

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-523406

(P2020-523406A)

(43) 公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

| (51) Int.Cl.             | F 1            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 K 31/498 (2006.01) | A 6 1 K 31/498 | 4 C 0 7 6   |
| A 6 1 K 45/06 (2006.01)  | A 6 1 K 45/06  | 4 C 0 8 4   |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1       |
| A 6 1 K 31/573 (2006.01) | A 6 1 P 27/02  | 1 1 1       |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁) 最終頁に続く

|                    |                              |          |  |
|--------------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号          | 特願2020-514657 (P2020-514657) | (71) 出願人 | 517296293<br>オクジエン アイエヌシー、                                       |
| (86) (22) 出願日      | 平成30年4月5日 (2018.4.5)         |          | アメリカ合衆国、ペンシルベニア州 19<br>355, モルバーン、スイート 160,<br>5 グレート バレー パークウェイ |
| (85) 翻訳文提出日        | 令和2年1月9日 (2020.1.9)          | (74) 代理人 | 100088904  |
| (86) 國際出願番号        | PCT/US2018/026342            |          | 弁理士 厄司 隆   |
| (87) 國際公開番号        | W02018/212846                | (74) 代理人 | 100124453  |
| (87) 國際公開日         | 平成30年11月22日 (2018.11.22)     |          | 弁理士 賀延 由利子   |
| (31) 優先権主張番号       | 62/509,015                   | (74) 代理人 | 100135208  |
| (32) 優先日           | 平成29年5月19日 (2017.5.19)       |          | 弁理士 大杉 輔也  |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                      | (74) 代理人 | 100163544  |
| (31) 優先権主張番号       | 62/591,548                   |          | 弁理士 平田 緑   |
| (32) 優先日           | 平成29年11月28日 (2017.11.28)     |          |  |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                      |          |  |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼科用組成物および使用方法

## (57) 【要約】

本発明は以下の薬学的に活性な化合物のうち2つ以上を含む組成物を提供する：(i)アルファ2アドレナリンアゴニスト、(ii)副腎皮質ステロイド、(iii)リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv)非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、(v)ナトリウムチャネル遮断薬、および(vi)抗生物質、ただし、少なくとも1つの薬学的に活性な化合物が、(i)アルファ2アドレナリンアゴニストおよび(ii)副腎皮質ステロイドからなる群から選択される。本発明は、ドライアイ症候群、眼移植片対宿主病、眼性酒さ、アレルギー性結膜炎、自己免疫性眼表面疾患、タイゲソン点状表層角膜症、帯状疱疹角膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜弛緩症、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、手術後の炎症または眼科手術による痛み、強膜炎、上強膜炎、前部ぶどう膜炎、虹彩炎、毛様体炎、眼表面血管障害、潰瘍性角膜炎、光線角膜炎、涙嚢炎、まぶたの障害、先天性アラクリマ、眼球乾燥症、涙腺炎、春季角結膜炎、瞼裂斑、および/または化学熱傷、熱傷、または眼表面への物

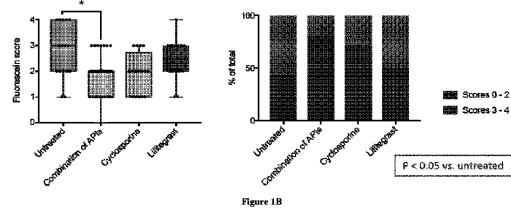


Figure 1B

 $P < 0.05$  vs. untreated

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

第1の眼科用化合物、および前記第1の眼科用化合物とは異なる第2の眼科用化合物を含む、眼科用組成物であって、前記第1の眼科用化合物は、アルファ2アドレナリンアゴニスト、および副腎皮質ステロイドからなる群から選択され、ならびに、前記第2の眼科用化合物は、(i)アルファ2アドレナリンアゴニスト、(ii)副腎皮質ステロイド、(iii)リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv)ナトリウムチャネル遮断薬、(v)非ステロイド性抗炎症薬、(vi)抗生物質、および(vii)これらの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される、眼科用組成物。

**【請求項 2】**

前記第1の眼科用化合物は、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせからなる群から選択されるアルファ2アドレナリンアゴニストである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 3】**

前記第1の眼科用化合物は、ロテプレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせからなる群から選択される副腎皮質ステロイドである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 4】**

前記第1の眼科用化合物は、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせであり、かつ前記第2の眼科用化合物は、ロテプレドノール、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせである、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 5】**

薬学的に許容される賦形剤をさらに含む、請求項4に記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記第1の眼科用化合物は、全組成物の約0.01%から約0.5%w/wを含む、請求項5に記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記第2の眼科用化合物は、全組成物の約0.01%から約0.5%w/wを含む、請求項5に記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記副腎皮質ステロイドは、ロテプレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせを含む、請求項1に記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記組成物は不均一な水溶液である、請求項5に記載の組成物。

**【請求項 10】**

不均一な水溶液は、エマルジョン、懸濁液、またはそれらの組み合わせを含む、請求項10に記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記エマルジョンがナノエマルジョンである、請求項10に記載の組成物。

**【請求項 12】**

不均一な水溶液が、エマルジョン、ゲル、またはその組み合わせを含む、請求項10に記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記組成物が不均一な水溶液として製剤化されている、請求項5に記載の組成物。

**【請求項 14】**

前記薬学的に許容される賦形剤は、エマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤、粘度調整剤、安定剤、またはそれらの組み合わせを含む、請求項

10

20

30

40

50

5に記載の組成物。

【請求項 15】

前記リンパ球機能関連抗原アンタゴニストは、N-[2-(1-ベンゾフラン-6-イルカルボニル)-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル]カルボニル]-3-(メチルスルホニル)-L-フェニルアラニン、すなわち、リフィテグラストを含む、請求項1に記載の組成物。

【請求項 16】

前記ナトリウムチャネル遮断薬は、アミロライド、アミロライド類縁体／誘導体、ベンザミル、ベンザミル類縁体／誘導体、フェナミル、フェナミル類縁体／誘導体、ピラジノイルグアニジン類縁体／誘導体を含む、請求項1に記載の組成物。

10

【請求項 17】

眼の障害を治療するための方法であって、前記方法は請求項1～16のいずれか1項に記載の組成部の治療有効量をそのような治療を必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 18】

前記眼の障害は、ドライアイ症候群、眼移植片対宿主病、眼性酒さ、アレルギー性結膜炎、自己免疫性眼表面疾患、タイゲソン点状表層角膜症、帯状疱疹角膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜弛緩症、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、手術後の炎症または眼科手術による痛み、強膜炎、上強膜炎、前部ぶどう膜炎、虹彩炎、毛様体炎、眼表面血管障害、潰瘍性角膜炎、光線角膜炎、涙嚢炎、まぶたの障害、先天性アラクリマ、眼球乾燥症、涙腺炎、春季角結膜炎、瞼裂斑、および化学熱傷、熱傷、または眼表面への物理的損傷によって誘発される眼表面障害からなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

20

【請求項 19】

ドライアイ症候群は、シェーグレン症候群、マイボーム腺障害および角結膜炎からなる群から選択される、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記まぶたの障害は、まぶたの炎症、疼痛、および／または浮腫を含む、請求項18に記載の方法。

30

【請求項 21】

前記組成物は前記対象の眼に局所投与される、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、2017年5月19日に出願の米国仮出願番号62/509,015、2017年11月28日に出願の米国仮出願番号62/591,548の優先的利益を主張する。

【0002】

本発明は、アルファ2アドレナリンアゴニストおよび副腎皮質ステロイドからなる群から選択される第1の治療活性化合物および第1の治療活性化合物とは異なる少なくとも1つの第2の治療活性化合物を含む組成物に関する。いくつかの態様において、第2の治療活性化合物は、アルファ2アドレナリンアゴニスト、副腎皮質ステロイド、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、非ステロイド性抗炎症薬、ナトリウムチャネル遮断薬（すなわち、「ENaC阻害薬」または「ENaC遮断薬」）、抗生物質とその2つ以上の組み合わせからなる群から選択される。本発明は、本発明の組成物を使用する眼に関連するさまざまな臨床症状の治療のための方法をも提供する。

40

【背景技術】

【0003】

ドライアイ疾患（DED）は、涙膜の異常な産生と安定性を伴う一般的な眼疾患であり、眼表面の損傷をもたらし、眼の不快感の症状と相関するものであり、DEDは、乾性角結膜

50

炎 (KCS) 、乾燥症候群、乾性角膜炎、眼球乾燥症、ドライアイ症候群 (DES) 、機能不全涙症候群 (DTS) 、眼表面疾患 (OSD) またはドライアイとしても認識される。DEDは、前眼涙膜 (preocular tear film) の慢性的な不安定性によって引き起こされる。涙膜の不安定性は、不十分な涙液産生、または涙液の蒸発増加をもたらす質の低い涙膜によって引き起こされる。さらに、ドライアイは通常、(i) 涙液欠乏性ドライアイおよび、(ii) 蒸発性ドライアイ、の2つのグループに分類される。

#### 【0004】

DEDは、涙液機能単位 (LFU) の変化の結果である。LFUは、涙腺、角膜、まぶた、マイボーム腺、結膜、杯細胞、および眼神経で構成される。LFUは、眼表面を一貫して潤滑にするための、適切な涙膜の持続的な産生に関与する。LFUの構造変化は、涙液の高浸透圧を引き起こす可能性がある、涙膜の不安定性と機能不全を引き起こす可能性がある。涙膜からの慢性浸透圧ストレスは、眼表面上皮細胞のストレス関連経路を活性化することができ、それによりケモカイン、サイトカイン、およびマトリックスメタロプロテアーゼの混合を伴う炎症促進性反応の引き金をひく。眼表面での抗原提示細胞 (APC) のそれに続く成熟は、自己反応性T細胞リンパ球およびLFUにおける他の白血球クラスの移動、活性化、および拡大につながる。眼表面への炎症促進性白血球の絶え間ない補充は、小さな擦過傷および上皮バリア欠陥の形で上皮損傷を与える。これらの擦過傷は、最終的に点状表層角膜炎 (superficial punctate keratitis) 、扁平上皮化生、細胞外マトリックス沈着、杯細胞分化の減少、上皮細胞の代謝回転の増加 (上皮症) 、および著しい眼表面神経損傷および神経障害に進行する可能性がある。

10

20

30

#### 【0005】

DEDが進行すると、涙腺閉塞、マイボーム腺開口部閉塞、まぶたの縁の肥厚、濁り、固形、または顆粒状マイバム分泌、まぶたの毛細血管拡張症、およびマイボーム腺機能不全が一般的な臨床的特徴となる。進行した場合、ドライアイは角膜および結膜の線維性肥厚、糸状角膜炎 (filamentous keratitis) 、粘液凝集 (mucoid clumping) 、睫毛乱生、瞼球癒着、まぶたとマイボーム腺の角質化、角膜および結膜の糜爛および菲薄化、角膜および結膜の血管新生、角膜および結膜の瘢痕、角膜潰瘍、および角膜穿孔を引き起こす可能性がある。最も重要なことに、眼表面の炎症が長引くと、マイボーム腺、涙腺、および結膜杯細胞が中等度または無条件に消失 / 萎縮し、続いて涙膜産生が劇的に減少し、永続的なDEDの発症を引き起こし得る。

30

#### 【0006】

DEDの有病率は年齢とともに増加する。ドライアイの最も一般的な原因是、コンタクトレンズの使用、自己免疫疾患、全身性薬物の影響、および特に中年および高齢者の屈折矯正手術である。DEDは、男性よりも女性、特に閉経期または妊娠に入っている女性の割合が高く、閉経期または妊娠中のホルモンの不均衡は、涙腺および眼表面の炎症および涙膜の異常を引き起こす可能性がある。

40

#### 【0007】

典型的に、臨床医は、DEDを短期的に軽減するため、人工涙点眼薬と外用副腎皮質ステロイドを処方する。抗生物質 (例えば、テトラサイクリンやマクロライド) 、非ステロイド系抗炎症剤、自己血清ドロップ (autologous serum drop) 、オメガ脂肪酸、粘液分泌促進薬、人工涙液、および抗炎症剤は、DED症状と戦うためにも使用される。さらに、慢性DED患者の眼表面の水分補給を強化するために、追加の涙液リザーバーとしても機能するプロステーシスの (prosthetic) 強膜レンズ (すなわち、PROSE) がますます処方されている。温いまぶたへの加圧 (Hot eyelid compress) は、蒸発性ドライアイ疾患の主な原因であるマイボーム腺機能不全の治療にしばしば利用される。DEDが進行した場合、涙液プラグを、涙液の排出 (drainage) を防ぐために取り付けることができる。重度のドライアイの場合、涙液蒸発を減らすために、瞼板縫合手術、涙管焼灼、または羊膜移植が必要になる場合がある。

40

#### 【0008】

現在、ドライアイの治療薬としてFDAに承認されている医薬品は2つのみである：シク

50

ロスボリンA点眼液 (Restasis (登録商標)) およびリフィテグラスト (lifitegrast) 点眼薬 (Xiidra (商標))。Restasis (登録商標) 0.05%は、乾性角結膜炎に関連する眼の炎症により涙液産生が抑制されると推定される患者の涙液産生を増加させることが示されている外用免疫調節薬である (Restasis (登録商標) 処方情報)。Xiidra (商標) 5%は、

ドライアイ疾患の徵候および症状の治療に適応するリンパ球機能関連抗原 (LFA-1) アンタゴニストである (Xiidra (商標) 処方情報)。DEDの複雑性、重症度、および頻度、ならびにこれら 2 つの化合物がドライアイを治療する作用機序が限られていることを考慮すると、他のドライアイ治療、特に、より広範なドライアイ集団を標的とし、早期緩和および長期の日常使用にも有効かつ安全な、複数の作用機序を有するドライアイ療法が医学的に必要とされる。

10

### 【0009】

さらに、Xiidra (登録商標) およびRestasis (登録商標) のどちらも、抗炎症特性を持ち、サイトカイン放出とT細胞活性化を減少させる。これらは、ドライアイ症候群に苦しむ人々の目の炎症を減らすことによって作動する。残念なことに、これらの医薬有効成分を、眼表面組織に長期間効率的に取り込ませることを可能にする一貫した効果的な製剤はない。したがって、これらの製剤は、ドライアイ症候群の効果的な治療のために継続的に適用する必要がある。軟膏またはクリーム製剤は滞留時間を長くする可能性があるが、そのような製剤は不快感と霧視を引き起こす可能性がある。

### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

20

### 【0010】

すなわち、現在の製剤で観察される望ましくない局所副作用を軽減または防止するドライアイ症候群の効果的な治療のための組成物および方法が必要である。

### 【課題を解決するための手段】

### 【0011】

本発明は以下の薬学的に活性な化合物の 2 つ以上を含む眼科用組成物を提供する：(i) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせ、(ii) 副腎皮質ステロイド、(iii) リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、(v) ナトリウムチャネル遮断薬、および(vi) 抗生物質、ただし、少なくとも 1 つの薬学的に活性な化合物は、(i) および(ii) からなる群から選択される。

