

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6861634号  
(P6861634)

(45) 発行日 令和3年4月21日(2021.4.21)

(24) 登録日 令和3年4月1日(2021.4.1)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 31/585	(2006.01)
A 61 K 31/56	(2006.01)
A 61 K 47/38	(2006.01)
A 61 K 47/10	(2006.01)
A 61 K 47/24	(2006.01)
A 61 K	31/585
A 61 K	31/56
A 61 K	47/38
A 61 K	47/10
A 61 K	47/24

請求項の数 23 (全 36 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-545950 (P2017-545950)
(86) (22) 出願日	平成28年3月3日(2016.3.3)
(65) 公表番号	特表2018-510855 (P2018-510855A)
(43) 公表日	平成30年4月19日(2018.4.19)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/020683
(87) 國際公開番号	W02016/141182
(87) 國際公開日	平成28年9月9日(2016.9.9)
審査請求日	平成31年3月4日(2019.3.4)
(31) 優先権主張番号	62/127,362
(32) 優先日	平成27年3月3日(2015.3.3)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	517300969 イー, リチャード, ダブリュ. アメリカ合衆国, テキサス州 77005 , ヒューストン, ロビンフッド ストリー ト 3402
(73) 特許権者	517300970 ヒューズ, ケネス アメリカ合衆国, テキサス州 77025 , ヒューストン, ベレア ブールバード 4061-エフ
(74) 代理人	100079108 弁理士 稲葉 良幸
(74) 代理人	100109346 弁理士 大貫 敏史

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】眼疾患を処置するための組成物及び方法

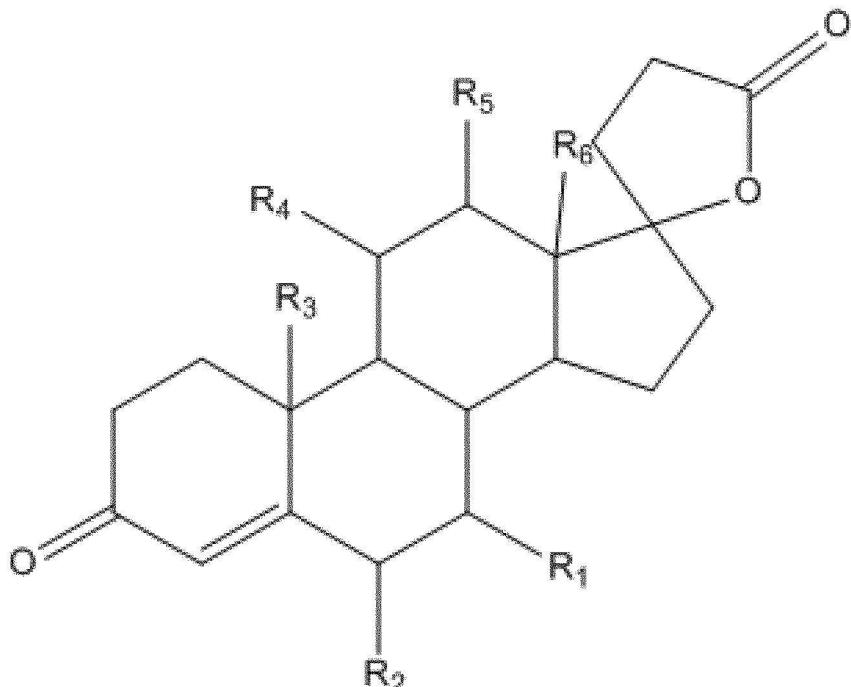
## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも 1 種のアルドステロンアンタゴニスト、又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物と、一又は複数のキレート剤と、薬学的に許容される担体と、を備える、ドライアイ又はマイボーム腺機能異常の一又は複数の徴候、症状、原因、又は影響を減少又は防止するため用いられる組成物であって、

前記少なくとも 1 種のアルドステロンアンタゴニスト、又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物が、下記化学式(I)の一又は複数の化合物から選択され、

【化1】



(I)

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び $R_6$ が、それぞれ独立して、水素原子、酸素原子、ハロゲン原子、1～20個の炭素原子を含む飽和又は不飽和の、分岐又は非分岐の、置換又は非置換脂肪族又は芳香族炭化水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシリル基、アセチル基、アリール基、アリールオキシ基、アクリリル基、カルボニル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アシリルオキシアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、ケタール基、アセタール基、アミン基、アミド基、イミド基、アジド基、硫黄含有基、チオール基、スルフィド基、ジスルフィド基、スルフィニル基、スルホニル基、アセチルチオ基、ホルミル基、フリル基、ヒドロキシル基、ヘテロ原子、シアノ基、又はエステル、エーテル、ケトン、若しくはアルデヒド官能基、又はそれらの置換された基を表し、

$R_1$ 及び $R_2$ がそれぞれ水素原子である場合、 $R_1$ 及び $R_2$ が結合している炭素原子間に存在するC-C二重結合がある、

組成物。

【請求項2】

前記少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト、又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物が、スピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン、プロレノン、メクスレノン、及びそれらの組み合わせから選択される、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記アルドステロンアンタゴニストがスピロノラクトンである、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記薬学的に許容される担体が、溶液、懸濁液、又は乳濁液である、請求項1に記載の組成物。

【請求項5】

前記薬学的に許容される担体が、水、水溶液、ポリマー、又は非イオン性界面活性剤か

10

20

30

40

50

ら選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースであるか、前記非イオン性界面活性剤がポロキサマーである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記組成物が、液体、懸濁液、乳濁液、ゲル、軟膏、ナノサイズ薬物粒子、ペレット、スラリー、注射可能物、固体、又は粉体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記ポロキサマーが、ブルロニックポロキサマーである、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記ブルロニックポロキサマーが、ブルロニックレシチンオルガノゲルで提供される、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

アルドステロンアンタゴニストの全量が、前記組成物の重量又は体積に基づいて、0.0005%から1%であるか、0.005mg/mLから10mg/mLである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 11】

投与される眼領域が、角膜、上皮細胞、杯細胞、涙液膜、眼リンパ管、強膜、ブドウ膜、結膜、涙嚢、涙小管、涙管、眼角、眼瞼、眼瞼腺、ツアイス腺、ウォルフリング腺、マイボーム腺、並びにその細胞及び組織の構成要素、並びにそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、抗生物質、ステロイド、抗炎症剤、鎮痛剤、界面活性剤、緩衝剤、pH調整剤、アジュバント、タンパク質系材料、及びそれらの組み合わせから選択される一又は複数をさらに備える、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 13】

当該組成物が1日当たり合計1から8回まで適用され、かつ、以下のスケジュールに従って適用される、請求項 1 に記載の組成物。

(i) 無期限の間；及び／又は

(ii) 1日1～8回；又は

(iii) 1日1～4回、1～4週間；又は

(iv) 1日1～4回、4週まで、次いで、1日1～2回。

【請求項 14】

前記一又は複数の徴候、症状、原因、又は影響が、視力障害、灼熱感、発赤、刺激、ざらざら感、薄膜で覆われた感、炎症、不快感、疼痛、結膜水腫、弛緩症、充血血管系、前部眼瞼縁血管新生、ゾーンA後部眼瞼縁血管新生、眼瞼障害、膨潤、脂質、生体染色、Schirmerスコア、マイボーム腺の閉塞、分泌、粘度、分泌混濁、損失、脱落、又は機能不全から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 15】

液体であり、眼科用点眼剤として対象の眼領域に投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト、又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物が、スピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン、プロレノン、メクスレノン、又はそれらの異性体、塩、若しくは溶媒和物、又は、それらの組み合わせから選択される、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記少なくとも一つのアルドステロンアンタゴニスト、又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物の量が、前記組成物の重量又は体積に基づいて、0.0005%から0.005%であるか、0.005mg/mLから0.05mg/mLである、請求項 1 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

成物。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種のアルドステロンアンタゴニストが、スピロノラクトンである、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記一又は複数のキレート剤が、エデト酸塩から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記エデト酸塩が、エデト酸二ナトリウム、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、及び / 又はエデト酸二カリウムから選択される、請求項 19 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

前記一又は複数のキレート剤が、エデト酸塩から選択される、請求項 18 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記エデト酸塩が、エデト酸二ナトリウム、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、及び / 又はエデト酸二カリウムから選択される、請求項 21 に記載の組成物。

20

【請求項 23】

前記ハロゲン原子が、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

[0001] 関連出願の相互参照

本出願は、2015年3月3日に出願された米国仮出願第 62/127,362 号の開示に依存し、並びにそれに対する優先権及びその出願日の利益を主張し、その開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

[0002] 眼疾患を処置するための組成物が、本明細書で開示される。記載された組成物を患者の眼領域に投与することによって眼の眼障害を処置するための、このような組成物を使用する方法が、さらに開示される。

30

【背景技術】

【0003】

[0003] 眼表面疾患は、毎年数百万人の米国人を冒している (Schein et al., American J. Ophthalmology, 124:723-738, (1997) 参照)。このような眼表面疾患の一つである、涙液膜の眼表面疾患のための一般的記述である「ドライアイ疾患」は、苦しめられている者にかなりの痛み及び不快感を引き起こし得る。軽症例は、乾燥又は刺激の症状を提示し得るだけである一方で、より重症例は、灼熱感又は人の視力に対するかなりの悪化を含み得る。

40

【0004】

[0004] 慢性乾燥は、とりわけ、読書、運転、及び屋外活動従事などの通常の日常活動に悪影響を与える。眼表面疾患、例えば、ドライアイは、特に高齢の人々の間で上昇傾向にある。50歳代以上のおおよそ 490 万人の米国人が、ドライアイ又は慢性ドライアイ疾患に罹っており、女性の数は、同様に冒されている男性の数を上回っていると思われる。(Smith, The Ocular Surface 5(2):93-407(2007) 参照)。

【0005】

[0005] ドライアイは、典型的には 2 つの広いクラス - 水性涙液欠乏性ドライアイ (ADDE) 及び蒸発性ドライアイ (EDE) に分類される。前者 ADDE は、一般に、涙腺が健常な眼表面を維持するのに十分な涙の水様構成要素を生成することができない障害を指す。A

50

DDEは、2つの主要な下位分類、シェーゲレン症候群ドライアイ及び非ジェーゲレン症候群ドライアイ（原発性及び続発性涙腺欠乏、涙腺管の閉塞、反射分泌不全、反射運動遮断）にさらに分類され得る。後者EDEは、一般に、蒸発による眼表面からの過剰な水分損失によって特徴付けられる。ADEと同様に、EDEも、2つの主要な下位分類 - 内因的に引き起こされる及び外因的に引き起こされるEDEに分類され得る。内因性原因には、蒸発を遅くし、涙を安定に保つ、涙の脂質又は油性部分を作るマイボーム腺の炎症、眼瞼障害、及び低頻度の瞬きが含まれ得る。EDEは、しばしば、後部眼瞼炎、マイボーム腺疾患又はマイボーム腺炎と称される。外因性原因には、他の眼表面障害、疾患、又は感染、コンタクトレンズ装着、及びアレルギーが含まれ得る。

## 【0006】

10

[0006] ドライアイを含む、眼表面疾患の多くは、眼表面の検査中の炎症関連病変の共通の最終経路による存在によって特徴付けられる。原発性又は炎症に続発する、眼表面疾患の初期徵候には、発赤、結膜水腫、及び／又は充血した脈管系（通常は眼球又は眼瞼結膜に局在する）がさらに含まれてもよい。後期眼表面疾患は、不適切で、断続的な及び／又は未処置の炎症のために、しばしばさらに現れる。成熟眼表面疾患の徵候及び症状には、開口部の周囲の前部眼瞼縁血管新生、マイバム分泌の様々な程度の閉塞、マイバム粘度及び濁度の程度、ゾーンA後部眼瞼縁血管新生、弛緩症、並びにマイボーム腺損失及び／又は脱落が含まれる。これらの病変は、複合処置手法が様々な程度及び頻度の炎症性傷害を伴う慢性病的状態を促進する共通最終経路を鎮めない限り進行中である急性及び慢性の両過程を示唆する血管新生を伴い得る。

## 【0007】

20

[0007] ドライアイの発症に相関することが見出されたいいくつかのリスク要因は、特定されており、それらには、女性、高齢、閉経後エストロゲン療法、糖尿病、オメガ3必須脂肪酸が低い、又はオメガ6とオメガ3の脂肪酸の高い比を有する食習慣、屈折手術、ビタミンA欠乏、放射線療法、骨髄移植片、C型肝炎、抗ヒスタミンを含めた全身及び眼治療薬のある種のクラスであることが含まれる（Smith, 2007参照）。他のリスク要因には、自己免疫欠乏、微生物感染（ウイルス及び／又は細菌）、結合組織病、全身性がん化学療法、及びある種の投薬が含まれてもよい（Smith, 2007参照）。

## 【0008】

30

[0008] ドライアイを処置するための現在の解決策には、涙液補充（例えば、潤滑剤）、涙液保持、涙刺激、涙液置換物、抗炎症療法、及び必須脂肪酸、並びに環境戦略が含まれる。（Pflugfelder, The Ocular Surface 5(2):163-178, 2007参照）。現在の解決策の非限定的な例には、局所人工涙、局所シクロスボリンA（RESTASIS（登録商標）として市販されている）、全身オメガ3脂肪酸、全身フラックスシード、経口抗生物質（すなわち、ミノサイクリン、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、アジスロマイシン）、局所抗生物質、経口ステロイド、局所ステロイド、局所非ステロイド系、局所抗アレルギー点眼剤、並びに遮断された腺の機械的開口及び障害物除去（clearing）（例えば、LIPIFLOW（登録商標））、超短パルス光療法、涙点プラグ、及び涙点焼灼を含めて、手作業による手順が含まれる。検討された解決策の中で、潤滑剤がドライアイに対して、最も容易で、侵襲性が最も少なく、最もしばしば用いられる解決策である。しかしながら、潤滑剤の効果は、一時的であり、持続した緩和のために一定の再適用を必要とする。現在の解決策はいずれも十分でない - ドライアイ疾患に伴う症状を軽減するために、より広範囲に使用される解決策が必要とされている。

40

## 【0009】

[0009] 本開示は、その作用部位に治療的に有用な濃度の薬物をもたらす手段として、眼又は眼表面を囲む若しくはそれに隣接する周囲付属器構造（涙液膜、角膜、杯細胞を含む結膜、眼リンパ管、眼瞼、マイボーム腺を含む眼瞼腺、ツアイス腺及びウォルフリング腺など）における少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストの局所適用による、眼表面疾患、特にドライアイの局所処置に関する。眼表面に対してその利尿、抗アンドロゲン及び他の不特定の薬物作用を有するこのクラスの局所用薬物は、局所に治療的である一方

50

で、薬物が血流中に入ることを最小限にし、したがって、起こり得る全身性副作用を防止又は回避し得る。局所適用は、ダプソン(ジアミノジフェニルスルホン(DDS))を含む、抗生物質などの他の活性薬剤を含み得る。

