

(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
2015年3月26日(26.03.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/041294 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/444 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) *A61P 27/06* (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/074698
- (22) 国際出願日: 2014年9月18日(18.09.2014)
- (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 2013-195329 2013年9月20日(20.09.2013) 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: 村井 健二(MURAI, Kenji); 〒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: 特許業務法人 津国, 外(TSUKUNI & ASSOCIATES et al.); 〒1020083 東京都千代田区麹町5-3-1 麹町ビジネスセンター 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, JP, 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))



WO 2015/041294 A1

(54) Title: POLYETHYLENE GLYCOL-CONTAINING COMPOSITION

(54) 発明の名称: ポリエチレングリコール含有組成物

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition including: polyethylene glycol; and a compound represented by formula (1), or a salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、式(1)で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物に関する。

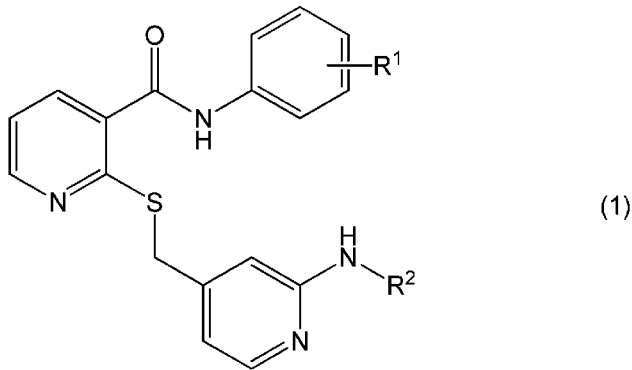
明 細 書

発明の名称： ポリエチレングリコール含有組成物

技術分野

[0001] 本発明は、式（1）：

[化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及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物、並び当該化合物又はその塩を安定化する方法に関する。

背景技術

[0002] 特許文献1には、式（1）で表される化合物が、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（1）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。

[0003] また、特許文献2には、式（1）で表される化合物の一つである、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いる。また、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。

[0004] 一方、特許文献3～5には、受容体チロシンキナーゼ阻害化合物であるN-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素及びポリエチレングリコールを含有する眼科用組成物が開示されている。

[0005] また、特許文献6には、ラパマイシン及びポリエチレングリコールを含有する眼科用組成物が開示されている。

[0006] しかしながら、特許文献1～6には、式（1）で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物は記載されておらず、またポリエチレングリコールが、医薬組成物中の薬理活性化合物の安定性を向上することは一切記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：米国特許出願公開第2007/0149574号明細書

特許文献2：米国特許出願公開第2012/0116088号明細書

特許文献3：国際公開WO2007/076358号パンフレット

特許文献4：国際公開WO2009/014510号パンフレット

特許文献5：国際公開WO2010/101971号パンフレット

特許文献6：米国特許第8367097号明細書

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、前記式(1)で表される化合物又はその塩(以下、「本化合物」ともいう)を含有する医薬組成物の開発段階で、本化合物を溶解した医薬組成物中では、本化合物の安定性が著しく低下することを見出した。

[0009] 本発明の課題は、本化合物を含有する医薬組成物であって、医薬組成物中の本化合物が安定であり、また医薬組成物が本化合物の持続放出性を有する、医薬組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者等は、上記課題を解決するために、本化合物を溶解させる溶媒(例えば、ポリエチレングリコール、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド)について鋭意研究を行った結果、ポリエチレングリコールを用いた時に、医薬組成物中において本化合物が長期保存下でも高い残存率を有することを見出し、本発明を完成させた。

[0011] すなわち、本発明は、以下に関する。

(1) 前記式(1)で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物。

(2) 前記式(1)において、

R^1 が C_{1-6} 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 C_{1-6} アルコキシ基を示し、;

R^2 が C_{1-6} 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 C_{1-6} アルキルカルボニル基を示す、上記(1)記載の医薬組成物。

(3) 前記式(1)において、

R^1 が1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} 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（1）記載の医薬組成物。

（4）前記式（1）で表される化合物が、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である、上記（1）記載の医薬組成物。

（5）ポリエチレングリコールの平均分子量が100から2000の範囲内である、上記（1）～（4）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（6）ポリエチレングリコールの平均分子量が200から600の範囲内である、上記（1）～（4）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（7）ポリエチレングリコールがPEG400である、上記（1）～（4）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（8）前記医薬組成物中、ポリエチレングリコールの含有量が、70～99.99%（w/w）である、上記（1）～（7）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（9）前記式（1）で表される化合物又はその塩の含有量が、0.01～20%（w/v）である上記（1）～（8）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（10）眼疾患を予防又は治療するための上記（1）～（9）のいずれか一項に記載の医薬組成物。

（11）眼疾患が加齢性黄斑変性、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）、虹彩ルベオオシス、血管新生緑内障又は増殖性硝子体網膜症（PVR）である上記（10）記載の医薬組成物。

（12）硝子体内投与用である上記（10）又は（11）に記載の医薬組成物。

(13) 1回につき、1～100 μ L投与される上記(12)記載の医薬組成物。

(14) 1週間に1回～3年に1回の間隔で投与される上記(12)又は(13)に記載の医薬組成物。

(15) 前記式(1)で表される化合物又はその塩をポリエチレングリコールに溶解させることによる前記式(1)で表される化合物又はその塩を安定化する方法。

(16) 前記式(1)で表される化合物が、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である、上記(15)記載の方法。

更に、本発明は、以下に関する。

(17) 前記式(1)において、

R^1 が C_{1-6} 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 C_{1-6} アルコキシ基を示し、；

R^2 が C_{1-6} 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 C_{1-6} アルキルカルボニル基を示す、上記(15)記載の方法。

(18) 前記式(1)において、

R^1 が1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換された C_{1-6} アルコキシ基を示し、；

R^2 が1個若しくは複数個のヒドロキシル基で置換された C_{1-6} アルキルカルボニル基を示す、上記(15)記載の医薬組成物。

(19) 長期保存用の、上記(1)～(16)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(20) 持続放出用の、上記(1)～(16)のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[0012] なお、前記(1)から(20)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。

発明の効果

[0013] 本発明により、医薬組成物中の本化合物が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。また、本発明の医薬組成物は、本化合物の持続放出性を有し、長期間にわたって網脈絡膜血管透過性亢進モデルに対し有効であることから、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) 等の予防又は治療剤として有用である。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。

発明を実施するための形態

[0014] 以下に、本発明について詳細に説明する。

本発明の医薬組成物は、前記式(1)で表される化合物又はその塩(本化合物)を含有する。

[0015] 「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素又はヨウ素を示す。

[0016] 「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。

[0017] 「C₁₋₆アルコキシ基」とはヒドロキシル基の水素原子が前記C₁₋₆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。

[0018] 「C₁₋₆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C₁₋₆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。

[0019] 本発明でいう「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C₁₋₆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。

[0020] 本発明でいう「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C₁₋₆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。

[0021] また、本発明における本化合物は、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、本化合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、本化合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。

[0022] また、本化合物は水和物又は溶媒和物の形態をとっていてもよい。

[0023] 本化合物に幾何異性体、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。

[0024] さらに本化合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。

[0025] (a) 式(1)で表される化合物の好ましい例として、式(1)において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

(a1) R¹は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、；及び／又は

(a 2) R²は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。

[0026] すなわち、式(1)で表される化合物において、上記(a 1)及び(a 2)から選択される1又は2以上の各組合せからなる化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。

[0027] (b) 式(1)で表される化合物のより好ましい例として、式(1)において、各基が下記に示す基である化合物又はその塩が挙げられる。

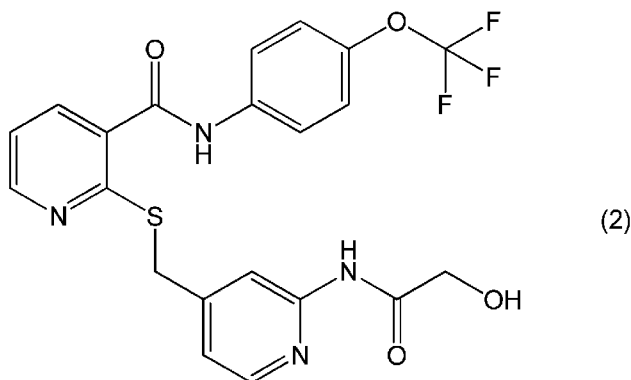
[0028] (b 1) R¹は1個若しくは複数個のハロゲン原子で置換されたC₁₋₆アルコキシ基を示し、；及び／又は

(b 2) R²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。

[0029] すなわち、式(1)で表される化合物において、上記(b 1)及び(b 2)から選択される1又は2以上の各組み合わせからなる化合物又はその塩が好ましい例として挙げられる。また、その選択された条件は、(a)の条件と組み合わせることもできる。

[0030] (c) 式(1)で表される化合物の最も好ましい例としては、式(2)：

[化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) 又はその塩が挙げられる。

- [0031] 本発明の医薬組成物に含有される、式(1)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。
- [0032] 本発明の医薬組成物において、式(1)で表される化合物の代わりに、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、Fostatinib disodium、BMS-690514、AT-9283、MGCD-265、Quizartinib、ENMD-981693、Famitinib、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、Itraconazole、Leflunomide、Dihydroartemisinin、Imatinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Pazopanib、Vandetanib、Axitinib、Regorafenib、Cabozantinib及びPonatinibからなる群より選択されるチロシンキナーゼ阻害剤を用いても、本発明の効果が得られる。すなわち、医薬組成物中のそれらチロシンキナーゼ阻害剤が長期間にわたり安定化される医薬組成物を提供することができる。さらにその医薬組成物は、チロシンキナーゼ阻害剤の持続放出性を有し、長期間にわたって網脈絡膜血管透過

性亢進モデルに対し有効であり、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) 等の予防又は治療剤として有用である。さらに、その医薬組成物は、医薬品として十分な安全性を有する。

