

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6373867号
(P6373867)

(45) 発行日 平成30年8月15日(2018.8.15)

(24) 登録日 平成30年7月27日(2018.7.27)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/4725	(2006.01)	A 61 K 31/4725
A 61 K 47/02	(2006.01)	A 61 K 47/02
A 61 K 9/08	(2006.01)	A 61 K 9/08
A 61 P 27/02	(2006.01)	A 61 P 27/02

請求項の数 15 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2015-549612 (P2015-549612)
 (86) (22) 出願日 平成25年12月18日 (2013.12.18)
 (65) 公表番号 特表2016-503058 (P2016-503058A)
 (43) 公表日 平成28年2月1日 (2016.2.1)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2013/076041
 (87) 國際公開番号 WO2014/100135
 (87) 國際公開日 平成26年6月26日 (2014.6.26)
 審査請求日 平成28年11月25日 (2016.11.25)
 (31) 優先権主張番号 61/758, 147
 (32) 優先日 平成25年1月29日 (2013.1.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/739, 609
 (32) 優先日 平成24年12月19日 (2012.12.19)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515022685
 サルコード・バイオサイエンス・インコ-
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国・カリフォルニア・940
 05・ブリズベーン・マリーナ・ブルーヴ
 アード・1000・スイート・250
 (74) 代理人 100108453
 弁理士 村山 靖彦
 (74) 代理人 100110364
 弁理士 実広 信哉
 (74) 代理人 100133400
 弁理士 阿部 達彦

最終頁に続く

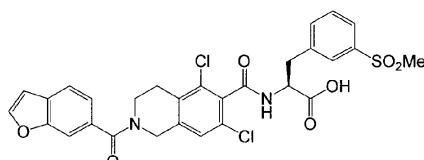
(54) 【発明の名称】 LFA-1 阻害剤製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 1

【化 1】



式 1

10

の化合物又はその塩、
医薬的に許容される担体、及び
チオ硫酸塩

を含む組成物であって、約40 の温度で少なくとも1ヶ月間保存した場合に、約1%未満の前記式1の化合物の総分解産物を有するものである、組成物。

【請求項 2】

前記医薬的に許容される担体が水性の担体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項 3】

20

【請求項 15】

前記投与する工程が眼への局所投与を含む、請求項13に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、それぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれている2012年12月19日出願の米国仮出願第61/739,609号及び2013年1月29日出願の米国仮出願第61/758,147号の優先権を主張するものである。

【0002】

[参照による援用]

10

本明細書に言及されている全ての出版物及び特許出願は、それぞれの出版物又は特許出願が、参照によりその全体が組み込まれることが具体的にかつ個別に示唆されているものとして、それと同程度まで、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

涙液は、眼に一定の水分及び潤滑を供給するが、これらは視力及び快適さを維持するために必須である。涙液は、(水分のための)水、(潤滑のための)油、(均一に分散するための)粘液、並びに(感染への抵抗のための)抗体及び特別なタンパク質の組み合わせである。これらの成分は、眼の周りに位置する、特別な腺より分泌される。この涙液の仕組みに不均衡があると、ドライアイになる可能性がある。

20

【0004】

ドライアイ症候群は、一般的な眼表面の炎症性疾患である。ドライアイの人は、痛み、光への過敏性、痒み、充血、及び視界のぼやけを経験する可能性がある。ドライアイ症候群には様々な素因があり、年齢、性別、環境、医薬、手術、及び、糖尿病、甲状腺疾患、リンパ腫、炎症性疾患などのような全身性の病気が含まれる。適切な診断及び治療を行わない場合、感染症、眼表面の角質化、角膜潰瘍、及び結膜の扁平上皮化生などのさらなる合併症を引き起こす可能性がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

30

【非特許文献1】S. M. Bergeら、J Pharmaceutical Sciences、66: 1-19 (1977)

【非特許文献2】CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, Vol. 2、第7版(1997)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

[I. 化合物及び組成物]

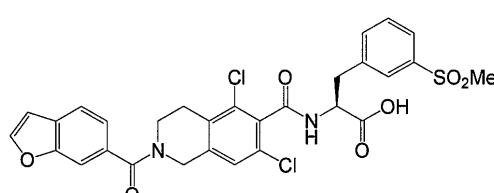
[式1の化合物]

式1：

【0007】

40

【化1】



式1

【0008】

50

の化合物、又はその塩は、LFA-1のICAM-1との相互作用の有効な阻害剤であることが見出されている。式1の化合物はLFA-1の直接競合阻害剤のクラスに属し、LFA-1上のICAMの結合部位に直接結合し、それによってICAMの結合を排除する。LFA-1の直接競合阻害剤は、アロステリック阻害剤よりも効果的に、炎症性反応及び/又は免疫応答を制御できる可能性を提供し得るが、それはまさに、これらの阻害剤が、結合部位をより効果的に塞ぐからこそである。

【0009】

また、式1の化合物は、迅速な全身クリアランス速度を有する。LFA-1のICAMとの相互作用は、身体全体に様々な全身的作用をもたらす。LFA-1拮抗薬を用いた疾患の治療は、望まない部位、例えば、投与部位とは異なる部位におけるLFA-1拮抗作用により、望まれていない効果をもたらす可能性がある。本発明は、全身循環から素早く除去される式1の化合物を利用する。式1の化合物は、最小の全身性LFA-1拮抗活性を有し得る。ある実施態様において、式1の化合物は、検出不可能な全身性LFA-1拮抗活性を有し得る。従って、式1の化合物は、LFA-1とICAM-1の相互作用が介在する疾患であって、局所的な治療が望ましい疾患、及び/又はそのような局所的な治療が何ヶ月にも、若しくは何年にもわたって行われる疾患の治療に特によく適している。

10

【0010】

臨床的に有益な治療法を開発するために、薬剤候補は、(合成又は他の手段によって)容易に入手でき、化学的に純粋であり、対象への投与に適した許容される物理的形態である必要がある。薬剤候補の安定な製剤の開発には、化合物の固有の安定性に関して徹底的な調査が必要である。また、薬剤候補は、関連する賦形剤との親和性を試験する必要があり、低リスクの賦形剤を同定する必要がある。

20

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、眼の疾患の治療において医薬として使用するための、式1の化合物の安定した医薬製剤を利用可能にする方法及び組成物を開示する。ある実施態様において、式1の化合物の製剤は、ドライアイ症候群の治療、又はより具体的には、推定される眼表面の炎症に続発するドライアイの治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0012】

30

【図1】図1は、様々な温度における経時的な5.0%眼科的溶液中の式1の化合物の安定性を示す。

【図2】図2は、様々な製剤における式1の化合物の安定性を示す。

【図3】図3は、様々な条件における3%眼科的溶液中の式1の化合物の安定性を示す。

【図4】図4は、40°での保存において、経時的な式1の化合物の総分解%を示すことにより、様々な濃度における式1の化合物の安定性を示す。

【図5】図5は、様々な温度における分解産物A及びBの分解の出現を示すことにより、式1の化合物の安定性を示す。

【図6】図6は、25°及び40°での保存における、経時的な式1の化合物の分解%を示すことにより、式1の化合物の安定性を示す。

40

【図7】図7は、1%w/v及び5%w/vの濃度における経時的な式1の化合物の分解プロファイルを示す。

【図8】図8は、様々なpHにおいて、酸素を除去するための窒素を用いたスパージングが式1の化合物の溶液の総分解%に与える影響を示す。

【図9】図9は、様々なpHにおいて、窒素スパージングを行った溶液中の式1の化合物の安定性に対する経時的なpHの影響を示す。

【図10】図10は、酸化防止剤及びpHの、式1の化合物の安定性に対する影響を、経時的な総分解%を示すことにより示す。

【図11】図11は、様々な酸化防止剤を用いて、pH6.5、40°、1ヶ月間の保存後の、総分解産物の%を示すことにより、式1の化合物の安定性に対する酸化防止剤の影響を示す

50

。

【図12】図12は、酸化防止剤非存在下、40℃、1ヶ月間の保存後における、窒素スパージングを行った様々なpHの溶液を伴った、式1の化合物の安定性に対するpHの影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の新規の特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に明記される。本発明の特徴及び利点は、以下の詳細な説明を参照することにより、より良く理解され、詳細な説明には、発明の原理を利用した例示的な実施態様、及び添付の図が説明される。

【0014】

10

[定義]

本明細書で用いられる用語「併用投与」「と組み合わせて投与される」及びこれらと文法的に同義のものは、2以上の薬剤を動物に投与し、両方の薬剤及び/又はそれらの代謝物が、動物内に同時に存在するようにすることを包括する。併用投与は、別個の組成物を同時に投与すること、別個の組成物を異なる時間に投与すること、又は、両方の薬剤が存在する組成物を投与することを含む。

