

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016年9月22日(22.09.2016)



(10) 国際公開番号
WO 2016/148201 A1

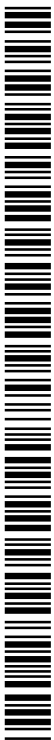
- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61K 47/42 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/058359
- (22) 国際出願日: 2016年3月16日(16.03.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2015-053757 2015年3月17日(17.03.2015) JP
- (71) 出願人: 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 宮崎 達也 (MIYAZAKI Tatsuya); 〒5220314 滋賀県犬上郡多賀町大字四手字諏訪348-3 参天製薬株式会社内 Shiga (JP). 眞崎賢治 (MASAKI Kenji); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 岡部 高明 (OKABE Komei); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 山田 和人 (YAMADA Kazuhito); 〒6300101 奈良県生駒市高山町8916-16 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 西島 孝喜, 外 (NISHIJIMA Takaki et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1

号 新東京ビル 中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))



WO 2016/148201 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING POLYPEPTIDE

(54) 発明の名称: ポリペプチドを含有する医薬組成物

(57) Abstract: Discovered is a pharmaceutical composition that sustainedly releases a drug over a long time period after being administered into a body. Provided is the pharmaceutical composition comprising the drug and a polypeptide represented by Ac-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-NH₂, the pharmaceutical composition further comprising an organic solvent selected from the group consisting of polyethylene glycol, dimethyl sulfoxide, glycofurol, and N-methyl pyrrolidone.

(57) 要約: 体内に投与された後に薬物を長期間にわたり徐放する医薬組成物を見出すこと。薬物及び Ac-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-NH₂ で表されるポリペプチドを含有する医薬組成物であつて、さらに、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される有機溶媒、を含有する医薬組成物を提供する。

明 細 書

発明の名称：ポリペプチドを含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、薬物と、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドと、特定の有機溶媒とを含有する医薬組成物、当該ポリペプチドと特定の有機溶媒とを含有する薬物用徐放性付与剤、並びに薬物に徐放性を付与する方法に関する。本出願は、2015年3月17日に出願された日本出願第2015-053757号に基づく優先権を主張し、当該日本出願に記載された全ての記載内容を援用するものである。

背景技術

[0002] 例えば、硝子体内注射剤のような侵襲性の薬剤は、患者の薬剤投与負担等の観点から、薬物が体内に投与された後、投与された部位から薬物が徐放され、長期にわたり薬効を発揮する薬剤であることが望ましい。これを実現する手段として、自己組織化ペプチドを利用したハイドロゲル製剤が報告されている。

特許文献1及び非特許文献1には、自己組織化ペプチドとして $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{CONH}_2$ （配列番号1）で表されるポリペプチドを使用した水溶性薬剤であるインスリンの徐放製剤が開示されている。また、非特許文献2には、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{CONH}_2$ で表されるポリペプチドを用い、薬物としてピンドロール、キニン及びマレイン酸チモロールを包含した徐放製剤が開示されている。ここで、上記文献中、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{CONH}_2$ で表されるポリペプチドは、PuraMatrix（登録商標）であるが、PuraMatrix（登録商標）は、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ とも表されることから、本明細書では、PuraMatrix（登録商標）を $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ と記載する（配列番号1）。

しかしながら、これら文献に記載の徐放製剤は、水のみが溶媒として使用されており、いずれの文献にも、薬物及び $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドを含有する医薬組成物の溶媒として、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及び N-メチルピロリドンからなる群より選択される有機溶媒を使用することは記載されておらず、該医薬組成物が薬物の徐放製剤として有用であることも一切記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：米国特許出願公開第2012/0289462号明細書

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Euro. J. Pharm. Sci., 45, 2012, 1-7

非特許文献2：Int. J. Pharm., 474, 2014, 103-111

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の課題は、体内に投与された後に薬物を長期間にわたり徐放する医薬組成物を見出すことである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者等は、上記課題を解決するために、ハイドロゲルを形成させるためのゲル化剤や薬物を溶解させる溶媒等について鋭意研究を行った結果、薬物及び $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドを、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及び N-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒とともに混合した医薬組成物が、薬物を徐放することを見出し、本発明を完成させた。

[0007] すなわち、本発明は、以下に関する。

〔1〕薬物と、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドと、有機溶媒とを含有する医薬組成物であって、

前記有機溶媒が、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である、医薬組成物。

〔2〕さらに、水を含有する、前記〔1〕記載の医薬組成物。

〔3〕前記有機溶媒と水の体積比が99：1～60：40である、前記〔2〕記載の医薬組成物。

〔4〕前記有機溶媒がポリエチレングリコールであり、該ポリエチレングリコールの平均分子量が90から2200の範囲内である、前記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔5〕前記有機溶媒がポリエチレングリコールであり、該ポリエチレングリコールがPEG400である、前記〔1〕～〔3〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔6〕前記薬物の含有量が、0.01～30% (w/v) である、前記〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

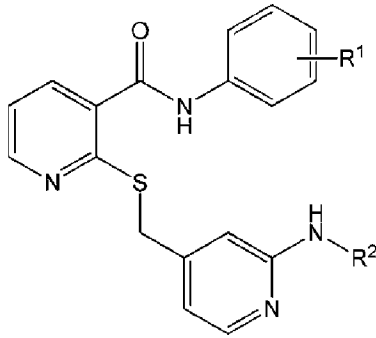
〔7〕前記 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドの含有量が、0.001～5% (w/v) である、前記〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔8〕前記有機溶媒の含有量が70～99.99% (w/w) である、前記〔1〕～〔7〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔9〕薬物、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、ポリエチレングリコール、及び水のみから実質的になる、前記〔1〕～〔8〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔10〕薬物、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、及びジメチルスルホキシドのみから実質的になる、前記〔1〕に記載の医薬組成物。

〔11〕薬物が、式（1）：



(1)

〔式中、

R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルキル基、1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルコキシ基を示し、；

R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキルカルボニル基を示す]で表される化合物又はその塩である、前記〔1〕～〔10〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔12〕薬物が、2-[[[2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジニルカルボキサミド又はその塩である、前記〔1〕～〔10〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔13〕眼疾患を予防又は治療するための、前記〔1〕～〔12〕のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔14〕硝子体内又は前房内投与用である、前記〔13〕に記載の医薬組成物。

〔15〕薬物徐放用である、前記〔13〕又は〔14〕に記載の医薬組成物。

〔16〕Ac-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-NH₂で表されるポリペプチドと、有機溶媒とを含有する薬物徐放性付与剤であって、前記有機

溶媒が、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である、徐放性付与剤。

〔17〕薬物に、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド及び有機溶媒を添加する工程を含む、薬物に徐放性を付与する方法であって、前記有機溶媒が、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である、方法。

