

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6539444号  
(P6539444)

(45) 発行日 令和1年7月3日(2019.7.3)

(24) 登録日 令和1年6月14日(2019.6.14)

|                       |                  |                |
|-----------------------|------------------|----------------|
| (51) Int.Cl.          |                  | F I            |
| <b>A 6 1 K 33/18</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 33/18  |
| <b>A 6 1 K 31/192</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/192 |
| <b>A 6 1 K 31/365</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/365 |
| <b>A 6 1 K 31/573</b> | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/573 |
| <b>A 6 1 K 31/79</b>  | <b>(2006.01)</b> | A 6 1 K 31/79  |

請求項の数 8 (全 19 頁) 最終頁に続く

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| (21) 出願番号     | 特願2014-530828 (P2014-530828)  |
| (86) (22) 出願日 | 平成24年9月14日 (2012.9.14)        |
| (65) 公表番号     | 特表2014-526514 (P2014-526514A) |
| (43) 公表日      | 平成26年10月6日 (2014.10.6)        |
| (86) 国際出願番号   | PCT/US2012/055402             |
| (87) 国際公開番号   | W02013/040347                 |
| (87) 国際公開日    | 平成25年3月21日 (2013.3.21)        |
| 審査請求日         | 平成27年9月11日 (2015.9.11)        |
| 審判番号          | 不服2017-13694 (P2017-13694/J1) |
| 審判請求日         | 平成29年9月14日 (2017.9.14)        |
| (31) 優先権主張番号  | 61/535,667                    |
| (32) 優先日      | 平成23年9月16日 (2011.9.16)        |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                       |

|           |   |
|-----------|---|
| (73) 特許権者 | 510326599   |
|           | フォーサイト・バイオセラピューティクス<br>・インコーポレーテッド<br>アメリカ合衆国ニューヨーク州10019<br>、ニューヨーク、ダブリュー・フィフティ<br>ーセブンス・ストリート 50、フィフティ<br>ーンズ・フロア |
| (74) 代理人  | 100140109<br>弁理士 小野 新次郎   |
| (74) 代理人  | 100118902<br>弁理士 山本 修   |
| (74) 代理人  | 100106208<br>弁理士 宮前 徹   |
| (74) 代理人  | 100120112<br>弁理士 中西 基晴  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 安定なポピドンヨード組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

a) 1.2.5重量%または0.001~0.005重量%の出発濃度でのPVP-I;  
及び

b) デキサメタゾン、  
の混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物。

【請求項 2】

眼の少なくとも1つの組織の眼障害又は微生物感染症の治療に使用するための請求項1  
に記載の組成物であって、組成物の1回以上の用量を前記眼へ投与する工程を含んでなる  
、上記組成物。

【請求項 3】

前記組成物が眼科用組成物である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 4】

前記デキサメタゾンが0.001~10%の濃度で存在する、請求項1に記載の組成物  
。

【請求項 5】

前記デキサメタゾンが0.1%の濃度で存在する、請求項1に記載の組成物。

【請求項 6】

前記PVP-I濃度が1.2.5%である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 7】

前記 PVP - I 濃度が 0.005% である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 PVP - I 濃度が 0.001% である、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

ポビドンヨード（「PVP - I」）には、熱傷と様々な皮膚病変（例、褥瘡と下肢潰瘍）の治療を含めて、様々な使用がある。ある調製物において、それは、耳、口、及び咽頭の炎症の療法のために、そして膣炎のために利用されている。PVP - I は、院内感染症の予防における皮膚消毒の処置（具体的には、末梢カテーテルの挿入のような侵襲手技に先立つ、出口部位感染の処置）において使用されている。

10

【0002】

PVP - I は、細菌、ウイルス、及び真菌が含まれる、多様な微生物に対して有効である。PVP - I の使用により、より従来型の抗生物質で見出される、抗生物質耐性のような問題や化合物の汎用性に伴う問題を回避することができる。例えば、中耳炎（中耳感染）は、鼓膜と内耳（エウスタキオ管が含まれる）の間の部位で生じる。耳感染症（特に、小児における）は、抗生物質耐性菌と抗生物質耐性微生物のために従来型の抗生物質薬で治療することが難しくなった多くの疾患の 1 つである。例えば、ほとんどの中耳炎の症例は、いくつかの主要な病原体、肺炎連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）、インフルエンザ菌（*Haemophilus influenzae*）、モラクセラ・カタラーリス（*Moraxella catarrhalis*）、黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、表皮ブドウ球菌（*Staphylococcus epidermidis*）、又は緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）の 1 つによって引き起こされる。PVP - I は、これらの微生物に対して有効であって、ある例では、PVP - I 溶液剤の浸透が可能になる、鼓膜が破れているか又は傷ついている症例における中耳炎の治療に有用であろう。

20

【0003】

しかしながら、PVP - I 溶液剤には、予測可能な安定性に欠ける場合がある。さらに、PVP - I の他の成分との組合せについては、PVP - I が予測し得ないほどに不安定になることが文献で裏付けられている。例えば、PVP - I は、眼疾患の治療に有用である。米国特許第 7,767,217 号では、ある特定の条件の下で、デキサメタゾンが PVP - I と複合して、有効な抗微生物 - ステロイド医薬組成物を生成することが示されている。しかしながら、PVP - I（又はヨード）をステロイドと組み合わせるほとんどの調製物では、一部はそのヨードのステロイドとの反応性の故に、不安定性を蒙ることも示されている。事実、米国特許第 3,886,268 号では、よく知られたステロイド - ヨード組合せの不安定性が実証されている。

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】米国特許第 7,767,217 号

【特許文献 2】米国特許第 3,886,268 号

40

【発明の概要】

【0005】

ある態様では、ポビドンヨード（PVP - I）を約 0.4 重量%と約 12.5 重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該組成物を調製後 1 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 98% であり、そして該組成物を調製後 6 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 96% である。

【0006】

ある態様では、約 0.4 重量%と約 12.5 重量%の間の出発濃度での PVP - I と、アムフェナク、プロムフェナク、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナク、ジクロフェナ

50

クナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つの非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の混合物を含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該NSAIDとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であり、そして該NSAIDとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%である。

【0007】

ある態様では、約0.4重量%と約12.5重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%である。

【0008】

ある態様では、約0.4重量%と約12.5重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%であり、さらにここで、該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、ステロイド濃度は、ステロイド出発濃度の少なくとも90%である。