【0015】

本明細書で用いられる「治療」又は「治療する」又は「緩和する」又は「改善する」は、本明細書では互換的に用いられる。これらの用語は、治療上の利益及び/又は予防上の利益を含むが、これに限られない有益な又は望ましい結果を得るためのアプローチを指す。治療上の利益とは、治療している基礎疾患の根絶又は改善を意味する。また、治療上の利益は、患者が依然として基礎疾患に罹患していたとしても、その患者において改善が観察されるというような、基礎疾患に関連する1以上の生理的症状の根絶又は改善によっても達成される。予防上の利益のために、組成物を、診断がされていなかったとしても、特定の疾患を発症するリスクがある患者、又は、一つ若しくは複数の疾患の症状を報告している患者に対して、投与してもよい。組成物を、生理的症状の進行を防止するために、又は、基礎疾患の進行を防止するために、対象に投与してもよい。

20

【0016】

本明細書で用いられる「治療効果」は、上記に記載された治療上の利益及び/又は予防上の利益を包括する。予防効果は、疾患若しくは状態の出現を遅延させる若しくは排除すること、疾患若しくは状態の症状の発症を遅延させる若しくは排除すること、疾患若しくは状態の進行を減速させる、停止させる、若しくは回復させること、又はそれらの組み合わせを含む。

30

【0017】

「医薬的に許容される担体」又は「医薬的に許容される賦形剤」又は「医薬的に許容される成分」は、任意の全ての溶媒、分散媒質、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤並びに吸収遮延剤などを含む。医薬的に有効な物質のためのこれらの媒質及び薬剤は、当該技術分野において周知である。慣用の媒質又は薬剤は、有効成分と不適合である場合を除き、本発明の治療組成物における使用が検討される。補助的な有効成分も、組成物に包含することができる。

40

【0018】

本明細書で使用される用語「医薬的に許容される塩」は、医薬的使用、好ましくは、ヒト及び下等動物の組織において、過度の刺激、アレルギー反応などを起こさない使用に適した塩を指す。アミン類、カルボン酸類、及び他の種類の化合物の医薬的に許容される塩は、周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J Pharmaceutical Sciences、66: 1-19 (1977)において、医薬的に許容される塩を詳細に記載しており、その内容は本明細書に参照により組み込まれる。塩は、本発明の化合物の最終的な単離及び精製の間にin situで調製することができ、又は、下記に一般的に記載される通り、遊離塩基若しくは遊離酸の官能基を適切な試薬と反応させることにより別個に調製することができる。例えば、遊離塩基の官能基は、適切な酸と反応させることができる。さらに、本発明の化合物が酸部分を

50

有するところでは、適切な医薬的に許容されるその塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩又はカリウム塩;及びアルカリ土類金属塩、例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩のような金属塩を含んでいてもよい。医薬的に許容される、非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸と反応させて形成した、又は有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸と反応させて形成した、又はイオン交換など周知の他の方法を用いて形成した、アミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、ベクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルブロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸

塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。代表的なアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。さらに医薬的に許容される塩は、適切な場合には、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、及び薬物カルボン酸と直接反応させることによって形成される、又は対イオン、例えばハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、スルホン酸イオン及びアリールスルホン酸イオンを用いることによって生成される、アミンのカチオンを含む。別段の指示がない限り、式1の化合物に言及するときはその塩を含む。

【0019】

本明細書で用いる用語「対象」は、動物、例えばヒトなどの哺乳類、などを指す。本明細書に記載される方法は、ヒトの治療、及び獣医学的適用の両方において、有用である。ある実施態様において、患者は哺乳類であり、ある実施態様においては、患者はヒトである。

【0020】

本明細書で用いる用語「主要な酸化防止剤」は、1以上の他の酸化防止剤との組み合わせで存在する場合に、単独で全ての抗酸化効果又は安定化効果の50%超に関与する酸化防止剤を指す。

【0021】

本明細書で用いる用語「本質的に～ない」は、有効な量で存在していないことを指す。例えば、潤滑剤を本質的に含まない製剤は、有効量未満の潤滑剤を含む製剤を指す。有効量とは、特定の物質又は添加物が、その物質が加えられた目的の特性において、顕著な変化を達成するために必要とされる量である。

【0022】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、同位体が濃縮された1以上の原子が存在する点のみが異なる化合物を含むことをも意味している。例えば、水素原子が重水素若しくは三重水素で置換された構造を有する化合物、又は、炭素が¹³C若しくは¹⁴Cの濃縮された炭素に置換された構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0023】

本発明の化合物は、天然存在比でない原子同位体を、そのような化合物を構成する1以上の原子に含んでいてもよい。例えば、化合物は、放射性同位体、例えば重水素(³H)、ヨウ素125(¹²⁵I)又は炭素14(¹⁴C)などで標識されてもよい。放射性であるか否かを問わず、本発明の化合物の全ての同位体の変種が、本発明の範囲に包括される。

【0024】

本発明において、分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特性、について範

10

20

30

40

50

囲を用いる場合は、全ての範囲の組み合わせ及びサブコンビネーション、並びにその特定の実施態様を含むことを意図する。数又は数的な範囲を指す場合、用語「約」は、言及された数又は数的な範囲が、実験的変動内(又は統計的実験誤差内)にある近似値を指すことを意味し、従って、数又は数的な範囲は、例えば、記載された数又は数的範囲の1%から15%の間で変動し得る。

【0025】

用語「含む(comprising)」(及び関連する用語、例えば「含む(comprise、comprises)」、「有する」、又は「含有する」)は、実施態様、例えば、任意の組成物 (composition of matter、composition)、方法 (method、process)などの実施態様を含む。語句「～から本質的に成る」は、付加的な構成要素が、記載されている特徴に物質的に影響しないことを示す。

【0026】

本明細書で使用する略語は、化学及び生物の技術分野における慣用の意味を有する。

【0027】

ある実施態様において、本発明は、眼への局所投与のための、式1の化合物の製剤を提供する。ある態様において、製剤は式1の化合物の水溶液である。ある実施態様において、式1の化合物の製剤は、他の医薬的に許容される成分も含有する。ある態様において、医薬的に許容される成分は、製剤中の式1の化合物の安定性を改善する成分である。ある態様において、式1の化合物の安定性を高める成分は、1以上の酸化防止剤である。ある場合において、式1の化合物の水溶液は、式1の化合物の安定性をさらに高めるために、約6.0~8.0のpHに緩衝化される。ある態様において、製剤は、式1の化合物の安定性をさらに高めるために、さらに不活性気体でスパージング(拡散、分散)される。

【0028】

[ポリマー、塩、及び製剤]

本発明の組成物は、非晶形の式1の化合物を含んでいてもよく、任意の結晶形I、II、III、IV、V、若しくはVI又はそれらの組み合わせを含んでいてもよい。本発明のある実施態様において、式1の化合物の非晶形は、製剤を調製するために用いられる。ある実施態様において、式1の化合物の結晶形は、製剤に用いられる。ある実施態様において、使用される式1の化合物は、結晶形I、II、III、IV、V、又はVIである。ある実施態様において、式1の化合物の非晶形は、結晶形I、II、III、IV、V若しくはVIの一つ又は複数と組み合わせて使用される。ある実施態様において、式1の化合物のI型は、非晶形、II型、III型、IV型、V型若しくはVI型の一つ又は複数と組み合わせて使用される。ある実施態様において、式1の化合物のII型は、非晶形、I型、III型、IV型、V型若しくはVI型の一つ又は複数と組み合わせて使用される。ある実施態様において、式1の化合物のIII型は、非晶形、I型、II型、IV型、V型若しくはVI型の一つ又は複数と組み合わせて使用される。ある実施態様において、式1の化合物のIV型は、非晶形、I型、II型、III型、V型若しくはVI型の一つ又は複数と組み合わせて使用される。ある実施態様において、式1の化合物のV型は、非晶形、I型、II型、III型、IV型若しくはVI型の一つ又は複数と組み合わせて使用される。ある実施態様において、式1の化合物のVI型は、非晶形、I型、II型、III型、IV型若しくはV型の一つ又は複数と組み合わせて使用される。

【0029】

本発明のある実施態様において、式1の化合物の非晶形、又は任意の結晶形I、II、III、IV、V若しくはVI、又はそれらの混合物に、重炭酸ナトリウムの添加を行い、ナトリウム塩に変換する。本発明のある実施態様において、非晶形、又は任意の結晶形I、II、III、IV、V若しくはVIは、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、亜鉛塩、又はカルシウム塩として製剤化される。

【0030】

式1の化合物の非晶形若しくは任意の結晶形、又はそれらの組み合わせを、局所的、眼内、眼周囲、又は全身への投与ためのインサート上の、インサート中の、又はインサートに付着させた、持続放出製剤において使用するための生体適合性ポリマーに放出可能なよ

10

20

30

40

50

うに付着させ得ることが、さらに想定される。同様に、実装可能な製剤を形成するために、水溶性ポリマーを用いて、生体適合性ポリマーからの制御放出を利用してよい。同様に、眼内埋め込み(implantation)又は注射に適した製剤において、持続放出投与のために、生体適合性ポリマー、例えばPLGAマイクロスフェア又はナノスフェアからの制御放出を利用してもよい。任意の適切な生分解性及び生体適合性ポリマーを使用することができる。

