(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533635
(P2024-533635A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/44*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/44	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*27/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全31頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-518131(P2024-518131)
(86)(22)出願日　令和4年9月20日(2022.9.20)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月21日(2024.5.21)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/076726
(87)国際公開番号　WO2023/044502
(87)国際公開日　令和5年3月23日(2023.3.23)
(31)優先権主張番号　63/261,404
(32)優先日　令和3年9月20日(2021.9.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　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,
最終頁に続く

(71)出願人　523306184
イオリクス セラピューティクス，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０１０，バーリンゲーム，ハワード・アベニュー １３２５ ナンバー９０４
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100122644
弁理士　寺地 拓己
(72)発明者　グラハム，リチャード
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ロフルミラストの眼科用医薬組成物

(57)【要約】
本発明は、ホスホジエステラーゼ－４阻害剤であるロフルミラストの安定な眼科用医薬製剤、およびそれを作製する方法に関する。ロフルミラストの新規な眼科用医薬製剤は、増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含み得る。好ましい実施形態では、眼科用医薬組成物のｐＨは、６．０～６．７の間である。ロフルミラストの安定な眼科用医薬製剤を作製する方法は、別個の活性成分および不活性成分の処理を含み得る。さらに、本方法は、粒度凝集を緩和し、最適化された懸濁剤を生成する清澄濾過を含み得る。さらに、本方法は、最終的な薬物製品の最終滅菌を含み得る。
【選択図】図１

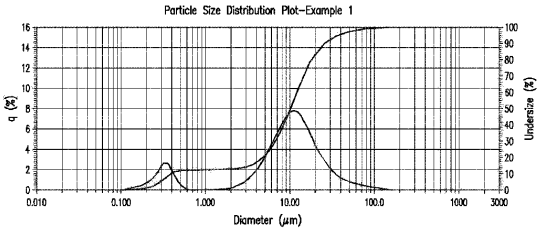


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療有効量のロフルミラスト；
ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む増粘剤；
界面活性剤；および
緩衝剤
を含む眼科用医薬組成物。
【請求項２】
界面活性剤が、ポリソルベートである、請求項１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項３】
緩衝剤が、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である、請求項１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項４】
ｐＨが、６．０～６．７の間である、請求項１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項５】
懸濁剤である、請求項１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項６】
約５μｍ～約２５μｍのｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する、請求項５に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項７】
約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する、請求項５に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項８】
ガンマ線滅菌によって最終的に滅菌され、有効物質の元の値の９９％より大きい保持効力によって特徴付けられる、請求項１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項９】
治療有効量のロフルミラスト；
ポリビニルピロリドンを含む増粘剤；
界面活性剤；および
緩衝剤
を含む眼科用医薬組成物。
【請求項１０】
界面活性剤が、チロキサポールである、請求項９に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１１】
緩衝剤が、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である、請求項９に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１２】
ｐＨが、６．０～６．７の間である、請求項９に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１３】
懸濁剤である、請求項９に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１４】
約５μｍ～約２５μｍのｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する、請求項１３に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１５】
約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する、請求項１３に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１６】
ガンマ線滅菌によって最終的に滅菌され、有効物質の元の値の９９％より大きい保持効力によって特徴付けられる、請求項９に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１７】

治療有効量のロフルミラスト；
カルボキシメチルセルロースを含む増粘剤；
界面活性剤；および
緩衝剤
を含む眼科用医薬組成物。
【請求項１８】
界面活性剤が、ポリソルベートである、請求項１７に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項１９】
緩衝剤が、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である、請求項１７に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項２０】
ｐＨが、６．０～６．７の間である、請求項１７に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項２１】
懸濁剤である、請求項１７に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項２２】
約５μｍ～約２５μｍのｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する、請求項２１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項２３】
約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する、請求項２１に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項２４】
ガンマ線滅菌によって最終的に滅菌され、有効物質の元の値の９９％より大きい保持効力によって特徴付けられる、請求項１７に記載の眼科用医薬組成物。
【請求項２５】
ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を製造する方法であって：
（ａ）ロフルミラストと少なくとも１つの不活性成分を混合して、医薬組成物を得る工程と；
（ｂ）医薬組成物を包装する工程と；
（ｃ）乾熱滅菌およびガンマ線照射の群から選択される少なくとも１つを使用することによって、包装中の医薬組成物を最終的に滅菌する工程と、
を含む方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
[0001]本出願は、２０２１年９月２０日に出願された米国仮出願第６３／２６１，４０４号の優先権を主張し、これは本明細書に参照により組み込まれる。
【０００２】
[0002]本発明は、ホスホジエステラーゼ－４阻害剤であるロフルミラストの安定で薬学的に有効な眼科用組成物に関する。より詳細には、本発明は、増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含むロフルミラストの新規な眼科用医薬組成物に関する。加えて、本発明は、組成物の効力および純度を最適化する、ロフルミラストの薬学的に有効な眼科用組成物を製造する方法を含む。
【背景技術】
【０００３】
[0003]ロフルミラストは、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）４型の強力かつ選択的な長期作用性阻害剤であり、抗炎症性および潜在的な抗悪性腫瘍活性を有する。ロフルミラストは、気管支治療剤として、同様に炎症性障害の処置に好適であることが公知である。ロフルミラストを含有する組成物は、ヒトおよび動物用の医薬品に使用され：炎症性およびアレルゲン誘導性の気道障害（例えば、気管支炎、喘息、ＣＯＰＤ）、皮膚疾患（例え

ば、増殖性、炎症性、およびアレルゲン誘導性の皮膚障害）、ならびに胃腸管領域における全身性炎症（クローン病および潰瘍性大腸炎）を含むが、これらに限定されない疾患の処置および予防用に提案されてきた。ロフルミラストの経口医薬組成物は、ＣＯＰＤ用にＤａｌｉｒｅｓｐ（登録商標）（米国）およびＤａｘａｓ（登録商標）（ヨーロッパ）の商標名で現在販売されており、ロフルミラストクリームの局所的組成物が、皮膚科学的使用のために、乾癬用にＺｏｒｙｖｅ（商標）（米国）の商標名で現在販売されている。

【０００４】

[0004]ロフルミラストおよびその合成は、米国特許第５，７１２，２９８号に記載されている。ロフルミラストなどの、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）－４阻害特性を有する医薬化合物は、乾癬およびアトピー性皮膚炎などの炎症性障害の処置に治療上有効であり、有用であることが認識されている。経口および経皮的な医薬組成物の治療的有効性が研究されてきたが、眼の炎症性または免疫介在性の障害を処置するのに好適なロフルミラストの眼科用医薬組成物に対する必要がある。今日、抗炎症性の眼用薬物の市場の大部分は、抗生物質／抗菌剤（感染性／炎症性の徴候の文脈において）、免疫調節剤（免疫抑制薬および副腎皮質ステロイドを含む）、ならびに非ステロイド系抗炎症剤に基づく。これらの主要な種類の薬剤は、典型的には、中期から長期の炎症性疾患の臨床的必要を満足しないか、または著しい併存症および安全上の課題が存在する。したがって、簡便で容認できる形態の抗炎症性のロフルミラスト眼科用製剤に対する未だ対処されていない高い必要性がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

[0005]医薬的眼科用剤は、容認性、滅菌性、安全性、および有効性の均衡をとらなければならないため、薬剤の目への送達は非常に困難である。Ｐｒｉｙａｎｋａ Ａｇａｒｗａｌら、Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ Ｃｏｎｓｉｄｅｒａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ Ｄｒｙ Ｅｙｅ Ｄｉｓｅａｓｅ、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ、１３、２０７（２０２１年２月３日）は、眼科用医薬製剤に関する製剤上の難題を論じている。例えば、製剤用賦形剤の乏しい容認性があり得る。加えて、患者コンプライアンスが低いことが、眼科用医薬製剤では頻繁に難題となる。活性剤の物理化学的特性を保持し、目に対して容認できるｐＨおよび不活性成分の狭い範囲に収まりながら、滅菌条件下で製造され得て、目に対して有効な用量で送達され得る、安定な眼科用製剤を開発することは非常に困難である。眼への送達は、眼表面、前眼区、または後眼区のいずれかに集中される。眼表面製剤は、１日に１回～４回以上、患者によって送達されることが多く、在宅患者の送達に見られる一般的な操作者の誤差：滅菌性の課題、送達量の変動、および位置の正確さにもかかわらず、投薬の一貫性、また有効量を送達する融通性が要求されるというさらなる難題を有する。長期の眼疾患を有する患者はまた、活性成分および不活性成分ならびに防腐剤に対する感受性が高くなり、さらなる製剤化の難題が生じている。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

[0006]本発明は、ホスホジエステラーゼ－４阻害剤であるロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物に関する。特定の実施形態では、ロフルミラストの眼科用医薬製剤は、増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含む。本出願の発明者らは、容認できる眼への送達の標的ｐＨにおいて、ロフルミラストの溶解度が極めて低いことに起因して、ロフルミラストが、最適な効力、粒度分布、低レベルの分解物、最適な再懸濁性、および無菌条件を通して安定性を維持する能力を伴って、懸濁剤中に留まる条件を作り出すことが実に極めて困難であることを見出した。本発明者らは、臨床的に好適な製剤が生成され得る条件およびプロセスには、非常に制限があることを見出した。本発明の製剤は、ロフルミラスト濃度の範囲内で、これらの問題および課題に取り組むことができる。

【０００７】

[0007]本出願の発明者らは、ロフルミラストが、特定の眼科用医薬組成物において、低い可能性で加水分解を受けることを確認した。本出願の発明者らは、本発明の眼科用医薬組成物が、加水分解の速度を低減し得ることを発見した。特定の実施形態では、眼科用医薬組成物のｐＨは約６．０～６．７の間であり、これはロフルミラストの加水分解の速度を低減することができ、それによって、薬剤中の他の物質の比率を最小化し、製品の純度および効力を高める。

【０００８】

[0008]本発明の一実施形態は、治療有効量のロフルミラスト、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含む眼科用医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベートである。特定の実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である。特定の実施形態では、医薬組成物は、懸濁剤である。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約５μｍ～約２５μｍ、またはより好ましくは、約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する。

【０００９】

[0009]本発明の別の実施形態は、治療有効量のロフルミラスト、ヒドロキシエチルセルロースを含む増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含む眼科用医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベートである。特定の実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である。特定の実施形態では、医薬組成物は、懸濁剤である。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約５μｍ～約２５μｍ、またはより好ましくは、約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する。

【００１０】

[00010]本発明の別の実施形態は、治療有効量のロフルミラスト、ポリビニルピロリドンを含む増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含む眼科用医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、界面活性剤は、チロキサポールである。特定の実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である。特定の実施形態では、医薬組成物は、懸濁剤である。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約５μｍ～約２５μｍ、またはより好ましくは、約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する。

【００１１】

[00011]本発明のまた別の実施形態は、治療有効量のロフルミラスト、カルボキシメチルセルロースを含む増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含む眼科用医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベートである。特定の実施形態では、緩衝剤は、リン酸緩衝剤およびクエン酸緩衝剤である。特定の実施形態では、医薬組成物は、懸濁剤である。好ましい実施形態では、医薬組成物は、約５μｍ～約２５μｍ、またはより好ましくは、約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する。

【００１２】

[00012]本発明の別の実施形態は、治療有効量のロフルミラスト、ペトロラタム、および鉱油を含む、安定な滅菌した眼科用軟膏組成物を提供する。特定の実施形態では、組成物は、約０．１％～約１．０％ｗ／ｗのロフルミラスト、約７５％～約８５％ｗ／ｗのペトロラタム、および約２０～約２５％ｗ／ｗの鉱油を含む。

【００１３】

[00013]本発明の別の実施形態は、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を、無菌条件下で製造する方法を提供する。本方法は：（ａ）熱滅菌または放射線照射滅菌の形態を使用して、ロフルミラストを滅菌する工程と；（ｂ）増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤からなる群から選択される少なくとも１つの不活性成分をオートクレーブ滅菌する工程と；（ｃ）滅菌されたロフルミラストと少なくとも１つの滅菌された不活性成分を混合して、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を生成する工程と、を含む。特定の実施形態では、ロフルミラストは、ロフルミラストの融点未満の温度で、乾熱滅菌を使用して滅菌される。特定の実施形態では、低レベルのガンマ線照射が使用されて、ロフルミラス