【0009】

ある態様では、耳科感染症を有する哺乳動物の耳を本明細書に開示の組成物と接触させることを含んでなる、該哺乳動物を治療するための方法を提供する。

ある態様では、PVP-Iを約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該組成物を調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該組成物を調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である。

【0010】

ある態様では、約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、アムフェナク、ブロムフェナク、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのNSAIDの混合物を含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該NSAIDとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該NSAIDとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間

の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である。

【0011】

ある態様では、約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である。

10

【0012】

ある態様では、約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、さらにここで、該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、ステロイド濃度は、ステロイド出発濃度の少なくとも90%である。

20

【0013】

ある態様では、本明細書に開示の組成物の1回以上の用量を眼へ投与する工程を含んでなる、前記眼の少なくとも1つの組織の眼障害又は微生物感染症を治療するための方法を提供する。

30

【0014】

ある態様では、約0.4重量%と約1.0重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症又は障害の治療及び/又は予防に有効な、眼への局所投与に適している眼科用組成物を提供し、ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%である。

40

【0015】

ある態様では、約0.1重量%と約0.6重量%の間の出発濃度でのPVP-Iと、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含ん

50

でなる、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症又は障害の治療及び/又は予防に有効な、眼への局所投与に適している眼科用組成物を提供し、ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である。

【0016】

ある態様では、PVP-Iを約0.4重量%と約12.5重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該組成物の調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の約2%~約3%以内にあり、そして該組成物の調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、該組成物の調製後1ヶ月でのPVP-I濃度の約2%~約3%以内にある。

10

【0017】

ある態様では、PVP-Iを約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適している組成物を提供し、ここで該組成物の調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の約5%~約10%未満にあり、そして該組成物の調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、該組成物の調製後1ヶ月でのPVP-I濃度の約1%以内にある。

【発明を実施するための形態】

【0018】

ヨードは、PVP-Iの調製物も含めて、様々な物質と化学的に反応して、溶液中のヨードを不安定にし得ることが知られている。その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5,126,127号に示されるように、PVP-I溶液剤は、例えば、ソフトプラスチックの瓶又は容器において、医療使用のために包装されてきて、これは、様々な医療目的に使用することができる。しかしながら、そのような包装されたヨードホール溶液剤が遭遇した1つの問題は、元素状ヨード(平衡ヨード)が包装品それ自体から浸出したことである。過去において、このことは、安定性の減少と、その包装品の内部に含まれるヨードホール溶液剤の医療品としての能力の減少を共にもたらし、浸出した元素状ヨードが汚染と、ある場合は漏出を引き起こしたので、そのような包装品を取り扱うことを困難にした。そのようなPVP-I溶液剤をソフトプラスチックの瓶又は容器に包装することに関連した諸問題は、(米国特許第4,113,857号に開示されるような)他の安定化剤又はヨード酸塩のようなヨード供与分子種の添加と(米国特許第4,996,048号に開示されるような)ヨード塩の使用により克服されてきた。しかしながら、不要な成分の添加は望ましくなくて、望まれない副作用を創出して製品コストを高める場合もある。

20

30

【0019】

PVP-I溶液剤は、殺菌活性を発揮することが知られているが、PVP-I溶液剤を様々な使用(例、眼科系の使用)のために安定化させることは、問題を招く可能性がある。さらに、希薄なPVP-I溶液剤に関連した安定性の問題を考慮すると、眼科系の使用のような、希薄なPVP-I溶液剤に許容される製剤を提供することは、困難である。例えば、ヨウ素酸塩とヨウ化物は、刺激性であって、網膜の色素上皮に対して有毒であることが知られているので、ヨウ素酸塩のようなヨード供与分子種のPVP-I溶液剤への導入は、この溶液剤が眼科用調製物として使用される場合、望ましいとはみなされない。従って、例えば、ヨウ化カリウム及び/又はヨウ素酸カリウムの添加により安定化させるPVP-I溶液剤は、眼科用調製物として決して有用でない。

40

【0020】

さらに、PVP-Iとステロイドを含んでなる組成物は、ヨードとステロイドの間の反応性による不安定性を蒙る場合がある。文献には、-OH、-SH、及び-NH官能基と遊離ヨードの反応の親和性が十分に記載されていて、ヨード含有溶液剤の抗微生物活性の基礎となっている(Rackur H. J. Hosp. Infect., 1985; 6: 13-23 とその中の参考文献

50

)。例えば、デキサメタゾン（9 - フルオロ - 11 , 17 , 21 - トリヒドロキシ - 16 - メチルプレグナ - 1 , 4 - ジエン - 3 , 20 - ジオン）は、11、17、及び21位に3つのそのような部分（-OH）を含有する。当業者ならば、これらのヒドロキシル基がPVP-Iについて上記に記載した溶液平衡反応において産生する遊離ヨードによる共有置換反応を受けやすいことを推断されよう。

#### 【0021】

本明細書に開示する組成物及び方法は、PVP-Iと1以上の追加成分を含んでなる調製物が含まれるPVP-I調製物に対して信頼し得る安定性を提供する。本明細書に含まれるPVP-I組成物の安定性の特徴は、本明細書において「安定性プロフィール」として言及される。

10

#### 【0022】

ある側面において、本明細書に開示のPVP-I組成物は、多相性の分解機序を介して安定性を明示する。別の側面において、本明細書に開示のPVP-I組成物は、該組成物が調製された時間に関連した多相性の分解機序を介して安定性を明示する。ある態様では、PVP-I組成物が二相性の分解パターンにより安定性を明示する。ある態様では、PVP-Iが第一相において第一速度で分解し、それに続く第二相において、PVP-Iは、第一相の間の分解の速度に比較してよりゆっくり分解する。

#### 【0023】

「安定性」は、この用語が本明細書に使用されるように、PVP-Iの分解に関連する。特に、PVP-Iの分解には、数ある中でも、PVP-Iからのヨードの減失が含まれる。

20

#### 【0024】

「適合性」は、この用語が本明細書に使用されるように、ある物質が、PVP-Iを含む組成物において、PVP-Iによって酸化されること無く共存する能力に関連する。

ある側面では、PVP-I組成物が、該PVP-I組成物の出発濃度に依存したユニークな二相性の分解パターンにより安定性を明示する。ある態様において、第一相におけるPVP-Iの分解の速度、第二相におけるPVP-I分解の速度、並びに第一相と第二相におけるPVP-Iの分解の相対速度は、出発濃度に基づいて、独立して、又は互いに依存して、いずれも異なってよい。ある態様において、PVP-I組成物の安定性プロフィールは、どの追加成分の該組成物への添加によっても、又はそれからの除去によっても影響を受けてよい。別の態様において、PVP-I組成物の安定性プロフィールは、どの追加成分の該組成物中の濃度によっても影響を受けてよい。ある態様において、PVP-I組成物の安定性プロフィールは、該組成物の攪拌、揺動、加熱、冷却の1以上によっても、又は該組成物のどの物理又は化学変数の調整によっても影響を受けてよい。