【 0 0 3 1 】

また、式1の化合物の非晶形、若しくは任意の結晶形I、II、III、IV、V及びVI、又はそれらの組み合わせは、薬剤の実体が固体として残り得る持続放出製剤における使用に適し得る。さらに、これらの形態の任意のものの遊離酸のカルシウム塩は、固体製剤、ゲル製剤、又は液体製剤としての、遅延放出製剤において有用であると想定される。

【 0 0 3 2 】

〔溶液〕

本発明は、疾患、例えば眼の疾患の治療のための、式1の化合物の安定化した医薬組成物を提供する。ある態様において、本発明は、式1の化合物の液体製剤を安定化するための組成物及び方法を提供する。ある実施態様において、式1の化合物の液体製剤は、式1の化合物の非晶形若しくは任意の結晶形、又はそれらの組み合わせを、無菌の水溶液に溶解させることによって調製される。ある実施態様において、水溶液は、生理食塩水又は緩衝液である。

【 0 0 3 3 】

当該技術分野で周知のように、他のビヒクルを選択してもよく、それらには：平衡塩溶液、食塩水、ポリエチレングリコールなどの水溶性ポリエーテル、ポリビニルアルコール及びポビドンなどのポリビニル、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、鉱物油及び白色ワセリンなどの石油誘導体、ラノリンなどの動物性脂肪、カルボキシポリメチレンゲルなどのアクリル酸のポリマー、ラッカセイ油などの植物性脂肪、及びデキストランなどの多糖類、及びヒアルロン酸ナトリウムなどのグリコサミノグリカンが含まれるが、これに限定されない。望ましい場合には、点眼薬に通常用いられる添加物を加えてよい。そのような添加物には、等張化剤（例えば、塩化ナトリウムなど）、緩衝剤（例えば、ホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クロロブタノールなど）、増粘剤（例えば、ラクトース、マンニトール、マルトースなどの糖類；ヒアルロン酸、又はヒアルロン酸ナトリウム、ヒアルロン酸カリウムなどのヒアルロン酸の塩；コンドロイチン硫酸などのムコ多糖；ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、架橋ポリアクリレート、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又は当業者に周知の他の薬剤）が含まれる。

【 0 0 3 4 】

本発明の製剤における式1の化合物の量は、約0.0001w/v%から10.0w/v%、約0.005w/v%から10.0w/v%、約0.01w/v%から10.0w/v%、約0.05w/v%から10.0w/v%、約0.1w/v%から10.0w/v%、約0.5w/v%から10.0w/v%、約1.0w/v%から10.0w/v%、約2.0w/v%から10.0w/v%、約3.0w/v%から10.0w/v%、約4.0w/v%から10.0w/v%、又は約5.0w/v%から10.0w/v%、6.0w/v%から10.0w/v%、約7.0w/v%から10.0w/v%、約8.0w/v%から10.0w/v%、又は約9.0w/v%から10.0w/v%の濃度で変動し得る。ある実施態様において、式1の化合物の量は、約1w/v%から約20.0w/v%、約5w/v%から約20.0w/v%、約7w/v%から約20.0w/v%、約10w/v%から約20.0w/v%、約12w/v%から約20.0w/v%、約15w/v%から約20.0w/v%、又は約17w/v%から約20.0w/v%；約5w/v%から約25.0w/v%、約7w/v%から約25.0w/v%、約10w/v%から約25.0w/v%、約12w/v%から約25.0w/v%、約15w/v%から約25.0w/v%、約17w/v%から約25.0w/v%、約20w/v%から約25.0w/v%、又は約22w/v%から約25.0w/v%；約5w/v%から約35.0w/v%、約7w/v%から約35.0w/v%、約10w/v%から約35.0w/v%、約12w/v%から約35.0w/v%、約15w/v%から約35.0w/v%、約17w/v%から約35.0w/v%。

.0w/v%、約20w/v%から約35.0w/v%、22w/v%から約35.0w/v%、25w/v%から約35.0w/v%、27w/v%から約35.0w/v%、30w/v%から約35.0w/v%、又は約32w/v%から約35.0w/v%；約5w/v%から約40.0w/v%、約7w/v%から約40.0w/v%、約10w/v%から約40.0w/v%、約12w/v%から約40.0w/v%、約15w/v%から約40.0w/v%、約17w/v%から約40.0w/v%、約20w/v%から約40.0w/v%、22w/v%から約40.

0w/v%、25w/v%から約40.0w/v%、27w/v%から約40.0w/v%、30w/v%から約40.0w/v%、33w/v%から約40.0w/v%、35w/v%から約40.0w/v%、又は約37w/v%から約40.0w/v%；約5w/v%から約5.0w/v%、約10w/v%から約50.0w/v%、約12w/v%から約50.0w/v%、約15w/v%から約50.0w/v%、約20w/v%から約50.0w/v%、約22w/v%から約50.0w/v%、約25w/v%から約50.0w/v%、約27w/v%から約50.0w/v%、約30w/v%から約50.0w/v%、約32w/v%から約50.0w/v%、約35w/v%から約50.0w/v%、約37w/v%から約50.0w/v%、約40w/v%から約50.0w/v%、約42w/v%から約50.0w/v%、約45w/v%から約50.0w/v%、又は約47w/v%から約50.0w/v%の範囲である。 10

【0035】

ある実施態様において、式1の化合物の量は、約0.5w/v%、約1.0w/v%、約1.5w/v%、約2.0w/v%、約2.5w/v%、約3.0w/v%、約3.5w/v%、約4.0w/v%、約4.5w/v%、約5.0w/v%、約5.5w/v%、約6.0w/v%、約6.5w/v%、約7.0w/v%、約7.5w/v%、約8.0w/v%、約8.5w/v%、約9.0w/v%、約9.5w/v%、約10w/v%、約15w/v%、約20w/v%、約25w/v%、約30w/v%、約35w/v%、約40w/v%、約45w/v%から約50.0w/v%、又は約50w/v%である。

【0036】

本発明の一つの実施態様は、約1.0w/v%から10.0w/v%の式1の化合物の製剤を有する。 20 本発明の一つの実施態様は、約0.01w/v%から10.0w/v%の式1の化合物の製剤を有する。本発明の一つの実施態様は、約5.0w/v%から10.0w/v%の式1の化合物の製剤を有する。本発明の一つの実施態様は、約10w/v%から約50.0w/v%の式1の化合物の製剤を有する。本発明の一つの実施態様は、約10w/v%から約20.0w/v%の式1の化合物の製剤を有する。本発明の一つの実施態様は、約10w/v%から約35.0w/v%の式1の化合物の製剤を有する。

【0037】

ある実施態様において、式1の化合物の安定性を高めるために、製剤を、緩衝成分を加えることにより緩衝化することができる。ある実施態様において、水溶液は、約6.0から約8.0のpHに緩衝化される。ある実施態様において、水溶液のpHは、約6.5から約8.0、約7.0から約8.0、約7.5から約8.0、約6.0から約7.5、約6.5から約7.5、約7.0から約7.5、6.0から約7.0、約6.5から約7.0、約7.0から約7.5、又は約7.5から約8.0の範囲に緩衝化される。ある実施態様において、水溶液は、約6.0、約6.5、約7.0、約7.5、約8.0又は約8.5のpHに緩衝化される。 30

【0038】

ある実施態様において、水溶液は、リン酸一ナトリウムを用いて、約6.0から約8.0のpHに緩衝化される。ある実施態様において、水溶液のpHは、約6.5から約8.0、約7.0から約8.0、約7.5から約8.0、約6.0から約7.5、約6.5から約7.5、約7.0から約7.5、6.0から約7.0、約6.5から約7.0、約7.0から約7.5、又は約7.5から約8.0の範囲に緩衝化される。ある実施態様において、水溶液は、リン酸一ナトリウムを用いて、約6.0、約6.5、約7.0、約7.5、約8.0又は約8.5のpHに緩衝化される。ある実施態様において、緩衝剤はリン酸水素二ナトリウムである。 40

【0039】

[酸化防止剤]

本発明のある実施態様において、式1の化合物の製剤は、式1の化合物の酸化的分解を防止するための1以上の酸化防止剤を含有する。ある実施態様において、1以上の酸化防止剤は、チオ硫酸塩を含む。ある実施態様において、式1の化合物の製剤に使用される1以上の酸化防止剤は、チオ硫酸ナトリウムを含む。ある実施態様において、式1の化合物の製剤に使用される酸化防止剤は、メタ重亜硫酸塩を含む。ある実施態様において、酸化防止剤は重硫酸ナトリウムである。

【0040】

本発明の医薬製剤を形成するために使用することができる他の酸化防止剤は、没食子酸のプロピル、オクチル、及びドデシルエステル、ブチル化ヒドロキシアニソール（通常、オルト及びメタ異性体の混合物として購入されるBHA）、緑茶抽出物、尿酸、システイン、ピルベート、ノルジヒドログアイアレチン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル及びアスコルビン酸ナトリウムなどのアスコルビン酸の塩、アスコルビルグルコサミン、ビタミンE（すなわち、-トコフェロールなどのトコフェロール）、ビタミンEの誘導体（例えば、酢酸トコフェロール）、レチノイン酸、レチノール、トランス-レチノール、シス-レチノール、トランス-レチノールとシス-レチノールとの混合物、3-デヒドロレチノール及びビタミンAの誘導体（例えば、酢酸レチニル、レチナール及びパルミチン酸レチニル、別名パルミチン酸テチニル）のようなレチノイド、クエン酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、リコ펜、アントシアニド、バイオフラビノイド（例えば、ヘスペリチン、ナリンゲン、ルチン及びケルセチン）、スーパー-オキシドジスムターゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、インドール-3-カルビノール、ピクノジェノール、メラトニン、スルフォラファン、ブレグネノロン、リポ酸並びに4-ヒドロキシ-5-メチル-3[2H]-フラノンを含むが、これに限定されない。様々な実施態様において、1以上の上記の酸化防止剤は、単独で、又は組み合わせて、除かれるか、又は有効量未満で存在する。