30

### 【0012】

本発明のいくつかの態様では以下を含む組成物を提供する：(a) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩またはその組み合わせおよび副腎皮質ステロイドからなる群から選択される第 1 の治療活性化合物、および(b) 第 1 の治療活性化合物とは異なる第 2 の治療活性化合物であって、第 2 の治療活性化合物は、(i) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせ、(ii) 副腎皮質ステロイド、(iii) リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、(v) ナトリウムチャネル遮断薬、(vi) 抗生物質、および(vii) これらの 2 つ以上の組み合わせ、からなる群から選択される。いくつかの態様において、本発明の組成物は、(a) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせ、(b) 副腎皮質ステロイドを含む。更に別の態様において、本発明の組成物は、(a) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせ、および(b) リンパ球機能関連抗原アンタゴニストを含む。更に別の態様において、本発明の組成物は、(a) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせ、および(b) ナトリウムチャネル遮断薬を含む。別の態様において、本発明の組成物は、(a) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせ、および(b) 非ステロイド性抗炎症薬を含む。更に別の態様において、本発明の組成物は、(a) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、またはその組み合

40

50

わせ、および( b )抗生物質を含む。さらにいくつかの態様において、本発明の組成物は( a )副腎皮質ステロイド、および( b )ナトリウムチャネル遮断薬を含む。更に別の態様において、本発明の組成物は( a )副腎皮質ステロイド、および( b )リンパ球機能関連抗原アンタゴニストを含む。別の態様において、本発明の組成物は( a )副腎皮質ステロイド、および( b )アルファ2アドレナリンアゴニストを含む。さらに別の態様において、本発明の組成物は( a )副腎皮質ステロイド、および( b )抗生物質を含む。別の態様において、本発明の組成物は( a )副腎皮質ステロイド、および( b )非ステロイド性抗炎症薬を含む。

## 【 0 0 1 3 】

1つの特定の態様において、副腎皮質ステロイドはロテプレドノールエタボン酸エステル( loteprednol etabonate )を含む。 10

## 【 0 0 1 4 】

別の特定の態様において、アルファ2アドレナリンアゴニストは、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせを含む。

## 【 0 0 1 5 】

さらに別の態様において、リンパ球機能関連抗原アンタゴニストはリフィテグラストを含む。

## 【 0 0 1 6 】

本発明の別の態様では、本発明の組成物を含む眼科用水溶液を提供する。本明細書において、用語「眼科用溶液」および「水溶液」は、均一な溶液および不均一な溶液を含む。これに限定されるものではないが、不均一な溶液は、分散(エマルジョンなどの水溶液中の油分散)、懸濁液、および、溶液中の2つ以上の視覚的に異なる物質または層がある他の不均一な溶液を含むその組み合わせを含む。1つの特定の態様において、眼科用水溶液は( a )2アドレナリンアゴニスト、( b )リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、副腎皮質ステロイド、ナトリウムチャネル遮断薬、抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、またはこれらの組み合わせ、( c )水中油型エマルジョン、および( d )薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの態様において、薬学的に許容される賦形剤は、以下を含む：( i )エマルジョン安定化ポリマー、( i i )界面活性剤、( i i i )ポリオール、非還元二糖およびその組み合わせからなる群から選択される浸透圧調整剤または安定剤、または( i v )これらの組み合わせ。別の特定の態様において、眼科用水溶液は、( a )副腎皮質ステロイド、( b )リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬、アルファ2アドレナリンアゴニスト、またはこれらの組み合わせ( c )水中油型エマルジョン、および( d )薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの態様において、薬学的に許容される賦形剤は、( i )エマルジョン安定化ポリマー、( i i )界面活性剤、( i i i )ポリオール、非還元二糖およびその組み合わせからなる群から選択される浸透圧調整剤または安定剤、または( i v )これらの組み合わせを含む。 20 30

## 【 0 0 1 7 】

本発明の別の態様は本発明の組成物を含む眼科用水溶液を提供する。上述のとおり、眼科用水溶液は、均一な水溶液、または水性懸濁液、水性分散液、または両方の組み合わせなどの不均一な溶液であってよい。好ましくは、眼科用水溶液は( a )2アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、副腎皮質ステロイド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される第1の治療活性化合物、( b )リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、抗生物質、非ステロイド性抗炎症薬およびこれらの組み合わせからなる群から選択される第2の治療活性化合物、および( c )薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの態様において、薬学的に許容される賦形剤は、( i )水溶性ポリマー、( i i )界面活性剤、( i i i )ポリオール、非還元二糖およびその組み合わせからなる群から選択される浸透圧調整剤または安定剤、または( i v )これらの組み合わせを含む。 40

## 【 0 0 1 8 】

本発明のさらに別の態様は眼に関連する臨床症状を治療するための方法を提供し、前記方法は、そのような治療を必要とする対象に、治療有効量の本発明の組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、眼に関連する臨床症状は、ドライアイ症候群（乾性角結膜炎）、シェーグレン症候群、先天性アラクリマ、眼球乾燥症（ビタミンA欠乏によるドライアイ）、ケラトマラシア、甲状腺眼疾患、眼性酒さ、まぶたの障害、マイボーム腺疾患、マイボーム腺機能不全、眼瞼外反、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、サルコイドーシス、ものもらい、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼下垂、翼状片、眼瞼浮腫、眼瞼皮膚炎、睫毛乱生、睫毛欠損、涙腺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼移植片対宿主病、涙嚢炎、結膜炎、角結膜炎、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、アレルギー性結膜炎、春季力タル、結膜灌流（conjunctival suffusion）、結膜弛緩症、眼球結膜下出血、翼状片、瞼裂斑、結膜浮腫、虹彩炎、虹彩毛様体炎、前部ぶどう膜炎、緑内障、赤目、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、末梢性潰瘍性角膜炎、神経栄養性角膜炎、神経栄養性眼疾患、角膜潰瘍、潰瘍性角膜炎、角膜剥離、光線角膜炎、紫外線角膜炎、露出角膜炎、点状表層角膜炎、タイゲソン点状表層角膜症、眼部帯状疱疹、にきび酒さ、角膜血管新生、角膜ジストロフィー、上皮基底膜ジストロフィー、フックス角膜内皮ジストロフィー、後部多形性角膜ジストロフィー、黄斑角膜ジストロフィー、毛様体炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、眼科手術（すなわち、眼瞼手術、白内障手術、角膜手術、屈折矯正角膜切除を含む屈折矯正手術、緑内障手術、涙腺手術、結膜手術、眼筋手術）後の術後炎症、化学火傷による眼表面の状態、熱傷または身体的外傷、次の自己免疫または血管障害によって引き起こされる眼の状態：関節リウマチ、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライター症候群、腸炎性関節炎、乾癬性関節炎、円盤状および全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、グレーブス病、抗リン脂質抗体症候群、サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、ベーチェット病、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、皮膚筋炎、乾癬、再発性多発性軟骨炎、血管炎、鎌状赤血球貧血、II型糖尿病、糖尿病性網膜症、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

#### 【0019】

特に好ましい一つの態様において、組成物はロテブレドノールなどの眼科的に活性な副腎皮質ステロイドおよび少なくとも1つの他の治療的に活性な化合物を含む。もう一つのまたは第2の治療活性化合物は、アルファ2アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬、または抗生物質であってよい。アルファ2アドレナリンアゴニスト、またはその薬学的に許容される塩は、アルファ2Aまたはアルファ2Bアドレナリンアゴニストであってよい。組成物は、不均一な水溶液（ナノエマルジョンまたは懸濁液またはそれらの組み合わせなど）として、または均一な水溶液として製剤化することができる。不均一な溶液は、例えば、ヒマシ油、コーン油、オリーブ油、オレイン酸、またはこれらの成分の組み合わせを使用して調製することができる。組成物は、典型的には、エマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤または安定剤、ポリソルベート80、ペムレン（Pemulen）（登録商標）、ポリオール、粘度調整剤、または当業者に知られている他の薬学的に許容される賦形剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む薬学的に許容される賦形剤を含む。いくつかの態様において、組成物は、薬学的許容される賦形剤中での、ロテブレドノールとアルファ2Aまたは2Bアドレナリンアゴニストの少なくとも1つまたはその薬学的に許容される塩、リフィテグラストおよびナトリウムチャネル遮断薬（单一または別個の剤形）の組み合わせである。特定の組成物では、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）や抗生物質など、他の第2の治療活性化合物のいずれかが存在する可能性がある。

#### 【0020】

本発明の組成物はとして製剤化されてもよい。いくつかの態様において、本発明の組成物は、眼科的に活性な副腎皮質ステロイド、2アドレナリンアゴニスト、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗生物質またはこれらの化合物の組み合わせ、油および薬学的に許容される賦形剤を含む。ひとつの特定の組成物において、眼科的に活性な副腎皮質ステロイドはロテブ

10

20

30

40

50

レドノールである。さらに別の組成物において、眼科的に活性なアルファ2Aアドレナリニアゴニストはブリモニジンである。(均一な眼科用水性製剤、不均一な眼科用水溶液、ヒドロゲル、または眼科用クリームとして製剤化される)これらの組成物のいくつかは、エマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤または安定剤(例えば、ポリオール、非還元二糖およびこれらの組み合わせ)を含む薬学的に許容される賦形剤を含んでもよい。不均一な眼科用水溶液は、エマルジョン、懸濁液、またはエマルジョンと懸濁液の組み合わせであってよい。本発明の1つの特定の組成物は、薬学的に許容される賦形剤中にロテプレドノールを含む副腎皮質ステロイドおよびリフィテグラストを有する。別の好ましい組成物は、ロテプレドノールおよびナトリウムチャネル遮断薬を含む副腎皮質ステロイドを有する。さらに別の好ましい組成物は、ブリモニジンおよびナトリウムチャンネル遮断薬を含むアルファ2アドレナリニアゴニストを有する。眼疾患の治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に治療的有効量の組成物のいずれかを、好ましくはナノエマルジョンまたは水溶液の形態で、投与することによる方法も提供される。好ましくは、組成物は、対象の眼に局所投与される。

10

20

30

40

50

## 【0021】

本発明の1つの特定の態様において、組成物は次の2つ以上の薬学的に活性な化合物を含む:(i)アルファ2アドレナリニアゴニスト、(ii)副腎皮質ステロイド、(iii)リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv)ナトリウムチャネル遮断薬、(v)非ステロイド性抗炎症薬、および(vi)抗生物質、ただし、組成物が、前記アルファ2アドレナリニアゴニストまたは前記副腎皮質ステロイドの少なくとも1つを含む。1つの態様において、前記アルファ2アドレナリニアゴニストはブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩、またはその組み合わせを含む。別の態様において、前記副腎皮質ステロイドは、ロテプレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせを含む。

## 【0022】

本発明の1つの特定の態様では、第1の眼科用化合物および前記第1の眼科用化合物とは異なる第2の眼科用化合物を含む眼科用組成物を提供し、前記第1の眼科用化合物は、アルファ2アドレナリニアゴニスト、および副腎皮質ステロイドからなる群から選択されるものであり、前記第2の眼科用化合物は、(i)アルファ2アドレナリニアゴニスト、(ii)副腎皮質ステロイド、(iii)リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv)ナトリウムチャネル遮断薬、(v)非ステロイド性抗炎症薬、(vi)抗生物質、および(vii)これらの2つ以上の組み合わせ、からなる群から選択される。いくつかの態様において、前記第1の眼科用化合物は、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、およびその組み合わせからなる群から選択されるアルファ2アドレナリニアゴニストである。他の態様において、前記第1の眼科用化合物は、ロテプレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせからなる群から選択される副腎皮質ステロイドである。1つの特定の態様において、前記第1の眼科用化合物は、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、およびその組み合わせであり、前記第2の眼科用化合物は、ロテプレドノール、その薬学的に許容される塩、およびその組み合わせである。さらに他の態様において、組成物は薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。さらに別の特定の態様において、前記第1の眼科用化合物は、全組成物の約0.01%から約0.5%w/wを含む。別の特定の態様において、前記第2の眼科用化合物は、全組成物の約0.01%から約0.5%w/wを含む。さらに他の態様において、前記副腎皮質ステロイドは、ロテプレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせを含む。さらに別の態様において、組成物は不均一な水溶液として製剤化される。さらに別の態様において、不均一な水溶液は、エマルジョン、懸濁液、またはそれ

らの組み合わせを含む。1つの特定の例として、前記エマルジョンはナノエマルジョンである。別の態様において、不均一な水溶液はエマルジョン、ゲル、またはその組み合わせを含む。さらに別の態様において、前記組成物は、不均一な水溶液として製剤化される。さらに別の態様において、前記薬学的に許容される賦形剤は、エマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤、粘度調整剤、安定剤、またはそれらの組み合わせを含む。1つの特定の態様において、前記リンパ球機能関連抗原アンタゴニストは、N-[2-(1-ベンゾフラン-6-イルカルボニル)-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル]カルボニル}-3-(メチルスルホニル)-L-フェニルアラニン、すなわち、リフィテグラストである。さらに別の態様において、前記ナトリウムチャネル遮断薬は、アミロライド、アミロライド類縁体／誘導体、ベンザミル、ベンザミル類縁体／誘導体、フェナミル、フェナミル類縁体／誘導体、ピラジノイルグアニジン類縁体／誘導体を含む。

10

#### 【0023】

本発明の別の特定の態様では、眼の障害を治療する方法であって、そのような治療を必要とする対象に、治療有効量の本明細書に開示される組成物のいずれかを投与することを含む方法を提供する。1つの特定の態様において、前記眼の障害は、ドライアイ症候群、眼移植片対宿主病、眼性酒さ、アレルギー性結膜炎、自己免疫性眼表面疾患、タイゲソン点状表層角膜症、帯状疱疹角膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜弛緩症、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、手術後の炎症または眼科手術による痛み、強膜炎、上強膜炎、前部ぶどう膜炎、虹彩炎、毛様体炎、眼表面血管障害、潰瘍性角膜炎、光線角膜炎、涙嚢炎、まぶたの障害、先天性アラクリマ(*congenital alacrima*)、眼球乾燥症、涙腺炎、春季角結膜炎、瞼裂斑、および化学熱傷、熱傷、または眼表面への物理的損傷によって誘発される眼表面障害、からなる群から選択される。別の態様において、前記ドライアイ症候群は、シェーグレン症候群、マイボーム腺障害および角結膜炎からなる群から選択される。さらに別の態様において、前記まぶたの障害は、まぶたの炎症、疼痛、および／または浮腫を含む。いくつかの例において、前記組成物は前記対象の眼に局所投与される。

20

#### 【0024】

驚くべきことに予想外に、いくつかの態様において、単一の製剤で2つ以上のAPIを使用すると、相乗効果が得られることが示された。そのような相乗効果は、そのようなAPIを単独で使用する場合と比較して、より少ない量の各APIを使用可能とする。他の態様において、単一の製剤で2つ以上のAPIを使用すると、副作用が大幅に減少する。いくつかの態様において、副作用の発生率は統計的に有意な量だけ減少する(例えば、統計的p値が0.1以下、典型的に0.05以下、多くの場合0.01以下)。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0025】

【図1A】図1Aは、プラセボ、2つの市販製品(シクロスボリンおよびリフィテグラスト)、および本発明の眼科用組成物で処置したマウスドライアイ疾患モデルのフルオレセイン染色を示す。

40

【図1B】図1Bは、プラセボ、2つの市販製品(シクロスボリンおよびリフィテグラスト)、および本発明の眼科用組成物で処置したマウスドライアイ疾患モデルの角膜炎症の結果を示すグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0026】