#### 【0010】

[0010] アルドステロンアンタゴニストは、化粧品及びスキンケア産業で使用されてきた。例えば、アルドステロンアンタゴニストスピロノラクトンは、化粧品スキン及びヘアケア組成物中の成分として使用されてきた(米国特許出願公開第2010/0029574号及び米国特許第7,879,910号)。さらに、スピロノラクトンは、皮膚状態を処置するために(欧州特許第0582458号、PCT特許出願公開第WO2010/038234号、及び米国特許出願公開第2013/0143850号)、及び縁内障を処置するため(米国特許第3,551,554号)医薬産業で使用されてきた。光学補正産業も、アルドステロンアンタゴニストの使用を用いてきており、アルドステロンアンタゴニストの中でもスピロノラクトンを用いるコンタクトレンズを製造するための方法が記載されている(米国特許出願公開第2012/0113384号)。スピロノラクトンを使用する他の方法は、米国特許第8,003,690号、欧州特許第0126684号、米国特許出願公開第2010/0003354号及び同第2006/0210604号、並びにPCT特許出願公開第WO2012/093117号及び同第WO2013/170317号で開示されている。スピロノラクトンは、アルドステロン症、思春期及び成人ざ瘡、並びに女性多毛症の管理に使用される。また、Arita, R., Zavala, M., & Yee, R.W., "MGD Diagnosis," Curr Ophtal mol Rep, 49-57 (June 4, 2014); Kim, G.K. and Del Rosso, J.Q., "Oral Spironolactone in Post-teenage Female Patients with Acne Vulgaris," J Clin Aesthet Dermatol, 5(3):37-50 (Mar. 2012); Tavakkoli, F., "Review of the role of Spironolactone in the therapy of children," 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines (Mar 21, 2011) 参照。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0011】

[0011] しかしながら、今まで、スピロノラクトンを含めて、アルドステロンアンタゴニストは、眼表面障害、特にドライアイ疾患の処置のためには使用されてこなかった。アルドステロンアンタゴニストは、名称が示唆するように、ミネラルコルチコイド受容体での受容体アンタゴニストである。これらの受容体の拮抗作用は、腎臓のネフロンの集合管におけるナトリウム再吸収を阻害する。これは、ナトリウム/カリウム交換を妨げ、尿中カリウム排泄量を減少させ、水排泄量を弱く増加させる(利尿)。さらに、アルドステロンアンタゴニスト、例えば、スピロノラクトンは、その作用部位での身体における高められた又は不要なアンドロゲン活性を減少させるためにも用いられて、局所眼適用を使用して本発明者らの患者から認められた臨床上の改善に基づいて眼及び周囲構造の腺に対するポジティブな臨床効果を恐らくは実証することができる。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

[0012] 本明細書で提供されるとおり、アルドステロンアンタゴニストは、ドライアイ眼表面外部疾患の様々な症状及び徴候を有する患者で臨床効力を有することが実証された。

#### 【0013】

[0013] 本開示は、アルドステロンアンタゴニストの使用を、眼疾患、例えば、眼表面疾患、特にドライアイを処置するための使用を含むように拡張する。

#### 【0014】

10

20

30

40

50

[0014] 本発明の方法及び／又は組成物によって処置され得る眼疾患には、疾患過程及び処置に関する任意の関係又は関連経路を含めて、眼の前部の疾患及び／又は眼の後部の疾患を含む、任意の眼科状態及び／又は疾患が含まれ得る。眼の前部の疾患は、眼の解剖学的構造又は組織学的構造の前部の細胞又は細胞レベル下の構成要素を扱うことができ、これには、無細胞涙液膜層及びその脂質水性ムチン構成要素が含まれる。眼の前部の疾患には、マイボーム腺並びにその細胞及び組織の構成要素、（例えば、筋、脂質産生性ホルマリン腺、外分泌及び内分泌腺並びにその血管及び結合組織の構成要素など）、並びに杯細胞、線維芽細胞、血管及び構成要素の血液細胞を含めた、結膜及びその関連細胞に対する疾患を含めて、上部及び下部眼瞼に対する疾患も含まれる。眼の前部の障害は、上皮細胞、間質細胞及び線維芽細胞、角膜内皮細胞、角膜神経及び関連細胞並びに基質（ground substance）の複数層を含む、角膜層の任意の状態又は疾患をさらに包含する。眼の前部の疾患には、以下に限定されないが、炎症、びまん性ラメラ角膜炎、角膜疾患、浮腫、又は滲出性若しくは炎症性構成要素による混濁化、全身性自己免疫疾患に関係する眼の疾患、ドライアイからの任意の眼表面疾患（一般的にADDE、EDE、及び慢性ドライアイを含めて、角結膜炎、例えば、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎及び乾燥角結膜炎）、眼瞼縁疾患、マイボーム腺疾患又は機能不全、機能不全涙症候群、前部及び／又は後部眼瞼炎、ブドウ球菌性眼瞼炎、微生物感染、コンピューター視覚症候群（例えば、ユーザーが、モニター、フォン（phone）、電子書籍リーダー、タブレット、例えば、アイパッド（登録商標）、などを凝視しているいすれの状況も同様に）、結膜炎（例えば、持続性アレルギー性結膜炎、巨大乳頭結膜炎、季節性間欠性アレルギー性結膜炎、通年性アレルギー性結膜炎、毒性結膜炎、細菌、真菌、寄生虫、ウイルス又はクラミジアによる感染によって引き起こされた結膜炎）、結膜浮腫、前部ブドウ膜炎、並びに任意の炎症性構成要素又は水性流体の構成要素、LASIK（登録商標）、LASEK（登録商標）などの手術に起因する炎症性状態、屈折手術、眼内レンズ移植（IOL）、白内障手術の合併症としての不可逆性角膜浮腫、傷害又は外傷（物理的、化学的、生理学的など）の結果としての浮腫、角膜の遺伝性疾患（円錐角膜、後部多形性ジストロフィーを含む角膜ジストロフィー；フックスジストロフィー（角膜及び内皮）、など）、無水晶体及び偽水晶体水泡性角膜症、炎症性構成要素を有して又は有さない強膜疾患、眼瘢痕性類天疱瘡、翼状片、などが含まれ得る。

## 【0015】

[0015] 眼の後部の疾患は、網膜並びに網膜の層を含む10個又はそれを超える細胞のすべて、例えば、光受容体の外層及び内層、核細胞層、アマクリン及び神経節細胞、黄斑、窩、並びに硝子体を含めて、眼の後部の解剖学及び組織学の細胞又は細胞レベル以下の構成要素を扱うことができる。眼の後部のさらなる構成要素には、毛様体、虹彩、ブドウ腺及び網膜色素細胞が含まれる。眼の後部の疾患には、視神経並びにその細胞及び細胞レベル以下の構成要素の全体、例えば、軸索及びそれらの神経支配を伴う過程も含まれる。これらには、原発開放隅角縁内障、急性及び慢性閉鎖隅角縁内障並びに任意の他の続発縁内障が含まれる。眼の後部の疾患にはまた、以下に限定されないが、視神経の疾患（その細胞及び細胞レベル以下の構成要素、例えば、軸索及びそれらの神経支配を含む）、縁内障（原発開放隅角縁内障、急性及び慢性閉鎖隅角縁内障並びに任意の他の続発縁内障を含む）、近視性網膜症、黄斑浮腫（糖尿病、滲出性黄斑変性及び網膜のレーザ処置に起因する黄斑浮腫などの様々な病因に起因する臨床黄斑浮腫又は血管造影囊胞性黄斑浮腫を含む）、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、網膜虚血及び脈絡膜血管新生並びに網膜の同様の疾患、網膜の遺伝性疾患及び黄斑変性、扁平部炎、ポスナーシュロスマン症候群、ベーチェット病、フォークト・小柳・原田症候群、過敏反応、トキソプラズマ脈絡網膜炎、眼窩の炎症性偽腫瘍、結膜水腫、結膜静脈性鬱血、眼窩周囲蜂巣炎、急性涙嚢園、非特異的脈管炎；サルコイドーシス、サイトメガロウイルス感染、などが含まれる。

## 【0016】

[0016] 組成物は、有効量の少なくとも1種のアルドステロン、並びにその異性体、塩及び溶媒和物、並びに担体、例えば、薬学的に許容される担体を含み得る。1種又は複数の

10

20

30

40

50

アルドステロンアンタゴニストは、スピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン（例えば、カンレノ酸カリウム）、プロレノン（例えば、プロレノ酸カリウム）、メクスレノン（例えば、メクスレノ酸カリウム）、それらの許容される異性体、塩若しくは溶媒和物、又はそれらを含む組合せから選択されてもよい。さらに、薬学的に許容される担体は、任意の担体であってよい。特定の態様において、担体は、水、水溶液、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒドロメロース又はH P M C）などのポリマー、ワセリン、鉱油、ヒマシ油、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒアルロン酸（ヒアルロナン又はH A）、グリセリン、ポリビニルアルコール、ポリエチレンジリコール4 0 0（P E G 4 0 0）などのポリエチレンジリコール（P E G）、プロピレンジリコール（P G）、ポリソルベート8 0、ポビドン、及び／又はデキストランのいずれか1種又は複数であってもよい。アルドステロンアンタゴニストは、担体中に重量又は体積で0 . 0 5 % ~ 1 0 %、又は0 . 0 5 % ~ 1 %、又は0 . 0 5 % ~ 0 . 5 %、又は0 . 3 % ~ 0 . 8 %、又は0 . 4 % ~ 1 . 2 %、又は0 . 6 % ~ 1 . 5 %、又は1 % ~ 2 %、又は3 % ~ 4 %などの量で存在し得る。  
10

#### 【0017】

[0017] 本明細書に記載される実施形態は、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト（その異性体、塩及び溶媒和物を含む）、及び担体、例えば、薬学的に許容される担体から本質的になる組成物を提供し得る。

#### 【0018】

[0018] 本明細書に記載される組成物は、様々な物理的形態で有用である。許容される組成物形態の非限定的な例には、液体（例えば、点眼剤）、スプレー、懸濁液、ゲル、ペースト、軟膏、ナノサイズ薬物粒子、ペレット、乳化物、クリーム、固体などが含まれる。  
20

#### 【0019】

[0019] 本明細書に記載される実施形態の別の目的は、眼表面疾患、より特には、ドライアイ疾患を処置するための方法を提供することである。この方法は、動物、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、イヌ、ネコなど）の眼領域に、有効量の少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト（その異性体、塩及び溶媒和物を含む）及び担体、例えば、薬学的に許容される担体を含む組成物を局所投与して、ドライアイ疾患を処置する工程を含む。組成物は、抗生物質並びに／又はステロイド若しくはストロイド様部分を含み得る。アルドステロンアンタゴニスト、ステロイド、例えば、プレドニゾン、及び／又は抗生物質、例えば、ダブソンを含む組成物は、本発明の実施形態として含まれる。方法の実施形態は、本明細書に記載される組成物のいずれを含んでもよい。  
30

#### 【0020】

[0020] 添付の図面は、本発明の実施形態のある特定の態様を例証し、本発明を限定するために使用されるべきではない。書かれた記載とともに、図面は、本発明のある特定の原理を説明するのに役立つ。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0021】

【図1A】[0021]図1Aは、ベースライン及び実施例3のパイロット研究の個別の患者についてのフォローアップ主観的総合評価スコアを示す棒グラフである。  
40

【図1B】[0022]図1Bは、ベースライン及び実施例3のパイロット研究のフォローアップ主観的総合評価スコアの箱ひげ図である。

【図2A】[0023]図2Aは、ベースライン及び実施例3のパイロット研究の個別の患者についてのフォローアップ濁度スコアを示す棒グラフである。

【図2B】[0024]図2Bは、ベースライン及び実施例3のパイロット研究のフォローアップ濁度スコアの箱ひげ図である。

【図3A】[0025]図3Aは、ベースライン及び実施例3のパイロット研究の個別の患者についてのフォローアップゾーンAスコアを示す棒グラフである。

【図3B】[0026]図3Bは、ベースライン及び実施例3のパイロット研究のフォローアップゾーンAスコアの箱ひげ図である。  
50

**【発明を実施するための形態】**

**【0022】**

[0027] 定義：

[0028] 本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈により別に明らかに示されない限り、同様に複数形を含むことを意味する。

**【0023】**

[0029] 本明細書で使用される場合、用語「投与する」、「投与された」、「投与すること」は、所望の効果がもたらされるように、所望の部位での組成物の少なくとも部分的な局在化をもたらす方法又は経路によって、対象中に組成物を置くことを指す。本明細書に記載される化合物又は組成物は、以下に限定されないが、局所投与（例えば、眼科用点眼剤）を含めて、当技術分野で公知の任意の適切な経路によって投与され得る。10

**【0024】**

[0030] 本明細書で使用される場合、用語「アルドステロンアンタゴニスト（単数又は複数）」は、アルドステロン分泌を刺激又は抑制する要因を予測するために、アルドステロン及び／又はミネラルコルチコイド受容体の受容体介在性活性を抑制する化合物を意味する。

**【0025】**

[0031] 本明細書で使用される場合、用語「担体」、及び「薬学的に許容される担体」は、交換可能に使用されてよく、逆の生理学的応答を引き起こすことなく対象と接触しての使用に適し、且つ組成物の他の構成要素と有害な仕方で相互作用しない、任意の液体、懸濁液、ゲル、軟膏、溶媒、液体、希釈剤、液体軟膏基剤、ナノ粒子、リポソーム、ミセル、巨大ミセルなどを意味する。いくつかの担体成分、例えば、ゼラチン、ポリマー、脂肪及び油、レシチン、コラーゲン、アルコール、水などは、局所製剤を作製する際の使用について公知である。用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益／危険比に相応して、過剰な毒性、刺激、又は他の問題若しくは合併症なしに対象の組織と接觸しての使用に適する、化合物、材料、組成物、及び剤形を意味する。20

**【0026】**

[0032] 本明細書で使用される場合、用語「異性体（単数又は複数）」は、別に示されない限り、エナンチオマー、ジアステレオマーを含めて、本明細書で言及される化合物及び／又は分子の立体異性体のすべて、並びに配座異性体、回転体、及び互変異性体のすべてを意味する。本明細書で開示される化合物及び／又は分子には、実質的に純粋な左旋性若しくは右旋性形態のいずれか、又はラセミ混合物、若しくはエナンチオマーの任意の比におけるエナンチオマーのすべてが含まれる。実施形態が(D)-エナンチオマーを開示する場合、その実施形態は(L)-エナンチオマーも含み；実施形態が(L)-エナンチオマーを開示する場合、その実施形態は(D)-エナンチオマーも含む。実施形態が(+)-エナンチオマーを開示する場合、その実施形態は(-)-エナンチオマーも含み；実施形態が(-)-エナンチオマーを開示する場合、その実施形態は(+)-エナンチオマーも含む。実施形態が(S)-エナンチオマーを開示する場合、その実施形態は(R)-エナンチオマーも含み；実施形態が(R)-エナンチオマーを開示する場合、その実施形態は(S)-エナンチオマーも含む。実施形態は、ジアステレオマー的に純粋な形態及びすべての比の混合物の形態で本明細書で言及される化合物及び／又は分子のいずれのジアステレオマーも含むことが意図される。立体化学が、化学構造又は化学名で明示的に示されない限り、化学構造又は化学名は、表される化合物及び／又は分子のすべての可能な立体異性体、配座異性体、回転体、及び互変異性体を包含することが意図される。30

**【0027】**

[0033] 本明細書で使用される場合、用語「処置する」、「処置すること」、又は「処置（単数又は複数）」は、疾患、疾患の症状又は疾患に向けての治療する(cure)、治癒させる(heal)、軽減する(alleviate)、緩和する(relieve)、変化させる(alter)、治療する(remedy)、改善する(ameliorate)、改善する(improve)、又は影響を与える40

る (affect) 目的で、疾患、疾患の症状若しくは疾患に向けての傾向を有する対象に、本明細書に記載される若しくは本明細書に記載される方法によって特定される組成物を適用若しくは投与すること、又は疾患、疾患の症状若しくは疾患に向けての傾向を有する対象からの単離組織若しくは細胞株に、その治療剤を適用若しくは投与することを意味する。本明細書で使用される場合、用語「対象」は、特定の処置の受容者であることになる、例えば、ヒト又は家畜（例えば、イヌ又はネコ）を含めて、哺乳動物などの、動物を指す。