[0008] なお、前記〔1〕から〔17〕の各構成は、任意に2以上を選択して組み合わせることができる。

[0009] 本発明の医薬組成物は、薬物が溶解され、体内に投与された後にデポ化して薬物を徐放する。さらに、本発明の医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有するものである。

本発明の徐放性付与剤は、薬物に良好な徐放性を付与するのに適している。

本発明の薬物に徐放性を付与する方法は、薬物に良好な徐放性を付与することができる。

発明を実施するための形態

[0010] 以下に、本発明について詳細に説明する。

<ポリペプチド>

本発明におけるポリペプチドは、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ (配列番号1) で表されるポリペプチド (以下、ポリペプチドAともいう) は、PuraMatrix (登録商標) として株式会社スリー・ディー・マトリックスより販売されている。C末端のカルボキシル基 (COOH) はアミド化 (CONH₂) されている。

当該ポリペプチドAの含有量は、特に制限はないが、0.001~5% (w/v) が好ましく、0.005~3% (w/v) がより好ましく、0.01~2% (w/v) がさらに好ましく、0.05~1% (w/v) が特に好

ましく、0.1～0.5% (w/v) が最も好ましい。なお、「% (w/v)」は、本発明の医薬組成物100mL中に含まれる対象成分（ここでは、ポリペプチドA）の質量（g）を意味する。以下、特に断りがない限り同様とする。

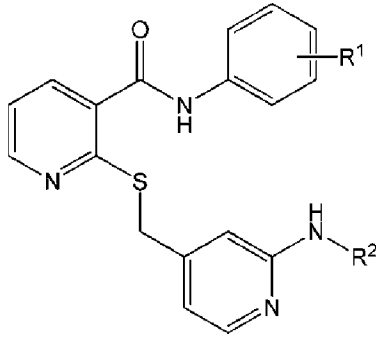
[0011] <薬物>

本発明における薬物に特に制限はないが、疎水性薬物であることが好ましい。疎水性薬物とは、水に溶解しにくい薬物のことであり、疎水性の程度は分配係数 CL_{ogP} 等を指標にして表される。 CL_{ogP} とは、化学物質の1-オクタノール/水系の分配係数の対数を計算により求めた値であり、その詳細は特開2009-298878号公報などに記載されている。本発明における薬物として、分配係数 CL_{ogP} が0.5以上で規定される疎水性薬物が好ましく、 CL_{ogP} が1以上20以下の薬物がより好ましく、1.5以上15以下の薬物がさらに好ましく、2以上12以下の薬物さらに好ましく、2.2以上9以下の化合物が特に好ましく、2.5以上8以下の化合物が最も好ましい。本発明における薬物の具体例としては、Tafetinib、SIM-817378、ACTB-1003、Chiauranib、CT-53608、Cinnamon、chim4G8-SDIE、CEP-5214、IMC-1C11、CEP-7055、3-[5-[2-[N-(2-Methoxyethyl)-N-methylamino]ethoxy]-1H-indol-2-yl]quinolin-2(1H)-one、hF4-3C5、ZK-CDK、IMC-EB10、LS-104、CYC-116、OSI-930、PF-337210、JNJ-26483327、SSR-106462、R-1530、PRS-050、TG-02、SC-71710、SB-1578、AMG-191、AMG-820、Sulfatinib、Lucitanib hydrochloride、JNJ-28312141、Ilorasertib、PLX-5622、ARRY-382、TAS-115、Tanibirumab、Henatinib、LY-2457546、PLX-7486、FPA-008、NVP-AEE-788、cgi-1842、RAF-265、MK-2461、SG-00529、Rebastinib、Golvatinib、Roniciclib、BVT-II、X-82、XV-615、KD-020、Lestaurtinib、Delphinidin、Semaxanib、Vatalanib、OSI-632、Telatinib、Alacizumab pegol、ATN-224、Tivozanib、XL-999、Icrucumab、Foretinib、Crenolanib besylate、R-406、Brivanib、Pegdinetanib、TG-100572、Olaratumab、Fostamatinib disodium、BMS-690514、AT-9283、MGCD-265、Quizartinib、ENMD-981693、Famitini

b、Anlotinib、Tovetumab、PLX-3397、Fruquintinib、(-)-Epigallocatechin、Midostaurin、NSC-706456、Orantinib、Cediranib、Dovitinib、XL-647、Motesanib、Linifanib、Brivanib、Cediranib、Apatinib、Fedratinib、Pacritinib、Ramucirumab、Intedanib、Masitinib、Elemene、Dihydroartemisinin、WS-1442、Itranazole、Leflunomide、Dihydroartemisinin、Imatinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib及びPonatinib等のチロシンキナーゼ阻害剤、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、フルオシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等のステロイド、イソプロピルウノプロストン、ラタノプロスト、ビマトプロスト、トラボプロスト等のプロスタグランジン誘導体、シクロスポリン、シロリムス、FK506等の免疫抑制剤、アゼラスチン等の抗アレルギー剤、インドメタシン、ブロムフェナク、ジクロフェナク等の非ステロイド性抗炎症剤、パゾパニブ、SU5416、バラチニブ、ラニビズマブ、ベバシズマブなどの血管新生阻害薬、ニカルジピン、ニトレンジピン等の循環改善薬、ビタミンEなどの抗酸化剤、アセタゾラミド、布林ゾラミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤、チモロール、カルテオロール等の β 受容体遮断薬、ビタミンA誘導体等のビジュアルサイクルモジュレーター、毛様体栄養因子(CNTF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)等の栄養因子や神経成長因子(NGF)、幹細胞増殖因子(HGF)等の成長因子、ペガプタニブのようなアプタマー、各種アンチセンス核酸、siRNAのような核酸医薬、ルセンティス、IgGなどの抗体・ペプチド製剤、特開2006-96739、特開2011-37844、特開2005-232149、特開2006-273851、特開2006-306861、特開2008-266294などに記載のVEGF阻害剤、特開2007-230993、特開2008-074829、特開2008-143889、特開2008-143890、特開2008-143891、特開2009-007344、特開2009-084274などに記載のグルコルチコイド受容体結合活性を有する化合物、RU24858などの選択的グルコルチコイド受容体アゴニ

スト、フルオロウラシルなどの抗癌剤、トファシチニブなどのヤヌスキナーゼ阻害剤、ルボキシスタウリンメシレートなどのプロテインキナーゼ阻害剤、等が挙げられる。

[0012] 特に、本発明における薬物として式（１）：



[式中、

R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルキル基、1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルコキシ基を示し、；