本発明の1つの態様では以下を含む組成物を提供する：(i)アルファ2アドレナリンアゴニスト、および副腎皮質ステロイドからなる群から選択される、第1の治療活性化合物(すなわち、第1の眼科用化合物)および、(ii)アルファ2アドレナリンアゴニスト、副腎皮質ステロイド、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、抗生素質、およびこれらの組み合わせ、からなる群から選択される、第2の治療活性化合物(すなわち、第2の眼科用化合物)。

50

本発明の組成物において、第1の眼科用化合物は、第2の眼科用化合物とは異なる。例えば、第1の眼科用化合物がアルファ2アドレナリンアゴニストであれば、第2の眼科用化合物はアルファ2アドレナリンアゴニストではない。同様に、第1の眼科用化合物が副腎皮質ステロイドであれば、第2の眼科用化合物は副腎皮質ステロイドではない。

#### 【0027】

1つの特定の態様において、第1の治療活性化合物は、アルファ2アドレナリンアゴニストであり、第2の治療活性化合物は、副腎皮質ステロイド、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、抗生物質、またはこれらの2つ以上の組み合わせ、を含む。

#### 【0028】

本発明の別の態様では、副腎皮質ステロイドと、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、アルファ2アドレナリンアゴニスト、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、および抗生物質のような1つ以上の第2の治療活性化合物の組み合わせを含む組成物を提供する。本発明のさらに別の態様では、アルファ2アドレナリンアゴニストと、1以上の次の構成要素との組み合わせを含む組成物を提供する：(i)リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(ii)ロテブレドノールを含む副腎皮質ステロイド、(iii)ナトリウムチャネル遮断薬、(iv)非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、および(v)抗生物質。

#### 【0029】

いくつかの態様において、本発明の組成物は、不均一な水性製剤（例えば、ナノエマルジョン）であり、製剤中において治療有効量の活性な医薬構成要素の組み合わせを含む。他の態様において、本発明の組成物は、製剤中において治療有効量の活性な医薬構成要素の組み合わせを含む水性製剤である。本明細書において、用語「ナノエマルジョン」は、粒子サイズまたは直径が約250 nm以下、典型的には約220 nm以下、しばしば約200 nm以下である、水中油のエマルジョンをいう。他の態様において、このような小さなサイズのナノエマルジョン製剤は、製造プロセス中に存在する可能性のある微生物の除去にもつながる。これは、例えば、製造プロセス中に0.22ミクロンの滅菌ろ過膜を使用してエマルジョンをろ過することで達成することができる。ナノエマルジョン製剤が製造されると、得られた製品は、例えば、プローフィルシール（BFS）容器などの使い捨て容器、またはAptarやNemera容器／クロージャー（closure）などの防腐剤を含まない複数回投与用容器のいずれかで、無菌製品として保管および維持される。

#### 【0030】

1つの態様において、本発明の製剤は、有効成分の少なくとも1つがアルファ2アドレナリンアゴニストおよび／または副腎皮質ステロイドである場合、2つのみの有効成分または2つを超える有効成分を含む。

#### 【0031】

本発明の1つの特定の態様では次の医薬活性化合物を含む組成物を提供する：(i)アルファ2アドレナリンアゴニスト、(ii)副腎皮質ステロイド、(iii)リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、(iv)ナトリウムチャネル遮断薬、(v)非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、および(vi)抗生物質、ただし、前記組成物は少なくとも1つの前記アルファ2アドレナリンアゴニスト、または副腎皮質ステロイドを含む。1つの特定の態様において、前記アルファ2アドレナリンアゴニストはブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩、またはその組み合わせを含む。別の態様において、前記副腎皮質ステロイドは、ロテブレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸ブレドニゾン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせを含む。

#### 【0032】

本発明の別の態様では以下を含む組成物を提供する：(a)アルファ2アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、および(b)(i)ロテブレドノールエタボン酸エステル、ジフルプレドナート、酢酸ブレドニゾン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、

10

20

30

40

50

トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンを含む副腎皮質ステロイド、( i i ) リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、( i i i ) ナトリウムチャネル遮断薬、( i v ) 非ステロイド性抗炎症薬、( v ) 抗生物質、および( v i ) これらの 2 つ以上の組み合わせ、からなる群から選択される第 2 の治療活性化合物。いくつかの態様において、前記組成物は不均一な水溶液として製剤化される。他の態様において、不均一な水溶液はエマルジョンを含む。さらに他の態様において、不均一な水溶液はエマルジョンおよび懸濁液を含む。さらなる態様において、不均一な水溶液はエマルジョンおよびゲルを含む。さらに他の態様において、不均一な水溶液は懸濁液を含む。他の態様において、不均一な水溶液はゲルを含む。さらに他の態様において、前記組成物は不均一な水溶液として製剤化される。組成物は薬学的に許容される賦形剤をさらに含むことができる。典型的な薬学的に許容される賦形剤は、エマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤または安定剤、粘度調整剤( 例えは、カルボポール )、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの例として、前記薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート 80、ペムレン( 登録商標 )、ポリオール、またはその組み合わせを含む。他の例として、前記張性調整剤または安定剤は、ポリオール、非還元二糖、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。他の態様として、前記リンパ球機能関連抗原アンタゴニストは、N-{[2-(1-ベンゾフラン-6-イルカルボニル)-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル]カルボニル}-3-(メチルスルホニル)-L-フェニルアラニン、すなわち、リフィテグラストを含む。さらに他の態様において、前記アルファ 2 アドレナリンアゴニストは、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせを含む。さらに他の態様において、前記副腎皮質ステロイドは、ロテプレドノールエタボン酸エステルを含む。さらに他の態様において、前記 N S A I D は、ケトロラック、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、プロムフェナク、ネバフェナクを含む。さらに他の態様において、前記ナトリウムチャネル遮断薬は、アミロライド、アミロライド類縁体 / 誘導体、ベンザミル、ベンザミル類縁体 / 誘導体、フェナミル、フェナミル類縁体 / 誘導体、ピラジノイルグアニジン類縁体 / 誘導体を含む。他の態様において、前記不均一な溶液は、ヒマシ油、コーン油、オリーブ油、オレイン酸またはそれらの組み合わせを含む。さらなる態様において、前記第 2 の治療活性化合物は、ナトリウムチャネル遮断薬、副腎皮質ステロイド、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、N S A I D 、抗生物質、およびこれらの 2 つ以上の組み合わせ、からなる群から選択される。さらに他の態様において、前記第 2 の治療活性化合物は、ロテプレドノールエタボン酸エステル、リフィテグラスト、ナトリウムチャネル遮断薬、N S A I D 、抗生物質、およびこれらの 2 つ以上の組み合わせからなる群から選択される。

### 【 0 0 3 3 】

本発明のさらに別の態様では、次を含む眼科用水溶液を提供する：( a ) 2 アドレナリンアゴニスト、( b ) リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、( c ) 油、および( d ) 薬学的に許容される賦形剤。いくつかの態様において、前記薬学的に許容される賦形剤は以下を含む：( i ) エマルジョン安定化ポリマー、( i i ) 界面活性剤、( i i i ) ポリオール、非還元二糖およびそれらの組み合わせから選択される張性調整剤または安定剤、または( i v ) これらの組み合わせ。組成物は粘度調整剤も含むことができる。1 つの特定の態様において、前記リンパ球機能関連抗原アンタゴニストはリフィテグラストである。さらに他の態様において、2 アドレナリンアゴニストは、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはこれらの組み合わせを含む。

### 【 0 0 3 4 】

本発明のさらに別の態様では、以下を含む組成物を提供する：( a ) 副腎皮質ステロイド、および( b ) ( i ) アルファ 2 アドレナリンアゴニスト、その薬学的に許容される塩、( i i ) リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、( i i i ) ナトリウムチャネル遮断薬、( i v ) 非ステロイド性抗炎症薬、( v ) 抗生物質、および( v i ) これらの 2 つ以上の組み合わせ、からなる群から選択される第 2 の治療活性化合物。いくつかの態様において、副腎皮質ステロイドは、任意のロテプレドノール、ジフルプレドナート、酢酸ブレド

10

20

30

40

50

ニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾン、またはこれらの組み合わせを含む。他の態様において、前記組成物は、不均一な水溶液または均一な水溶液として製剤化される。さらに他の態様において、組成物は薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。1つの特定の態様において、組成物は、ロテプレドノールならびにアルファ2アドレナリンアゴニスト、またはその薬学的に許容される塩、およびナトリウムチャネル遮断薬の少なくとも1つを含む。適切な薬学的に許容される賦形剤は、エマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤または安定剤、粘度調整剤、またはそれらの組み合わせを含む。1つの特定の態様において、前記薬学的に許容される賦形剤は、ポリソルベート80、ペムレン（登録商標）、ポリオール、またはその組み合わせを含む。いくつかの例において、前記張性調整剤または安定剤は、ポリオール、非還元二糖、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される。他の例において、リンパ球機能関連抗原アンタゴニストは、N-[2-(1-ベンゾフラン-6-イルカルボニル)-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル]カルボニル}-3-(メチルスルホニル)-L-フェニルアラニン、リフィテグラストを含む。さらに別の態様において、アルファ2アドレナリンアゴニストはアルファ2Bアドレナリンアゴニストである。いくつかの例において、前記アルファ2アドレナリンアゴニストは、アルファ2B受容体サブタイプでの活性と比較して、アルファ2Aアドレナリン受容体サブタイプでより高い活性を持つ。さらに別の特定の態様において、アルファ2アドレナリンアゴニストは、ブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせを含む。1つの特定の態様において、ナトリウムチャネル遮断薬は、アミロライド、アミロライド類縁体／誘導体、ベンザミル、ベンザミル類縁体／誘導体、フェナミル、フェナミル類縁体／誘導体、ピラジノイルグアニジン類縁体／誘導体を含む。さらに別の態様において、前記不均一な溶液は、ヒマシ油、コーン油、オリーブ油、オレイン酸またはそれらの組み合わせを含む。別の態様において、前記第2の治療活性化合物は、ナトリウムチャネル遮断薬を含む。さらに別の態様において、少なくとも1つの他の治療活性化合物は、アルファ2アドレナリンアゴニストまたはその薬学的に許容される塩を含む。さらに他の態様において、前記第2の治療活性化合物はブリモニジンであって、組成物がナノエマルジョンを含むものである。

## 【0035】

本発明のさらに別の態様では、次を含む眼科用水溶液を提供する：(a)副腎皮質ステロイド、(b)アルファ2アドレナリンアゴニスト、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、NSAID、抗生物質、またはナトリウムチャネル遮断薬、またはこれらの組み合わせ、(c)油、および(d)薬学的に許容される賦形剤。1つの態様において、前記薬学的に許容される賦形剤は、(i)エマルジョン安定化ポリマー、(ii)界面活性剤、(iii)ポリオール、非還元二糖およびそれらの組み合わせから選択される張性調整剤または安定剤、または(iv)これらの組み合わせを含む。さらに別の態様において、副腎皮質ステロイドはロテプレドノールを含み、リンパ球機能関連抗原アンタゴニストはリフィテグラストである。さらに別の態様において、アルファ2アドレナリンアゴニストはブリモニジン、その薬学的に許容される塩、その組み合わせを含む。

## 【0036】

本発明のさらに別の態様では、アルファ2アドレナリンアゴニストおよび副腎皮質ステロイドの組み合わせを含む眼科用組成物を提供する。1つの特定の態様において、前記アルファ2アドレナリンアゴニストは酒石酸ブリモニジンを含む。別の態様において、前記副腎皮質ステロイドはロテプレドノールエタボン酸エステルを含む。さらに別の態様において、前記組成物は水性製剤である。いくつかの例において、前記水性製剤はナノエマルジョンを含む。さらに他の態様において、前記水性製剤は懸濁液またはアルファ2アドレナリンアゴニストを含む。1つの特定の態様において、前記組成物中の酒石酸ブリモニジンの量は、0.01%から0.5%w/wの範囲である。別の態様において、前記組成物中のロテプレドノールエタボン酸エステルの量は、0.01%から0.5%w/wの範囲である。

10

20

30

40

50

## 【0037】

様々な眼の障害の治療に有用である本発明の組成物は、以下を含むが、これらに限定されるものではない：ドライアイ症候群（乾性角結膜炎）、シェーグレン症候群、先天性アラクリマ、眼球乾燥症（ビタミンA欠乏によるドライアイ）、ケラトマラシア、甲状腺眼疾患、眼性酒さ、まぶたの障害、マイボーム腺疾患、マイボーム腺機能不全、眼瞼外反、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、サルコイドーシス、ものもらい、麦粒腫、霰粒腫、眼瞼下垂、翼状片、眼瞼浮腫、眼瞼皮膚炎、睫毛乱生、睫毛欠損、涙腺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、眼移植片対宿主病、涙嚢炎、結膜炎、角結膜炎、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、アレルギー性結膜炎、春季カタル、結膜灌流、結膜弛緩症、眼球結膜下出血、翼状片、春季角結膜炎、瞼裂斑、結膜浮腫、虹彩炎、虹彩毛様体炎、前部ぶどう膜炎、緑内障、赤目、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、末梢性潰瘍性角膜炎、神経栄養性角膜炎、神経栄養性眼疾患、角膜潰瘍、潰瘍性角膜炎、角膜剥離、光線角膜炎、紫外線角膜炎、露出角膜炎、点状表層角膜炎、タイゲソン点状表層角膜症、眼部帯状疱疹、にきび酒さ、角膜血管新生、角膜ジストロフィー、上皮基底膜ジストロフィー、フックス角膜内皮ジストロフィー、後部多形性角膜ジストロフィー、黄斑角膜ジストロフィー、毛様体炎、ブドウ膜炎、虹彩炎、眼科手術（すなわち、眼瞼手術、白内障手術、角膜手術、屈折矯正角膜切除を含む屈折矯正手術、緑内障手術、涙腺手術、結膜手術、眼筋手術）後の術後炎症、化学火傷による眼表面の状態、熱傷または身体的外傷、次の自己免疫または血管障害によって引き起こされる眼の状態：関節リウマチ、若年性関節リウマチ、強直性脊椎炎、ライター症候群、腸炎性関節炎、乾癬性関節炎、円盤状および全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、グレーブス病、抗リン脂質抗体症候群、サルコイドーシス、ウェグナー肉芽腫症、ベーチェット病、結節性多発動脈炎、高安動脈炎、皮膚筋炎、乾癬、再発性多発性軟骨炎、血管炎、鎌状赤血球貧血、II型糖尿病、糖尿病性網膜症、およびこれらの組み合わせ。