[0033] 本発明の医薬組成物において、式(1)で表される化合物の塩は、医薬として許容される塩であれば特に制限されず、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、メタンスルホン酸、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スルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、硫酸ラウリル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、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-エタンジアミン等との塩が挙げられる。

[0034] 本発明の医薬組成物において、式(1)で表される化合物又はその塩の濃度は、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、0.01~20% (w/v) が好ましく、0.1~15% (w/v) がより好ましく、0.5~12% (w/v) がさらに好ましく、1~10% (w/v) がさらにより好ましく、1~8% (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) または8% (w/v) が最も好ましい。

[0035] 本発明の医薬組成物に含有される、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 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n\text{H}$ で表され、 n は重合数である。ポリエチレングリコール(PEG)は、市販されているものか、当該技術分野における通常の方法に従って製造されるものを用いることができる。

[0036] 本発明の医薬組成物において、ポリエチレングリコールの平均分子量は、100~2000が好ましく、100~1000がより好ましく、100~800がさらに好ましく、200~600がもっと好ましく、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等が挙げられる。

[0037] 本発明の医薬組成物において、ポリエチレングリコールの含有量は、70~99.99% (w/w) が好ましく、80~99.9% (w/w) がより好ましく、90~99.5% (w/w) がさらに好ましく、92~99.3% (w/w) が特に好ましく、93~99% (w/w) が最も好ましい。

[0038] 本発明の医薬組成物には、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。

- [0039] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な界面活性剤、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、ショ糖脂肪酸エステル、ビタミンE TPGS等が挙げられる。
- [0040] 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ロキサン40等が挙げられる。
- [0041] 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60、ポリソルベート40、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、ポリソルベート65等が挙げられる。
- [0042] 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。

[0043] 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、ポリオキシル5ヒマシ油、ポリオキシル9ヒマシ油、ポリオキシル15ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、ポリオキシル40ヒマシ油等が挙げられる。

[0044] 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。

[0045] ショ糖脂肪酸エステルとしては、ステアリン酸ポリオキシル40等が挙げられる。

[0046] ビタミンE TPGSは、トコフェロールポリエチレングリコール1000コハク酸エステルともいう。

[0047] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な緩衝剤を配合することができる。緩衝剤の例としては、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。

[0048] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な等張化剤を適宜配合することができる。等張化剤の例としては、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、マンニトール等が挙げられる。

[0049] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な安定化剤を適宜配合することができる。安定化剤の例としては、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。

[0050] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な防腐剤を適宜配合することができる。防腐剤の例としては、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。

[0051] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な抗酸化剤を適宜配合することができる。抗酸化剤の例としては、アスコルビン酸、トコフェノール、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。

[0052] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な高分子量重合体を適宜配合することができる。高分子量重合体の例としては、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、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

[0053] 本発明の医薬組成物に添加剤を配合する場合の添加剤の濃度は、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0.0001~20% (w/v) が好ましく、0.001~10% (w/v) がより好ましく、0.01~8% (w/v) がさらに好ましく、0.1~5% (w/v) が特に好ましく、1~3% (w/v) が最も好ましい。

[0054] 本発明の医薬組成物には、医薬品の添加物として使用可能な溶媒を適宜配合することができる。溶媒の例としては、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、エタノール等が挙げられる。

[0055] 本発明の医薬組成物に溶媒を配合する場合の溶媒の濃度は、溶媒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0.1~30% (w/v) が好ましく、1~20% (w/v) がより好ましく、1.5~15% (w/v) がさらに好ましく、2~10% (w/v) が特に好ましく、3~7% (w/v) が最も好ましい。

[0056] 本発明の医薬組成物において、実質的に、式(1)で表される化合物又はその塩及びポリエチレングリコールのみを含有する医薬組成物が好ましい。この場合、式(1)で表される化合物又はその塩の濃度は、0.01~20% (w/v) が好ましく、0.1~15% (w/v) がより好ましく、0.5~12% (w/v) がさらに好ましく、1~10% (w/v) がさらにより好ましく、1~8% (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) または8% (w/v) が最も好ましい。

[0057] 本発明の医薬組成物は、経口でも、非経口でも投与することができる。本発明の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、懸濁剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤が挙げられ、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。

[0058] 本発明の医薬組成物は、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。例えば、眼科用注射剤を硝子体内に投与する場合、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 μ Lが好ましく、5～50 μ Lがより好ましく、10～30 μ Lがさらに好ましく、10 μ L、20 μ Lまたは30 μ Lが最も好ましい。本化合物の投与量では、0.001～30mg/eyeが好ましく、0.01～10mg/eyeがより好ましく、0.1～5mg/eyeがさらに好ましく、0.2～1.6mg/eyeが特に好ましく、0.2mg/eye、0.3mg/eye、0.4mg/eye、0.5mg/eye、0.6mg/eye、0.7mg/eye、0.8mg/eye、1mg/eye、1.2mg/eye、1.4mg/eyeまたは1.6mg/eyeが最も好ましい。

[0059] 本発明の医薬組成物を硝子体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回又は6カ月に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

は適宜変更することができる。

[0060] 本発明の組成物は医薬として有用であり、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) 等の予防又は治療剤として用いることができる。

[0061] 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。

[0062] 製剤例

以下に本化合物を用いた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 100 mL 中の含量である。

[0063] 製剤例 1

本化合物	0.01~20g
PEG400	適量

[0064] 製剤例 2

本化合物	0.01~20g
ジメチルスルホキシド	0.1~30g
PEG400	適量

[0065] 製剤例 3

本化合物	0.01~20g
ポリソルベート20	0.0001~20g
PEG400	適量

[0066] 製剤例 4

本化合物	0.01~20g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60	0.0001~20g
PEG400	適量

[0067] 製剤例 5

本化合物	0.01~20g
ポリオキシル35ヒマシ油	0.0001~20g
PEG400	適量

[0068] なお、前記製剤例1~5における本化合物、ポリエチレングリコール、添加剤、溶媒の種類や配合量を適宜調整し所望の組成物を得ることができる。

[0069] 1. 安定性評価試験(1)

本発明の医薬組成物の安定性を検討した。

[0070] 1-1. 被験製剤の調製

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-ピリジニルカルボキサミド、以下、化合物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)0.10gに、ポリエチレングリコール400(ナカライテスク株式会社)を適量加えて全量を10mLとして攪拌溶解し、実施例1の製剤を調製した。

[0071] 実施例1の調製方法と同様の方法にて、表1に示す実施例2~4の製剤を調製した。ポリエチレングリコールは、ナカライテスク株式会社のものを使用した。

[0072] 1-2. 試験方法

被験製剤を3mLガラスバイアル(Wheaton)に0.4mL充填し、40℃及び60℃で、それぞれ3ヵ月及び4週間まで保存したときの、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の含有量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて定量し、その残存率(%)を算出した。

[0073] 1-3. 試験結果及び考察

試験結果を表1に示す。

[0074]

[表1]

		実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	
化合物 A		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g	
ポリエチレングリコール400		適量	—	—	—	
ポリエチレングリコール200		—	適量	—	—	
ポリエチレングリコール300		—	—	適量	—	
ポリエチレングリコール600		—	—	—	適量	
全量		10mL	10mL	10mL	10mL	
残存率(%)	60℃	2週	98.7	96.7	98.2	100.3
		4週	93.2	85.8	90.2	96.5
	40℃	1ヶ月	98.4	97.8	98.8	99.1
		2ヶ月	99.6	96.9	98.5	99.3
		3ヶ月	100.2	96.2	95.9	97.6

[0075] 表1から明らかなように、実施例1～4の製剤は、40℃で3ヶ月及び60℃で4週間高い残存率を維持した。特に、ポリエチレングリコール400又はポリエチレングリコール600を用いた場合に高い残存率を示した。以上から、本発明の組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

[0076] 2. 安定性評価試験 (2)

本発明の医薬組成物の安定性を検討した。

[0077] 2-1. 被験製剤の調製

化合物A0.6g及び12gに、ポリエチレングリコール400(日油株式会社)を適量加えて全量を240mLとして攪拌溶解し、実施例5及び6の製剤を調製した。

[0078] 2-2. 試験方法

被験製剤を3mLガラスバイアル(Wheaton)に2mL充填し、25℃で、それぞれ3ヵ月まで保存したときの、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-ピリジんカルボキサミドの含有量を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて定量し、その残存率(%)を算出した。

[0079] 2-3. 試験結果及び考察

試験結果を表2に示す。

[0080] [表2]

		実施例 5	実施例 6
化合物A		0.6g	12g
ポリエチレングリコール400		適量	適量
全量		240mL	240mL
残存率(%)	25°C, 3ヶ月	93.7	98.3

[0081] 表2から明らかなように、実施例5及び6の製剤は、25°Cで3ヶ月高い残存率を維持した。以上から、本発明の組成物は、優れた安定性を有することが確認された。

[0082] 3. 安定性評価試験 (3)

ジメチルスルホキシドや非イオン性界面活性剤を含有する本発明の組成物の安定性を検討した。

[0083] 3-1. 被験製剤の調製

表3に示す実施例7は、化合物A 0.75gに、ジメチルスルホキシド1.50gとポリエチレングリコール400 32.11gを加え、攪拌溶解した。また、実施例1の調製方法と同様の方法にて、表3に示す実施例8および9の製剤を調製した。ポリエチレングリコール400は日油株式会社、ジメチルスルホキシドはナカライテスク株式会社、ポリソルベート20は日光ケミカルズ株式会社、ポリオキシル35ヒマシ油はBASFのものを使用した。

[0084] 3-2. 試験方法

被験製剤を2mLガラスバイアル（塩谷硝子株式会社）に0.4mL充填し、60°Cで4週まで保存したときの、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の含有量を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて定量し、その残存率（%）を算出した。

[0085] 3-3. 試験結果及び考察

試験結果を表3に示す。

[0086] [表3]

		実施例 7	実施例 8	実施例 9
化合物A		0.75g	0.38g	0.37g
ジメチルスルホキシド		1.50g	—	—
ポリソルベート20		—	0.75g	—
ポリオキシル35ヒマシ油		—	—	0.75g
ポリエチレングリコール400		32.11g	適量	適量
全量		約30mL	15mL	15mL
残存率(%)	60°C, 4週	84.7	75.9	75.3