30

#### 【0025】

##### 組成物

ある態様において、本明細書に開示するのは、PVP-Iを約0.4重量%と約12.5重量%の間の出発濃度で含んでなる組成物であり、ここで該組成物を調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であり、そして該組成物を調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%である。別の態様において、本明細書に開示するのは、PVP-Iを約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度で含んでなる組成物であり、ここで該組成物を調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該組成物を調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である。

40

#### 【0026】

ある態様において、該組成物は、NSAIDをさらに含む。

別の態様において、該組成物は、ステロイドをさらに含む。ある態様では、ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、ステロイド濃度は、ステロイド出発濃度の少なくとも90%である。

50

## 【 0 0 2 7 】

本明細書に開示の組成物は、限定されないが、目、皮膚、耳、鼻孔、洞、及び腔への適用が含まれる、局所投与に有用である。

ある態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 0 0 1 % ~ 約 0 . 7 5 % の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 0 0 5 % と 0 . 7 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 0 1 % と 0 . 6 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 0 5 % と 0 . 6 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 1 % と 0 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 1 % と 0 . 4 % の間の、そしてなお別の態様では、0 . 1 % と 0 . 3 % の間の範囲の濃度で含む。ある態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 1 % ~ 約 0 . 2 5 % 、約 0 . 1 % ~ 約 0 . 2 % 、及び約 0 . 1 % ~ 約 0 . 1 5 % の範囲の濃度で含む。

10

## 【 0 0 2 8 】

ある態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 3 % ~ 約 1 2 . 5 % の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 4 % と 1 2 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 5 % と 1 2 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 6 % と 1 2 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 7 % と 1 2 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 8 % と 1 2 . 5 % の間の、そしてなお別の態様では、0 . 9 % と 1 2 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。ある態様では、組成物が P V P - I を約 1 . 0 % ~ 約 1 2 . 5 % 、約 2 . 0 % ~ 約 1 2 . 5 % 、約 3 . 0 % ~ 約 1 2 . 5 % 、約 4 . 0 % ~ 約 1 2 . 5 % 、約 5 . 0 % ~ 約 1 2 . 5 % 、約 7 . 5 % ~ 約 1 2 . 5 % 、及び約 1 0 . 0 % ~ 約 1 2 . 5 % の範囲の濃度で含む。

20

## 【 0 0 2 9 】

ある態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 0 0 1 % ~ 約 1 2 . 5 % の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 0 1 % と 1 0 . 0 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 0 5 % と 7 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 1 % と 5 . 0 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 1 % と 2 . 5 % の間の範囲の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 2 % と 1 . 5 % の間の、そしてなお別の態様では、0 . 3 % と 1 . 0 % 間の範囲の濃度で含む。ある態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 2 % ~ 約 2 . 0 % 、約 0 . 3 % ~ 約 1 . 5 % 、約 0 . 3 6 % ~ 約 1 . 0 % 、及び約 0 . 4 % ~ 約 0 . 7 5 % の範囲の濃度で含む。

30

## 【 0 0 3 0 】

ある態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 0 0 1 % 、約 0 . 0 0 5 % 、約 0 . 0 1 % 、約 0 . 0 5 % 、約 0 . 1 % 、約 0 . 2 % 、約 0 . 3 % 、約 0 . 4 % 、約 0 . 5 % 、約 0 . 6 % 、約 0 . 7 % 、約 0 . 8 % 、約 0 . 9 % 、約 1 . 0 % 、約 2 . 5 % 、約 5 % 、約 7 . 5 % 、約 1 0 % 、又は約 1 2 . 5 % の濃度で含む。ある態様では、組成物がポビドンヨード、P V P - I を 0 . 0 0 1 % 、0 . 0 0 5 % 、0 . 0 1 % 、0 . 0 5 % 、0 . 1 % 、0 . 2 % 、0 . 3 % 、0 . 4 % 、0 . 5 % 、0 . 6 % 、0 . 7 % 、0 . 8 % 、0 . 9 % 、1 . 0 % 、2 . 5 % 、5 % 、7 . 5 % 、1 0 . 0 % 、又は 1 2 . 5 % の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を約 1 % 、約 2 % 、約 3 % 、約 4 % 、約 5 % 、約 6 % 、約 7 % 、約 8 % 、約 9 % 、約 1 0 % の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を約 2 % 以下、約 3 % 以下、約 4 % 以下、約 5 % 以下、約 6 % 以下、約 7 % 以下、約 8 % 以下、約 9 % 以下、又は約 1 0 % 以下の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を約 0 . 1 % 以上、約 0 . 2 % 以上、約 0 . 3 % 以上、約 0 . 4 % 以上、約 0 . 5 % 以上、約 0 . 6 % 以上、約 0 . 7 % 以上、約 0 . 8 % 以上、約 0 . 9 % 以上、1 % 以上、約 2 % 以上、約 3 % 以上、約 4 % 以上、約 5 % 以上、約 6 % 以上、約 7 % 以上、約 8 % 以上、約 9 % 以上、又は約 1 0 % 以上の濃度で含む。別の態様では、組成物が P V P - I を 0 . 0 0 1 % 、0 . 0 0 5 % 、0 . 0 1 % 、0 . 0 5 % 、0 . 1 % 、0 . 2 % 、0 . 3 % 、0 . 4

40

50

%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、2.0%、3.0%、4.0%、5.0%、6.0%、7.0%、8.0%、9.0%、又は10.0%の濃度で含む。

【0031】

本明細書に開示の組成物は、1以上の追加成分をさらに含んでよい。

ある態様では、本明細書に開示の組成物がPVP-Iとステロイドを含む。別の態様では、本明細書に開示の組成物が医薬組成物である。別の態様では、本明細書に開示の組成物が眼科用組成物である。

【0032】

ある態様では、本明細書に開示の組成物が1以上のステロイドをさらに含んでよい。ステロイドには、限定されないが、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、及びこれらのあらゆる組合せが含まれる。ステロイドは、どの形態でも、そして酢酸塩型、リン酸ナトリウム型、ナトリウム塩、等のような様々な修飾型で使用してよい。ある態様では、ステロイドの医薬的に許容される塩が使用される。