## 【0028】

[0034] 本明細書で使用される場合、用語「有効量」、「治療有効量」、又は「薬学的有効量」は、交換可能に使用されてもよく、状態 (state)、障害又は状態 (condition) を処置するために対象に投与される場合、このような処置を行うのに十分である、化合物の量を意味する。「有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに処置される哺乳動物の年齢、体重、物理的状態及び応答性に依存して変わる。

## 【0029】

[0035] 本明細書で使用される場合、用語「眼の」又は「眼領域」は、眼、眼の周囲組織、及び眼の領域における体液を意味する。具体的には、この用語は、角膜、又は強膜、又はブドウ膜、結膜（例えば、眼球結膜、眼瞼結膜 (palpebral conjunctiva)）、及び眼瞼結膜 (tarsal conjunctiva)、前眼房、涙嚢、涙小管、涙管、内眼角、鼻涙管、及び眼瞼（例えば、上眼瞼及び下眼瞼）が含まれる。さらに、この用語には、眼の内面（強膜を重ね合わせている結膜）、及び眼瞼の内面（例えば、眼瞼結膜）が含まれる。

## 【0030】

[0036] 本明細書で使用される場合、用語「結膜」は、眼瞼の内面及び強膜の前部を裏張りする粘膜を意味する。

## 【0031】

[0037] 本明細書で使用される場合、用語「角膜」は、眼の清澄な中心前部組織を意味する。角膜曲率は、対象ごとに変わる。

## 【0032】

[0038] 本明細書で使用される場合、用語「眼（単数又は複数）」は、対象の光感知器官を意味し、対象に視力を与える感覚器官を指し得る。

## 【0033】

[0039] 本明細書で使用される場合、用語「眼瞼」は、眼の上の薄い皮膚の移動可能な折り畳みを意味し、これは、その縁に沿って睫毛並びに睫毛腺及びマイボーム腺をさらに含み得る。眼瞼は、粘膜（結膜）で裏張りされた纖維状組織の薄いプレートを含む緩い結合組織からなる。

## 【0034】

[0040] 本明細書で使用される場合、用語「眼角」は、上及び下の眼瞼が交わる隅のいずれかを意味する。

## 【0035】

[0041] 本明細書で使用される場合、用語「粘液」は、ムチン、白血球、水、無機塩、及び剥離細胞を含む、粘膜及び腺の粘性の滑りやすい分泌物を意味する。

## 【0036】

[0042] 本明細書で使用される場合、用語「涙器」は、涙腺、涙管、涙嚢、若しくは涙小管、又は涙液の產生若しくは排液に関連する任意の器官の1種又は複数を指す。

## 【0037】

[0043] 本明細書で使用される場合、用語「強膜」は、結膜によって被覆される、ほとんどコラーゲン及びいくらかの弾性組織を含む眼球のコラーゲン性外壁を意味する。ヒトでは、強膜は、白眼と称されることもある。

## 【0038】

[0044] 本明細書で使用される場合、用語「涙（単数又は複数）」は、眼を清浄及び潤滑するための、流涙により產生される液体を意味する。

## 【0039】

10

20

30

40

50

## [0045] 組成物

[0046] 開示される組成物は、眼表面疾患を処置するために対象の眼領域に投与するための、有効量、例えば、薬学的有効量の、本明細書に記載されるとおりの、その異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト並びに担体、例えば、薬学的に有効な担体を含む。

## 【0040】

[0047] 特定の態様において、開示された組成物は、眼表面疾患を処置するために対象の眼領域に投与するための、有効量、例えば、薬学的有効量の、本明細書に記載されるとおりの、その異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト並びに担体、例えば、薬学的に有効な担体から本質的になる。

10

## 【0041】

[0048] 組成物は、液体（例えば、眼科用点眼剤）、懸濁液、ゲル、スラリー、軟膏、クリーム、乳濁液、固体、マクロからナノ粒子サイズの可変サイズの粉末（湿潤粉末又は乾燥粉末）、又はペレットの形態であってもよい。特定の態様において、組成物は、液体組成物である。

## 【0042】

[0049] 特定の実施形態において、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストは、スピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン（例えば、カンレノ酸カリウム）、プロレノン（例えば、プロレノ酸カリウム）、メクスレノン（例えば、メクスレノ酸カリウム）、その許容される異性体、塩、若しくは溶媒和物、又はそれを含む組合せから選択してもよい。さらに、薬学的に許容される担体は、いずれの担体であってもよい。特定の態様において、担体は、水、水溶液、ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ヒプロメロース又はH P M C）、ワセリン、鉱油、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール（P E G）、例えば、P o l y e t h y l e n e G l y c o l 4 0 0 ( P E G 4 0 0 )、プロピレングリコール（P G）、ポリソルベート80、ポビドン、及び／又はデキストランのいずれか1種又は複数であってもよい。アルドステロンアンタゴニストは、担体中に重量又は体積で0.05%～10%、例えば、0.05%～1%、又は0.05%～0.5%、又は0.3%～0.8%、又は0.4%～1.2%、又は0.6%～1.5%、又は1%～2%、又は3%～4%、などの量で存在することができる。

20

## 【0043】

[0050] アルドステロンアンタゴニスト：

[0051] 全体を通して開示されるとおりに、本明細書に記載される組成物は、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストを含む。アルドステロンアンタゴニストは、天然アルドステロン（すなわち、合成によって生成されていない）、合成アルドステロンアンタゴニスト（例えば、化学合成されたアルドステロンアンタゴニスト）又はそれらの組合せであってもよい。

## 【0044】

[0052] 実施形態において、アルドステロンアンタゴニスト（単数又は複数）は、それらのすべてがそれらの全体で参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第4,192,802号、米国特許出願公開第2003/0199483号、米国特許出願公開第2004/0102423号及び同第2009/0325918号、E P 0 0 4 6 2 9 1、並びにW O 2 0 0 4 / 0 8 5 4 5 8で提供された非限定的な代表的実施例を含めて、当技術分野で公知のいずれのアルドステロンアンタゴニスト又はその誘導体であってもよい。

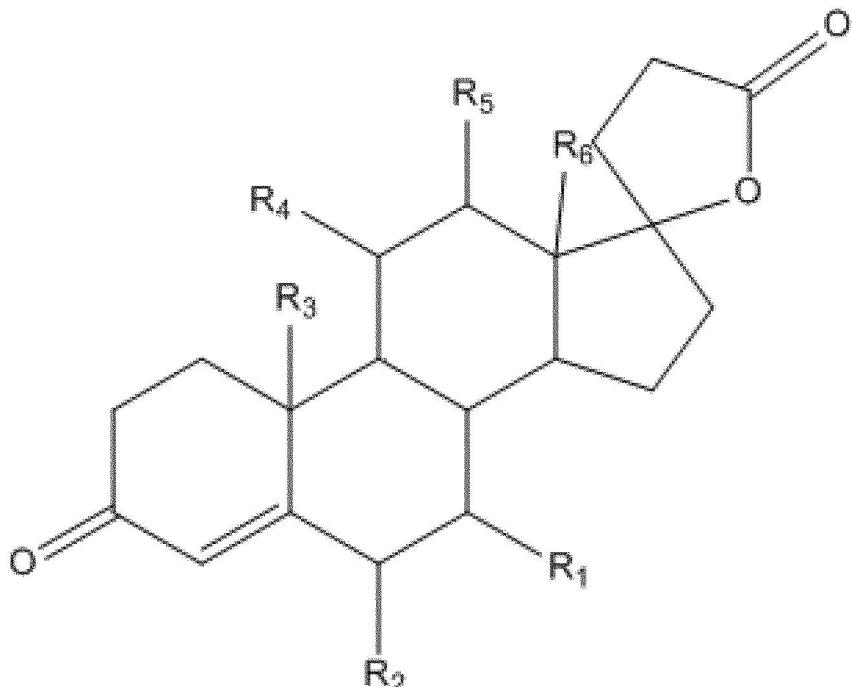
40

## 【0045】

[0053] アルドステロンアンタゴニスト及び誘導体は、以下の構造：

## 【0046】

【化 1】



10

20

(1)

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、及び $R_6$ は、それぞれ独立して、水素原子、酸素原子、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、1~20個の炭素原子を含む飽和又は不飽和の、分岐又は非分岐の、置換又は非置換脂肪族又は芳香族炭化水素、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アシリル基、アセチル基、アリール基、アリールオキシ基、アクリリル基、カルボニル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アシリルオキシアルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロシクリル基、ケタール基、アセタール基、アミン基、アミド基、イミド基、アジド基、硫黄含有基、チオール基、スルフィド基、ジスルフィド基、スルフィニル基、スルホニル基、アセチルチオ基、ホルミル基、フリル基、ヒドロキシル基、ヘテロ原子、シアノ基、又はエステル、エーテル、ケトン、若しくはアルデヒド官能基、並びにそれらの置換された基を表してもよい)を有することができる。 $R_1$ 及び $R_2$ が、それぞれ水素原子である場合、 $R_1$ 及び $R_2$ が結合している炭素原子間に存在するC-C二重結合がある。

[ 0 0 4 7 ]

[0054] 例えば、特定の実施形態において、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、及びR<sub>6</sub>は、それぞれ独立して、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、メトキシブチル基、エトキシ基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基、エトキシブチル基、プロポキシメチル基、プロポキシエチル基、プロポキシプロピル基、プロポキシブチル基、ブトキシメチル基、ブトキシエチル基、ブトキシプロピル基、ブトキシブチル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、アセトキシメチル基、アセトキシエチル基、アセトキシプロピル基、アセトキシ

30

40

50

ブチル基、プロピオニルオキシメチル基、プロピオニルオキシエチル基、ブチリルオキシメチル基、ブチリルオキシエチル基、フェノキシ基、フェニル基、ベンジル基、ベンゾイル基、ベンゾキシ基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、オキサゾリル基、アセチルチオ基、フリル基、チエニル基、エポキシ基、又はそれらの置換された基を表してよい。

## 【0048】

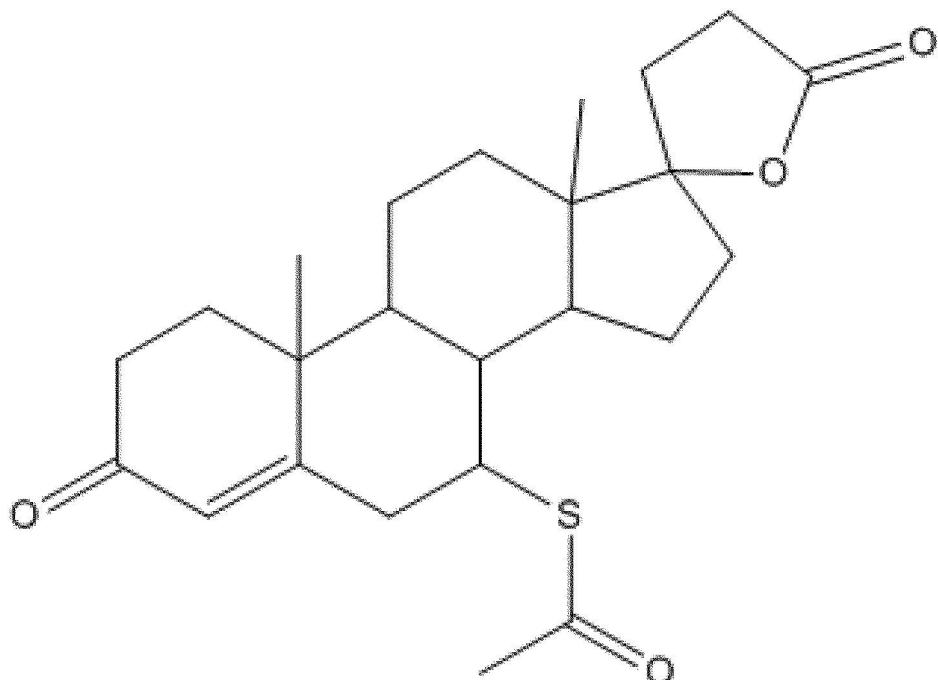
[0055] 一実施形態において、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストは、スピロノラクトン、エブレノン、カンレノン、プロレノン、メクスレノン、及びそれらの組合せ、並びにそれらの異性体、塩、及び溶媒和物からなる群から選択される1種又は複数のアルドステロンアンタゴニストである。 10

## 【0049】

[0056] 特定の態様において、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストは、その誘導体、異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、スピロノラクトンである。スピロノラクトンは、R<sub>1</sub>がアセチルチオ基であり、R<sub>3</sub>及びR<sub>6</sub>が、それぞれメチル基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>が、それぞれ水素原子である、上の構造(I)のアルドステロンアンタゴニストである。構造II(以下の)を含むスピロノラクトン誘導体及び構造Iについて上に述べられた置換基のいずれか1種又は複数も、含まれる。スピロノラクトンは、3-(3-オキソ-7a-アセチルチオ-17/3-ヒドロキシ-アンドロスト-4-エン-17a-イル)プロピオラクトンである、アルダクトンを指す。PfizerからALDA CTON E(登録商標)として市販されており、7-アセチルチオ-3-オキソ-17-プレグナ-4-エン-21, 17-カルボラクトン又は17-ヒドロキシ-7-メルカプト-3-オキソ-17-プレグナ-4-エン-21-カルボン酸、-ラクトンアセテートとも称されるスピロノラクトンは、分子式C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>S及び416.574gモル<sup>-1</sup>のモル質量を有する。スピロノラクトンは、以下の構造(II)： 20

## 【0050】

## 【化2】



(III)

を有する。

## 【0051】

[0057] 特定の実施形態において、上の構造 I の R<sub>1</sub> は、エステル官能基、すなわち、-COOR' であり得、R<sub>2</sub> は、水素原子であり、R<sub>3</sub> は、メチル基であり、R<sub>4</sub> は、酸素原子であり、それが結合している炭素原子及び隣接する炭素原子と一緒に 3 員ヘテロ環式環を形成し、R<sub>5</sub> は、水素原子であり、R<sub>6</sub> は、メチル基である。特定の態様において、-COOR' 基の R' は、C<sub>1~10</sub> アルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、又はブチル基であり得る。