10

20

30

30

40

50

## 【0038】

本発明のいくつかの態様では、本明細書に開示される組成物を使用するドライアイ症候群の治療方法を提供する。ドライアイ症候群の2つの主要なクラスがある：（i）涙液欠乏性ドライアイ（ADD E）および、（ii）蒸発性ドライアイ（EDE）。また、混合メカニズムドライアイ（すなわち、ADD E および EDE）の場合もある。ADD E は、主に涙液分泌障害によるものである。ADD E は、シェーグレン症候群ドライアイ（涙腺と唾液腺が自己免疫プロセス、例えば関節リウマチの標的となる場合）および非シェーグレン症候群のドライアイ（涙腺機能障害、シェーグレン症候群の全身性自己免疫の特徴が除外、例えば、年齢に関連したドライアイ）にさらに細分化することができる。対照的に、EDE は、主に正常な涙液分泌機能の存在下で露出した眼表面からの過剰な水分損失によるものである。その原因是外因性（たとえば、外因性の露出、コンタクトレンズの装着、またはビタミンAの欠乏による眼表面障害）または内因性（たとえば、マイボーム腺機能不全および眼瞼開口障害）の可能性がある。マイボーム腺は、前眼部涙液層の外層を形成する脂質と他の成分の混合物を分泌する。この脂質層は涙液層の蒸発を減らすように機能する。マイボーム腺機能不全（MGD）は、蒸発性ドライアイ疾患につながる。MGD で最もよく知られている臨床所見の1つは、まぶたの周縁部を横切って走る多数の毛細血管拡張性血管の存在である。MGD は、眼移植片対宿主病（GVHD）で見られるように、涙液不足のドライアイ疾患を伴うこともある。本発明の組成物を使用して治療され得る他の特異的なドライアイ症候群は、角結膜炎、結膜炎により引き起こされるドライアイ、アレルギー性結膜炎により引き起こされるドライアイ、眼瞼炎により引き起こされるドライアイ、角膜炎により引き起こされるドライアイ、涙腺炎により引き起こされるドライアイ、眼性酒さにより引き起こされるドライアイ、ベーム（boehm）症候群により引き起こされるドライアイ、結膜弛緩症により引き起こされるドライアイ、眼瞼角結膜炎により引き起こされるドライアイ、タイゲソン点状表層角膜症により引き起こされるドライアイ、点状表層角膜炎により引き起こされるドライアイ、GVHD により引き起こされるドライアイ、シェーグレンドライアイ症候群により引き起こされるドライアイ、スティーブンス・ジョンソン症候群、MGD により引

き起こされるドライアイ、マイボーム腺疾患により引き起こされるドライアイ、ビタミンA欠乏症により誘発されるドライアイ、薬理学的（すなわち、ホルモン補充療法、血圧薬物療法、抗ヒスタミン薬物療法、抗うつ薬物療法、抗コリン薬物療法、緑内障薬物療法、降圧薬物療法、利尿薬、鎮静薬、イソトレチノイン、鼻充血除去薬、経口避妊薬、ベータ遮断薬、フェノチアジン、アトロピン、疼痛緩和オピエート）誘発ドライアイ、妊娠誘発ドライアイ、レーシック手術または屈折矯正手術誘発ドライアイ、コラーゲン血管疾患（すなわち、全身性エリテマトーデス、ウェゲナー肉芽腫症、関節リウマチ、再発性多発性軟骨炎）誘発ドライアイ、腫瘍またはサルコイドーシスによる涙腺の浸潤により引き起こされるドライアイ、涙腺の放射線後線維症により引き起こされるドライアイ、涙腺、マイボーム腺、または杯細胞切除により引き起こされるドライアイ、感覚除神経により引き起こされるドライアイ、熱傷または化学火傷により引き起こされるドライアイ、根底にある糖尿病状態により引き起こされるドライアイ、ウイルスまたは真菌または細菌感染により引き起こされるドライアイ、長期コンタクトレンズ使用により引き起こされるドライアイ、眼瞼疾患または眼瞼の傷害（すなわち、膨らんだ目、垂れ下がったまぶた）により引き起こされるドライアイ、角膜ジストロフィーにより引き起こされるドライアイ、自己免疫疾患により引き起こされるドライアイ、加齢誘導ドライアイおよびこれらの組み合わせを含む。

10

## 【0039】

いくつかの態様において、ドライアイ症候群の治療方法は、マイボーム腺機能不全（M G D）の治療が必要な患者の治療を含む。他の態様において、ドライアイ症候群の治療方法は、涙液欠乏性ドライアイ（A D D E）の治療が必要な患者の治療を含む。いくつかの例として、A D D E の治療方法は、シェーグレンドライアイ症候群、眼移植片対宿主病（o G V H D）または非シェーグレン症候群のドライアイの治療が必要な患者の治療を含む。さらに他の態様において、ドライアイ症候群の治療方法は、蒸発性ドライアイ（E D E）の治療が必要な患者の治療を含む。さらに他の態様において、本発明の方法は、A D D E および E D E からなる混合メカニズムドライアイの治療が必要な患者の治療を含む。さらに他の態様において、本発明の方法は、眼の屈折矯正手術の合併症によるドライアイ症候群、または以下の原因：ビタミンA欠乏症、眼表面障害、アレルギー、老化、コンタクトレンズの使用、薬物使用またはまぶたの障害、の1つ以上に起因するドライアイ症候群を患う患者の治療を含む。

20

## 【0040】

本発明の特定の態様において、眼疾患を治療する方法が提供され、前記方法は、そのような治療を必要とする対象に、本明細書に開示される組成物のいずれかの治療有効量の組成物を投与することを含む。1つの態様において、前記眼疾患は、ドライアイ症候群；眼移植片対宿主病；眼性酒さ；アレルギー性結膜炎；自己免疫性眼表面疾患；タイゲソン点状表層角膜症；帯状疱疹角膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼炎、結膜弛緩症、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、手術後の炎症または眼科手術による痛み、強膜炎、上強膜炎、前部ぶどう膜炎、虹彩炎、毛様体炎、眼表面血管障害、潰瘍性角膜炎、光線角膜炎、涙囊炎、まぶたの障害、先天性アラクリマ、眼球乾燥症、涙腺炎、春季角結膜炎、瞼裂斑、および化学熱傷、熱傷、または眼表面への物理的損傷によって誘発される眼表面障害からなる群から選択される。いくつかの態様において、前記ドライアイ症候群は、シェーグレン症候群、マイボーム腺機能不全、および角結膜炎からなる群から選択される。いくつかの例において、前記まぶたの傷害は、まぶたの炎症、疼痛、および/または浮腫を含む。さらに他の態様において、前記組成物は前記対象の眼に局部投与される。

30

## 【0041】

本発明において有用な例示的なアルファ2アドレナリンアゴニストは、これに限定されるものではないが、ブリモニジン、4-NEMD、7-Me-マルサニジン（marsanidine）、アグマチン、アプラクロニジン、カンナビゲロール（cannabigerol）、クロニジン、デトミジン（detomidine）、デクスマメトミジン、ファドルミジン（fadolmidine）、グアナベンズ

40

50

、グアンファシン、ロフェキシジン、マルサニジン (marsanidine) 、メデトミジン、メタンフェタミン、ミバゼロール (mivazerol) 、リルメニジン、ロミフィジン (romifidine) 、タリペキソール、チザニジン、トロニジン、キシラジン、キシロメタゾリン、およびこれらの薬学的に許容される塩を含む。本発明の1つの特定の組成物では、アルファ2アドレナリンアゴニストは、ブリモニジン (5-プロモ-N-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)キノキサリン-6-アミン) 、その薬学的に許容される塩またはその組み合わせである。化合物の「薬学的に許容される塩」は、薬学的に許容され、親化合物の望ましい薬理活性を有する塩を意味する。そのような塩は以下を含む：(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸で形成された酸付加塩；または酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルビシクロ[2.2.2]-オクタ-2-エン-1カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリーブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフト工酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、などの有機酸で形成された酸付加塩、または(2) 親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンで置き換えられたときに形成される塩、または、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位するときに形成される塩。ブリモニジンの薬学的に許容される塩の特定の例は、これに限定されるものではないが、酒石酸塩、トリフルオロ酢酸塩、塩酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、ならびに本明細書に開示され、および／または当業者に知られている他のものを含む。

#### 【0042】

アルファ2アドレナリンアゴニストはアルファ2アドレナリン受容体を活性化する化合物である。この受容体には、A、B、およびCと呼ばれる3つのサブタイプがある。これらの受容体サブタイプのいずれかまたはすべてを活性化できるアルファ2アドレナリンアゴニストを本発明で使用することができる。しかしながら、本発明のいくつかの態様において、アルファ2B受容体サブタイプと比較してアルファ2Aアドレナリン受容体サブタイプでより高い活性または有効性を有するアルファ2アドレナリンアゴニスト（例えば、ブリモニジンおよびその塩）が製剤に使用される。いくつかの態様において、本発明の組成物におけるアルファ2アドレナリンアゴニストは、アルファ2Bアゴニスト活性と比較して、アルファ2Aアゴニスト活性が高い。いくつかの例において、アルファ2アドレナリンアゴニストのアルファ2Aアゴニスト活性は、そのアルファ2Bアゴニスト活性よりも少なくとも約10%大きく、典型的には少なくとも約20%大きく、しばしば少なくとも約30%大きい。本明細書において使用される、数値を指す場合の「約」という用語は、数値の±20%、通常±10%、多くの場合±5%、最も多くの場合±2%を意味する。いくつかの好みの本発明の組成物では、アルファ2アドレナリンアゴニストは、アルファ2Bアドレナリンアゴニストである。典型的には、アルファ2Bアドレナリンアゴニストは、そのアルファ2Aアゴニスト活性と比較して高いアルファ2Bアゴニスト活性を持っている。いくつかの例において、アルファ2アドレナリンアゴニストのアルファ2Bアゴニスト活性は、そのアルファ2Aアゴニスト活性よりも少なくとも約10%大きく、典型的には少なくとも約20%大きく、しばしば少なくとも約30%大きい。アルファ2Aアドレナリンアゴニスト活性を欠く適切なアルファ2Bアドレナリンアゴニストは、当業者に知られている。本発明の適切なアルファ2Bアドレナリンアゴニストの特定の例は、これに限定されるものではないが、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる米国特許番号6,787,517、7,345,065、8,575,207、9,193,690、9,522,150、9,289,420、9,545,394および9,55,021、ならびに当業者に知られているものを含む。

10

20

30

40

50

## 【0043】

本発明の組成物はリンパ球機能関連抗原アンタゴニストも含む。リンパ球機能関連抗原(LFA)-1 / 細胞間接着分子(ICAM)-1相互作用は、免疫応答の進化におけるいくつかの重要なステップを媒介する。代表的なリンパ球機能関連抗原アンタゴニストは、LFA-1がICAM-1に結合するのを遮断する水溶性薬物である、リフィテグラスト(すなわち、(S)-2-(2-(ベンゾフラン-6-カルボニル)-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-カルボキサミド)-3-(3-(メチルスルホニル)フェニル)プロパン酸)および当業者に知られている他のリンパ球機能関連抗原アンタゴニストを含むが、これらに限定されるものではない。任意のリンパ球機能関連抗原が本発明の組成物において使用することができる。

10

## 【0044】

いくつかの態様において、本発明の組成物は水性製剤であり、均一な溶液または不均一な溶液でありえる。そのような態様において、本発明の組成物は少なくとも2つの有効成分を含む。1つの特定の態様において、製剤は、水溶性である少なくとも1つの活性成分と、親油性である少なくとも1つの他の活性成分を含む。さらに他の態様において、本発明の組成物は、眼科用水溶液として製剤化される。上述のとおり、眼科用水溶液は、均一な溶液または不均一な溶液であってよく、水性懸濁液または分散液を含んでもよく、有効成分の少なくともいくつかは、水溶液中の懸濁液または分散液として存在する。眼科用水溶液は、実質的に均一な水溶液であってよく、有効成分の実質的に全て(すなわち、85%以上、通常90%以上、多くの場合95%以上、最も多くの場合99%以上)が水溶液に溶解している。

20

## 【0045】

1つの特定の態様において、有効成分の1つがブリモニジン、その薬学的に許容される塩、またはその組み合わせである。本発明の組成物はリフィテグラストであってよい第2の有効成分を含む。本明細書において、用語「有効成分」は、例えばドライアイ症候群などの眼疾患の治療に主に使用される化合物をいう。したがって、一部の製剤には水と油が含まれている場合があるが、それらは主に眼の障害の治療には使用されないが、有効成分を運ぶための媒体として使用される。いくつかの態様において、用語「有効成分」は、アルファ2アドレナリンアゴニスト、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、副腎皮質ステロイド、および/またはナトリウムチャネル遮断薬、を指す。本発明の製剤/組成物中で存在してもよい他の有効成分は、pH調整剤、張性調整剤または安定剤、界面活性剤、エマルジョン安定剤などの薬学的に許容される賦形剤またはビヒクリルとして主に使用される。

30

## 【0046】

本発明の組成物における治療有効量の有効成分は、当業者によって容易に決定され得る。いくつかの態様において、本発明の組成物は、不均一な水溶液として製剤化される。1つの特定の態様において、本発明の組成物には、ブリモニジンまたはその塩(例えば、酒石酸ブリモニジンおよびトリフルオロ酢酸ヒドロキシブリモニジン)の約0.01~約5mg/mL(約0.001%~約0.5%w/v)、典型的には約0.2%w/v以下(例えば、0.05~0.2%、多くの場合0.07~0.15%)が含まれる。有効成分の量は、%重量/体積(%w/v)または重量/重量(%w/w)のいずれかの単位で表示される。1つの特定の態様において、酒石酸ブリモニジンはアルファ2アドレナリンアゴニストとして使用される。1つの態様において、組成物中に存在する酒石酸ブリモニジンの量は、約0.01%w/wから約1%w/w、典型的には0.01%w/wから約0.7%w/w、そしてしばしば約0.02%w/wから約0.5%w/wである。1つの特定の態様において、組成物中に存在する酒石酸ブリモニジンの量は、約0.05%w/wから約0.5%w/wである。

40

## 【0047】

さらに別の態様において、本発明の組成物中で使用されるリンパ球機能関連抗原アンタゴニストはリフィテグラストである。いくつかの態様において、組成物中に存在するリフィテグラストの量は、約0.1%w/wから約20%w/w、典型的には0.2%w/wから約15%w/w、そしてしばしば約0.3%w/wから約10%w/wである。

50

## 【0048】

さらにいくつかの態様において、本発明の組成物は副腎皮質ステロイドも含む。代表的な副腎皮質ステロイドは、これに限定されるものではないが、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾンおよびロテプレドノールエタボン酸エステルが含まれる。1つの特定の態様において、本発明の組成物中で使用される副腎皮質ステロイドは、ロテプレドノールエタボン酸エステルである。いくつかの態様において、本発明の組成物中に存在するロテプレドノールエタボン酸エステルの量は、約0.01%w/wから約2%w/w、典型的には0.05%w/wから1%w/w、そしてしばしば約0.1%w/wから約0.3%w/wである。