10

【0033】

ある態様では、本明細書に開示の組成物は、1以上の非ステロイド性抗炎症化合物(NSAIDs)をさらに含んでよい。NSAIDsには、限定されないが、アムフェナク、プロムフェナク、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、又はこれらの誘導體若しくは組合せが含まれる。ここでは、NSAIDsの医薬的に許容される塩も考慮される。

20

【0034】

ある態様では、ステロイド及び/又はNSAIDが該組成物において約0.001%~約10%のレベルで存在する。ある態様では、ステロイド及び/又はNSAIDが該組成物又は調製物において0.001%、0.002%、0.003%、0.004%、0.005%、0.006%、0.007%、0.008%、0.009%、0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、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%、1.7%、1.8%、1.9%、又は2.0%のレベルで存在する。ある態様では、ステロイド及び/又はNSAIDが該組成物又は調製物において約0.001%、約0.002%、約0.003%、約0.004%、約0.005%、約0.006%、約0.007%、約0.008%、約0.009%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、又は約2.0%のレベルで存在する。ある態様では、ステロイド及び/又はNSAIDが該組成物又は調製物において約0.001%以下、約0.002%以下、約0.003%以下、約0.004%以下、約0.005%以下、約0.006%以下、約0.007%以下、約0.008%以下、約0.009%以下、約0.01%以下、約0.02%以下、約0.03%以下、約0.04%以下、約0.05%以下、約0.06%以下、約0.07%以下、約0.08%以下、約0.09%以下、約0.1%以下、約0.2%以下、約0.3%以下、約0.4%以下、約0.5%以下、約0.6%以下、約0.7%以下、約0.8%以下、約0.9%以下、約1.0%以下、約1.1%以下、約1.2%以下、約1.3%以下、約1.4%以下、約1.5%以下、約1.6%以下、約1.7%以下、約1.8%以下、約1.9%以下、又は約2.0%以下のレベルで存在する。ある

30

40

50

態様では、ステロイド及び/又はNSAIDが該組成物又は調製物において約0.001%以上、約0.002%以上、約0.003%以上、約0.004%以上、約0.005%以上、約0.006%以上、約0.007%以上、約0.008%以上、約0.009%以上、約0.01%以上、約0.02%以上、約0.03%以上、約0.04%以上、約0.05%以上、約0.06%以上、約0.07%以上、約0.08%以上、約0.09%以上、約0.1%以上、約0.2%以上、約0.3%以上、約0.4%以上、約0.5%以上、約0.6%以上、約0.7%以上、約0.8%以上、約0.9%以上、約1.0%以上、約1.1%以上、約1.2%以上、約1.3%以上、約1.4%以上、約1.5%以上、約1.6%以上、約1.7%以上、約1.8%以上、約1.9%以上、又は約2.0%以上のレベルで存在する。

10

**【0035】**

本明細書に開示の組成物は、好適な眼科用担体中の溶液剤、懸濁液剤、乳液剤（分散液剤）、ゲル剤、クリーム剤、又は軟膏剤として投与することができる。眼への局所投与のような局所投与用の本開示の組成物のいずれにおいても、混合物は、好ましくは、水溶液剤として3.5~6.5のpHで製剤化される。選好的には、このpHは、4と5の間で調整される。このpH範囲は、この溶液剤への酸/塩基の添加によって達成してよい。

**【0036】**

ある態様では、眼科用組成物が共溶媒を含んでもよい。別の態様において、本組成物の成分の溶解性は、該組成物中の界面活性剤又は他の適正な共溶媒によって高めてよい。このような共溶媒又は界面活性剤には、ポリソルベート-20、60、及び80、ポリオキシエチレン/ポリオキシプロピレン界面活性剤（例、Pluronic F-68、F-84、及びP-103）、シクロデキストリン、チロキサポール、PEG 35ヒマシ油（Cremophor EL）、ポリオキシシル40ステアレート（Myrj 52）、当業者に知られた他の薬剤、又はこれらの組合せが含まれる。典型的には、このような共溶媒は、約0.01重量%~約2重量%のレベルで存在する。ある態様では、共溶媒が、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、又は約2.0%のレベルで存在する。

20

30

**【0037】**

ある態様では、組成物が、粘度を高めることができる薬剤を含んでもよい。本開示に知悉した当業者によって理解されるように、活性化化合物の眼への吸収を高めること、製剤を調合するときの変動性を減らすこと、製剤の懸濁液又は乳液の成分の物理的な分離を減らすこと、及び/又は眼科用製剤を他の点で改善することのために、粘度を単純な水溶液剤のそれより高めることが望ましい場合がある。このような粘度増強剤には、限定されないが、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又は当業者に知られた他の薬剤、又はこれらのあらゆる組合せが含まれる。そのような薬剤は、典型的には、約0.01重量%~約2重量%のレベルで利用される。ある態様では、そのような任意選択の薬剤が、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%、約0.1%、約0.2%、約0.3%、約0.4%、約0.5%、約0.6%、約0.7%、約0.8%、約0.9%、約1.0%、約1.1%、約1.2%、約1.3%、約1.4%、約1.5%、約1.6%、約1.7%、約1.8%、約1.9%、又は約2.0%で存在する。

40

**【0038】**

別の側面において、該組成物は、生体基質上での薬物勾配の保持時間を高めるために、生体付着剤を含んでもよい。生体付着剤には、限定されないが、ポリビニルピロリドン（PVP）、キサンタンガム、ローカストビーンガム、アカシアガム、ヒドロキシプロピルメ

50

チルセルロース（HPMC）、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、ゼラチン、カルボマー、ポリビニルアルコール、ゲランガム、トラガカント、アカシア、及びナトリウムカルボキシメチルセルロース、並びに当業者に知られた他の薬剤、又はこれらのあらゆる組合せが含まれる。なお別の態様において、本発明の組成物は、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルアルコール、デキストラン、コンドロイチン硫酸とその塩、並びにヒアルロン酸とその塩のような粘弾剤を含んでよい。

【0039】

本明細書に開示の組成物は、緩衝化されても、非緩衝化であってもよい。当業者には、  
10 どういうときにPVP-I組成物が緩衝化を必要とするか、又はどういうときに使用の方法が緩衝化PVP-I組成物より利益を得るのかがわかるものである。