R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキルカルボニル基を示す]で表される化合物又はその塩を使用することが好適である。より好ましくは、R¹が、C₁₋₆アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルコキシ基を示し、R²がC₁₋₆アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキルカルボニル基を示す上記式（１）の化合物またはその塩であり、さらに好ましくは、R¹が、1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルコキシ基を示し、R²が1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキルカルボニル基を示す上記式（１）の化合物またはその塩である。

[0013] 「ハロゲン原子」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素原子数1～6個の直鎖又は分枝のアルキル基を示し、炭素原子数が1～4個の直鎖又は分枝のアルキル基が好ましい。具

体例としてメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、イソペンチル基などが挙げられる。

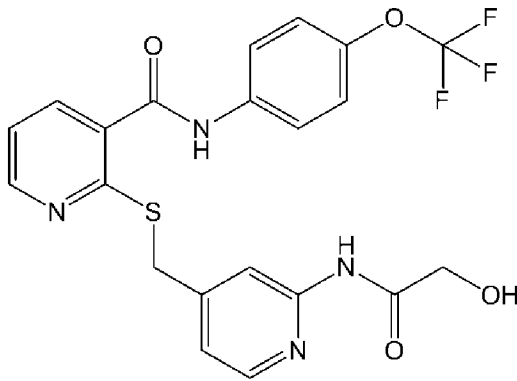
[0014] 「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、ヒドロキシル基の水素原子が前記 C_{1-6} アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

[0015] 「 C_{1-6} アルキルカルボニル基」とは、ホルミル基の水素原子が前記 C_{1-6} アルキル基で置換された基を示す。具体例としてメチルカルボニル基（アセチル基）、エチルカルボニル基、*n*-プロピルカルボニル基、*n*-ブチルカルボニル基、*n*-ペンチルカルボニル基、*n*-ヘキシルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基、イソブチルカルボニル基、*sec*-ブチルカルボニル基、*tert*-ブチルカルボニル基、イソペンチルカルボニル基などが挙げられる。

[0016] 「1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された」とは、前記 C_{1-6} アルキル基が、1個以上、置換可能な数以下の個数のハロゲン原子で置換されていることを示す。夫々のハロゲン原子は同一であっても異なってもよく、ハロゲン原子の個数は2又は3個の場合が好ましく、3個の場合が特に好ましい。

「1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された」とは、前記 C_{1-6} アルキル基が、1個以上、置換可能な数以下の個数のヒドロキシル基で置換されていることを示す。ヒドロキシル基の個数は1又は2個の場合が好ましく、1個の場合が特に好ましい。

[0017] 本発明における薬物の特に好ましい具体例は、式(2)：



(2)

で表される 2-[[[2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド又はその塩である。米国特許出願公開第2007/0149574号明細書には、式(2)で表される化合物などが、VEGF誘発HUVEC増殖反応評価系を用いた試験系において細胞増殖阻害作用を示すこと、マウス担癌モデルを用いた試験系において腫瘍増殖抑制作用を示すこと、ラットアジュバント関節炎モデルを用いた試験系において足浮腫抑制作用を示すこと、ラット脈絡膜血管新生モデルを用いた試験系において脈絡膜血管新生阻害作用を示すことが記載されている。さらに、それらの薬理作用から式(2)で表される化合物は、医薬として有用であり、特に癌、関節リウマチ、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫などの疾患の予防または治療剤として期待されることが記載されている。

また、米国特許出願公開第2012/0116088号明細書には、式(2)で表される化合物のベンゼンスルホン酸塩、その結晶、その結晶多形およびそれらの製造方法が記載されており、式(2)で表される化合物のベンゼンスルホン酸塩は、保存安定性に優れ、反復経口投与を行っても胃に鉍質沈着が認められないことが記載されている。

[0018] 本発明の医薬組成物に含有される、式(2)で表される化合物又はその塩は、米国特許出願公開第2007/0149574号明細書に記載の方法等、当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0019] 本発明における薬物は、エステル、アミドなどの誘導体も包含する。エステルの具体例としては、薬物中のヒドロキシル基と酢酸、プロピオン酸、イ

ソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したエステルが例示される。アミドの具体例としては、薬物中のアミノ基と酢酸、プロピオン酸、イソプロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバル酸などのカルボン酸が縮合したアミドが例示される。

[0020] また、本発明における薬物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

本発明における薬物に幾何異性体、互変異性又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。

さらに本発明における薬物に結晶多形が存在する場合は、結晶多形体も本発明の範囲に含まれる。

[0021] 本発明における薬物は、塩であってもよく、医薬として許容される塩であれば特に制限はない。塩としては無機酸との塩、有機酸との塩、四級アンモニウム塩、ハロゲンイオンとの塩、アルカリ金属との塩、アルカリ土類金属との塩、金属塩、有機アミンとの塩等が挙げられる。無機酸との塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩としては、酢酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンサルホン酸、アラニン、乳酸、馬尿酸、1, 2-エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、没食子酸、パモ酸、ポリガラクトロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンサルホン酸、ベンゼンサルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンサルホン酸、スルホサリチル酸等との塩が挙げられる。四級アンモニウム塩としては、臭化メチル、ヨウ化メチル等との塩が挙げられる。ハロゲンイオンとの塩としては、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン等との塩が挙げられ、アルカリ金属との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等との塩が挙げられ、アルカリ土類金属との塩としては、カルシウム、マグネシウム等との塩が挙げられ、金属塩としては、鉄、亜鉛等との塩が挙げられる。有機アミン

との塩としては、トリエチレンジアミン、2-アミノエタノール、2, 2-イミノビス(エタノール)、1-デオキシ-1-(メチルアミノ)-2-D-ソルビトール、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1, 3-プロパンジオール、プロカイン、N, N-ビス(フェニルメチル)-1, 2-エタレンジアミン等との塩が挙げられる。

[0022] 本発明における薬物の含有量は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限されないが、0.01~30% (w/v) が好ましく、0.1~25% (w/v) がより好ましく、0.5~20% (w/v) がさらに好ましく、1~15% (w/v) がさらにより好ましく、1~12% (w/v) が特に好ましく、1% (w/v)、1.5% (w/v)、2% (w/v)、2.5% (w/v)、3% (w/v)、3.5% (w/v)、4% (w/v)、5% (w/v)、6% (w/v)、7% (w/v)、8% (w/v)、9% (w/v)、10% (w/v)、11% (w/v) 又は12% (w/v) が最も好ましい。

[0023] <有機溶媒>

本発明における有機溶媒は、ポリエチレングリコール(PEG)、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される。