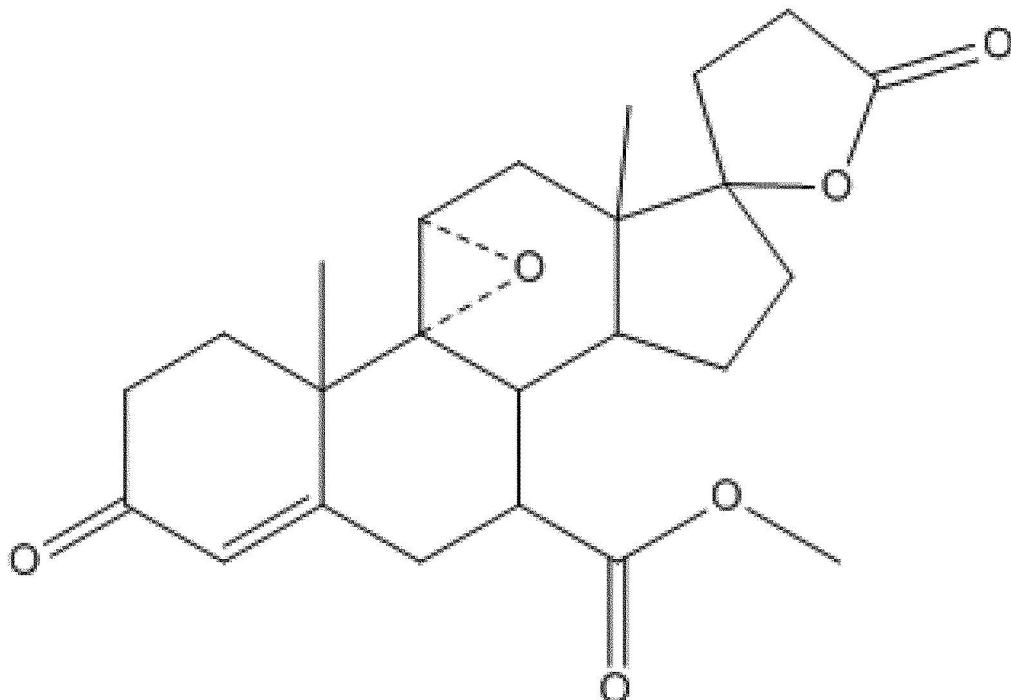
## 【0052】

[0058] 別の特定の態様において、少なくとも 1 種のアルドステロンアンタゴニストは、その誘導体、異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、エプレレノンである。エプレレノンは、R<sub>1</sub> が、-COOR' 基であり、R<sub>2</sub> 及び R<sub>5</sub> が、それぞれ水素原子であり、R'、R<sub>3</sub> 及び R<sub>6</sub> が、それぞれメチル基であり、R<sub>4</sub> が、それが結合している環の炭素原子及び環中の隣接する炭素原子と一緒に 3 品ヘテロ環式環を形成する酸素原子である、上の構造(I)のアルドステロンアンタゴニストである。構造(III) (以下の) 及び構造 I について上で述べられた置換基のいずれか 1 個又は複数を含むエプレレノン誘導体も含まれる。プレグナ-4-エン-7,21-ジカルボン酸、9,11-エポキシ-17-ヒドロキシ-3-オキソ、-ラクトン、メチルエステル(7,11,17)とも称され、Pfizer から INSPRA (登録商標) として市販されている、エプレレノンは、分子式 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>、414.49 g モル<sup>-1</sup> のモル質量、及び以下の構造(III)：

10

## 【0053】

## 【化3】



20

(III)

30

を有する。

## 【0054】

[0059] 別の特定の態様において、少なくとも 1 種のアルドステロンアンタゴニストは、その誘導体、異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、カンレノンである。カンレノンは、R

40

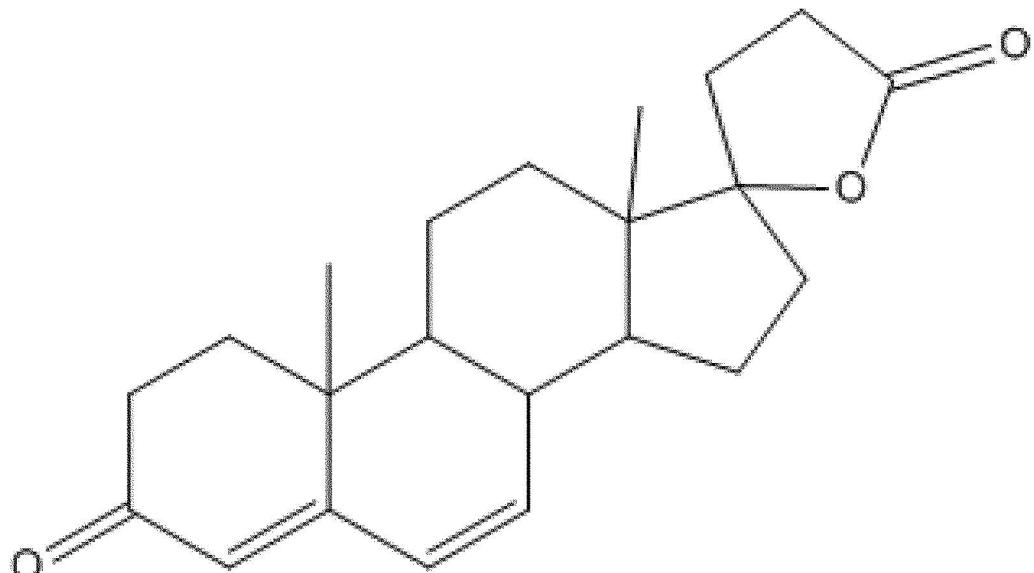
50

$R_3$  及び  $R_6$  が、それぞれメチル基であり、 $R_1$  及び  $R_2$  が、それぞれ水素原子であり、その上に  $R_1$  が結合している炭素原子とその上に  $R_2$  が結合している炭素原子との間に存在する二重結合がある、上の構造 (I) のアルドステロンアンタゴニストである。構造 IV (以下の) 及び構造 I について上で述べられた置換基の 1 個又は複数を含むカンレノン誘導体も含まれる。別に、カンレノンは、10, 13 -ジメチルスピロ [2, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 16] -オクタヒドロ -1H -シクロペンタ [a] フェナントレン -17, 5' -オキソラン] -2', 3 -ジオンと称されてよく、分子式  $C_{22}H_{28}O_3$ 、340.456 g モル<sup>-1</sup> のモル質量、及び以下の構造 (IV) :

【0055】

【化4】

10



20

(IV)

30

を有する。

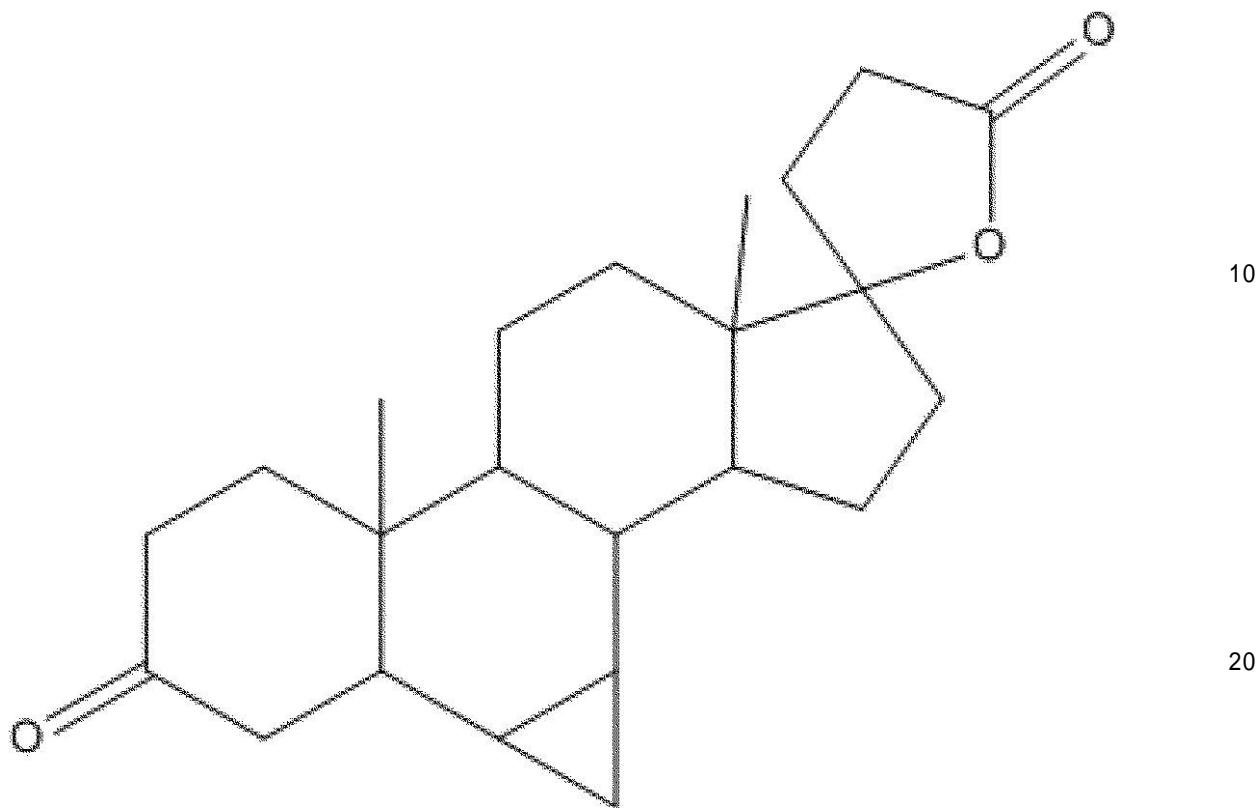
【0056】

[0060] 別の特定の態様において、少なくとも 1 種のアルドステロンアンタゴニストは、その誘導体、異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、プロレノンである。プロレノンは、C-C 二重結合をもたず、 $R_1$  が、 $C_1$  アルキル基 ( $C H_2$ ) であり、それが結合している環の炭素原子及び環中の隣接する炭素原子と一緒に 3 員環を形成し、 $R_3$  及び  $R_6$  が、それぞれメチル基であり、 $R_2$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  が、それぞれ水素原子である、上の構造 (I) のアルドステロンアンタゴニストである。構造 V (以下の) 及び構造 I について上で述べられた置換基のいずれか 1 個又は複数を含むプロレノン誘導体も含まれる。3 - (17 - ヒドロキシ - 6、7 - メチレン - 3 - オキソ - 4 - アンドロステン - 17 - イル) プロピオン酸 - ラクトンとも称されるプロレノンは、分子式  $C_{23}H_{30}O_3$ 、約 354.48 g モル<sup>-1</sup> のモル質量、及び以下の構造 (V) :

【0057】

40

【化5】



(V)

30

を有する。

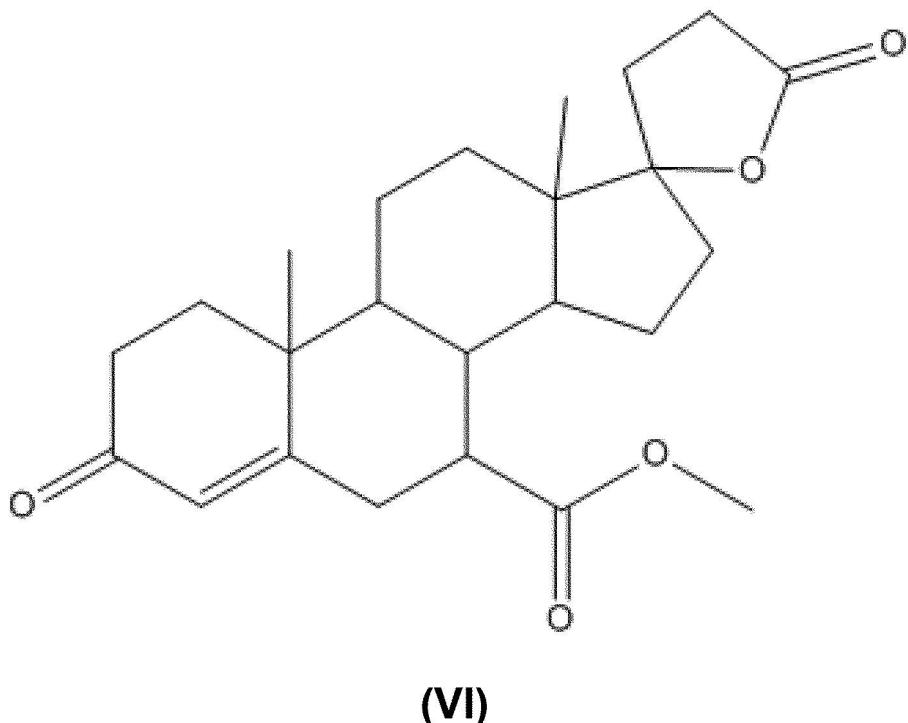
## 【0058】

[0061] 別の特定の態様において、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストは、その誘導体、異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、メクスレノンである。メクスレノンは、R<sub>1</sub>が、-COOR'基であり、R<sub>2</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>5</sub>が、それぞれ水素原子であり、R'、R<sub>3</sub>、及びR<sub>6</sub>が、それぞれメチル基である、上の構造(I)のアルドステロンアンタゴニストである。構造VI(以下の)及び構造Iについて上で述べられた置換基のいずれか1個又は複数を含むメクスレノン誘導体も含まれる。17-ヒドロキシ-3-オキソ-17-ブレグナ-4-エン-7-, 21-ジカルボン酸7-メチルエステルガンマ-ラクトンとも称されるメクスレノンは、分子式C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>及び約400.51gモル<sup>-1</sup>のモル質量を有する。メクスレノンは、以下の構造(VI):

## 【0059】

40

【化6】



を有する。

**【0060】**

[0062] 特定の態様において、本明細書に記載される組成物で使用される少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストは、それらの異性体、塩、及び溶媒和物を含めて、上のアルドステロンアンタゴニストの少なくとも2種（すなわち、スピロノラクトン、エブレレノン、カンレノン、プロレノン、メクスレノンの少なくとも2種）、上のアルドステロンアンタゴニストの少なくとも3種、上のアルドステロンアンタゴニストの少なくとも4種、上のアルドステロンアンタゴニストのすべてを含めそのすべてまであってもよい。

**【0061】**

[0063] 薬学的に許容される担体：

[0064] 本明細書に記載される担体（例えば、薬学的に許容される担体）は、1種又は複数のアルドステロンアンタゴニスト（単数又は複数）が依然として効力のあるままにさせる（例えば、眼表面疾患、例えば、ドライアイを処置することができる）。本明細書に記載される担体の非限定的な例には、液体、懸濁液、ゲル、軟膏、ナノサイズ薬物粒子、ペレット、スラリー、又は固体（湿潤性粉体又は乾燥粉体を含む）が含まれる。担体材料の選択は、意図された用途に依存する。

**【0062】**

[0065] 本発明の組成物と一緒に使用のための担体及び薬学的に許容される担体は、薬学技術分野で周知である。このような担体の非限定的な例には、水；有機溶媒、アルコール、皮膚から容易に蒸発することができる低級アルコール、エタノール、グリコール、グリセリン、脂肪族アルコール、水と有機溶媒の混合物、水とアルコールの混合物、アルコールとグリセリンなどの有機溶媒の混合物、脂肪酸などの脂質系材料、アシルグリセロール、油、鉱油、天然又は合成起源の脂肪、ホスホグリセリド、スフィンゴ脂質、ワックス、D M S O、コラーゲン及びゼラチンなどのタンパク質系材料、揮発及び／又は非揮発性シリコン系材料、シクロメチコン、ジメチコノール、ジメチコンコポリオール（Dow Corning, Midland, MI, USA）、ワセリン及びスクアランなどの炭化水素系材料。マイクロスポンジ及びポリマーマトリックスなどの持続放出ビヒクル、懸濁化剤、乳化剤のようなビヒ

10

20

30

40

50

クル、並びに眼領域への投与に適する他のビヒクリ及びビヒクリ成分、並びに上で特定されたとおりの又はそうでなければ当技術分野で公知の局所ビヒクリ成分の混合物が含まれる。

#### 【0063】

[0066] 担体は、当技術分野で公知の市販の中性基剤であってもよい。中性基剤は、それ自体の有意な治療効果をまったく有しない。それは、単に活性薬学成分に及ぶが、一部のビヒクリは、他のものよりもより大きな容易さ及び有効性を有してそのようにしてもよい。中性基剤は、皮膚を柔らかく及び／又は清浄にするために化粧上で使用されるクリームであってもよい。非限定的な例には、EUCERIN（登録商標）（Beiersdorf Akiengesellschaft Corp., Hamburg, Germany）、AQUAPHOR（登録商標）（Beiersdorf Aktiengesellschaft Corp., Hamburg, Germany）、及びリボソームビヒクリが含まれる。好みしい中性基剤は、VANICREAM（登録商標）（Pharmaceutical Specialties, Inc., Rochester, MN, USA）である。VANICREAM（登録商標）は、精製水、白色ワセリン、セテアリルアルコール及びセテアレス-20、ソルビトール溶液、プロピレングリコール、シメチコン、グリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコールモノステアレート、ソルビン酸、並びにブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）から構成される。10