トを滅菌する。特定の実施形態では、ロフルミラストの眼科用医薬組成物は、懸濁剤である。

【００１４】

[00014]本発明の別の実施形態は、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を製造する方法であって：（ａ）ロフルミラストと少なくとも１つの滅菌された不活性成分を混合して、医薬組成物を得る工程と；（ｂ）医薬組成物を包装する工程と；（ｃ）ガンマ線照射を使用することによって、包装中の医薬組成物を最終的に滅菌する工程と、を含む方法を提供する。

【００１５】

[00015]本発明の別の実施形態は、ロフルミラストの安定な眼科用医薬懸濁剤を製造する方法を提供し、それによって、ロフルミラストの眼科用医薬組成物の粒度をさらに低減する。特定の実施形態では、本方法は、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を、清澄濾過を使用して濾過し、約１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する懸濁剤を製造する工程をさらに含む。

【００１６】

[00016]本明細書に組み込まれ、本開示の一部を形成する添付の図面は、本発明のさまざまな実施形態を例示する助けとなり、説明とともに、当業者が本明細書に開示される実施形態を作製および使用することを可能にするように、本発明を説明するのにさらに役立つ。図中の誤差バーは、標準偏差値である。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１】[00017]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットである。

【図２】[00018]０．１０％のロフルミラスト、０．３５％のヒドロキシエチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットである。

【図３】[00019]０．１０％のロフルミラスト、０．６０％のポリビニルピロリドン、０．３％のチロキサポール、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットである。

【図４】[00020]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットである。

【図５Ａ】[00021]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、オートクレーブ処理前の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図５Ｂ】[00022]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、オートクレーブ処理後の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図５Ｃ】[00023]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、６．４～６．５のｐＨにおける、オートクレーブ処理前の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図５Ｄ】[00024]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメ

チルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、６．４～６．５のｐＨにおける、オートクレーブ処理後の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図６Ａ】[00025]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、オートクレーブ処理前の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図６Ｂ】[00026]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、オートクレーブ処理後の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図６Ｃ】[00027]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、６．４～６．５のｐＨにおける、オートクレーブ処理前の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図６Ｄ】[00028]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む例示的な眼科用医薬組成物に関する、６．４～６．５のｐＨにおける、オートクレーブ処理後の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラムである。

【図７】[00029]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、混合および７日間の保存を伴う非オートクレーブ処理の条件を比較した粒度分布プロットである。

【図８】[00030]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、混合および７日間の保存を伴うオートクレーブ処理の条件を比較した粒度分布プロットである。

【図９】[00031]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、混合および７日間の保存を伴う非オートクレーブ処理の条件を比較した粒度分布プロットである。

【図１０】[00032]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、７．４のｐＨにおける、混合および７日間の保存を伴うオートクレーブ処理の条件を比較した粒度分布プロットである。

【図１１】[00033]０．１０％のロフルミラスト、０．３０％のヒドロキシプロピルメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、６．４～６．５のｐＨにおける、撹拌を伴う非オートクレーブ処理とオートクレーブ処理の条件とを比較した粒度分布プロットである。

【図１２】[00034]０．１０％のロフルミラスト、０．５０％のカルボキシメチルセルロース、０．１％のポリソルベート、０．４５％のホスフェート、および０．０５％のシトレートを含む眼科用医薬組成物に関する、６．４～６．５のｐＨにおける、撹拌を伴う非オートクレーブ処理とオートクレーブ処理の条件とを比較した粒度分布プロットである。

【図１３】[00035]ロフルミラストおよびロフルミラストＡＰＩの例示的な眼科用医薬組成物の粒度中央値およびＨＰＬＣ効力を比較するプロットである。

【図１４】[00036]乾熱滅菌後のバルクロフルミラストＡＰＩに関する粒度分布プロットである。

【図１５－１】[00037]図１５Ａは最終ガンマ線滅菌前のロフルミラスト懸濁剤に関す

る粒度分布プロットである。[00038]図１５Ｂは最終ガンマ線滅菌直後の粒度分布プロットである。
【図１５－２】[00039] 図１５Ｃは最終ガンマ線滅菌の３日後の粒度分布プロットである。[00040]図１５Ｄは最終ガンマ線滅菌の７日後の粒度分布プロットである。
【図１６Ａ】[00041]０．１％のロフルミラスト懸濁剤に関する、異なる安定性条件下（５℃、２５℃、および４０℃）での最終ガンマ線滅菌後の粒度分布プロットである。
【図１６Ｂ】[00042]０．３％のロフルミラスト懸濁剤に関する、異なる安定性条件下（５℃、２５℃、および４０℃）での最終ガンマ線滅菌後の粒度分布プロットである。
【図１６Ｃ】[00043]１．０％のロフルミラスト懸濁剤に関する、異なる安定性条件下（５℃、２５℃、および４０℃）での最終ガンマ線滅菌後の粒度分布プロットである。
【図１７Ａ】[00044]０．１％のロフルミラスト懸濁剤に関する、異なる安定性条件下（５℃、２５℃、および４０℃）での最終ガンマ線滅菌後の不純物の百分率である。
【図１７Ｂ】[00045]０．３％のロフルミラスト懸濁剤に関する、異なる安定性条件下（５℃、２５℃、および４０℃）での最終ガンマ線滅菌後の不純物の百分率である。
【図１７Ｃ】[00046]１．０％のロフルミラスト懸濁剤に関する、異なる安定性条件下（５℃、２５℃、および４０℃）での最終ガンマ線滅菌後の不純物の百分率である。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
[00047]本明細書に記載される特定の方法論、プロトコル、および試薬は変更できるため、本発明はこれらに限定されないことを理解されたい。また、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的とし、添付の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図したものではないことも理解されたい。別段に定義されない限り、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、本発明が属する技術分野の業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。
【００１９】
[00048]本明細書で引用される全ての刊行物、特許および特許出願は、別段記載されない限り、その全容が参照により本明細書に組み込まれる。刊行物、特許、または特許出願および参照により本明細書に組み込まれる本開示において同じ用語が定義される場合、本開示における定義が支配的な定義を表す。特定の種類の化合物、化学などを説明するために参照される刊行物、特許、特許出願に関して、そのような化合物、化学などに関する部分が、参照により本明細書に組み込まれる文献の部分である。
【００２０】
[00049]本明細書で使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、および「ｔｈｅ」は、文脈によってそうでない旨が明確に示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意されたい。したがって、例えば、「活性成分」は、単一の成分および２つ以上の異なる成分を含む。
【００２１】
[00050]用語「約」は、数値と関連して使用された場合、示された数値より５％小さい下限値を有し、示された数値より５％大きい上限値を有する範囲内の数値を包含することを意図する。
【００２２】
[00051]用語「有効な」は、疾患症状の重症度の低下、疾患症状のない期間の頻度および期間の増加、または疾患苦痛に起因する機能障害もしくは能力障害の防止をもたらすのに十分な量の化合物、薬剤、物質、製剤または組成物の量を指す。その量は、単回投薬としてまたは複数回投薬レジメンにより、単独でまたは他の化合物、薬剤もしくは物質と組み合わせられてもよい。当業者は、対象の体格、対象の症状の重症度、および選択された特定の組成物または投与経路などの要因に基づき、このような量を決定することができる。
【００２３】
[00052]「薬学的に許容される」とは、ヒトまたは動物に対する投与に対し、一般的

に安全であることを意味する。好ましくは、薬学的に許容される成分は、動物、より詳細にはヒトにおける使用に関して、連邦もしくは州政府の規制機関により承認されたか、または米国薬局方、Ｉｎｃ．、Ｒｏｃｋｖｉｌｌｅ　Ｍｄ．によって出版された米国薬局方、もしくは他の一般に認められている薬局方に収載されるものである。

【００２４】

[00053]本発明による「医薬組成物」は、異なる活性成分ならびに希釈剤および／もしくは担体が互いに混合された組成物の形態で存在してもよく、または活性成分が部分的にもしくは全体的に異なった形態で存在する、組み合わされた調製物の形態を取ってもよい。そのような組合せまたは組み合わされた調製物の例は、小分けキットである。

【００２５】

[00054]用語「ロフルミラスト」は、本出願で使用される場合、言及がロフルミラスト自体であることが別段に規定されない限りまたは文脈において明らかでない限り、ロフルミラスト、その塩、ロフルミラストのＮ－酸化物、およびその塩、ならびに他の代謝物を指す。

【００２６】

[00055]本明細書で使用される場合、用語「対象」または「患者」は、最も好ましくはヒトを指す。用語「対象」または「患者」は、本明細書に記載の化合物から利益を受ける可能性がある任意の哺乳動物を含み得る。

【００２７】

[00056]「治療量」または「治療有効量」は、意図された目的を達成するのに十分な治療剤の量である。所与の治療剤の有効量は、薬剤の性質、投与経路、治療剤を受ける対象の体格、および投与目的などの要因によって変動する。それぞれ個々の場合の有効量は、当技術分野で確立された方法により、当業者によって経験的に決定され得る。

【００２８】

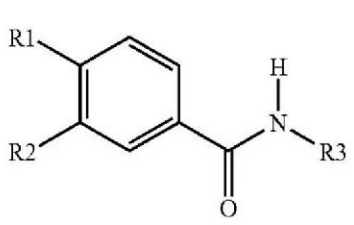
[00057]本明細書で使用される場合、疾患または障害を「処置する」、「処置すること」または「処置」は、以下：（ａ）障害の重症度および／または持続期間を低減すること；（ｂ）処置される障害（複数可）に特徴的な症状の発生を制限または防止すること；（ｃ）処置される障害（複数可）に特徴的な症状の悪化を阻害すること；（ｄ）以前に障害（複数可）を有した患者におけるその障害（複数可）の再発を制限または防止すること；ならびに（ｅ）以前に障害（複数可）の症状があった患者における症状の再発を制限または防止すること、のうちの１つまたは複数を成し遂げることを意味する。

【００２９】

[00058]本発明は、ホスホジエステラーゼ－４阻害剤であるロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物に関する。ロフルミラストは、式（Ｉ）：

【００３０】

【化１】



【００３１】

（式中、Ｒ１はジフルオロメトキシであり、Ｒ２はシクロプロピルメトキシであり、Ｒ３は３，５－ジクロロピリド－４－イルである）の化合物である。

[00059]ロフルミラストは、化学名Ｎ－（３，５－ジクロロピリド－４－イル）－３－シクロプロピルメトキシ－４－ジフルオロメトキシベンズアミドを有する。ロフルミラ

ストのＮ－酸化物は、化学名３－シクロプロピルメトキシ－４－ジフルオロメトキシ－Ｎ－（３，５－ジクロロピリド－４－イル１－オキシド）ベンズアミドを有する。ロフルミラストおよびその合成、ホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）４阻害剤としてのロフルミラストの使用、ならびにロフルミラスト製剤は、米国特許第５，７１２，２９８号に記載され、これは本明細書に参照により組み込まれる。眼科用医薬組成物は、遊離塩基またはその薬学的に許容される塩としてロフルミラストを含み得る。ロフルミラストの例示的な塩は、米国特許出願公開第２００６／００８４６８４号の「００１２」および「００１３」段落に記載される塩であり、その開示は本明細書に参照により組み込まれる。特定の実施形態では、医薬組成物は、活性成分として、ロフルミラストのピリジン残基のＮ－酸化物またはその塩を含む、ロフルミラストの代謝物を含む。

【００３２】

[00060]特定の実施形態では、眼科用医薬組成物は、ロフルミラストを、約０．０１％ｗ／ｖ～約５．０％ｗ／ｖ、または約０．０１％ｗ／ｖ～約３．０％ｗ／ｖ、または約０．０１％ｗ／ｖ～約２．０％ｗ／ｖ、または約０．０１％～約１．０％ｗ／ｖ、または約０．０１％～約０．３％ｗ／ｖの範囲で含み得る。例えば、眼科用医薬品は、以下：０．０１％、０．０５％、０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１．０％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、７％、１．８％、１．９％、１．０％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３．０％など、のｗ／ｖパーセントのいずれかのロフルミラストを含む。