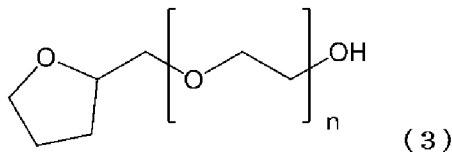
上記有機溶媒としてのポリエチレングリコール(PEG)は、エチレングリコールが重合したポリエーテルであり、化学式 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ で表され、 n は重合数である。

[0024] 上記有機溶媒としてのポリエチレングリコールの平均分子量は、90~2200が好ましく、100~2000がより好ましく、100~1500がさらに好ましく、100~1000がもっと好ましく、200~800がことさら好ましく、300~660がずっと好ましく、400~600がさらにより好ましく、400及び600が特に好ましく、400が最も好ましい。ポリエチレングリコールの具体例として、PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800、PEG100

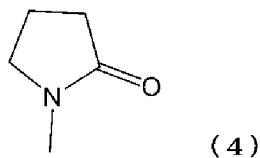
0等が挙げられる。

上記有機溶媒としてのジメチルスルホキシド（DMSO）は、化学式 $\text{C}_2\text{H}_6\text{S}_2\text{O}$ で表される化合物である。

[0025] 上記有機溶媒としてのグリコフロールは、テトラヒドロフランとポリエチレングリコールからなる下記式（3）で表される化合物である。式（3）中の n は重合数であり、1～20が好ましく、1～10がより好ましく、1～6がさらに好ましく、1～4が特に好ましく、1～2が最も好ましい。



上記有機溶媒としてのN-メチルピロリドンは、テトラヒドロフランとポリエチレングリコールからなる下記式（4）で表される化合物である。



上記ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される有機溶媒のほか、さらに、水、エタノール、N, N-ジメチルアセトアミド等の医薬品の添加物として使用可能な溶媒を含有することができる。特に、ポリペプチドAを溶解する観点から、水を含有することが好ましい。

[0026] 本発明における医薬組成物が、水を含有する場合、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される有機溶媒（特に好ましくはポリエチレングリコール）と水の体積比に特に制限はないが、99：1～60：40が好ましく、97：3～70：30がより好ましく、95：5～75：25がさらに好ましく、90：10～80：20が最も好ましい。

[0027] 本発明における医薬組成物の、溶媒の総含有量に、特に制限はないが、本発明の医薬組成物を100質量%とした場合の溶媒の質量%の値として、7

0～99.99% (w/w) が好ましく、80～99.95% (w/w) がより好ましく、85～99.9% (w/w) がさらに好ましく、90～99.5% (w/w) が特に好ましく、92～99% (w/w) が最も好ましい。

[0028] <添加剤>

本発明における医薬組成物は、必要に応じて添加剤を用いることができ、添加剤としては、界面活性剤、緩衝化剤、等張化剤、安定化剤、防腐剤、抗酸化剤、高分子量重合体等を加えることができる。

[0029] 上記添加物として使用可能な界面活性剤としては、例えばカチオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤を配合することができる。アニオン性界面活性剤の例としては、リン脂質等が挙げられ、リン脂質としてはレシチン等が挙げられる。カチオン性界面活性剤の例としては、アルキルアミン塩、アルキルアミンポリオキシエチレン付加物、脂肪酸トリエタノールアミンモノエステル塩、アシルアミノエチルジエチルアミン塩、脂肪酸ポリアミン縮合物、アルキルトリメチルアンモニウム塩、ジアルキルジメチルアンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、アシルアミノアルキル型アンモニウム塩、アシルアミノアルキルピリジニウム塩、ジアシロキシエチルアンモニウム塩、アルキルイミダゾリン、1-アシルアミノエチル-2-アルキルイミダゾリン、1-ヒドロキシエチル-2-アルキルイミダゾリン等が挙げられる。アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩としては、ベンザルコニウム塩化物、セタルコニウム塩化物等が挙げられる。非イオン性界面活性剤の例としては、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、シヨ糖脂肪酸エステル、ビタミンE TPGS (トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステル、CAS 9002-96-4) 等が挙げられる。

[0030] ポリオキシエチレン脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシシ

40等が挙げられる。

[0031] ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、ポリソルベート80、ポリソルベート65、ポリソルベート60、ポリソルベート40、ポリソルベート20、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタントリオレート等が挙げられる。

[0032] ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は10~100が好ましく、20~80がより好ましく、40~70が特に好ましく、60が最も好ましい。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油の具体例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油10、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油50、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60等が挙げられる。

[0033] ポリオキシエチレンヒマシ油としては、酸化エチレンの重合数の異なる種々のポリオキシエチレンヒマシ油を用いることができ、酸化エチレンの重合数は5~100が好ましく、20~50がより好ましく、30~40が特に好ましく、35が最も好ましい。ポリオキシエチレンヒマシ油の具体例としては、ポリオキシ5ヒマシ油、ポリオキシ9ヒマシ油、ポリオキシ15ヒマシ油、ポリオキシ35ヒマシ油、ポリオキシ40ヒマシ油等が挙げられる。

[0034] ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールとしては、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール、ポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール等が挙げられる。

シヨ糖脂肪酸エステルとしては、シヨ糖ステアリン酸エステル等が挙げられる。

[0035] 本発明の医薬組成物に界面活性剤を配合する場合の界面活性剤の含有量は

、界面活性剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましく、0.05～3% (w/v) がさらに好ましく、0.1～2% (w/v) が最も好ましい。

[0036] 上記添加物として使用可能な緩衝剤としては、リン酸又はその塩、ホウ酸又はその塩、クエン酸又はその塩、酢酸又はその塩、炭酸又はその塩、酒石酸又はその塩、 ϵ -アミノカプロン酸、トロメタモール等が挙げられる。リン酸塩としては、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、リン酸水素二カリウム等が挙げられ、ホウ酸塩としては、ホウ砂、ホウ酸ナトリウム、ホウ酸カリウム等が挙げられ、クエン酸塩としては、クエン酸ナトリウム、クエン酸二ナトリウム等が挙げられ、酢酸塩としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等が挙げられ、炭酸塩としては、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等が挙げられ、酒石酸塩としては、酒石酸ナトリウム、酒石酸カリウム等が挙げられる。

[0037] 本発明の医薬組成物に緩衝剤を配合する場合の緩衝剤の含有量は、緩衝剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましく、0.05～3% (w/v) がさらに好ましく、0.1～2% (w/v) が最も好ましい。

[0038] 上記添加物として使用可能な等張化剤としては、イオン性等張化剤や非イオン性等張化剤等が挙げられる。イオン性等張化剤としては、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム等が挙げられ、非イオン性等張化剤としてはグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、マンニトール、トレハロース、スクロース、グルコース等が挙げられる。

