色のいずれの等価物またはその部分も排除する意図はないが、様々な変更が特許請求された本発明の範囲内で可能であることが理解される。したがって、本発明は好ましい実施形態および最適な特色によって具体的に開示されてきたが、開示された本明細書での概念の変更および変化は、当業者によって頼りにされてもよいこと、ならびにそのような変更および変化は、添付の特許請求の範囲により定義されるとおりの本発明の範囲内であるとみなされることが理解されるべきである。

10

【0148】

本明細書で言及または引用された論文、特許、および特許出願、ならびに他の文書および電子的に利用可能な情報のすべての内容は、あたかもそれぞれの個別の刊行物が参照により組み込まれるように具体的かつ個別に示されるのと同じ程度に、それらの全体が参照により本明細書によって組み込まれる。本出願人は、本出願に、任意のそのような論文、特許、特許出願、または他の文書からの資料および情報のいずれかおよびすべてを物理的に組み込む権利を留保する。

20

【0149】

本明細書に例証的に記載された本発明は、本明細書に具体的に開示されていない、いずれかの要素 (単数) または要素 (複数)、限定 (単数) または限定 (複数) の非存在下で適切に実施されてもよい。したがって、例えば、用語「含む (comprising)」、「含む (including)」、「含有する (containing)」などは、拡張的にかつ限定なしに読まれるものとする。さらに、本明細書で用いられた用語および表現は、説明のためであって、限定のためでない用語として使用されており、そのような用語および表現の使用において、示されおよび記載された特色のいずれの等価物、またはその部分も排除する意図はないが、様々な変更が特許請求された本発明の範囲内で可能であることが理解される。したがって、本発明は好ましい実施形態および最適な特色によって具体的に開示されてきたが、開示された本明細書でそこに具体化された本発明の変更および変化は、当業者によって頼りにされてもよいこと、ならびにそのような変更および変化は、本発明の範囲内であるとみなされることが理解されるべきである。

30

【0150】

本発明は、本明細書で広くかつ包括的に記載されてきたが、包括的な開示内に入るそのより狭い種および下位包括的な群のそれぞれも、本発明の部分を形成する。これは、削除された材料が本明細書で具体的に具陳されているかどうかにかかわらず、類概念からいずれかの主題を除く条件つきでまたは否定的限定で、本発明の包括的記載も含む。

40

【0151】

さらに、本発明の特色または態様がマーカッシュ群に関して記載されている場合、当業者は、マーカッシュ群のいずれかの個別のメンバーまたはメンバーの下位群に関してそれによって記載されていることを理解する。

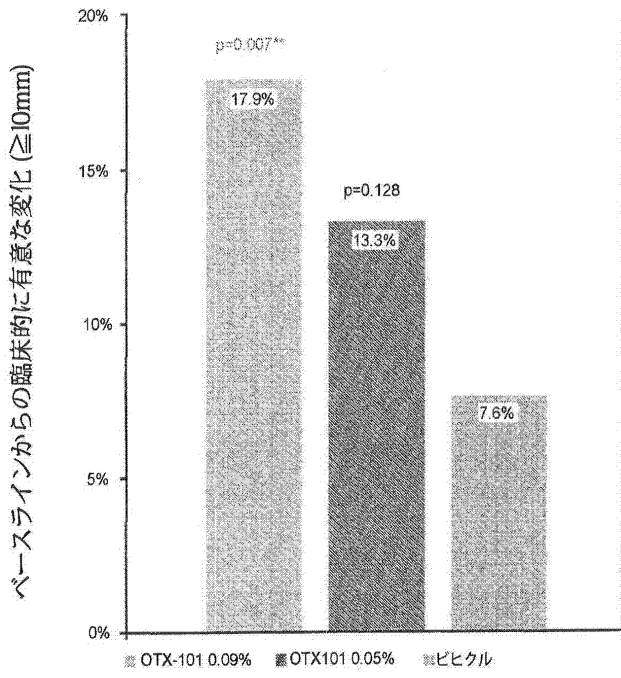
【0152】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内で示される。

50

【 図 面 】

【 図 1 】



10

20

【 外国語明細書 】

[2024161602000003.pdf](#)

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

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/311,177

(32)優先日 平成28年3月21日(2016.3.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713

弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ウェイス, シドニー エル

アメリカ合衆国、ニュージャージー・07869、ランドルフ、ドーン・レーン・6

(72)発明者 ミトラ, アシム ケイ

アメリカ合衆国、カンザス・66221、オーヴァーランド・パーク、スターンズ・ストリート・  
15065

(72)発明者 マクナリー, ユージーン ジェイ.

アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53711、フィッツバーグ、ボスハード・ドライブ・303  
7・6・ダウン・レーン