【0040】

ある態様では、本明細書に開示の組成物が本質的にPVP-Iからなってよい。ある態様では、本明細書に開示の組成物が本質的にPVP-Iと1以上のステロイドからなってよい。ある態様では、本明細書に開示の組成物が本質的にPVP-Iと1以上のNSAIDsからなってよい。ある態様では、本明細書に開示の組成物が本質的にPVP-Iと1以上のステロイドと1以上のNSAIDsからなってよい。ある側面では、PVP-I、PVP-I+1以上のステロイド、PVP-I+1以上のNSAIDs、又はPVP-I+1以上のステロイドと1以上のNSAIDsから本質的になる組成物が、該組成物の基本的で新規の特徴に実質的に影響を及ぼす他のどの成分も含有しない。別の側面では、PVP-I、PVP-I+1以上のステロイド、PVP-I+1以上のNSAIDs、又はPVP-I+1以上のステロイドと1以上のNSAIDsから本質的になる組成物が、該組成物の使用の方法の基本的で新規の特徴に実質的に影響を及ぼす他のどの成分も含有しない。なお別の側面では、PVP-I、PVP-I+1以上のステロイド、PVP-I+1以上のNSAIDs、又はPVP-I+1以上のステロイドと1以上のNSAIDsから本質的になる組成物が、該組成物の基本的で新規の特徴に実質的に影響を及ぼすが、該組成物の使用の方法には影響を及ぼす場合がある（該組成物は、被検者に対して同一の基本的な効果を有し得るが、該組成物は、より少ない副作用、より重篤でない副作用、効能の増加、毒性の減少、不都合な健康状態のより速やかな治療、不都合な健康状態のより完全な治療、及び1以上の他の組成物と一緒に該組成物を使用するか又は投与する能力の1  
20  
30 以上を提供する場合があるというように）、他のどの成分も含有しない。

【0041】

本明細書において特定される1以上の成分の添加の後で、組成物の優勢成分（balance）は、水又は他の好適な溶媒又は担体であり得ると理解されよう。好適な医薬組成物を調製するのに必要な他の成分も、本明細書に特定される1以上の成分に加えて含めることができる。

【0042】

方法

ある態様では、本明細書に開示の組成物が医薬組成物の調製とそれとしての使用に有用である。別の態様では、本明細書に開示の組成物が医薬組成物以外の組成物の調製とそれ  
40 としての使用に有用である。

【0043】

本明細書に開示するのは、本明細書に開示の組成物の1回以上の用量を眼へ投与する工程を含んでなる、前記眼の少なくとも1つの組織の眼障害又は微生物感染症を治療するための方法である。ある態様では、本明細書に開示の組成物が眼科用組成物の調製とそれとしての使用に有用である。ある側面では、本発明の組成物が結膜及び角膜の感染症の治療に有用である。別の側面において、ポピドンヨードの広域スペクトル抗微生物活性は、本発明の組成物が、マイコバクテリウム、ウイルス、真菌、及びアメーバによって引き起こされる眼の結膜又は角膜の感染を治療するために使用されることを可能にする。加えて、該組成物は、眼科手術より回復しつつある患者の感染予防に有用である。  
50

## 【 0 0 4 4 】

ある態様では、眼への局所投与に適している、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症又は障害の治療及び/又は予防に有効である眼科用組成物を提供する。予防は、例えば、術後感染からの予防、新生児の誕生後の感染からの予防、又は汚染物質との不慮の接触からの予防であり得る。汚染物質との不慮の接触は、例えば、手術の間に、又は汚染された家人又は同僚との密な接触により起こり得る。

## 【 0 0 4 5 】

ある態様では、眼科用組成物が、(1)ポピドンヨードの眼の組織中への浸透を高める浸透エンハンサー(これは、局所麻酔薬であり得る)(2)例えば、約0.01重量%~2重量%であり得る、共溶媒又は非イオン界面活性剤;(3)例えば、約0.01重量%~2重量%であり得る、粘度増強剤;及び(4)好適な眼科用担体の1以上をさらに含んでよい。

10

## 【 0 0 4 6 】

眼科用組成物は、溶液剤、懸濁液剤、乳液剤、調製物、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、又は制御放出/持続放出担体の形態であってよい。非限定的な例を挙げれば、該組成物は、コンタクトレンズ溶液剤、洗眼液、点眼液、等の形態であってよい。

## 【 0 0 4 7 】

ある側面において、眼科用組成物は、微生物感染症の治療及び/又は予防に使用され得る。微生物は、細菌、ウイルス、真菌、又はアメーバ、寄生虫、又はこれらの組合せであり得る。ある態様において、細菌は、マイコバクテリウムであり得る。

20

## 【 0 0 4 8 】

ある側面では、限定されないが、結膜炎、角膜潰瘍、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、実質性角膜炎、ヘルペスウイルス関連角膜炎、眼表面不整、涙欠乏症、ドライ症候群、マイボーム腺機能不全、虹彩炎、及びぶどう膜炎のような障害を治療するために眼科用組成物を使用し得る。別の側面では、結膜炎、角膜潰瘍、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、実質性角膜炎、ヘルペスウイルス関連角膜炎、眼表面不整、涙欠乏症、ドライ症候群、マイボーム腺機能不全、虹彩炎、及びぶどう膜炎のような障害の予防のために眼科用組成物を使用し得る。

## 【 0 0 4 9 】

別の態様において、本発明は、上記に考察した眼科用組成物の1回以上の用量を眼へ投与する工程を含んでなる、前記眼の少なくとも1つの組織の眼障害又は微生物感染症の治療及び/又は予防のための方法へ向けられる。眼障害は、例えば、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症、結膜炎、角膜潰瘍、潰瘍性感染性角膜炎、表層角膜炎、実質性角膜炎、ヘルペスウイルス関連角膜炎、眼表面不整、涙欠乏症、ドライ症候群、マイボーム腺機能不全、及び虹彩炎であり得る。微生物は、細菌(例、マイコバクテリウム)、ウイルス、真菌、又はアメーバであり得る。

30

## 【 0 0 5 0 】

ある態様において、被検者へ投与される投与容量は、約10マイクロリットルと約200マイクロリットルの間であってよく、別の態様において、約20マイクロリットルと1000マイクロリットルの間であってよく、そして別の態様において、約50マイクロリットルと約80マイクロリットルの間、又は各眼に約1滴であってよい。2滴以上を点眼してよい。所望される結果を達成するために必要とされるように、本明細書に開示の組成物の1滴を点眼することによって、又は2滴以上を点眼することによって、眼の治療を有効にしてよい。

40

## 【 0 0 5 1 】

ある態様では、投与頻度が1日1回と24回の間であってよい。ある態様では、投与頻度が1日1回と48回の間であってよい。別の態様では、投与頻度が1日2回と24回の間であってよい。別の態様では、投与頻度が1日2回と4回の間であってよい。別の態様では、投与頻度が1日2回であってよい。別の態様では、投与頻度が1日1回であってよい。別の態様では、投与頻度が1日1回より頻繁でなくてよい。別の態様では、投与頻度