[0087] 表3から明らかなように、実施例7～9の製剤は、60°Cで4週間高い残存率を維持した。以上から、本発明の組成物は、ジメチルスルホキシドや非イオン性界面活性剤を添加しても、優れた安定性を有することが確認された。

[0088] 4. 動態試験

本発明の組成物の硝子体内投与後の動態を検討した。

[0089] 4-1. 被験製剤の調製

化合物A 100.5mgに、ポリエチレングリコール400（ナカライテスク株式会社）を1.8mL加えて攪拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール400を適量加えて全量を2.0mLとし、実施例10の製剤を調製した。

[0090] 化合物A 50.4mgに、ポリエチレングリコール400（ナカライテスク株式会社）を1.8mL加えて攪拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール400を適量加えて全量を2.0mLとし、実施例11の製剤を調製した。

[0091] 濃グリセリン（花王株式会社）2.5g、ポリソルベート80（三洋化成工業株式会社）1.0g、リン酸水素ナトリウム水和物（太平化学産業株式会社）12g、リン酸二水素ナトリウム（太平化学産業株式会社）1.2g、ヒプロメロース（信越化学工業株式会社）0.005gに注射用水（大塚製薬株式会社）約400mLを加え、攪拌溶解した。更に注射用水を加え500mLとしたものを懸濁液基剤とした。本化合物A 75.3mgに、懸濁

液基剤を5.0 mL加えて攪拌懸濁し、比較例1の製剤を調製した。

[0092] 4-2. 試験方法

被験製剤を日本白色種ウサギの目の硝子体に注入した。このとき注入した溶液は周囲媒体に対して塊を形成した。注入の4、8、12又は28週後にウサギを標準的手順に従い安楽死させた。

[0093] 眼球を摘出した後、硝子体を分離し、ジルコニアビーズ2個(5 mm)が入った50 mLチューブ(風袋既知)の中に入れた。チューブの重量を測定後、メタノールを入れてShake Master Autoにて組織をホモジナイズ(1, 100 rpm、10分間)した。遠心(3,000 rpm、室温、10分間)分離後、上清を硝子体マトリックス試料とした。調製した硝子体マトリックス試料は使用まで超低温冷凍庫で冷凍保存(設定温度: -80°C)した。

[0094] 硝子体を採取したあと、網膜表面を生理食塩液で洗浄した。視神経乳頭付近の網脈絡膜を採取し、10 mg/mL フッ化ナトリウム含有2% ギ酸0.5 mLおよびジルコニアビーズ2個(3 mm)が入った2 mLチューブ(風袋既知)に入れた。網脈絡膜の入ったチューブの重量を測定した。Shake Master Autoにてホモジナイズ(1, 100 rpm、10分間)後、メタノール0.5 mLを加えて攪拌した。遠心(11,000 rpm、4°C、10分間)し、上清を網膜脈絡膜マトリックス試料とした。使用まで超低温冷凍庫で冷凍保存(設定温度: -80°C)した。

[0095] 硝子体内及びフッ化ナトリウムで分解防止処理した網膜脈絡膜組織中の化合物Aの含量を内部標準を用いて高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計(HPLC/MS/MS)で決定した。硝子体内に観察された塊は硝子体部分に含まれた状態で分析した。

[0096] なお、各時間点で、それぞれのウサギの眼から得られた化合物Aの残存率または濃度をそれぞれ加え、分析した眼の全数で割って化合物Aの平均残存率または濃度を計算した。この実験では、各時間点で2匹のウサギの眼の平均(各時間点で3または4個の眼)を各時間点で表した。

[0097] 硝子体中の化合物Aの残存率は、化合物Aの濃度を測定後、濃度値に硝子体重量を乗じ、化合物Aの投与量で割ることによって計算した。この測定値は、投与後組織採取時間における塊を含んだ硝子体中の化合物Aの残存量を示している。

[0098] 網膜脈絡膜中の濃度は、測定した化合物Aの量を算出した後、これに分析に用いた網膜脈絡膜の量で割ることによって計算した。この測定値は、硝子体組織から網膜脈絡膜に送達された化合物Aの濃度を示している。

[0099] 4-3. 試験結果及び考察

注入4週後、8週後、12週後および28週後の硝子体内に存在する化合物Aの残存率(%)及び注入4週後の網脈絡膜中の化合物Aの濃度($\mu\text{g}/\text{g}$)を表4に示す。

[0100] [表4]

		実施例10	実施例11	比較例1
化合物A		100.5mg	50.4mg	7.53g (換算値)
ポリエチレングリコール400		適量	適量	—
濃グリセリン		—	—	2.5g
リン酸水素ナトリウム水和物		—	—	12g
リン酸二水素ナトリウム		—	—	1.2g
ポリソルベート80		—	—	1.0g
ヒプロメロース		—	—	0.005g
注射用水		—	—	適量
全量		2.0mL	2.0mL	500mL
硝子体投与量		20 μL (1.0mg/eye)	20 μL (0.5mg/eye)	50 μL (0.75mg/eye)
化合物A 硝子体内残存率 (%)	4週	73.3	71.9	15.8
	8週	54.9	54.1	—
	12週	56.0	—	8.8
	28週	—	22.2	—
化合物A 網膜脈絡膜濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)	4週	1.45	0.716	0.102

[0101] 表4から明らかなように、実施例10及び11の製剤は、比較例1の製剤に比べ十分に高い硝子体内残存率及び網膜脈絡膜濃度を示した。以上から、本発明の組成物は、硝子体内に投与された時に優れた持続放出性を有するこ

とが確認された。

[0102] 5. 薬理試験

VEGF誘発ウサギ網膜血管透過性亢進モデルを用いて、化合物Aのポリエチレングリコール400製剤の有用性を評価した。なおVEGFは、硝子体内投与により網脈絡膜の血管透過性を亢進させることが報告 (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013; 54(1):503-11.) されており、網膜/脈絡膜血管異常を伴う病態 (例えば、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性など) の作製に汎用されている。

[0103] 5-1. 被験製剤の調製

本化合物A 1.5gに、ポリエチレングリコール400 (日油株式会社) を12mL加えて攪拌し、溶解を確認した後、ポリエチレングリコール400を適量加えて全量を15mLとした。

[0104] 5-2. 試験方法

(薬物投与方法)

ウサギに5%ケタミン注射液および2%キシラジン注射液の混合液 (7:1) 1mL/kgを筋肉内投与して全身麻酔し、0.5%トロピカミド-0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた。その後、水晶体ならびに網膜を傷つけないよう27G針を用いて、硝子体内に化合物A溶液を5μL注入 (=0.5mg/eye) した。なお、基剤投与群のウサギには、ポリエチレングリコール400を同様に投与した。

[0105] (VEGF誘発ウサギ網膜血管透過性亢進モデル作製方法)

薬物投与の2か月後、ウサギに5%ケタミン注射液および2%キシラジン注射液の混合液 (7:1) 1mL/kgを筋肉内投与して全身麻酔し、0.5%トロピカミド-0.5%塩酸フェニレフリン点眼液を点眼して散瞳させた。その後、水晶体ならびに網膜を傷つけないよう27G針を用いて、硝子体内にVEGF (50μg/mL) を10μL注入した。正常群のウサギにはVEGFの代わりにPBS (リン酸緩衝液) を同様に投与した。

[0106] (評価方法)

VEGF投与の2日後、ウサギに10%フルオレセイン溶液を0.1 mL / kg 静脈内投与した。フルオレセイン投与2時間後、フルオロフォトメトリーにより硝子体中のフルオレセイン濃度を測定し、これを網膜血管透過性の指標とした。

[0107] その後、式1に従い、VEGFが引き起こす網膜血管透過性亢進に対する、投与薬物の抑制率(%)を算出した。結果を表5に示す。なお、各群の例数は8であり、その平均値を抑制率算出に用いた。

[0108] [式1] 網膜血管透過性抑制率(%) = $(A_Y - A_Z) / (A_Y - A_X) \times 100$

A_X : 基剤 (=ポリエチレングリコール400) 投与 + PBS投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

A_Y : 基剤 (=ポリエチレングリコール400) 投与 + VEGF投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

A_Z : 化合物A投与 + VEGF投与群の硝子体中フルオレセイン濃度

[0109] [表5]

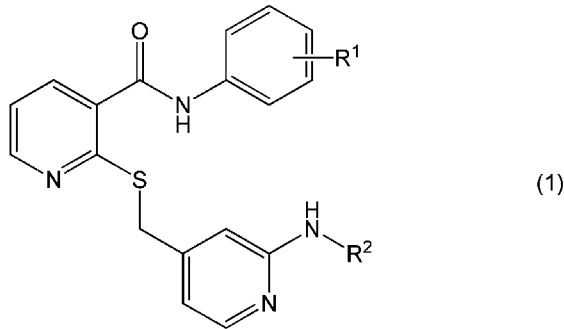
被験物質	抑制率(%)
化合物A 0.5mg/eye	95.3

[0110] 以上の結果から、化合物Aのポリエチレングリコール400製剤は、硝子体内投与の2か月後においてもVEGF誘発の網膜血管透過性亢進に対して優れた抑制効果を有することが確認された。本発明の組成物は、糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性などの網膜/脈絡膜血管異常が関与する後眼部疾患に対して長期間持続的に顕著な効果を有することが示された。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) :

[化3]



