

(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2008-543878

(P2008-543878A)

(43) 公表日 平成20年12月4日(2008.12.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	4 C 0 8 6
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	4 H 0 4 5
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-517207 (P2008-517207)	(71) 出願人	503334769
(86) (22) 出願日	平成18年6月19日 (2006. 6. 19)		リジェナークス・バイオフィーマスーティ
(85) 翻訳文提出日	平成20年1月31日 (2008. 1. 31)		カルズ・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/023759		アメリカ合衆国、20814 メリーラン
(87) 国際公開番号	W02006/138708		ド州、ベセズダ、ベセズダ・メトロ・セン
(87) 国際公開日	平成18年12月28日 (2006. 12. 28)		ター、3、スイート・630
(31) 優先権主張番号	60/691, 261	(74) 代理人	100064746
(32) 優先日	平成17年6月17日 (2005. 6. 17)		弁理士 深見 久郎
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100085132
(31) 優先権主張番号	60/776, 947		弁理士 森田 俊雄
(32) 優先日	平成18年2月28日 (2006. 2. 28)	(74) 代理人	100083703
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 仲村 義平
		(74) 代理人	100096781
			弁理士 堀井 豊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 凍結乾燥したかまたは凍結乾燥させることができる形態である L K K T E T および／または L K K T N T ペプチド組成物

(57) 【要約】

アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、または、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、あるいはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれている組成物であって、該組成物には、少なくとも1つのアミノ酸安定剤または凍結乾燥増量剤が含まれており、該組成物は、凍結乾燥した形態または凍結乾燥させることができる形態である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、または、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、あるいはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれている組成物であって、該組成物には、少なくとも 1 つのアミノ酸安定剤が含まれており、該組成物は、凍結乾燥した形態であるかまたは凍結乾燥させることができる形態である、組成物。

【請求項 2】

前記アミノ酸安定剤に、アラニン、リジン、グリシン、またはグルタミン酸の少なくとも 1 つが含まれている、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 3】

前記アミノ酸安定剤に、少なくとも 1 つの 50 mM のアミノ酸安定化剤が含まれている、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記アミノ酸安定剤にグリシンが含まれている、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記アミノ酸安定剤に 50 mM のグリシンが含まれている、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 6】

炭水化物、糖アルコール、単糖、二糖、多糖、ポリオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、スクロース、またはデキストロースの少なくとも 1 つが含まれている増量剤がさらに含まれている、請求項 1 に記載の組成物。

20

【請求項 7】

組成物が水性媒体の中に存在する場合に所望の生理学的に許容される pH レベルになるように組成物の pH を調整することができる酸性もしくは塩基性 pH 調整剤の少なくとも 1 つと、組成物が前記水性媒体の中に存在する場合に前記所望の pH を実質的に維持するための緩衝剤がさらに含まれている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 pH 調整剤に、NaOH または HCl の少なくとも 1 つが含まれる、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記緩衝剤に、酢酸のナトリウム塩、アスコルビン酸のナトリウム塩、ホウ酸のナトリウム塩、炭酸のナトリウム塩、リン酸のナトリウム塩、クエン酸のナトリウム塩、グルコン酸のナトリウム塩、乳酸のナトリウム塩、プロピオン酸のナトリウム塩、炭酸のカルシウム塩、プロピオン酸のカルシウム塩、リン酸のカリウム塩、Tris 緩衝剤、酢酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、またはホウ酸緩衝剤の少なくとも 1 つが含まれる、請求項 7 に記載の組成物。

30

【請求項 10】

前記緩衝剤がクエン酸ナトリウムである、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記緩衝剤が約 0.05 ~ 1.0 の緩衝能を有している、請求項 7 に記載の組成物。

40

【請求項 12】

前記緩衝剤が約 0.01 ~ 0.1 の緩衝能を有している、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記所望の pH レベルが、約 3.5 ~ 11.5 の範囲にある、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記所望の pH レベルが、約 5.0 ~ 7.8 の範囲にある、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記ペプチド剤に、アミノ酸配列 K L K K T E T、アミノ酸配列 L K K T E T Q、T₄、T₄ の N 末端変異体、T₄ の C 末端変異体、または T₄ のイソ型が含まれる、

50

請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

水性媒体がさらに含まれている組成物であって、前記ペプチド剤が、前記水性媒体中に、約 0.001 ~ 1,000 mg/ml の範囲の濃度で存在している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

少なくとも 1 つのステロイドがさらに含まれている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

凍結乾燥した形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、または、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、あるいはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤と、凍結乾燥増量剤またはアミノ酸安定剤の少なくとも 1 つが含まれている組成物であって、前記組成物は凍結乾燥した形態である、組成物。

10

【請求項 20】

前記アミノ酸安定剤に、アラニン、リジン、グリシン、またはグルタミン酸の少なくとも 1 つが含まれている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アミノ酸安定剤に、少なくとも 1 つの 50 mM のアミノ酸安定化剤が含まれている、請求項 20 に記載の組成物。

20

【請求項 22】

前記アミノ酸安定剤にグリシンが含まれている、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記アミノ酸安定剤に 50 mM のグリシンが含まれている、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 24】

炭水化物、糖アルコール、単糖、二糖、多糖、ポリオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、スクロース、またはデキストロースの少なくとも 1 つが含まれている増量剤がさらに含まれている、請求項 19 に記載の組成物。

30

【請求項 25】

組成物が水性媒体に溶解させられた場合に所望の生理学的に許容される pH レベルになるように組成物の pH を調整することができる酸性もしくは塩基性 pH 調整剤の少なくとも 1 つと、組成物が前記水性媒体に溶解させられた場合に前記所望の pH を実質的に維持するための緩衝剤がさらに含まれている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 pH 調整剤に、NaOH または HCl の少なくとも 1 つが含まれる、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記緩衝剤に、酢酸のナトリウム塩、アスコルビン酸のナトリウム塩、ホウ酸のナトリウム塩、炭酸のナトリウム塩、リン酸のナトリウム塩、クエン酸のナトリウム塩、グルコン酸のナトリウム塩、乳酸のナトリウム塩、プロピオン酸のナトリウム塩、炭酸のカルシウム塩、プロピオン酸のカルシウム塩、リン酸のカリウム塩、Tris 緩衝剤、酢酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、またはホウ酸緩衝剤の少なくとも 1 つが含まれる、請求項 25 に記載の組成物。

40

【請求項 28】

前記緩衝剤がクエン酸ナトリウムである、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記緩衝剤が約 0.05 ~ 1.0 の緩衝能を有している、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 30】

50

前記緩衝剤が約 0.01 ~ 0.1 の緩衝能を有している、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記所望の pH レベルが、約 3.5 ~ 11.5 の範囲にある、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 32】

前記所望の pH レベルが、約 5.0 ~ 7.8 の範囲にある、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記ペプチド剤に、アミノ酸配列 K L K K T E T、アミノ酸配列 L K K T E T Q、T₄、T₄ の N 末端変異体、T₄ の C 末端変異体、または T₄ のイソ型が含まれる、請求項 19 に記載の組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

関連出願の相互参照

本出願は、2005 年 6 月 17 日に提出された米国仮特許出願番号 60/691,261、および 2006 年 2 月 28 日に提出された米国仮特許出願番号 60/776,947 の権利を請求する。

【0002】

20

発明の分野

本発明は、L K K T E T および / または L K K T N T 組成物、ならびに方法の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

背景技術の説明

サイモシン₄は、最初は、インビトロにおいて内皮細胞の移動と分化の間にアップレギュレートされるタンパク質として同定された。サイモシン₄は当初は胸腺から単離され、そしてこれは、様々な組織の中で同定された 43 アミノ酸の、4.9 kDa の至るところに存在しているポリペプチドである。いくつかの役割がこのタンパク質に起因するとされており、これには、内皮細胞の分化および移動、T 細胞の分化、アクチンの隔離、血管新生、および創傷の治癒における役割が含まれる。

30

【0004】

多くの T₄ イソ型が同定されており、これらは、T₄ についての既知のアミノ酸配列に対して、約 70%、または約 75%、または約 80%、またはそれ以上の相同性を有している。このようなイソ型としては、例えば、T₄^{a1a}、T₉、T₁₀、T₁₁、T₁₂、T₁₃、T₁₄、および、T₁₅ が挙げられる。T₄ と同様に、T₁₀ および T₁₅ イソ型は、アクチンを隔離することが示されている。T₄、T₁₀、および T₁₅、ならびにこれらの他のイソ型は、アクチンの隔離または結合を媒介することに関係していると見られているアミノ酸配列 L K K T E T または L K K T N T を共有している。いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、本明細書に記載されるペプチド剤の活性は、そのような薬剤の抗炎症活性に少なくとも一部原因がある可能性がある。T₄ はまた、アクチンの重合を調節することもできる（例えば、-

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

50

L K K T E T および / または L K K T N T 組成物、ならびに方法が、当該分野で依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明の要旨

1つの実施形態にしたがうと、ペプチド剤が含まれている組成物には、アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、または、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、あるいはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれる。該組成物には、少なくとも1つのアミノ酸安定剤が含まれており、該組成物は、凍結乾燥した形態または凍結乾燥させることができる形態である。

10

【0007】

別の実施形態にしたがうと、組成物には、アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチドの生産を刺激する刺激剤、またはその保存的変異体と、凍結乾燥増量剤またはアミノ酸安定剤の少なくとも1つが含まれており、上記組成物は凍結乾燥した形態である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0008】

発明の詳細な説明

20

様々な目的のために被験体に投与される多くの組成物には、被験体に対して害を及ぼす可能性がある1つ以上の成分が含まれる。

【0009】

例えば、塩化ベンザルコニウム (B A K) のような保存剤 (これは、多くの眼科用製品および化粧品製品の中に存在している) は、製品が投与されると表面の刺激および / または損傷を引き起こす可能性がある。症状には、赤みおよび不快感が含まれ得る。

【0010】

B A K のような4級アンモニウム塩が含まれている点眼薬の常用に伴う眼の表面での刺激およびアポトーシスは顕著であり、そして深刻さを増す問題である。患者は、多くの場合は、赤みや、全体的な眼の不快感のような症状を発症する。本発明のペプチド剤 (例えば、サイモシン 4 (T 4)) は、B A K のような4級アンモニウム塩と眼組織との接触と組み合わせる被験体に投与される場合に、眼組織の損傷もしくは傷害を処置するか、または予防するために利用することができる。

30

【0011】

本発明を適用することができる4級アンモニウム塩の例としては、B A K、セトリミド、塩化ベンゾキソニウムなどが挙げられる。

【0012】

1つの実施形態にしたがうと、ペプチド剤は、同じ処方物の一部として (例えば、B A K または他の4級アンモニウム塩が含まれている処方物に対する添加剤として) B A K のような4級アンモニウム塩と一緒に投与される。B A K のような4級アンモニウム塩は、多くの眼科用溶液 (例えば、緑内障用の点眼薬) において保存剤として一般的に使用されている成分である。