50

が、療法的治療が必要とされるか又は所望されるように、要求に応じたものであってよい。別の態様では、投与頻度が1日につき1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、48、又は96回であってよい。

【0052】

ある態様では、本明細書に開示の組成物と非眼科系組織を接触させることによる、該組織の予防及び/又は治療のために該組成物を使用する。

また本明細書に開示するのは、耳科感染症を有する哺乳動物の耳を本明細書に開示の組成物と接触させることを含んでなる、該哺乳動物を治療する方法である。ある側面では、局所用耳科医薬品が典型的には鼓膜に浸透することができないので、それらの有用性及び有効性が制限される。しかしながら、再発性中耳炎の症例では、中耳に堆積した圧力を減らして中耳腔を「乾かす」ことを可能にする努力において、医師が鼓室チューブを鼓膜に通して置くことが一般的である。きわめて頻繁に、この中耳腔は、再び感染されるので、鼓室チューブの配置により、局所用調製物を耳科感染部位へ近づけることができる。局所用適用される医薬品が中耳へ近づけることができる別の非限定的な例は、慢性化膿性中耳炎(ここでは、長期の耳感染症により、鼓膜の穿孔が引き起こされている)においてである。これらのような臨床状態では、根底にある中耳感染を局所用医薬品で治療することが可能である。別の非限定的な例を挙げると、他の臨床状態を局所用医薬品で治療することが可能である。ある態様において、鼓膜が無傷であって感染が鼓膜の外側だけに位置している外耳炎の症例では、局所用医薬品が臨床有用性を実証されて、広く使用されている。

【0053】

ある態様において、本明細書に開示するのは、限定されないが、内耳炎、中耳炎、及び外耳炎(急性と慢性の両方)が含まれる、耳の諸症状を治療して緩和するために局所用医薬組成物を使用する方法である。ある態様において、該組成物は、感染起因微生物の増殖を抑えるのに有効な量のPVP-Iとそのための医薬的に許容される担体を含む。ある態様では、PVP-Iが耳科用組成物において約0.1%~10%、約0.5%~5%、又は約1%~約3%の範囲で存在する。ある態様では、PVP-Iが耳科用組成物において約2%で存在する。他の好適なPVP-I濃度については、本明細書の他所で示してある。ある態様において、耳科用組成物は、限定されないが、デキサメタゾンのようなステロイドを追加的に含んでよい。

【0054】

哺乳動物を耳科感染症について治療する方法は、本明細書に開示の化合物を使用する。局所用投与用の組成物において、該混合物は、好ましくは、3.5~6.5のpHでの水溶液剤として製剤化される。ある態様において、pHは、4と5の間へ調整される。このpH範囲は、好適な酸/塩基の該組成物中の包含によって達成してよい。

【0055】

本明細書に開示の化合物を使用して耳科感染症について哺乳動物を治療する方法では、局所用組成物が、本明細書の他所で詳しく示したような、賦形剤、抗微生物剤、保存剤、共溶媒、界面活性剤、増粘剤、及び/又は生体付着剤の1以上を含んでよい。ある態様では、耳科用医薬調製物が一部アルコール性の調製物である。ある側面では、耳科用組成物が酢酸亜鉛組成物である。別の側面では、耳科用組成物が酢酸組成物である。

【0056】

当業者によって理解されるように、ある百分率のアルコールの調製物中の包含は、ステロイドとPVP-Iが含まれる、諸成分の溶解性に役立つものである。アルコール成分はまた、該調製物が適用される表面に対して脱水剤として役立つものである。本発明に有用なアルコール類には、数ある中でも、メタノール、エタノール、及びイソプロパノールが含まれる。

【0057】

他の態様では、本明細書に開示の組成物及び方法が、鼻孔、洞、皮膚、及び膺が含まれる、身体の他の部分の治療に有用である。別の態様では、本明細書に開示の組成物及び方

10

20

30

40

50

法が、身体の外側部分の治療に有用である。ある態様では、PVP-Iが身体の他の部分の治療用の組成物において、約0.1%~12.5%又は約1%~約10%の範囲で存在する。他の好適なPVP-I濃度については、本明細書の他所に示してある。ある態様では、身体の他の部分の治療用の組成物が、限定されないが、デキサメタゾンのようなステロイドを追加的に含んでよい。

**【0058】**

ある態様では、本明細書に開示の組成物及び方法がヒトを治療するのに有用である。ある態様において、ヒトは、成人である。別の態様において、ヒトは、小児である。ある態様では、本明細書に開示の組成物及び方法が小児用組成物と、小児治療の方法である。ある側面では、小児用組成物が、PVP-Iが含まれる諸成分を、小児を治療するのに適した濃度で含有する。非限定的な例を挙げると、小児用組成物は、成人における使用のための比較し得る組成物より低い濃度のPVP-I、ステロイド、又はNSAIDを含んでよい。ある態様において、小児用組成物ではステロイドの代わりにNSAIDを使用する。ある態様では、PVP-Iが含まれる諸成分を、小児を治療するのに適した濃度で含んでなる組成物を使用する患者の治療を含んでなる、小児の治療用の方法を提供する。ある態様において、そのような濃度は、成人を治療するのに使用される同じ成分の濃度より低い。別の態様では、PVP-IとNSAIDを含んでなる組成物を使用する患者の治療を含んでなる、小児の治療用の方法を提供する。

10

**【0059】**

ある態様において、本明細書に開示するのは、PVP-Iを約0.4重量%と約12.5重量%の間の出発濃度で含んでなる組成物を調製する方法であり、ここで該組成物を調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であって、該組成物を調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%である。別の態様において、本明細書に開示するのは、PVP-Iを約0.001%重量%と約0.6重量%の間の出発濃度で含んでなる組成物を調製する方法であり、ここで該組成物を調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であって、該組成物を調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である。

20

**【0060】**

ある態様において、本明細書での開示に従ってPVP-I組成物を調製する方法は、限定されないが、デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、及びこれらのあらゆる組合せが含まれる1以上のステロイドの添加をさらに含む。ステロイドは、どの形態でも、そして酢酸塩型、リン酸ナトリウム型、ナトリウム塩、等のような様々な修飾型で使用してよい。ある態様では、調製の方法において、ステロイドの医薬的に許容される塩を使用することができる。