[0039] 本発明の医薬組成物に等張化剤を配合する場合の等張化剤の含有量は、等張化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましく、0.05～3% (w/v) がさらに好ましく、0.1～2% (w/v) が最も好ま

しい。

- [0040] 上記添加物として使用可能な安定化剤としては、エデト酸、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。
- [0041] 本発明の医薬組成物に安定化剤を配合する場合の安定化剤の含有量は、安定化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001~10% (w/v) が好ましく、0.01~5% (w/v) がより好ましく、0.05~3% (w/v) がさらに好ましく、0.1~2% (w/v) が最も好ましい。
- [0042] 上記添加物として使用可能な防腐剤としては、ベンザルコニウム塩化物、ベンザルコニウム臭化物、ベンゼトニウム塩化物、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クロロブタノール等が挙げられる。
- [0043] 本発明の医薬組成物に防腐剤を配合する場合の防腐剤の含有量は、防腐剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.0001~10% (w/v) が好ましく、0.001~5% (w/v) がより好ましく、0.005~3% (w/v) がさらに好ましく、0.01~2% (w/v) が最も好ましい。
- [0044] 上記添加物として使用可能な抗酸化剤としては、アスコルビン酸、アスコルビン酸パルミテート等のアスコルビン酸誘導体、トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エリソルビン酸ナトリウム、没食子酸プロピル、亜硫酸ナトリウム等が挙げられる。
- [0045] 本発明の医薬組成物に抗酸化剤を配合する場合の抗酸化剤の含有量は、抗酸化剤の種類などにより適宜調整することができるが、0.001~10% (w/v) が好ましく、0.01~5% (w/v) がより好ましく、0.05~3% (w/v) がさらに好ましく、0.1~2% (w/v) が最も好ましい。
- [0046] 上記添加物として使用可能な高分子量重合体としては、メチルセルロース、エチルセルロース、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、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシビニルポリマー等が挙げられる。

[0047] 本発明の医薬組成物に高分子量重合体を配合する場合の高分子量重合体の含有量は、高分子量重合体の種類などにより適宜調整することができるが、0.001～10% (w/v) が好ましく、0.01～5% (w/v) がより好ましく、0.05～3% (w/v) がさらに好ましく、0.1～2% (w/v) が最も好ましい。

[0048] 上記添加物として使用可能な添加剤の含有量は、添加剤の種類などにより適宜調整することができるが、その総量としては0.0001～30% (w/v) が好ましく、0.001～25% (w/v) がより好ましく、0.01～20% (w/v) がさらに好ましく、0.1～15% (w/v) が特に好ましく、1～10% (w/v) が最も好ましい。

[0049] 本発明における医薬組成物の、好ましい具体的な態様は、実質的に、薬物、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、ポリエチレングリコール、及び、水のみからなる医薬組成物である。

本発明における医薬組成物の、好ましい具体的な態様は、実質的に、式(1)で表される化合物又はその塩、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、ポリエチレングリコール、及び、水のみからなる医薬組成物である。

本発明における医薬組成物の、好ましい具体的な態様は、実質的に、式(2)で表される化合物又はその塩、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、ポリエチレングリコール、及び、水のみからなる医薬組成物である。

本発明における医薬組成物の、好ましい具体的な態様は、実質的に、薬物、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、及び、ジメチルスルホキシドのみからなる医薬組成物である。

本発明における医薬組成物の、好ましい具体的な態様は、実質的に、式(1)で表される化合物又はその塩、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、及び、ジメチルスルホキシドのみからなる医薬組成物である。

本発明における医薬組成物の、好ましい具体的な態様は、実質的に、式(2)で表される化合物又はその塩、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、及び、ジメチルスルホキシドのみからなる医薬組成物である。

[0050] 本発明における医薬組成物は、経口でも、非経口でも投与することができる。本発明における医薬組成物の剤形は、医薬品として使用可能なものであれば特に制限されない。剤形としては、例えば、経口剤であれば、液剤が挙げられ、非経口剤であれば、注射剤、輸液、点鼻剤、点耳剤、点眼剤等が挙げられる。好ましくは、眼科用注射剤、点眼剤が挙げられ、より好ましくは眼科用注射剤が挙げられ、最も好ましくは硝子体内、前房内投与又は結膜下投与用注射剤が挙げられる。これらは当該技術分野における通常の方法に従って製造することができる。

[0051] 本発明における医薬組成物は、その剤型に応じて適宜投与することができる。例えば、眼科用注射剤の場合は、硝子体内、後強膜近傍、眼窩周囲、強膜と結膜の間に投与することができる。眼科用注射剤を硝子体内又は前房内に投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば投与量に特に制限はないが、1回につき、1~100 μL が好ましく、5~70 μL がより好ましく、10~60 μL がさらに好ましく、20~50 μL が特に好ましく、10 μL 、20 μL 、25 μL 、30 μL 、35 μL 、40 μL 、45 μL または50 μL が最も好ましい。薬物の投与量では、0.001~30mg/eyeが好ましく、0.01~10mg/eyeがより好ましく、0

、 1 ~ 5 mg / eye がさらに好ましく、 0. 2 ~ 1. 6 mg / eye が特に好ましく、 0. 2 mg / eye、 0. 3 mg / eye、 0. 4 mg / eye、 0. 5 mg / eye、 0. 6 mg / eye、 0. 7 mg / eye、 0. 8 mg / eye、 1 mg / eye、 1. 2 mg / eye、 1. 4 mg / eye または 1. 6 mg / eye が最も好ましい。

[0052] 本発明における医薬組成物を硝子体内又は前房内に連続して投与する場合、所望の薬効を奏するのに十分であれば投与間隔に特に制限はないが、1週間に1回~3年に1回の間隔で投与されるのが好ましく、1週間に1回、2週間に1回、1カ月に1回、2カ月に1回、3カ月に1回、4カ月に1回、5カ月に1回、6カ月に1回、1年に1回、2年に1回又は3年に1回の間隔で投与されるのがより好ましく、2カ月に1回、3カ月に1回、4カ月に1回、5カ月に1回、6カ月に1回又は1年に1回の間隔で投与されるのが最も好ましい。また、投与間隔は薬物の種類、薬物の徐放性、患者の症状等に応じて、適宜変更することができる。

