(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-505517
(P2024-505517A)
(43)公表日　令和6年2月6日(2024.2.6)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4178(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4178	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/10	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全24頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-545783(P2023-545783)
(86)(22)出願日　令和4年1月28日(2022.1.28)
(85)翻訳文提出日　令和5年9月20日(2023.9.20)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/014317
(87)国際公開番号　WO2022/165178
(87)国際公開日　令和4年8月4日(2022.8.4)
(31)優先権主張番号　63/142,889
(32)優先日　令和3年1月28日(2021.1.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522471984
グラウコス コーポレイション
ＧＬＡＵＫＯＳ ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２６７２ サン クレメンテ アヴェニーダ ファブリカンテ ２２９
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　リウ，シャオジュン・マイケル
アメリカ合衆国、カリフォルニア ９２６７２、サン・クレメンテ、アヴェニーダ・ファブリカンテ ２２９、シーオー・グラウコス・コーポレイション
(72)発明者　シーア，ジェームズ・ジェーン－グオ
アメリカ合衆国、カリフォルニア ９２
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　製剤

(57)【要約】
本明細書には、エステル及び／又はラクトン環構造を含む薬剤を包含する製剤、並びにその使用方法が記載される。本発明はまた、老眼及びドライアイを包含する種々の眼疾患を有する患者を処置する方法並びに溶液及び半固体剤形（即ち、眼科用クリーム、ゲル、ローション、セラム、及び／又は軟膏）を包含する眼科用医薬組成物にも関する。この方法は、緩衝系を伴うか伴わない、ピロカルピン、又はエステル及び／若しくはラクトン環構造を含有する他の医薬品有効成分を包含する眼科用組成物の１片を眼瞼に塗布するように患者に指示することを含む。

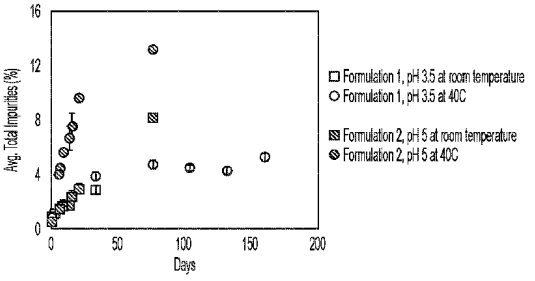


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
眼の上若しくは周囲、及び眼瞼に投与される眼科治療に使用される、徐放性固体、半固体のクリーム、ローション又は軟膏製剤であって、
エステル、ラクトン環、又はエステル及びラクトン環を包含する薬剤、並びに
緩衝液、安定剤、又はそれらの組合せ
を包含する製剤であって、ｐＨが約３．０～８．０の間である製剤。
【請求項２】
緩衝液が、ＮａＯＨ又はＨＣｌなどの従来のｐＨ調整剤を必要としない、クエン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、グリコール酸緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、又はそれらの組合せである、請求項１記載の製剤。
【請求項３】
安定剤が、乳酸、アスコルビン酸、アゼライン酸、又はそれらの組合せである、請求項１記載の製剤。
【請求項４】
更にルイス酸を包含する、請求項１記載の製剤。
【請求項５】
ルイス酸が、$MgCl_2$又は$CaCl_2$である、請求項４記載の製剤。
【請求項６】
薬剤が、ピロカルピンである、請求項１記載の製剤。
【請求項７】
ＡＰＩが、ピロカルピン、ピロカルピン遊離塩基、ピロカルピンＨＣｌ、ピロカルピン硝酸塩、トラボプロスト、アトロピン、ブリモニジン、ロテプレドノール、カルバコール、シクロスポリン、又はそれらの組合せである、請求項６記載の製剤。
【請求項８】
更に１種以上の増粘剤を包含する、請求項１記載の製剤。
【請求項９】
水性媒体中の、請求項１記載の製剤。
【請求項１０】
ｐＨが、約３．５である、請求項１記載の製剤。
【請求項１１】
ｐＨが、約４．２である、請求項１記載の製剤。
【請求項１１】
ｐＨが、約５．５である、請求項１記載の製剤。
【請求項１２】
中和後プロセスを使用して形成される、請求項１記載の製剤。
【請求項１３】
３．５などの低いｐＨであっても望ましい物理的及び化学的安定性が達成されて、局所及び眼科使用における徐放を提供する、請求項１記載の製剤。
【請求項１４】
約１，０００cps～約５００，０００cpsの粘度範囲で望ましい物理的及び化学的安定性が達成される、請求項１記載の製剤。
【請求項１５】
約３，０００cps～約３００，０００cpsの粘度範囲で望ましい物理的及び化学的安定性が達成される、請求項１記載の製剤。
【請求項１６】
約５，０００cps～約３０，０００cpsの粘度範囲で望ましい物理的及び化学的安定性が達成される、請求項１記載の製剤。
【請求項１７】
望ましい物理的及び化学的安定性が、局所及び眼科の半固体剤形のための一貫性を提供