## 【0049】

本発明の組成物は、ナトリウムチャネル遮断薬および/または粘液溶解剤を含むことができる。眼の障害の治療のための適切なナトリウムチャネル遮断薬および/または粘液溶解剤は当業者に知られており、その全体を参照することにより本明細書に組み込まれる、例えば、米国特許番号9,655,896、9,586,911、9,346,753、8,980,898、8,673,340、8,058,278、7,875,619、7,868,010、7,842,697、7,820,678、7,807,834、7,410,968、7,399,766、7,388,013、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,345,044、7,332,496、7,317,013、7,247,637、7,247,636、7,241,766、7,192,960、7,192,959、7,192,958、7,189,719、7,186,833、7,064,129、7,030,177、7,026,325、6,995,160、6,903,105、6,858,615、および6,858,614ならびに、PCT刊行物の国際公開番号WO2003/070182、WO2003/070184、WO2004/0732629、WO2005/025496、WO2005/016879、WO2005/018644、WO2006/022935、WO2006023573、WO2006/023617、WO2007/018640、WO2007/146869、WO2008/031028、およびWO2008/031048の開示が含まれる。本発明の適切なナトリウムチャネル遮断薬の特定の例は、これに限定されるものではないが、米国特許番号9,655,896、9,586,911、9,346,753、8,980,898、8,673,340、8,058,278、7,875,619、7,868,010、7,842,697、7,820,678、7,807,834、7,410,968、7,399,766、7,388,013、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,375,107、7,368,451、7,368,450、7,368,447、7,345,044、7,332,496、7,317,013、7,247,637、7,247,636、7,241,766、7,192,960、7,192,959、7,192,958、7,189,719、7,186,833、7,064,129、7,030,177、7,026,325、6,995,160、6,903,105、6,858,615、および6,858,614ならびに、PCT刊行物国際公開番号WO2003/070182、WO2003/070184、WO2004/0732629、WO2005/025496、WO2005/016879、WO2005/018644、WO2006/022935、WO2006023573、WO2006/023617、WO2007/018640、WO2007/146869、WO2008/031028、およびWO2008/031048によって例示されるアミロライド、ベンザミル、フェナミル、およびアミロライド類似体を含む。

## 【0050】

別の態様において、本発明の組成物は非ステロイド性抗炎症薬（すなわち、NSAID）も含むことができる。適切なNSAIDは眼の障害の治療において有用であり、ケトロラック（0.05~0.3%）、ジクロフェナク（0.01~1%）、フルルビプロフェン（0.01~1%）、プロムフェナク（0.01~0.5%）、ネパフェナク（0.05~0.5%）などが含まれる。これらのいくつかは、アキュラー（Acular）、アキュラーPF（Acular PF）、およびアキュラーラーLS（Acular LS）（ケトロラックトロメタミン、Allergan）、オキュフェン（Ocufen）（フルルビプロフェンナトリウム、Allergan）、ボルタレン（ジクロフェナクナトリウム、Novartis）、キシブロム（Xibrom）（プロムフェナク点眼液、Ista Pharmaceuticals）、プロレンサ（Prolensa）（プロムフェナク点眼液、Bausch & Lomb）、およびネバナック（ネパフェナク、Alcon）として市販されている。

## 【0051】

いくつかの態様において、本発明の組成物は、眼科用製剤として使用される。そのような眼科用製剤は均一なまたは不均一な製剤であってよい。そのような態様において、製剤化された組成物は油または脂肪酸エステルを含む。脂肪酸エステルは、当技術分野で一般的に理解されている意味を有し、アルコールと脂肪酸の間で形成されるエステルである。本発明の製剤で有用である代表的な脂肪酸エステルは、これに限定されるものではないが

10

20

30

40

50

、一般的に植物油として知られているトリグリセリドエステル、脂肪酸のモノおよびジグリセリドエステル、脂肪酸メチルエステル、ならびに当業者に知られている他の脂肪酸エステルを含む。脂肪酸エステルは、いくつかの化合物の混合物または本質的に純粋な化合物であり得ることを理解されたい。典型的に、脂肪酸エステルは植物油である。使用可能な植物油の特定の例は、これに限定されるものではないが、ヒマシ油、ゴマ油、大豆油、綿実油、オリーブ油、落花生油、ベニバナ油、ひまわり油、パーム油、パーム核油、キャノーラ油、ミグリオール油 (Miglyol oil) (登録商標) を含む。1つの特定の態様において、肪酸エステルはヒマシ油である。

## 【0052】

さまざまなビヒクルが本発明の眼科用製剤に使用可能である。これらのビヒクルはこれに限定されるものではないが、精製水(水)、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、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、シクロデキストリン、およびこれらの2つ以上の混合物を含む。ビヒクルは、本明細書に開示される活性化合物の濃度を提供するのに必要な量で製剤に使用される。1つの特定な態様において、ビヒクルは水を含む。

10

## 【0053】

本発明のいくつかの態様において、エマルジョン安定化ポリマーが使用される。本発明の範囲を限定するものではないが、エマルジョン安定化ポリマーは、一般的に、セルロース、糖、エチレンオキシド、水酸化物、カルボン酸または他の高分子電解質などの親水基を含む。いかなる理論にも束縛されるものではないが、これらのポリマーは、製剤の粘度を上げるとともに界面張力を下げるにより、エマルジョンを安定化させるのに役立つと考えられている。本発明に有用なエマルジョン安定化ポリマーのいくつかの例は、これに限定されるものではないが、カルボマー、ペムレン(登録商標)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポビドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールおよびこれらの2つ以上の混合物を含む。

20

## 【0054】

1つの特定の態様において、ペムレン(登録商標)(B.F. Goodrich, Cleveland, OH)は、ポリマーベースの安定剤として使用される。ペムレン(登録商標)は、アクリレート/C<sub>1-30</sub>アルキルアクリレートクロスポリマーである。

30

## 【0055】

本発明の別の態様において、製剤は界面活性剤を含む。いかなる理論にも束縛されることはないが、界面活性剤は、エマルジョンの形成を促進し、その安定性を改善するのに役立つ。陰イオン性、陽イオン性、両性イオン、双性イオン、非イオン、およびこれらの2つ以上の混合物を含む、あらゆるタイプの界面活性剤が使用できる。1つの特定の態様において、本発明の製剤は、非イオン界面活性剤を含む。代表的な非イオン界面活性剤は、これに限定されるものではないが、ポリソルベート、ポロキサマー、アルコールエトキシレート、エチレングリコール-プロピレングリコール遮断共重合体(ethylene glycol block copolymer)、脂肪酸アミド、アルキルフェノールエトキシレート、リン脂質およびこれらの2つ以上の混合物を含む。1つの特定の態様において、界面活性剤は、ポリソルベート80(ICI Americas, Inc., Wilmington, DE)である。

40

## 【0056】

得られる製剤が眼科的に許容される限り、さまざまな緩衝液およびpH調整手段を使用することができる。すなわち、有用な緩衝液は、これに限定されるものではないが、酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、およびホウ酸緩衝液を含む。1つの特定の態様において、緩衝液剤を使用して、pHを治療上有用なpH 4~10の範囲、通常約pH 5~8、多くの場合pH 6.5~8.0の範囲、より多くの場合pH 7.0~8.0の範囲、最も多くの場合pH 7.2~7.6の範囲に維持される。ただし、本発明の範囲はこれらの特定のpH範囲に限定されないことを理解されたい。概して、眼を通過する活性成分の適切な浸透を提供する任意のpH範囲を使用することができる。典型的に、当業者に知られる緩衝液剤は、これに限定されるものではないが、酢酸塩、ホウ酸塩、トリス、炭酸塩、クエン酸塩、ヒスチジン、コハク

50

酸塩、およびリン酸塩が含まれる。1つの特定の態様において、緩衝液剤はホウ酸を含む。別の態様において、緩衝液剤はクエン酸ナトリウムを含む。

#### 【0057】

上記の通り、眼の体液のpHに実質的に対応するpHまたは生理学的に許容可能なpHの眼科用製剤を提供するため、眼科用製剤のpHは、所望のpHを達成するのに十分な量の酸または塩基の添加により調整することができる。pH調整は、塩酸、水酸化ナトリウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、酢酸アンモニウム、コハク酸、乳酸、乳酸カルシウム、乳酸ナトリウム、フマル酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、ホウ酸、トリス塩基、ホウ酸アンモニウム、マレイン酸、リン酸、硫酸、および硫酸アルミニウムカリウムなどのさまざまな化学物質を使用して実現できる。水性緩衝液眼科用製剤のpHを調整するために使用できる酸の具体例は、1N塩酸である。水性緩衝液眼科用製剤のpHを調整するために使用できる塩基の具体例は、1N水酸化ナトリウムである。しかしながら、本発明の範囲はこの特定の酸および塩基に限定されないことを理解されたい。一般的に、薬学的に許容される酸および塩基を使用して、pHを調整できる。1つの特定の態様において、本発明の眼科用製剤には、緩衝液剤として、二塩基性および一塩基性のリン酸塩またはホウ酸およびホウ酸ナトリウムの組み合わせが含まれる。例えば、製剤は、6.5～8.0または7.5～8.0のpH範囲で製剤を緩衝するのに十分な量のホウ酸およびホウ酸ナトリウムを含むか、または、pH範囲6.5～8.0または7.0～8.0または7.5～8.0で製剤を緩衝するのに十分な量の二塩基性および一塩基性リン酸塩を含む。

10

#### 【0058】

別の態様において、製剤の組成を所望の等張範囲に調整するために、張性剤（張性調整剤）が使用される。張性調整剤は、ポリオールまたは非還元二糖類を含む二糖類であつてよい。そのような張性剤は当業者に知られており、これに限定されるものではないが、グリセリン、マンニトール、ソルビトール、トレハロース、キシリトール、塩化ナトリウム、およびその他の電解質を含む。1つの特定の態様において、張性剤はグリセリンである。

20

#### 【0059】

必要に応じて、例えばポリアクリル酸ナトリウム、セルロースエーテル、アルギン酸カルシウム、カルボキシビニルポリマー、エチレン-アクリル酸コポリマー、ビニルピロリドンポリマー、ビニルアルコール-ビニルピロリドンコポリマー、窒素置換アクリルアミドポリマー、ポリアクリルアミド、カチオン性グーガムなどのカチオン性ポリマー、ジメチルアクリルアンモニウムポリマー、アクリル酸-メタクリル酸コポリマー、ポリオキシエチレン-ポリプロピレンコポリマー、ポリビニルアルコール、ブルラン、寒天、ゼラチン、キトサン、タマリンド種子由来の多糖類、キサンタンガム、カラギーナン、高メトキシルペクチン、低メトキシルペクチン、グーガム、アカシアゴム、微結晶セルロース、アラビノガラクトン、カラヤガム、トラガカントガム、アルギン酸塩、アルブミン、カゼイン、カードラン、ジェランガム、デキストラン、セルロース、ポリエチレンイミン、高分子量ポリエチレングリコール、カチオン性シリコーンポリマー、合成ラテックス、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸塩およびフッ素化シリコーン樹脂を含む、ガムおよび/または樹脂を本発明の製剤に含めることができる。

30

#### 【0060】

いくつかの態様において、製剤には防腐剤が含まれない。他の態様において、防腐剤は使用される。防腐剤は、例えば、複数回使用の眼科用製剤における細菌汚染を防ぐために使用される。代表的な防腐剤はこれに限定されるものではないが、塩化ベンザルコニウム、安定化オキシクロロ錯体（他にピュライト（Purite）（登録商標）としても知られる）、酢酸フェニル水銀、クロロブタノール、ベンジルアルコール、パラベン、およびチメロサールを含む。特定の態様において、防腐剤はピュライト（登録商標）である。

40

#### 【0061】

本発明の眼科用製剤に含まれることができる他の賦形剤成分または有効成分は、キレート剤および抗生物質である。適切なキレート剤は当業者に知られている。有用なキレート

50

剤の特定の例はこれに限定されるものではないが、エデト酸二ナトリウムのようなエデト酸塩、エデト酸カルシウム二ナトリウム、エデト酸ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、およびエデト酸二カリウムを含む。1つの特定の態様において、キレート剤はエデト酸二ナトリウムである。エデト酸二ナトリウムの代わりに、またはエデト酸二ナトリウムと組み合わせて、他のキレート剤も使用できることを理解されたい。本発明の製剤に含まれ得る抗生物質のいくつかの例はこれに限定されるものではないが、硫酸トリメトプリム／硫酸ポリミキシンB、ガチフロキサシン、塩酸モキシフロキサシン、トブラマイシン、ティコプラニン、バンコマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、アモキシシリソ、ペニシリソ、アンピシリソ、カルベニシリソ、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシンおよびストレプトマイシンを含む。

10

### 【0062】

本発明の製剤は局所適用の眼科の分野で知られているさまざまなパッケージ形式でパッケージ化できる。1つの態様において、製剤は、防腐剤を含まない滅菌済みの使い捨てパックまたはバイアルまたは容器（すなわち、単位用量バイアル）にパッケージ化される。それぞれのバイアル、例えば、0.9 mLの小さなバイアルは、低密度ポリエチレンで作られてよく、少量の製剤、たとえば1回の使用で0.2~0.4 mLを含むものであってよい。このように、医薬組成物が滅菌され、ドロップ形態での局所使用のための使い捨て単回用量容器に含まれる場合、30バイアル、60バイアルなどのセットの形の複数のバイアルを蓋付きのトレイ（たとえば、アルミニウムの剥離可能な蓋付きのポリプロピレン製トレイ）にパッケージ化することができる。各トレイの内容物全体をそのまま分注でき、毎回1つのバイアルまたはパックが使用され、使用後はすぐに廃棄される。例えば、プラスチックアンプルまたはバイアルまたは容器は、プローフィルシール（BFS）テクノロジーを使用して製造できる。BFS工程は、プラスチック押出、成形、無菌充填、および1つの連続した操作における気密封止を含んでよく、これらのプロセスは当業者に知られている。別の態様において、製剤は、完全無菌を維持する専用の容器／クロージャーを使用して、毎回滅菌されたものとして材料を分注できるように、複数回投与バイアルにパッケージされている。さらに別の態様において、製剤は、滅菌製品として従来のバイアル／容器にパッケージ化されている。

20

### 【0063】

いくつかの態様において、本発明の剤形は不均一な水溶液の点眼液、第1の有効成分がアルファ2アドレナリンアゴニストであり、第2の有効成分がリンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、副腎皮質ステロイド、ナトリウムチャネル遮断薬、非ステロイド性抗炎症薬、抗生物質、およびこれらの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される、2つ以上の有効成分を含む点眼製剤である。例えば、点眼製剤は、ブリモニジンまたは酒石酸ブリモニジンとロテプレドノール、あるいは、ブリモニジンまたは酒石酸ブリモニジンとリフィティグラスト、あるいは、ブリモニジンまたは酒石酸ブリモニジンとナトリウムチャネル遮断薬、あるいは、ブリモニジンまたは酒石酸ブリモニジンとNSAID、あるいは、ブリモニジンまたは酒石酸ブリモニジンと抗生物質を含んでよい。さらにいくつかの態様において、本発明の剤形は不均一な水溶液の点眼液であり、第1の有効成分が副腎皮質ステロイドであり、第2の有効成分がリンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、アルファ2アドレナリンアゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、NSAID、抗生物質、およびこれらの2つ以上の組み合わせからなる群から選択される、2つ以上の有効成分を含む点眼製剤である。例えば、点眼製剤は、ロテプレドノールとブリモニジンまたは酒石酸ブリモニジン、あるいは、ロテプレドノールとリフィティグラスト、あるいは、ロテプレドノールとナトリウムチャネル遮断薬、あるいは、ロテプレドノールとNSAID、あるいは、ロテプレドノールと抗生物質を含んでよい。本発明の点眼液は典型的に薬学的に許容される担体および／または賦形剤中の活性成分の水性／油性懸濁液を含む。いくつかの態様において、使用される有効成分の平均粒径は、約20 μm以下、典型的に10 μm以下、多くの場合1 μm以下、より多くの場合0.5 μm以下、さらに多くの場合0.2 μm以下、最も多くの場合0.15 μ