【００３３】

[00061]特定の実施形態では、眼科用医薬組成物は、懸濁剤、液剤、眼滴下剤、眼軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、噴霧剤、鼻内噴霧剤、注射用製剤（硝子体内、結膜下、テノン嚢下、上脈絡膜もしくは他の注射）、または吸着性埋め込み注射剤、デポー剤または吸着性コンタクトレンズであり得る。好ましい実施形態では、医薬組成物は懸濁剤であり、活性成分（すなわち、ロフルミラスト）は、医薬的担体および／または賦形剤中で懸濁化される。特定の実施形態では、ロフルミラストの眼科用医薬組成物は、増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤を含む。特定の実施形態では、眼科用医薬組成物は、例えば、安定剤、防腐剤、湿潤剤、希釈用剤、ｐＨ調整剤、等張化剤、または吸収増強薬を含む１つまたは複数の付加的な賦形剤を含み得る。特定の実施形態では、眼科用医薬組成物はまた、注射剤（硝子体内、上脈絡膜、またはその他）の形態で、デポー剤、任意の眼科用もしくは周辺組織配置用の埋め込み型吸着性装置、ｉｎ　ｓｉｔｕ形成ゲル、または薬物／装置の組合せとして前部または後部の眼位置に利用され得て、活性成分（すなわち、ロフルミラスト）は、例えば増粘剤、界面活性剤、または緩衝剤のような上記の１つまたは複数の賦形剤と共に懸濁化され；装置または不活性デポー化合物を伴うかまたは伴わない。

【００３４】

[00062]特定の実施形態では、増粘剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）、ポリビニルピロリジオンもしくはポビドン（ＰＶＰ）、カルボキシメチルセルロース、ヒプロメロース、メチルセルロース、またはポリビニルアルコール（ＰＶＡ）からなる群から選択されるうちの少なくとも１つである。特定の実施形態では、増粘剤は、デキストランまたはゼラチンである。加えて、増粘剤は、特定の実施形態では、Ｌｕｂｒｉｚｏｌ（登録商標）によってＣａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）の商標名で販売されているものを含む、カルボマーコポリマータイプＡまたはカルボマーコポリマータイプＢなどのカルボマーを含み得る。特定の実施形態では、眼科用医薬製剤は、増粘剤を、約０．１％ｗ／ｖ～約５．０％ｗ／ｖ、または約０．１％ｗ／ｖ～約４．０％ｗ／ｖ、または約０．１％ｗ／ｖ～約３．０％ｗ／ｖ、または約０．１％ｗ／ｖ～約２．０％ｗ／ｖ、または約０．１％～約１．０％ｗ／ｖ、または約０．１％～約０．５％ｗ／ｖの範囲で含み得る。例えば、眼科用医薬品は、以下：０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１．０％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、７％、１．８

％、１．９％、１．０％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３．０％、３．１％、３．２％、３．３％、３．４％、３．５％、３．６％、３．７％、３．８％、３．９％、４．０％、４．１％、４．２％、４．３％、４．４％、４．５％、４．６％、４．７％、４．８％、４．９％、５．０％など、のｗ／ｖパーセントのいずれかの増粘剤を含む。

【００３５】

[00063]特定の実施形態では、界面活性剤は、ポリソルベート（ポリソルベート２０、ポリソルベート４０、ポリソルベート６０、およびポリソルベート８０を含む）ならびにチロキサポールからなる群から選択されるうちの少なくとも１つである。特定の実施形態では、眼科用医薬製剤は、界面活性剤を、約０．０５％ｗ／ｖ～約３．０％ｗ／ｖ、または約０．０５％ｗ／ｖ～約２．０％ｗ／ｖ、または約０．０５％～約１．０％ｗ／ｖ、または約０．１％～約０．５％ｗ／ｖの範囲で含み得る。例えば、眼科用医薬品は、以下：０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１．０％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、７％、１．８％、１．９％、１．０％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３．０％など、のｗ／ｖパーセントのいずれかの界面活性剤を含む。

【００３６】

[00064]特定の実施形態では、緩衝剤は、シトレート、ホスフェート、Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ（Ｔｒｉｓ）、アセテート、およびボレートの緩衝剤からなる群から選択されるうちの少なくとも１つである。特定の実施形態では、眼科用医薬製剤は、緩衝剤を、約０．５％ｗ／ｖ～約７．５％ｗ／ｖ、または約０．５％ｗ／ｖ～約５．０％ｗ／ｖ、または約０．５％～約３．０％ｗ／ｖ、または約０．５％ｗ／ｖ～約２．０％ｗ／ｖ、または約０．５％～約１．０％ｗ／ｖの範囲で含み得る。例えば、眼科用医薬品は、以下：０．１％、０．２％、０．３％、０．４％、０．５％、０．６％、０．７％、０．８％、０．９％、１．０％、１．１％、１．２％、１．３％、１．４％、１．５％、１．６％、７％、１．８％、１．９％、１．０％、２．１％、２．２％、２．３％、２．４％、２．５％、２．６％、２．７％、２．８％、２．９％、３．０％、３．０％、３．１％、３．２％、３．３％、３．４％、３．５％、３．６％、３．７％、３．８％、３．９％、４．０％、４．１％、４．２％、４．３％、４．４％、４．５％、４．６％、４．７％、４．８％、４．９％、５．０％など、のｗ／ｖパーセントのいずれかの緩衝剤を含む。

【００３７】

[00065]特定の実施形態では、眼科用医薬製剤は軟膏剤である。軟膏剤は、ペトロラタム、鉱油からなる群から選択される不活性成分を含み得る。そのような実施形態では、眼科用医薬製剤は、治療有効量のロフルミラスト、ペトロラタム、および鉱油を含み得る。特定の実施形態では、組成物は、約０．１％ｗ／ｖ～約３．０％ｗ／ｖ、または約０．１％ｗ／ｖ～約２．０％ｗ／ｖ、または約０．１％～約１．０％ｗ／ｖのロフルミラストを含む。特定の実施形態では、組成物は、約７５％～約８５％ｗ／ｗのペトロラタム、またはより好ましくは約７５％～約８０％ｗ／ｗのペトロラタムを含む。特定の実施形態では、組成物は、約１５％～約２５％ｗ／ｗの鉱油、またはより好ましくは約１５％～約２０％ｗ／ｗの鉱油を含む。軟膏剤は、懸濁剤と比較して、例えば、接触時間の増加、および投薬系における可溶性薬物濃度の増加を含む利益をもたらすことができ、これは、ロフルミラストのような水不溶性薬物にとって重要であり得る。

【００３８】

[00066]本出願の発明者らは、ロフルミラストが、特定の眼科用医薬組成物において、特定の標準的な滅菌製造プロセス下で、低い可能性で加水分解を受けることを確認した。本出願の本発明者らは、本発明の眼科用医薬組成物が、加水分解の速度を低減し得ることを発見した。特定の実施形態では、眼科用医薬組成物のｐＨは、ロフルミラストの加水分解の速度を低減するために、約６．０～約６．７の間である。好ましい実施形態では、眼科用医薬組成物のｐＨは、約６．２～約６．７の間、より好ましくは約６．３～約６．

６の間である。好ましい実施形態では、眼科用医薬組成物の浸透圧は、約２７０ｍＯｓｍ／ｋｇ～３３０ｍＯｓｍ／ｋｇ、より好ましくは約２７０ｍＯｓｍ／ｋｇ～約３００ｍＯｓｍ／ｋｇ、さらにより好ましくは２７０ｍＯｓｍ／ｋｇ～２８０ｍＯｓｍ／ｋｇである。

【００３９】

[00067]本発明の眼科用医薬組成物は、安定であり、眼への送達に好適な粒度分布を示す。懸濁剤用の眼科用医薬組成物の粒度は、レーザー回折法を使用して判定され得る。レーザー回折は、ＩＳＯおよびＡＳＴＭを含む標準および指導の機関によって認められており、粒度分布を決定するために広く使用されている。判定を実行する際、試料はレーザービームを通過し、その結果、レーザー光をある範囲の角度で散乱させる。固定された角度に置かれた検出器が、その位置に散乱された光の強度を測定する。次に数学モデルを適用して、粒度分布を作成する。

【００４０】

[00068]粒度決定では、中央値は、集団の半分がこの点より上に存在し、半分がこの点より下に存在する値として定義される。粒度分布に関して、中央値はＤ５０と呼ばれる。Ｄ５０は、半分がこの直径の上に、半分がこの直径の下にあるように、分布を分割する大きさである。分布幅はまた、典型的には、Ｄ１０、Ｄ５０、およびＤ９０のいくつかの組合せのような、ｘ軸上の１つ、２つ、または３つの値を挙げることによって特徴付けられ得る。Ｄ５０（または中央値）は、上で論じたように、集団の半分がこの値より下にある直径を指す。同様に、分布の９０パーセントはＤ９０より下にあり、集団の１０パーセントはＤ１０より下にある。

【００４１】

[00069]本発明の特定の実施形態では、眼科用医薬組成物は、優先処理の前に、約５０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を示す。特定の実施形態では、眼科用医薬組成物は、約５μｍ～約２５μｍのｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を示す。特定の実施形態では、医薬組成物は、約５μｍ～約１５μｍのｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を示す。好ましい実施形態では、医薬組成物は、１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を示す。

【００４２】

[00070]本出願の発明者らは、複数の増粘剤と組み合わせたロフルミラストが、製剤を滅菌するように設計された特定の熱移動性の眼科用医薬品製造プロセスにおいて、粒度成長および凝集を受けることを確認した。本出願の発明者らは、賦形剤、界面活性剤などを含む不活性成分と同じ容器内でのロフルミラストの滅菌処理中に、この凝集を起こす熱移動を回避する特定の方法を発見し、これは製品の効力を維持しながら、粒度成長および凝集の速度を低減し得る。滅菌ＡＰＩと滅菌不活性物質の両方を混合することが、粒子凝集を起こす可能性のあるオートクレーブ処理のような付加的なエネルギー投入の必要性を低減することによって、粒子凝集を低減する。特定の実施形態では、ロフルミラストを滅菌するために、ロフルミラストの融点未満の温度における乾熱滅菌、ガンマ線照射、またはＡＰＩの他の滅菌方法が使用され得て、一方、目における使用に理想的な効力、純度、および粒度に最適化された眼科用医薬組成物用の最終的に混合された製剤が生成される前に、標準的オートクレーブ処理が不活性物質を滅菌するために使用され得る。特定の実施形態では、ガンマ線照射または他の最終製品の滅菌方法は、滅菌性保証および患者の安全をさらに確実にする方法として、薬物製品を滅菌し、最終的な製品が包装において確実に滅菌されるように使用され得る。本出願の発明者らは、製品の分解または不純物のさらなる生成を回避する最終滅菌の特定の方法を発見した。特定の実施形態では、包装された眼科用医薬組成物は、有効物質の元の値の９９％より大きい保持効力によって特徴付けられ得る。特定の実施形態では、保持効力は、有効物質の元の値の９９．１％、９９．２％、９９．３％、９９．４％、９９．５％、９９．６％、９９．７％、または９９．８％より大きい。

【００４３】

[00071]本発明の特定の実施形態では、ロフルミラストの眼科用医薬組成物を製造する方法が提供される。医薬組成物は、上述の医薬組成物を含み得る。本方法は、乾熱滅菌または低レベルの放射線照射滅菌の形態を使用して、ロフルミラストを滅菌することを含み得る。滅菌は、ロフルミラストの融点（およそ１５９．７℃）未満の温度における乾熱滅菌、ガンマ線照射、または他の滅菌方法によって達成され得る。本方法は、標準的なオートクレーブ処理を使用して、増粘剤、界面活性剤、および緩衝剤からなる群から選択される少なくとも１つの不活性成分を滅菌することをさらに含み得る。本方法は、滅菌されたロフルミラストと滅菌された不活性成分を混合し、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を調製することをさらに含み得る。特定の実施形態では、調製された医薬組成物は、懸濁剤である。