#### 【0064】

[0067] 組成物又は担体は、Pluronic Lecithin Organogel（PLO）などの経皮ゲルであってもよい。Murdan, A Review of Pluronic Lecithin Organogel as a Topical and Transdermal Drug Delivery System, Hospital Pharmacist, July/August 2005, Vol. 12, 267-270) を参照されたい。20

#### 【0065】

[0068] 特定の実施形態において、担体は、ポリマーである。許容されるポリマーの非限定的な例には、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（例えば、セルロース、又はGum Cellulose）、ポリエチレンオキシド、デキストランなどが含まれる。

#### 【0066】

[0069] より特定の実施形態において、担体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）（ヒプロメロースとも称される）である。30

#### 【0067】

[0070] 追加の化合物：

[0071] 本明細書で提供される組成物及び／又は担体は、1種若しくは複数の追加の化合物を含んでもよいか、又は1種若しくは複数の追加の化合物と同時に使用されてもよい（例えば、別個にしかし本明細書に記載される組成物及び／又は担体と一緒に使用されてもよい）。追加の化合物には、抗生物質、ステロイド、抗炎症剤、鎮痛剤、界面活性剤、キレート剤、緩衝剤、pH調整剤、アジュバント、又はそれらの組合せが含まれてもよい。追加の化合物は、追加の化合物が対象で使用される組成物又は担体中の使用に適する限り、いずれの目的も与え得る。追加の化合物の有益な目的には、組成物の活性成分と組み合わされる場合の相乗効果、組成物及び／又は担体安定化、対象への組成物の送達の増強、製剤化の容易さ、並びにそれらの組合せが含まれてもよい。40

#### 【0068】

[0072] 抗生物質：

[0073] 一部の態様において、組成物及び／又は担体は、少なくとも1種の抗生物質をさらに含んでもよい。抗生物質は、対象、特に哺乳動物対象、より特にはヒト対象における使用に適したいすれの抗生物質であってもよい。本明細書に記載される組成物及び／又は担体と使用されてもよい抗生物質の非限定的な例には、アミカシン、ゲンタマイシン、ケナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、ストレプトマイシン、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、ジリスロマイ50

シン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、トロレアンドマイシン、アモキシシリソルコザシリソル、アンピシリン、アズロシリソル、カルベニシリソル、クロザシリソル、ジクロキサシリソル、フルコザシリソル、メジオシリソル、ナフシリソル、ペニシリソル、ピペラシリソル、チカルシリソル、バシトラシリソル、コリスチン、ポリミキシンB、シプロフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン、モキシフロキサシン、ノルフロキサシン、オフラザシン、トロバフロキサシン、マフェニド、スルファセタミド、スルファメチゾール、スルファサラジン、スルフィソキサゾール、トリメトプリム、コトリモキサゾール、デメクロサイクリン、ソキシサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、バンコマイシン、及びそれらの塩、などが含まれる。さらに、抗生物質には、任意のスルホン、例えば、ダブソン（ジアミノジフェニルスルホン（DOS））又は任意のダブソン誘導体、例えば、ダブソンのアミノ酸アミド（Pochopi et al., International Journal of Pharmaceutics, 121(2):157-167 (1995) 参照）、PROMI N（グルコスルホンナトリウム）、DIASONE（スルホキソンナトリウム）、SULPHETRONE（ソラブソン）、PROMIZOLE（チアゾールスルホン）、PROMACETIN（アセトスルホン）などが含まれてもよい。さらなるスルホンは、記載されている（Doub, Medicinal Chem, 5:350-425 (1961) 参照）。本開示に記載される方法のいずれの実施形態においても、ダブソンなどのスルホンは、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト、又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物と一緒に対象の眼領域に投与されてもよい。スルホン及び少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストは、同じ組成物又は別個の組成物で投与されてもよく、互いに同時に又は一方から他方に連続的に投与されてもよい。実施形態において、ダブソンは、組成物中、組成物の全重量に基づいて0.0005重量%～10重量%、例えば、0.05重量%～5重量%、又は0.1重量%～3重量%、又は0.5重量%～0.8重量%、又は0.7重量%～4重量%の範囲の量で存在し得る。ダブソンは、組成物中、組成物の全重量に基づいて、約0.0005重量%～10重量%、例えば、約0.0005重量%～1重量%、又は0.005重量%～5重量%、又は0.05重量%～3重量%、又は約0.5重量%～2重量%、又は0.07重量%～約6重量%の範囲の量のアルドステロンアンタゴニスト（例えば、スピロノラクトン）と一緒に存在し得る。

## 【0069】

[0074] ステロイド化合物：

[0075] 別の態様において、組成物及び/又は担体は、少なくとも1種のステロイドをさらに含んでもよい。ステロイドは、対象、特に哺乳動物対象、より特にはヒト対象における使用に適したいたずれのステロイドであってもよい。本明細書に記載される組成物及び/又は担体と使用されてもよいステロイドの非限定的な例には、21-アセトキシプレグネノロン、アセトニド、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、ケノデオキシコール酸、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラゾコルト、デソニド、デソキシメタタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドナート、エチニルエストラジオール、エストラジオール、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメタゾン、フルチカゾンプロピオネット、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルランドレノリド、ホルモコルタール、ハルシノニド、ハロベタゾールプロピオネット、ハロメタゾン、ハロプレドンアセテート、ヘキサセトニド、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネエート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メストラノール、メチルプレドニソロソル、ミタトリエンジオール、モメタゾンフロエート、モキセストロール、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニソロン、プレドニソロン25-ジエチルアミノアセテート、プレドニソロンリン酸ナトリウム、プレドニソゾン、プレドニバール、プレドニリデン、リメクソロン、トリアムシノロン、トリアムシノロン、チクソコルトール、トリアムシノ

10

20

30

40

50

ロン、ウルソデオキシコール酸、及びそれらの塩、などが含まれる。

【0070】

[0076] 抗炎症剤：

[0077] さらに他の態様において、組成物及び／又は担体は、少なくとも1種の抗炎症剤をさらに含んでもよい。抗炎症剤は、対象、特に哺乳動物対象、より特にはヒト対象における使用に適したいずれのステロイドであってもよい。本明細書に記載される組成物及び／又は担体と使用されてもよい抗炎症剤の非限定的な例には、アセクロフェナック、アセメタシン、アセチルサリチル酸、5-アミノ-アセチルサリチル酸、アルクロフェナック、アルミノプロフェン、アンフェナック、ベンダザック、ベルモプロフェン、-ビサボロール、プロムフェナック、プロモサリゲニン、ブクロキシ酸、ブチブフェン、カルプロフェン、シンメタシン、クリダナック、クロピラック、ジクロフェナクナトリウム、ジフルニサル、ジタゾール、エフェナム酸、エトドラク、エトフェナメート、フェルビナク、フェンブフェン、フェンクロジン酸、フェンドサル、フェノプロフェン、フェンチアザク、フェプラジノール、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、グルカメタシン、サリチル酸グリコール、イブプロフェン、イブプロキサム、インドメタシン、インドプロフェン、イソフェゾラク、イソキセパク、イソキシカム、ケトプロフェン、ケトロラク、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、メサルアミン、メチアジン酸、モフェゾラク、ナプロキセン、ニフルム酸、オキサセプロール、オキサプロジン、オキシフェンブタゾン、パルノプロフェン、プロチジン酸、サラセタミド、サリチルアミドO-酢酸、サリチル硫酸、サルサレート、スリンダク、スプロフェン、スキシブゾン、テノキシカム、チアプロフェン酸、チアラミド、チノリジン、トルフェナム酸、トルメチン、トロペシン、キセンブシン、キシモプロフェン、ザルトプロフェン、ゾメピラク、トモキシプロール又はスリンダク、それらの塩、などが含まれる。  
10

【0071】

[0078] 鎮痛剤：

[0079] さらに他の態様において、組成物及び／担体は、少なくとも1種の鎮痛剤をさらに含んでもよい。鎮痛剤は、対象、特に哺乳動物対象、より特にはヒト対象における使用に適したいずれのステロイドであってもよい。鎮痛剤の非限定的な例には、アセトアミノフェン（すなわち、パラセタモール）、アセトアミノサロール、アミノクロルテノキサジン、アセチルサリチル2-アミノ-4-ピコリン酸、アセチルサリチルサリチル酸、アニレリジン、ベノキサプロフェン、ベンジルモルフィン、5-プロモサリチルアセテート酸、ブセチン、ブプレノルフェン、ブトルファノール、カブサイシン、シンコフェン、シラマドール、クロメエタシン、クロニキシン、コデイン、デソモルフィン、デゾシン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルフィン、ジメフェプタノール、ジピロセチル、エプタゾシン、エトキサゼン、エチルモルフィン、オイゲノール、フロクタフェン、フォスフォザール、グラフェニン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イブフェナック、p-ラクトフェニチド、レボルファノール、メブタジノール、メタゾシン、メトポン、モルフィネ、ナルブフィン、ニコモルフィン、ノルレボルファノール、ノルモルフィネ、オキシコドン、オキシモルフォン、ペントゾシン、フェアゾシン、フェノコール、フェノペリジン、フェニルブタゾン、フェニルサリチレート、フェニルラミドール、サリシン、サリチルアミド、チオルファン、トラマドール、ジアセレイン、アクタリット、などが含まれる。  
30  
40

【0072】

[0080] 界面活性剤／湿潤剤：

[0081] 一部の態様において、組成物及び／又は担体はまた、少なくとも1種の界面活性剤又は湿潤剤を含んでもよい。界面活性剤は、以下に限定されないが、アニオン性、カチオン性、両性、双性、及び非イオン性界面活性剤から選択されてもよい。界面活性剤が非イオン性である場合、それは、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ブロックコポリマー、脂肪酸アミド、ア  
50

ルキルフェノールエトキシレート、又はリン脂質、などからなる群から選択されてもよい。

【0073】

[0082] キレート剤：

[0083] なお他の態様において、組成物及び／又は担体はまた、以下に限定されないが、エデト酸二ナトリウム、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、エデト酸二カリウム、などのような、エデト酸塩を含めて、キレート剤を含んでもよい。

【0074】

[0084] 緩衝剤：

[0085] さらに他の態様において、組成物及び／又は担体はまた、少なくとも1種の緩衝剤を含んでもよい。緩衝剤の非限定的な例には、リン酸塩（例えば、リン酸ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸二水素カリウム及びリン酸水素二カリウムなど）、ホウ酸塩（例えば、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウムなど）、クエン酸塩（例えば、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウムなど）、酢酸塩（例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど）、炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど）、などが含まれてもよい。

【0075】

[0086] pH調整剤：

[0087] さらになお他の態様において、組成物及び／又は担体はまた、少なくとも1種のpH調整剤を含んでもよい。pH調整剤の非限定的な例には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、塩酸、リン酸、クエン酸、酢酸、などが含まれる。

【0076】

[0088] 保存剤：

[0089] なおさらに他の態様において、組成物及び／又は担体は、保存剤フリーであっても、又はまた少なくとも1種の保存剤を含んでもよい。保存剤の非限定的な例には、p-ヒドロキシベンゾエートエステル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸又はその塩、グルコン酸クロルヘキシジン、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化セチルピリジニウム、アルキルジアミノエチルグリシン塩酸塩が含まれる。組成物及び／又は担体に含まれてもよい他の化合物には、オレイン酸、1-メチル-2-ピロリドン、2,2-ジメチルオクタン酸及びモノラウリン酸N,Nジメチルラウラミド／プロピレングリコール、又はそれらの組合せが含まれ得、これらは、例えば、角膜及び結膜の表面の最上層のバイヤ特性を最小限にし、したがって、効力を改善するために含まれてもよい。

【0077】

[0090] アジュバント

[0091] さらになお、本明細書で提供される組成物及び／又は担体はまた、1種又は複数のアジュバントを含んでもよい。適当なアジュバントの非限定的な例には、ホスファチジン酸、ステロール類、例えば、コレステロール、脂肪族アミン、例えば、ステアリルアミン、飽和又は不飽和脂肪酸、例えば、ステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、リノール酸、オレイン酸及びそれらの塩、などが含まれる。

【0078】

[0092] 方法

[0093] 本明細書に記載される組成物の1種又は複数を対象の眼領域に投与する工程を含む、少なくとも1種の眼表面疾患を処置するための方法が、さらに開示される。

【0079】

[0094] 別の態様において、少なくとも1種の眼表面疾患を処置するための方法は、薬学的有効量の少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニスト（その異性体、塩、及び溶媒和物を含む）及び担体を含む組成物を対象の眼領域に投与する工程を含む。

【0080】

[0095] 開示される方法のなより特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、組成物又は担体の約0.0005重量%～1.00重量%の範囲で所望の治療有効量のアルドステロンアンタゴニストを有する、少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストを処置される対象の眼領域に送達する組成物である。少なくとも1種のアルドステロンアンタゴニストの治療有効量は、処置される対象によって耐容され得るもの及び作用部位（角膜、結膜、眼瞼縁上皮、血管、マイボーム腺／皮脂腺複合体などを含む、眼表面解剖学的構造）での臨床効果（単数又は複数）に依存して1.00重量%超であり得ることが想定される。全体を通して提供されるとおりに、本明細書に記載される方法を実施するために使用されるアルドステロンアンタゴニストは、任意のアルドステロンアンタゴニスト又はその異性体、塩、若しくは溶媒和物であり得る。特定の態様において、アルドステロンアンタゴニストは、スピロノラクトン又はその異性体、塩若しくは溶媒和物である。10

#### 【0081】

[0096] 特定の態様において、本明細書に記載される方法は、眼の前部の眼表面疾患を処置する。別の態様において、本明細書に記載される方法は、眼の後部の眼表面疾患を処置する。なお別の態様において、本明細書に記載される方法は、眼の前部の疾患及び眼の後部の疾患を処置する。

#### 【0082】

[0097] 眼の前部の眼表面疾患の非限定的な例には、炎症、びまん性ラメラ角膜炎、角膜疾患、浮腫、滲出性又は炎症性成分を有する混濁化、全身性自己免疫疾患に関する眼の疾患、ドライアイ起源の任意の眼表面障害（一般的にADDE、EDE、及び慢性ドライアイを含めて、角結膜炎、例えば、春季角結膜炎、アトピー性角結膜炎及び乾性角結膜炎）、眼瞼縁疾患、マイボーム腺疾患又は機能不全、機能不全涙症候群、前部及び／又は後部眼瞼炎、微生物感染、コンピューター視覚症候群、結膜炎（例えば、持続性アレルギー性結膜炎、巨大乳頭結膜炎、季節性間欠性アレルギー性結膜炎、通年性アレルギー性結膜炎、毒性結膜炎、細菌、真菌、寄生虫、ウイルス又はクラミジアによる感染によって引き起こされる結膜炎）、結膜浮腫、前部ブドウ膜炎、並びに任意の炎症性成分又は水性流体の成分、LASIK（登録商標）、LASEK（登録商標）などの手術に起因する炎症性状態、屈折手術、眼内レンズ移植（IOL）、白内障手術の合併症としての不可逆性角膜浮腫、傷害又は外傷（物理的、化学的、生理学的など）の結果としての浮腫、角膜の遺伝性疾患（円錐角膜、後部多形性ジストロフィーを含む角膜ジストロフィー；フックスジストロフィー（角膜及び内皮）など）、無水晶体及び偽水晶体水泡性角膜症、炎症性構成要素を有して又は有さない強膜疾患、眼瘢痕性類天疱瘡、翼状片、などが含まれる。20