30

40

50

m以下である。

#### 【0064】

別の態様において、本明細書に開示される眼科用製剤を患者の眼に投与することによる、眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）を患う対象またはヒト患者を治療する方法に関する。いくつかの態様において、眼の障害の治療に使用される製剤は、(i) ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、酒石酸ブリモニジン）とリフィテグラスト、(ii) ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、酒石酸ブリモニジン）とロテプレドノール、(iii) 副腎皮質ステロイド（例えば、ロテプレドノール）とナトリウムチャネル遮断薬、(iv) ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、酒石酸ブリモニジン）とナトリウムチャネル遮断薬、(v) 副腎皮質ステロイド（例えば、ロテプレドノール）とリフィテグラスト、(vi) 副腎皮質ステロイド（例えば、ロテプレドノール）とNSAID、(vii) 副腎皮質ステロイド（例えば、ロテプレドノール）と抗生物質、(viii) ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、酒石酸ブリモニジン）とNSAID、または(viii) ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩（例えば、酒石酸ブリモニジン）と抗生物質、を含む。1つの特定の態様において、本発明の組成物は、ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩とロテプレドノールの組み合わせ、ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩とナトリウムチャネル遮断薬の組み合わせ、ブリモニジンまたはその薬学的に許容される塩とリフィテグラストの組み合わせ、ロテプレドノールとナトリウムチャネル遮断薬の組み合わせ、ロテプレドノールとリフィテグラストの組み合わせ、ロテプレドノールと抗生物質の組み合わせ、または、ロテプレドノールとNSAIDの組み合わせ、を含む。10  
20

#### 【0065】

活性成分は、組成物が投与される眼の障害を患う患者に所望の治療的利益を提供するのに有效な量で存在する。治療有効量は、治療後の眼の障害の緩和を実現するのに十分でなければならない。対象またはヒトの患者の眼は、眼の構造全体、または眼の組織、まぶた、対象のまぶたの縁、眼の表面などの眼の中または周囲の組織または腺であってよい。眼科用医薬製剤は局所投与可能であり、および/または眼の中、上、または周囲に投与される。ドライアイ症候群は、涙液欠乏性ドライアイ（ADD-E）または蒸発性ドライアイ（EDE）またはADD-EおよびEDEからなる混合メカニズムドライアイであってよい。ADD-Eはシェーグレン症候群ドライアイ（涙腺と唾液腺が自己免疫プロセス、例えば関節リウマチの標的となる場合）および非シェーグレン症候群のドライアイ（涙腺機能障害、シェーグレン症候群の全身性自己免疫の特徴が除外、例えば、年齢に関連したドライアイ）であってよい。本発明の活性化合物の実際の用量は特定の化合物、および治療される状態に依存し、適切な用量の選択は、十分に当業者の知識の範囲内である。30

#### 【0066】

好ましい組成物は、眼科的に活性な副腎皮質ステロイド（例えば、ロテプレドノール、ジフルプレドナート、酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンおよびこれらの組み合わせ）および、少なくとも1つの他の治療的に活性な化合物を含む。第2の治療的に活性な化合物は、アルファ2アドレナリンアゴニストまたはその薬学的に許容される塩、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、またはナトリウムチャネル遮断薬および/または粘液溶解剤、であってよい。適切なナトリウムチャネル遮断薬および/または粘液溶解剤は当業者に知られている。本発明の組成物に使用され得る適切なナトリウムチャネル遮断薬の例は、アミロライド、アミロライド類縁体/誘導体、ベンザミル、ベンザミル類縁体/誘導体、フェナミル、フェナミル類縁体/誘導体、ピラジノイルグアニジン類縁体/誘導体である。本発明の組成物に使用され得る適切なリンパ球機能関連抗原アンタゴニストの例は、N-[2-(1-ベンゾフラン-6-イルカルボニル)-5,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-イソキノリニル]カルボニル]-3-(メチルスルホニル)-L-フェニルアラニン、すなわち、リフィテグラストである。アルファ2アドレナリンアゴニスト、またはその薬学的に許容される塩は、本明細書で例示されているアルファ2Aまたはアルファ2Bアド40  
50

レナリンアゴニストであつてよい。本発明の組成物は、ケトロラック、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ブロムフェナク、ネパフェナクを含む非ステロイド性抗炎症薬（N S A I D）；硫酸トリメトブリム／硫酸ポリミキシンB、ポリミキシンB／バシトラシン、ポリミキシンB／ネオマイシン／グラミシジン、ポリミキシンB／ネオマイシン／バシトラシン、ガチフロキサシン、塩酸モキシフロキサシン、トブラマイシン、テイコプラニン、バンコマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、アモキシシリソ、ペニシリン、アンピシリン、カルベニシリン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミカシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシンおよびストレプトマイシン、ベシフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン、エリスロマイシン、バシトラシンを含む抗生物質のような当業者に知られている他の第2の治療的に活性な化合物を含んでよい。本発明の組成物はナノエマルジョンのような不均一な水溶液または均一な水溶液として製剤化されてよい。不均一な溶液は、好ましくはヒマシ油、コーン油、オリーブ油、オレイン酸、またはこれらの成分の組み合わせを含んでよい。本発明の組成物はエマルジョン安定化ポリマー、水溶性ポリマー、界面活性剤、張性調整剤または安定剤、ポリソルベート80、ペムレン（登録商標）、ポリオール、粘度調整剤、またはこれらの任意の組み合わせを含む薬学的に許容される賦形剤を含んでよい。場合によっては、特定の賦形剤が1つまたは複数の有用性を有し得ることを理解されたい。例えば、粘度調整剤は、張性調整特性、張性安定特性、エマルジョン安定化特性、またはこれらの組み合わせをも有することができる。好ましくは、本発明の組成物は、薬学的許容される賦形剤中での、ロテブレドノールおよびアルファ2Aまたは2Bアドレナリンアゴニストの少なくとも1つまたはその薬学的に許容される塩、リフィテグラストおよびナトリウムチャネル遮断薬を含む。

10

20

30

40

#### 【0067】

本発明の別の好ましい組成物は、眼科的に活性な副腎皮質ステロイド（例えば、ロテブレドノール、ジフルブレドナート、酢酸ブレドニゾン、リン酸ブレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、フルオシノロン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、メドリゾンまたはそれらの組み合わせ）；アルファ2アドレナリンアゴニスト、リンパ球機能関連抗原アンタゴニスト、ナトリウムチャネル遮断薬、N S A I D、抗生物質、またはこれらの化合物の組み合わせ；油および薬学的に許容される賦形剤を含む眼科用水溶液である。1つの組成物において、眼科的に活性な副腎皮質ステロイドはロテブレドノールに限定される。任意のこれらの組成物（均一な眼科用水溶液、不均一な眼科用水溶液、ヒドロゲル、または眼科用クリームとして製剤化される）は、薬学的に許容される賦形剤を含んでよい。薬学的に許容される賦形剤は、エマルジョン安定化ポリマー、界面活性剤、張性調整剤または安定剤（例えば、ポリオール、非還元二糖およびこれらの両方）および／または粘度調整剤のいずれかまたは組み合わせを含んでよい。不均一な眼科用水溶液は、エマルジョン（例えば、ナノエマルジョン）、懸濁液またはエマルジョンと懸濁液の組み合わせであつてよい。さらに他の態様において、本発明の組成物は、薬学的に許容される賦形剤中にロテブレドノールを含む副腎皮質ステロイドおよびリフィテグラストを含む。本発明で特定される任意の眼の障害は、その治療を必要とする対象に、いずれかの本発明の組成物、好ましくは本明細書に記載のナノエマルジョンまたは水溶液、の治療有効量を投与することにより、対象が治療され得る。

40

#### 【0068】

上述の組成物のいずれかは、本明細書で特定される眼の障害の治療に使用することができるものであり、その治療を必要とする対象（例えば、ヒトの患者）に、所与の本発明の組成物、好ましくは本明細書に記載のナノエマルジョンまたは水溶液、の治療有効量を投与することによる。治療対象となる好ましい眼の障害は、ドライアイ症候群（例えば、シェーグレン症候群、マイボーム腺機能不全、および角結膜炎）、眼移植片対宿主病、眼性酒さ、アレルギー性結膜炎、自己免疫性眼表面疾患、タイゲソン点状表層角膜症、帯状疱疹角膜炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜弛緩症、眼瞼結膜炎、眼瞼角結膜炎、手術後の炎症または眼科手術による痛み、

50

強膜炎、上強膜炎、前部ぶどう膜炎、虹彩炎、毛様体炎、眼表面血管障害、潰瘍性角膜炎、光線角膜炎、涙嚢炎、まぶたの障害、先天性アラクリマ、眼球乾燥症、涙腺炎、春季角結膜炎、瞼裂斑、および化学熱傷、熱傷、または眼表面のまぶたの炎症、痛み、および/または浮腫に対する物理的損傷によって誘発される眼表面障害を含む。好ましくは、本発明の組成物は、前記対象の眼に局所投与される。本発明の組成物は均一な眼科用水性製剤、不均一な眼科用水溶液、ヒドロゲル、または眼科用クリームとして製剤化される。

#### 【0069】

本発明の追加の目的、利点、および新規の特徴は、以下の実施例（これに限定することを意図するものではない）を検討することにより、当業者に明らかになるであろう。実施例において、解説上慣行に分類される手順は現在形で記述されており、実験室で実施された手順は過去形で示されている。

10

#### 【実施例】

#### 【0070】

本明細書において、用語「約」は、本発明の範囲を限定することを意図するものではなく、特定の材料、パラメータ、または工程、ならびに本発明の基本的かつ新規な特性に実質的に影響を与えないものを包含することを意図する。数値を指す場合、本明細書で使用される「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値の許容誤差範囲内にあることを指し、値がどのように測定または決定されるか、つまり測定システムの制限、つまり特定の目的に必要な精度の程度に一部依存する。例えば、用語「約」は、当技術分野の慣例により、1または1を超える標準偏差内を意味してよい。あるいは、用語「約」は、数値を指す場合、数値の±20%、典型的には±10%、多くの場合±5%、さらに多くの場合±1%を意味してよい。しかしながら、概して、特定の値が本願および特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、用語「約」は、特定の値の許容誤差範囲内を意味する。さらに、任意の数値は、当技術分野での実施ごとに1標準偏差単位内にあると理解されるべきである。

20

#### 【0071】

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用の不均一な点眼液の例は次のとおりである：0.02～0.2重量%の酒石酸ブリモニジン、0.02～2重量%のポリソルベート80のような界面活性剤または約0.1および0.25重量%のポロキサマー／チロキサポール、約0.05重量%カルボマー共重合体（タイプAまたはタイプB）、約2.2重量%の張性剤（グリセリンまたはグリセリンを含む）、pH 6.0～8.0のクエン酸／トリス緩衝液、約0.02重量%以下のEDTAナトリウム、約1.25重量%の量の油（例、ヒマシ油）、あるいは、油相の油は、0.5～4%の範囲、通常は約2%の中鎖トリグリセリドである。この製剤を調製するため、すべての水溶性成分を加えて加熱し（約60～70）、水を緩衝液と相にする。親油性溶液は、親油性溶媒（例えば、ヒマシ油）を使用して、約60～70に加熱して調製する。不均一な溶液は、水相への親油性溶液の急速な添加とそれに続く高せん断混合によって形成される。最終溶液は、0.22ミクロンのフィルターで滅菌される。あるいは、滅菌は、約121で20分間オートクレーブすることでもできる。あるいは、ガンマ線または電子ビームの照射により滅菌することもできる。滅菌された不均一な溶液は、BFS技術などにより単回投与の使い捨てチューブに、または複数回投与の容器／クロージャーに充填される。

30

#### 【0072】

本発明の組成物を含む不均一な水溶液を調製するための1つの特定の態様は以下のとおり記載される：

1. 油相の混合：均一になるまで、適切な量のヒマシ油とポリソルベート80を混合する。
2. 水相の混合：均一になるまで、必要な量のペムレン、水、グリセリンを混合する。
3. 工程1および2からの油と水相の混合物の一次混合を実行する。
4. 工程3の混合物の高せん断混合と均質化を実行する。
5. 進行中の試験で点眼液の特性を確認する。

#### 【0073】

40

50

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼水溶液は以下に記載のとおり調製することもできる。この特定の工程において、得られる製剤は、平均粒子サイズが $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 以下かつ $0.02\text{ }\mu\text{m}$ を超えるコロイド粒子を含むことが多く、界面膜に囲まれた油性コアを持つ。コロイド粒子のサイズ分布は単峰性である場合がある。該溶液は、点眼液の総重量（w/w）に対して $0.05\sim0.2$ 重量%（例えば、0.075%）のアルファ2アドレナリンアゴニスト（例えば、ブリモニジンまたはその塩）、 $0.5\sim4\text{ w/w}$ （例えば、2% w/w）の中鎖トリグリセリド、 $0.02\text{ w/w}$ 塩化ベンザルコニウム、または単回投与滅菌容器用のベンザルコニウムなし（防腐剤なし）および界面活性剤を含む。例えば、界面活性剤は、 $0.3\text{ w/w}$ の量のチロキサポールと $0.1\text{ w/w}$ の量のポロキサマーの混合物からなる。眼科用溶液は、ヒマシ、オリーブ、大豆、トウモロコシ、ミネラル、綿実、ベニバナおよびゴマから選択される1つまたは複数の油を含むことができる。該溶液には、負電荷および/またはリン脂質を生成できる物質の有意な量（1%以下、通常0.5%以下、多くの場合0.1%以下、および最も多くの場合0.01%以下）を含まない。眼科用不均一な溶液は、ドライアイ症候群の治療に使用できる。

10

## 【0074】

眼の障害の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼水溶液の調製のための別の工程は以下の通り記載される。この特定の工程において、製剤は約 $0.02\text{ %}$ の量の酒石酸ブリモニジン、 $0.3\sim10$ 重量%、好ましくは3重量%のリフィテグラスト、ポリソルベート80（例えば、約1.0重量%）、アクリレート/ $C_{10-30}$ アルキルアクリレートクロスポリマー（例えば、約0.05重量%）、適量の水、約1.25重量%のヒマシ油を含む。アルファ2アドレナリンアゴニストおよびリフィテグラストは、この特定の局所適用点眼液に存在する唯一の薬学的に活性な薬剤である。しかしながら、この製剤は、張性剤または粘滑薬成分（例えば、約2.2重量%の量であり得るグリセリン）、緩衝液も含む。この局所適用点眼液のpHは、約6.0から約8.0の範囲であってよい。局所適用点眼液は、涙液産生の増加に治療上有効である。