【００４４】

[00072]特定の実施形態では、本方法は、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物に清澄濾過を施し、粒度凝集をさらに緩和し、最適な懸濁剤を生成することをさらに含み得る。清澄濾過は、ロフルミラストの安定な眼科用医薬組成物を製造するために使用され得て、該医薬組成物は、目における使用、詳細には既存の眼科用剤に対して過敏であり得る患者における使用にさらに分化された、１０μｍ以下のｄ９０値によって特徴付けられる粒度分布を有する。異なる製剤は、一部の製剤における凝集体の生成の差異に起因して、濾過処理に対して異なった反応をする場合がある。

【００４５】

[00073]本発明の特定の実施形態では、ロフルミラストの眼科用医薬組成物を製造する方法が提供される。医薬組成物は、上述の医薬組成物を含み得る。本方法は、ＧＬＰまたはＧＭＰ条件下での医薬組成物の調製、続いて、最終滅菌と呼ばれる、最終包装における最終的な薬物製品の低レベルの放射線照射滅菌を含み得る。滅菌は、低線量または中線量（例えば、１８～２５キログレイの低線量または２５～２８キログレイの中線量）において、ガンマ線照射によって達成され得る。典型的な放射線照射線量のマッピング手順は、ガンマ線発生チャンバの中央に位置する台上に、試料を有するトレイを置くことを含む。少なくとも２つの線量計が試料上に置かれ、１つはトレイの上に、他方はトレイの下に置かれる。最小線量（Ｄｍｉｎ）および最大線量（Ｄｍａｘ）の推定が実行され、加えて、別個のモニタリング線量計（Ｄｍｏｎ）が通例、試料トレイの上に置かれる。線量計の設置および測定は、典型的には、ＩＳＯ　１１１３７－３に準拠して繰り返される。Ｄｍｉｎ、Ｄｍａｘ、およびＤｍｏｎは、実施された測定の平均として算出される。この滅菌方法は、製品と包装の両方が共に滅菌され、製品が、単回使用の臨床適用に必要とされる滅菌性を有するというさらなる確実性をもたらすため、患者使用に好ましい。特定の実施形態では、調製された医薬組成物は、懸濁剤である。

【００４６】

[00074]本発明の眼科用医薬組成物は、患者の眼表面に直接投与され得て、本明細書の教示はまた、眼の表面、前部、または後部における眼科的使用のための注射用製剤または埋め込み型製剤を生成するためにも使用され得る。ロフルミラストの医薬組成物は、目の障害または目の状態を有する患者の目に投与され得る。眼表面疾患に適用される本発明の眼科用医薬組成物は、目の前部または後部に薬物を送達するために、時には必要とされる侵襲的技術を必要とすることなく目の障害を処置するために使用され得る。本明細書に開示される方法によって処置され得る眼表面の目の障害の例は：白内障もしくは他の眼科手術またはレーザー治療からの術後の疼痛および炎症、角膜屈折矯正手術後のかすみ、全層または部分層の角膜移植の術後、シェーグレン症候群または他の自己免疫性もしくは炎症性のドライアイ疾患を含むドライアイ症候群、蒸発性または乾燥性のドライアイ疾患、眼の移植片対宿主病、眼の酒さ、アレルギー性の結膜炎または角結膜炎、アトピー性結膜炎、春季角結膜炎、角膜炎、角膜実質炎ヘルペスを含む角膜ヘルペス、ヘルペス性眼瞼炎またはヘルペス性結膜炎、帯状疱疹関連の炎症、細菌性、ウイルス性、または真菌性の感染症などの他の感染病原体に続発した炎症、眼化学熱傷に続発した炎症、眼スティーブンス－ジョンソン症候群／中毒性表皮融解症、若年性特発性関節炎のブドウ膜炎を含むブド

ウ膜炎、脂漏性または他の形態の眼瞼炎、角膜縁幹細胞欠損、マイボーム腺機能不全、上強膜炎、瞼裂斑炎、翼状片、フリクテン性結膜炎、ブドウ球菌性過敏症、モーレン潰瘍、内皮炎、上輪部角結膜炎、または眼内圧、創傷治癒、真菌感染症などの病歴に起因して患者が禁忌とされる、ステロイドで伝統的に処置される他の眼的状態などを含み得る。これらの製剤を複数種の注射剤またはデポー剤として使用し得る特定の実施形態は、前部ブドウ膜炎、汎ブドウ膜炎および後部ブドウ膜炎（感染性または非感染性）などの前部または後部の炎症性眼疾患、若年性特発性関節炎関連のブドウ膜炎、ベーチェット病の後合併症、眼の移植片対宿主病、スティーブンス－ジョンソン症候群、糖尿病性網膜症、糖尿病黄斑浮腫、地図状萎縮、乾性または湿性の加齢性黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、網膜血管炎（薬物性／医原性、非感染性／滅菌、または特発性）、眼内炎、網膜炎、脈絡膜炎、前部または後部の強膜炎／上強膜炎、内皮角膜炎（本質的に細菌性、ウイルス性、真菌性、または非感染性）、ならびに目の前部組織および後部組織の他の炎症性疾患または他の炎症性もしくは自己免疫性疾患の眼合併症を処置するために使用され得る。注射剤はまた、白内障、レーシック、全層または部分層の角膜移植術、緑内障関連の外科的手順、遺伝子もしくは細胞治療の滴下注入に関連する炎症、または炎症が懸念される場合の他の外科的状態および手順の疼痛および炎症を処置するためにも、術後に使用され得る。本明細書に記載の方法によって処置可能な目の障害は、急性または慢性であり得る。特定の実施形態では、本方法は、目の炎症性障害を有する患者を処置するために使用される。特定の実施形態では、炎症性障害は、上で特定された障害のうちの１つであり得る。

【００４７】

[00075]特定の実施形態では、医薬組成物は、規則的な間隔におけるなどのレジメンのとおりに投与される。例えば、医薬組成物は、滴下剤または軟膏剤として、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１週間に１回、１週間に２回、１週間に３回、または１週間に４回、毎月、または必要に応じて（ＰＲＮ）、眼表面に直接投与され得る。特定の実施形態では、医薬組成物は、維持投薬または用量設定投薬のレジメンの一部として投与され得る。医薬組成物は、処方された期間で投与され得る。例えば、医薬組成物は、約２日～少なくとも約６週間の期間、または目の状態もしくは疾患における改善が見られるまで投与され得る。処置レジメンの例示的な期間は、１週間、２週間、１か月、６週間、２か月、３か月、４か月、５か月、６か月、７か月、８か月、９か月、または１年を含む。例えば、医薬組成物は、１週間に１回、１か月に１回、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週間に１回、四半期に１回、６か月に１回、必要に応じて（ＰＲＮ）、医師の指導に従って、または処置および延長もしくは他の基準などのいくつかの臨床基準に従って、注射剤として投与され得るか、または埋め込み型装置、デポー剤、もしくは吸着性装置として投与され得る。医薬組成物は、終わりのない継続的な処置として投与され得る。

【００４８】

[00076]以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を限定することなく例示する。

【実施例】

【００４９】

[00077]さまざまな実施形態が本明細書に記載されてきたが、これらは一例としてのみ提示され、限定するものではないことを理解されたい。したがって、本開示の広さおよび範囲は、記載された例示的な実施形態のいずれかによって限定されるべきではない。その上、その全ての可能な変形における、上記の要素のいかなる組合せも本明細書に別段の指示がない限り、または明らかに文脈に矛盾することがない限り、本開示に包含される。

【００５０】

[00078]０．１％のロフルミラスト懸濁剤の異なる医薬組成物を含む実施例１、軟膏剤の異なる医薬組成物を含む実施例５～６、および同じ医薬組成物におけるロフルミラストの濃度範囲を含む異なる医薬組成物を含む実施例７～９に明示されるように、ロフルミラストを含む９つの眼科用医薬組成物を調製した。

【００５１】

[00079]実施例１

[00080]表１に明示されるロフルミラストを含む眼科用医薬組成物を調製した。図１は、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットを提供する。

【００５２】

【表１】

表 1. ロフルミラストの眼科用医薬懸濁剤

原料	% w/v
ロフルミラスト	0.1% w/v
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.3% w/v
ポリソルベート 80	0.1% w/v
リン酸緩衝剤/クエン酸緩衝剤	0.45%/0.05% w/v
注射用の水	1.0 mL まで適量

【００５３】

[00081]実施例２

[00082]表２に明示されるロフルミラストを含む眼科用医薬組成物を調製した。図２は、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットを提供する。

【００５４】

【表２】

表 2. ロフルミラストの眼科用医薬懸濁剤

原料	% w/v
ロフルミラスト	0.1% w/v
ヒドロキシエチルセルロース	0.35% w/v
ポリソルベート 80	0.1% w/v
リン酸緩衝剤/クエン酸緩衝剤	0.45%/0.05%
注射用の水	1.0 mL まで適量

【００５５】

[00083]実施例３

表３に明示されるロフルミラストを含む眼科用医薬組成物を調製した。図３は、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットを提供する。

【００５６】

【表３】

表3. ロフルミラストの眼科用医薬懸濁剤

原料	% w/v
ロフルミラスト	0.1% w/v
ポリビニルピロリドン	0.6% w/v
チロキサポール	0.3% w/v
リン酸緩衝剤/クエン酸緩衝剤	0.45%/0.05%
注射用の水	1.0 mL まで適量

【００５７】

[00084]実施例４

[00085]表４に明示されるロフルミラストを含む眼科用医薬組成物を調製した。図４は、製剤のオートクレーブ処理および超音波処理後の粒度分布プロットを提供する。

【００５８】

【表４】

表4. ロフルミラストの眼科用医薬懸濁剤

原料	% w/v
ロフルミラスト	0.1% w/v
カルボキシメチルセルロース	0.5% w/v
ポリソルベート 80	0.1% w/v
リン酸緩衝剤/クエン酸緩衝剤	0.45%/0.05%
注射用の水	1.0 mL まで適量

【００５９】

[00086]実施例５および６

[00087]表５に明示されるロフルミラストを含む眼科用医薬軟膏剤を調製した。

【００６０】

【表５】

表5. ロフルミラストの眼科用医薬軟膏剤

原料	実施例 5 (% w/w)	実施例 6 (% w/w)
ロフルミラスト	0.1% w/w	1% w/w
鉱油	79.7% w/w	20% w/w
ペトロラタム	20.2% w/w	79% w/w

【００６１】

[00088]実施例７～９

[00089]表６に明示される異なる濃度の懸濁剤中の、ロフルミラストを含む眼科用医薬懸濁剤を調製した。この製剤は、実施例１および３に明示されるものと同じ賦形剤を用いたが、異なる濃度のロフルミラストを用いて調製した。

【００６２】

【表６】

表6. 異なる濃度におけるロフルミラストの眼科用医薬懸濁剤

原料	実施例7 (% w/w)	実施例8 (% w/w)	実施例9 (% w/w)
ロフルミラスト	0.1% w/w	0.3% w/w	1% w/w

【００６３】

[00090]実施例１０

[00091]実施例１～４を、７．４のｐＨを有して調製した。製剤の不純物を、ＨＰＬＣを使用して測定した。ＨＰＬＣアッセイを使用して、参照標準と比較したピーク溶出時間を確認し、ピーク面積を測定することによって、ロフルミラストおよびその不純物を定量化した。図５Ａ～Ｄは、実施例１のオートクレーブ処理前（図５Ａおよび５Ｃ）ならびにオートクレーブ処理後（図５Ｂおよび５Ｄ）の、滅菌サイクルに関するＨＰＬＣクロマトグラムを提供する。図５Ａおよび５Ｂは、７．４の最終的なｐＨにおいて製剤化された実施例１に関するＨＰＬＣクロマトグラムを提供し、熱移動下でのロフルミラストの加水分解に起因する検出可能な不純物を例示する。図５Ｃおよび５Ｄは、６．４～６．５の最終的なｐＨにおいて製剤化された実施例１に関するＨＰＬＣクロマトグラムを提供し、加水分解の欠如に起因するほとんど検出不可能な不純物を例示する。図６Ａ～６Ｄは、実施例４のオートクレーブ処理前（図６Ａおよび６Ｃ）ならびにオートクレーブ処理後（図６Ｂおよび６Ｄ）の滅菌サイクルに関するＨＰＬＣクロマトグラムを提供する。図６Ａおよび６Ｂは、７．４の最終的なｐＨにおいて製剤化された実施例４に関するＨＰＬＣクロマトグラムを提供し、熱移動下でのロフルミラストの加水分解に起因する検出可能な不純物を例示する。図６Ｃおよび６Ｄは、６．４～６．５の最終的なｐＨにおいて製剤化された実施例４に関するＨＰＬＣクロマトグラムを提供し、加水分解の欠如に起因するほとんど検出不可能な不純物を例示する。実施例１～４それぞれの不純物を、およそ０．２５％または０．２５％より大きいと決定した。不純物は、大部分はロフルミラストの加水分解に起因しうることを確定した。