#### 【0083】

[0098] 眼の後部の疾患の非限定的な例には、視神経の疾患（その細胞及び細胞レベル下の構成要素、例えば、軸索及びそれらの神経支配を含む）、緑内障（原発開放隅角緑内障、急性及び慢性閉鎖隅角緑内障並びに任意の他の続発緑内障を含む）、近視性網膜症、黄斑浮腫（糖尿病、滲出性黄斑変性及び網膜のレーザ処置に起因する黄斑浮腫などの様々な病因に起因する臨床黄斑浮腫又は血管造影囊胞性黄斑浮腫を含む）、糖尿病性網膜症、加齢黄斑変性、未熟児網膜症、網膜虚血及び脈絡膜血管新生並びに網膜の同様の疾患、網膜の遺伝性疾患及び黄斑変性、扁平部炎、ポスナージュロスマン症候群、ベーチェット病、フォークト-小柳-原田症候群、過敏反応、トキソプラズマ脈絡網膜炎、眼窩の炎症性偽腫瘍、結膜水腫、結膜静脈性鬱血、眼窩周囲蜂巣炎、急性涙囊炎、非特異的脈管炎、サルコイドーシス、サイトメガロウイルス感染、などが含まれる。30

#### 【0084】

[0099] 特定の態様において、本明細書に記載される方法は、ドライアイ（ADDE、EDE、慢性ドライアイなどを含む）を処置する。

#### 【0085】

[00100] 実施形態において、本明細書に記載される組成物は、局所投与によって対象の眼領域に投与される。一態様において、ドライアイを処置するための方法であって、スピロノラクトン及びヒドロキシプロピルメチルセルロースを含み、並びに／又は1種若しく40

は複数の保存剤を任意選択により含み、並びに / 又は効力を増加させるための 1 種若しくは複数の化合物を任意選択により含む組成物を対象の眼領域に局所投与する工程と；ドライアイの 1 つ又は複数の症状又は原因を減少させ又は防止する工程とを含む方法が提供される。実施形態において、組成物のスピロノラクトンは、エプレレノン、カンレノン、プロレノン、及び / 又はメクスレノンの 1 種又は複数によって置換又は補充され得る。

#### 【 0 0 8 6 】

[00101] なお他の実施形態において、組成物は、1 種又は複数の追加の薬学的薬剤と一緒に投与される。1 種又は複数の追加の薬学的薬剤は、本明細書に記載される組成物の投与の前、後、又はそれと同時に投与されてもよい。一態様において、1 種又は複数の追加の薬学的薬剤は、本明細書に記載される組成物の投与の前に投与される。別の態様において、1 種又は複数の追加の薬学的薬剤は、本明細書に記載される組成物の後で投与される。なおさらに別の態様において、1 種又は複数の追加の薬学的薬剤は、本明細書に記載される組成物の投与と同時に投与される。1 種又は複数の追加の薬学的薬剤が組成物の投与と同時に投与される実施形態において、追加の薬学的薬剤は、本明細書に記載される組成物と一緒に製剤化されてもよいか、又は本明細書に記載される組成物が投与されるのとほぼ同時に別個の薬学的薬剤として投与されてもよい。10

#### 【 0 0 8 7 】

[00102] このような方法は、（組成物の重量又は体積に基づいて）0 . 0 5 % ~ 1 0 % 、例えば、0 . 0 5 % ~ 1 % 、又は0 . 1 % ~ 1 % 、又は0 . 1 5 % ~ 0 . 8 % 、又は0 . 2 % ~ 0 . 7 % 、又は0 . 3 % ~ 0 . 5 % 、又は0 . 4 % ~ 0 . 9 % のスピロノラクトン、エプレレノン、カンレノン、プロレノン、及び / 又はメクスレノンを含む組成物を投与する工程を含み得る。このような方法は、1 日 1 ~ 8 回；及び / 又は1 日 1 ~ 4 回、1 ~ 4 週間、；及び / 又は1 日 1 ~ 4 回、4 週までの間、次いで、1 日 1 ~ 2 回組成物を投与する工程を含み得る。一部の患者について、組成物は、無期限に、恒久的に、又はそうでなければ、維持療法として長期的に投与され得る。一部の例において、本方法は、本明細書に記載される組成物を対象に維持療法として対象の生涯を通して投与する工程を含み得る。20

#### 【 0 0 8 8 】

[00103] 本方法は、ドライアイ、例えば、視覚障害、約熱感、発赤、刺激、ざらざら感 (grittiness) 、薄膜で覆われた感 (filminess) 、炎症、不快感、疼痛、結膜水腫、弛緩症、充血脈管系、前部眼瞼縁血管新生、ゾーン A 後部眼瞼縁血管新生、又はマイボーム腺の閉塞、粘度、濁度、損失、脱落、若しくは機能不全の 1 つ又は複数の症状及び / 又は原因を防止し及び / 又は減少させるために使用され得る。本発明の方法によれば、ドライアイの症状又は原因の減少又は防止は、生体染色、例えば、リサミングリーン染色によって定量的又は定性的に証明される。30

#### 【 0 0 8 9 】

[00104] ある態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために眼に局所投与される。特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために角膜に局所投与される。なお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために強膜に局所投与される。なおさらに別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために結膜に局所投与される。さらになお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために涙囊に局所投与される。なお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために涙管に局所投与される。なお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために眼角に局所投与される。なおさらに別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、ドライアイを処置するために眼瞼に局所投与される。40

#### 【 0 0 9 0 】

[00105] 一態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、液体（例えば、眼科用点眼剤）を対象の眼領域に投与することによって局所50

投与される。さらに別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、懸濁液を対象の眼領域に投与することによって局所投与される。別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、クリームを対象の眼領域に投与することによって局所投与される。なお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、乳濁液を対象の眼領域に投与することによって局所投与される。さらに別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、ゲルを対象の眼領域に投与することによって局所投与される。なおさらに別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、ペースト、ペレット、軟膏、スプレー、又はナノ粒子ビヒクルを対象の眼領域に投与することによって局所投与される。さらになお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、ゲルを対象の眼領域に投与することによって局所投与される。別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、軟膏を対象の眼領域に投与することによって局所投与される。なお別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、粒子（例えば、ナノサイズ又はマクロサイズ粒子、ペレットなど）を対象の眼領域に投与することによって局所投与される。さらに別の特定の態様において、本明細書に記載される組成物は、例えば、ドライアイを処置するために、スラリーを対象の眼領域に投与することによって局所投与される。

## 【0091】

10

[00106] 投与工程は、当技術分野で公知の任意の方法（例えば、液体ドロッパー、ナノ粒子ビヒクル、ガム材料（例えば、キサンタンガム材料、スプレー、眼の上に装着された材料、例えば、パッチ、コンタクトレンズなどに対する本明細書に記載される組成物の適用）によって行うことができる。さらに、本明細書で提供される組成物は、眼表面疾患が処置されるまで、必要に応じて繰り返されてもよい（例えば、投与工程において、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回などのように、2回以上）。

## 【0092】

20

[00107] 単独若しくは他の活性剤、例えば、ダプソン及び／若しくはプレドニゾンと組み合わせてのアルドステロンアンタゴニスト、又はこれらの成分を含む調製物は、直接眼瞼及び／又はマイボーム腺中に眼瞼下のみならず結膜下に注射され得る。

30

## 【実施例】

## 【0093】

[00108] 実施例

[00109] 以下の実施例は、例証の目的のために提供され、本明細書で特許請求されるとおりの実施形態の範囲を限定することは意図されない。当業者に思い浮かぶ、例示された実施例におけるいすれの変形も、本開示の範囲内に入ることが意図される。

## 【0094】

[00110] 実施例1：組成物の調製

40

[00111] 材料：

[00112] アルドステロンアンタゴニスト：

[00113] スピロノラクトン粉末（0.001～0.01g）（Letco Medical, Decatur, AL, USA）又は（PCCA, Houston, TX, USA）（又は当量の、エプレレノン、カンレノン、プロレノン、及び／若しくはメクスレノン、又はスピロノラクトンとの組合せ）。

## 【0095】

[00114] 担体：

[00115] ヒプロメロース-PF（保存剤フリーの、塩化ナトリウムなしのヒプロメロースの0.3%溶液；リン酸ナトリウムで緩衝された）（テキサス州、ヒューストンのGree npark Pharmacyにより調製された）。

## 【0096】

50

[00116] 方法 :

[00117] 乳棒付きのガラス乳鉢中で、ペーストが作られるまでスピロノラクトンを数滴のヒプロメロース（HPMC）で湿潤させる。好ましくは、アルドステロン薬剤と混合するための H P M C 出発材料は、0 . 0 1 % ~ 5 %、例えば、0 . 0 5 % ~ 0 . 8 %、又は0 . 1 % ~ 0 . 5 %、又は0 . 2 % ~ 1 %、又は0 . 3 % ~ 2 %、又は0 . 4 % ~ 3 %、又は0 . 5 % ~ 4 % の H P M C を含み、保存剤フリーである。全組成物のおおよそ 9 0 % ~ 9 9 . 9 % の合計量が H P M C 出発材料であり、スピロノラクトンの懸濁液を作製するよう 10 に混合されるまでヒプロメロースを徐々に添加し続ける。好ましくは、最終生成物において、おおよそ 9 1 % ~ 9 9 . 8 % (全組成物の重量パーセント)、例えば、約 9 2 % ~ 9 9 . 7 %、又は約 9 3 % ~ 9 9 . 6 %、又は約 9 4 % ~ 9 9 . 5 %、又は約 9 5 % ~ 9 9 . 4 %、又は約 9 6 % ~ 9 9 . 3 %、又は約 9 7 % ~ 9 9 . 2 %、又は約 9 8 % ~ 9 9 . 1 %、又は約 9 9 % の H P M C 出発材料が使用される。スピンバーを有する適切なサイズのアンバーガラスバイアル中にこの懸濁液を移す。バイアルをキャップし、密封する。オートクレーブ中にキャップが外れることを防止するためにバイアルの上部に十分なヘッドスペースを残すように、適切なサイズのバイアルを選択することを確実にする。内容物が入ったバイアルをオートクレーブする。オートクレーブ直後に、バイアルをホットプレートスピンバースターラ上に置く。スピンバーにより懸濁液は室温で一晩攪拌される。各液滴容器中に 1 5 m l を移す。オートクレービングに加えて又はその代わりに、滅菌手順を使用することができる。いずれの公知の滅菌手順又はこのような手順の組合せも使用することができる。開封 3 0 日後に残存する内容物をすべて廃棄する。（保存剤フリー）。 20

【 0 0 9 7 】

[00118] 実施例 2 : 対象への組成物の投与

[00119] 実施例 1 の組成物をいくつかの対象に投与する。対象は、実施例 1 の組成物を眼に眼科用点眼剤を使用して 1 日 4 回まで 1 ~ 4 週間投与するように指示されている。

【 0 0 9 8 】

[00120] 結果は、指示されたとおりに実施例 1 の組成物を使用しての処置 2 週後に、対象は、より少ない発赤、より少ない刺激、より少ないざらざら感、及びそれらの症状に対するより大きな耐性を報告していることを示す。

【 0 0 9 9 】

[00121] 定量的結果は、指示されたとおりに実施例 1 の組成物を使用する患者が、より少ない結膜発赤、改善されたマイボーム腺の閉塞、及び / 又は改善された腺の濁度を有する傾向があることを示す。定量的結果は、例えば、リサミングリーン染色、ローズベンガル染色、及び / 又はフルオレセインナトリウム染色を含めて、いずれの生体染色技術を使用しても得ることができる。このような染色技術は、例えば、健常細胞を染色しない一方で死亡及び変性細胞を染色することによって、上皮細胞破壊の程度を特定及び / 又は定量するために使用することができる。処置された患者 / 対象はまた、改善された角膜炎スコアを示し得る。 30

【 0 1 0 0 】

[00122] 実施例 3 : パイロット研究

[00123] 背景 :

[00124] ドライアイ症候群に対する慣用的処置は、涙液レベル及び炎症の取り組みに集中してきたが、患者のすべてで効力を実証することができなかった。新しい療法が、マイボーム腺機能異常（MGD）にますます取り組んできている。局所スピロノラクトンは、低毒性並びに様々な機構によって皮脂腺マイバム分泌を調節及び改善する潜在性を有する薬物である。 40

【 0 1 0 1 】

[00125] 目的 :

[00126] 本研究の目的は、ドライアイ症候群の主要な構成要素である、M G D の処置における局所スピロノラクトンの有効性を調査することであった。

【 0 1 0 2 】

50

[00127] 設計 :

[00128] 後向きコホート研究。

【0103】

[00129] 方法設定：臨床実施。

[00130] 患者研究集団：中等度から重症のマイボーム腺疾患に罹っている、2014年11月から2015年2月までの20人の患者を本研究に含めた。処方情報は、組成物を対象の両眼に局所点滴剤（topical drop）として1日当たり4回1ヶ月間、次いで、維持のためにこれ以後1日当たり2回投与することを含んだ。本開示におけるいずれの製剤も、同様に本明細書で提供されるいずれかのプロトコルによって、又は典型的な処置プロトコルによって投与することができる。スピロノラクトンの開始前に緑内障治療薬、ステロイド点眼剤及び他の脂質変更性点眼剤を受けていた患者は除外した。主観的総合ドライアイ評価、角膜炎及び結膜染色、前部眼瞼炎等級、腺閉塞等級、マイバム濁度等級、マイバム粘度等級、ゾーンA後部眼瞼縁等級、最高矯正視力、及びSchirmerスコアを含めて、いくつかのパラメーターをMGDの記述において分析した。これらのパラメーターを研究前後で比較した。フォローアップ時間は、1～7週の範囲であり、平均でおよそ3週であった。10

【0104】

[00131] 主要評価項目：中等度から重度のMGDに罹っている患者における、マイボーム腺機能異常の有病率のパラメーター（主観的総合評価、リサミングリーン角膜炎及び結膜染色、前部眼瞼炎等級、閉塞等級、血管分布等級、濁度等級、ゾーンA等級、視力並びにSchirmer涙等級）。20

【0105】

[00132] 結果：

[00133] 中等度から重度のMGDに罹っている患者は、スピロノラクトンの局所眼科用懸濁液による処置後に、改善された自己報告総合評価スコア（p=0.010）、濁度スコア（p=0.001）、及びゾーンAスコア（p=0.025）を有した。

【0106】

[00134] 結論：

[00135] MGD患者は、配合局所スピロノラクトン眼科用懸濁液を1週間より長く使用した後に改善されたドライアイ症状を報告した。MGD患者の発現されたマイバム分泌物の質は、処置後の改善された清澄度及び粘度を臨床的に示した。炎症は、処置後の後部眼瞼縁の後方約0.5mmの無血管領域で減少した。本研究により、スピロノラクトンがMGDの処置においてマイバムの質を調節し、炎症に対処することについての潜在性が実証される。30

【0107】

[00136] スピロノラクトンは、その薬理学的特性のせいでMGDを処置するために使用される潜在性を有する。スピロノラクトンは、テストステロン受容体をモジュレートすることによってMGDにおける油産生に対処し、並びにサイトカイン及びコルチゾールの産生を抑制することによってMGDに関連する炎症に対処することが考えられる。スピロノラクトンを受けている患者は、主観的ドライアイ症状、濁度スコア（発現マイバムの質）、及びゾーンAスコア（後部眼瞼縁炎症）における改善を有した。40