20

## 【0075】

さまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼水溶液のさらに別の例は以下のとおりである。この特定の製剤は、約 $0.01\sim0.5\text{ %}$ の範囲の量の、通常約0.075重量%の量の酒石酸ブリモニジン、 $0.3\sim10$ 重量%、通常3重量%のリフィテグラスト、約 $0.2\sim0.6\text{ %}$ の範囲の量の、通常約0.4%または約0.25%の量のカルボマー・ホモ重合体タイプB、および/または約0.4~約5%の範囲の量の、通常約4%または約2.5%の量のカルボマー・ホモ重合体タイプC、および/または約0.2%から約0.5%の範囲の量の、典型的には約0.4%または約0.2%の量のポリカルボフィル、約0.5%~約1%の範囲の量の、典型的には約0.9%の量のグリセリン、約 $0.003\sim0.01\text{ %}$ の範囲の量の、典型的には約0.007%の量の塩化ベンザルコニウム、約 $0.03\sim0.07\text{ %}$ の範囲の量の、典型的には約0.05%の量のエデト酸ナトリウム、約0.09%までの量の、典型的には約0.06%の量または等張性に適量の塩化ナトリウム、または等張性に適量のマンニトール、または等張性調整剤なしの塩化ナトリウムとマンニトール、約0.3%から約0.6%の範囲の量の、典型的には約0.5%の量のプロピレングリコール、100グラムまでの適量の水、およびpHを7.8に調整するための、適量の水酸化ナトリウムまたは塩酸を含む。局所適用点眼液は、ドライアイ症候群の治療に有効である。しかし、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤は、非限定的な実施例に記載されているように本発明の製剤に使用することができ、典型的には製剤は防腐剤を含まない。

30

## 【0076】

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼製剤の別の例は以下の記載のとおりである： $0.01\sim0.5$ 重量%の量の、通常 $0.1\sim0.3$ 重量%の量の酒石酸ブリモニジン、および $0.01\sim0.2$ 重量%の、通常約 $0.04\sim0.06$ 重量%のロテプレドノール、約 $0.02\sim2$ 重量%のポリソルベート80のような界面活性剤、または約0.1および0.25重量%のポロキサマー/チロキサポール、約0.05重量%カルボマー共重合体（タイプAまたはタイプB）、約2.2重量%の張性剤（グリセリンまたはグリセリンを含む）、pH 6.0~8.0のクエン酸ナトリウムおよびトリス緩衝液、約0.02重量

40

50

%以下の量のEDTAナトリウム、約1.25重量%の量の油（例、ヒマシ油）。

【0077】

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼製剤の組み合わせの別の例は以下の記載のとおりである：0.01～0.5重量%の量の、通常0.1～0.2重量%の量の酒石酸ブリモニジン、および0.01～0.3重量%の、通常約0.15～0.2重量%のロテプレドノールエタボン酸エステル、約0.02～2重量%の、通常約0.75～1.5重量%のポリソルベート80のような界面活性剤、約0.05～0.1重量%カルボマーの共重合体または組み合わせ（タイプAまたはタイプB）、約2.2重量%の張性剤（例えば、グリセリン）、最終pH 6.0～8.0、好ましくはpH 6.0～7.0に調整される緩衝液（例えば、クエン酸ナトリウムおよび／またはトリス緩衝液）、および約1.25重量%の量の油（例、ヒマシ油）、pHを調整するための酸または塩基。

10

【0078】

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼製剤の組み合わせのさらに別の例は以下の記載のとおりである：0.01～0.5重量%の量の、好ましくは0.1～0.2重量%の量の酒石酸ブリモニジン、および0.01～0.5重量%の、好ましくは約0.1～0.3重量%のロテプレドノールエタボン酸エステル、約0.1～0.4重量%のカーボポール(Carbopol)971、約0.1および0.3重量%のポロキサマー／チロキサポール、約1～3重量%の張性剤（グリセリンまたはグリセリンを含む）、pH 6.0～8.0のクエン酸ナトリウムおよびトリス緩衝液、約0.02重量%以下の量のEDTAナトリウム。

20

【0079】

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用不均一な点眼エマルジョンおよび／または懸濁液の例は以下の記載のとおりである：0.05～0.2重量%の量の酒石酸ブリモニジン、0.05～0.25重量%の量のロテプレドノールエタボン酸エステル、約0.5～1重量%のポリソルベート80のような界面活性剤、約0.05～0.6重量%カルボマー共重合体、約2.2重量%の張性剤（例えば、グリセリン）、pH 約6.0～8.0に維持する緩衝液（例えば、クエン酸および／またはトリス緩衝液）、約1.25重量%の量の油（例、ヒマシ油）、残りは水。あるいは、油は、0.5～4%の範囲、通常は約2重量%の中鎖トリグリセリドであってよい。この製剤を調製するため、すべての水溶性成分を加えて加熱した（約60～70）。親油性溶液は、親油性溶媒（例えば、ヒマシ油）を使用して調製し、約60～70に加熱した。不均一な溶液は、水相への親油性溶液の急速な添加とそれに続く高せん断混合によって形成された。他の賦形剤とAPIを混合して、不均一なエマルジョンまたは懸濁液とした。滅菌された不均一な溶液は、BFS技術などによって単回投与の使い捨てチューブに、または複数回投与の容器／クロージャーに充填できる。

30

【0080】

眼の障害（例えば、ドライアイ症候群）の治療に役立つさまざまな成分（w/w）を含む局所適用点眼製剤の組み合わせのさらに別の例は以下の記載のとおりである：0.01～0.5重量%の量の、好ましくは0.1～0.2重量%の量の酒石酸ブリモニジン、および0.01～0.5重量%の、好ましくは約0.1～0.3重量%のロテプレドノールエタボン酸エステル、約0.6重量%のポビドン、約0.1および0.25重量%のポロキサマー／チロキサポール、約1～3重量%の張性剤（グリセリンまたはグリセリンを含む）、pH 6.0～8.0のクエン酸ナトリウムおよびトリス緩衝液、約0.02重量%以下の量のEDTAナトリウム。

40

【0081】

眼科用医薬組成物はまた、以下の表に示される組成物を用いて製剤化することもできる。不均一な溶液製剤は、水相に油相を導入する前に水不溶性活性物質が油相（例えば、ヒマシ油）に添加される、以下に記載される工程に従って調製することができる。

【0082】

眼科用医薬組成物はまた、以下の表に示される組成物を用いて製剤化することもできる。不均一な溶液製剤は、分散液または懸濁液としての不均一な溶液の形成後に水不溶性活性物質が添加される、以下に記載される工程に従って調製することができる。

50

## 【0083】

例示的な不均一な溶液の調合工程の流れ（工程I）：

1. 油相：均一になるまで適切な量のヒマシ油とポリソルベート80を混合
2. 水相：均一になるまで必要な量のペムレン、水、およびグリセリンを混合
3. 工程1および2からの油相と水相の混合物の一次混合を実行
4. 高せん断混合を実行し、工程3から不均一な溶液を形成
5. 工程内試験による不均一な溶液の特性の確認

## 【0084】

上記工程の段階は、同じ順序で実行する必要はない。各成分の有用な量を次の表に示す。

10

【表1】

| 成分   | グラムあたりの範囲                                     | その他の代替品                            | 機能                              |
|--|---|------------------------------------|---------------------------------|
| 酒石酸ブリモニジン<br>リフィテグラストロテプレドノール<br>エタボン酸エステル | 0.2~5 mg<br>0.1~3 mg<br>3~100 mg<br>0.1~20 mg |                                    | 有効活性成分*                         |
| ヒマシ油                                       | 5~100 mg                                      | オリーブ油、オレイン酸                        | 油相                              |
| ポリソルベート80                                  | 0.1~40 mg                                     | ポリソルベート20、ポロキサマ－188                | 不均一混合物の形成を促進し、その安定性向上させるのに役立つ成分 |
| ペムレン TR-2                                  | 0.1~2 mg                                      | N/A                                | エマルジョン安定剤                       |
| グリセリン                                      | 0~100 mg                                      | トレハロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール        | 張性調整剤                           |
| クエン酸ナトリウム二水和物                              | 0~20 mg                                       | リン酸、トリス、ヒスチジン、酢酸、コハク酸              | pH の維持                          |
| トリス塩基                                      | 0~15 mg                                       |                                    | pH の維持                          |
| 防腐剤  | 必要に応じて  | 塩化ベンザルコニウム(BAK)、安定化オキシクロロ錯体(ピュライト) | 複数回投与および非滅菌製品用                  |
| pH用の塩基                                     |   | pH 5~8                             | pH の維持                          |
| pH用の酸                                      |   | pH 5~8                             | pH の維持                          |
| 注射用水                                       |   |                                    | ビヒクル                            |

20

30

40

\*エマルジョン製剤は、少なくとも2つの有効成分を含み、そのうち少なくとも1つの有効成分は水溶性である。例えば、有効成分の異なる組み合わせを含む製剤は次のとおり：プロモニジンまたは酒石酸ブリモニジン+リフィトグラス、またはプロモニジンまたは酒石酸ブリモニジン+ロテプレドノールまたはロテプレドノールエタボン酸エステル

## 【0085】

例示的な不均一な溶液の調合工程の流れ（工程II）：

1. 油相：均一になるまで適切な量のヒマシ油とポリソルベート80を混合
- 水相：均一になるまで必要な量のペムレン、水、およびグリセリンを混合
3. 工程1および2からの油相と水相の混合物の一次混合を実行

50

4. 高せん断混合を実行し、工程3から不均一な溶液を形成

5. 他の賦形剤およびAPIの混合

6. 工程内試験による不均一な溶液/エマルジョン/懸濁液の特性の確認

**【0086】**

上記工程の流れ(II)は、同じ順序で実行する必要はない。各成分の有用な量を次の表に示す。

**【表2】**

| 成分   | グラムあたりの範囲                                     | その他の代替品                            | 機能                               |
|--|---|------------------------------------|----------------------------------|
| 酒石酸ブリモニジン<br>リフィテグラストロテプレドノール<br>エタボン酸エステル | 0.2~5 mg<br>0.1~3 mg<br>3~100 mg<br>0.1~20 mg |                                    | 有効活性成分*                          |
| ヒマシ油                                       | 5~100 mg                                      | オリーブ油、オレイン酸                        | 油相                               |
| ポリソルベート80                                  | 0.1~40 mg                                     | ポリソルベート20、ポロキサマー188                | 不均一混合物の形成を促進し、その安定性を向上させるのに役立つ成分 |
| ペムレン TR-2                                  | 0.1~2 mg                                      | N/A                                | エマルジョン安定剤                        |
| カーボポール974P                                 | 1~10 mg                                       | カルボマー タイプAおよびタイプB                  | 粘度調整剤                            |
| グリセリン                                      | 0~100 mg                                      | トレハロース、ソルビトール、マンニトール、キシリトール        | 張性調整剤                            |
| クエン酸ナトリウム水和物                               | 0~20 mg                                       | リン酸、トリス、ヒスチジン、酢酸、コハク酸              | pHの維持                            |
| トリス塩基                                      | 0~15 mg                                       |                                    | pHの維持                            |
| 防腐剤  | 必要に応じて  | 塩化ベンザルコニウム(BAK)、安定化オキシクロロ錯体(ピュライト) | 複数回投与および非滅菌製品用                   |
| pH用の塩基                                     |   | pH 5~8                             | pHの維持                            |
| pH用の酸                                      |   | pH 5~8                             | pHの維持                            |
| 注射用水                                       |   |                                    | ビヒクル                             |

10

20

30

40

\* エマルジョン製剤は、少なくとも2つの有効成分を含み、そのうち少なくとも1つの有効成分は水溶性である。例えば、有効成分の異なる組み合わせを含む製剤は次のとおり：プロモニジンまたは酒石酸ブリモニジン+リフィテグラス、またはプロモニジンまたは酒石酸ブリモニジン+ロテプレドノールまたはロテプレドノールエタボン酸エステル

**【0087】**

眼科用懸濁液：眼科用懸濁液製剤中の酒石酸ブリモニジンとロテプレドノールエタボン酸エステルの組み合わせ産物の例が以下に提供される：

【表3】

| 成分                    | 量(mg)/g  |
|-----------------------|----------|
| 酒石酸ブリモニジン             | 0.5~3 mg |
| ロテプレドノールエタボン酸<br>エステル | 0.2~3 mg |
| チロキサポール, USP          | 1.5~4 mg |
| ポロキサマー 188, NF        | 0.5~2 mg |
| カーボポール 971 NF         | 1.5~4 mg |
| グリセリン, USP            | 15~30 mg |
| クエン酸ナトリウム二水和物,<br>USP | 1~2 mg   |
| 水酸化ナトリウム, USP         | pH 6~7.5 |
| 注射用水, USP             | pH 6~7.5 |

10

| 成分                    | 量(mg)/g  |
|-----------------------|----------|
| 酒石酸ブリモニジン             | 0.5~3 mg |
| ロテプレドノールエタボン酸<br>エステル | 0.2~3 mg |
| チロキサポール, USP          | 1.5~4 mg |
| カーボポール 971 NF         | 1.5~4 mg |
| グリセリン, USP            | 15~30 mg |
| クエン酸ナトリウム二水和物,<br>USP | 1~2 mg   |
| 水酸化ナトリウム, USP         | pH 6~7.5 |
| 注射用水, USP             | pH 6~7.5 |

20

## 【0088】

これらの例示的な不均一な製剤の物理的安定性をモニターすることができる。例えば、不均一な溶液は、20~25で一定期間(6か月など)静置し、不均一性のサイズが測定される。実験誤差内の不均一性のサイズは、不均一性の有意な合体がないことを示唆することにより、不均一な溶液が調製された直後に測定されたサイズと試験期間の終わりで同一でなければならない。さらに、活性物質の沈殿がないものでなければならない。そのような結果は、そのように調製された不均一な製剤が優れた物理的安定性を有することを実証する。

30

## 【0089】

本発明の組成物の水性製剤を製造する一般的な工程は以下に提供される。簡単に言えば、最終製剤のXボリューム(V)の場合、次の手順を実行する:

40

1 (a) . X/4 Vの水中のカルボキシメチルセルロース-Naを混合する

1 (b) . X/2 Vの水中のポリソルベート、API(酒石酸ブリモニジンおよびリフィテグラスト)、および安定剤(トレハロース/マンニトール)を混合する

2 . 均一または不均一な溶液が形成されるまで、1 (a) と 1 (b) の混合物を混ぜる。

3 . 工程2の最終混合物に緩衝液の10 Xストック(X/10 V)を加える。

4 . 工程3の混合物にNaClストックを加えて、浸透圧を調整する。

5 . 工程4の混合物にHCl/NaOHを加えてpHを調整する。

6 . 工程5の混合物に水を加えて、Vを最終体積とする。

7 . フィルター滅菌を行う。

8 . 充填(BFS)。

## 【0090】

組み合わせ水性製剤：酒石酸ブリモニジンとリフィテグラストの組み合わせ水性製剤

50

産

## 物の例

【表4】

| 水性製剤                 | 範囲           | 列1の代替物   |
|----------------------|--------------|--|
| カルボキシメチルセルロース<br>-Na | 0.1~0.5%     | ポビドン、PEG 400、デキストラン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ビニルポリマー |
| トレハロース               | 1~12%        | グリセロール、ショ糖、マンニトール                                  |
| ポリソルベート 80           | 0.01~4%      | チロキサポール、ブルロニック F-68、ポロキサマー                         |
| クエン酸塩、トリス            | 1 mM~100mM   | リン酸塩、酢酸塩、ホウ酸塩、ヒスチジン、コハク酸塩                          |
| 塩化ナトリウム              | 0~140 mM     | 塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化カリウムなど                          |
| 必要ごとの NaOH/HCl       | N/A          | N/A  |
| pH                   | pH 5~8       | N/A  |
| 浸透圧                  | 200~400 mOSm | N/A  |