40

【0013】

別の実施形態においては、ペプチド剤は、B A K のような4級アンモニウム塩の投与の前に、および / または B A K のような4級アンモニウム塩の投与の間に、および / または B A K のような4級アンモニウム塩の投与後に、投与することができる。

【0014】

1つの実施形態にしたがうと、本発明は、角膜上皮眼組織の損傷を予防すること (そのような眼組織の細胞のアポトーシスを防ぐことが含まれる) において特に有用である。例えば、本発明は、抗緑内障用の点眼薬、または他の点眼薬についてのアジュバントとして

50

利用することができる。

【0015】

1つの態様にしたがうと、眼科的に許容される組成物には、アミノ酸配列LKKTE TもしくはLKKTNT、またはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤が含まれる。

【0016】

別の態様にしたがうと、眼組織を処置する方法には、上記眼組織に、アミノ酸配列LKKTE TもしくはLKKTNT、またはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤が含まれている眼科的に許容される組成物を局所投与する工程が含まれる。

【0017】

1つの実施形態においては、本発明により、本明細書中に記載されるペプチド剤が含まれている組成物の有効量を眼組織と接触させることによる処置方法が提供される。直接の投与の例としては、例えば、本明細書中に記載されるペプチド剤が含まれている、溶液剤、ローション剤、膏薬、ゲル剤、クリーム剤、ペースト剤、スプレー、懸濁剤、分散剤、ヒドロゲル、軟膏、油剤、または泡剤の直接の塗布による組織の接触が挙げられる。

【0018】

いかなる特定の理論にも束縛されることは望まないが、サイモシン 4 (T 4またはTB4)のようなアクチン隔離ペプチド、およびアミノ酸配列LKKTE TもしくはLKKTNTまたはそれらの保存的変異体が含まれているアクチン隔離ペプチドまたはペプチド断片が含まれている他の薬剤は、眼組織が健常であるように促進する。

【0019】

サイモシン 4は、最初は、インビトロにおいて内皮細胞の移動と分化の間にアップレギュレートされるタンパク質として同定された。サイモシン 4は当初は胸腺から単離され、そしてこれは、様々な組織の中で同定された43アミノ酸の、4.9 kDaの至るところに存在しているポリペプチドである。いくつかの役割がこのタンパク質に起因するとされており、これには、内皮細胞の分化および移動、T細胞の分化、アクチンの隔離、血管新生、および創傷の治癒における役割が含まれる。

【0020】

1つの実施形態にしたがうと、本発明は、サイモシン 4、および/またはT 4イソ型、類似体または誘導体 (LKKTE T、LKKTE TQ、酸化型T 4、T 4スルホキシド、T 4のN末端変異体、およびT 4のC末端変異体が含まれる) に好ましく適用できる。

【0021】

1つの実施形態にしたがうと、本発明にしたがって使用することができる組成物にはサイモシン 4 (T 4)、および/またはT 4イソ型、類似体、または誘導体 (T 4スルホキシドを含むT 4の酸化された形態、T 4のN末端変異体、およびT 4のC末端変異体が含まれる)、ならびにアミノ酸配列LKKTE Tおよびその保存的変異体が含まれているまたは本質的にそれらから構成されているポリペプチドまたはペプチド断片のようなペプチド剤が含まれる。国際出願番号PCT/US99/17282 (引用により本明細書中に組み入れられる) には、本発明にしたがって有用であり得るT 4のイソ型、さらには、本発明とともに利用することができるアミノ酸配列LKKTE TもしくはLKKTNTおよびそれらの保存的変異体が開示されている。国際出願番号PCT/GB99/00833 (WO99/49883) (引用により本明細書中に組み入れられる) には、本発明にしたがって利用することができる酸化型のサイモシン 4が開示されている。本発明を、主にT 4およびT 4イソ型に関して、本明細書中以下に記載するが、以下の記載は、アミノ酸配列LKKTE TもしくはLKKTNT、LKKTE TもしくはLKKTNT、それらの保存的変異体が含まれているかまたは本質的にそれらから構成されているペプチドおよび断片、ならびに/あるいはT 4イソ型、類似体、または誘導体 (酸化型T 4、T 4のN末端変異体、およびT 4のC末端変異体が含まれる) にも同様に適用できるように意図されることが理解される。

10

20

30

40

50

【0022】

1つの実施形態にしたがうと、本発明の組成物は、1日に1回、1日おきに、1週間おきに、1ヶ月おきになどで、投与日1日につき1回の投与または複数回の投与（例えば、投与日1日につき2回、3回、4回、またはそれ以上の投与回数）で投与することができる。

【0023】

多くのT₄イソ型が同定されており、これらは、T₄についての既知のアミノ酸配列に対して、約70%、または約75%、または約80%、またはそれ以上の相同性を有している。このようなイソ型としては、例えば、T₄^{a1a}、T₉、T₁₀、T₁₁、T₁₂、T₁₃、T₁₄、およびT₁₅が挙げられる。T₄と同様に、T₁₀およびT₁₅イソ型は、アクチンを隔離することが示されている。T₄、T₁₀、およびT₁₅、ならびにこれらの他のイソ型は、アクチンの隔離または結合を媒介することに関係していると考えられているアミノ酸配列LKKTETまたはLKKTNTを共有している。T₄は、抗炎症活性を有しており、また、アクチンの重合を調節することもできる（例えば、 γ -サイモシンは、遊離のG-アクチンを隔離することによってF-アクチンを脱重合させると見られている）。T₄のアクチンの重合を調節する能力は、LKKTETまたはLKKTNT配列を介してアクチンに結合するかまたはアクチンを隔離するその能力が原因である可能性がある。したがって、T₄と同様に、抗炎症性であり、そして/または、アクチンに結合するかもしくはアクチンを隔離する、またはアクチンの重合を調節する他のタンパク質（アミノ酸配列LKKTETを有しているT₄イソ型が含まれる）は、本明細書中で示されるように、単独で、またはT₄と組み合わせて有効であるようである。

【0024】

したがって、既知のT₄イソ型（例えば、T₄^{a1a}、T₉、T₁₀、T₁₁、T₁₂、T₁₃、T₁₄、およびT₁₅）、ならびにまだ同定されていないT₄イソ型も、本発明の方法に有用であろうということが具体的に予想される。したがって、そのようなT₄イソ型は、被験体において行われる方法が含まれる、本発明の方法において有用である。したがって、本発明によってはさらに、T₄、ならびにT₄イソ型（T₄^{a1a}、T₉、T₁₀、T₁₁、T₁₂、T₁₃、T₁₄、およびT₁₅）と、眼科的に許容される担体を含む組成物が提供される。

【0025】

加えて、抗炎症活性および/またはアクチンを隔離するかもしくはアクチンに結合する能力を有しているか、あるいは、適切なアクチンの隔離、結合、移動、もしくは重合アッセイにおいて明らかであるか、またはアクチンの結合を媒介するアミノ酸配列（例えば、LKKTETもしくはLKKTNT）の存在によって同定される、アクチンを移動させることができるかまたはアクチンの重合を調節することができる他の薬剤またはタンパク質も、本発明の方法において同様に使用することができる。このようなタンパク質としては、例えば、ゲルゾリン、ビタミンD結合タンパク質（DBP）、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、Dnase I、ピリン、フラグミン、セヴェリン、キャッピングタンパク質、 γ -アクチニン、およびアキュメンチンを挙げることができる。このような方法には、被験体において行われる方法が含まれるので、本発明によってさらに、本明細書中に示されるように、ゲルゾリン、ビタミンD結合タンパク質（DBP）、プロフィリン、コフィリン、デパクチン、Dnase I、ピリン、フラグミン、セヴェリン、キャッピングタンパク質、 γ -アクチニン、およびアキュメンチンが含まれている薬学的組成物が提供される。したがって、本発明には、アミノ酸配列LKKTETまたはLKKTNT、およびそれらの保存的変異体が含まれているポリペプチドの使用が含まれる。

【0026】

本明細書中で使用される場合は、用語「保存的変異体」またはその文法上のバリエーションは、別の生物学的に類似している残基による1つのアミノ酸残基の置き換えを示す。保存的なバリエーションの例としては、イソロイシン、バリン、ロイシン、またはメチオ

10

20

30

40

50

ニンのような疎水性残基の、別のものでの置き換え、極性残基の別のものでの置き換え（例えば、アルギニンのリジンでの置換、グルタミン酸のアスパラギン酸での置換、またはグルタミンのアスパラギンでの置換など）が挙げられる。

【0027】

1つの実施形態にしたがうと、本発明の組成物は点眼用処方物である。

1つの実施形態にしたがうと、本発明で使用される組成物には、本明細書中に記載されるペプチド剤が、1mlあたり約0.001~1000マイクログラム(mcg/ml)、より好ましくは、約0.1~100mcg/ml、最も好ましくは、約1~10mcg/mlの範囲の濃度で含まれる。特に好ましい実施形態においては、ペプチド剤はT 4である。

10

【0028】

1つの実施形態にしたがうと、本発明は、眼組織の、約0.0001~1重量%の範囲、好ましくは約0.001~0.1重量%の範囲、より好ましくは約0.002~0.05重量%の範囲の濃度の4級アンモニウム塩（例えば、BAK）との接触によって生じる眼組織の損傷もしくは傷害を処置または予防するために有用である。1つの実施形態においては、4級アンモニウム塩は、約0.005~0.02重量%の濃度である。

【0029】

1つの実施形態にしたがうと、本発明にはまた、眼科的に許容される担体の中に本明細書中に記載されるペプチド剤が含まれている薬学的組成物が含まれる。このような担体としては、例えば、本明細書中に列挙される担体が挙げられる。

20

【0030】

1つの実施形態にしたがうと、処置を提供する実際の投与量または試薬、処方物または組成物は、被験体の大きさおよび健康状態を含む多くの要因に依存する。しかし、当業者は、PCT/US99/17282（前出）およびその中で引用されている参考文献の中に開示されている臨床的な投与量を決定するための方法および技術を記載している教示を、使用する適切な投与量を決定するために使用することができる。

【0031】

1つの実施形態にしたがうと、本明細書中に記載されるペプチド剤を使用するまたはペプチド剤が含まれている方法および組成物は、眼科的に許容される非毒性の賦形剤または担体との混合によって、組成物へと処方することができる。

30

【0032】

1つの実施形態にしたがうと、活性化合物が含まれている局所用処方物にはまた、眼科の分野の当業者であれば通常の基準を使用して選択することができるような、生理学的に適合性の媒体も含めることができる。媒体は、既知の眼科用の媒体から選択することができ、これには、生理食塩溶液、水、ポリエーテル（例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニル（例えば、ポリビニルアルコールおよびポビドン）、セルロース誘導体（例えば、メチルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース）、石油派生物（例えば、鉱油および白色ワセリン）、動物性油脂（例えば、ラノリン）、アクリル酸のポリマー（例えば、カルボキシポリメチレンゲル）、植物性油脂（例えば、ピーナッツ油）、および多糖（例えば、デキストラン）、ならびにグリコサミノグリカン（例えば、ヒアルロン酸ナトリウム）、および塩（例えば、塩化ナトリウムおよび塩化カリウム）が含まれるが、これらに限定はされない。