[0053] 本発明の組成物は医薬として有用であり、特に眼疾患を予防又は治療するために有用である。本発明の組成物によって予防及び治療され得る具体的な疾病としては、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、ポリープ状脈絡膜血管症、網膜血管腫状増殖、近視性脈絡膜新生血管、糖尿病黄斑浮腫、眼腫瘍、放射線網膜症 (radiation retinopathy)、虹彩ルベオーシス、血管新生緑内障、増殖性硝子体網膜症 (PVR)、原発開放隅角緑内障、続発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、原発閉塞隅角緑内障、続発閉塞隅角緑内障、プラトー虹彩緑内障、混合型緑内障、発達緑内障、ステロイド緑内障、落屑緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障、水晶体の嚢性緑内障、plateau iris syndrome、高眼圧症等が挙げられる。疾病としてより好ましくは、加齢性黄斑変性、糖尿病網膜症、原発開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、原発閉塞隅角緑内障、高眼圧症等が挙げられる。

[0054] 本発明の医薬組成物は、徐放性を有し、投与された本発明の薬物を体内に

において緩やかに放出する、いわゆる薬物の持続放出が可能である。徐放性は、例えば、薬物の放出率を経時的に測定することにより評価することができる。放出率は以下の式によって求めることができる。

$$\text{放出率 (\%)} = [\text{薬物の放出量(質量)}] / [\text{薬物の初期量(投与量)(質量)}] \times 100$$

放出率としては、例えば1日経過後の放出率が、60%以下であることが好ましく、1~50%であることがより好ましく、1~45%であることがさらに好ましい。また、6日後の放出率が、97%以下であることが好ましく、5~95%であることがより好ましく、10~90%であることがさらに好ましい。

上記徐放性は、本発明の医薬組成物や後述する薬物用徐放性付与剤が体内に投与された場合、塊、いかえると、いわゆる「デポ (depot)」を生じることにより、これら医薬組成物等に存在する薬物がデポからゆっくりと放出されることで達成される。

[0055] <薬物用徐放性付与剤>

本発明の薬物用徐放性付与剤は、薬物に徐放性を付与することができるものであり、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドと、有機溶媒とを含有する。当該有機溶媒は、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である。各成分及び追加の添加剤等の詳細に関しては、上述した医薬組成物の記載をそのままこの徐放性付与剤に適用できる。例えば、ポリペプチド及び溶媒の詳細は、上述したとおりであり、上述した添加剤を加えることができる点も上記医薬組成物の説明と同様である。本発明の徐放性付与剤：薬物の割合が、例えば、質量比で、0.01：99.99~30：70、好ましくは、0.1：99.9~25：75、より好ましくは、0.5：99.5~20：80、さらに好ましくは、1：99~15：85、特に好ましくは、1：99~12：88であることが適当である。

[0056] 以下に製剤例及び試験結果を示すが、これらは本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例

[0057] 製剤例

以下に本発明の代表的な製剤例を示す。なお、下記製剤例において各成分の配合量は組成物100mL中の含量である。

[0058] 製剤例1

薬物	4 g
ポリペプチドA	0.1 g
PEG400/水 (体積比9/1)	適量

[0059] 製剤例2

薬物	4 g
ポリペプチドA	0.5 g
PEG400/水 (体積比9/1)	適量

[0060] 製剤例3

薬物	4 g
ポリペプチドA	0.1 g
PEG400/水 (体積比8/2)	適量

[0061] 製剤例4

薬物	4 g
ポリペプチドA	0.5 g
PEG400/水 (体積比8/2)	適量

[0062] 製剤例5

薬物	4 g
ポリペプチドA	0.1 g
DMSO	適量

[0063] 製剤例6

薬物	4 g
----	-----

ポリペプチドA

0.5 g

DMSO

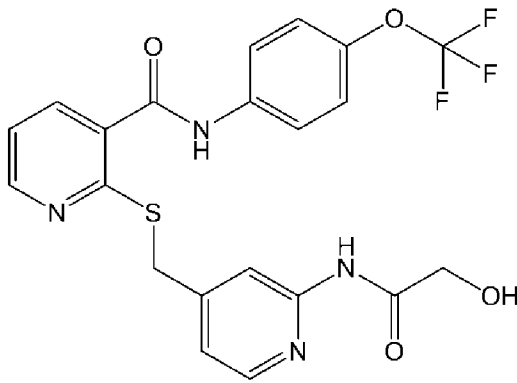
適量

[0064] なお、前記製剤例1～6における薬物、ポリペプチドA、溶媒の配合量を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

[0065] 1. 溶解性評価試験

各種溶液の薬物溶解能を検討した。

1-1. 試験方法



(2)

上記式(2)で表される化合物(2-[[[2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ] -4-ピリジニル] メチル] チオ] -N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル] -3-ピリジンカルボキサミド、以下、薬物Aともいう；米国特許出願公開第2007/0149574号明細書記載の方法に準じて調製した)をDMSO(GAYLORD)、PEG400(ナカライテスク)又は水からなる各種溶媒(合計1 mL)に加え、室温(25℃)で終夜(8時間)攪拌したときの性状を目視にて確認した。

[0066] 1-2. 試験結果及び考察

試験結果を表1に示す。表1から分かるように、DMSO又はPEG400を含有する溶液は、水に溶解しない薬物を溶解できる。

[表1]

	試験1	試験2	試験3	試験4	試験5	試験6	試験7
薬物A	20mg	60mg	60mg	25mg	25mg	25mg	25mg
DMSO	0.9mL	0.9mL	-	-	-	-	-
PEG400	-	-	-	1mL	0.9mL	0.8mL	-
水	0.1mL	0.1mL	1mL	-	0.1mL	0.2mL	1mL
性状	溶液	溶液	懸濁液	溶液	溶液	溶液	懸濁液

[0067] 2. デポ形成評価試験 (1)

各種ゲル化剤のデポ (塊) の形成を検討した。

2-1. 試験方法

各種ゲル化剤を0.1% (w/v) となるようにDMSO/水 (体積比9:1) の溶媒に配合し (100mLのDMSO/水に対してゲル化剤が0.1質量%含有)、組成物1~6を調製した。ダルベッコリン酸緩衝液 (-) (Sigma-Aldrich製、製品番号D-5652) に塩化カルシウム二水和物及び塩化マグネシウム六水和物を溶解させてダルベッコリン酸緩衝液 (+) を調製した。各組成物0.005mLをダルベッコリン酸緩衝液 (+) 1mLに投与し、デポの形成を目視にて確認した。デポの形成は、塊ができていたらデポが形成されているものと評価した。

2-2. 試験結果及び考察

試験結果を表2に示す。表2から分かるように、各種ゲル化剤のなかで、ポリペプチドAのみが体積比でDMSO/水 (9:1) 溶液でもデポを形成した。従って、本発明の徐放性付与剤は、薬物と共に体内に投与されるとデポを形成して、当該薬物を徐放し得ることが示された。

[0068] [表2]