10

20

30

40

## 【0091】

眼科用ゲル製剤：眼科用ゲル製剤中の酒石酸ブリモニジンとロテプレドノールエタボン酸エステルの組み合わせ産物の例

【表5】

| 成分                 | 量 (mg) / g |
|--------------------|------------|
| 酒石酸ブリモニジン          | 0.5~3 mg   |
| ロテプレドノールエタボン酸エステル  | 0.2~3 mg   |
| チロキサポール, USP       | 1.5~4 mg   |
| ポロキサマー 188, NF     | 0.5~2 mg   |
| カーボポール 980, NF     | 2~6 mg     |
| グリセリン, USP         | 15~30 mg   |
| クエン酸ナトリウム二水和物, USP | 1~2 mg     |
| 水酸化ナトリウム, USP      | pH 6~7.5   |
| 注射用水, USP          | pH 6~7.5   |

| 成分                 | 量 (mg) / g |
|--------------------|------------|
| 酒石酸ブリモニジン          | 0.5~3 mg   |
| ロテプレドノールエタボン酸エステル  | 0.2~3 mg   |
| チロキサポール, USP       | 1.5~4 mg   |
| ポロキサマー 188, NF     | 0.5~2 mg   |
| ポリカルボフィル           | 2~6 mg     |
| グリセリン, USP         | 15~30 mg   |
| クエン酸ナトリウム二水和物, USP | 1~2 mg     |
| 水酸化ナトリウム, USP      | pH 6~7.5   |
| 注射用水, USP          | pH 6~7.5   |

| 成分                 | 量 (mg) / g |
|--------------------|------------|
| 酒石酸ブリモニジン          | 0.5~3 mg   |
| ロテプレドノールエタボン酸エステル  | 0.2~3 mg   |
| チロキサポール, USP       | 1.5~4 mg   |
| ポロキサマー 188, NF     | 0.5~2 mg   |
| カーボポール 980, NF     | 2~4 mg     |
| ポリカルボフィル           | 1~4 mg     |
| グリセリン, USP         | 15~30 mg   |
| クエン酸ナトリウム二水和物, USP | 1~2 mg     |
| 水酸化ナトリウム, USP      | pH 6~7.5   |
| 注射用水, USP          | pH 6~7.5   |

10

| 成分                 | 量 (mg) / g |
|--------------------|------------|
| 酒石酸ブリモニジン          | 0.5~3 mg   |
| ロテプレドノールエタボン酸エステル  | 0.2~3 mg   |
| チロキサポール, USP       | 1.5~4 mg   |
| ポロキサマー 188, NF     | 0.5~2 mg   |
| カルボキシメチルセルロース      | 1~6 mg     |
| グリセリン, USP         | 15~30 mg   |
| クエン酸ナトリウム二水和物, USP | 1~2 mg     |
| 水酸化ナトリウム, USP      | pH 6~7.5   |
| 注射用水, USP          | pH 6~7.5   |

20

### 【 0 0 9 2 】

治療例：本明細書に例示される所与の製剤の数滴が、ドライアイ症候群に苦しむ患者の眼に投与された。症状の軽減は、合理的な期間内に顕著になった。状態が持続する間、治療は毎日1回以上繰り返された。

### 【 0 0 9 3 】

組み合わせ治療法：マウスは、2週間にわたってスコポラミンの経皮投与と組み合わせた乾燥環境にさらされた。角膜表面の炎症と損傷は、フルオレセイン染色のスコアリングによって評価された。図3A参照。組み合わせAPI製剤の組成は次のとおりだった（すべてのユニットは1Kgの全組成に基づく）：約2~3gのカーボポール、約20~25gのグリセリン、約0.1~1gのペムレンTR-2、約10~15gのヒマシ油、約10gのポリソルベート80、本明細書に記載の量の酒石酸ブリモニジンおよびロテプレドノールエタボン酸エステル、適切な量のクエン酸ナトリウムとトリス緩衝液、適切な量の担体としての水とともに所望のレベルになるようpHを調整するための適切な量の水酸化ナトリウムと塩酸。

30

### 【 0 0 9 4 】

結果と結論：図3Aおよび3Bに示されるとおり、上記の成分を含む組み合わせAPI製剤は、角膜表面炎症の減少を示す角膜フルオレセイン染色の統計的に有意な減少をもたらした。また、この組み合わせ産物は、シクロスボリンとリフィティグラストを含む2つの承認された市販製品と比較された。図3B参照。見てのとおり、本発明の組み合わせ産物は、プラセボ、および現在FDAに承認されている2つの薬物であるシクロスボリンおよびリフィティグラストと比較して、より良い結果をもたらした。

40

### 【 0 0 9 5 】

本発明の前述の議論は、例示および説明の目的で提示されたものである。上記は、本発明を本明細書に開示された形態に限定することを意図するものではない。本発明の説明には、1つ以上の実施形態および特定の変形および修正の説明が、例えば、当業者の技能および知識の範囲内であり得るように、含まれているが、本開示を理解した後、他の変形および修正が本発明の範囲内にある。特許請求の範囲に記載されたものに対する代替、交換可能、および/または同等の構造、機能、範囲、または工程を含む、許可される範囲まで

50

の代替実施形態を含む権利をそのような代替、交換可能、および／または同等の構造、機能、範囲、または工程が本明細書に開示されているかどうかに関わりなく、取得することを意図し、いかなる特許性のある主題も公に捧げるつもりはない。本明細書で引用された特許および刊行物を含むすべての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【 0 0 9 6 】

## 図面の用語

Untreated:未処理

Combination of APIs: APIの組み合わせ

Cyclosporine:シクロスボリン

10

Lifitegrast:リフィテグラスト

Fluorescein score:フルオレセインスコア

% of total:全体の %

Scores:スコア

【図 1 A】

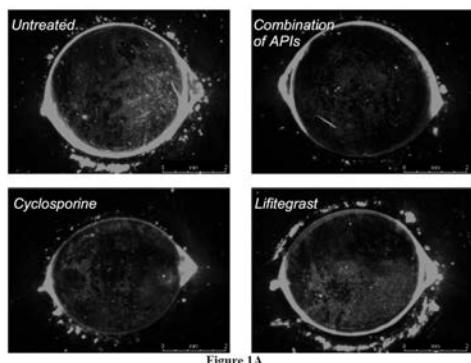
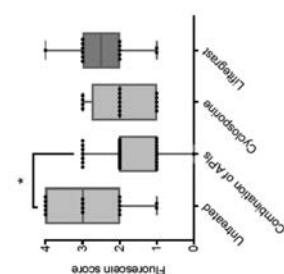
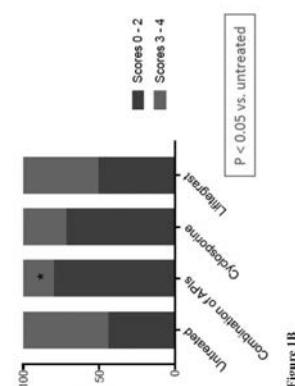


Figure 1A

【図 1 B】



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT   |   | International application No.<br>PCT/US18/26342   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
|---|---|---|-----------|--|-----------------------|-------------|---|---|-------------|--|---|
| <p><b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b></p> <p>IPC - A61K 9/00, 9/107, 9/08, 9/06, 31/00 (2018.01)</p> <p>CPC - A61K 31/498, 31/573, 9/0048, 9/107, 31/56, 9/08, 9/06</p>   |   |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>  |   |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| <p><b>B. FIELDS SEARCHED</b></p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br/>See Search History document</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br/>See Search History document</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br/>See Search History document</p>  |   |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| <p><b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X<br/>—<br/>Y</td> <td>US 9597328 B2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 21 March 2017; column 3, lines 18-21, 33-38, 40-41; column 12, lines 65-67; claims 1, 3, 16, 24</td> <td>1-2, 17/1-2, 18/17/1-2,<br/>19-21/18/17/1-2<br/>—<br/>4-7, 9-16, 17/4-7,<br/>17/9-16, 18/17/4-7,<br/>18/17/9-16,<br/>19-21/18/17/4-7,<br/>19-21/18/17/9-16</td> </tr> <tr> <td>X<br/>—<br/>Y</td> <td>US 2005/0095205 A1 (KRISHNAMOORTHY, R) 5 May 2005; paragraphs [0002], [0005], [0011], [0014], [0026]; claims 1, 33</td> <td>1, 3, 8, 17/1, 17/3, 17/8,<br/>18/17/1, 18/17/3, 18/17/8,<br/>20-21/18/17/1,<br/>20-21/18/17/3,<br/>20-21/18/17/8<br/>—<br/>4-7, 9-14, 17/4-7,<br/>17/9-14, 18/17/4-7,<br/>18/17/9-14, 19/18/17/1,<br/>19/18/17/3-7, 19/18/17/8,<br/>20-21/18/17/4-7,<br/>19-21/18/17/9-14</td> </tr> </tbody> </table>  |   |   | Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | X<br>—<br>Y | US 9597328 B2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 21 March 2017; column 3, lines 18-21, 33-38, 40-41; column 12, lines 65-67; claims 1, 3, 16, 24 | 1-2, 17/1-2, 18/17/1-2,<br>19-21/18/17/1-2<br>—<br>4-7, 9-16, 17/4-7,<br>17/9-16, 18/17/4-7,<br>18/17/9-16,<br>19-21/18/17/4-7,<br>19-21/18/17/9-16 | X<br>—<br>Y | US 2005/0095205 A1 (KRISHNAMOORTHY, R) 5 May 2005; paragraphs [0002], [0005], [0011], [0014], [0026]; claims 1, 33 | 1, 3, 8, 17/1, 17/3, 17/8,<br>18/17/1, 18/17/3, 18/17/8,<br>20-21/18/17/1,<br>20-21/18/17/3,<br>20-21/18/17/8<br>—<br>4-7, 9-14, 17/4-7,<br>17/9-14, 18/17/4-7,<br>18/17/9-14, 19/18/17/1,<br>19/18/17/3-7, 19/18/17/8,<br>20-21/18/17/4-7,<br>19-21/18/17/9-14 |
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| X<br>—<br>Y   | US 9597328 B2 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 21 March 2017; column 3, lines 18-21, 33-38, 40-41; column 12, lines 65-67; claims 1, 3, 16, 24 | 1-2, 17/1-2, 18/17/1-2,<br>19-21/18/17/1-2<br>—<br>4-7, 9-16, 17/4-7,<br>17/9-16, 18/17/4-7,<br>18/17/9-16,<br>19-21/18/17/4-7,<br>19-21/18/17/9-16   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| X<br>—<br>Y   | US 2005/0095205 A1 (KRISHNAMOORTHY, R) 5 May 2005; paragraphs [0002], [0005], [0011], [0014], [0026]; claims 1, 33  | 1, 3, 8, 17/1, 17/3, 17/8,<br>18/17/1, 18/17/3, 18/17/8,<br>20-21/18/17/1,<br>20-21/18/17/3,<br>20-21/18/17/8<br>—<br>4-7, 9-14, 17/4-7,<br>17/9-14, 18/17/4-7,<br>18/17/9-14, 19/18/17/1,<br>19/18/17/3-7, 19/18/17/8,<br>20-21/18/17/4-7,<br>19-21/18/17/9-14 |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>   |   |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| <p>* Special categories of cited documents:<br/>     "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br/>     "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br/>     "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)<br/>     "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br/>     "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br/>     "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<br/>     "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<br/>     "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<br/>     "&amp;" document member of the same patent family</p> |   |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| Date of the actual completion of the international search<br>28 May 2018 (28.05.2018)   | Date of mailing of the international search report<br><b>11 JUL 2018</b>  |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300   | Authorized officer<br>Shane Thomas<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774   |   |           |  |                       |             |   |   |             |  |   |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/US18/26342

| C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                                     |
|---|---|-------------------------------------|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                    | Relevant to claim No.               |
| Y   | WO 2017/006272 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED) 12 January 2017; page 6, lines 6-11 | 15, 17/15, 18/17/15, 19-21/18/17/15 |
| Y   | US 6264975 B1 (BOUCHER, JR., RC) 24 July 2001; column 3, lines 14-18; claim 1                         | 16, 17/16, 18/17/16, 19-21/18/17/16 |
| Y   | US 2005/0222110 A1 (BARTELS, SP) 6 October 2005; paragraphs [0002], [0004]; claim 16                  | 19/16/17/1, 19/18/17/3, 19/16/17/8  |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.               | F I     | テーマコード(参考) |
|---------------------------|---------|------------|
| A 6 1 K 31/58 (2006.01)   | A 6 1 K | 31/573     |
| A 6 1 K 31/56 (2006.01)   | A 6 1 K | 31/58      |
| A 6 1 K 9/107 (2006.01)   | A 6 1 K | 31/56      |
| A 6 1 K 9/10 (2006.01)    | A 6 1 K | 9/107      |
| A 6 1 K 9/06 (2006.01)    | A 6 1 K | 9/10       |
| A 6 1 K 31/4725 (2006.01) | A 6 1 K | 9/06       |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01)  | A 6 1 K | 31/4725    |
| A 6 1 K 31/4965 (2006.01) | A 6 1 K | 31/496     |
| A 6 1 P 37/06 (2006.01)   | A 6 1 K | 31/4965    |
| A 6 1 P 17/10 (2006.01)   | A 6 1 P | 37/06      |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01)   | A 6 1 P | 17/10      |
| A 6 1 P 31/22 (2006.01)   | A 6 1 P | 37/08      |
| A 6 1 P 29/00 (2006.01)   | A 6 1 P | 31/22      |
| A 6 1 P 25/04 (2006.01)   | A 6 1 P | 29/00      |
| A 6 1 P 37/02 (2006.01)   | A 6 1 P | 25/04      |
| A 6 1 P 17/02 (2006.01)   | A 6 1 P | 37/02      |
|                           | A 6 1 P | 17/02      |

(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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,J0,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

- (72)発明者 ムスヌリ , シャンカル  
アメリカ合衆国 , ペンシルベニア州 19425 , チェスター スプリングス , 482 バイアーズ ロード
- (72)発明者 ジエイン , サンディープ  
アメリカ合衆国 , イリノイ州 60302 , オーク パーク , 136 ウエスレイ アベニュー
- (72)発明者 アルムガム , ラサッパ  
アメリカ合衆国 , ペンシルベニア州 19446 , ランズデール , 2284 ワーナー ロード
- (72)発明者 ウバデアーエ , ア伦  
アメリカ合衆国 , ペンシルベニア州 19382 , ウエスト チェスター , エーピーティー #7 , 1170 キングスウェイ ロード
- (72)発明者 ナデル , マシュー  
アメリカ合衆国 , コロラド州 80026 , ラファイエット , 370 ブラックホーク レーン
- (72)発明者 ソマセカル , ゴバラム  
アメリカ合衆国 , ペンシルベニア州 19426 , カレッジビル , 729 ダニエル ドライブ
- F ターム(参考) 4C076 AA09 AA17 AA22 BB24 CC10 FF14 FF16 FF17 FF36  
4C084 AA20 MA02 MA58 NA06 ZA33  
4C086 AA01 AA02 BC30 BC48 BC52 DA08 DA10 DA12 GA02 GA07

## 【要約の続き】

理的損傷によって誘発される眼表面障害のような眼の障害を治療するための組成物を使用する方法も提供する。