40

【0033】

1つの実施形態にしたがうと、眼科用組成物は、特に、溶液、懸濁液、軟膏、ゲル剤、または泡剤の形態で、眼への局所投与に有利である。

【0034】

1つの実施形態にしたがうと、当業者に既知の通常の薬学的に許容される賦形剤および添加剤（例えば、以下に記載される種類のもの、具体的には、担体、安定剤、可溶化剤、等張促進剤、緩衝物質、保存剤、増粘剤、錯化剤、および他の賦形剤）が、対応する眼科用組成物に使用される。このような添加剤および賦形剤の例は、米国特許第5,134,

50

124号および同第4, 906, 613号に見ることができる。このような組成物は、それ自体既知の様式で、例えば、有効成分を対応する賦形剤および/または添加剤と混合して、対応する眼科用組成物を形成させることによって調製される。有効成分は、好ましくは、点眼薬の形態で投与され、有効成分は通常は、例えば、担体に溶解させられる。溶液は、適切である場合には、所望のpHに調整され、および/または緩衝化させられ、適切である場合には、安定剤、可溶化剤、または等張促進剤が添加される。適切である場合には、保存剤および/または他の賦形剤が、眼科用組成物に添加される。

【0035】

本発明にしたがって使用される担体は、通常、局所投与または全身投与に適しており、例えば、水、水と水混和性溶媒（例えば、 $C_1 \sim C_7$ アルカノール、植物油、あるいは0.5から5重量%のヒドロキシエチルセルロース、オレイン酸エチル、カルボキシメチルセルロース、ポリビニル-ピロリドン、および眼科用の他の非毒性の水溶性ポリマー、例えば、セルロース誘導体（例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースのアルカリ金属塩）、アクリレートまたはメタクリレート（例えば、ポリアクリル酸またはアクリル酸エチルの塩、ポリアクリルアミド）、天然物（例えば、ゼラチン、アルギン酸塩、ペクチン、トラガcant、キRAYゴム、キサンタンゴム、カラギーナン、寒天およびアカシア）、デンプン誘導体（例えば、酢酸デンプンおよびヒドロキシプロピルデンプン）、ならびに他の合成の産物（例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキサイド、好ましくは、架橋されたポリアクリル酸、例えば、中性のカルボボール、またはそのようなポリマーの混合物が含まれている鉱油）の混合物である。好ましい担体は、水、セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルセルロースのアルカリ金属塩、中性のカルボボール、あるいはそれらの混合物である。

【0036】

1つの実施形態にしたがうと、本発明の眼科用組成物に使用される安定剤は、例えば、チオキサポール、脂肪酸グリセロールポリ-低級アルキレングリコールエステル、脂肪酸ポリ-低級アルキレングリコールエステル、ポリエチレングリコール、グリセロールエーテル、またはこれらの化合物の混合物である。添加される量は、通常、有効成分を可溶化させるために十分な量である。例えば、安定剤の濃度は、有効成分の濃度の0.1から5000倍である。低級アルキレンは、7個までのC原子を有する直鎖または分岐状のアルキレンを意味する。例は、メチレン、エチレン、1,3-プロピレン、1,2-プロピレン、1,5-ペンチレン、2,5-ヘキシレン、または1,7-ヘプチレンである。低級アルキレンは、好ましくは、4個までのC原子を有する直鎖または分岐状のアルキレンである。

【0037】

緩衝物質の例は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ホウ酸塩、炭酸水素塩/炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、およびTRIS（トロメタミン）緩衝剤である。トロメタミンおよびホウ酸緩衝剤が好ましい緩衝剤である。添加される緩衝物質の量は、例えば、生理学的に許容されるpHの範囲を確保する、および維持するために必要な量である。pH範囲は、通常は5から9、好ましくは6から8.2、より好ましくは6.8から8.1までの範囲である。

【0038】

等張促進物質は、例えば、イオン性化合物であり、例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属ハロゲン化物、例えば、 $CaCl_2$ 、 KBr 、 KCl 、 $LiCl$ 、 $NaBr$ 、 $NaCl$ 、またはホウ酸である。非イオン性等張促進物質は、例えば、尿素、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコール、またはデキストロースである。例えば、十分な等張促進物質が、約50から1000 mOsmol、好ましくは100

から400mOsmol、より好ましくは200から400mOsmol、なお一層好ましくは280から350mOsmolの浸透圧を、未使用の眼科用組成物に付与するために添加される。

【0039】

保存剤の例は、4級アンモニウム塩、例えば、セトリミド、塩化ベンザルコニウム、または塩化ベンゾキソニウム、チオサリチル酸のアルキル-水銀塩、例えば、チメロサル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、またはホウ酸フェニル水銀、パラベン、例えば、メチルパラベンまたはプロピルパラベン、アルコール、例えば、クロロブタノール、ベンジルアルコール、またはフェニルエタノール、グアニジン誘導体、例えば、クロロヘキシジンまたはポリヘキサメチレンピグアニド、またはソルビン酸である。好ましい保存剤は、セトリミド、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾキソニウム、およびパラベンである。適切である場合には、十分な量の保存剤が、細菌および真菌によって引き起こされる使用の間の2次的な汚染に対する防御を確実にするために、眼科用組成物に添加される。

10

【0040】

1つの実施形態にしたがうと、眼科用組成物には、さらに非毒性の賦形剤、例えば、乳化剤、湿潤剤または充填剤、例えば、200、300、400、および600と指定されているポリエチレングリコール、または1000、1500、4000、6000、および10000と指定されているカルボワックスが含まれる場合がある。所望される場合に使用することができる他の賦形剤が以下に列挙されるが、これらは、決して可能な賦形剤の範囲を限定するようには意図されない。これらは、特に、錯化剤（例えば、2ナトリウム-EDTAまたはEDTA）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、アセチルシステイン、システイン、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル-ヒドロキシアニソール、ブチル-ヒドロキシ-トルエン、または-酢酸トコフェロール）；安定剤（例えば、シクロデキストリン、チオ尿素、チオソルビトール、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウムまたはモノチオグリセロール）；あるいは、他の賦形剤（例えば、ラウリン酸ソルビトールエステル、オレイン酸トリエタノールアミン、またはパルミチン酸エステル）である。好ましい賦形剤は、錯化剤（例えば、2ナトリウム-EDTA）および安定剤（例えば、シクロデキストリン）である。添加される賦形剤の量および種類は、特定の要件にしたがい、そして一般的には、約0.0001から約90重量%までの範囲である。シクロデキストリンは、1個のグルコースについて3個の遊離のヒドロキシ基を有している、いくつかのグルコース単位から構成される。使用されるシクロデキストリンの量は、1つの実施形態にしたがうと、好ましくは0.01~20重量%まで、より好ましくは0.1~15重量%まで、なお一層好ましくは1~10重量%までの範囲であり得る。

20

30

【0041】

1つの実施形態にしたがうと、本発明はまた、眼科用組成物に関し、これには、治療有効量の本明細書中に記載されるペプチド剤、担体、可溶化剤、および別の治療上有効である医薬品（これは、例えば、抗生物質、抗アレルギー薬、麻酔薬、別の消炎剤、コルチコステロイド、眼内圧を下げるために適している薬剤、あるいは別の薬物であり得る）が含まれる。

【0042】

pH（水素イオン濃度）

1つの実施形態にしたがうと、本発明の処方物のpHは、可能な限り涙液層のpHに近づけられるべきである。涙液の生理学的pHは、約7.4±0.2である。したがって、快適性、耐容性、および安全性の観点から、これは、眼科用調製物の最適なpHである。

40

【0043】

涙液の分泌およびまばたきの刺激によって、pH値の低下が生じる。まばたきが長時間開かれたままとなると、涙液層は、周辺の空気中のCO₂の分圧との平衡によってアルカリ化され、9を超えるpH値に達する。pHの低下および上昇のいずれにも、不都合な結果は伴わない。したがって、本発明の処方物を約7.4のpHの周辺になるように処方する際のpH範囲にはある程度の自由度がある。

50

【 0 0 4 4 】

また、処方物が眼に投与されると、これは、涙の流出を刺激する。涙液は、少量の添加された物質を迅速に希釈し、緩衝化することができ、このことは、眼が特定の処方物によってもたらされる極めて広い pH 範囲を許容できることを示唆している。

【 0 0 4 5 】

結果として、眼科用処方物は、約 pH 3 . 5 から 1 1 . 5 までの範囲であり得る。しかし、眼科用処方物は、これよりいくぶん狭い 3 . 5 から 9 までの pH 範囲、好ましくは 4 . 5 から 8 まで、最も好ましくは pH 5 . 5 から 7 . 8 までの pH 範囲を示し得る。最も好ましい pH 範囲が、本発明の組成物の可溶性、化学的安定性、および治療活性の観点から有利であり、有用かつ比較的狭い範囲によって角膜の損傷が防がれる。

10

【 0 0 4 6 】

緩衝システム

1 つの実施形態にしたがうと、緩衝システムは、弱酸または弱塩基と、その共役塩から構成される。このシステムの中の成分の緩衝能は、酸または塩基の添加、および温度、圧力、容積、酸化還元電位、体液および涙液の外的な影響に曝された場合にも、pH を原則として一定に維持できるであろう方法で作用する。緩衝能は、合理的な保存期間（すなわち、保存条件）についての生成物の pH の変化（すなわち、pH ドリフト）に耐えるに十分に大きくなければならないが、本発明の眼科用処方物の緩衝能は、眼に投与された時に、生成物を生理学的 pH に迅速に再調整することができるように十分に低くなければならない。1 つの実施形態にしたがうと、眼科用製品の緩衝能は、0 . 0 5 から 1 . 0 の範囲でなければならない。好ましくは、そして最も好ましい緩衝能は、特定の本発明の組成物について、それぞれ、0 . 0 2 から 0 . 2、および 0 . 0 1 から 0 . 1 の範囲である。緩衝能は、以下の式によって決定される：

20

$$* = B / pH$$

式中、 $*$ は緩衝能であり、 B は 1 リットルの緩衝溶液の pH を変化させるための強酸 / 塩基のグラム等量であり、 pH は、強酸 / 塩基の添加によって引き起こされる変化である。