【００６４】

[00092]実施例１および４を、６．４～６．５のｐＨで再製剤化した。７．４のｐＨを有する組成物に関して、リン酸緩衝剤／クエン酸緩衝剤を０．４５％／０．５％使用した場合と比較して、６．４～６．５のｐＨを有する再製剤化した組成物に関して、リン酸緩衝剤／クエン酸緩衝剤を０．２５％／０．５％の量で使用した。実施例１および４の不純物を、上述のものと同じ方法（ＨＰＬＣ）を使用して測定した。分析結果を下の表７に明示する。

【００６５】

【表７】

表7. 実施例1および4(6.4-6.5のpH)のHPLC分析

	実施例1 (HPLC効力)	実施例1 (HPLC-関連物質)	実施例4 (HPLC効力)	実施例4 (HPLC-関連物質)
オートクレーブ処理前-一晩撹拌	93.30%	0.00%	98.30%	0.00%
オートクレーブ処理後-一晩撹拌	97.90	0.00%	98.70%	0.00%

【００６６】

[00093]実施例１および４（ｐＨ＝６．４～６．５）の不純物を、定量限界未満であると決定した。眼科用医薬組成物のｐＨを６．４～６．５に調整することが、加水分解不純物を定量限界未満に低減すると決定した。

【００６７】

[00094]実施例１１

[00095]７．４のｐＨを有する実施例１～４の眼科用医薬組成物の粒度分布を判定した。液体ビヒクル中で懸濁化された粒子の大きさを、Ｈｏｒｉｂａ　ＬＡ－９５０Ｖ２粒度分析計を使用して、レーザー光散乱を使用して評価した。実施例１～４のそれぞれに関して、粒度分布を判定した：（ｉ）オートクレーブ処理前；（ｉｉ）オートクレーブ処理前、３分間の超音波処理後；（ｉｉｉ）オートクレーブ処理前、３分間の超音波処理および７日間の保存後；（ｉｖ）オートクレーブ処理後；（ｖ）オートクレーブ処理後、３分間の超音波処理後；ならびに（ｖｉ）オートクレーブ処理後、３分間の超音波処理および７日間の保存後。

【００６８】

[00096]実施例１～４の懸濁剤製剤に関する比較データを、下の表８に提供する。図７および８は、７．４のｐＨにおける実施例１に関する粒度分布プロットを提供し、混合および７日間の保存を伴い、非オートクレーブ処理（図７）と、オートクレーブ処理条件（図８）とを比較する。図９および１０は、７．４のｐＨにおける実施例４に関する粒度分布プロットを提供し、混合および７日間の保存を伴い、非オートクレーブ処理（図９）と、オートクレーブ処理条件（図１０）とを比較する。

【００６９】

【表８】

表 8. 実施例 1-4 (pH 7.4; D90 値)の粒度判定

	実施例 1 (D90 値)	実施例 2 (D90 値)	実施例 3 (D90 値)	実施例 4 (D90 値)
オートクレーブ処理前	6.9 μm	8.5 μm	5.86 μm	10.9 μm
オートクレーブ処理前+3 分間の超音波処理	6.6 μm	8.1 μm	5.5 μm	8.3 μm
オートクレーブ処理前+超音波処理+7 日間の保存	6.5 μm	8 μm	5.3 μm	10.1 μm
オートクレーブ処理後	35.6 μm	139.9 μm	90.9 μm	14.7 μm
オートクレーブ処理後+3 分間の超音波処理	35.3 μm	42 μm	15.9 μm	12.5 μm
オートクレーブ処理後+超音波処理+7 日間の保存	21 μm	34 μm	17.5 μm	16.9 μm

【００７０】

[00097]実施例１２

[00098]６．４～６．５のｐＨを有する実施例１および４の眼科用医薬組成物の粒度を判定した。実施例１および４に関して、粒度を判定した：（ｉ）オートクレーブ処理前、６０分間の撹拌後；（ｉｉ）オートクレーブ処理前、一晩の撹拌後；および（ｉｉｉ）オートクレーブ処理後、一晩の撹拌後。

実施例１および４の懸濁剤製剤に関する比較データを、下の表９に提供する。図１１は、６．４～６．５のｐＨにおける実施例１に関する粒度分布プロットを提供し、撹拌を伴い、非オートクレーブ処理とオートクレーブ処理条件とを比較する。図１２は、６．４～６．５のｐＨにおける実施例４に関する粒度分布プロットを提供し、撹拌を伴い、非オートクレーブ処理とオートクレーブ処理条件とを比較する。図１３は、６．４～６．５のｐＨにおける実施例１および４の粒度中央値を比較するプロットを含み、撹拌を伴い、非オートクレーブ処理とオートクレーブ処理条件とを比較する。図１３はまた、ＡＰＩの粒度中央値と同様に、ＨＰＬＣ効力結果も含む。

【００７１】

[00099]このデータは、６．４～６．５のｐＨで製剤化することが、粒度増加および多分散性を緩和することを示す。このデータは、６．４～６．５のｐＨが、７．４のｐＨと比較して、アミド加水分解に起因する凝集を低減することを示唆する。

【００７２】

【表９】

表 9. 実施例 1 および 4 の粒度判定(pH 6.4-6.5; 粒度中央値および D90 値)

	実施例 1 粒度中央値	実施例 1 (D90 値)	実施例 4 粒度中央値	実施例 4 (D90 値)
オートクレーブ処理前+ 60 分間の撹拌	9.68 µm	179.1 µm	8.04 µm	99.3 µm
オートクレーブ処理前+一晩の撹拌	5.36 µm	9.5 µm	5.51 µm	10.4 µm
オートクレーブ処理後+一晩の撹拌	8.00 µm	13.8 µm	16.02 µm	41.4 µm

【００７３】

[000100]実施例１３

ロフルミラストに対する乾熱滅菌の影響を判定した。ロフルミラストのバルクＡＰＩを、１３７℃で２０時間乾燥させた。ロフルミラストの粒度を測定した。図１４は、乾熱滅菌後のバルクＡＰＩに関する粒度分布プロットを提供する。図１４に例示されるように、乾熱滅菌はＡＰＩの粒度分布に著しく影響することはなく、これはＡＰＩ製造業者からおよそ１０μｍのＤ９０を有すると既に報告されている。

【００７４】

[000101]実施例１４

[000102]表１０に明示されるロフルミラストの０．１％の医薬組成物懸濁剤に対する最終滅菌の影響を、最終滅菌前および最終滅菌後に判定した。

【００７５】

【表１０】

表 10. ロフルミラストの眼科用医薬懸濁剤

原料	% w/v
ロフルミラスト	0.1% w/v
ポリビニルピロリドン	0.6% w/v
チロキサポール	0.3% w/v
リン酸緩衝剤/クエン酸緩衝剤	0.25%/0.05%
塩化ナトリウム	0.7%
注射用の水	1.0 mL まで適量
1 N HCl および/または 1N NaOH	必要に応じて 6.5 の pH に調整

【００７６】

[000103]１ｍｌの試料中のロフルミラストの医薬組成物懸濁剤を、最終的に滅菌し、１週間の加速安定性研究（６０℃）後に、粒度を判定した。図１５Ａ～Ｄに例示されるように、最終ガンマ線滅菌は、最後の薬物製品の粒度分布に著しく影響することはない。図１５Ａは、最終ガンマ線滅菌前の粒度分布を例示する。図１５Ｂは、最終ガンマ線滅菌直後（すなわち、Ｔ０　最終ガンマ線滅菌後）の粒度分布を例示する。図１５Ｃは、最終

ガンマ線滅菌の３日後の粒度分布を例示する。図１５Ｄは、最終ガンマ線滅菌の１週間（７日間）後の粒度分布を例示する。

【００７７】

[000104]表１０に明示される３つの濃度の医薬組成物に関して、ｐＨ、浸透圧、および不純物（ＲＴ、ＰＡ、および％ＰＡ）もまた判定した。これらの特性を、最終ガンマ線滅菌前（ガンマ前　Ｔ０）および最終ガンマ線滅菌の０日後、３日後、および７日後（ガンマ後の０日目、３日目、および７日目）に、加速安定性条件下（６０℃）で判定した。ｐＨ分析の結果を表１１に明示する。表１１に例示されるように、ｐＨは、最終ガンマ線滅菌後に最小量減少したのみである。

【００７８】

【表１１】

表 11. pH に対するガンマ線滅菌の影響.

	ガンマ前(pH)	ガンマ後(pH)		
	T0	T0	3 日目	7 日目
0.1%のロフルミラスト	6.52	6.18	6.02	6.04
0.3%のロフルミラスト	6.5	6.16	6.03	5.86
1.0%	6.5	6.23	6.10	6.03

【００７９】

[000105]浸透圧分析の結果を表１２に明示する。表１２に例示されるように、最終ガンマ線滅菌後の浸透圧に著しい変化はなかった。

【００８０】

【表１２】

表 12. 浸透圧に対するガンマ線滅菌の影響

	ガンマ前(pH)	ガンマ後(pH)		
	T0	T0	3 日目	7 日目
0.1%のロフルミラスト	250	257	261	264
0.3%のロフルミラスト	253	245	257	274
1.0%のロフルミラスト	249	252	263	272

【００８１】

[000106]表１３に例示されるように、最終ガンマ線滅菌は、不純物のレベルに著しく影響することはなかった。０．１％濃度の製剤のみが０．３％未満の不純物を有し、一方、他の２つの濃度は不純物を有さなかった。

【００８２】

【表１３】

表 13. 不純物に対するガンマ線滅菌の影響(RT, PA, %PA).

	ガンマ前			ガンマ後								
	T0			0日目			3日目			7日目		
	RT	PA	%PA	RT	PA	%PA	RT	PA	%PA	RT	PA	%PA
0.1%	0	0	0	2.089	8.5	0.251	2.118	6.2	0.198	2.082	9	0.297
0.3%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.0%	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

【００８３】

[000107]実施例１５

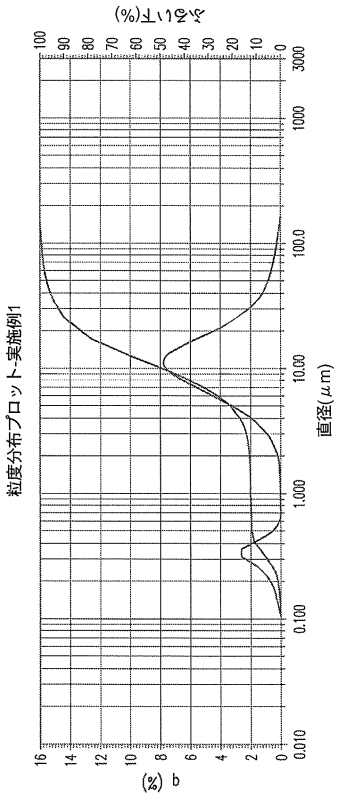
[000108]ロフルミラストの３つの異なる濃度の懸濁剤に対する最終滅菌の影響を、３つの安定性時点において、３つの条件下でさらに判定して、認識できる分解または粒度増加が経時的に起こらなかったことを確認し、さらなる不純物が、異なる温度（５、２５、および４０℃）における保存を通して起きないことを確認した。表１０に明示される医薬組成物（実施例１４）を、３つの異なる濃度のロフルミラスト、０．１％、０．３％、および１．０％のロフルミラストを用いて調製した。図１５Ａ、１５Ｂ、および１５Ｃに例示されるように、最終ガンマ線滅菌は、３つ全ての濃度に関して、１か月、２か月、または３か月で、試料の粒度に著しく影響することはなかった。１か月目（０．１％の濃度）に関するデータ分析は、標本誤差に起因して除外され、これは２回目の実行において（０．３％の濃度に関する）修正されたことに留意されたい。さらに、図１６Ａ、１６Ｂ、および１６Ｃに例示されるように、ガンマ線滅菌は、不純物のレベルに著しく影響することはなかった（全て活性薬物の０．５％未満に留まり、全ての懸濁剤材料の百分率をはるかに下回った）。