[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及びポリエチレングリコールを含有する医薬組成物。

[請求項2] 式(1)において、

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、請求項1記載の医薬組成物。

[請求項3] 式(1)において、

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、請求項1記載の医薬組成物。

- [請求項4] 式(1)で表される化合物が、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である、請求項1記載の医薬組成物。
- [請求項5] ポリエチレングリコールの平均分子量が100から2000の範囲内である、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] ポリエチレングリコールの平均分子量が200から600の範囲内である、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] ポリエチレングリコールがPEG400である、請求項1~4のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 前記医薬組成物中、ポリエチレングリコールの含有量が、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] 式(1)で表される化合物又はその塩の含有量が、0.01~20% (w/v) である、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] 眼疾患を予防又は治療するための請求項1~9のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項11] 眼疾患が加齢性黄斑変性、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、血管新生緑内障又は増殖性硝子体網膜症 (PVR) である、請求項10記載の医薬組成物。
- [請求項12] 硝子体内投与用である、請求項10又は11に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 1回につき、1~100 µL投与される、請求項12記載の医薬組

成物。

[請求項14] 1週間に1回～3年に1回の間隔で投与される、請求項12又は13に記載の医薬組成物。

[請求項15] 式(1)で表される化合物又はその塩をポリエチレングリコールに溶解させることによる式(1)で表される化合物又はその塩を安定化する方法。

[請求項16] 式(1)で表される化合物が、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である、請求項15記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2014/074698

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/444(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P35/00(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)
A61K31/444, A61K9/08, A61K47/34, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P35/00

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	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2006-96739 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 April 2006 (13.04.2006), claims; paragraphs [0001], [0118], [0125]; table 1; Pharmacological Tests & US 2007/0149574 A1 & EP 1717229 A1 & WO 2005/085201 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-16 1-16
Y	JP 59-101478 A (Sunstar Inc.), 12 June 1984 (12.06.1984), claims; page 1, right column, line 12 to page 2, upper left column, line 8; experimental examples; examples (Family: none)	1-16

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 30 October, 2014 (30.10.14)	Date of mailing of the international search report 11 November, 2014 (11.11.14)
--	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/074698

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2013-518130 A (Eagle Pharmaceuticals, Inc.), 20 May 2013 (20.05.2013), claims; paragraph [0004]; examples & US 2011/0184036 A1 & EP 2528602 A1 & WO 2011/094565 A1	1-16
Y	JP 58-219108 A (Beecham Group PLC), 20 December 1983 (20.12.1983), claims; page 2, upper left column, lines 1 to 10; examples & US 4524075 A1 & EP 95897 A2	1-16
Y	JP 9-110698 A (Taiho Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 April 1997 (28.04.1997), claims; paragraph [0001]; examples (Family: none)	1-16
Y	JP 2011-504934 A (Merial Ltd.), 17 February 2011 (17.02.2011), claims; paragraph [0019]; examples & US 2009/0163575 A1 & EP 2222168 A1 & WO 2009/070687 A1	1-16

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61K31/444(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/34(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） Int.Cl. A61K31/444, A61K9/08, A61K47/34, A61P3/10, A61P27/02, A61P27/06, A61P35/00		
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 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2014年 日本国実用新案登録公報 1996-2014年 日本国登録実用新案公報 1994-2014年		
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） CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)		
C. 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
X Y	JP 2006-96739 A（参天製薬株式会社）2006.04.13, 【特許請求の範囲】 , 【0001】 , 【0118】 , 【0125】 , 【表1】 , [薬理試験] & US 2007/0149574 A1 & EP 1717229 A1 & WO 2005/085201 A1 & KR 10-2006-0135818 A & CN 1918127 A	1-16 1-16
Y	JP 59-101478 A（サンスター株式会社）1984.06.12, 特許請求の範囲, 第1頁右欄12行-第2頁左上欄8行, 実験例および実施例（ファミリーなし）	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「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 「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） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	30.10.2014	国際調査報告の発送日
		11.11.2014
国際調査機関の名称及びあて先 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	特許庁審査官（権限のある職員） 石井 裕美子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 5574

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
Y	JP 2013-518130 A (イーグル・ファーマシューティカルズ・インコーポレーテッド) 2013.05.20, 【特許請求の範囲】, 【0004】, 【実施例】 & US 2011/0184036 A1 & EP 2528602 A1 & WO 2011/094565 A1	1-16
Y	JP 58-219108 A (ビーチャム・グループ・ピーエルシー) 1983.12.20, 特許請求の範囲, 第2頁左上欄 1-10行, 実施例 & US 4524075 A1 & EP 95897 A2	1-16
Y	JP 9-110698 A (大鵬薬品工業株式会社) 1997.04.28, 【特許請求の範囲】, 【0001】, 【実施例】 (ファミリーなし)	1-16
Y	JP 2011-504934 A (メリアル リミテッド) 2011.02.17, 【特許請求の範囲】, 【0019】, 【実施例】 & US 2009/0163575 A1 & EP 2222168 A1 & WO 2009/070687 A1	1-16



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105555271 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 04

(21) 申请号 201480051151. 8 *A61P 3/10*(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 09. 18 *A61P 27/02*(2006. 01)

(30) 优先权数据 *A61P 27/06*(2006. 01)

2013-195329 2013. 09. 20 JP *A61P 35/00*(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2016. 03. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2014/074698 2014. 09. 18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02015/041294 JA 2015. 03. 26

(71) 申请人 参天制药株式会社

地址 日本大阪府

(72) 发明人 村井健二 山田和人

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 李国卿

(51) Int. Cl.

A61K 31/444(2006. 01)

A61K 9/08(2006. 01)

A61K 47/34(2006. 01)

权利要求书2页 说明书14页

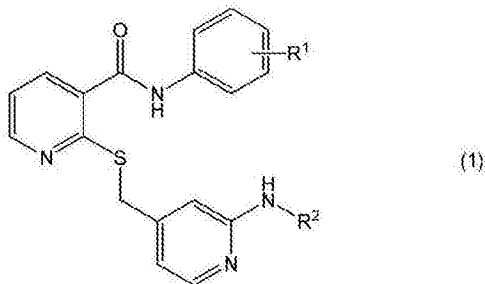
(54) 发明名称

含有聚乙二醇的组合物

(57) 摘要

本发明涉及含有式 (1) 表示的化合物或其盐及聚乙二醇的药物组合物。

1. 一种药物组合物,其含有式(1)表示的化合物或其盐及聚乙二醇,



式中,

R¹表示氢原子、卤素原子、羟基、C₁₋₆烷基、被1个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或被1个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;

R²表示氢原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基羰基或被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷基羰基。

2. 如权利要求1所述的药物组合物,其中,式(1)中,

R¹表示C₁₋₆烷氧基或被1个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;

R²表示C₁₋₆烷基羰基或被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷基羰基。

3. 如权利要求1所述的药物组合物,其中,式(1)中,

R¹表示被1个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;

R²表示被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷基羰基。

4. 如权利要求1所述的药物组合物,其中,式(1)表示的化合物为2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺。

5. 如权利要求1~4中任一项所述的药物组合物,其中,聚乙二醇的平均分子量在100~2000的范围内。

6. 如权利要求1~4中任一项所述的药物组合物,其中,聚乙二醇的平均分子量在200~600的范围内。

7. 如权利要求1~4中任一项所述的药物组合物,其中,聚乙二醇为PEG400。

8. 如权利要求1~7中任一项所述的药物组合物,其中,在所述药物组合物中,聚乙二醇的含量为70~99.99%(w/w)。

9. 如权利要求1~8中任一项所述的药物组合物,其中,式(1)表示的化合物或其盐的含量为0.01~20%(w/v)。

10. 如权利要求1~9中任一项所述的药物组合物,其用于预防或治疗眼部疾病。

11. 如权利要求10所述的药物组合物,其中,眼部疾病为老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、近视性脉络膜新生血管、糖尿病性黄斑水肿、眼肿瘤、放射性视网膜病变(radiation retinopathy)、虹膜红变、新生血管性青光眼或增生性玻璃体视网膜病变(PVR)。

12. 如权利要求10或11所述的药物组合物,其用于玻璃体内给予。

13. 如权利要求12所述的药物组合物,所述药物组合物每1次给予1~100μL。

14. 如权利要求12或13所述的药物组合物,所述药物组合物以1周1次~3年1次的间隔给予。

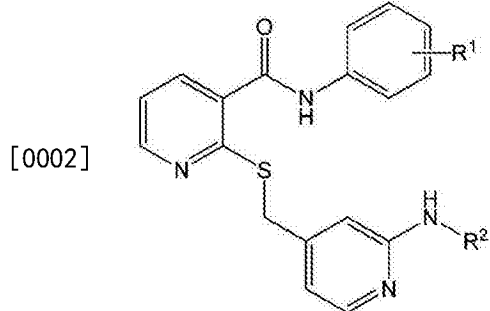
15. 一种将式(1)表示的化合物或其盐稳定化的方法,所述方法是通过将式(1)表示的化合物或其盐溶解在聚乙二醇中而进行的。

16. 如权利要求15所述的方法,其中,式(1)表示的化合物为2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺。

含有聚乙二醇的组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及含有式(1)表示的化合物或其盐及聚乙二醇的药物组合物、以及将式(1)表示的化合物或其盐稳定化的方法。



[0003] [式(1)中,

[0004] R^1 表示氢原子、卤素原子、羟基、 C_{1-6} 烷基、被1个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基或被1个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0005] R^2 表示氢原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基或被1个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基羰基]

背景技术

[0006] 专利文献1中记载了以下内容:式(1)表示的化合物,在使用了VEGF诱发HUVEC增殖反应评价体系的试验体系中显示细胞增殖抑制作用,在使用了小鼠荷瘤模型的试验体系中显示肿瘤增殖抑制作用,在使用了大鼠佐剂性关节炎(ADJUVANT ARTHRITIS)模型的试验体系中显示足部浮肿抑制作用,在使用了大鼠脉络膜血管新生模型的试验体系中显示脉络膜血管新生抑制作用。专利文献1中还记载了:由于具有上述药理作用,所以式(1)表示的化合物作为药物是有用的,尤其是作为癌、类风湿性关节炎、老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿等疾病的预防或治疗剂而受到期待。

[0007] 另外,专利文献2中记载了作为式(1)表示的化合物之一的2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺的苯磺酸盐、其晶体、其多晶型物(crystal polymorphism)及它们的制造方法。专利文献2中还记载了:2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺的苯磺酸盐的保存稳定性优异,即使反复进行口服给药,也未在胃中发现矿物沉淀。