【 0 0 4 7 】

1 つの実施形態にしたがうと、適切な緩衝システムは、以下の酸のナトリウム塩であり得る：酢酸；アスコルビン酸；ホウ酸；炭酸；リン酸；クエン酸；グルコン酸；乳酸；およびプロピオン酸。炭酸またはプロピオン酸のカルシウム塩は、リン酸のカリウム塩がそうであると同様に、適切な緩衝システムを形成する。T r i s 緩衝剤（トロメタミン）が、代謝性アシドーシスの修正のためのアルカリ化薬として静脈内で使用され、そしてこれは、本発明で使用される好ましい緩衝剤の 1 つである。他の好ましい緩衝剤は、酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、およびホウ酸塩である。特定の例においては、タンパク質のアミノ酸残基のプロトンドナーとプロトンアクセプタ基が関与している緩衝システムが、酸 - 塩基またはアミン - 塩基緩衝剤に好ましい場合がある。

30

【 0 0 4 8 】

使用される緩衝物質の具体的な量は、本発明の組成物の安定性に適している pH 環境を維持するため、および生理学的に許容される pH 範囲を確実にし、維持するために必要な量に応じて様々であり、変化する。

40

【 0 0 4 9 】

等張化剤

本明細書中に列挙されるもののうち、目的のものは、自然な涙のものとほぼ生理学的に等張性（例えば、0 . 9 % の生理食塩水）となるように本発明の眼科用組成物の等張性を調節するものである。例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、デキストロース、および / またはマンニトールを、本発明のペプチド剤処方物に添加することができる。等張化剤の量は、添加される特定の薬剤に応じて様々である。一般的には、特定の本発明の組成物には、最終的な組成物が眼科的に許容される浸透圧、好ましくは 1 5 0 ~ 4 5 0 m O s m、最も好ましくは 2 5 0 ~ 3 5 0 m O s m を有するために十分な量の等

50

張化剤が含まれる。

【0050】

好ましい等張化剤は、ナトリウム塩およびカリウム塩、具体的には、塩化ナトリウムおよび塩化カリウムである。最も好ましい等張化剤は塩化ナトリウムである。

【0051】

潤滑剤 / 鎮痛薬 / 増粘剤

1つの実施形態にしたがうと、眼を落ち着かせ、表面張力を低下させ、そして別の疎水性角膜上皮表面の湿潤性を改善する（コンタクト）、涙の濃度に近づく複数の化合物が含まれる場合がある。このような化合物はまた、本発明の組成物の粘度を高めることができ、それによって、本発明の処方物はより長い間、眼の中に留まることができ、したがって、ペプチド剤はその治療活性をもっと発揮することができるか、または、所望の標的に達するように吸収される。

10

【0052】

特定の本発明の組成物において使用される眼科用処方物に適切な増粘剤、およびそれらの濃度範囲としては、以下が挙げられるが、これらに限定はされない：（a）モノマーであるポリオール、例えば、チロキサポール（0.1～1%）、グリセロール（0.2～1%）、プロピレングリコール（0.2から1%）、エチレングリコール（0.2～1%）；（b）ポリマーであるポリオール、例えば、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 300、PEG 400）（0.2～1%）；（c）セルロース誘導体（セルロースファミリーのポリマー）、例えば、ヒドロキシエチルセルロース（0.2～2.5%）、ヒプロメロース（0.2から2.5%）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（0.2～2.5%）、メチルセルロース（0.2～2.5%）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（0.2から2.5%）、ヒドロキシプロピルセルロース（0.2～2.5%）；（d）デキストラン、例えば、デキストラン70（別のポリマー性鎮痛薬と共に使用される場合は、0.1%）；（e）水溶性タンパク質、例えば、ゼラチン（0.01%）；（f）ビニルポリマー、例えば、ポリビニルアルコール（0.1～4%）、ポリビニルピロリドン（0.1～4%）；（g）他のポリオール、例えば、ポリソルベート80（0.2～1%）、ポビドン（0.1～2%）；（h）カルボマー、例えば、カルボマー934P、カルボマー941、カルボマー940、およびカルボマー974P、ならびに（i）多糖 / グリコサミノグリカン、例えば、ヒアルロン酸（ヒアルロン酸 / ヒアルロン酸塩）（0.1～3%）、コンドロイチン硫酸（0.1～3%）。

20

30

【0053】

2種類以上の増粘剤が、担体（媒体）の粘度を高めるために本発明の組成物に添加される場合がある。本発明のペプチド剤処方物の担体の中の好ましい増粘剤は、カルボキシメチルセルロースである。

【0054】

粘度

粘度は、応力がかけられた場合に流動する、または形態を変化させるための物質の内部抵抗を記載する。物質（溶液、半粘性ゲル、懸濁液、油性軟膏および軟膏ゲル（粘性ゲル））の粘度は、ポアズ単位で提供される。単位「センチポアズ（「cps」または複数形は「cps」）は、0.01ポアズに等しく、そして薬学的用途において最も頻繁に使用される。粘度を高めるために使用される化合物は、15cps、100cpsなどの様々なグレードで利用することができる。グレードの数は、増粘剤の一定の割合の水溶液が得られると生じる粘度を意味する。一般的には、溶液は1%または2%であるが、しかし、これらは、特定の増粘剤を用いる場合には、4%のように高い場合もある。粘度は、20または25で測定される。

40

【0055】

眼科用溶液中での適切な粘度は、25から50センチポアズ（cps）の間である。所望の粘度を生じるために必要な増粘剤の実際の濃度は、増粘剤のグレードに応じて様々である。例えば、メチルセルロース25cpsが使用される場合は、1%の溶液によって2

50

5 c p s の粘度が生じる。メチルセルロース 4 0 0 0 c p s が使用される場合は、0 . 2 5 % の溶液によって所望の粘度が提供される。標準的な参考文献によって、溶液の割合 (%) によって生じる粘度と成分のグレードの表が提供されている。

【 0 0 5 6 】

1 つの実施形態にしたがうと、本発明の処方物は、> 1 から 1 0 0 , 0 0 0 センチポアズ (c p s)、またはそれ以上の粘度を示す。本発明の軟膏組成物 (油性ゲルまたは粘性ゲル) は、1 0 0 , 0 0 0 c p s よりも高い粘度のグレードを有する場合がある。これは、眼科用軟膏が、意図される使用領域から流れてしまうことを防ぐために、残留する場合には厚みを持たせることが意図されるからである。塗布後、そして経時的に、これらの軟膏がのせられた結膜囊の中、および眼の表面上の温度によって、これらの軟膏は「溶け」、そして流れはじめる。

10

【 0 0 5 7 】

様々な本発明の処方物の種類についての好ましい粘度の範囲は以下の表に見られる：

【 0 0 5 8 】

【 表 1 】

処方物の種類	粘度の範囲 (cps)
水溶液	>1 to <1000
懸濁液	>1 to <1000
ゲル	>3 to 40,000
軟膏、ゲル	>20,000 to 100,000
軟膏、油性	>20,000 to 100,000

20

【 0 0 5 9 】

還元剤 / 抗酸化剤 / 酸素封鎖剤

特定の本発明の組成物は、酸化によって分解される可能性がある。結果として、本発明の組成物の製造、制御、および包装の間に、酸化されやすい本発明の組成物を保護する工程が含まれる場合があり、これは、(1) 窒素またはアルゴンのような密度の高い不活性ガスで酸素を置き換えること、(2) 酸化作用を最少にするために還元剤を添加すること、(3) デコイ分子の導入による。

【 0 0 6 0 】

30

0 . 1 % またはそれ以上の濃度までで眼科用処方物において使用することができる一般的な抗酸化 (還元) 剤は、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびチオ尿素である。亜硫酸塩は、特定のヒトにおいてはアレルギー型の反応を引き起こす可能性があり、結果として、この種類の抗酸化剤を投与される患者には、抗酸化剤が含まれている本発明の組成物で処置される前に、この可能性のある反応について質問しなければならない。本発明の組成物と適合する他の有用な抗酸化剤は、アスコルビン酸、E D T A / エデト酸 2 ナトリウム、酢酸、クエン酸、グルタチオン、およびアセチルシステインである。これらの薬剤はまた、安定剤とみなされる場合もある。

【 0 0 6 1 】

40

デコイ分子または酸素封鎖保護剤が、本発明の処方物に対する酸化作用を最少にするために本発明の処方物に対して安定剤として添加される場合もある。分子デコイは、少なくとも本発明の処方物と同じ程度の、酸化される能力を有していなければならない。メチオニンが含まれている本発明の組成物についての 1 つのこのようなデコイは、アミノ酸であるメチオニン自体である。アミノ酸であるメチオニンが含まれている本発明の組成物に添加された遊離のメチオニンは、メチオニルスルホキシドに酸化される過程において酸素と競合する。遊離の酸素を消費する薬剤は、本発明の組成物 / ペプチド中の他の酸素反応性アミノ酸が酸化されることを防ぐものである。特定の本発明の組成物の目的については、限定はされないが、遊離の酸素を消費する薬剤はメチオニンである。

【 0 0 6 2 】

50

眼科用軟膏 / 油性の皮膚軟化剤基剤

眼科用軟膏は、懸濁剤および確実に溶液剤よりも長い間、有効成分を眼と接触させたまま維持する傾向がある。ほとんどの軟膏は、視力をかすませる傾向があり、これは、これらが涙液によっては容易には除去されないとの理由による。したがって、軟膏は、一般的には、日中使用される点眼薬に対して、付加的治療として夜に使用される。

【 0 0 6 3 】

本発明の組成物の油性軟膏基剤は、鉱油、ワセリン、およびラノリンの混合物であり、これらは全て、体温に近い融点を有している。本発明の化合物の場合には、組成物には、鉱油、ワセリン、またはラノリンが含まれ得る。1つの実施形態にしたがうと、好ましい組成物には、ワセリン、鉱油、およびラノリンの混合物が含まれる。最も好ましい組成物は、白色ワセリン、鉱油、およびラノリン（無水物）が含まれている軟膏混合物である。

10

【 0 0 6 4 】

アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、またはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤は、溶解させるために、少量の精製水または 0 . 9 % の生理食塩水に溶解させられる。この水溶液は、無水ラノリンの中に組み込まれ、その後、「液体」ラノリン（10 % まで）が、残りの軟膏 / 油性皮膚軟化剤基剤成分、鉱油（30 % まで）、および白色ワセリン（60 % まで）と混合される。

【 0 0 6 5 】

眼科用軟膏のチューブは、通常は、約 1 ~ 5 グラム、好ましくは 3 . 5 グラムの少量の軟膏を保持しており、投与の目的のためにインチで、またはその分数で測定される軟膏の細い帯の押し出しを可能にする、狭いゲージのチップが取り付けられている。