【0108】

[00137] 詳細な方法：

[00138] 本研究は、平均年齢48.3±18.4歳の、女性12人及び男性8人である、患者20人の後向きチャートレビューである。矯正視力は、スピロノラクトンの開始前及びフォローアップ訪問中に測定した。矯正視力は、スネレン視力表で正しく読まれた対応線に基づいてlogMARで記録した。患者は、（0=ドライアイ症状なし、10=これまでに感じられた最悪のドライアイ症状）に基づく0から10までのスケールで現試験中の症状の存在に基づいてドライアイ総合スコアを自己評価した。角膜炎及び結膜スコアは、0から3までのスケール（0=染色なし及び3=コンフルエント染色）で鼻側結膜、中心角50

膜、及び耳側結膜領域上でのリサミングリーン染色を使用して評価した。Schirmerテストは、涙液膜産生を評価するために局所麻酔剤なしで行った。前部眼瞼炎スコアは、スリットランプを使用して評価し、0から4までのスケール(0=ふけなし及び4=睫毛線全体にわたるふけ)で等級付けした。後部眼瞼縁の後方約0.5mmの無血管領域(ゾーンA)の血管分布及び炎症などの眼瞼縁異常を評価し、0から4までのスケール(0=血管新生なし及び4=縁全体の血管新生)で等級付けした。Arita, R., Zavalal, M., & Yee, R.W., "MGD Diagnosis," Curr Ophtalmol Rep, 49-57 (June 4, 2014) 参照。マイボーム腺発現(閉塞)は、下側眼瞼に圧力をかけ、0から4までのスケールで等級付けすることによって評価した。発現マイバムの質(濁度及び粘度)も、評価し、0から4まで(0=清澄油;4=濁った及び練り歯磨き粉様)等級付けした。MGDの診断は、症状で3+又は眼瞼縁異常で2+のスコアの存在に基づいて行った。(Arita et al., "Proposed diagnostic criteria for obstructive meibomian gland dysfunction," Ophthalmology, 116:2058-2063 (2009) 参照)。縁内障治療薬又はステロイド点眼剤を受けている患者は、本研究から除外した。本研究に含まれた患者は、なんらかのドライアイ状態を処置するために他の局所眼治療薬又は全身治療薬を使用する前に、スピロノラクトン点眼剤の使用を開始した。前もってオメガ-3脂肪酸及び亜麻仁油のサプリメントを受け、改善が限定されている瞬き運動を実施した後に、患者にスピロノラクトンを処方した。この試験前後における平均フォローアップ間隔は、2~6週の範囲で、22.4日であった。統計分析は、ウィルコクソンの符号順位検定によるノンパラメトリックモデルに得点データを適合させ、連続データを対t-検定でテストすることによりSTATA 13を使用して行った。

#### 【0109】

[00139] 詳細な結果:

[00140] 自己報告された症状に基づく処置前のMGDの平均主観的総合評価スコアは、 $6.0 \pm 0.610$ であった。スピロノラクトンでの処置後、平均主観的総合評価スコアは、 $4.6 \pm 0.534$ であった。患者は、自己報告総合評価スコアで $1.4 \pm 0.597$ ( $p=0.0113$ )の改善を有した。処置前の右眼の平均角膜炎及び結膜染色スコアは、鼻側、角膜、及び耳側領域で、それぞれ、 $1.0 \pm 0.201$ 、 $0.10 \pm 0.100$ 、及び $0.78 \pm 0.194$ であった。処置前の左眼の平均角膜炎及び結膜染色スコアは、鼻側、角膜、及び耳側領域で、それぞれ、 $0.95 \pm 0.198$ 、 $0.20 \pm 0.138$ 、及び $0.30 \pm 0.164$ であった。処置後の平均角膜及び結膜スコアは、右眼の鼻側、角膜、及び耳側領域で、それぞれ、 $0.83 \pm 0.189$ 、 $0.050 \pm 0.050$ 及び $0.55 \pm 0.181$ であり、左目の鼻側、角膜、及び耳側領域で、 $0.60 \pm 0.148$ 、 $0.20 \pm 0.156$ 及び $0.40 \pm 0.134$ であった。角膜炎及び結膜スコアの平均変化は、右眼の鼻側、角膜、及び耳側領域で $-0.20 \pm 0.142$ ( $p=0.168$ )、 $-0.05 \pm 0.114$ ( $p=0.655$ )、及び $-0.23 \pm 0.187$ ( $p=0.293$ )並びに左眼の鼻側、角膜、及び耳側領域で $-0.35 \pm 0.146$ ( $p=0.037$ )、 $0.00 \pm 0.126$ ( $p=1.00$ )、 $0.10 \pm 0.204$ ( $p=0.366$ )であった。

#### 【0110】

[00141] 処置前の患者の平均視力は、左眼及び右眼で、それぞれ、 $0.072 \pm 0.036$ 及び $0.022 \pm 0.034$ log MAR単位であった。処置後、患者の視力は、左眼及び右眼で、それぞれ、 $0.063 \pm 0.032$ 及び $0.069 \pm 0.051$ log MAR単位であった。MARの平均変化は、左眼について $-0.0088 \pm 0.032$ log MAR単位( $p=0.999$ )及び右眼について $0.047 \pm 0.043$ log MAR単位( $p=0.236$ )であった。

#### 【0111】

[00142] 処置前の患者の平均Schirmerスコアは、左眼及び右眼について、それぞれ、 $14.15 \pm 2.17$ mm及び $14.30 \pm 2.30$ mmであった。処置後、平均Schirmerスコアは、左眼及び右眼について、それぞれ、 $13.63 \pm 2.42$ mm及び $14.55 \pm 2.42$ mmであった。Schirmerスコアの平均変化

10

20

30

40

50

は、左眼及び右眼について、それぞれ、 $0.250 \pm 1.008$  及び  $-0.525 \pm 1.496$  であった。

【0112】

[00143] 平均前部眼瞼炎スコアは、処置前に  $0.55 \pm 0.226$  及び処置後に  $0.38 \pm 0.114$  であり；前部眼瞼炎スコアの平均改善は、 $0.175 \pm 0.230$  ( $p=0.8985$ ) であった。平均血管分布スコアは、処置前に  $1.73 \pm 0.264$  及び処置後に  $1.48 \pm 0.253$  であり、 $0.25 \pm 0.194$  ( $p=0.2699$ ) の平均改善であった。平均閉塞スコアは、処置前に  $1.98 \pm 0.234$  及び処置後に  $1.58 \pm 0.236$  であり、 $0.40 \pm 0.222$  ( $p=0.1114$ ) の平均改善であった。平均濁度スコアは、処置前に  $2.95 \pm 0.125$  及び処置後に  $2.3 \pm 0.193$  あり、 $0.65 \pm 0.141$  ( $p=0.0010$ ) の平均改善であり、 $22.03\%$  の改善に相当する。平均ゾーンAスコアは、処置前に  $3.55 \pm 0.149$  及び処置後に  $3.125 \pm 0.188$  あり、 $0.425 \pm 0.186$  ( $p=0.0248$ ) の平均改善であり、 $11.97\%$  の改善に相当する。処置前測定値、処置後測定値、及び処置の前後間の変化を、以下の表1～表3に要約する。

【0113】

【表1】

表1. 処置前の記述統計

パラメーター	平均	標準偏差
主観的総合評価	6.0	2.73
結膜 OD(鼻側)	1.0	0.896
角膜炎 OD(角膜)	0.10	0.447
結膜 OD(耳側)	0.78	0.866
結膜 OS(鼻側)	0.95	0.887
角膜炎 OS(角膜)	0.20	0.616
結膜 OS(耳側)	0.30	0.733
視力 OD(log Mar 単位) <sup>*</sup> n=19	0.022	0.149
視力 OS(log Mar 単位)	0.072	0.160
Schirmer OD(mm)	14.2	9.71
Schirmer OS(mm)	14.3	10.3
前部眼瞼炎	0.55	1.01
血管分布	1.73	1.18
閉塞	1.98	1.04
濁度	2.95	0.560
ゾーンA	3.55	0.667

20

30

40

\*患者1人は、右眼に人工器官を有したので視力から除外した。

【0114】

【表2】

表2.処置後の記述統計

パラメーター	平均	標準偏差
主観的総合評価	4.6	2.39
結膜 OD(鼻側)	0.83	0.847
角膜炎 OD(角膜)	0.050	0.224
結膜 OD(耳側)	0.55	0.809
結膜 OS(鼻側)	0.60	0.661
角膜炎 OS(角膜)	0.20	0.696
結膜 OS(耳側)	0.40	0.598
視力 OD(log Mar 単位) <sup>*</sup> n=19	0.069	0.221
視力 OS(log Mar 単位)	0.063	0.141
Schirmer OD(mm)	13.6	10.8
Schirmer OS(mm)	14.6	10.9
前部眼瞼炎	0.38	0.510
血管分布	1.48	1.13
閉塞	1.58	1.05
濁度	2.3	0.865
ゾーン A	3.125	0.841

<sup>\*</sup>患者1人は、右眼に人工器官を有したので視力から除外した。

【0 1 1 5】

10

20

【表3】

表3.前後の変化

パラメーター	平均変化	変化%	SEM	p 値
主観的総合評価	-1.4	-23.33%	2.67	0.0113
結膜 OD(鼻側)	-0.20	-20.00%	0.637	0.168
角膜炎 OD(角膜)	-0.05	-50.00%	0.510	0.655
結膜 OD(耳側)	-0.23	-29.49%	0.835	0.293
結膜 OS(鼻側)	-0.35	-36.84%	0.651	0.037
角膜炎 OS(角膜)	0.00	0.00%	0.562	1.00
結膜 OS(耳側)	0.10	20.00%	0.912	0.366
視力 OD(log Mar 単位) <sup>*n=19</sup>	0.047	213.64%	0.189	0.236
視力 OS(log Mar 単位)	0.009	-7.20%	0.144	0.999
Schirmer OD(mm)	-0.525	-3.71%	6.69	0.7295
Schirmer OS(mm)	0.25	1.75%	4.51	0.8067
前部眼瞼炎	-0.175	-31.82%	1.03	0.8985
血管分布	-0.25	-14.45%	0.866	0.2699
閉塞	-0.4	-20.25%	0.995	0.1114
濁度	-0.65	-22.03%	0.630	0.0010
ゾーンA	-0.425	-11.97%	0.832	0.0248

\*患者1人は、右眼に人工器官を有したので視力から除外した。

## 【0116】

[00144] 統計的に有意な測定値（総合評価、濁度、及びゾーンA）の変化を、図1A～図3Bにプロットする。述べたとおりに、測定されたパラメーターの大部分は、改善の傾向を示した。

30

## 【0117】

[00145] 検討：

[00146] 本研究は、MGDを処置するための局所スピロノラクトンの潜在性を評価する最初のものである。本研究は、Brian S. Wong, Mikhail de Jesus, Richard W. Yeeによる「Topical Spironolactone in the Treatment of Meibomian Gland Dysfunction」として2016年に発表されることが見込まれている。表3に示された結果に基づいて、局所スピロノラクトン眼科用懸濁液の適用は、主観的総合評価スコア、右眼の鼻側領域における角膜炎及び結膜スコア、濁度等級、並びにゾーンA等級に対して統計的に有意な効果( $p<0.05$ )を有する。総合評価スコアの変化( $p=0.0113$ )は、ドライアイ症候群(発赤、膨潤、刺激)に伴う患者の症状が減少したことを示唆する。最も統計的に有意な変化は、濁度等級におけるものである( $p=0.0010$ )。この変化は、スピロノラクトンが、その多様な薬理学的特性に基づく様々な機構によって発現マイバムの質を変化させることに役割を有し得ることを示唆する。さらに、ゾーンA等級における変化( $p=0.0248$ )は、スピロノラクトンの抗炎症特性を反映し得る。

40

## 【0118】

[00147] スピロノラクトンは、アルドステロン受容体でのその拮抗活性のためにカリウム保存性利尿薬として最初に使用された。テストステロン受容体でのその二重活性を含めてスピロノラクトンの他の特性の多くが発見されている(Terouanne, et al., "A stable prostatic bioluminescent cell line to investigate androgen and antiandrogen effe

50

cts," Molecular and Cellular Endocrinology, 160(1-2):39-49, (2001) 参照)。この特性のために、スピロノラクトンは、女性におけるホルモン性ざ瘡の処置のために及び性別適合を受けている個人におけるアンドロゲンの不要な効果を抑制するために適応外で使用されてきた。テストステロンは、マイボーム腺の発達及び機能における公知の役割を有するので、スピロノラクトンがさらなる適応外の使用を有し得、MGDに罹っている患者に利益を与えると想定することは妥当である。

#### 【0119】

[00148] 低いテストステロンレベルを有する患者におけるMGDの存在は、2002年に特定され、その後の研究により、マイボーム腺における遺伝子調節に対するアンドロゲンの影響が確認されている (Sullivan, et al., "Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and Evaporative dry eye," Ann N Y Acad Sci., 966:211-222, (2002) 参照)。2011年の研究では、テストステロンのレベルが、MGDに罹っている患者で上昇していることが示され、テストステロンの上昇レベルがMGDを診断するための診断基準として使用されるべきであることが示唆された (Sahin, et al., "Meibomian Gland Dysfunction: Endocrine Aspects," ISRN Ophthalmology, vol.2011, Article ID 4651 98.6 pages, (2011) 参照)。MGDの理解の向上後、これらの対立する結果の説明の一つは、Sullivanが、MGDをもたらす分泌過少状態を研究していた一方で、Sahinが、MGDをもたらす分泌過剰状態を研究していたことである。このことは、マイボーム腺が涙液膜を維持するための最適な質でマイバムを分泌するためにテストステロンレベルの適切なバランスを有することが必要であることを示唆する。テストステロンの弱い部分アゴニストとしてのスピロノラクトンの特性は、テストステロンのバランスがとれたレベルを維持するのを助けることができる。このスピロノラクトンの特性は、その抗炎症特性に関連し得る症状の対処に加えてMGD発病の根本的原因に対処することができる。

#### 【0120】

[00149] 経口スピロノラクトンよりもむしろ、局所スピロノラクトンを使用する利点は、有効用量を作用部位に直接送達するためにより低い濃度が必要であることである。スピロノラクトンの局所使用は依然として、起こり得る副作用を有する。小パーセンテージの患者は、スピロノラクトンの投与後の眼における穏やかな一過性の灼熱感を報告した。眼におけるスピロノラクトンの抗アルドステロン活性の役割は、明らかでない。レニン-アンジオテンシン系の存在は、緑内障に罹っている患者における眼内圧を下げるための潜在的標的として特定されている。Strain and Chaturvedi, "The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes," J Renin Angiotensin Aldosterone Syst., 3:243-246, 2002.