30

**【0061】**

ある態様において、本明細書での開示に従ってPVP-I組成物を調製する方法は、限定されないが、アムフェナク、プロムフェナク、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルピプロフェンナトリウム、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、又はこれらの誘導体若しくは組合せが含まれる、1以上のNSAIDの添加をさらに含む。ここでは、NSAIDの医薬的に許容される塩も考慮される。

40

**【0062】**

別の態様では、PVP-I組成物を作製する方法が、好適な医薬組成物を調製するのに必要とされる1以上の成分を加えることをさらに含む。本明細書の他所で記載したそのような成分には、限定されないが、生体付着剤と賦形剤、並びに、溶液剤、懸濁液剤、乳液剤(分散液剤)、ゲル剤、クリーム剤、又は軟膏剤、又は投与用の他の形態として該組成

50

物を調製するのに必要とされる諸成分が含まれる。

【0063】

ある態様では、PVP-I組成物を作製する方法が、調製済みの組成物を、安定化及び/又は分解が生じるのを可能にする使用前の時間帯の間保存することを含む。ある態様において、調製済みの組成物は、使用前に約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約12時間、約18時間、又は約24時間保存される。ある態様において、調製済みの組成物は、使用前に約1日間、約2日間、約3日間、約4日間、約5日間、約6日間、又は約7日間保存される。ある態様において、調製済みの組成物は、使用前に約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、又は約8週間保存される。ある態様において、調製済みの組成物は、使用前に約1ヶ月間、約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約5ヶ月間、約6ヶ月間、約9ヶ月間、又は約12ヶ月間保存される。ある態様において、その保存には、該組成物の揺動及び/又は攪拌を伴う。別の態様において、その保存には、該組成物への加熱が伴う。

10

【0064】

以下の実施例によって、本発明についてさらに記載する。本発明の特徴に基づく種々の変形形態が当業者の技量の範囲内にあること、そして本発明の範囲がその実施例によって限定されてはならないことを認識されたい。本開示の範囲を適切に決定するのに、利害関係者は、本明細書の特許請求項とそのあらゆる均等物を考慮すべきである。本明細書に引用されるすべての特許、特許出願、及び参考文献は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

20

【実施例】

【0065】

実施例1：0.4% PVP-I組成物の安定性

いくつかの0.4% PVP-I調製物を25で1ヶ月間、3ヶ月間、及び6ヶ月間保存した。1ヵ月後、この0.4% PVP-I調製物は、出発PVP-I濃度の93.75%を保持した。3ヶ月後、この0.4% PVP-I調製物は、出発PVP-I濃度の93.27%を保持した。6ヶ月後、この0.4% PVP-I調製物は、出発PVP-I濃度の93.22%を保持した。

【0066】

実施例2：1.0% PVP-I組成物の安定性

いくつかの1.0% PVP-I調製物を25で1ヶ月間、3ヶ月間、及び6ヶ月間保存した。1ヵ月後、この1.0% PVP-I調製物は、出発PVP-I濃度の98.0%を保持した。3ヶ月後、この1.0% PVP-I調製物は、出発PVP-I濃度の97.0%を保持した。6ヶ月後、この1.0% PVP-I調製物は、出発PVP-I濃度の96.0%を保持した。

30

【0067】

実施例3：デキサメタゾン存在下のPVP-Iの安定性

いくつかのPVP-I調製物を様々な温度で1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、及び12ヶ月の期間の間保存した。この結果を表1に示す。該組成物の調製時でのPVP-Iの出発濃度を100パーセントとして参照する。各時点での濃度を開始濃度のパーセントとして示す。製剤A：0.1%デキサメタゾン+0.4% PVP-I；製剤B：0.1%デキサメタゾン+0.48% PVP-I；製剤C：0.1%デキサメタゾン+0.6% PVP-I；製剤D：0.1%デキサメタゾン+1.0% PVP-I。

40

【0068】

表1：デキサメタゾンの存在下でのPVP-Iの安定性

【0069】

【表 1】

| 製剤 | 保存温度 | 開始濃度 | 1ヶ月  | 3ヶ月  | 3ヶ月<br>(2) | 6ヶ月   | 12ヶ月  |
|----|------|------|------|------|------------|-------|-------|
| A  | 5℃   | 100% |      | 94.9 | 96.8       | 98.6  | 94.7  |
| A  | 25℃  | 100% | 93.8 | 92.4 | 91.3       | 87.6  | 83.4  |
| B  | 5℃   | 100% |      | 97.1 | 96.1       | 96.9  | 95.0  |
| B  | 25℃  | 100% | 95.7 | 90.5 | 90.1       | 88.8  | 84.9  |
| C  | 5℃   | 100% |      | 95.4 | 95.7       | 97.32 | 97.3  |
| C  | 25℃  | 100% |      | 93   | 92.4       | 88.39 | 88.6  |
| D  | 5℃   | 100% |      | 99.2 |            | 99.1  | 100.5 |
| D  | 25℃  | 100% | 98.5 | 97.1 |            | 96.1  | 93.4  |

以下、出願時の特許請求の範囲の内容を記載する。

[ 1 ]

ポビドンヨード ( P V P - I ) を約 0 . 4 重量%と約 1 2 . 5 重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適した組成物であって、ここで該組成物を調製後 1 ヶ月の期間の後で、P V P - I 濃度は、P V P - I 出発濃度の少なくとも 9 8 % であり、そして該組成物を調製後 6 ヶ月の期間の後で、P V P - I 濃度は、P V P - I 出発濃度の少なくとも 9 6 % である、上記組成物。

[ 2 ]

a ) 約 0 . 4 重量%と約 1 2 . 5 重量%の間の出発濃度での P V P - I ; 及び

b ) アムフェナク、プロムフェナク、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも 1 つの非ステロイド性抗炎症薬 ( N S A I D ) の混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物であって、

ここで該 N S A I D と P V P - I を混合して該組成物を生成後 1 ヶ月の期間の後で、P V P - I 濃度は、P V P - I 出発濃度の少なくとも 9 8 % であり、そして該 N S A I D と P V P - I を混合して該組成物を生成後 6 ヶ月の期間の後で、P V P - I 濃度は、P V P - I 出発濃度の少なくとも 9 6 % である、上記組成物。

[ 3 ]

a ) 約 0 . 4 重量%と約 1 2 . 5 重量%の間の出発濃度での P V P - I ; 及び

b ) デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトブレドノール、メドリゾン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、ジフルブレドナート、リメキソロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも 1 つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物であって、