20

【 0 0 6 6 】

保存剤

滅菌性は、全ての眼科用処方物についての絶対要件である。汚染された処方物は、眼の感染を生じる可能性があり、これは、特に緑膿菌の細菌が含まれている場合には、最終的に失明を生じる可能性がある。したがって、本明細書中に記載される眼科用処方物は、滅菌性を確保する、本発明の組成物の溶液剤、ゲル剤、懸濁剤、および軟膏に特有の技術を使用して調製されなければならない。無菌の処方物は、滅菌容器の中に包装されなければならない。ほとんどの局所用の眼科用製品は、通常、多用量形態で包装される。このように、保存剤は、使用の際の残りの滅菌製品の微生物汚染を防ぐために必要である。適切な保存剤としては以下が挙げられる：4級アンモニウム化合物（塩）、例えば、塩化ベンザルコニウム（0 . 0 0 1 から 0 . 0 2 %）、塩化ベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、セトリミド、臭化ベンゾドデシニウム、および塩化ベンゾキシニウム；チオサリチル酸のアルキル - 水銀塩、例えば、チメロサル（0 . 0 0 1 から 0 . 0 0 5 %）；パラベン、例えば、メチルパラベンおよびプロピルパラベン；キレート化剤、例えば、エデト酸 2 ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム；他の薬剤、例えば、クロロブタノール、ホウ酸、ソルビン酸、フェニルエタノール（0 . 2 5 %）；P u r i t e（登録商標）二酸化塩素；P o l y q u a d（登録商標）ポリクオタミウム（p o l y q u a t e m i u m）- 1（0 . 0 0 1 %）；ならびに A l d o x（登録商標）ミリスタミドプロピルジエチルアミン（0 . 0 0 5 %）；または当業者に既知の他の薬剤。

30

40

【 0 0 6 7 】

このような保存剤は、通常、細菌、かび、および真菌によって引き起こされる使用の間の二次的な微生物の混入に対する防御を確実にするために、0 . 0 0 1 % から 1 . 0 %（w / v）のレベルで使用される。

【 0 0 6 8 】

眼科用処方物での使用について現在承認されている、以下の選択された保存剤の最大濃度が、以下の表に示される：

【 0 0 6 9 】

【表 2】

薬剤	最大濃度 (%)
塩化ベンザルコニウム (BAK)	0.01
塩化ベンゼトニウム	0.01
クロロブタノール	0.5
酢酸フェニル水銀	0.004
硝酸フェニル水銀	0.004
チメロサル (チオマーサル)	0.01
メチルパラベン	0.2
プロピルパラベン	0.04

供給元: FDA Advisory Panel on OTC Ophthalmic Drug Products, Final report. 1979 年 12 月

10

【0070】

適切な保存剤の選択は、選択された本発明の組成物に応じたその抗菌有効性に基づく。本発明の処方物において使用される好ましい保存剤は、メチルパラベン (0.080% ~ 1%) とプロピルパラベン (0.016% ~ 0.024%) の組み合わせ、塩化ベンザルコニウム (BAK) (0.005% ~ 0.02%、この場合、0.01% w/v が最も好ましい)、BAK と EDTA (0.01 ~ 0.5%) の組み合わせ (これらは一緒に使用されると相乗作用を有する) である。

【0071】

本発明の単位用量の組成物は無菌であるが、保存されない。大抵の場合、このような組成物には保存剤は含まれていない。結果としては、これらの組成物は再使用することはできず、一旦開封されると、これらは廃棄されなければならない。

20

【0072】

増量剤 / 安定剤

増量剤 / 安定剤 (単数または複数) は、長期間にわたる保存の間、本発明の組成物を含む潤滑剤、皮膚軟化剤、または媒体促進剤の水和状態を維持するために有効である場合がある。これらの物質のポリマー鎖の中に、またはポリマー鎖の間で、これらの鎖の水和状態の還元により好ましい時間の後に会合が起こるようである。これらの会合は、ポリマー鎖の中、およびポリマー鎖の間での水素結合の形態であり得、これは、本発明の眼科用処方物 / 組成物の粘度および質感の変化として発現し得る。凍結乾燥増量剤 (これは、主二糖である) はまた、ストレス防止剤とも考えることができ、これによって、凍結乾燥のサイクルの間、化合物が保護される。水和のこの還元された状態を大きく減速させるかまたは排除する薬剤は、安定剤または水和促進剤の種類であり、0.2 から 5 重量% の濃度のポリオールである。このようなポリオールの代表的なものは、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、スクロース、関連する糖などである。最も好ましい安定剤は、0.2 重量% から 5 重量% までの濃度範囲の含水性マンニトールである。

30

【0073】

加えて、50 mM のアミノ酸安定化剤 (例えば、アラニン (Ala)、リジン (Lys)、グリシン (Gly)、およびグルタミン酸 (Glu)) が、凍結乾燥後の再構成された水溶液からの回収を改善するために、配列 LKKTEET もしくは LKKTNT またはそれらの保存的変異体が含まれている処方されたペプチド剤に取り込まれている。好ましいアミノ酸安定化剤はアルギニンおよびグリシンであるが、最も好ましい 50 mM のアミノ酸は、グリシンである。

40

【0074】

本発明のペプチドの投与

例示的な局所送達 (表面作用効果)

アミノ酸配列 LKKTEET もしくは LKKTNT またはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤は、例えば、以下を処置するための局所効果のために、眼の表面に投与される:

50

1. 化学的熱傷、再発性の角膜びらん、外科手術、角膜再生手順、レーザーを使用したインサイチュ角膜曲率形成術（L A S I K）の際の上皮創面切除（これらに限定はされない）によって引き起こされる角膜上皮の創傷；
2. 4級アンモニウム塩（例えば、B A K）などによって引き起こされる角膜上皮の薄化；
3. 例えば、結膜炎、眼瞼炎、角膜炎、ブドウ膜炎、強膜炎、網膜炎、視神経炎、および側頭動脈炎を処置するための、眼の炎症（単独、またはコルチコステロイドとの組み合わせ）；
4. 微生物感染（単独で、または抗菌剤、抗真菌剤、もしくは抗ウイルス剤と組み合わせて、または、抗菌剤と抗炎症剤の両方と組み合わせて）；
5. ドライアイ症候群（眼球乾燥症）；
6. 充血した眼〔単独で、または眼を白くするための眼球のうっ血除去剤（結膜炎のアドレナリン作動性血管収縮剤）、例えば、エフェドリン、ナファゾリン、フェニルエピリン、テトラヒドロゾリン、および抗ヒスタミン（例えば、マレイン酸フェニラミン）と組み合わせて〕
7. 高い眼内圧（I O P）および緑内障；ならびに
8. 外傷性の損傷もしくは外科手術後の炎症または刺激性の症状、あるいは、様々な眼の刺激性疾患。

10

【0075】

局所用の本発明のペプチド剤は、溶液剤、懸濁剤、ゲル剤、および軟膏として処方される。本発明のペプチド剤処方物は直接投与することができ、また、コラーゲンスポンジ、挿入物などによって間接的に投与することもできる。個々の眼科用製品（局所用眼科薬が含まれる）は、眼への微生物の混入を防ぐために、その最終的な容器の中で無菌でなければならない。2回以上使用される多用量の容器の中に包装される場合には、一旦容器が開封されても滅菌性を維持するために、保存剤が処方物に添加される。眼科用処方物には、処方物のpH、緩衝能、粘度、および等張性が注意深く制御されることが必要である。好ましいpH範囲、緩衝剤、粘度、および等張性は、本明細書中に記載されている。

20

【0076】

例示的な処方物：点眼薬用の局所用溶液

局所投与される本発明のペプチド処方物には、1ミリリットルにつき、以下に示されるように、アミノ酸配列L K K T E TもしくはL K K T N Tまたはそれらの保存的変異体が含まれている以下のペプチド剤が含まれる：

30

約0.001から1,000mg/ml、好ましくは約0.01mg/mlから600mg/mlの濃度のペプチド、より好ましくは約0.1mg/mlから60mg/mlの範囲の濃度のペプチド、最も好ましくは約1mg/mlから6mg/mlの濃度のペプチド。

【0077】

好ましい担体/媒体：20mMのクエン酸ナトリウム；50mMのグリシン；3%のスクロース；pHを調整するためのNaOHもしくはHCl；精製水、USP。

40

【0078】

例示的な処方物：点眼薬用の局所用懸濁液

アミノ酸配列L K K T E TもしくはL K K T N Tが含まれているペプチド剤を含む眼科用懸濁液に関して、粒子は、眼に対する刺激を最少にするために、10ミクロン未満の大きさでなければならない。固体の溶解していない粒子は結膜に付着する傾向がある場合がある。薬物が吸収されると、これらの粒子は溶解し、吸収された薬物を補充する。この貯留または貯蔵効果によって、溶液と比較して、懸濁液の接触時間および作用期間が長くなる。

【0079】

局所投与される本発明のペプチド処方物には、1ミリリットルにつき、以下に示されるように、アミノ酸配列L K K T E TもしくはL K K T N Tまたはそれらの保存的変異体

50

含まれている以下のペプチド剤が含まれる：

約 0.001 から 1,000 mg/ml、好ましくは約 0.01 mg/ml から 600 mg/ml の濃度のペプチド、より好ましくは約 0.1 mg/ml から 60 mg/ml の範囲の濃度のペプチド、最も好ましくは約 1 mg/ml から 6 mg/ml の濃度のペプチド。

【0080】

好ましい担体／媒体：ポリ（ラクチド - コ - グリコリド）PLGA マイクロスフェアの中へのペプチド - 封入；20 mM のクエン酸ナトリウム；50 mM のグリシン；3 % のスクロース；pH を調整するための NaOH もしくは HCl；精製水、USP。

【0081】

例示的な処方物：点眼薬用の局所用ゲル

局所投与される本発明のペプチド処方物には、1 ミリリットルにつき、以下に示されるように、アミノ酸配列 LKKTEET もしくは LKKTNT またはそれらの保存的変異体が含まれている以下のペプチド剤が含まれる：

約 0.001 から 1,000 mg/ml、好ましくは約 0.01 mg/ml から 600 mg/ml の濃度のペプチド、より好ましくは約 0.1 mg/ml から 60 mg/ml の範囲の濃度のペプチド、最も好ましくは約 1 mg/ml から 6 mg/ml の濃度のペプチド。

【0082】

好ましい担体／媒体：カルボキシメチルセルロースナトリウム（0.5 から 1 %）；第 2 リン酸ナトリウム；塩化ナトリウム；プロピレングリコール；メチルパラベン；プロピルパラベン；pH を調整するための NaOH / HCl；精製水、USP。

【0083】

例示的な処方物：局所用軟膏

局所投与される本発明のペプチド処方物には、1 ミリリットルにつき、以下に示されるように、アミノ酸配列 LKKTEET もしくは LKKTNT またはそれらの保存的変異体が含まれている以下のペプチド剤が含まれる：

約 0.001 から 1,000 mg/ml、好ましくは約 0.01 mg/ml から 600 mg/ml の濃度のペプチド、より好ましくは約 0.1 mg/ml から 60 mg/ml の範囲の濃度のペプチド、最も好ましくは約 1 mg/ml から 6 mg/ml の濃度のペプチド。