【0041】

ある実施態様において、使用される酸化防止剤の量は、約0.01%w/v 約0.5%w/vの範囲である。ある実施態様において、使用される酸化防止剤の量は、約0.1% 約0.5%、約0.2% 約0.5%、約0.3% 約0.5%、約0.4% 約0.5%、約0.01% 約0.4%、約0.1% 約0.4%、約0.2% 約0.4%、約0.3% 約0.4%、約0.01% 約0.3%、約0.1% 約0.3%、約0.2% 約0.3%、約0.01% 約0.2%、約0.1% 約0.2%、又は約0.01% 約0.1%の範囲である。ある実施態様において、チオ硫酸ナトリウムが、製剤に抗酸化安定性をもたらす量で存在し、チオ硫酸ナトリウムの量は、全ての合計酸化防止剤中の割合で、50重量%より多い。

【0042】

[スパージング]

ある実施態様において、製剤中の式1の化合物の安定性は、不活性気体を用いた製剤のスパージングによりさらに改善される。スパージング材料として、様々な不活性気体を使用してもよく、これらには、窒素、アルゴン、及びヘリウムが含まれるが、これに限定されない。ある実施態様において、不活性気体は窒素である。スパージングは、通常、式1の化合物の製剤から、酸素が減少するか、完全に取り除かれるまで、実施される。スパージングの時間は、製剤の量、攪拌の有効性、及び不活性気体の流量を含む、複数の要因に依存する。ある実施態様において、スパージングは、製剤中に不活性気体を、1分 約12時間の間、バブリングすることによって行われる。ある実施態様において、製剤は、約1分 約11時間、約1分 約10時間、約1分 約9時間、約1分 約8時間、約1分 約7時間、約1分 約6時間、約1分 約5時間、約1分 約4時間、約1分 約3時間、約1分 約2時間、約1分 約1時間、約1分 約45分、約1分 約30分、約1分 約15分、約1分 約10分、約1分 約9分、約1分 約8分、約1分 約7分、約1分 約6分、約1分 約5分、約1分 約4分、約1分 約3分、約1分 約2分の間、スパージングされる。ある実施態様において、スパージングは、約1分間未満実施される。

【0043】

[付加的な賦形剤及び成分]

本発明の組成物の成分の溶解性は、組成物中の界面活性剤又は他の適切な共溶媒によって増強することができる。そのような共溶媒は、ポリソルベート20、60、及び80、Pluron ic(登録商標)F68、F-84及びP-103、シクロデキストリン、又は当業者に周知の他の薬剤を含む。本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用される界面活性剤は、親水性の界面活性剤、親油性の界面活性剤、及びそれらの混合物を含むが、これに限定されない。すなわち、親水性の界面活性剤の混合物を使用してもよく、親油性の界面活性剤の混合物を使用してもよく、又は、少なくとも一つの親水性の界面活性剤と、少なくとも一つの親

10

20

30

40

50

油性の界面活性剤との混合物を使用してもよい。界面活性剤は、薬剤との反応性が無く、薬剤、賦形剤、及び投与部位の間の表面張力を実質的に減少させる、任意の適切な非毒性の化合物であってもよい。

【0044】

ある実施態様において、本発明の製剤は、界面活性剤を含有しない。ある実施態様において、本発明の製剤は界面活性剤を含有しない局所製剤である。あるさらなる実施態様において、製剤は実質的に界面活性剤を含有しない、すなわち、約0.0001重量%未満の界面活性剤を含有する。ある実施態様において、製剤は本質的に界面活性剤を含有しない。

【0045】

しかし、望ましい場合には、製剤は、局所製剤に慣用的に使用されている界面活性剤、例えばオレイン酸、レシチン、トリオレイン酸ソルビタン、塩化セチルピリジニウム、塩化ベンザルコニウム、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート、ポリオキシブロピレン/ポリオキシエチレンブロックコポリマー、ポリオキシブロピレン/ポリオキシエチレン/エチレンジアミンブロックコポリマー、エトキシル化ヒマシ油などを含有してもよく、もし存在する場合は、界面活性剤の割合は、製剤全体を基準として、約0.0001重量%から1重量%、又は約0.001重量%から0.1重量%であってもよい。他の適切な界面活性剤/乳化剤は、当業者に周知であり、CTFA International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook、Vol. 2、第7版(1997)に記載されている。

【0046】

他の適切な水性のビヒクルは、リンゲル液及び等張塩化ナトリウムを含むが、これに限定されない。水性懸濁液は、セルロース誘導体、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン及びトラガカントゴムなどの懸濁化剤、並びにレシチンなどの湿潤剤を含んでいてもよい。水性懸濁液に適した防腐剤は、p-ヒドロキシ安息香酸エチル及びp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピルを含む。ある実施態様において、本発明の製剤は懸濁化剤を含有しない、又は本質的に含有しない。あるさらなる実施態様において、製剤は、懸濁化剤を含有しない溶液である。

【0047】

本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用されるキレート剤は、親水性の界面活性剤、親油性の界面活性剤、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、EDTA二ナトリウム、エデト酸カルシウム二ナトリウム、EDTA三ナトリウム、アルブミン、トランスフェリン、デフェロキサミン、デスフェラール、デフェロキサミンメシレート、EDTA四ナトリウム及びEDTA二カリウム、メタケイ酸ナトリウム、又は任意のそれらの組み合わせを含むが、これに限定されない。

【0048】

本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用され得る防腐剤は、ピュライト(purite)、過酸化物、過ホウ酸塩、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、フェノキシエタノール、塩化ベンザルコニウムなどのアルコニウムクロリド、メチルパラベン、エチルパラベン、及びプロピルパラベンを含むが、これに限定されない。他の実施態様において、本発明の組成物にとって適切な防腐剤は:塩化ベンザルコニウム、ピュライト(purite)、過酸化物、過ホウ酸塩、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Onamer M、又は当業者に周知の他の剤を含む。本発明のある実施態様において、そのような防腐剤を、0.004%w/vから0.02%w/vの濃度で使用されてもよい。本発明のある組成物において、防腐剤、例えば塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、及び/又はプロピルパラベンを、約0.001%w/vから約0.01%w/v未満、例えば約0.001%w/vから約0.008%w/v、又は約0.005%w/vの濃度で使用してもよい。約0.005%の塩化ベンザルコニウムの濃度は、微生物の攻撃から本発明の組成物を保護するのに十分であり得ることが見出されている。例えば、点眼薬、又は皮膚に適用するための製剤は、それぞれ約0.02%w/v及び約0.04%w/vのメチルパラベンとプロピルパラベンとの混合物を使用してもよい。ある実施態様において、これらの

10

20

30

40

50

製剤は、メチルパラベン及び/又はプロピルパラベンを、それぞれ約0.02%w/vまで、及び約0.04%w/vまでの量で使用するが、この中に、メチルパラベンを使用しない、又はプロピルパラベンを使用しない実施形態を包括する。様々な実施形態において、防腐剤は、本質的に除外される。

【0049】

防腐剤は、好ましくは、使用中の微生物汚染を防止することができる。適切な防腐剤は：塩化ベンザルコニウム、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、イミダゾリジニル尿素、ジアゾリジニル尿素、フェノキシエタノール、エデト酸二ナトリウム、ソルビン酸、Onamer M、又は当業者に周知の他の薬剤を含む。眼科的製品の先行技術において、そのような防腐剤は、0.004%から0.02%の濃度で使用され得る。 10

【0050】

本願のいくつかの組成物において、メチルパラベン及びプロピルパラベンを、組み合わせて使用する。

【0051】

本願の組成物において、防腐剤の塩化ベンザルコニウムを、約0.001重量%から約0.01重量%未満、例えば、約0.001重量%から約0.008重量%、又は約0.005重量%の濃度で使用してもよい。

【0052】

また、保存中の腐敗を防止するために、すなわち、酵母及びカビなどの微生物の増殖を阻害するために、抗菌剤など、他の薬剤を加えてもよい。適切な抗菌剤は、p-ヒドロキシ安息香酸のメチルエステル及びプロピルエステル（すなわち、メチルパラベン及びプロピルパラベン）、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、イミド尿素、ピュライト(purite)、過酸化物、過ホウ酸塩並びにそれらの組合せから成る群から、典型的に選択される。 20