ここで該ステロイドと P V P - I を混合して該組成物を生成後 1 ヶ月の期間の後で、P V P - I 濃度は、P V P - I 出発濃度の少なくとも 9 8 % であり、そして該ステロイドと P V P - I を混合して該組成物を生成後 6 ヶ月の期間の後で、P V P - I 濃度は、P V P - I 出発濃度の少なくとも 9 6 % である、上記組成物。

[ 4 ]

10

20

30

40

50

a) 約 0.4 重量%と約 12.5 重量%の間の出発濃度での PVP - I ; 及び

b) デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトブレドノール、メドリゾン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、ジフルブレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも 1 つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物であって、

ここで該ステロイドと PVP - I を混合して該組成物を生成後 1 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 98%であり、そして該ステロイドと PVP - I を混合して該組成物を生成後 6 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 96%であり、さらにここで、該ステロイドと PVP - I を混合して該組成物を生成後 1 ヶ月の期間の後で、ステロイド濃度は、ステロイド出発濃度の少なくとも 90%である、上記組成物。

10

[ 5 ]

耳科感染症を有する哺乳動物の耳を前記 1 ~ 4 のいずれか 1 項の組成物と接触させることを含んでなる、該哺乳動物を治療する方法。

[ 6 ]

PVP - I を約 0.001 重量%と約 0.6 重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適した組成物であって、ここで該組成物を調製後 1 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 93%であり、そして該組成物を調製後 6 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 93%である、上記組成物。

20

[ 7 ]

a) 約 0.001 重量%と約 0.6 重量%の間の出発濃度での PVP - I ; 及び

b) アムフェナク、ブロムフェナク、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウム、フルルビプロフェンナトリウム、ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも 1 つの NSAID の混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物であって、

ここで該 NSAID と PVP - I を混合して該組成物を生成後 1 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 93%であり、そして該 NSAID と PVP - I を混合して該組成物を生成後 6 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 93%である、上記組成物。

30

[ 8 ]

a) 約 0.001 重量%と約 0.6 重量%の間の出発濃度での PVP - I ; 及び

b) デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトブレドノール、メドリゾン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、ジフルブレドナート、リメキシロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも 1 つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物であって、

40

ここで該ステロイドと PVP - I を混合して該組成物を生成後 1 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 93%であり、そして該ステロイドと PVP - I を混合して該組成物を生成後 6 ヶ月の期間の後で、PVP - I 濃度は、PVP - I 出発濃度の少なくとも 93%である、上記組成物。

[ 9 ]

a) 約 0.001 重量%と約 0.6 重量%の間の出発濃度での PVP - I ; 及び

b) デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトブレドノール、メドリゾン、酢酸ブレドニゾロン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、ジフルブレドナート、リ

50

メキソロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、局所投与に適した組成物であって、

ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、さらにここで、該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、ステロイド濃度は、ステロイド出発濃度の少なくとも90%である、上記組成物。

[ 1 0 ]

眼の少なくとも1つの組織の眼障害又は微生物感染症を治療するための方法であって、前記6~9のいずれか1項の組成物の1回以上の用量を前記眼へ投与する工程を含んでなる、上記方法。

[ 1 1 ]

a) 約0.4重量%と約1.0重量%の間の出発濃度でのPVP-I; 及び

b) デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトブレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキソロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症又は障害の治療及び/又は予防に有効な、眼への局所投与に適した眼科用組成物であって、

ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも98%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも96%である、上記組成物。

[ 1 2 ]

a) 約0.1重量%と約0.6重量%の間の出発濃度でのPVP-I; 及び

b) デキサメタゾン、デキサメタゾンアルコール、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルロメタロン、フルロメタロンアルコール、エタボン酸ロトブレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、ジフルプレドナート、リメキソロン、ヒドロコチゾン、酢酸ヒドロコチゾン、ロドキサミドトロメタミン、並びにこれらの組合せ及び塩からなる群より選択される少なくとも1つのステロイドの混合物を含んでなる、眼の少なくとも1つの組織の微生物感染症又は障害の治療及び/又は予防に有効な、眼への局所投与に適した眼科用組成物であって、

ここで該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%であり、そして該ステロイドとPVP-Iを混合して該組成物を生成後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の少なくとも93%である、上記組成物。

[ 1 3 ]

PVP-Iを約0.4重量%と約12.5重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適した組成物であって、ここで該組成物の調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の約2%~約3%以内にあり、そして該組成物の調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、該組成物の調製後1ヶ月でのPVP-I濃度の約2%~約3%以内にある、上記組成物。

[ 1 4 ]

PVP-Iを約0.001重量%と約0.6重量%の間の出発濃度で含んでなる、局所投与に適した組成物であって、ここで該組成物の調製後1ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、PVP-I出発濃度の約5%~約10%未満にあり、そして該組成物の調製後6ヶ月の期間の後で、PVP-I濃度は、該組成物の調製後1ヶ月でのPVP-I濃度の約

10

20

30

40

50

1 % 以内にある、上記組成物。

## フロントページの続き

|               |           |               |
|---------------|-----------|---------------|
| (51)Int.Cl.   |           | F I           |
| A 6 1 P 27/02 | (2006.01) | A 6 1 P 27/02 |
| A 6 1 P 31/00 | (2006.01) | A 6 1 P 31/00 |
| A 6 1 P 31/04 | (2006.01) | A 6 1 P 31/04 |

(74)代理人 100108899

弁理士 松本 謙

(72)発明者 カブリオッティ, ジョセフ

アメリカ領ヴァージン・アイランド 0 0 8 2 0, クリスチャンステッド, ピーエムビー 1 3 7  
, ダイヤモンド・ルビー 6 0 0 2, スイート 3

(72)発明者 リヤーン, ボ

アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 1 6, イースト・ブランズウィック, プロムリー・プレイス

(72)発明者 サムソン, シー・マイケル

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 0 1 6, ニューヨーク, ファースト・アベニュー 6 3 0, 2  
5 ケイ

(72)発明者 スタイン, ジェイソン

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 1 6 2, ニューヨーク, イースト・セヴンティセヴンス・スト  
リート 5 0 0, アパートメント 1 0 3 5

(72)発明者 ウェイザー, マイケル

アメリカ合衆国ニューヨーク州 1 0 0 2 8, ニューヨーク, パーク・アベニュー 1 0 2 0, アパ  
ートメント 3 シー

## 合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 榎本 佳予子

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特表 2 0 0 9 - 5 3 0 2 7 5 ( J P , A )

国際公開第 2 0 1 0 / 0 9 9 2 1 2 ( W O , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-33/44