【0084】

好ましい担体／媒体（1）：カルボキシメチルセルロースナトリウム（2.5 %）；第 2 リン酸ナトリウム；プロピレングリコール；メチルパラベン；プロピルパラベン；塩化ナトリウム；pH を調整するための NaOH / HCl；精製水。

【0085】

好ましい担体／媒体（2）：「液体」ラノリン（10 %）；鉱油（30 %）、および白色ワセリン（60 %）。

【0086】

ステロイド節約効果のための例示的な局所送達

コルチコステロイドは、様々な誘発物質に対する炎症反応を阻害する。

- ・デキサメタゾン眼科用懸濁液（0.1 %）；デキサメタゾン眼科用軟膏（0.05 %）；およびリン酸デキサメタゾンナトリウム眼科用溶液（0.1 %）
- ・フルオロメトロン眼科用軟膏（0.1 %）；フルオロメトロン眼科用懸濁液（0.25 ~ 1 %）；および酢酸フルオロメトロン眼科用懸濁液（0.1 %）
- ・エタボン酸ロテプレドノール（0.5 %）
- ・メドリソン眼科用懸濁液（1 %）
- ・酢酸プレドニソロン眼科用懸濁液（0.12 ~ 1 %）およびリン酸プレドニソロンナトリウム眼科用懸濁液（0.125 ~ 1 %）
- ・リメキシロン眼科用懸濁液（1 %）

10

20

30

40

50

しかし、これらの薬剤は眼内圧（IOP）を上昇させることがあり、敏感な個体においては、視神経の損傷、視力および視野の障害、ならびに後嚢下白内障の形成を伴う緑内障を誘導する場合がある。白内障の形成は、高用量の長期間にわたる使用に伴って発生しやすい合併症である。いくつかのコルチコステロイド（例えば、酢酸フルオロメトロン、メドリソン、およびロテブレドノール）は、他のコルチコステロイドほどIOPを上昇させない。長期間にわたる使用によってはまた、宿主免疫反応が抑制される場合もあり、したがって、眼組織から解放された真菌およびウイルスによる眼の2次感染の確立を助ける場合がある。局所的なコルチコステロイドは創傷の治癒を遅らせるかまたは遅くすることが知られている。

【0087】

誘発物質に対する炎症反応を阻害するための、アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNTまたはそれらの保存的変異体が含まれている本発明のペプチド剤を含む局所投与される点眼薬または軟膏の投与によっては、ステロイドを節約できる可能性がある。

【0088】

例示的な眼内への薬物の送達 - 結膜 / 強膜への点眼

局所的な結膜からの侵入経路は、前眼部への薬物の浸透において重要な役割を担っている。さらに、局所投与された薬物は、結膜から強膜へ近づくことが示されている。強膜を介する輸送または拡散の可能性は、この組織の大きく接近しやすい表面積、その高い程度の水和、低細胞性、および年齢に伴って有意に低下することのない浸透性による。このように、本発明の組成物は、この非侵襲的な投与経路によって前眼部に対する道筋を見い出すことができるものと考えられる。データは、強膜が、アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNTまたはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤よりもずっと大きい分子量の化合物（約150kD）をもなお容易に透過させることができることを示唆している。局所投与されたナパフェナックが脈絡膜血管新生および網膜血管新生を、VEGFの生産を低下させることによって阻害したこと、およびより大きい分子量のペプチド様インシュリン（5.8kD）が、局所投与後に網膜および視神経において蓄積し得るという最近の発見は、局所投与された本発明の組成物（これらは全て、<150kDの分子量を有している）が、結膜の浸透によって前眼部に達することができるだけでなく、これらは治療的でもあり得ることを示している。アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNTまたは上記の保存的変異体が含まれているペプチド剤の局所用の溶液剤、懸濁剤、ゲル剤、または軟膏は、局所的な結膜への投与および強膜への投与に適している処方物である。

【0089】

加えて、アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNTまたはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤の本発明の組成物の注射による結膜下への投与は、ブドウ膜炎および眼内炎および緑内障のような、重篤な眼の炎症および眼の感染を処置するために、本発明の組成物に対して敏感な、抗炎症性および抗菌性のレジメンの送達に有用である。

【0090】

好ましい注射可能な処方物：アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNTまたはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤には、1mlにつき、以下が含まれる：

約0.001から1,000mg/ml、好ましくは約0.01mg/mlから600mg/mlまでの濃度のペプチド、より好ましくは約0.1mg/mlから60mg/mlの濃度のペプチド、最も好ましくは約1mg/mlから6mg/mlの濃度のペプチド。

【0091】

好ましい担体 / 媒体：20mMのクエン酸ナトリウム；50mMのグリシン；3%のスクロース；pHを調整するためのNaOHもしくはHCl；注射用水、USP。

【0092】

例示的な眼内への薬物の送達 - 角膜を介する点眼

局所投与される薬物は、疎水性の角膜を介して眼内環境に浸透する；しかし、角膜を介

10

20

30

40

50

する輸送は、最も有効な過程ではない。なぜなら、用量のわずか10分の1から10分の3しか眼に浸透せず、ほとんどの薬物は表面の上皮層に留まったままとなると推定されるからである。本発明のペプチド組成物の角膜を通過する受動拡散は、それらの溶解度、分子量、およびイオン化の程度に大きく影響を受ける。正味の負電荷、および比較的大きな分子量を有しているので、局所投与される薬物として処方された本発明のペプチド剤は、無傷の角膜に浸透することは難しいことが明らかであろう。これは、角膜の中の上皮細胞間に存在している孔が、約500分子量以下の小さな分子の細胞間隙からの浸透しか許容しないという事実によって裏付けられている。しかし、無傷の角膜上皮が浸食によって破壊されているか、または、例えば、上皮細胞間の堅い結合を開く物質もしくは浸透剤に曝されている場合には、本発明の組成物は、より効率よく眼内空間へと角膜を通過することができる。

10

【0093】

アミノ酸配列LKKTEETもしくはLKKTNTまたは上記の保存的変異体が含まれているペプチド剤の局所用溶液剤、ゲル剤、あるいは軟膏は、角膜を介する点眼に適している処方物である。

【0094】

例示的な眼内への薬物の送達 - 眼周囲への注射

本発明のペプチド剤の眼周囲への注射用処方物は、眼の炎症が局所用の点眼薬だけでは反応しない場合に、および前部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、眼内炎、および視神経炎のような炎症症状の場合に使用される。ペプチド剤は、結膜のすぐ下に、またはテノン囊の下空間に注射される。この場合には、より多くの吸収が生じ、結果として、より多くの薬物が所望の部位で利用できる。眼周囲への注射は、局所治療に対して付加的であるが、便利さに欠け、一次治療と考えられるほど十分には容認されない。

20

【0095】

好ましい注射可能な処方物：アミノ酸配列LKKTEETもしくはLKKTNTまたはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤には、1mlにつき、以下が含まれる：

約0.001から1,000mg/ml、好ましくは約0.01mg/mlから600mg/mlまでの濃度のペプチド、より好ましくは約0.1mg/mlから60mg/mlの濃度のペプチド、最も好ましくは約1mg/mlから6mg/mlの濃度のペプチド。

30

【0096】

好ましい担体/媒体：20mMのクエン酸ナトリウム；50mMのグリシン；3%のスクロース；pHを調整するためのNaOHもしくはHCl；注射用水、USP。

【0097】

例示的な眼内への薬物の送達 - 硝子体内/眼房水内への投与

角膜を介する、結膜を介する、および強膜を介する輸送の代わりとして、眼内組織への本発明のペプチド剤の送達は、硝子体腔または目房の内腔への注射によって行うことができる。硝子体は、ヒドロゲル（水、ヒアルロン酸、およびコラーゲン）からできており、これが、網膜と水晶体の間の内腔を満たしており、一方、目房水は水様液であり、これが水晶体と虹彩の間の内腔を満たしている。溶液剤として処方された本発明のペプチド剤の硝子体内または眼房水内への注射によって、ペプチド剤に対して眼内組織を迅速に暴露することができる。硝子体から迅速に排除され得る本発明の薬剤を眼内に持続的に存在させるためには、眼内炎、水晶体の損傷、網膜の剥離のリスクが高くなる注射を繰り返し行うことが必要であり、耐用性に欠ける場合がある。この障害を未然に防ぐために、本発明のペプチド剤は、リン脂質膜（すなわち、リボソーム、生分解性マイクロスフェア、ナノ粒子、または生分解性ラクトンをベースとするポリマー（L-ラクチド、グリコリド、カプロラクトン、ジオキサノン、環状炭酸エステル、およびそれらの誘導体の重縮合によって作成されたポリエステルが含まれている）の中に封入される。ポリ（乳酸）PLAおよびポリ（グリコール酸）PGAとしてもそれぞれ知られている、ポリラクチドおよびポリグリコリド、ならびに特にそれらのコポリマーであるポリ（ラクチド-コ-グリコリド）P

40

50

L G A は、最も研究されている生分解性ポリマーであり、これはまた、本発明のペプチド剤についての担体としても適用することもできる。加えて、ペプチド - ポリマー結合体（例えば、L K K T E T もしくは L K K T N T またはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤と、合成および天然のポリマー（例えば、ポリエチレングリコール（P E G）およびデキストラン（シクロデキストランが含まれる））の共有結合体）は、改善された薬物動態プロファイルを可能にし、それによって本発明のペプチドのクリアランスの減少を生じる。

【0098】

本発明のペプチド剤の硝子体内または眼房水内への投与は、眼の炎症、眼の感染（細菌、真菌、またはウイルス）、および緑内障の眼の処置において、流出経路の細胞中で F - アクチン構造を制御することによって、示されている（Read A T ら、Exp Eye Res, 2006 Jun; 82 (6): 974 - 85）。

10

【0099】

好ましい注射可能な処方物：アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T またはそれらの保存的変異体が含まれているペプチド剤には、1 m l につき、以下が含まれる：

約 0 . 0 0 1 から 1 , 0 0 0 m g / m l 、好ましくは約 0 . 0 1 m g / m l から 6 0 0 m g / m l までの濃度のペプチド、より好ましくは約 0 . 1 m g / m l から 6 0 m g / m l の濃度のペプチド、最も好ましくは約 1 m g / m l から 6 m g / m l の濃度のペプチド。

【0100】

好ましい担体 / 媒体（1）：20 m M のクエン酸ナトリウム；50 m M のグリシン；3 % のスクロース；p H を調整するための N a O H もしくは H C l ；精製水、U S P 。

20

【0101】

好ましい担体 / 媒体（2）：P L G A マイクロスフェアの中へのペプチド封入；20 m M のクエン酸ナトリウム；50 m M のグリシン；3 % のスクロース；p H を調整するための N a O H もしくは H C l ；注射用水、U S P 。