【0053】

ある実施態様において、本発明の製剤は、1以上の潤滑剤を含む。本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用され得る潤滑剤は、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、鉱物油、軽鉱物油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、ラッカセイ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、又はこれらの混合物を含むが、これに限定されない。さらなる潤滑剤は、例えば、サイロイドシリカゲル、合成シリカの凝固エアロゾル、又はそれらの混合物を含む。潤滑剤は、医薬組成物の約1重量パーセント未満の量で、任意選択で加えることができる。ある実施態様において、製剤は、潤滑剤を含有しない、又は本質的に含有しない。あるさらなる実施態様において、製剤は、潤滑化剤を含有しない溶液である。 30

【0054】

本発明の製剤は、1以上の増粘剤を含む。本発明の医薬組成物及び剤形を形成するために使用される増粘剤は、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ネオペンタン酸イソデシル、スクアレン、鉱物油、C₁₂~C₁₅安息香酸及び水素化ポリイソブテンを含むが、これに限定されない。最終製品の他の化合物を損なわない薬剤、例えば非イオン性増粘剤が、望ましいものであり得る。さらなる増粘剤の選択は、当業者に十分周知の範囲である。ある実施態様において、製剤は、本質的に増粘剤を含有しない。ある場合において、製剤は、増粘剤を含有しない。ある実施態様において、製剤は、増粘剤を含有しない溶液である。 40

【0055】

本発明の製剤は、本発明の目的と矛盾しない限り、他の薬理活性成分をさらに含んでもよい。複数の有効成分の組み合わせにおいて、それぞれの含有量は、効果及び安全性を考慮して、適切に増やして、又は、減らしてよい。

【0056】

10

20

30

40

50

[安定性及び分解]

ある実施態様において、40 の温度で1ヶ月間保存した場合、本発明の製剤中に形成される式1の化合物の分解産物の総量は、1.0%未満である。あるさらなる実施態様において、40 の温度で1ヶ月間保存した場合、形成される式1の化合物の総分解産物は、約0.9%、約0.8%、約0.7%、約0.6%、約0.5%、約0.4%、約0.3%、約0.2%、又は約0.1%未満である。

【0057】

あるさらなる実施態様において、40 の温度で約2ヶ月間、約3ヶ月間、約4ヶ月間、約5ヶ月間、約6ヶ月間保存した場合、本発明の製剤中に形成される式1の化合物の総分解産物は、1.0%未満である。

【0058】

ある場合において、医薬的に許容される製剤は、約1~5年で有効期限が切れる。ある場合において、製剤は、約1、2、3又は4年で有効期限が切れる。ある場合において、製剤は、5年より長い期間で有効期限が切れる。ある場合において、製剤は、1年より短い期間で有効期限が切れる。ある場合において、製剤は、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、又は11ヶ月で有効期限が切れる。

【0059】

ある場合において、製品の有効期限時における式1の化合物の分解産物の総量は、0.1~10%を上回る範囲にある。ある場合において、有効期限時における総分解産物は、約0.01%~1%、約0.01%~2%、約0.01%~3%、約0.01%~4%、約0.01%~5%、約0.01%~6%、約0.01%~7%、約0.01%~8%、又は約0.01%~9%、約1%~2%、約1%~3%、約1%~4%、約1%~5%、約1%~6%、約1%~7%、約1%~8%、約1%~9%、約2%~3%、約2%~4%、約2%~5%、約2%~6%、約2%~7%、約2%~8%、約2%~9%、約3%~4%、約3%~5%、約3%~6%、約3%~7%、約3%~8%、約3%~9%、約4%~5%、約4%~6%、約4%~7%、約4%~8%、約4%~9%、約4%~10%、約5%~6%、約5%~7%、約5%~8%、約5%~9%、約5%~10%、約6%~7%、約6%~8%、約6%~9%、約6%~10%、約7%~8%、約7%~9%、約7%~10%、約8%~9%、約8%~10%、又は約9%~10%の範囲内にある。ある実施態様において、有効期限時における総分解物の量は、約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%である。ある実施態様において、有効期限時における総分解物の量は、約0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.15%、約0.2%、約0.25%、約0.3%、約0.35%、約0.4%、約0.45%、約0.5%、約0.55%、約0.6%、約0.65%、約0.7%、約0.75%、約0.8%、約0.85%、約0.9%、約0.95%、又は約1.0%である。

【0060】

ある場合において、式1の化合物の医薬製剤は、-5 から65 で保存される。ある場合において、製剤は、約0、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約35、約40、約45、約50、約55、約60、又は約65 で保存され得る。様々な実施態様において、組成物は室温以下で保存される。

【0061】

[11. 治療方法]

ある実施態様において、式1の化合物は、ドライアイの症状を少なくとも平均5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%低減する、90%よりも多く低減する、又はドライアイの症状を実質的に除去する治療効果を奏するために十分な量で存在する。

【0062】

ある実施態様において、式1の化合物は、治療される対象の眼において、網膜新生血管を少なくとも平均5%、10%、15%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%低減する、90%よりも多く低減する、又は網膜新生血管を実質的に除去するために十分な量で存在する。

【0063】

ある実施態様において、式1の化合物の有効量は、1日の用量が約 1×10^{-10} グラム、 1×10^{-9} グラム、 1×10^{-8} グラム、 1×10^{-7} グラム、 1×10^{-6} グラム、 1×10^{-5} グラム、 1×10^{-4} グラム、 1×10^{-3} グラム、 1×10^{-2} グラム、 1×10^{-1} グラム、1グラム、 1×10^1 グラム、 1×10^2 グラムである。

10

20

30

40

50

グラムである。

【0064】

[投与]

本発明の製剤は、多くの適した投与方法をとり得る。体の病変部位への送達は、局所投与又は全身への投与のどちらかを介して達成される。適した製剤及び付加的な担体は、その教示が全体として参照により本明細書に組み込まれる、Remington 'The Science and Practice of Pharmacy' (第20版、Lippincott Williams & Wilkins、Baltimore MD)に記載されている。

【0065】

眼疾患において炎症を低減するために、本発明の医薬組成物は、好ましくは網膜、眼内空間、眼の表面、相互接続神経支配、結膜、涙腺、又はマイボーム腺に送達される。 10

【0066】

ある実施態様において、治療剤は局所投与される。ある実施態様において、治療剤は点眼薬を介して局所投与される。薬剤の組み合わせが別個の組成物として投与される場合は、それらは同一の経路、又は異なる経路によって投与され得る。薬剤の組み合わせが単一の組成物中で投与される場合、それらは任意の適した経路によって投与され得る。ある実施態様において、薬剤の組み合わせは単一の組成物として局所投与される。様々な実施態様において、有効量の治療剤を肌へ投与することなく、有効量の治療剤が眼の表面に投与される。

【0067】

ある実施態様において、式1の化合物は単回投与される。式1の化合物の単回投与は、急性疾患の治療のために、他の物質(例えば鎮痛剤)と併用される場合にも使用されてもよい。 20

【0068】

ある実施態様において、式1の化合物は、(それ自体で、又は他の薬剤との組み合わせで)反復投与される。投薬は1日約1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、又は10回より多くてもよい。投薬は約年1回、年2回、6ヶ月毎、4ヶ月毎、3ヶ月毎、60日毎、月1回、2週間毎、週1回、又は隔日であってもよい。一つの実施態様において、薬剤は鎮痛剤である。別の実施態様において、式1の化合物及び別の治療的物質は、一緒に、1日約1回から1日約10回まで投与される。別の実施態様において、式1の化合物及び別の治療的物質の投与は、約7日よりも短い間、継続する。さらに別の実施態様において、併用投与は、約6日、10日、14日、28日、2ヶ月、6ヶ月、又は1年より長く継続する。ある場合において、例えば慢性的な炎症に対する投薬など、併用投与は、必要な限り維持される。 30

【0069】

本発明の組成物の投与は必要な限り継続してもよい。ある実施態様において、本発明の組成物は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、14日、又は28日より長い間投与される。ある実施態様において、本発明の組成物は、28日、14日、7日、6日、5日、4日、3日、2日、又は1日より短い間投与される。ある実施態様において、本発明の組成物は、継続的に、例えば慢性的な痛みの治療のために、慢性的に投与される。

【0070】

本発明の式1の化合物の製剤の投与は、所定の実験により見出され得る。1日用量は、約 10^{-8} gから5000mgまで変動し得る。本明細書に記載される通り、1日用量の範囲は、式1の化合物の形態、例えば、使用されるエステル若しくは塩、及び/又は、投与経路に依存し得る。例えば、全身投与については、典型的な1日用量の範囲は、例えば、約1mg 5000mg、又は約1mg 3000mg、又は約1mg 2000mg、又は約1mg 1000mg、又は約1mg 500mg、又は約1mg 100mg、又は約10mg 5000mg、又は約10mg 3000mg、又は約10mg 2000mg、又は約10mg 1000mg、又は約10mg 500mg、又は約10mg 200mg、又は約10mg 100mg、又は約20mg 2000mg、又は約20mg 1500mg、又は約20mg 1000mg、又は約20mg 500mg、又は約20mg 100mg、又は約50mg 5000mg、又は約50mg 4000mg、又は約50mg 3000mg、又は約50mg 2000mg、又は約50mg 1000mg、又は約50mg 500mg、又は約50mg 100mg、約100mg 50 50