【００８４】

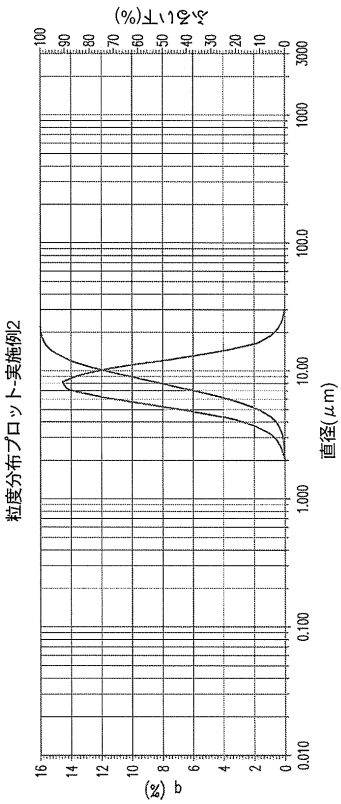
[000109]前述の説明は、例示および説明の目的で提示された。この説明は、開示された正確な形態に本発明を限定することを意図するものではない。当業者は、基本的な本発明の説明の修正および置き換えがなされ得ることを理解されよう。

【図面】

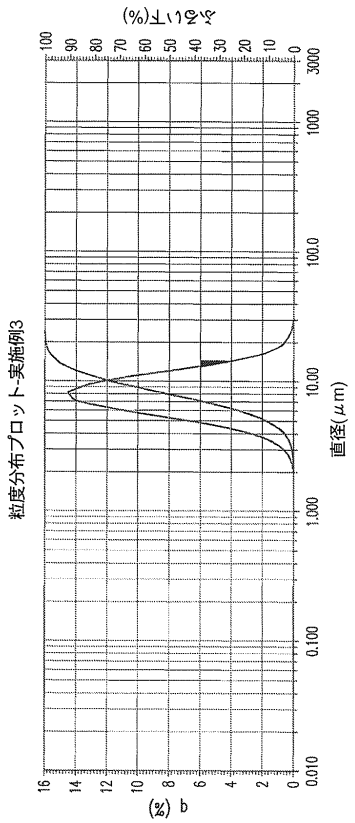
【図１】


粒度分布プロット-実施例1
ふるい下(%)
q (%) b
直径(μm)

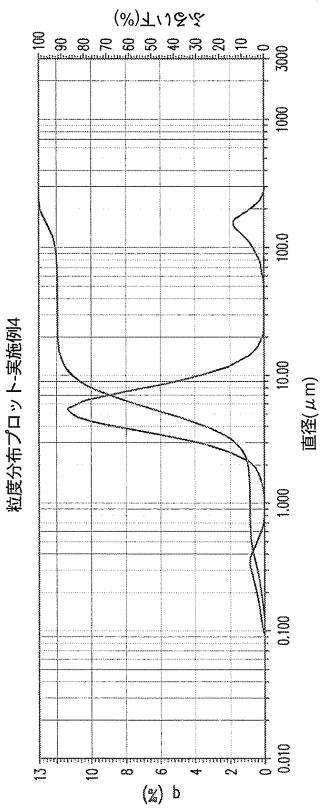
【図２】


粒度分布プロット-実施例2
ふるい下(%)
q (%) b
直径(μm)

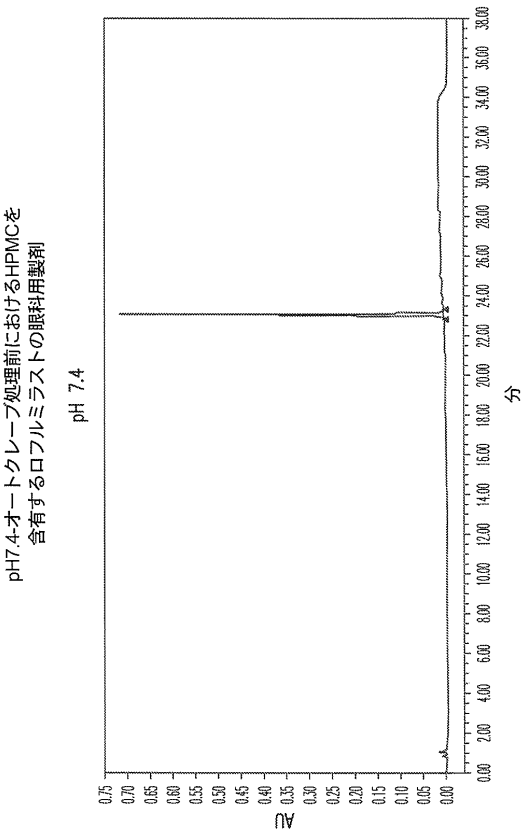
【図３】


粒度分布プロット-実施例3
ふるい下(%)
q (%) b
直径(μm)

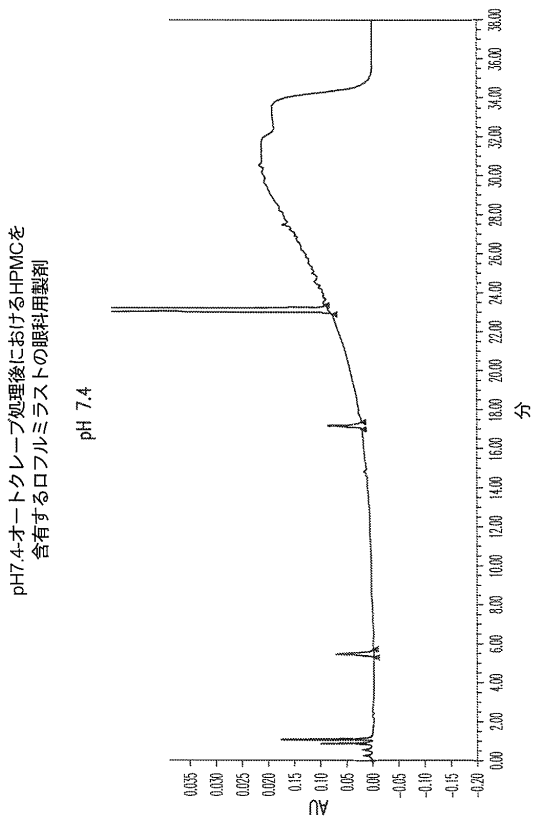
【図４】


粒度分布プロット-実施例4
ふるい下(%)
q (%) b
直径(μm)