[0008] 另一方面,专利文献3~5中公开了含有作为受体酪氨酸激酶抑制化合物的N-[4-(3-氨基-1H-吡啶-4-基)苯基]-N'-(2-氟-5-甲基苯基)脲及聚乙二醇的眼科用组合物。

[0009] 另外,专利文献6中公开了含有雷帕霉素及聚乙二醇的眼科用组合物。

[0010] 然而,专利文献1~6中并未记载含有式(1)表示的化合物或其盐及聚乙二醇的药物组合物,另外,对于聚乙二醇可提高药物组合物中的药理活性化合物的稳定性的内容也没有任何记载。

- [0011] 专利文献1:美国专利申请公开第2007/0149574号说明书
[0012] 专利文献2:美国专利申请公开第2012/0116088号说明书
[0013] 专利文献3:国际公开W02007/076358号小册子
[0014] 专利文献4:国际公开W02009/014510号小册子
[0015] 专利文献5:国际公开W02010/101971号小册子
[0016] 专利文献6:美国专利第8367097号说明书

发明内容

[0017] 本申请发明人在开发含有上述式(1)表示的化合物或其盐(以下也称为“本化合物”)的药物组合物的过程中发现,在溶解有本化合物的药物组合中,本化合物的稳定性显著降低。

[0018] 本发明的课题在于提供一种药物组合物,所述药物组合物为含有本化合物的药物组合物,药物组合物中的本化合物稳定,而且药物组合物具有持续释放出本化合物的性质。

[0019] 为了解决上述课题,本申请发明人对溶解本化合物的溶剂(例如,聚乙二醇、二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺)进行了深入研究,结果发现,在使用了聚乙二醇时,即使在药物组合物中长期保存本化合物,本化合物也具有高的残存率,从而完成了本发明。

[0020] 即,本发明涉及以下方案。

[0021] (1)一种药物组合物,其含有上述式(1)表示的化合物或其盐及聚乙二醇。

[0022] (2)如上述(1)所述的药物组合物,其中,上述式(1)中,

[0023] R^1 表示 C_{1-6} 烷氧基或被1个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0024] R^2 表示 C_{1-6} 烷基羰基或被1个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基羰基。

[0025] (3)如上述(1)所述的药物组合物,其中,上述式(1)中,

[0026] R^1 表示被1个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0027] R^2 表示被1个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基羰基。

[0028] (4)如上述(1)所述的药物组合物,其中,上述式(1)表示的化合物为2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺。

[0029] (5)如上述(1)~(4)中任一项所述的药物组合物,其中,聚乙二醇的平均分子量在100~2000的范围内。

[0030] (6)如上述(1)~(4)中任一项所述的药物组合物,其中,聚乙二醇的平均分子量在200~600的范围内。

[0031] (7)如上述(1)~(4)中任一项所述的药物组合物,其中,聚乙二醇为PEG400。

[0032] (8)如上述(1)~(7)中任一项所述的药物组合物,其中,在所述药物组合物中,聚乙二醇的含量为70~99.99%(w/w)。

[0033] (9)如上述(1)~(8)中任一项所述的药物组合物,其中,上述式(1)表示的化合物或其盐的含量为0.01~20%(w/v)。

[0034] (10)如上述(1)~(9)中任一项所述的药物组合物,其用于预防或治疗眼部疾病。

[0035] (11)如上述(10)所述的药物组合物,其中,眼部疾病为老年性黄斑变性、糖尿病性

视网膜病、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、近视性脉络膜新生血管、糖尿病性黄斑水肿、眼肿瘤、放射性视网膜病变(radiation retinopathy)、虹膜红变(iris rubeosis)、新生血管性青光眼或增生性玻璃体视网膜病变(PVR)。

[0036] (12)如上述(10)或(11)所述的药物组合物,其用于玻璃体内给予。

[0037] (13)如上述(12)所述的药物组合物,所述药物组合物每1次给予1~100 μ L。

[0038] (14)如上述(12)或(13)所述的药物组合物,所述药物组合物以1周1次~3年1次的间隔给予。

[0039] (15)一种将上述式(1)表示的化合物或其盐稳定化的方法,所述方法是通过将上述式(1)表示的化合物或其盐溶解在聚乙二醇中而进行的。

[0040] (16)如上述(15)所述的方法,其中,上述式(1)表示的化合物为2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺。

[0041] 本发明还涉及以下方案。

[0042] (17)如上述(15)所述的方法,其中,上述式(1)中,

[0043] R^1 表示 C_{1-6} 烷氧基或被1个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0044] R^2 表示 C_{1-6} 烷基羰基或被1个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基羰基。

[0045] (18)如上述(15)所述的药物组合物,其中,上述式(1)中,

[0046] R^1 表示被1个或多个卤素原子取代的 C_{1-6} 烷氧基;

[0047] R^2 表示被1个或多个羟基取代的 C_{1-6} 烷基羰基。

[0048] (19)如上述(1)~(16)中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物用于长期保存。

[0049] (20)如上述(1)~(16)中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物用于持续释放。

[0050] 需要说明的是,对于上述(1)~(20)的各构成,可任意选择两个以上进行组合。

[0051] 通过本发明,可提供一种使药物组合物中的本化合物长期保持稳定的药物组合物。另外,本发明的药物组合物具有持续释放出本化合物的性质,对脉络膜视网膜血管通透性增高模型长期有效,因此,其作为老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、近视性脉络膜新生血管、糖尿病性黄斑水肿、眼肿瘤、放射性视网膜病变(radiation retinopathy)、虹膜红变、新生血管性青光眼、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)等的预防或治疗剂是有用的。进而,本发明的药物组合物作为药品具有充分的安全性。

具体实施方式

[0052] 以下,对本发明进行详细说明。

[0053] 本发明的药物组合物含有上述式(1)表示的化合物或其盐(本化合物)。

[0054] “卤素原子”表示氟、氯、溴或碘。

[0055] “ C_{1-6} 烷基”表示碳原子数为1~6个的直链或支链烷基,优选碳原子数为1~4个的直链或支链烷基。作为具体例,可举出甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基等。

[0056] “C₁₋₆烷氧基”表示羟基的氢原子被上述C₁₋₆烷基取代而成的基团。作为具体例,可举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、正丁氧基、正戊氧基、正己氧基、异丙氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基等。

[0057] “C₁₋₆烷基羰基”表示甲酰基的氢原子被上述C₁₋₆烷基取代而成的基团。作为具体例,可举出甲基羰基(乙酰基)、乙基羰基、正丙基羰基、正丁基羰基、正戊基羰基、正己基羰基、异丙基羰基、异丁基羰基、仲丁基羰基、叔丁基羰基、异戊基羰基等。

[0058] 本发明中所述的“被1个或多个卤素原子取代”,是表示上述C₁₋₆烷基被个数为1个以上、可取代数以下的卤素原子取代。各个卤素原子可以相同也可以不同,卤素原子的个数优选为2个或3个,特别优选为3个。

[0059] 本发明中所述的“被1个或多个羟基取代”,是表示上述C₁₋₆烷基被个数为1个以上、可取代数以下的羟基取代。羟基的个数优选为1个或2个,特别优选为1个。

[0060] 另外,本发明中的本化合物还包括酯、酰胺等衍生物。作为酯的具体例,可例举本化合物中的羟基与乙酸、丙酸、异丙酸、丁酸、异丁酸、特戊酸等羧酸缩合而成的酯。作为酰胺的具体例,可例举本化合物中的氨基与乙酸、丙酸、异丙酸、丁酸、异丁酸、特戊酸等羧酸缩合而成的酰胺。

[0061] 另外,本化合物可以为水合物或溶剂化物的形态。

[0062] 当本化合物存在几何异构体、互变异构体或光学异构体时,这些异构体也包括在本发明的范围之内。

[0063] 进而,当本化合物存在多晶型时,多晶型物也包括在本发明的范围之内。

[0064] (a)作为式(1)表示的化合物的优选例,可举出式(1)中各基团为下述所示的基团的化合物或其盐。

[0065] (a1)R¹表示C₁₋₆烷氧基或被1个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;及/或

[0066] (a2)R²表示C₁₋₆烷基羰基或被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷基羰基。

[0067] 即,式(1)表示的化合物中,可举出由选自上述(a1)及(a2)中的1项或2项以上的各组合形成的化合物或其盐作为优选例。

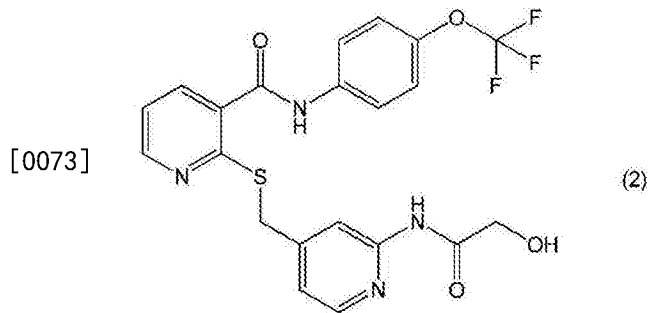
[0068] (b)作为式(1)表示的化合物的更优选的例子,可举出式(1)中各基团为下述所示的基团的化合物或其盐。

[0069] (b1)R¹表示被1个或多个卤素原子取代的C₁₋₆烷氧基;及/或

[0070] (b2)R²表示被1个或多个羟基取代的C₁₋₆烷基羰基。

[0071] 即,式(1)表示的化合物中,可举出由选自上述(b1)及(b2)中的1项或2项以上的各组合形成的化合物或其盐作为优选例。另外,所选择的条件也可与(a)的条件组合。

[0072] (c)作为式(1)表示的化合物的最优选的例子,可举出式(2)表示的化合物(2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺)或其盐。



[0074] 本发明的药物组合中含有的式(1)表示的化合物或其盐可按照美国专利申请公开第2007/0149574号说明书中记载的方法等本技术领域中的通常方法进行制造。