する、請求項１記載の製剤。
【請求項１８】
薬剤を包含する安定な製剤を製造する方法であって、
薬剤及び他の賦形剤を水性媒体中で混合して、混合物を形成すること、並びに
混合物を中和して、安定化製剤を形成すること
を含む方法。
【請求項１９】
他の賦形剤が、緩衝液、安定剤、又はそれらの組合せを包含する、請求項１８記載の方法。
【請求項２０】
他の賦形剤が、ルイス酸を包含する、請求項１８記載の方法。
【請求項２１】
薬剤が、エステル、ラクトン環、又はエステル及びラクトン環を包含する、請求項１８記載の方法。
【請求項２２】
薬剤が、ピロカルピンである、請求項１８記載の方法。
【請求項２３】
ピロカルピンが、ピロカルピン遊離塩基、ピロカルピンＨＣｌ、又はそれらの組合せである、請求項２２記載の方法。
【請求項２４】
中和後法では、約３．０～約８．０の間のｐＨを提供する、請求項１８記載の方法。
【請求項２５】
ｐＨが、約３．５である、請求項２４記載の方法。
【請求項２６】
ｐＨが、約４．２である、請求項２４記載の方法。
【請求項２７】
ｐＨが、約５．５である、請求項２４記載の方法。
【請求項２８】
エステル、ラクトン環、又はエステル及びラクトン環を包含する薬剤を包含する、眼の上若しくは周囲、及び眼瞼に投与される眼科治療に使用される、徐放性固体、半固体のクリーム、ローション又は軟膏製剤を含むチューブ、並びに使用説明書を含むキット。
【請求項２９】
更に緩衝液、安定剤、又はそれらの組合せを含む、請求項２８記載のキット。
【請求項３０】
製剤が、約３．０～８．０の間のｐＨである、請求項２８記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願への相互参照）
本出願は、２０２１年１月２８日に出願された米国仮特許出願第63/142,889号の利益を主張しており、その全開示が引用例として本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本明細書には、局所及び眼科適用のための徐放性固体、半固体（ゲル、ローション、クリーム又は軟膏）製剤中にエステル及び／又はラクトン環構造を含む薬剤を包含する組成物、並びにその使用方法が記載される。
【発明の概要】
【０００３】
本明細書には、液体、半固体又は固体組成物中のエステル及び／又はラクトン環構造を包含する医薬品有効成分を安定化するための組成物／製剤及びプロセスが記載される。これらの組成物を眼科用に使用する方法も記載されている。幾つかの実施態様において、本

明細書に記載の組成物は、化学的及び物理的に安定であると考えられる。幾つかの実施態様において、その安定性は、組成物が室温で保存されている場合のものである。

【０００４】

あらゆる医薬品の開発では、安定で、拡張性があり、安全で、有効で、かつ堅牢な医薬製品を達成するために、物理的及び化学的安定性の両方を維持できる組成物を提供しなければならない。本明細書に記載の組成物及びプロセスは、この目的を達成することができる。幾つかの実施態様において、組成物が室温で保存されている場合に、化学的安定性を維持しながら、物理的安定性は３．５などの低いｐＨで達成される。

【０００５】

幾つかの実施態様において、本明細書には化学的な加水分解及び／又は酸化を制御することができる、医薬品有効成分（ＡＰＩ）の遊離塩基形態の、更には塩の形態の選択が記載される。

【０００６】

幾つかの実施態様において、本明細書には化学的加水分解を制御するアプローチが記載される。これらのアプローチは、単独で（ＡＰＩ安定剤など）又は組合せて（ＡＰＩ安定剤＋ｐＨ制御など）適用して、望ましい特性を備えた医薬品を実現することができる。

【０００７】

幾つかの実施態様において、製品の高い品質並びに望ましい物理的及び化学的安定性を維持するために、単独で、２成分緩衝液（dual buffers）として、又は３成分緩衝液（triple buffers）として使用できるｐＨ緩衝液の選択が記載される。

【０００８】

幾つかの実施態様において、製品の高い品質並びに望ましい物理的安定性及び化学的安定性を維持するために、単独で、又は緩衝液と組合せて使用できる、荷電低分子量ペプチド又はアミノ酸（即ち、アルギニン、リジン、又はヒスチジン）若しくは酸性アミノ酸（即ち、グルタミン酸塩及びアスパラギン酸塩）の選択が記載される。

【０００９】

幾つかの実施態様において、化学的安定性を達成するために、１種以上の安定剤を選択すると、物理的結合体又は複合体を形成できる他の医薬品有効成分との使用が可能になり得る。

【００１０】

幾つかの実施態様において、ＡＰＩは、製剤を最適化するための特定の時点で組成物に添加される。

【００１１】

幾つかの実施態様において、ＮａＯＨ又はＨＣｌなどの任意のｐＨ調整剤を使用することなく、制御されたｐＨで存在する医薬品組成物及び配合プロセスが記載される。

【００１２】

幾つかの実施態様において、本明細書にはＡＰＩの安定性に好ましいｐＨ値で従来の増粘剤を使用すると半固体として物理的に安定であるが、そうでなければ、一般的な酸／塩基ｐＨ調整剤を使用して配合された場合に最適以下の粘度を有するであろう組成物が記載される。

【００１３】

本組成物及びプロセスは、同じか又は類似の化学官能基を含有する類似のＡＰＩに適用することができる。

【００１４】

幾つかの実施態様において、エステル、ラクトン環、又はエステル及びラクトン環を包含する薬剤と、緩衝液、安定剤、又はそれらの組合せとを包含する組成物であって、約３．０と８．０の間のｐＨにある組成物が記載される。

【００１５】

緩衝液は、クエン酸塩緩衝液、酢酸塩緩衝液、グリコール酸緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、又はそれらの組合せであり得る。安定剤は、乳酸、アスコルビン酸、アゼライン酸、又は

それらの組合せであり得る。幾つかの実施態様において、組成物は、$MgCl_2$又は$CaCl_2$などのルイス酸を更に包含することができる。

【００１６】

幾つかの実施態様において、薬剤はピロカルピンである。ピロカルピンは、遊離塩基として、ＨＣｌ塩、硝酸塩、又はそれらの組合せとして提供され得る。

【００１７】

幾つかの実施態様において、組成物は、Sepineo P600、及びセルロース誘導体（ヒドロキシプロピルセルロース（ＨＰＣ）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）、メチルセルロース（ＭＣ）、ヒドロキシルエチルセルロース（ＨＥＣ）、エチルセルロース（ＥＣ）、カルボキシルメチルセルロース（ＣＭＣ）を包含する）、及びヒアルロン酸、カラギーナンなどの多糖類などの１種以上の増粘剤を包含することができる。

【００１８】

幾つかの実施態様において、組成物は、約３．０又は約５．５のｐＨを有し得る。

【００１９】

他の実施態様は、薬剤を包含する安定な組成物を製造する方法を記載する。本方法は、薬剤及び他の賦形剤を水性媒体中で混合して混合物を形成すること、並びに混合物を中和して安定化組成物を形成することを含み得る。