	実施例1	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
ゲル化剤 (0.1%w/v)	ポリペプチドA	ポリエチレングリコール4000	ポリカーボフィル	ポリビニルアルコール	アルギン酸ナトリウム	キトサン
組成物性状	無色透明の溶液	無色透明の溶液	無色透明の溶液	無色透明の溶液	白黄色の懸濁液	白黄色の懸濁液
デポ形成	○	×	×	×	×	×

○；デポ化した。

×；デポ化しなかった。

[0069] 3. デポ形成評価試験（2）

ポリペプチドAの溶媒を検討した。

3-1. 試験方法

各種溶媒0.09 mLに1%（w/v）ポリペプチドA水溶液（水100 mLに対してポリペプチドAが1質量%含有）を0.01 mL加えて攪拌し、組成物2～6及び比較例6～7を調製した。そのうち0.005 mLをダルベッコリン酸緩衝液（+）1 mLに投与し、デポの形成を目視にて確認した。

3-2. 試験結果及び考察

試験結果を表3に示す。表3から分かるように、ポリペプチドAは、DM SO、PEG200、PEG400、グリコフロール（重合数が主に1～4の混合物）及びN-メチルピロリドン溶媒として用いた場合にデポを形成した。一方、エタノール及びN,N-ジメチルアセトアミドを溶媒用いた場合には、デポを形成しなかった。従って、本発明の徐放性付与剤は、薬物と共に体内に投与されるとデポを形成して、当該薬物を徐放し得ることが示された。

[0070] [表3]

	実施例 2	実施例 3	実施例 4	実施例 5	実施例 6	比較例 6	比較例 7
溶媒	DMS O	PEG 200	PEG 400	グリコ フロ ール	N-メ チルピ ロリド ン	エタノ ール	N,N- ジメチ ルアセ トアミ ド
組成物 性状	無色透 明の溶 液	無色透 明の溶 液	無色透 明の溶 液	無色透 明の溶 液	無色透 明の溶 液	不均一 液体	無色透 明の溶 液
デポ形 成	○	○	○	○	○	×	×

○；デポ化した。

×；デポ化しなかった。

[0071] 4. 徐放性評価試験

デポからの薬物徐放性を検討した。

4-1. 被験組成物の調製

薬物A 0.25 gをPEG400（ナカライテスク）8 mLに加え、攪拌溶解し、組成物Aを得た。

組成物A 1.6 mLに水0.4 mLを加え、攪拌溶解し、組成物Bを得た。

1%（w/v）のポリペプチドA水溶液（水100 mLに対してポリペプチドAが1質量%含有）1 mLを規格瓶に1 mL採取し、-35～30℃にて凍結乾燥して、組成物A 1.6 mL及び水0.4 mLを加え、攪拌混合し、組成物Cを得た。

組成物C 0.7 mLに組成物B 0.7 mLを加え、攪拌混合し、組成物Dを得た。

組成物C 0.2 mLに組成物B 0.8 mLを加え、攪拌混合し、組成物Eを得た。

薬物Aを25 mgをPEG400（ナカライテスク）1 mLに加え、攪拌溶解し、組成物Fを得た。

[0072] 4-2. 試験方法

10 gのステアリン酸ポリオキシシル40（日光ケミカルズ）とダルベッコリン酸緩衝液（シグマアルドリッチ）9.6 gに水を加え、全量を1 Lとした（放出溶媒）。

37℃に加温した放出溶媒を20 mLずつ規格瓶に投入し、組成物C～F試験液を0.01 mLずつ投入した後、37℃、86 rpmで6日間攪拌した。放出溶媒中に放出された薬物Aの量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量し、放出率（%）を算出した。放出率は、以下の式に基づいて算出した。

放出率（%）＝〔薬物の放出量（質量）〕／〔薬物の初期量（投与量）（質量）〕×

100

上記式において、例えば、各組成物の試験液を放出溶媒に投入した日を0日とし、1日（24時間）経過後を1日後として放出率を算出する場合、[薬物の初期量(投与量)(質量)]は、薬物投入時（0日）の薬物の投入量であり、「薬物の放出量(質量)」は、1日経過後の薬物の放出量である。

[0073] 4-3. 試験結果及び考察

試験結果を表4に示す。表4から分かるように、組成物C~Eは、放出溶媒に投入後、デポを形成し、1日~6日間かけて薬物Aを徐放した。

[0074] [表4]

	実施例7	実施例8	実施例9	比較例8	
溶液	組成物C	組成物D	組成物E	組成物F	
薬物A(%w/v)	2.5	2.5	2.5	2.5	
ポリペプチドA(%w/v)	0.5	0.25	0.1	-	
PEG400/水(v/v)	80/20	80/20	80/20	100/0	
デポ形成	○	○	○	×	
放出率 (%)	1日後	42.7	43.5	81.7	103.1
	6日後	88.1	88.9	100.1	-

○；デポ化した。

×；デポ化しなかった。

[0075] 以上により、本発明の医薬組成物は、薬物を溶解し、体内に投与されるとデポを形成して薬物を徐放することが示唆された。

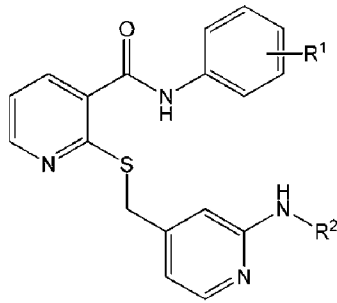
配列表フリーテキスト

[0076] (配列番号1) PuraMatrix (登録商標) として株式会社スリー・ディー・マトリックスより販売されている。

請求の範囲

- [請求項1] 薬物と、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドと、有機溶媒とを含有する医薬組成物であって、前記有機溶媒が、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である、医薬組成物。
- [請求項2] さらに、水を含有する、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項3] 前記有機溶媒と水の体積比が99：1～60：40である、請求項2記載の医薬組成物。
- [請求項4] 前記有機溶媒がポリエチレングリコールであり、該ポリエチレングリコールの平均分子量が90から2200の範囲内である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項5] 前記有機溶媒がポリエチレングリコールであり、該ポリエチレングリコールがPEG400である、請求項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 前記薬物の含有量が、0.01～30% (w/v) である、請求項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 前記 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチドの含有量が、0.001～5% (w/v) である、請求項1～6のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記有機溶媒の含有量が70～99.99% (w/w) である、請求項1～7のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 薬物、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、ポリエチレングリコール、及び水のみから実質的になる、請求項1～8のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 薬物、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド、及びジメチルスルホキシドのみから実質的になる、請求項1に記載の医薬組成物。

[請求項11] 薬物が、式 (1) :



(1)

[式中、

R¹は水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、C₁₋₆アルキル基、1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルコキシ基を示し、；

R²は水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換されたC₁₋₆アルキルカルボニル基を示す]