00mg、又は約100mg 4000mg、又は約100mg 3000mg、又は約100mg 2000mg、又は約100mg 1000mg、又は約100mg 500mgである。ある実施態様において、式1の化合物の1日用量は、約100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、又は1000mgである。ある実施態様において、式1の化合物の1日用量は、10mgである。ある実施態様において、式1の化合物の1日用量は、100mgである。ある実施態様において、式1の化合物の1日用量は、500mgである。ある実施態様において、式1の化合物の1日用量は、1000mgである。

【 0 0 7 1 】

10
20
30
40
50

5 gから 5×10^{-3} gまで、又は約 1×10^{-5} gから 2.5×10^{-3} gまで、又は約 1×10^{-5} gから 1×10^{-3} gまで、又は約 1×10^{-5} gから 5×10^{-4} gまで、変動する。ある実施態様において、上記に記載される個々の投与は、1日あたり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、又は10回繰り返される。

【0072】

本発明のある実施態様において、本発明の局所製剤は、投与から次の投与まで、眼内又は眼周囲において、式1の化合物の濃度を少なくとも約10nM、約50nM、約100nM、約150nM、約200nM、約250nM、約300nM、約350nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1mM、約2mM、約3mM、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約15mM、約20mM又は約25mMに維持するために十分な治療剤を放出する。

10

【0073】

本発明のある実施態様において、本発明の点眼薬製剤は、投与から次の投与まで、眼内又は眼周囲において、式1の化合物の網膜内濃度が少なくとも約10nM、約50nM、約100nM、約150nM、約200nM、約250nM、約300nM、約350nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1mM、約2mM、約3mM、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約15mM、約20mM又は約25mMに達するために十分な治療剤を放出する。あるさらなる実施態様において、本発明の点眼薬製剤により放出された治療剤によって達する式1の化合物の網膜内濃度は、約10nM未満である。ある実施態様において、式1の網膜内濃度は、約9nM、約8nM、約7nM、約6nM、約5nM、約4nM、約3nM、約2nM又は約1nM未満である。ある場合において、本発明の点眼薬製剤由来の式1の化合物は、本質的に網膜に達しない。ある場合において、本発明の点眼薬製剤由来の式1の化合物は、網膜に達しない。ある場合において、本発明の製剤は、遅延放出又は持続放出性の眼内又は眼周囲用の装置及び製剤のためにも使用することができる。ある実施態様において、投与期間にわたり放出される式1の化合物の典型的な用量の範囲は、約0.1mgから約100mgである。他の実施態様において、投与期間にわたり、約1mgから約50mg、約1から約25mg、約5mgから約100mg、約5から約50mg、約5から約25mg、約10mgから約100mg、約10mgから約50mg、約10mgから約25mg、又は約15mgから約50mgが放出される。遅延放出性の眼内又は眼周囲用の装置及び製剤についての投与期間は、典型的には約10日間から約1年間、約30日間から約1年間、約60日間から約1年間、約3ヶ月間から約1年間、約4ヶ月間から約1年間、約5ヶ月間から約1年間、又は約6ヶ月間から約1年間の範囲である。ある実施態様において、遅延放出性の眼内又は眼周囲用の装置及び製剤は、約1ヶ月間から約9ヶ月間、約1ヶ月間から約8ヶ月間、約1ヶ月間から約7ヶ月間、約1ヶ月間から約6ヶ月間、約1ヶ月間から約5ヶ月間、約1ヶ月間から約4ヶ月間、又は約1ヶ月間から約3ヶ月間にわたり治療剤を放出する。他の実施態様において、遅延放出性の眼内又は眼周囲用の製剤及び装置は、最大1ヶ月間、2ヶ月間、3ヶ月間、4ヶ月間、5ヶ月間、6ヶ月間、7ヶ月間、8ヶ月間、9ヶ月間、10ヶ月間、12ヶ月間、18ヶ月間、2年間、30ヶ月間、又は3年間まで治療剤を放出する。

20

【0074】

本発明のある実施態様において、持続放出製剤又は持続放出型の埋め込みは、眼内又は眼周囲において、1年間、式1の化合物の濃度を、少なくとも約10nM、約50nM、約100nM、約150nM、約200nM、約250nM、約300nM、約350nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1mM、約2mM、約3mM、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約15mM、約20mM又は約25mMに維持するために十分な治療剤を放出する。本発明のある実施態様において、持続放出製剤又は持続放出型の埋め込みは、眼内又は眼周囲において、6ヶ月間、式1の化合物の濃度を、少なくとも約10nM、約50nM、約100nM、約150nM、約200nM、約250nM、約300nM、約350nM、約500nM、約600nM、約700nM、約800nM、約900nM、約1mM、約2mM、約3mM、約5mM、約6mM、約7mM、約8mM、約9mM、約10mM、約15mM、約20mM又は約25mMに維持するために十分な治療剤を放出する。

30

【0075】

投与は、片目あたり1日複数回、好ましくは1日1回から10回、より好ましくは1日1回から4回、最も好ましくは1日1回、行われてもよい。投与される点眼薬の液滴の量は、約10mLに維持するために十分な治療剤を放出する。

40

投与は、片目あたり1日複数回、好ましくは1日1回から10回、より好ましくは1日1回から4回、最も好ましくは1日1回、行われてもよい。投与される点眼薬の液滴の量は、約10mLに維持するために十分な治療剤を放出する。

50

μl 100 μl、約10 μl 90 μl、約10 μl 80 μl、約10 μl 70 μl、約10 μl 60 μl、約10 μl 50 μl、約10 μl 40 μl、約10 μl 30 μl、約20 μl 100 μl、約20 μl 90 μl、約20 μl 80 μl、約20 μl 70 μl、約20 μl 60 μl、約20 μl 50 μl、約20 μl 40 μl、又は約20 μl 30 μlの範囲内であってもよい。本発明の一つの実施態様では、約10 μlから約30 μlの範囲の点眼薬を投与する。本発明の一つの実施態様では、約10 μlから約100 μlの範囲の点眼薬を投与する。本発明の一つの実施態様では、約20 μlから約50 μlの範囲の点眼薬を投与する。本発明の一つの実施態様では、約20 μlから約40 μlの範囲の点眼薬を投与する。本発明の一つの実施態様では、約10 μlから約60 μlの範囲の点眼薬を投与する。

【0076】

10

本発明の製剤は、1回あたり複数滴、1日あたり1から4滴、好ましくは1から3滴、より好ましくは1から2滴、及び最も好ましくは1滴、投与してもよい。一つの実施態様において、本発明の製剤は、1回あたり約1滴、1日1回投与される。

【0077】

本発明の製剤は、多回剤形で包装されてもよく、又は単回剤形で包装されてもよい。ある場合において、製剤は、多回剤形で包装される。ある実施態様において、製剤は、単回投与単位で包装される。本発明のある実施態様において、製剤の単回投与包装は、多回投与包装と比較して、用量制御、患者のコンプライアンスの向上、製品表示の改善、及び偽造の低減を含む、複数の長所を示すことができる。様々な実施態様において、本発明の製剤の単回用量包装は、バイアル、アンプル、チューブ、びん、パウチ、小包、シリング又はプリスター・パックの形状をとり得る。ある実施態様において、単回投与の容器は、ひとつにまとめて、さらに別の容器に収納することができる。ある実施態様において、二次的な容器はパウチである。

20

【0078】

本発明の製剤は、1回に複数滴投与されてもよく、1日あたり1から4滴、1から3滴、1から2滴、又は1滴投与されてもよい。

【0079】

[III. キット]

30

また、本発明の組成物を、キットとしても提供することができる。キットは、適切な包装に入った本発明の化合物、及び使用説明書、臨床試験の詳解、副作用の記載などを含み得る資料を含む。キットは、本発明の式1の化合物と併用投与される別の治療剤をさらに含有してもよい。ある実施態様において、上記治療剤及び本発明の式1の化合物を、キット内で、別々の容器に入った別個の組成物として提供する。ある実施態様において、上記治療剤及び本発明の式1の化合物を、キット中に、一つの容器に入った単一の組成物として、提供する。適切な包装及び付加的な使用品(例えば、液体製剤のための計量カップ、空気への曝露を最小限にするための金属箔の包装、ディスペンサーなど)は、周知であり、キットに含んでもよい。

【実施例】

【0080】

実施例1: 式1の化合物の5.0%溶液の安定性

40

式1の化合物の3つの別個の5.0%水溶液を調製し、それぞれ温度約5、25、及び40の温度で、約15ヶ月間置いておいた。それぞれの溶液について総分解物の割合を約4週間に毎に測定した。本試験の結果を、図1にグラフで示す。5で保存された式1の化合物の水溶液は、約6ヶ月後、約5%の総分解産物を有している(個々の分解産物はどれもICHの制限した閾値を超えていない)が、一方、25及び40で保存した溶液は、約2ヶ月で5%の総分解産物を有している(個々の分解産物はどれもICHの制限した閾値を超えていない)。