【００２０】

幾つかの実施態様において、他の賦形剤は、緩衝液、安定剤、アミノ酸、ルイス酸、又はそれらの組合せを包含し得る。

【００２１】

薬剤は、エステル、ラクトン環、又はエステル及びラクトン環を包含し得る。１つの実施態様において、薬剤は、遊離塩基として又は塩として提供され得る、アトロピン、トラボプラスト又はピロカルピンである。

【００２２】

幾つかの実施態様において、中和後法では、約３．５又は約５．５などの、約３．０～約７．８の間のｐＨを提供し得る。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【図１】同じ組成、装置、及びプロセスで配合された製剤１及び２の平均総不純物（％）。（□）は制御室温で保存されたｐＨ３．５の製剤１を表し、（○）は４０℃／７５％ＲＨで保存されたｐＨ３．５の製剤１を表し、（■）は制御室温で保存されたｐＨ５．０の製剤２を表し、そして（●）は４０℃／７５％ＲＨで保存されたｐＨ５．０の製剤２を表す。各サンプリング時点でｎ＝３とした。

【図２】同じ組成物、装置、及びプロセスで配合された製剤４及び３８の平均総不純物（％）。（■）はピロカルピンＨＣｌをｐＨ５．０で製剤化し制御室温で保存された製剤４を表し、（●）はピロカルピンＨＣｌをｐＨ５．０で製剤化し４０℃／７５％ＲＨで保存された製剤４を表し、（□）はピロカルピン遊離塩基をｐＨ４．２で製剤化し制御室温で保存された製剤３８を表し、そして（○）はピロカルピン遊離塩基をｐＨ４．２で製剤化し４０℃／７５％ＲＨで保存された製剤３８を表す。各サンプリング時点でｎ＝３とした。

【図３】水性媒体を除いて、同じ組成物、装置、及びプロセスで配合された製剤２及び３６の平均総不純物（％）。（■）は水を用いてピロカルピンＨＣｌをｐＨ５．０で製剤化し制御室温で保存された製剤２を表し、（●）は水を用いてピロカルピンＨＣｌをｐＨ５．０で製剤化し４０℃／７５％ＲＨで保存された製剤２を表し、（□）はクエン酸塩緩衝液を用いてピロカルピンＨＣｌをｐＨ４．２で製剤化し制御室温で保存された製剤３６を表し、そして（○）はクエン酸塩緩衝液を用いてピロカルピンＨＣｌをｐＨ４．２で製剤化し４０℃／７５％ＲＨで保存された製剤３６を表す。各サンプリング時点でｎ＝３とした。

【図４】種々の媒体を用いてインキュベートする場合のピロカルピンの不純物レベル。詳

細な説明

【００２４】

本明細書には、エステル及び／又はラクトン環構造を包含する医薬品有効成分を安定化するための製剤／組成物及びプロセスが記載される。組成物は、液体、半固体又は固体の組成物であり得る。

【００２５】

幾つかの実施態様において、その安定性は、室温で保存された場合に活性を保持する特性であり得る。幾つかの実施態様において、安定性は、例えば、室温で保存された場合に、組成物中に分解生成物が存在しないことと特徴付けることができる。

【００２６】

幾つかの実施態様において、室温で保存された場合の安定な状態又は安定性とは、ある組成物が、約６０％を超える、約７０％を超える、約８０％を超える、約９０％を超える、約９５％を超える、約９６％を超える、約９７％を超える、約９８％を超える、又は約９９％を超えるその活性を、約１週間を超えて、約２週間を超えて、約４週間を超えて、約８週間を超えて、約１２週間を超えて、約６か月を超えて、約１年を超えて、又は約２年を超えて保持することを意味し得る。

【００２７】

医薬品有効成分（ＡＰＩ）は、典型的には、医薬品の品質要件を満たすために初期の配合プロセス中に医薬組成物に添加される。アトロピン及びピロカルピンなどのエステル結合又は環状分子内エステル、ラクトン環を含有するＡＰｌは、組成物の配合プロセス中にエステル結合又はラクトン環構造の酸又は塩基触媒による加水分解を受けやすい可能性がある。対応するカルボン酸及びアルコールの形成により、不純物の大幅な増加が生じ、医薬品の有効期限が短くなる可能性がある。酸及び塩基触媒による分解は、水溶液中及び固体又は半固体組成物中の反応に存在する試薬の濃度によって大きく影響される可能性がある。したがって、エステル系及びラクトン系の医薬品は、緩衝系を使用してそれらの化学的安定性に最適なｐＨで製剤化することができ、かつ／又は冷蔵保存する必要がある。

【００２８】

固体及び半固体の組成物については、医薬品の化学的安定性に加えて、粘度及び相均一性などの物理化学的特性も極めて重要である。幾つかの実施態様において、ピロカルピンＨＣｌは、最適な粘度のために約５．０以上のｐＨを必要とする増粘剤又は粘度調整剤（カーボポール（Carbopol）（登録商標）など）を用いてクリーム又はゲルの剤形に製剤化した場合、望ましい粘度及び物理的安定性を達成することができる。しかしながら、組成物のこのｐＨ範囲（約ｐＨ５）は、ピロカルピンの望ましくない高い加水分解を引き起こす可能性がある。本明細書に示されるとおり、ＡＰＩ分解と組成物のｐＨとの間には相関関係が存在する。対照的に、ピロカルピンは、約４以下のｐＨの組成物中ではるかに安定であり得る。しかしながら、この低いｐＨ範囲では、増粘剤の性能が最適ではないかもしれない。よって、粘度を包含する望ましい物理化学的特性及び安定性を達成するのは難しいかもしれない。

【００２９】

本明細書には、限定されないが有望な組成物などの組成物、及びＡＰＩの安定性を向上させ得る水性媒体／ＡＰＩ安定剤の選択が記載される。更に、医薬品開発中に望ましい、ＡＰＩの化学的安定性と物理的安定性を同時に達成する方法についても記載される。