【0102】

例示的な処方物の投与：

局所用溶液剤および懸濁剤：

1 回の投与について 1 滴、および投与の間に少なくとも 5 分間が推奨される。眼に液滴を点眼した直後、この経路による薬物の口スの割合を低下させるために、1 分または 2 分間、涙嚢に圧力がかけられる。注射することができる用量：27 ~ 30 ゲージ針、0 . 5 インチの長さを使用すること。

30

【0103】

1 つの実施形態にしたがう組成物は、凍結乾燥した形態である場合も、また、凍結乾燥させることができる形態である場合もあり、これには、アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T 、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、またはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれ、組成物にはさらに、少なくとも 1 つのアミノ酸安定剤が含まれる。組成物には、アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T 、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、またはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤と、凍結乾燥増量剤またはアミノ酸安定剤の少なくとも 1 つが含まれる場合があり、上記組成物は凍結乾燥した形態である。組成物にはさらに、水性媒体中の所望の生理学的に許容される p H レベルに組成物の p H を調整することができる酸性または塩基性 p H 調節剤の少なくとも 1 つ、および上記水性媒体中の上記所望の p H を実質的に維持するための緩衝剤が含まれる場合もある。アミノ酸安定剤には、アラニン、リジン、グリシン、またはグルタミン酸の少なくとも 1 つが含まれる場合がある。アミノ酸安定剤には、少なくとも 1 つの 50 m M のアミノ酸安定化剤が含まれる場合がある。アミノ酸安定剤には、50 m M のグリシンが含まれる場合がある。組成物にはさらに、炭水化物、糖アルコール、単糖、二糖、および多糖、ポリオール、マンニトール

40

50

、ソルビトール、グリセロール、スクロース、またはデキストロースの少なくとも1つが含まれている増量剤が含まれる場合がある。pH調整剤には、NaOHまたはHClの少なくとも一方が含まれる場合がある。緩衝剤には、酢酸、アスコルビン酸、ホウ酸、炭酸、リン酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、またはプロピオン酸の少なくとも1つのナトリウム塩、炭酸もしくはプロピオン酸のカルシウム塩、リン酸のカリウム塩、Tris緩衝剤、酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、あるいはホウ酸塩緩衝剤の少なくとも1つが含まれる場合がある。緩衝剤はクエン酸ナトリウムであり得る。緩衝剤は、約0.05～1.0の緩衝能を有している場合がある。緩衝剤は、約0.02～0.2、または約0.01～0.1の緩衝能を有している場合がある。所望のpHレベルは、約3.5～11.5、約3.5～9、約4.5～8、または約5.0～7.8の範囲であり得る。所望のpHレベルは約5.5であり得る。ペプチド剤には、アミノ酸配列LKKTET、アミノ酸配列LKKTETQ、T₄、T₄のN末端変異体、T₄のC末端変異体、またはT₄のイソ型が含まれ得る。組成物にはさらに、水性媒体が含まれる場合があり、この場合、上記ペプチド剤は、約0.001～1,000mg/mlの範囲の濃度で、上記水性媒体の中に存在する。組成物にはさらに、少なくとも1種類のステロイドが含まれる場合がある。

10

【0104】

別の実施形態にしたがう組成物は、被験体の皮膚組織への投与のための組成物であり、これには、アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNT、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、上記組織の中でのLKKTETもしくはLKKTNTペプチド、またはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれ、この組成物にはさらに、上記被験体の皮膚組織への投与のための4級アンモニウム塩と局所用担体が含まれる。ペプチド剤には、アミノ酸配列LKKTET、アミノ酸配列LKKTETQ、T₄、T₄のN末端変異体、またはT₄のイソ型が含まれ得る。4級アンモニウム塩には、塩化ベンザルコニウムが含まれる場合がある。ペプチド剤は、約0.001～1,000mg/mlの濃度で存在し得、上記4級アンモニウム塩は上記組成物中に、約0.001～1重量%で存在し得る。組成物は、溶液剤、ゲル剤、クリーム剤、ペースト剤、ローション剤、スプレー、懸濁剤、分散剤、膏薬、ヒドロゲル、軟膏、または泡剤処方物の形態であり得る。組成物は、化粧品処方物である場合もある。

20

【0105】

別の実施形態にしたがう薬学的または化粧品の組み合わせには、アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNT、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、LKKTETもしくはLKKTNTペプチド、またはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれる。これらの組み合わせにはさらに、4級アンモニウム塩が含まれ、この場合、上記試薬と上記塩は、被験体に別々に投与することも、また、一緒に投与することもできる。ペプチド剤には、アミノ酸配列LKKTET、アミノ酸配列LKKTETQ、T₄、T₄のN末端変異体、またはT₄のイソ型が含まれ得る。4級アンモニウム塩は塩化ベンザルコニウムであり得る。これらの組み合わせには、薬学的組成物、眼科用組成物、または化粧品組成物が含まれる場合があり、これらには、上記ペプチド剤が約0.001～1,000mg/mlの濃度で含まれている。この場合、上記4級アンモニウム塩は、約0.0001～1重量%で上記組成物中に存在し得る。これらの組み合わせには、眼科的に許容される担体をさらに含む眼科用組成物が含まれ得る。この組成物には、点眼用組成物が含まれ得る。

30

40

【0106】

さらなる実施形態にしたがうと、4級アンモニウム塩の被験体への投与によって生じる組織の劣化、傷害、または損傷を処置する、予防する、阻害する、あるいは軽減するための処置方法には、上記被験体に対して上記4級アンモニウム塩を投与する工程、および上記被験体に対して、アミノ酸配列LKKTETもしくはLKKTNT、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、上記組織の中でのLKKTETもしくはLKKTNTペプチド、またはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤を投与する工程

50

が含まれる。上記薬剤は、上記４級アンモニウム塩の投与の前に、上記４級アンモニウム塩の投与と同時に、または上記４級アンモニウム塩の投与の後に、上記被験体に投与することができる。上記薬剤および上記塩は、組成物として一緒に投与することができる。組成物にはさらに、眼科的に許容される担体が含まれる場合がある。組成物には、点眼用組成物が含まれる場合がある。組成物には、化粧品的に許容される担体が含まれる場合がある。組成物は、溶液剤、ゲル剤、クリーム剤、ペースト剤、ローション剤、スプレー、懸濁剤、分散剤、膏薬、ヒドロゲル、軟膏、または泡剤処方物の形態であり得る。ペプチド剤には、アミノ酸配列 L K K T E T、アミノ酸配列 L K K T E T Q、T₄、T₄の N 末端変異体、T₄の C 末端変異体、または T₄のイソ型が含まれ得る。４級アンモニウム塩には、塩化ベンザルコニウムが含まれ得る。ペプチド剤は、上記組成物の中に、約 0.001 ~ 1, 000 mg / ml の範囲の濃度で含まれ得、上記４級アンモニウム塩は、約 0.0001 ~ 1 重量 % の範囲で、上記組成物中に存在し得る。

10

【0107】

さらに別の実施形態にしたがう組成物には、アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、あるいは、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、またはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤と、眼科的に許容される担体、抗菌有効性の保存剤、上記組成物を眼科的に許容される等張性にするための等張化剤、快適性を高める薬剤、所望の眼科的に許容される pH レベルになるように組成物の pH を調整することができる酸性または塩基性 pH 調整剤の少なくとも 1 つ、ならびに上記の所望の pH レベルを実質的に維持するための緩衝剤が含まれる。組成物にはさらに、抗酸化剤または酸素封鎖剤の少なくとも 1 つが含まれる場合もある。抗酸化剤または酸素封鎖剤には、亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、チオ尿素、アスコルビン酸、E D T A / エデト酸 2 ナトリウム、酢酸、クエン酸、グルタチオン、アセチルシステイン、またはメチオニンの少なくとも 1 つが含まれ得る。抗酸化剤または酸素封鎖剤は、約 0.0001 ~ 1.0 重量 % の範囲の濃度で、上記組成物の中に存在し得る。抗菌有効性の保存剤には、４級アンモニウム化合物、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セタルコニウム、セトリミド、臭化ベンゾドデシニウム、塩化ベンゾキソニウム、チオサリチル酸のアルキル - 水銀塩、チメロサル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、パラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン、キレート化剤、エデト酸 2 ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、アルコール、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、グアニジン誘導体、クロロヘキシジン、ポリヘキサメチレンピグアニド、ソルビン酸、ホウ酸、二酸化塩素、polyquat emium、またはミリスタミドプロピルジエチルアミンの少なくとも 1 つが含まれ得る。保存剤は、上記組成物中に、約 0.0001 ~ 5.0 % (w / v) の範囲の濃度で存在し得る。組成物にはさらに、少なくとも 1 つの眼科的に許容される安定剤が含まれる場合もある。安定剤には、ポリオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、スクロース、アミノ酸安定化剤、アラニン (A l a)、リジン (L y s)、グリシン (G l y)、およびグルタミン酸 (G l u) の少なくとも 1 つが含まれ得る。安定剤は、上記組成物中に、約 0.01 ~ 10 重量 % の範囲の濃度で存在し得る。等張化剤には、イオン性化合物、アルカリ金属ハロゲン化物、アルカリ土類金属ハロゲン化物、CaCl₂、KBr、KCl、LiCl、NaBr、NaCl、ホウ酸、非イオン性化合物、尿素、グリセロール、ソルビトール、マンニトール、プロピレングリコール、またはデキストロースの少なくとも 1 つが含まれ得る。組成物は、約 50 から 1000 mOsmol の範囲の浸透圧を有し得る。調整剤には、NaOH または HCl の少なくとも一方が含まれ得る。緩衝剤には、酢酸のナトリウム塩、アスコルビン酸のナトリウム塩、ホウ酸のナトリウム塩、炭酸のナトリウム塩、リン酸のナトリウム塩、クエン酸のナトリウム塩、グルコン酸のナトリウム塩、乳酸のナトリウム塩、プロピオン酸のナトリウム塩、炭酸のカルシウム塩、プロピオン酸のカルシウム塩、リン酸のカリウム塩、Tris 緩衝剤、酢酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、またはホウ酸緩衝剤の少なくとも 1 つが含まれ得る。所望の pH レベルは、約 3

20

30

40

50

．5～11．5の範囲内にあり得る。緩衝剤は、約0．05～1．0の緩衝能を有し得る。ペプチド剤には、アミノ酸配列K L K K T E T、アミノ酸配列L K K T E T Q、T₄、T₄のN末端変異体、T₄のC末端変異体、またはT₄のイソ型が含まれ得る。組成物にはさらに、水性の媒体が含まれる場合があり、この場合は、上記ペプチド剤は、約0．001～1，000mg/mlの範囲の濃度で上記水性媒体の中に存在する。組成物は、溶液剤、ゲル剤、クリーム剤、ペースト剤、ローション剤、スプレー、懸濁剤、分散剤、膏薬、ヒドロゲル、軟膏、または泡剤処方物の形態であり得る。組成物には、点眼用組成物が含まれる場合がある。ペプチド剤は、リン脂質膜、リボソーム、マイクロスフェア、ナノ粒子、または生分解性ポリマーの少なくとも1つで封入されて上記組成物の中に存在する場合があり、また、ペプチド-ポリマー結合体として上記組成物の中に存在する場合もある。