【0081】

実施例2: 3つの異なる式1の化合物の製剤の安定性

同じ濃度の式1の化合物の3つの別個の水溶液を調製した。最初の溶液(pH=6.0)は、追加の添加剤無しで、40で約4ヶ月間保存した。2番目の溶液(pH=6.0)は、さらにメタ重亜

50

硫酸塩で処理し、40℃で約4ヶ月間置いておいた。3番目の溶液のpHをpH7.5に緩衝化し、追加の添加剤無しで、40℃で約4ヶ月間置いておいた。それぞれの溶液について総分解物の割合を、約4週間毎に測定した。本試験の結果を、図2にグラフで示す。酸化防止剤を加えることによって、製剤の安定性が向上し、また、酸化防止剤を加えなくてもpHを約7.5まで上昇させることによっても、製品の安定性が向上した。

【0082】

実施例3：酸化防止剤の安定性に対する影響

式1の化合物3%w/vを含有する4つの別個の溶液を調製した。最初の溶液のpHを6.5に緩衝化し、チオ硫酸塩0.3%w/vを加えて、50℃で約9週間保存した。2番目の溶液のpHを6.5に調整し、チオ硫酸塩0.3%を加えて、溶液を40℃で約9週間保存した。3番目の溶液のpHを約6.5に緩衝化し、チオ硫酸塩0.3%を加えて、溶液を60℃で約9ヶ月間置いておいた。4番目の溶液には、酸化防止剤を何も加えず、pHを7.5に緩衝化し、40℃で約9週間置いておいた。それぞれの溶液について総分解物の割合を、約2~4週間毎に測定した。本試験の結果を、図3にグラフで示す。酸化防止剤を加えることにより、製剤の安定性が向上した。

10

【0083】

実施例4：式1の化合物の濃度の製剤安定性に対する影響

3つの異なる濃度、1.0%、3.0%及び5.0%の式1の化合物を試験した。サンプルを、40℃で測定した。3つの溶液のpHを、7.0~7.5の範囲に維持した。時間に対する3つの溶液の総分解率を測定した。本試験の結果を、図4にグラフで示す。最初の2週間、同様の条件下において、3つの組成物は全て同様の安定性を有していた。

20

【0084】

0.1%EDTAを含む溶液、及び含まない溶液を測定した。これらの試験において、EDTAが存在すること又は存在しないことによって、式1の化合物の製剤の安定性は、有意に変化した。

【0085】

実施例5：8週間にわたる式1の化合物の個々の分解物の安定性試験

式1の化合物5.0%w/vを含有する2つの溶液を調製した。最初の溶液を、40℃で約9週間保存し、2番目の溶液を、60℃で約9週間保存した。約2~4週間毎に、それぞれの溶液について、式1の主要な2つの分解物(分解物A及び分解物B)のそれぞれの割合を、HPLC分析によって測定した。本試験の結果を、図5にグラフで示す。

30

【0086】

どの特定の時点においても、両方の溶液(一方は40℃、他方は60℃)が同等量の個別の分解物を示したことから、保存温度は、分解物A及びBの生成率に有意に影響を及ぼさなかった。

【0087】

実施例6：式1の化合物の分解機構の試験

図6は、分解がX → Y又はX → Y + Zのような反応を介して起こる場合の、典型的な化合物の分解プロファイルを示す。式1の化合物の1.0%及び5.0%w/v溶液の総分解率を、約4週間毎、6ヶ月間測定することにより、式1の化合物の分解プロファイルを作成した。これらの試験の結果を、図7にグラフで示す。式1の化合物の5.0%w/v溶液の分解速度は、式1の化合物の1.0%w/v溶液の分解速度よりも大きかった。酸素濃度など、限界反応物質を減少させると、どちらの溶液も同程度の分解度に達するようである。これらの結果により、式1の化合物の分解は、酸素との反応の結果である可能性が示された。

40

【0088】

実施例7：窒素を用いたスパージングの、式1の化合物の製剤の安定性に対する影響

式1の化合物の4つの別個の溶液を調製した。最初の溶液のpHを、6.0に緩衝化した。2番目の溶液のpHも、6.0に緩衝化し、溶液をさらに窒素でスパージングした。3番目の溶液のpHを7.0に緩衝化した。4番目の溶液のpHも7.0に緩衝化し、溶液をさらに窒素でスパージングした。4つ全ての溶液を約40℃の温度で約4ヶ月間保存した。それぞれの溶液について総分解物の割合を、約4週間毎に測定した。本試験の結果を、図8にグラフで示す。窒

50

素でスパージングした溶液は、窒素でスパージングをしなかった溶液と比較して、より優れた安定性を示した。また、pH7.0の溶液は、pH6.0の対応する溶液と比較して改善された安定性を示したことから、pHが式1の化合物の安定性に関する重要変数であることが示唆された。

【0089】

実施例8: 窒素でスパージングした式1の化合物の溶液に対するpHの影響

式1の化合物の3つの溶液を調製した。最初の溶液のpHを6.0に緩衝化し、また、2番目の溶液のpHを7.0に緩衝化し、3番目の溶液のpHを7.5に緩衝化した。3つ全ての溶液を窒素でスパージングし、約40 の温度で約4ヶ月間保存した。それぞれの溶液について総分解物の割合を、約4週間毎に測定した。本試験の結果を、図9にグラフで示す。窒素スパージングを行った、より高いpHの溶液は、改善された安定性を示した。

10

【0090】

実施例9: 1以上の酸化防止剤をさらに含む式1の化合物の製剤の安定性に対するpHの影響

式1の化合物の2つの溶液を調製した。最初の溶液のpHを、6.0に緩衝化し、また、2番目の溶液のpHを、7.0に緩衝化した。メタ重亜硫酸塩を両方の溶液に加え、約40 の温度で約4ヶ月間保存した。それぞれの溶液について総分解物の割合を、約4週間毎に測定した。本試験の結果を、図10にグラフで示す。これらの結果は、酸化防止剤を加えることで、式1の化合物の分解、及び式1の化合物の安定性のpHに対する感受性の両方が有意に減少することを示す。

20

【0091】

実施例10: 式1の化合物の製剤に対する酸化防止剤の影響

pHを約6.5に緩衝化した、式1の化合物の7つの異なる溶液を調製した。重亜硫酸ナトリウム(0.2%w/v)及びチオ硫酸ナトリウム(0.3%w/v)を最初の溶液に加え、重亜硫酸ナトリウム(0.2%w/v)を2番目の溶液に加え、チオ硫酸ナトリウム(0.3%w/v)を3番目の溶液に加え、アセチルシステイン(0.2%w/v)を4番目の溶液に加え、チオグリセロール(0.2%w/v)を5番目の溶液に加え、ビタミンE TPGS(0.53%w/v)を6番目の溶液に加え、アスコルビン酸(0.3%w/v)を7番目の溶液に加えた。全ての溶液を、約40 の温度で約1ヶ月間保存し、その後、それぞれの溶液について総分解物の割合を測定した。本試験の結果を、図11にグラフで示す。驚くべきことに、チオ硫酸ナトリウムを単独で含有する溶液が最も優れた総合的安定性を示した。

30

【0092】

実施例11: 窒素でスパージングした溶液の安定性に対するpHの影響

式1の化合物の5つの異なる溶液を調製した。最初の溶液をpH6.0に緩衝化し、2番目の溶液をpH7.0に緩衝化し、3番目の溶液をpH7.5に緩衝化し、4番目の溶液をpH8.0に緩衝化し、5番目の溶液をpH8.5に緩衝化した。酸化防止剤は加えず、全ての溶液を、約40 の温度で約1ヶ月間保存し、その後、それぞれの溶液について総分解物の割合を測定した。本試験の結果を、図12にグラフで示す。より高いpHの溶液の方がより優れた安定性を示した。

40

【0093】

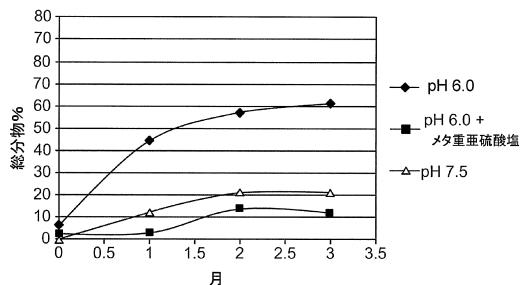
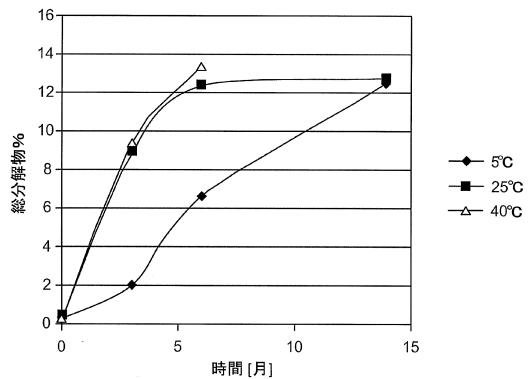
本発明の好ましい実施態様が本明細書に表示され記載されているものの、そのような実施態様が、例示する目的でのみ提供されていることは、当業者には明らかであろう。今後、当業者は、本発明から逸脱することなく、多数の変形、変化、及び代替に思い当たるであろう。本明細書に記載される本発明の実施態様に対する様々な変更が、本発明の実施に際し、行われ得ると理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は、本発明の範囲を規定し、これらの特許請求の範囲内の方法及び構造、並びにそれらの等価物が、それにより包含されることが意図される。