【００３０】

副生成物の形成を制御及び／又は低減するための本明細書に開示される組成物の方策は、ルイス酸の使用、ｐＨの制御、ＡＰＩ形態の選択、緩衝液の選択、安定剤の選択、プロセス最適化、及びそれらの組合せを包含する。

【００３１】

ルイス酸

ルイス酸（電子対受容体）は、ＡＰＩを安定化するために使用することができる。ルイス酸は、$MgCl_2$及び$CaCl_2$を包含するが、これらに限定されない。ルイス酸を使

用すると、求電子性カルボニル炭素を安定化することにより、加水分解されたラクトン環の再閉環を促進することができる。よって、ルイス酸は、カルボニル結合に対する求核攻撃により副生成物組成を最小限に抑えることができる。例えば、$MgCl_2$を使用すると、ラクトン環の再閉環を促進し、ピロカルピンがピロカルピン酸に加水分解するのを防ぐことができる。

【００３２】

ｐＨの制御

ｐＨの制御は、化学的制御及び物理化学的制御を包含し得る。

【００３３】

化学的側面：ラクトン環の加水分解は、酸と塩基の両方によって触媒され、ｐＨによって制御され得る。酸触媒による加水分解は比較的遅い。酸は、カルボニル酸素のプロトン化によってカルボニル炭素を部分的により正に荷電させる反応を触媒することができるため、求核攻撃をより受けやすくなる。塩基触媒による加水分解はより速く、一般に可逆的ではない。例えば、ＮａＯＨなどの強塩基は、ピロカルピンのラクトン環を加水分解し、これをピロカルピン酸塩にけん化することができる。けん化が一度起こると、この反応は可逆的ではない。この化学的分解を最小限に抑えるために、ｐＨは、ピロカルピンのｐＫａ（約ｐＨ６．５）より下に厳密に制御され得る。幾つかの実施態様において、ｐＨは、５．０より下、又は４．０より下に制御され得る。

【００３４】

物理化学的側面：均一性及び粘度などの物理的外観は、医薬品開発プロセス中にしばしば考慮される２つの要素である。カーボポール（登録商標）又はカルボマー（Ｃａｒｂｏｍｅｒ）（登録商標）などの組成物増粘剤は、アクリラート又はアクリル酸のカルボニル基がプロトン化されるため、望ましい物理的外観又は粘度を達成するために十分に機能できない。望ましい組成物粘度を達成し、一貫した物理化学的特性を維持するために、ｐＨは、約３より上、又は約４．０より上、又は約５．０より上に制御され得る。

【００３５】

幾つかの実施態様において、本明細書に記載される組成物は、約３．０と約７．８の間、約５と約６の間、約４と約５の間、約４．５と約６の間、約４と約５．５の間、又は約４．５と約５．５の間のｐＨを有し得る。１つの実施態様において、ｐＨは、約３．０～３．５である。１つの実施態様において、ｐＨは、約４．２である。別の実施態様において、ｐＨは、約５．５である。

【００３６】

ＡＰＩ選択

ＡＰＩは、化学的適合性を高め、化学分解を最小限に抑えようとして、遊離塩基又は異なる塩の形態などの種々の塩の形態から選択することができる。例えば、ピロカルピン遊離塩基又はピロカルピン硝酸塩は、異なる溶解度及び／又は結晶化度を有するピロカルピンＨＣｌと比較して選択され得る。

【００３７】

緩衝液及び安定剤

ＡＰＩ安定剤は、ＡＰＩの加水分解を防止または最小限に抑えるための立体障害を生み出す、ＡＰＩとの物理的結合体又は複合体を形成するために使用することができる。ＡＰＩと安定化剤の間の物理化学的相互作用は、疎水性相互作用及び水素結合を包含するが、これらに限定されない。ピロカルピン組成物に使用できる幾つかの安定化剤が表１に包含される。緩衝液又は安定剤の選択は、医薬品の使用ｐＨ範囲に依存する。緩衝液は単独でも、緩衝液の組合せとしても使用することができる。ＡＰＩ安定剤は、単独でも、安定剤の組合せとしても使用することができる。

【表１】

表1. 好ましい緩衝液及び安定剤のリスト

選択	適用緩衝液(MW)	pKa	有効緩衝範囲
緩衝液	クエン酸塩緩衝液 - pKa1 (192)	3.13	2.2 - 5.0
	クエン酸塩緩衝液 - pKa2 (192)	4.75	3.0 - 6.2
	酢酸／酢酸塩緩衝液	4.76	3.0 - 6.2
	グリコール酸緩衝液 (76)	3.83	2.8 - 5.3
	ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液 (62)	9.14	8.0 - 10.0
API 安定剤	乳酸 (90)	3.86	2.8 - 5.3
	アスコルビン酸 (176)	4.70	3.3 - 6.2
	アゼライン酸 (188.22)	4.60	3.3 - 6.0

【００３８】
幾つかの実施態様において、本明細書に記載される組成物は、上記の緩衝液／安定剤の任意の組合せを有することができる。組成物は、２成分緩衝液、３成分緩衝液（tri buffers）、４成分緩衝（a quad buffer）系などを包含することができる。
【００３９】
幾つかの実施態様において、組成物は、クエン酸塩緩衝液及び乳酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、クエン酸塩緩衝液及びアスコルビン酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、クエン酸塩緩衝液及びアゼライン酸を包含することができる。
【００４０】
幾つかの実施態様において、組成物は、酢酸／酢酸塩緩衝液及び乳酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、酢酸／酢酸塩緩衝液及びアスコルビン酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、酢酸／酢酸塩緩衝液及びアゼライン酸を包含することができる。
【００４１】
幾つかの実施態様において、組成物は、グリコール酸緩衝液及び乳酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、グリコール酸緩衝液及びアスコルビン酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、グリコール酸緩衝液及びアゼライン酸を包含することができる。
【００４２】
幾つかの実施態様において、組成物は、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液及び乳酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液及びアスコルビン酸を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液及びアゼライン酸を包含することができる。
【００４３】
幾つかの実施態様において、組成物は、クエン酸ナトリウム（又はカリウム、アンモニウム、若しくはリチウム）、及びカルボマー（商標）又は架橋ポリアクリル酸コポリマーなどのポリマーに埋め込まれたアクリル酸を含有する不均一緩衝液を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、リジンなどのアミノ酸、及びカルボマー（商標）などのポリマーに埋め込まれたアクリル酸を含有する不均一緩衝液を包含することができる。幾つかの実施態様において、組成物は、ヒスチジン、及びカルボマー（商標）などのポリマーに埋め込まれたアクリル酸を含有する不均一緩衝液を包含することができる。
【００４４】
幾つかの実施態様において、カリウムイオン又はアンモニウムイオンは、好ましいカチオンであり、同じ緩衝能で塩析を防ぐためにナトリウムイオンと比較して選択される。