[0075] 即使在本发明的药物组合中使用下述酪氨酸激酶抑制剂来代替式(1)表示的化合物,也能够得到本发明的效果,所述酪氨酸激酶抑制剂选自由他菲替尼(Tafetinib)、SIM-817378、ACTB-1003、西奥罗尼(Chiauranib)、CT-53608、肉桂(Cinnamon)、chim4G8-SDIE、CEP-5214、IMC-1C11、CEP-7055、3-[5-[2-[N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基氨基]乙氧基]-1H-吡啶-2-基]喹啉-2(1H)-酮、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、索凡替尼(Sulfatinib)、德立替尼盐酸盐(Lucitanib hydrochloride)、JNJ-28312141、依洛赛替(Ilorasertib)、PLX-5622、ARRY-382、TAS-115、Tanibirumab、海那替尼(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、来他替尼(Lestaurtinib)、飞燕草素(Delphinidin)、司马沙尼(Semaxanib)、瓦他拉尼(Vatalanib)、OSI-632、替拉替尼(Telatinib)、培化阿珠单抗(Alacizumab pegol)、ATN-224、Tivozanib、XL-999、Icrucumab、Foretinib、Crenolanib besylate、R-406、布立尼布(Brivanib)、Pegdinetanib、TG-100572、Olaratumab、福他替尼二钠(Fostamatinib disodium)、BMS-690514、AT-9283、MGCD-265、奎扎替尼(Quizartinib)、ENMD-981693、法米替尼(Famitinib)、厄洛替尼(Anlotinib)、Tovetumab、PLX-3397、呋喹替尼(Fruquintinib)、(-)-表没食子儿茶素((-)-Epigallocatechin)、米哌妥林(Midostaurin)、NSC-706456、Orantinib、西地尼布(Cediranib)、多韦替尼(Dovitinib)、XL-647、莫特塞尼(Motesanib)、利尼伐尼(Linifanib)、Brivanib、西地尼布(Cediranib)、阿帕替尼(Apatinib)、Fedratinib、帕克替尼(Pacritinib)、Ramucirumab、尼达尼布(Intedanib)、马赛替尼(Masitinib)、榄香烯(Elmene)、二氢青蒿素(Dihydroartemisinin)、WS-1442、伊曲康唑(Itraconazole)、来氟米特(Leflunomide)、二氢青蒿素(Dihydroartemisinin)、伊马替尼(Imatinib)、索拉非尼(Sorafenib)、舒尼替尼(Sunitinib)、达沙替尼(Dasatinib)、帕唑帕尼(Pazopanib)、凡德他尼(Vandetanib)、阿西替尼(Axitinib)、瑞格非尼(Regorafenib)、卡博替尼(Cabozantinib)及普纳替尼(Ponatinib)组成的组。即,本发明可提供一种使药物组合中的上述酪氨酸激酶抑制剂长期保持稳定的药物组合。进而,该药物组合具有持续释放出酪氨酸激酶抑制剂的性质,其对脉络膜视网膜血管通透性增高模型长期有效,作为老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血

管瘤样增生、近视性脉络膜新生血管、糖尿病性黄斑水肿、眼肿瘤、放射性视网膜病变(radiation retinopathy)、虹膜红变、新生血管性青光眼、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)等的预防或治疗剂是有用的。进而,该药物组合物作为药品具有充分的安全性。

[0076] 本发明的药物组合物中,式(1)表示的化合物的盐只要是药物中容许的盐即可,没有特别限制,作为盐,可举出与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、季铵盐、与卤素离子形成的盐、与碱金属形成的盐、与碱土金属形成的盐、金属盐、与有机胺形成的盐等。作为与无机酸形成的盐,可举出与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。作为与有机酸形成的盐,可举出与乙酸、草酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、苹果酸、柠檬酸、酒石酸、己二酸、葡糖酸、葡庚糖酸、葡糖醛酸、对苯二甲酸、甲磺酸、丙氨酸、乳酸、马尿酸、1,2-乙二磺酸、羟乙基磺酸、乳糖酸、油酸、没食子酸、帕莫酸、多聚半乳糖醛酸(polygalacturonic acid)、硬脂酸、单宁酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、硫酸月桂酯、硫酸甲酯、萘磺酸、磺基水杨酸等形成的盐。作为季铵盐,可举出与溴甲烷、碘甲烷等形成的盐。作为与卤素离子形成的盐,可举出与氯化物离子、溴化物离子、碘化物离子等形成的盐,作为与碱金属形成的盐,可举出与锂、钠、钾等形成的盐,作为与碱土金属形成的盐,可举出与钙、镁等形成的盐,作为金属盐,可举出与铁、锌等形成的盐。作为与有机胺形成的盐,可举出与三乙烯二胺(triethylenediamine)、2-氨基乙醇、2,2-亚氨基双(乙醇)、1-脱氧-1-(甲氨基)-2-D-山梨糖醇、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇、普鲁卡因、N,N-双(苯基甲基)-1,2-乙二胺等形成的盐。

[0077] 本发明的药物组合物中,式(1)表示的化合物或其盐的浓度只要是足以获得所期望的药效的浓度即可,没有特别限制,优选为0.01~20%(w/v)、更优选为0.1~15%(w/v)、进一步优选为0.5~12%(w/v)、更进一步优选为1~10%(w/v)、特别优选为1~8%(w/v)、最优选为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)或8%(w/v)。

[0078] 本发明的药物组合物中含有的聚乙二醇(PEG)是乙二醇聚合而成的聚醚,用化学式 $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 表示, n 为聚合数。聚乙二醇(PEG)可使用市售的聚乙二醇(PEG),也可使用按照本技术领域中的通常方法所制造的聚乙二醇(PEG)。

[0079] 本发明的药物组合物中,聚乙二醇的平均分子量优选为100~2000、更优选为100~1000、进一步优选为100~800、还进一步优选为200~600、更进一步优选为400~600、特别优选为400及600、最优选为400。作为聚乙二醇的具体例,可举出PEG100、PEG200、PEG300、PEG400、PEG600、PEG800等。

[0080] 本发明的药物组合物中,聚乙二醇的含量优选为70~99.99%(w/w)、更优选为80~99.9%(w/w)、进一步优选为90~99.5%(w/w)、特别优选为92~99.3%(w/w)、最优选为93~99%(w/w)。

[0081] 本发明的药物组合物中,根据需要可使用添加剂,作为添加剂,可添加表面活性剂、缓冲剂、等渗剂、稳定剂、防腐剂、抗氧化剂、高分子量聚合物等。

[0082] 可以在本发明的药物组合物中配合能够用作药品添加物的表面活性剂,例如阳离子表面活性剂、阴离子表面活性剂、非离子表面活性剂。作为阴离子表面活性剂的例子,可举出磷脂等,作为磷脂,可举出卵磷脂等。作为阳离子表面活性剂的例子,可举出烷基胺盐、烷基胺聚氧乙烯加成物、脂肪酸三乙醇胺单酯盐、酰基氨基乙基二乙基胺盐、脂肪酸多胺缩

合物、烷基三甲基铵盐、二烷基二甲基铵盐、烷基二甲基苄基铵盐、烷基吡啶鎓盐、酰基氨基烷基型铵盐、酰基氨基烷基吡啶鎓盐、二酰氧基乙基铵盐、烷基咪唑啉、1-酰基氨基乙基-2-烷基咪唑啉、1-羟基乙基-2-烷基咪唑啉等。作为烷基二甲基苄基铵盐,可举出苯扎氯铵、西他氯铵等。作为非离子表面活性剂的例子,可举出聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油、聚氧乙烯聚氧丙烯二醇、蔗糖脂肪酸酯、维生素E TPGS等。

[0083] 作为聚氧乙烯脂肪酸酯,可举出聚乙二醇(40)硬脂酸酯等。

[0084] 作为聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯,可举出聚山梨醇酯80(polysorbate 80)、聚山梨醇酯60(polysorbate 60)、聚山梨醇酯40(polysorbate 40)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐三油酸酯、聚山梨醇酯65(polysorbate 65)等。

[0085] 作为聚氧乙烯氢化蓖麻油,可使用氧化乙烯的聚合数不同的各种聚氧乙烯氢化蓖麻油,氧化乙烯的聚合数优选为10~100、更优选为20~80、特别优选为40~70、最优选为60。作为聚氧乙烯氢化蓖麻油的具体例,可举出聚氧乙烯(10)氢化蓖麻油、聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油、聚氧乙烯(50)氢化蓖麻油、聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油等。

[0086] 作为聚氧乙烯蓖麻油,可使用氧化乙烯的聚合数不同的各种聚氧乙烯蓖麻油,氧化乙烯的聚合数优选为5~100、更优选为20~50、特别优选为30~40、最优选为35。作为聚氧乙烯蓖麻油的具体例,可举出聚氧乙烯(5)蓖麻油、聚氧乙烯(9)蓖麻油、聚氧乙烯(15)蓖麻油、聚氧乙烯(35)蓖麻油、聚氧乙烯(40)蓖麻油等。

[0087] 作为聚氧乙烯聚氧丙烯二醇,可举出聚氧乙烯(160)聚氧丙烯(30)二醇、聚氧乙烯(42)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(54)聚氧丙烯(39)二醇、聚氧乙烯(196)聚氧丙烯(67)二醇、聚氧乙烯(20)聚氧丙烯(20)二醇等。

[0088] 作为蔗糖脂肪酸酯,可举出聚氧乙烯(40)硬脂酸酯等。

[0089] 维生素E TPGS也称为生育酚聚乙二醇(1000)琥珀酸酯。

[0090] 可以在本发明的药物组合物中配合能够用作药品添加物的缓冲剂。作为缓冲剂的例子,可举出磷酸或其盐、硼酸或其盐、柠檬酸或其盐、乙酸或其盐、碳酸或其盐、酒石酸或其盐、 ϵ -氨基己酸、氨基丁三醇(trometamol)等。作为磷酸盐,可举出磷酸钠、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸钾、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾等,作为硼酸盐,可举出硼砂、硼酸钠、硼酸钾等,作为柠檬酸盐,可举出柠檬酸钠、柠檬酸二钠等,作为乙酸盐,可举出乙酸钠、乙酸钾等,作为碳酸盐,可举出碳酸钠、碳酸氢钠等,作为酒石酸盐,可举出酒石酸钠、酒石酸钾等。