【図1】

【図2】

図1

図2

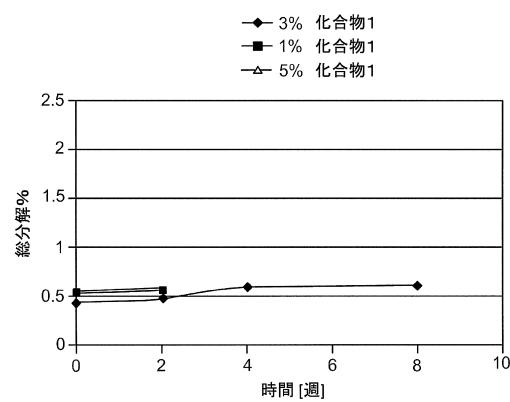
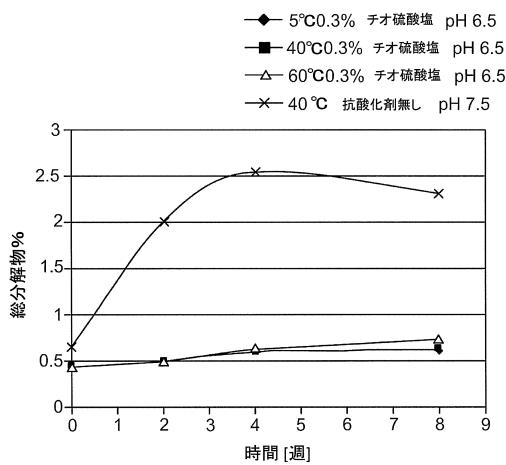


【図3】

【図4】

図3

図4

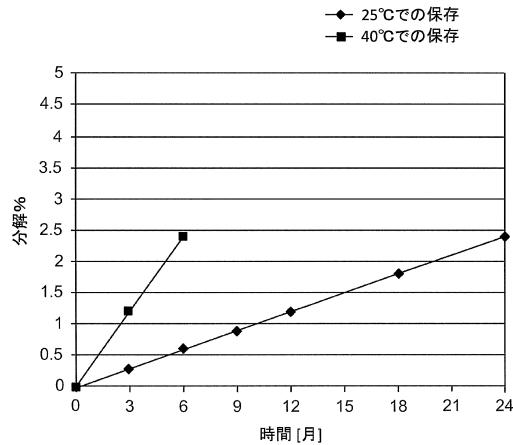
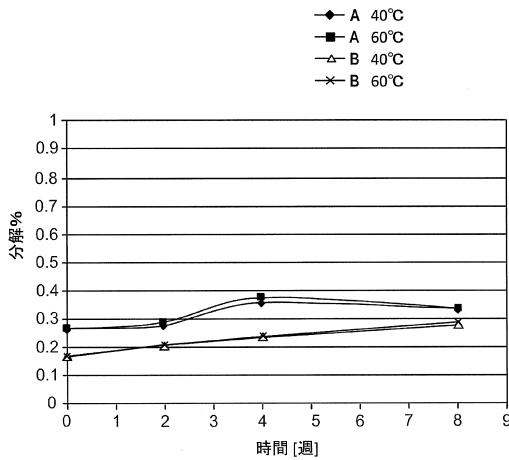


【図5】

【図6】

図5

図6

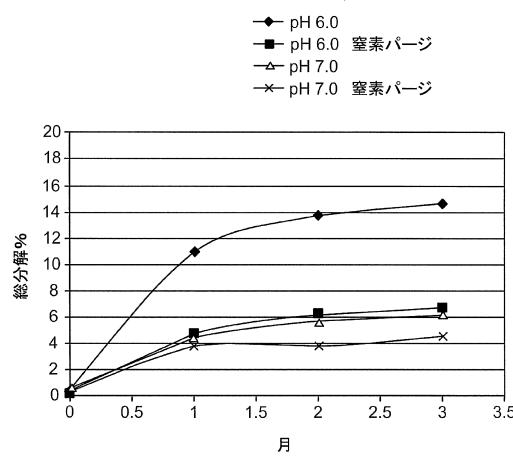
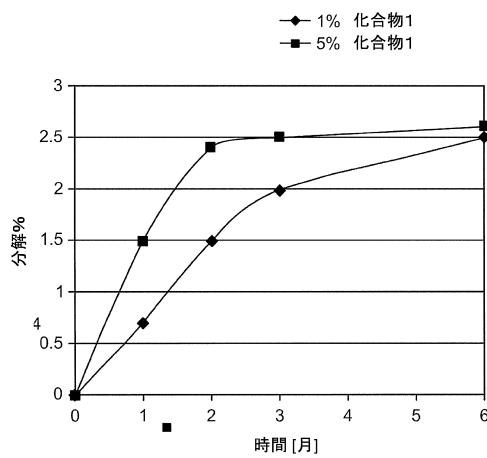


【図7】

【図8】

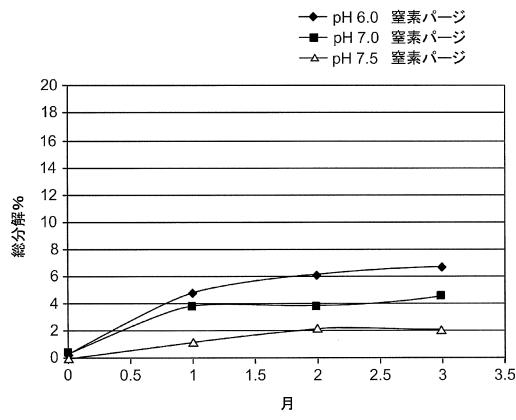
図7

図8



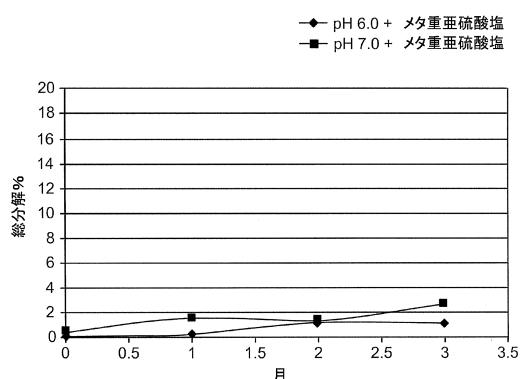
【図9】

図9



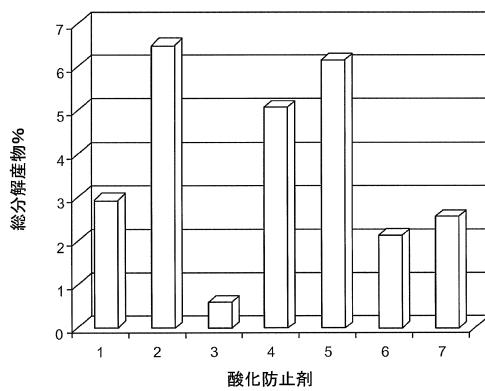
【図10】

図10



【図11】

図11

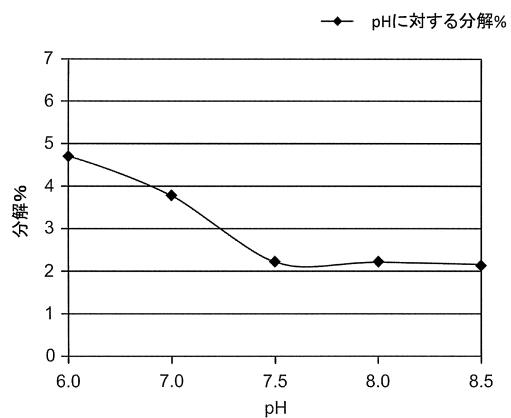


酸化防止剤

1. 重亜硫酸ナトリウム 0.2% /チオ硫酸ナトリウム 0.3%
2. 重亜硫酸ナトリウム 0.2%
3. チオ硫酸ナトリウム 0.3%
4. アセチルシステイン 0.2%
5. チオグリセロール 0.2%
6. ビタミンE TPGS 0.5%
7. アスコルビン酸 0.3%

【図12】

図12



フロントページの続き

(72)発明者 メアリー・ニューマン

アメリカ合衆国・カリフォルニア・94005・ブリズベーン・マリーナ・ブルーヴィル・10
00・スイート・250・サルコード・バイオサイエンス・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ウィリアム・フンケ

アメリカ合衆国・ペンシルヴァニア・19438・ハーリーズヴィル・ディア・ラン・コート・1
02

審査官 今村 明子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0298869(US, A1)

国際公開第2012/100109(WO, A1)

特表平07-506579(JP, A)

米国特許出願公開第2006/0073172(US, A1)

ロシア国特許公開公報第2149611号, 2000年 5月27日, (RU2149611C
1)

点眼剤 - その作り方と応用 - , 1962年10月20日, p.62-67,87-89

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 9/00 - 9/72

A 61 K 31/00 - 31/80

A 61 K 33/00 - 33/44

A 61 K 47/00 - 47/69

A 61 P 1/00 - 43/00

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)