【００４５】
プロセス最適化
幾つかの実施態様において、組成物のプロセスは、最終生成物中の不純物の形成に（例えば、重大な）影響を及ぼし得る。水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤と混合することを包含する典型的な配合プロセスによって、高レベルの総不純物が生成し得る。しかし、本明細書に記載される他の変数に応じて、幾つかの実施態様では、典型的な配合によって、許容し得る量の不純物を含む組成物が生成し得る。
【００４６】
別の配合プロセスは、油分散液アプローチの使用であり得る。幾つかの実施態様において、油分散液を使用する組成物の調製によって、高レベルの総不純物が生成し得る。しかし、本明細書に記載される他の変数に応じて、幾つかの実施態様では、油分散液を使用すると、許容し得る量の不純物を含む組成物が生成し得る。
【００４７】
更に別の形成プロセスは、中和後法を包含し得る。幾つかの実施態様において、この中和後法によって総不純物を制御することができる。幾つかの実施態様において、油分散液を使用する場合の総不純物は約１％未満である。
【００４８】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、クエン酸塩緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。
【００４９】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、酢酸／酢酸塩緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。
【００５０】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、グリコール酸緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。
【００５１】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油

相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５２】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、乳酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５３】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、アスコルビン酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５４】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、アゼライン酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５５】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、クエン酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５６】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、酢酸／酢酸塩緩衝液、$CaCl_2$、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５７】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、グリコール酸緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包

含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５８】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～７．８の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００５９】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、乳酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６０】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、アスコルビン酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６１】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン遊離塩基、アゼライン酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６２】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、クエン酸塩緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される

中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６３】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、酢酸／酢酸塩緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６４】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、グリコール酸緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６５】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６６】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、乳酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６７】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、アスコルビン酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６８】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、アゼライン酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの

実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００６９】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、クエン酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７０】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、酢酸／酢酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７１】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、グリコール酸緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７２】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７３】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、乳酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７４】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、アスコルビン酸、ＣａＣｌ$_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７５】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、アゼライン酸、ＣａＣｌ$_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７６】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、クエン酸塩緩衝液、ＭｇＣｌ$_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７７】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、酢酸／酢酸塩緩衝液、ＭｇＣｌ$_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７８】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、グリコール酸緩衝液、ＭｇＣｌ$_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００７９】
幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液、ＭｇＣｌ$_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約

５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８０】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、乳酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８１】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、アスコルビン酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８２】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、アゼライン酸、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８３】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、クエン酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８４】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、酢酸／酢酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８５】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、グリコール酸緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８６】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、ホウ酸／ホウ酸塩緩衝液、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８７】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、乳酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８８】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、アスコルビン酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００８９】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピン硝酸塩、アゼライン酸、$CaCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００９０】

幾つかの実施態様において、組成物は、ピロカルピンＨＣｌ、リジン、$MgCl_2$、及び増粘剤を包含し得る。幾つかの実施態様において、組成物は増粘剤を包含しない。幾つかの実施態様において、組成物は約３．０～８．０の間のｐＨを有する。幾つかの実施態様において、ｐＨは約４．２である。他の実施態様において、ｐＨは約５．５である。この組成物は、水性媒体中でピロカルピンを混合し、次に他の賦形剤を混合する標準的なプ

ロセスによって製造され得る。他の実施態様において、組成物は、油相分散アプローチで製造され得る。更に他の実施態様において、組成物は、本明細書に記載される中和後アプローチを使用して製造され得る。

【００９１】

記載される組成物は、約２，０００cps～約２００，０００cpsの粘度を有し得る。幾つかの実施態様において、粘度は、約２，０００cps～約３，０００cpsの間である。他の実施態様において、粘度は、約６０，０００cps～約６５，０００cpsの間である。

【００９２】

幾つかの実施態様において、本明細書に記載の組成物は、眼の症状を処置する方法に使用し得る。眼の症状は、緑内障、黄斑変性、ドライアイ、赤目、近視、老眼、黄斑浮腫、眼の炎症、手術による外傷、アレルギー性結膜炎、ウイルス性結膜炎、細菌性結膜炎、眼瞼炎、前部ブドウ膜炎、眼球突出；眼組織の腫れ、眼脂、痂皮若しくは涙の過剰分泌、瞼がくっつく、眼の着色部分又は白眼の血液、白内障、角膜混濁、角膜潰瘍、角膜ジストロフィー、単純ヘルペス角膜炎、円錐角膜、翼状片、再発性びらん症候群、眼球運動障害、眼腫瘍、眼球摘出、眼瞼若しくは眼窩の外傷、眼瞼外反、グレーブス病、不随意瞬目、又はそれらの組合せを包含し得る。

【００９３】

眼科用組成物を処置することは、眼への注入若しくは全身注入によって、又は点眼剤、液体、乳濁液、粒子、ローション、クリーム、オイル、軟膏、ゲル、若しくはそれらの組合せの形態で局所的に達成され得る。局所的に送達されるのは、眼の表面、又は眼の上若しくは周囲、例えば、限定されないが眼瞼であってもよい。