[0091] 可以在本发明的药物组合物中适当配合能够用作药品添加物的等渗剂。作为等渗剂的例子,可举出离子性等渗剂、非离子性等渗剂等。作为离子性等渗剂,可举出氯化钠、氯化钾、氯化钙、氯化镁等,作为非离子性等渗剂,可举出甘油、丙二醇、山梨糖醇、甘露糖醇等。

[0092] 可以在本发明的药物组合物中适当配合能够用作药品添加物的稳定剂。作为稳定剂的例子,可举出乙二胺四乙酸、乙二胺四乙酸钠、柠檬酸钠等。

[0093] 可以在本发明的药物组合物中适当配合能够用作药品添加物的防腐剂。作为防腐剂的例子,可举出苯扎氯铵、苯扎溴铵、苄索氯铵、山梨酸、山梨酸钾、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、氯丁醇等。

[0094] 可以在本发明的药物组合物中适当配合能够用作药品添加物的抗氧化剂。作为抗

氧化剂的例子,可举出抗坏血酸、生育酚、二丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、异抗坏血酸钠、没食子酸丙酯、亚硫酸钠等。

[0095] 可以在本发明的药物组合物中适当配合能够用作药品添加物的高分子量聚合物。作为高分子量聚合物的例子,可举出甲基纤维素、乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、醋酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、羧基乙烯基聚合物、聚乙二醇等。

[0096] 在本发明的药物组合物中配合添加剂时的添加剂的浓度可根据添加剂的种类等适当调整,作为其总量,优选为0.0001~20%(w/v)、更优选为0.001~10%(w/v)、进一步优选为0.01~8%(w/v)、特别优选为0.1~5%(w/v)、最优选为1~3%(w/v)。

[0097] 可以在本发明的药物组合物中适当配合能够用作药品添加物的溶剂。作为溶剂的例子,可举出二甲基亚砷、N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺、乙醇等。

[0098] 在本发明的药物组合物中配合溶剂时的溶剂的浓度可根据溶剂的种类等适当调整,作为其总量,优选为0.1~30%(w/v)、更优选为1~20%(w/v)、进一步优选为1.5~15%(w/v)、特别优选为2~10%(w/v)、最优选为3~7%(w/v)。

[0099] 本发明的药物组合物中,优选实质上仅含有式(1)表示的化合物或其盐及聚乙二醇的药物组合物。该情况下,式(1)表示的化合物或其盐的浓度优选为0.01~20%(w/v)、更优选为0.1~15%(w/v)、进一步优选为0.5~12%(w/v)、更进一步优选为1~10%(w/v)、特别优选为1~8%(w/v)、最优选为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)或8%(w/v)。

[0100] 本发明的药物组合物可口服给予也可非口服给予。对于本发明的药物组合物的剂型,只要是能够用作药品的剂型即可,没有特别限制。作为剂型,例如,如果是口服制剂,则可举出溶液剂、悬浮剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂,如果是非口服制剂,则可举出注射剂、输液、滴鼻剂、滴耳剂、滴眼剂等。可优选举出眼科用注射剂、滴眼剂,可更优选举出眼科用注射剂,可最优选举出玻璃体内给予用注射剂。上述剂型可按照本技术领域中的通常方法进行制造。

[0101] 本发明的药物组合物可根据其剂型而适当给予。例如在眼科用注射剂的情况下,可向玻璃体内、后巩膜附近、眼窝周围、巩膜与结膜之间给予。例如,在向玻璃体内给予眼科用注射剂时,只要是足以获得所期望的药效的量即可,对给予量没有特别限制,优选每1次给予1~100 μ L、更优选5~50 μ L、进一步优选10~30 μ L、最优选10 μ L、20 μ L或30 μ L。对于本化合物的给予量,优选0.001~30mg/eye、更优选0.01~10mg/eye、进一步优选0.1~5mg/eye、特别优选0.2~1.6mg/eye、最优选0.2mg/eye、0.3mg/eye、0.4mg/eye、0.5mg/eye、0.6mg/eye、0.7mg/eye、0.8mg/eye、1mg/eye、1.2mg/eye、1.4mg/eye或1.6mg/eye。

[0102] 在向玻璃体内连续给予本发明的药物组合物时,只要足以获得所期望的药效即可,对给予间隔没有特别限制,优选以1周1次~3年1次的间隔进行给予,更优选以1周1次、2周1次、1个月1次、2个月1次、3个月1次、4个月1次、5个月1次、6个月1次、1年1次、2年1次或3年1次的间隔进行给予,最优选以2个月1次、3个月1次、4个月1次、5个月1次或6个月1次的间隔进行给予。另外,给予间隔可适当变更。

[0103] 本发明的组合物作为药物是有用的,可用作老年性黄斑变性、糖尿病性视网膜病、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、息肉状脉络膜血管病变、视网膜血管瘤样增生、近视性脉络膜新生血管、糖尿病性黄斑水肿、眼肿瘤、放射性视网膜病变(radiation retinopathy)、虹膜红变、新生血管性青光眼、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)等的预防或治疗剂。

[0104] 以下,示出制剂例及试验结果,但它们是为了更好地理解本发明而示出的,并不限定本发明的范围。

[0105] 制剂例

[0106] 以下,示出使用了本化合物的代表性的制剂例。需要说明的是,在下述制剂例中各成分的配合量为100mL组合物中的含量。

[0107] 制剂例1

[0108] 本化合物 0.01~20g

[0109] PEG400 适量

[0110] 制剂例2

[0111] 本化合物 0.01~20g

[0112] 二甲基亚砷 0.1~30g

[0113] PEG400 适量

[0114] 制剂例3

[0115] 本化合物 0.01~20g

[0116] 聚山梨醇酯20 0.0001~20g

[0117] PEG400 适量

[0118] 制剂例4

[0119] 本化合物 0.01~20g

[0120] 聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油 0.0001~20g

[0121] PEG400 适量

[0122] 制剂例5

[0123] 本化合物 0.01~20g

[0124] 聚氧乙烯(35)蓖麻油 0.0001~20g

[0125] PEG400 适量

[0126] 需要说明的是,可对上述制剂例1~5中的本化合物、聚乙二醇、添加剂、溶剂的种类、配合量进行适当调整而得到所期望的组合物。

[0127] 1. 稳定性评价试验(1)

[0128] 研究了本发明的药物组合物的稳定性。

[0129] 1-1. 受试制剂的制备

[0130] 向0.10g上述式(2)表示的化合物(2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺,以下也称为化合物A;按照美国专利申请公开第2007/0149574号说明书记载的方法制备)中适量添加聚乙二醇400(NACALAI TESQUE, INC.),使总量成为10mL,进行搅拌溶解,制备实施例1的制剂。

[0131] 利用与实施例1的制备方法同样的方法,制备表1所示的实施例2~4的制剂。聚乙

二醇使用NACALAI TESQUE, INC.的产品。

[0132] 1-2. 试验方法

[0133] 在3mL的小玻璃瓶(glass vial)(Wheaton)中填充0.4mL受试制剂,使用高效液相色谱(HPLC)对在40°C及60°C下分别保存3个月及4周后的2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺的含量进行定量,计算出其残存率(%)。

[0134] 1-3. 试验结果及考察

[0135] 试验结果示于表1。

[0136] [表1]

[0137]

		实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4		
化合物 A		0.1g	0.1g	0.1g	0.1g		
聚乙二醇 400		适量	-	-	-		
聚乙二醇 200		-	适量	-	-		
聚乙二醇 300		-	-	适量	-		
聚乙二醇 600		-	-	-	适量		
总量		10mL	10mL	10mL	10mL		
残存率 (%)	60°C	2 周	98.7	96.7	98.2	100.3	
		4 周	93.2	85.8	90.2	96.5	
	40°C	1 个月	98.4	97.8	98.8	99.1	
		2 个月	99.6	96.9	98.5	99.3	
		3 个月		100.2	96.2	95.9	97.6

[0138] 由表1可知,实施例1~4的制剂于40°C保存3个月以及于60°C保存4周后,可维持高残存率。尤其是在使用了聚乙二醇400或聚乙二醇600的情况下,显示出高残存率。由以上结果确认了本发明的组合物具有优异的稳定性。

[0139] 2. 稳定性评价试验(2)

[0140] 研究了本发明的药物组合物的稳定性。

[0141] 2-1. 受试制剂的制备

[0142] 向0.6g及12g的化合物A中适量添加聚乙二醇400(日油株式会社),使总量成为240mL,进行搅拌溶解,制备实施例5及6的制剂。

[0143] 2-2. 试验方法

[0144] 在3mL的小玻璃瓶(Wheaton)中填充2mL受试制剂,使用高效液相色谱(HPLC)对在25°C下分别保存3个月后的2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺的含量进行定量,计算出其残存率(%)。

[0145] 2-3. 试验结果及考察

[0146] 试验结果示于表2。

[0147] [表2]

[0148]

		实施例 5	实施例 6
化合物 A		0.6g	12g
聚乙二醇 400		适量	适量
总量		240mL	240mL
残存率 (%)	25℃, 3 个月	93.7	98.3

[0149] 由表2可知,实施例5及6的制剂于25℃保存3个月后,维持了高残存率。由以上结果确认了本发明的组合物具有优异的稳定性。

[0150] 3. 稳定性评价试验(3)

[0151] 研究了含有二甲基亚砷、非离子表面活性剂的本发明的组合物的稳定性。

[0152] 3-1. 受试制剂的制备

[0153] 表3所示的实施例7是向0.75g化合物A中添加1.50g二甲基亚砷和32.11g聚乙二醇400并进行搅拌溶解而得的制剂。另外,利用与实施例1的制备方法同样的方法,制备表3所示的实施例8及9的制剂。聚乙二醇400使用日油株式会社的产品,二甲基亚砷使用NACALAI TESQUE, INC. 的产品,聚山梨醇酯20使用Nikko Chemicals Co., Ltd. 的产品,聚氧乙烯(35)蓖麻油使用BASF的产品。