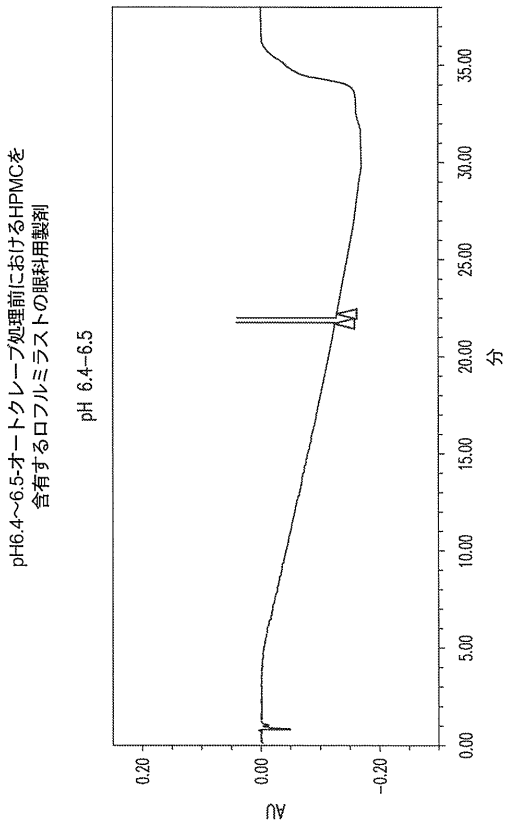
【図５Ａ】



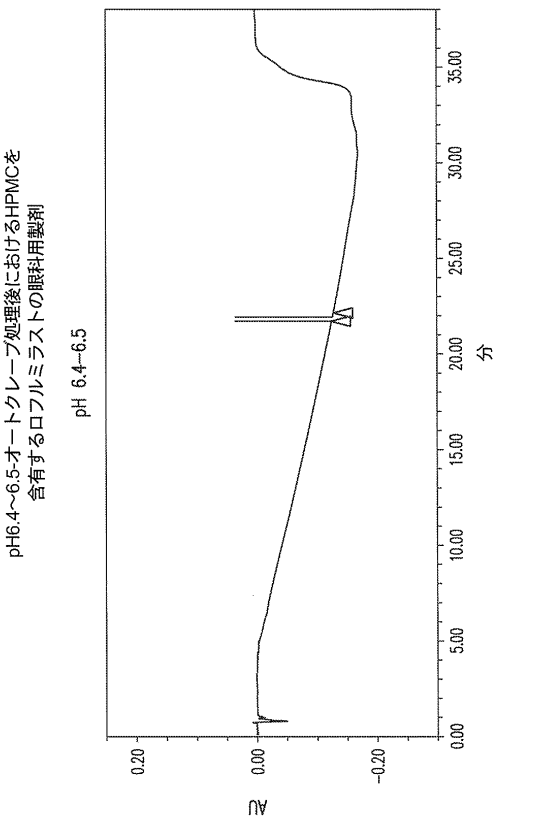
【図５Ｂ】



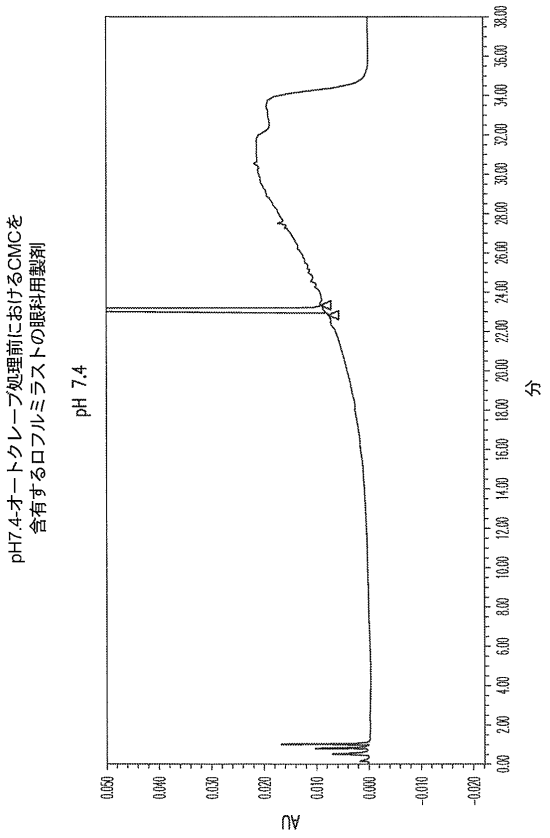
【図５Ｃ】



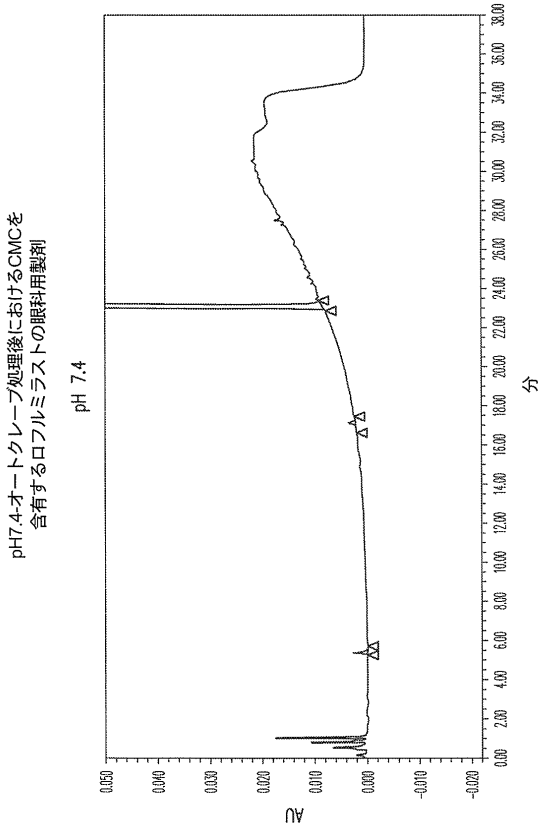
【図５Ｄ】



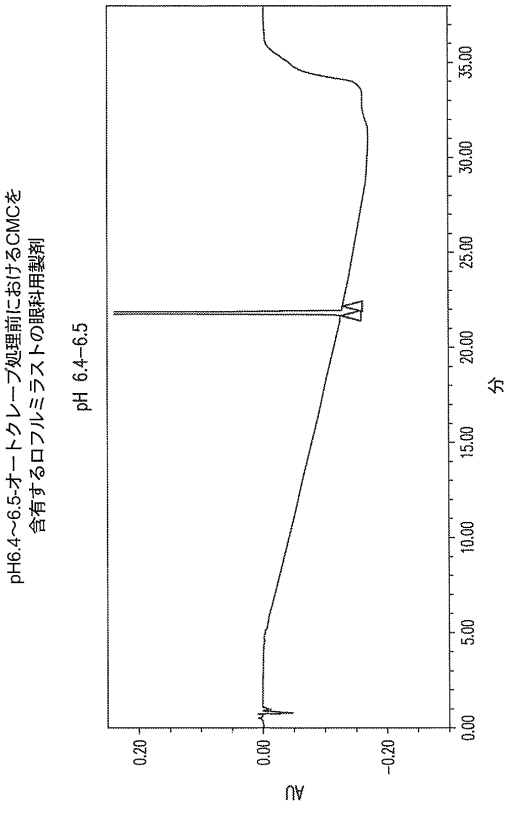
【図６Ａ】



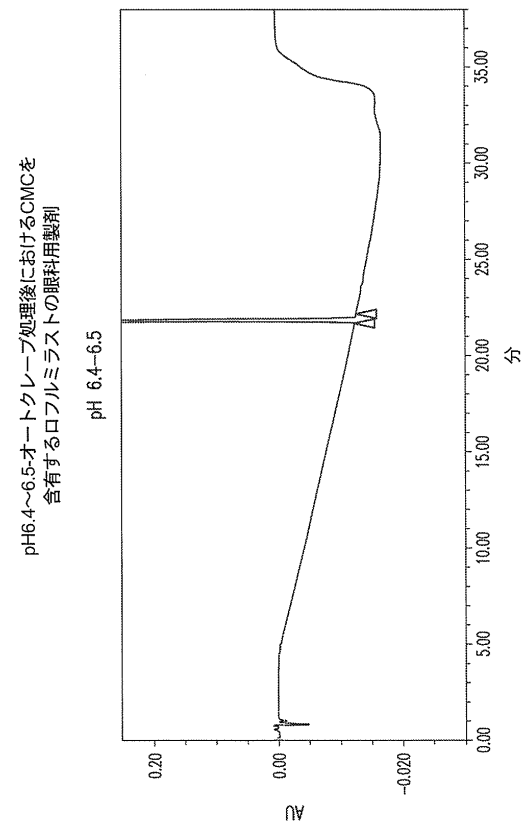
【図６Ｂ】



【図６Ｃ】

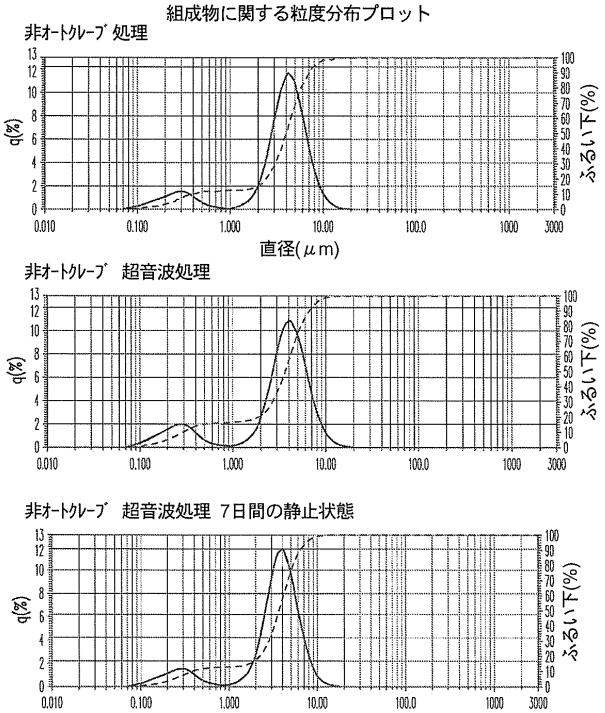


【図６Ｄ】



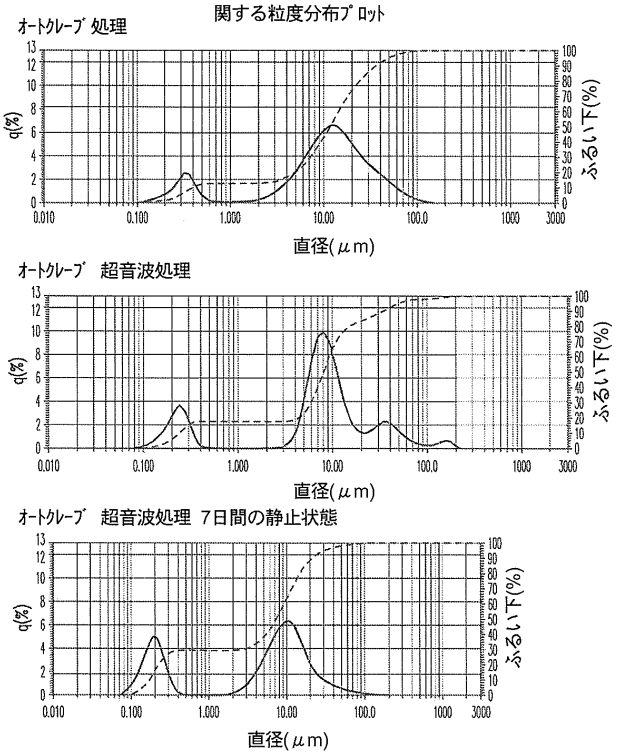
【図７】

非オートクレーブ処理の条件下におけるロフルミラストHPMC組成物に関する粒度分布プロット



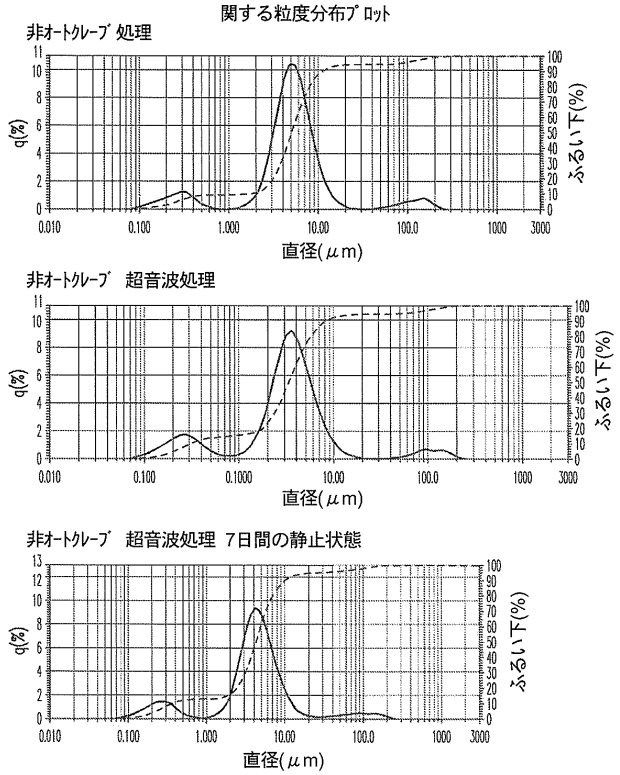
【図８】

ｵｰﾄｸﾚｰﾌﾞ処理の条件下におけるﾛﾌﾙﾐﾗｽﾄHPMC組成物に関する粒度分布ﾌﾟﾛｯﾄ



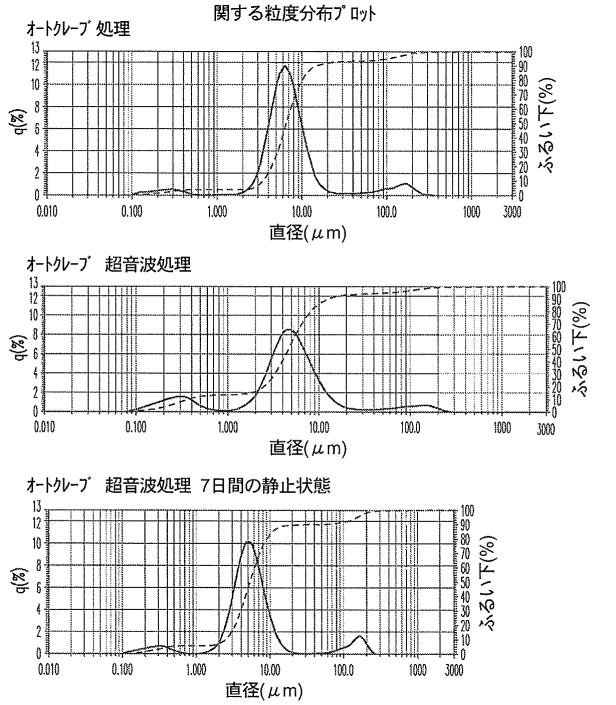
【図９】

ｵｰﾄｸﾚｰﾌﾞ処理の条件下におけるﾛﾌﾙﾐﾗｽﾄCMC組成物に関する粒度分布ﾌﾟﾛｯﾄ

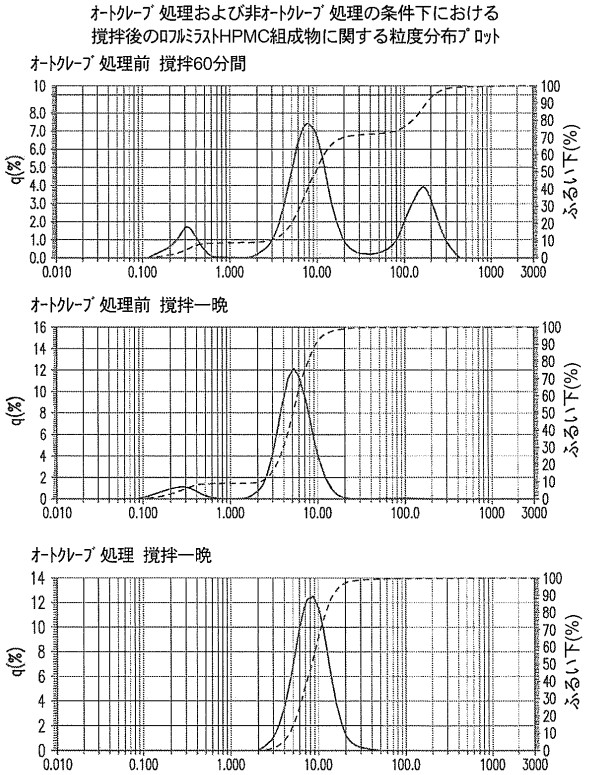


【図１０】

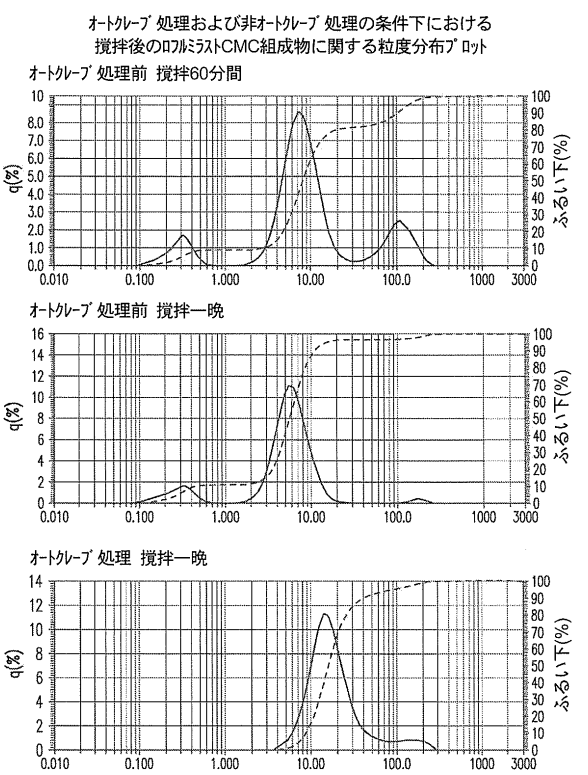
ｵｰﾄｸﾚｰﾌﾞ処理の条件下におけるﾛﾌﾙﾐﾗｽﾄCMC組成物に関する粒度分布ﾌﾟﾛｯﾄ