【００９４】

本明細書に記載の組成物の投与は、１日に複数回、１日に１回、週に１回、月に１回、半年に１回、毎年などであり得る。

【００９５】

本明細書に記載の組成物は、キットに組み込むことができる。幾つかの実施態様において、キットは、チューブ、本明細書に記載の製剤、及び使用説明書を含む。他の実施態様において、キットは、エステル及び／又はラクトン環構造を含む薬剤を局所及び眼科適用のための徐放性固体、半固体（ゲル、ローション、クリーム又は軟膏）製剤中に包含する組成物、チューブ、及び使用説明書を含む。

【００９６】

幾つかの実施態様において、キットは、エステル及び／又はラクトン環構造を含む薬剤を局所及び眼科適用のための徐放性固体、半固体（ゲル、ローション、クリーム又は軟膏）製剤中に包含する、チューブなどに入っている組成物、及び使用説明書を含む。

【００９７】

幾つかの実施態様において、使用説明書は、以下の手順の１つ以上を含み得る：１．製品を眼の周りに塗布する前に手を洗ってください。２．不正開封防止シールを破り、チューブからキャップを取り外します。使用前にシールが破れていた場合は使用しないでください。３．チューブから４分の１インチ（チューブの先端の長さとほぼ同じサイズ）の眼科用局所クリーム（即ち、クリーム）を指先に直線状に絞り出します。４．クリームを上瞼及び／又は下瞼に塗布するには、クリームが完全に塗布されるまで、上瞼の下部全体にクリームを往復してそっと塗布します（引きずったりこすったりしないでください）。クリームをチューブから瞼に直接塗ったり、睫毛に近づけすぎて塗布したり、眼の中に塗布したりしないでください。５．もう一方の目にも手順３と４を繰り返します。６．キャップをチューブにしっかりと戻して、室温で保存します。７．製品を両目に塗布した後は手を洗ってください。８．眼科用局所クリームは、朝（午前８時±２時間）と夕方（午後８時±２時間）に１日２回、両目の上瞼に塗布する必要があります。手順は追加されたり削除されたり、又は異なる順序で存在することもあります。

【００９８】

幾つかの実施態様において、使用説明書は、以下の情報（tips）を更に含むことがで

きる：１．絞り出すと、凝縮した小滴がチューブから放出される可能性があります。２．汚染を防ぐため、チューブの先端が目、手又はその他の表面に触れないようにしてください。３．コンタクトレンズの着用や人工涙液／眼潤滑剤の使用は控え、また、アイシャドウ、アイクリーム／アイローション／アイジェル／アイセラム、睫毛エクステ、つけ睫毛を含むがこれらに限定されないアイメイク、又は他の試験中の目の製品の使用も諦めてください。４．クリーム塗布後３０分間は直射日光を避けてください。屋外で直射日光が当たる場合は、紫外線Ａ及びＢ（ＵＶＡ及びＵＶＢ）光をブロックするサングラスを着用することをお勧めします。情報は追加されたり削除されたり、又は異なる順序で提示されることもあります。

【００９９】

他の実施態様において、キットは更に、本明細書に記載される緩衝液、安定剤、又はそれらの組合せを包含し得る。

【０１００】

幾つかの実施態様において、エステル、ラクトン環、又はエステル及びラクトン環を包含する薬剤を包含する、眼の上若しくは周囲、及び眼瞼に投与される眼科治療に使用される、徐放性固体、半固体のクリーム、ローション又は軟膏製剤を含むチューブ、並びに使用説明書を含むキットが記載されている。キットは更に、緩衝液、安定剤、又はそれらの組合せを含み得る。キットは、ｐＨが約３．０～８．０の間の製剤を含み得る。

【０１０１】

本明細書に記載の組成物は、上瞼及び／又は下瞼に塗布することができる。幾つかの実施態様において、使用者は、本明細書に記載されるある用量のクリームを指先に出して、眼瞼の上部及び／又は下部に塗布することができる。用量は、クリームが入っているチューブの先端の長さとほぼ同じサイズの１／４インチに相当してよい。

【実施例】

【０１０２】

組成物の化学的不安定性は、図１に示されるとおり不純物の形成による実験結果から実証される。製剤は、同じ製剤、装置／プロセスで配合され、制御室温又は４０℃で保存される。製剤間の違いは製剤のｐＨの違い：一方はｐＨ３．５、もう一方はｐＨ５．０である。

【０１０３】

制御室温では、ｐＨ５．０での製剤をｐＨ３．５での製剤と比較すると、総不純物レベルが約５０％多いことが分かる。４０℃では、ｐＨ５．０の製剤をｐＨ３．５の製剤と比較すると、総不純物レベルは１００％を超えて多いことが分かる。２か月の時点で、ｐＨ５．０で制御室温で保存された製剤の総不純物レベルは、ｐＨ３．５で４０℃で保存された製剤の総不純物レベルを上回ることに留意すべきである。

一方、ｐＨ３．５での製剤１の粘度は５，１００cpsであり、望ましい物理的基準を満たしていないことが分かるが、ｐＨ５．０での製剤２は１２８，１００cpsであり、ほとんどの皮膚製品用途にとってより望ましい粘度である。試験結果は表２に要約される。

【表２】

表2.　2つの異なるpHでの製剤の粘度値

製剤 #	製剤 pH	製剤の粘度 (cps)
1	3.5	5,100
2	5.0	128,100

【実施例】

【０１０４】

製剤がピロカルピンＨＣｌ又はピロカルピン遊離塩基を包含する場合の総不純物レベルの違いを示すために実験が行われる。ｐＨ４．２でピロカルピン遊離塩基を配合した製剤（製剤３８）の総不純物の試験結果を図２に示す。比較のために、ピロカルピンＨＣｌを

用いた他は同じ製剤を同じ装置、及びプロセスで配合して、製剤（製剤４）の総不純物の試験結果を図２に含める。製剤４と３８の間では、製剤を室温で保存した場合、同様の総不純物レベルが見られるが、ｐＨとピロカルピン遊離塩基との組合せ効果により、製剤３８では総不純物のレベルが低いことが分かる。