#### 【0121】

[00150] 実施例4: 対象へのダブソン及びスピロノラクトンの投与

[00151] 患者の多くにおいて、互いに併用して局所投与される場合、ダブソン及びスピロノラクトンは、表面症状の主観的病訴と、血管分布、ゾーンAスコア並びに眼球及び眼瞼注射に基づく全体的な改善された炎症の客観的所見とにおける加成効果(すなわち、10%~30%の改善)をもたらす。ダブソン及びスピロノラクトンは、同時に、逐次的に、同じ又は異なる組成物で投与することができる。水性構成要素の重症度並びに眼表面解剖学の必須のマクロ及びミクロ構成要素によって生じた罹患率がいかに大きいかに依存して表面疾患を伴って見られる角膜炎の改善があっても、又はなくてもよい。しかしながら、ダブソンは、十分に確立された硫黄アレルギーを有する患者で禁忌を示されてもよい。

#### 【0122】

[00152] 1mL当たりスピロノラクトン3mg及びダブソン2.5mgを含む例示的な眼科用溶液組成物15mLを、以下のとおり調製することができる。スピロノラクトン約0.31グラム及びダブソン約0.26グラムをアルコールに溶解させる。エチルアルコールは、70~95%、例えば、80~90%、又は85~95%のエチルアルコールか

10

20

30

40

50

ら使用することができる。クリーンルーム中で滅菌ガラス乳鉢中に濾過するために溶液をシリングジに戻す。スピロノラクトン粉末各0.3グラムについてエチルアルコールおよび8mLを必要とする。アルコール、例えば、70~95%エチルアルコールを含む追加のシリングジ1mLを調製する。フィルタ、例えば、テフロン(登録商標)フィルタ0.1、0.2、0.3、0.4、0.5ミクロンを使用して、溶液を滅菌ガラス乳鉢中に濾過し、フィルタを追加のアルコール(例えば、追加アルコール1~5mL)ですすぎ洗いして、フィルタ中に残されたスピロノラクトンをすべて除去する。濾過された溶液中にアルコール1mLを入れ、アルコールを蒸発させて(典型的には数時間、一晩まで)、ガラス乳鉢中に滅菌粉末を残す。シリングジ30mLを使用して滅菌バイレックス(登録商標)ボトルからスピロノラクトンビヒクル(例えば、NaClを有して又は有さずに(すなわち、保存剤フリー、PF)、0.01%~5%、例えば、0.05%~0.8%、又は0.1%~0.5%、又は0.2%~1%、又は0.3%~2%、又は0.4%~3%、又は0.5%~4%、又は5%のヒプロメロース)(例示的ビヒクルについては以下の実施例5も参照)30mLを引き上げる。同じガラス乳鉢中で、激しく攪拌/摩碎して、所望の濃度まで、スピロノラクトンビヒクル又はスピロノラクトン-PFビヒクル10mLから20mLまで、30mLまで、40mLまで、50mLまで一滴ずつ添加する。1mL当たりダプソン約2.5mg及びスピロノラクトン3mgを含む組成物の場合、添加されるビヒクルの量は、ほぼ90~100mL、例えば、約91、92、93、94、95、96、97、98、99、又は100mLである。十分に攪拌/摩碎し続けて、ペースト、次いで、懸濁液を作製する。同じ滅菌バイレックスボトル中に、懸濁液のシリングジを添加し、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10時間まで回転させる。組成物の最終pHは、約4~8のpH、例えば、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、又は8のpHの範囲である。バイレックスボトルの内容物を適切なサイズのdroptainer、例えば、droptainer 15mL中に移す。  
【0123】

[00153] 実施例5：例示的なアルドステロンアンタゴニストビヒクル

[00154] アルドステロンアンタゴニスト、例えば、スピロノラクトンを投与するための眼科用ビヒクルは、以下の方法によって調製することができる。ビーカー中洗浄(irrigation)のための水約80~100mLを、蒸気を出すまで、約70~120セルシウス度、例えば、約70~110セルシウス度、又は約75~115セルシウス度、又は約80~105セルシウス度まで加熱する。エデト酸二ナトリウム二水和物約0.04~0.06グラム(例えば、0.0.045、0.05、0.055、0.06グラム)；リン酸水素二ナトリウム約0.4~0.6グラム(例えば、0.45、0.48、0.50、0.52、0.55、0.57、0.59、0.6グラム)；リン酸二水素ナトリウム約0.05~0.2グラム(例えば、0.06、0.08、0.10、0.12、0.14、0.16、0.18、又は0.2グラム)；及び塩化カリウム約0.5~3グラム(例えば、0.8、1、1.2、1.4、1.7、2、2.2、2.5、2.8、又は3グラム)を添加し、溶解するまで攪拌する。この加熱された溶液にメトセル約0.05~0.8グラム(例えば、0.08、0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.5、0.6、0.7、又は0.8グラム)を添加し、清澄になるまで攪拌する。洗浄のために水で適切な体積にする。例えば、クエン酸0.1~0.5グラム(例えば、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45、又は0.5グラム)を使用することによって、約4、4.5、5、5.5、6、6.5の所望の酸性pHに調整するためにクエン酸を添加する。溶液をアンバーバイレックスボトルに移す。キャップを閉める。溶液が約110セルシウス度~130セルシウス度、例えば、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124セルシウス度などまでの範囲の温度に到達するまで溶液をオートクレーブ処理する。圧力は、5~30PSI、例えば、5~25PSI、又は10~20PSI、又は15~25PSI、などの範囲であることができる。オートクレーブ中の滞留時間は、約20分~2時間、例えば、30、40、45、50、55、60、  
JP 6861634 B2 2021.4.21  
10  
20  
30  
40  
50

75、80、90、100、110、又は120分の範囲であることができる。懸濁液は、オートクレーブ処理及び/又は冷却しながら、攪拌することができる。溶液を droptainer、例えば、必要に応じて、droptainer 10mL、15mL、20mL、又は30mLに移す。組成物の最終pHは、約4~8のpH、例えば、4、4.5、5、5.5、6、6.5、7、7.5、又は8のpHの範囲である。

#### 【0124】

[00155] 明細書及び実施例は、本実施形態の例証的なものであること並びに特許請求された実施形態の精神及び範囲内の他の実施形態は、それら自体を当業者に示唆することが理解される。本開示を具体的な形態及びそれらの実施形態と関連して記載してきたが、上で検討されたもの以外の様々な変更が、添付の特許請求の範囲に定義されるとおりの実施形態の精神又は範囲から逸脱することなく訴えられてもよいことが理解される。例えば、具体的に記載されたものに代わって、等価物が置き換えられてもよく、ある特定の場合では、工程の特定の適用が、添付の特許請求の範囲に記載されるとおりの開示された実施形態についての精神又は範囲から逸脱することなく、すべて逆にされても、又は間に置かれてもよい。さらに、当業者は、開示された特徴が、単独で、任意の組合せで使用されてもよく、又は所与の適用若しくは設計の要件及び仕様に基づいて省略されてもよいことを理解する。実施形態がある特定の特徴を「含むこと」に言及する場合、それは、代わりに、実施形態が特徴のいずれか1つ又は複数から「なる」又は「それから本質的になる」ことができる事が理解されるべきである。

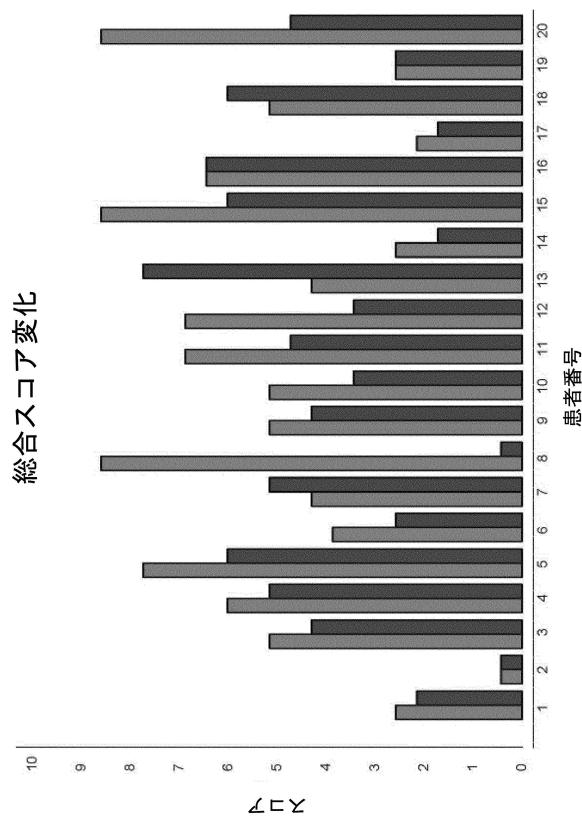
#### 【0125】

[00156] 特に、値の範囲が本明細書で提供される場合、その範囲の上限及び下限の間の各値が、やはり具体的に開示されていることが留意される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立して、同様にその範囲内で含まれても、除外されてもよい。さらに、本開示に引用された参考文献はすべて、それらの全体が本明細書に参照によりそれぞれ独立して組み込まれ、そのようなものとして、本発明の開示を可能にすることを補充する効率的な仕方を提供するだけでなく、当技術分野における通常の技術のレベルを詳述する背景を提供することが意図される。

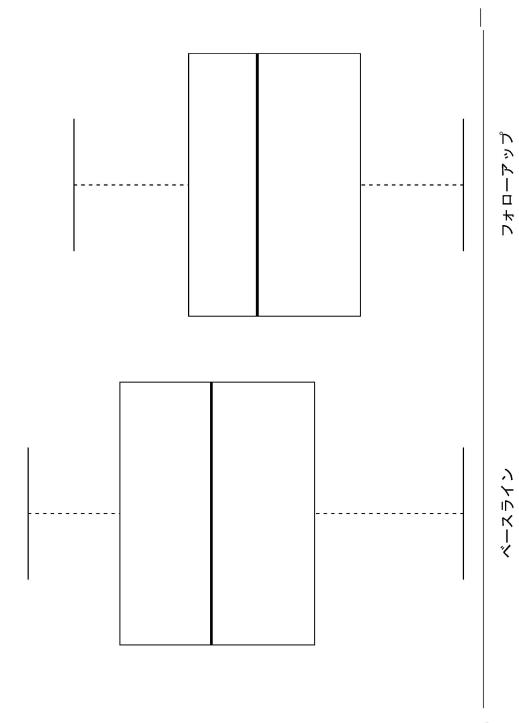
10

20

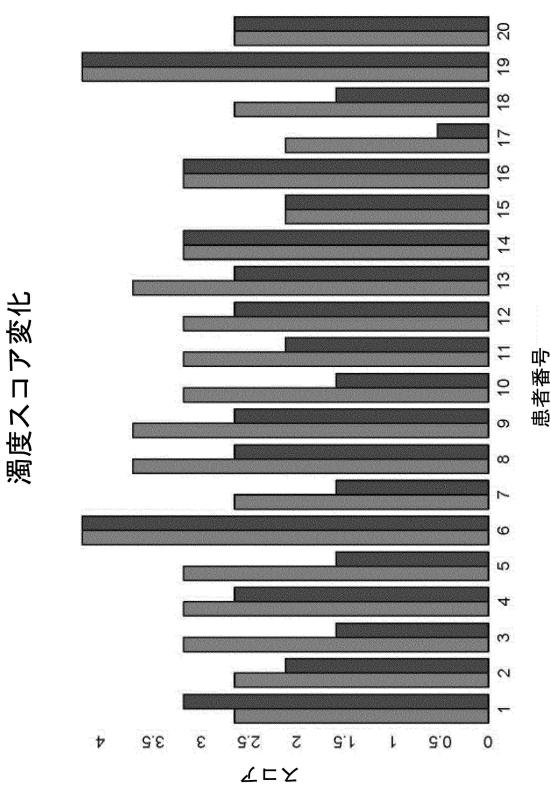
【図1 A】



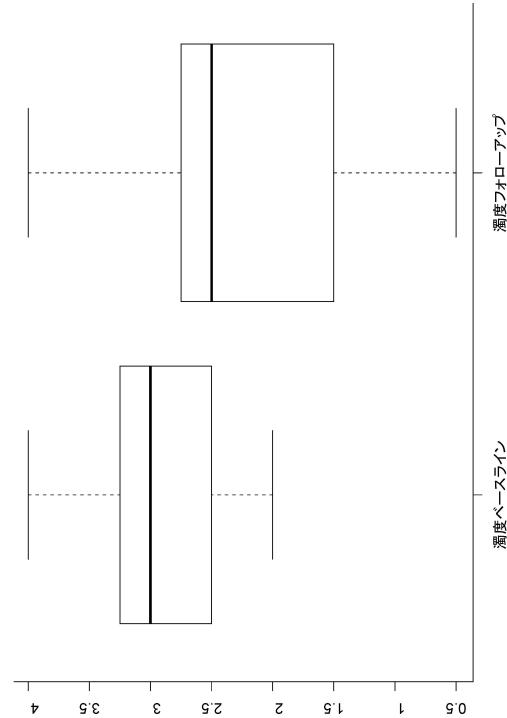
【図1 B】



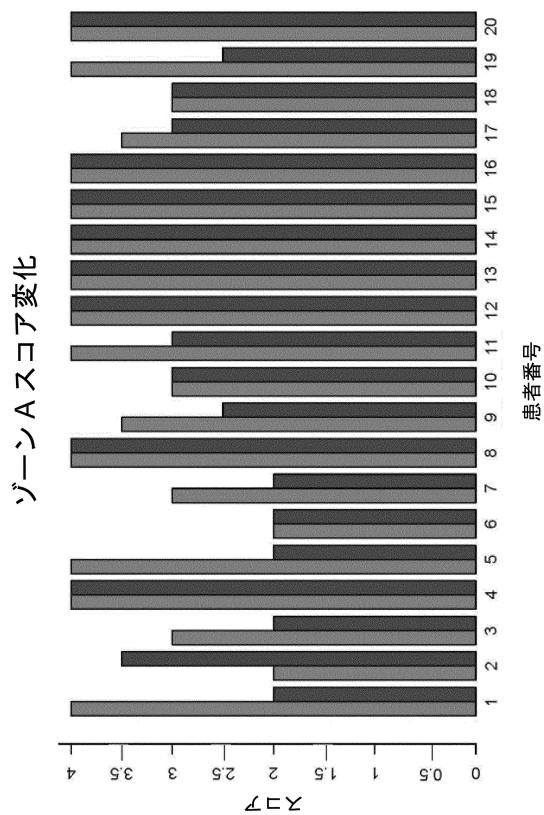
【図2 A】



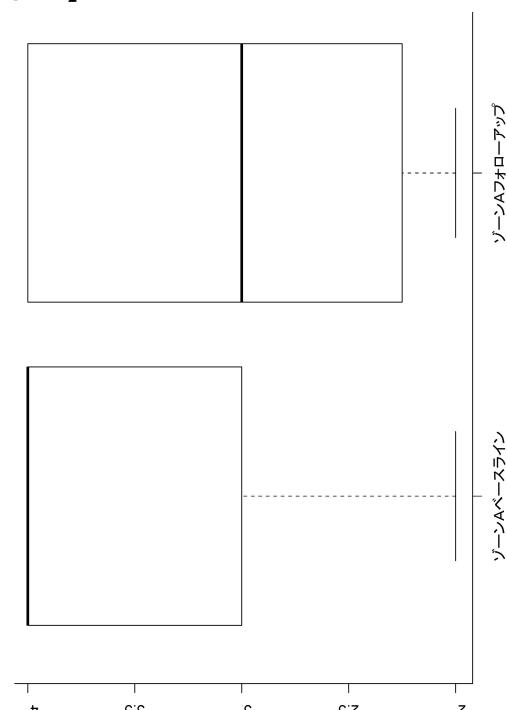
【図2 B】



【図3A】



【図3B】



---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 27/02 (2006.01) A 6 1 P 27/02

(74)代理人 100117189  
弁理士 江口 昭彦

(74)代理人 100134120  
弁理士 内藤 和彦

(72)発明者 イー, リチャード, ダブリュ.  
アメリカ合衆国, テキサス州 77005, ヒューストン, ロビンフッド ストリート 3402

(72)発明者 ヒューズ, ケネス  
アメリカ合衆国, テキサス州 77025, ヒューストン, ベレア ブールバード 4061-エ  
フ

審査官 吉田 知美

(56)参考文献 Cornea, 1996年, Vol.15, No.2, pp.120-128  
Annals of the New York Academy of Sciences, 2002年, Vol.966, No.1, pp.211-222  
Investigative Ophthalmology and Visual Science, 2017年 6月, Vol.58, Abstract no.  
2249

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 45 / 00  
A 6 1 K 31 / 00  
A 6 1 P 27 / 02  
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)  
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)