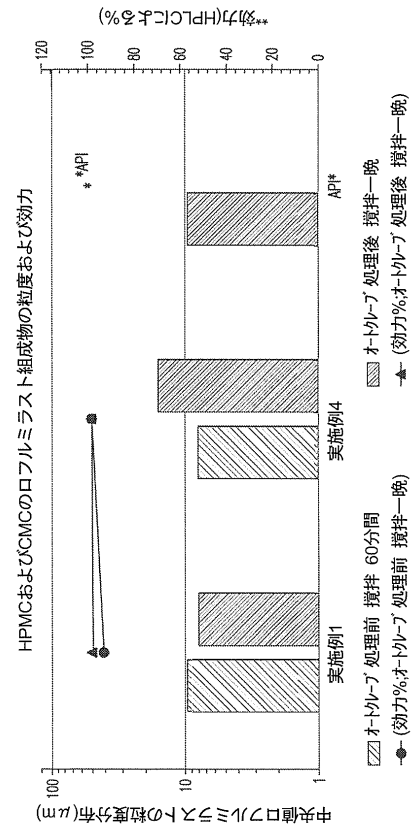
【図１１】



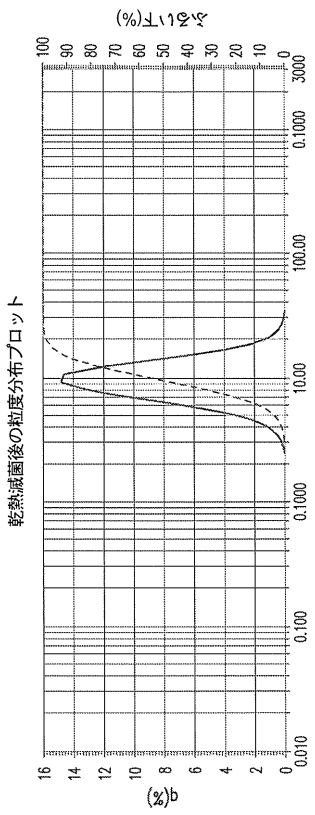
【図１２】



【図１３】



【図１４】



【図１５－１】

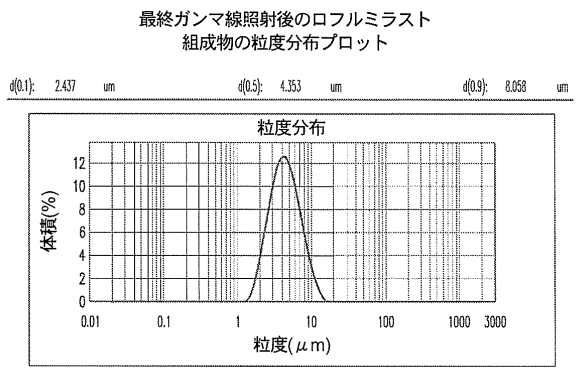


図15A

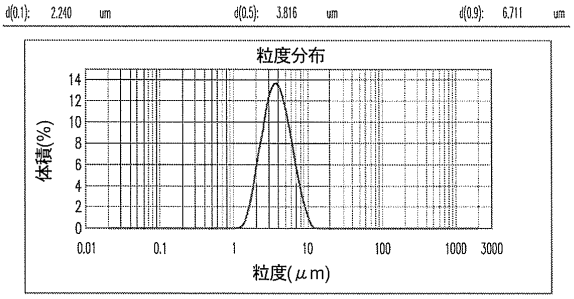


図15B

【図１５－２】

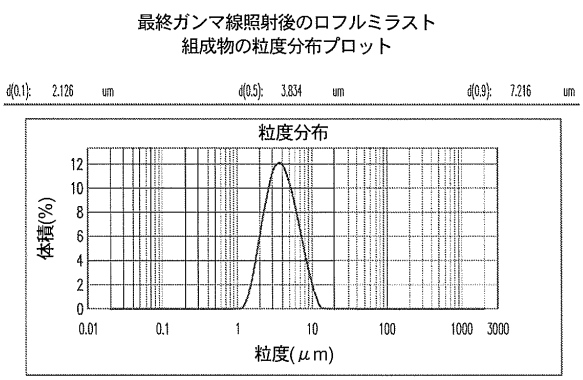


図15C

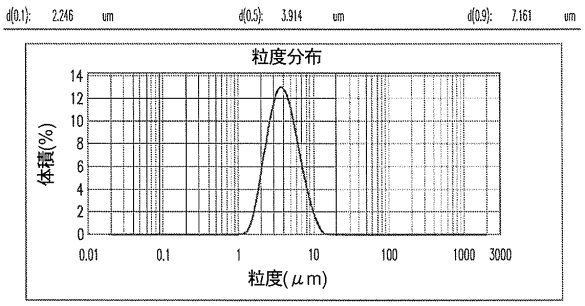
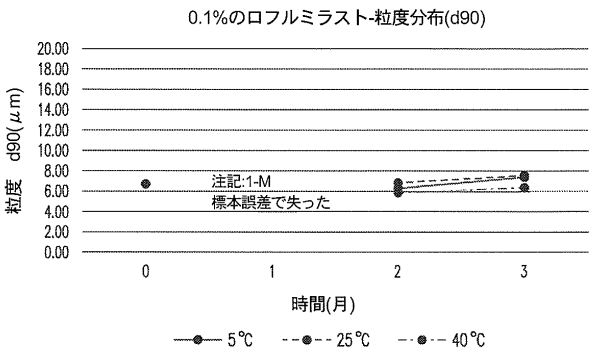
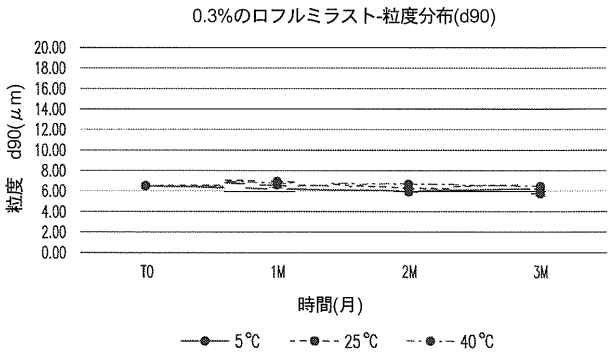


図15D

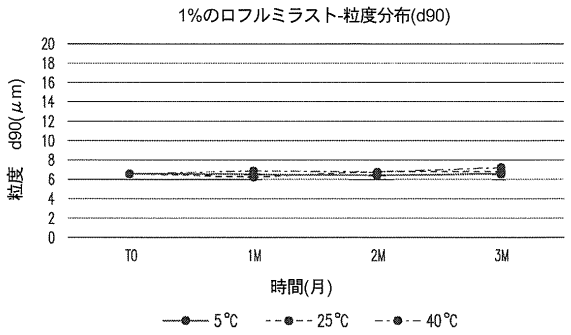
【図１６Ａ】



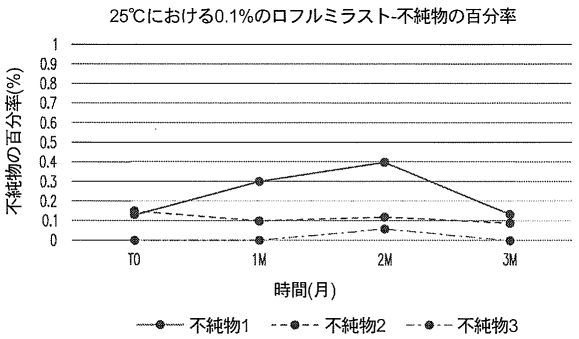
【図１６Ｂ】



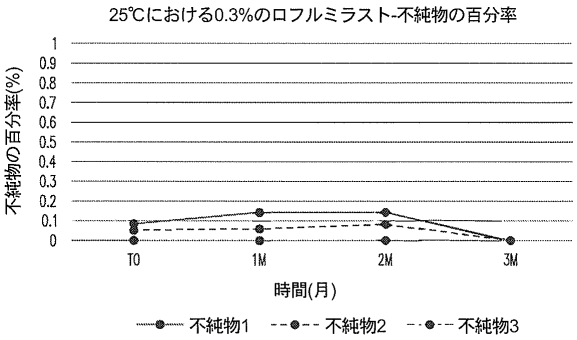
【図１６Ｃ】



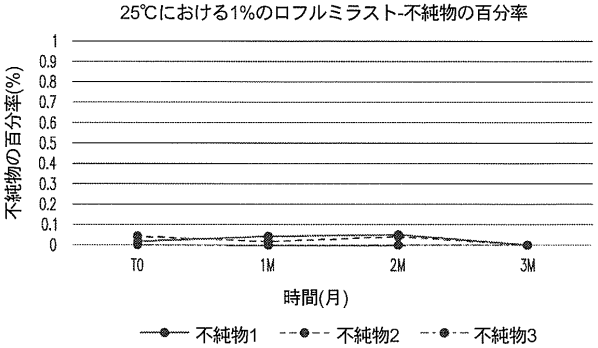
【図１７Ａ】



【図１７Ｂ】



【図１７Ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/076726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61K 47/10; A61K 9/107; A61K 31/44 (2022.01)
ADD. - A61P 27/02 (2022.01)

CPC - INV. - A61K 47/10; A61K 9/0048; A61K 31/44 (2022.08)
ADD. - A61K 2121/00; A61P 27/02 (2022.08)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2006/0257486 A1 (OWEN et al) 16 November 2006 (16.11.2006) entire document	1-5 --- 6-8, 11, 19
X --- Y	US 2012/0283252 A1 (BHUTADA et al) 08 November 2012 (08.11.2012) entire document	9, 10, 12, 13 --- 11, 14-16
X --- Y	US 2009/0209599 A1 (ENDO et al) 20 August 2009 (20.08.2009) entire document	17, 18, 20, 21 --- 19, 22-24
Y	WO 2015/132708 A1 (TORRENT PHARMACEUTICALS LIMITED) 11 September 2015 (11.09.2015) entire document	6, 7, 14, 15, 22, 23
Y	US 2015/0125539 A1 (KALA PHARMACEUTICALS INC) 07 May 2015 (07.05.2015) entire document	8, 16, 24, 25
Y	US 2007/0259009 A1 (LINDER) 08 November 2007 (08.11.2007) entire document	25
A	US 2021/0244718 A1 (ARCUTIS INC) 12 August 2021 (12.08.2021) entire document	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
28 October 2022	NOV 25 2022
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06	
Ａ６１Ｋ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｋ	*47/26*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/26	
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国カリフォルニア州９２６１２，アーバイン，バルサウッド ５０６６

(72)発明者 グカスヤン，ホヴハンネス・ジョン

アメリカ合衆国カリフォルニア州９２８６９，オレンジ，イースト・サン・ルイス・ドライブ ７８２４

(72)発明者 ジェフォーズ，エリザベス・ダブリュー

アメリカ合衆国カリフォルニア州９４０１０，ヒルズバラ，フェアウェイ・サークル ６３２

(72)発明者 チョウドリ，バスカー

アメリカ合衆国カリフォルニア州９５１２９，サンノゼ，カラバザス・クリーク・サークル ６９３８

Ｆターム（参考） 4C076 AA06 AA22 BB24 CC10 DD01 DD08 DD08F DD23 DD26Z DD34 DD43Z EE16G EE23F EE32 EE32G EE51 FF15 FF16 FF17 FF33 FF34 FF36 FF43 FF61 FF63 FF65 FF68 GG43 GG45 GG46

4C086 AA01 BC17 MA03 MA05 NA02 NA03 NA05 NA10 ZA33 ZB11 ZC20