【０１０５】

これら２つの製剤の粘度は同等であることが分かった。ｐＨ５．０での製剤４の粘度は７２，７００cpsと測定され、一方、ｐＨ５．５での製剤３８の粘度は６０，５２０cpsと測定される。試験結果は表３に要約される。

【表３】

表3. 異なるpHでの製剤4及び製剤38の製剤の粘度

製剤＃	製剤 pH	製剤の粘度 (cps)
4	5.0	72,700
38	5.5	60,520

【実施例】

【０１０６】

以下の実験は、製剤に水性媒体の水又はクエン酸塩緩衝液が配合される場合の総不純物レベルの知見を開示している。

【０１０７】

図３に示される、ｐＨ４．２で１０ｍＭ～１００ｍＭのピロカルピンＨＣｌを配合した製剤の総不純物の試験結果。比較のために、水性媒体として水を使用することを除き同じ製剤を同じ装置及びプロセスで配合して、製剤（製剤２）の総不純物の試験結果を図３に含める。製剤２と３６の間では、製剤を室温で保存した場合、同様の総不純物レベルが見られるが、ｐＨと水性媒体の緩衝液との組合せ効果により、製剤３６では総不純物のレベルが低いことが分かる。

【０１０８】

一方、ｐＨ５．０での製剤２の粘度は、１２８，１００cpsであり、望ましい物理的基準を満たせるが、上記のとおり化学的安定性基準を満たせないことが分かったが、ｐＨ４．２での製剤３６の粘度は、２，３５８cpsであり、物理的基準としてはあまり望ましくないが、化学的安定性には有利である。粘度試験の結果は表４に要約される。

【表４】

表4. 異なるpHでの製剤2及び製剤36の製剤の粘度

製剤＃	製剤 pH	製剤の粘度 (cps)
2	5.0	128,100
36	4.2	2,358

【実施例】

【０１０９】

ピロカルピン製剤は、表５に略述されるプロセスを使用して形成される。

【表５】

表5. 製剤が種々のプロセスにより配合された場合の試験結果の要約

プロセス	条件	pH	ピロカルピン酸 (%)	イソピロカルピン酸 (%)	イソピロカルピン (%)	総不純物 (%)
標準的プロセス	滅菌なし	5.45	1.14	0.08	2.01	7.17
油相分散	滅菌なし	5.40	1.73	0.34	2.9	9.82
中和後	滅菌なし	5.29	0.09	0.09	0.14	0.62

【０１１０】

結果は、水酸化ナトリウムなどの強塩基の使用がＡＰＩの安定性に重大な影響を及ぼし得ることを実証している。結果を図４に示す。半固体製剤の微小環境における局所的な高いｐＨは、分解プロセスを引き起こして、過剰な不純物レベルをもたらす可能性がある。

【０１１１】

特に断りない限り、本明細書及び特許請求の範囲に使用される、成分の量、分子量などの特性、反応条件などを表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されるものと理解されるべきである。したがって、特に断りない限り、本明細書及び添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、本発明によって得ようとする所望の特性に応じて変化し得る近似値である。少なくとも、そして均等論の適用を特許請求の範囲に限定しようとする試みとしてではなく、各数値パラメータは、少なくとも報告された有効桁数を考慮して、通常の丸め手法を適用することによって解釈されるべきである。本発明の広い範囲を明記する数値範囲及びパラメータは近似値であるにもかかわらず、特定の実施例に明記される数値は可能な限り正確に報告されている。ただし、どの数値も、それぞれの試験測定法で見られる標準偏差に必然的に起因する一定の誤差を本質的に含有する。

【０１１２】

本発明を説明することに関連して（特に以下の特許請求の範囲に関連して）使用される「a」、「an」、「the」という用語及び同様の指示対象は、本明細書に特に断りない限り、又は文脈と明らかに矛盾する場合を除いて、単数形と複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記述は単に、その範囲内にあるそれぞれの個別の値を個別に参照する簡略的な方法として機能することを目的としている。本明細書に特に断りない限り、個々の値は、あたかも本明細書に個別に記述されているかのように本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に特に断りない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行され得る。本明細書に提供されるあらゆる例、又は例示的な言い回し（例えば、「such as」）の使用は、単に本発明の理解をより容易にすることを目的としており、さもなければ特許請求される本発明の範囲に限定をもたらすものではない。本明細書のいかなる言い回しも、本発明の実施には必須の特許請求されていない要素を示すものと解釈されるべきではない。

【０１１３】

本明細書に開示される本発明の代替要素又は実施態様のグループ分けは、限定と解釈されるべきではない。各グループのメンバーは、個別に、又はグループの他のメンバー若しくは本明細書に記載の他の要素と任意に組合せて参照されて特許請求され得る。利便性及び／又は特許性の理由から、グループの１つ以上のメンバーがあるグループに含まれるか、又はあるグループから削除されることが見込まれる。このような包含又は削除が起こった場合、明細書は、そのグループを、添付の特許請求の範囲に使用される全てのマーカッシュグループの記述を満たすように修飾されたものとして含有すると見なされる。

【０１１４】

本発明を実施するための発明者に知られている最良の態様を包含する、本発明の特定の

実施態様が本明細書に記載される。もちろん、これらの記載の実施態様の変形は、前述の説明を読めば当業者には明らかになるであろう。本発明者は、当業者がそのような変形を適宜採用することを期待しており、そして本発明者は、本発明が本明細書に具体的に記載されている以外の方法で実施されることを意図している。したがって、本発明は、適用される法律によって認められる、本明細書に添付の特許請求の範囲に記載された主題の全ての変形及び均等物を包含する。更には、本明細書に特に断りない限り、又は文脈と明らかに矛盾しない限り、あらゆる可能な変形態様における上記の要素の任意の組合せが本発明に包含される。