で表される化合物又はその塩である、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 薬物が、2-[[[2-[(ヒドロキシアセチル)アミノ]-4-ピリジニル]メチル]チオ]-N-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-3-ピリジンカルボキサミド又はその塩である、請求項1～10のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項13] 眼疾患を予防又は治療するための、請求項1～12のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項14] 硝子体内又は前房内投与用である、請求項13に記載の医薬組成物。

[請求項15] 薬物徐放用である、請求項13又は14に記載の医薬組成物。

[請求項16] Ac-(Arg-Ala-Asp-Ala)₄-NH₂で表されるポリペプチドと、有機溶媒とを含有する薬物徐放性付与剤であって、前記有機溶媒が、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、

グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である、徐放性付与剤。

[請求項17]

薬物に、 $\text{Ac}-(\text{Arg}-\text{Ala}-\text{Asp}-\text{Ala})_4-\text{NH}_2$ で表されるポリペプチド及び有機溶媒を添加する工程を含む、薬物に徐放性を付与する方法であって、前記有機溶媒が、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、グリコフロール及びN-メチルピロリドンからなる群より選択される少なくとも1種の有機溶媒である、方法。

。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058359

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K45/00(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i

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)

A61K45/00, A61K31/444, A61K47/10, A61K47/20, A61K47/22, A61K47/42, A61P27/02

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BRIUGLIA, Maria-Lucia et al., Sustained and controlled release of lipophilic drugs from a self-assembling amphiphilic peptide hydrogel, International Journal of Pharmaceutics, 2014, Vol.474, p.103-111	1-17
A	LIU, Jingping et al., Controlled release of paclitaxel from a self-assembling peptide hydrogel formed in situ and antitumor study in vitro, International Journal of Nanomedicine, 2011, Vol.6, p.2143-2153	1-17
A	LI, Feng et al., Fluorescence Studies on a Designed Self-Assembling Peptide of RAD16-II as a Potential Carrier for Hydrophobic Drug, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2009, Vol.9, No.2, p.1611-1614	1-17

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 May 2016 (13.05.16)Date of mailing of the international search report
24 May 2016 (24.05.16)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/058359

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2006-96739 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 April 2006 (13.04.2006), particularly, example 12; claim 13 & US 2007/0149574 A1 example 12; claim 13 & WO 2005/085201 A & EP 1717229 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-17
A	WO 2013/126017 A1 (Agency for Science, Technology and Research), 29 August 2013 (29.08.2013), entire text; particularly, claims 1, 2, 27, 33 & JP 2015-510518 A & US 2015/0038428 A1 & EP 2816999 A1 & CN 104271115 A	1-17
P,A	JP 2015-83565 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 April 2015 (30.04.2015), entire text & WO 2015/041294 A	1-17

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61K47/20(2006.01)i, A61K47/22(2006.01)i, A61K47/42(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i</p>												
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>Int.Cl. A61K45/00, A61K31/444, A61K47/10, A61K47/20, A61K47/22, A61K47/42, A61P27/02</p>												
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:30%;">日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2016年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2016年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2016年	日本国実用新案登録公報	1996-2016年	日本国登録実用新案公報	1994-2016年	
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2016年											
日本国実用新案登録公報	1996-2016年											
日本国登録実用新案公報	1994-2016年											
<p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width:10%;">引用文献の カテゴリー*</th> <th style="width:70%;">引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th style="width:20%;">関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>BRIUGLIA, Maria-Lucia et al., Sustained and controlled release of lipophilic drugs from a self-assembling amphiphilic peptide hydrogel, International Journal of Pharmaceutics, 2014, Vol. 474, p. 103-111</td> <td style="text-align:center;">1-17</td> </tr> <tr> <td style="text-align:center;">A</td> <td>LIU, Jingping et al., Controlled release of paclitaxel from a self-assembling peptide hydrogel formed in situ and antitumor study in vitro, International Journal of Nanomedicine, 2011, Vol. 6, p. 2143-2153</td> <td style="text-align:center;">1-17</td> </tr> </tbody> </table>				引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	BRIUGLIA, Maria-Lucia et al., Sustained and controlled release of lipophilic drugs from a self-assembling amphiphilic peptide hydrogel, International Journal of Pharmaceutics, 2014, Vol. 474, p. 103-111	1-17	A	LIU, Jingping et al., Controlled release of paclitaxel from a self-assembling peptide hydrogel formed in situ and antitumor study in vitro, International Journal of Nanomedicine, 2011, Vol. 6, p. 2143-2153	1-17
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号										
A	BRIUGLIA, Maria-Lucia et al., Sustained and controlled release of lipophilic drugs from a self-assembling amphiphilic peptide hydrogel, International Journal of Pharmaceutics, 2014, Vol. 474, p. 103-111	1-17										
A	LIU, Jingping et al., Controlled release of paclitaxel from a self-assembling peptide hydrogel formed in situ and antitumor study in vitro, International Journal of Nanomedicine, 2011, Vol. 6, p. 2143-2153	1-17										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。</p>		<p><input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>										
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日</p> <p style="text-align:center;">13.05.2016</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p style="text-align:center;">24.05.2016</p>										
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p style="text-align:center;">日本国特許庁（ISA/J P） 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>		<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:50%;"> <p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p style="text-align:center;">砂原 一公</p> </td> <td style="width:50%; text-align:center;"> <table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%;">4C</td> <td style="width:75%;">4763</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p> </td> </tr> </table>		<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p style="text-align:center;">砂原 一公</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%;">4C</td> <td style="width:75%;">4763</td> </tr> </table>	4C	4763	<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>				
<p>特許庁審査官（権限のある職員）</p> <p style="text-align:center;">砂原 一公</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:25%;">4C</td> <td style="width:75%;">4763</td> </tr> </table>	4C	4763									
4C	4763											
<p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>												

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	LI, Feng et al., Fluorescence Studies on a Designed Self-Assembling Peptide of RAD16-II as a Potential Carrier for Hydrophobic Drug, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2009, Vol.9, No.2, p.1611-1614	1-17
A	JP 2006-96739 A (参天製薬株式会社) 2006.04.13, 特に、実施例12、請求項13 & US 2007/0149574 A1, Example 12、請求項13 & WO 2005/085201 A & EP 1717229 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-17
A	WO 2013/126017 A1 (エージェンシー フォー サイエンス, テクノ ロジー アンド リサーチ) 2013.08.29, 全文特に、請求項1、2、27、33 & JP 2015-510518 A & US 2015/0038428 A1 & EP 2816999 A1 & CN 104271115 A	1-17
P, A	JP 2015-83565 A (参天製薬株式会社) 2015.04.30, 全文 & WO 2015/041294 A	1-17