[0154] 3-2. 试验方法

[0155] 在2mL的小玻璃瓶(盐谷硝子株式会社)中填充0.4mL受试制剂,使用高效液相色谱(HPLC)对在60℃下保存4周后的2-[[[2-[(羟基乙酰基)氨基]-4-吡啶基]甲基]硫基]-N-[4-(三氟甲氧基)苯基]-3-吡啶甲酰胺的含量进行定量,计算出其残存率(%)。

[0156] 3-3. 试验结果及考察

[0157] 试验结果示于表3。

[0158] [表3]

[0159]

		实施例 7	实施例 8	实施例 9
化合物 A		0.75g	0.38g	0.37g
二甲基亚砷		1.50g	-	-
聚山梨醇酯 20		-	0.75g	-
聚氧乙烯(35)蓖麻油		-	-	0.75g
聚乙二醇 400		32.11	适量	适量
总量		约 30mL	15mL	15mL
残存率 (%)	60℃, 4 周	84.7	75.9	75.3

[0160] 由表3可知,实施例7~9的制剂于60℃保存4周后,维持了高残存率。由以上结果确认了本发明的组合物即使添加二甲基亚砷、非离子性表面活性剂也具有优异的稳定性。

[0161] 4. 动态试验

[0162] 研究了向玻璃体内给予本发明的组合物后的动态。

[0163] 4-1. 受试制剂的制备

[0164] 向100.5mg化合物A中添加1.8mL聚乙二醇400(NACALAI TESQUE, INC.), 进行搅拌,

确认溶解后,适量添加聚乙二醇400从而使总量成为2.0mL,制备实施例10的制剂。

[0165] 向50.4mg化合物A中,添加1.8mL聚乙二醇400(NACALAI TESQUE, INC.),进行搅拌,确认溶解后,适量添加聚乙二醇400从而使总量成为2.0mL,制备实施例11的制剂。

[0166] 向2.5g浓甘油(花王株式会社)、1.0g聚山梨醇酯80(三洋化成工业株式会社)、12g磷酸氢钠水合物(太平化学产业株式会社)、1.2g磷酸二氢钠(太平化学产业株式会社)、0.005g羟丙甲纤维素(hypromellose,信越化学工业株式会社)中添加注射用水(大冢制药株式会社)约400mL,进行搅拌溶解。进一步添加注射用水从而使总量成为500mL,将所得物作为悬浮液基剂。向75.3mg本化合物A中添加5.0mL悬浮液基剂,进行搅拌悬浮,制备比较例1的制剂。

[0167] 4-2. 试验方法

[0168] 将受试制剂注入到日本大耳白兔的眼睛的玻璃体中。此时,注入的溶液相对于周围介质形成团。注入4、8、12或28周后,按照标准步骤将兔安乐死。

[0169] 摘出眼球后,分离玻璃体,将其放入到已装有2个氧化锆珠(5mm)的50mL管(tube)(皮重已知)中。测定管的重量后,放入甲醇,利用Shake Master Auto将组织均化(1, 100rpm、10分钟)。离心(3,000rpm、室温、10分钟)分离后,将上清液作为玻璃体基质试样。在使用前将制备的玻璃体基质试样在超低温冷柜中冷冻保存(设定温度:-80°C)。

[0170] 提取玻璃体后,用生理盐水洗涤视网膜表面。采集视神经乳头附近的脉络膜视网膜,将其放入到装有0.5mL含有10mg/mL氟化钠的2%甲酸及2个氧化锆珠(3mm)的2mL管(皮重已知)中。测定装有脉络膜视网膜的管的重量。利用Shake Master Auto进行均化(1, 100rpm、10分钟),然后添加0.5mL甲醇并进行搅拌。进行离心(11,000rpm、4°C、10分钟),将上清液作为脉络膜视网膜基质试样。在使用前将其在超低温冷柜中冷冻保存(设定温度:-80°C)。

[0171] 使用内标,利用高效液相色谱/串联质谱仪(HPLC/MS/MS),确定玻璃体内及用氟化钠进行了抗分解处理后的脉络膜视网膜组织中的化合物A的含量。以在玻璃体部分包含玻璃体内观察到的团的状态进行分析。

[0172] 需要说明的是,将在各时间点由各兔眼得到的化合物A的残存率或浓度分别相加,然后除以分析的眼睛的总数,从而计算出化合物A的平均残存率或浓度。该实验中,在各时间点示出2只兔的眼睛的平均值(在各时间点为3或4只眼)。

[0173] 玻璃体中的化合物A的残存率通过下述方式进行计算:测定化合物A的浓度后,将浓度值乘以玻璃体重量,然后除以化合物A的给予量。该测定值表示给予后采集组织时间时的包含团的玻璃体中的化合物A的残存量。

[0174] 脉络膜视网膜中的浓度通过下述方式进行计算:计算出测定的化合物A的量后,用其除以分析中使用的脉络膜视网膜的量。该测定值表示由玻璃体组织送达至脉络膜视网膜的化合物A的浓度。

[0175] 4-3. 试验结果及考察

[0176] 将在注入4周后、8周后、12周后及28周后的玻璃体内存在的化合物A的残存率(%)及注入4周后的脉络膜视网膜中的化合物A的浓度($\mu\text{g/g}$)示于表4。

[0177] [表4]

[0178]

		实施例 10	实施例 11	比较例 1
化合物 A		100.5mg	50.4mg	7.53g (换算值)
聚乙二醇 400		适量	适量	-
浓甘油		-	-	2.5g
磷酸氢钠水合物		-	-	12g
磷酸二氢钠		-	-	1.2g
聚山梨醇酯 80		-	-	1.0g
羟丙甲纤维素		-	-	0.005g
注射用水		-	-	适量
总量		2.0mL	2.0mL	500mL
玻璃体给予量		20 μ L (1.0mg/eye)	20 μ L (0.5mg/eye)	50 μ L (0.75mg/eye)
化合物 A 玻璃体内残存率 (%)	4 周	73.3	71.9	15.8
	8 周	54.9	54.1	-
	12 周	56.0	-	8.8
	28 周	-	22.2	-
化合物 A 脉络膜视网膜浓度 (μ g/g)	4 周	1.45	0.716	0.102

[0179] 由表4可知,与比较例1的制剂相比,实施例10及11的制剂显示出足够高的玻璃体内残存率及脉络膜视网膜浓度。由以上结果确认了本发明的组合物在向玻璃体内给予时具有优异的持续释放性。

[0180] 5. 药理试验

[0181] 使用VEGF诱发兔视网膜血管通透性增高模型,评价化合物A的聚乙二醇400制剂的有用性。需要说明的是,已有通过在玻璃体内给予VEGF而使脉络膜视网膜的血管通透性增高的报道(Invest Ophthalmol Vis Sci.2013;54(1):503-11.),VEGF已被广泛用于伴有视网膜/脉络膜血管异常的病症(例如,糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、渗出型老年黄斑变性等)的制作。

[0182] 5-1. 受试制剂的制备

[0183] 向1.5g本化合物A中添加12mL聚乙二醇400(日油株式会社),进行搅拌,确认溶解后,适量添加聚乙二醇400,使总量成为15mL。

[0184] 5-2. 试验方法

[0185] (药物给予方法)

[0186] 对兔肌内给予5%氯胺酮注射液及2%赛拉嗪注射液的混合液(7:1)1mL/kg进行全身麻醉,向眼中滴加0.5%托品酰胺-0.5%盐酸苯福林滴眼液进行散瞳。然后,使用27G针,以不损伤晶状体以及视网膜的方式向玻璃体内注入5 μ L化合物A溶液(=0.5mg/eye)。需要说明的是,按照同样方式向基剂给予组的兔给予聚乙二醇400。

[0187] (VEGF诱发兔视网膜血管通透性增高模型制作方法)

[0188] 给予药物2个月后,对兔肌内给予5%氯胺酮注射液及2%赛拉嗪注射液的混合液(7:1)1mL/kg进行全身麻醉,向眼中滴加0.5%托品酰胺-0.5%盐酸苯福林滴眼液进行散瞳。然后,使用27G针,以不损伤晶状体以及视网膜的方式向玻璃体内注入10 μ L的VEGF(50 μ g/mL)。需要说明的是,按照同样方式向正常组的兔给予PBS(磷酸缓冲液)以代替VEGF。

[0189] (评价方法)

[0190] 给予VEGF 2天后,向兔静脉内给予0.1mL/kg的10%荧光素(fluorescein)溶液。给予荧光素2小时后,利用荧光光度测定法测定玻璃体中的荧光素浓度,将其作为视网膜血管通透性的指标。

[0191] 然后,按照式1,计算出所给予的药物对VEGF引起的视网膜血管通透性增高的抑制率(%)。将结果示于表5。需要说明的是,各组的例数为8,将其平均值用于计算抑制率。

[0192] [式1] 视网膜血管通透性抑制率(%) = $(A_Y - A_Z) / (A_Y - A_X) \times 100$

[0193] A_X : 基剂(=聚乙二醇400)给予+PBS给予组的玻璃体中荧光素浓度

[0194] A_Y : 基剂(=聚乙二醇400)给予+VEGF给予组的玻璃体中荧光素浓度

[0195] A_Z : 化合物A给予+VEGF给予组的玻璃体中荧光素浓度

[0196] [表5]

[0197]

受试物质	抑制率(%)
化合物0.5mg/eye	95.3

[0198] 由以上结果可以确认,化合物A的聚乙二醇400制剂即使在向玻璃体内给予2个月后也对VEGF诱发的视网膜血管通透性增高有优异的抑制效果。由此表明本发明的组合物对糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、视网膜静脉阻塞、视网膜动脉阻塞、渗出型老年黄斑变性等与视网膜/脉络膜血管异常相关的眼后段疾病长期持续地具有显著的效果。