【０１１５】

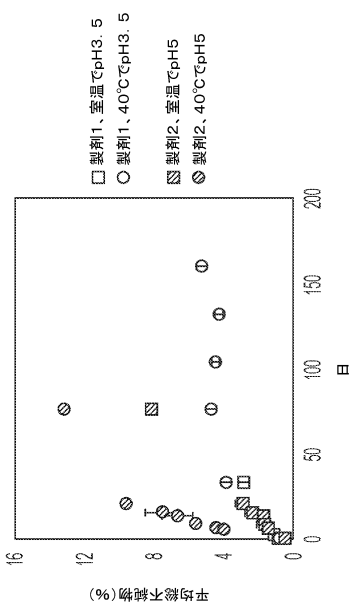
また、本明細書の至るところで、特許及び印刷出版物に対して多数の参照がなされた。上で引用した参考文献及び印刷出版物のそれぞれは、その全体が引用例として個別に本明細書に組み込まれる。

【０１１６】

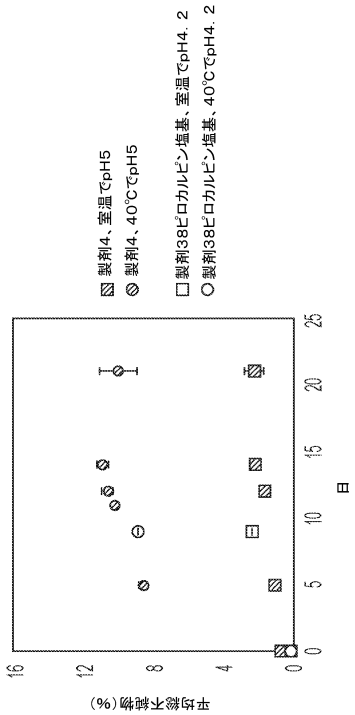
最後に、本明細書に開示される本発明の実施態様は、本発明の原理を例示するものであることを理解されたい。採用され得る他の変形は本発明の範囲内である。よって、限定ではなく一例として、本発明の代替構成を本明細書の教示により利用することができる。したがって、本発明は、図示され説明されたものに厳密に限定されるものではない。

【図面】

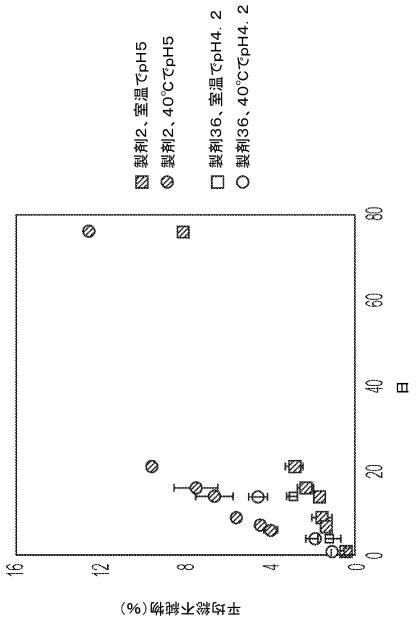
【図１】



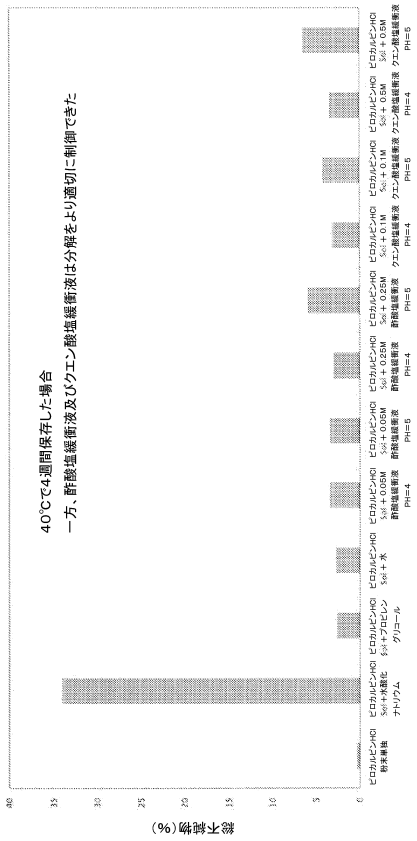
【図２】



【図３】


製剤2、室温でpH5
製剤2、40℃でpH5
製剤36、室温でpH4．2
製剤36、40℃でpH4．2
平均総不純物（%）
日
0
4
8
12
16
0
20
40
60
80

【図４】


40℃で4週間保存した場合
一方、酢酸塩緩衝液及びクエン酸塩緩衝液は分解をより適切に制御できた
総不純物（%）

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/14317

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/337; A61K 31/704; A61K 31/7048 (2022.01)
CPC - A61K 9/19; A61K 31/337; A61K 31/704

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US 2015/0174211 A1 (Intratus, Inc.) 25 June 2015 (25.06.2015) Para [0020]; [0022]; [0073]; [0078]; [0079]; [0084]; [0085]; [0088]; [0154]; [0175]; [0176]	1-3, 6-10, 11a, 11b, 12-19, and 21-30 --- 4-5 and 20
Y	US 2019/0298707 A1 (Sydnexis, Inc.) 03 October 2019 (03.10.2019) Para [0003]; [0018]	4-5 and 20
A	US 5,422,116 A (Yen et al.) 06 June 1995 (06.06.1995) entire document	1-10, 11a, 11b, 12-30
A	US 2019/0321337 A1 (Allergan, Inc.) 24 October 2019 (24.10.2019) entire document	1-10, 11a, 11b, 12-30

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 March 2022	APR 12 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/04	
Ａ６１Ｋ	*47/22*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/22	
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	

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

６７２、サン・クレメンテ、アヴェニーダ・ファブリカンテ ２２９、シーオー・グラウコス・コーポレイション

(72)発明者 セーケイ，ガブリエラ

アメリカ合衆国、カリフォルニア ９２６７２、サン・クレメンテ、アヴェニーダ・ファブリカンテ ２２９、シーオー・グラウコス・コーポレイション

Ｆターム（参考） 4C076 AA06 AA12 AA16 AA94 BB24 CC10 DD22Z DD23Q DD41Z DD42Q DD43Z DD59Q FF36 FF61 FF65 GG45

4C086 AA01 AA02 BC38 GA02 GA07 MA03 MA05 MA17 MA27 MA28 MA58 NA03 NA12 ZA33