10

【0108】**実施例**

サイモシン₄ (T₄) は43アミノ酸の分子であり、眼の創傷の治癒を促進し、眼の炎症を軽減し、そして角膜上皮に対しては抗アポトーシス効果を有している。本実験では、塩化ベンザルコニウム (BAK) に曝された培養されたヒト角膜上皮細胞の生存性に対するT₄の効果を測定した。

【0109】

約80%のコンフルエンスのヒトの角膜上皮細胞を、0%、0．001%、0．01%、または0．1%のBAKで15分間処理した。培養培地中での回収の3時間および24時間後に、細胞増殖を、比色BrdU取り込みアッセイを使用して測定した。アポトーシスを、比色によるアネキシンをベースとする細胞死のアッセイを使用して測定した。実験は、1mcg/mlのT₄ (いくつかの公開されている実験において有効であることが明らかにされているインビトロでの投与量) の存在下で繰り返した。アポトーシスを防ぐTb₄の能力をさらに評価するために、角膜上皮細胞を、5日間の時間の経過にわたって、0．01%のBAK±T₄で処理した。

20

【0110】

使用した全てのBAK濃度で、3時間および24時間の回収時間での対照と比較して、角膜上皮細胞の増殖が阻害され、アポトーシスが増加した。3時間および24時間の時点では、T₄はBAKの有害な効果を取り消すことはできなかった；細胞増殖はTb₄によっては促進されず、アポトーシスは阻害されなかった。しかし、培養物中での時間が長い (2日間から5日間) 場合には、T₄での処理によって、BAKによって開始される上皮細胞のアポトーシスが有意に阻害された。加えて、T₄で処理した細胞は、5日間、培地だけの中で培養した細胞と比較して、少ないアポトーシスを示した。

30

【0111】

多くの市販されている眼科用の溶液に使用されている保存剤であるBAKによって、培養物において角膜上皮細胞のアポトーシスが誘導される。このことは、長期にわたる暴露が角膜の健康に有害であることを示唆している。本明細書中で報告した実験は、T₄がBAKの有害なプロアポトーシス効果を克服できることを示している。BAKが含まれている多くの点眼薬は通常、長期にわたって使用されるので、T₄は、この保存剤が含ま

40

【手続補正書】

【提出日】平成19年4月16日(2007.4.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、または、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、あるいはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤が含まれている組成物であって、該組成物には、前記ペプチド剤以外の少なくとも1つのアミノ酸安定剤が含まれており、該組成物は、凍結乾燥した形態であるかまたは凍結乾燥させることができる形態である、組成物。

【請求項2】

前記アミノ酸安定剤に、アラニン、リジン、グリシン、またはグルタミン酸の少なくとも1つが含まれている、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

前記アミノ酸安定剤に、少なくとも1つの50 mMのアミノ酸安定化剤が含まれている、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

前記アミノ酸安定剤にグリシンが含まれている、請求項2に記載の組成物。

【請求項5】

前記アミノ酸安定剤に50 mMのグリシンが含まれている、請求項2に記載の組成物。

【請求項6】

炭水化物、糖アルコール、単糖、二糖、多糖、ポリオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、スクロース、またはデキストロースの少なくとも1つが含まれている増量剤がさらに含まれている、請求項1に記載の組成物。

【請求項7】

組成物が水性媒体の中に存在する場合に所望の生理学的に許容されるpHレベルになるように組成物のpHを調整することができる酸性もしくは塩基性pH調整剤の少なくとも1つと、組成物が前記水性媒体の中に存在する場合に前記所望のpHを実質的に維持するための緩衝剤がさらに含まれている、請求項1に記載の組成物。

【請求項8】

前記pH調整剤に、NaOHまたはHClの少なくとも1つが含まれる、請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

前記緩衝剤に、酢酸のナトリウム塩、アスコルビン酸のナトリウム塩、ホウ酸のナトリウム塩、炭酸のナトリウム塩、リン酸のナトリウム塩、クエン酸のナトリウム塩、グルコン酸のナトリウム塩、乳酸のナトリウム塩、プロピオン酸のナトリウム塩、炭酸のカルシウム塩、プロピオン酸のカルシウム塩、リン酸のカリウム塩、Tris緩衝剤、酢酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、またはホウ酸緩衝剤の少なくとも1つが含まれる、請求項7に記載の組成物。

【請求項10】

前記緩衝剤がクエン酸ナトリウムである、請求項7に記載の組成物。

【請求項11】

前記緩衝剤が約0.05～1.0の緩衝能を有している、請求項7に記載の組成物。

【請求項12】

前記緩衝剤が約0.01～0.1の緩衝能を有している、請求項7に記載の組成物。

【請求項13】

前記所望のpHレベルが、約3.5～11.5の範囲にある、請求項7に記載の組成物。

【請求項14】

前記所望のpHレベルが、約5.0～7.8の範囲にある、請求項7に記載の組成物。

【請求項15】

前記ペプチド剤に、アミノ酸配列 K L K K T E T、アミノ酸配列 L K K T E T Q、T₄、T₄のN末端変異体、T₄のC末端変異体、またはT₄のイソ型が含まれる、請求項1に記載の組成物。

【請求項16】

水性媒体がさらに含まれている組成物であって、前記ペプチド剤が、前記水性媒体中に、約 0.001 ~ 1,000 mg/ml の範囲の濃度で存在している、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 17】

少なくとも 1 つのステロイドがさらに含まれている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 18】

凍結乾燥した形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 19】

アミノ酸配列 L K K T E T もしくは L K K T N T、それらの保存的変異体が含まれているペプチド剤、または、L K K T E T もしくは L K K T N T ペプチド、あるいはそれらの保存的変異体の生産を刺激する刺激剤と、前記ペプチド剤以外の凍結乾燥増量剤またはアミノ酸安定剤の少なくとも 1 つが含まれている組成物であって、前記組成物は凍結乾燥した形態である、組成物。

【請求項 20】

前記アミノ酸安定剤に、アラニン、リジン、グリシン、またはグルタミン酸の少なくとも 1 つが含まれている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アミノ酸安定剤に、少なくとも 1 つの 50 mM のアミノ酸安定化剤が含まれている、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記アミノ酸安定剤にグリシンが含まれている、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 23】

前記アミノ酸安定剤に 50 mM のグリシンが含まれている、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 24】

炭水化物、糖アルコール、単糖、二糖、多糖、ポリオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、スクロース、またはデキストロースの少なくとも 1 つが含まれている増量剤がさらに含まれている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 25】

組成物が水性媒体に溶解させられた場合に所望の生理学的に許容される pH レベルになるように組成物の pH を調整することができる酸性もしくは塩基性 pH 調整剤の少なくとも 1 つと、組成物が前記水性媒体に溶解させられた場合に前記所望の pH を実質的に維持するための緩衝剤がさらに含まれている、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 pH 調整剤に、NaOH または HCl の少なくとも 1 つが含まれる、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記緩衝剤に、酢酸のナトリウム塩、アスコルビン酸のナトリウム塩、ホウ酸のナトリウム塩、炭酸のナトリウム塩、リン酸のナトリウム塩、クエン酸のナトリウム塩、グルコン酸のナトリウム塩、乳酸のナトリウム塩、プロピオン酸のナトリウム塩、炭酸のカルシウム塩、プロピオン酸のカルシウム塩、リン酸のカリウム塩、Tris 緩衝剤、酢酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、またはホウ酸緩衝剤の少なくとも 1 つが含まれる、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記緩衝剤がクエン酸ナトリウムである、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記緩衝剤が約 0.05 ~ 1.0 の緩衝能を有している、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記緩衝剤が約 0.01 ~ 0.1 の緩衝能を有している、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 31】

前記所望の pH レベルが、約 3 . 5 ~ 1 1 . 5 の範囲にある、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 3 2】

前記所望の pH レベルが、約 5 . 0 ~ 7 . 8 の範囲にある、請求項 2 5 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記ペプチド剤に、アミノ酸配列 K L K K T E T、アミノ酸配列 L K K T E T Q、T 4、T 4 の N 末端変異体、T 4 の C 末端変異体、または T 4 のイソ型が含まれる、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

水性担体中に溶解した組成物であって、前記アミノ酸安定剤には 5 0 m M のグリシンが含まれており、前記緩衝剤には 2 0 m M のクエン酸ナトリウムが含まれており、前記増量剤には約 3 % のスクロースが含まれている、請求項 2 5 に記載の組成物。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/23759
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 38/00(2006.01);A61K 39/38(2006.01) USPC: 514/17;424/184.1 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) U.S. : 514/17; 424/184.1 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) West and STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/0131626 A1 (Goldstein) 8 June 2004 (08.06.2004) abstract, paragraphs 11, 15, 16, and claims 1-17	1-33
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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	"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
"E"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 13 September 2006 (13.09.2006)		Date of mailing of the international search report 18 OCT 2006
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) 273-3201		Authorized officer Roy Teller Telephone No. 571-272-1600

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 47/36	(2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/02	(2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 K 47/12	(2006.01)	A 6 1 K 47/12	
A 6 1 K 47/22	(2006.01)	A 6 1 K 47/22	
A 6 1 K 31/573	(2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 9/19	(2006.01)	A 6 1 K 9/19	
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 31/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
C 0 7 K 7/06	(2006.01)	C 0 7 K 7/06	Z N A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, L K, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100098316

弁理士 野田 久登

(74)代理人 100109162

弁理士 酒井 將行

(74)代理人 100111246

弁理士 荒川 伸夫

(72)発明者 クロックフォード, デイビッド

アメリカ合衆国、0 1 9 5 0 マサチューセッツ州、ニューベリーポート、ケント・ストリート、6 2

(72)発明者 ゴールドスタイン, アラン・エル

アメリカ合衆国、2 0 0 3 7 ワシントン・ディ・シィ、エヌ・ダブリュ、トゥウェンティフィフス・ストリート、8 0 0、アパートメント・1 0 0 5

F ターム(参考) 4C076 AA12 AA22 AA30 BB24 CC10 CC31 DD22Z DD23Z DD26Z DD30Z
DD38 DD41Z DD43Z DD51Q DD59Z DD66 DD67 EE30 FF01 FF11
FF12 FF13 FF61 FF63 GG06 GG41 GG45
4C084 AA01 AA02 AA17 BA01 BA08 BA19 BA23 CA18 DC50 MA05
MA17 MA23 MA44 MA58 NA03 NA14 ZA33 ZB21 ZB32
4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA03 MA05 MA17 MA23 MA44 MA58
NA03 NA14 ZA33 ZB21 ZB32
4H045 BA14 CA40 EA20