

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5583145号  
(P5583145)

(45) 発行日 平成26年9月3日(2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日(2014.7.25)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	47/34	(2006.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	9/10	(2006.01)	A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/416	(2006.01)	A 6 1 K	31/416

請求項の数 42 (全 20 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-553061 (P2011-553061)
(86) (22) 出願日	平成22年3月3日(2010.3.3)
(65) 公表番号	特表2012-519692 (P2012-519692A)
(43) 公表日	平成24年8月30日(2012.8.30)
(86) 國際出願番号	PCT/US2010/025998
(87) 國際公開番号	W02010/101971
(87) 國際公開日	平成22年9月10日(2010.9.10)
審査請求日	平成25年1月15日(2013.1.15)
(31) 優先権主張番号	61/156,984
(32) 優先日	平成21年3月3日(2009.3.3)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	508185074 アルコン リサーチ, リミテッド アメリカ合衆国 テキサス 76134, フォート ワース, サウス フリーウ エイ 6201
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(72) 発明者	カブラ, バーグワティ ピー. アメリカ合衆国 テキサス 76039, ユーレス, イーグルス ネスト ドラ イブ 2205

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 レセプターチロシンキナーゼ阻害(RTKi) 化合物の眼への送達のための薬学的組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

眼の新生血管新生を処置するための眼用の水性懸濁物であって、該懸濁物は、以下：  
0.01% ~ 20% の量での水溶性に乏しい活性薬剤、および5% ~ 50% の量での少なくとも3000の分子量を有するポリエチレングリコールを含む懸濁物であって、該懸濁物は、硝子体内注射のためのものである、懸濁物。

## 【請求項 2】

前記活性薬剤が抗脈管形成薬剤、抗炎症薬剤、および抗血管透過性薬剤からなる群より選択される、請求項1に記載の懸濁物。

## 【請求項 3】

前記活性薬剤が抗脈管形成薬剤である、請求項2に記載の懸濁物。

## 【請求項 4】

前記抗脈管形成薬剤が複数標的のレセプターチロシンキナーゼ(RTK)阻害剤である、請求項3に記載の懸濁物。

## 【請求項 5】

前記RTK阻害剤が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)尿素である、請求項4に記載の懸濁物。

## 【請求項 6】

前記抗脈管形成薬剤の濃度が0.001% ~ 10% である、請求項2に記載の懸濁物。

10

20

**【請求項 7】**

前記 P E G が少なくとも 4 0 0 0 の分子量を有する、請求項 6 に記載の懸濁物。

**【請求項 8】**

調合物中における前記 P E G の濃度が 10 % ~ 50 % である、請求項 7 に記載の懸濁物。

**【請求項 9】**

ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、チロキサポール、Cremophor、および HCO40 からなる群より選択される非イオン性界面活性剤をさらに含む、請求項 8 に記載の懸濁物。

**【請求項 10】**

前記 P E G が PEG 3000、PEG 20000、および PEG 3000 と PEG 2000 10 00との混合物からなる群より選択される、請求項 7 に記載の懸濁物。

**【請求項 11】**

ポリソルベート 80、ポリソルベート 20、チロキサポール、Cremophor、および HCO40 からなる群より選択される非イオン性界面活性剤をさらに含む、請求項 10 に記載の懸濁物。

**【請求項 12】**

1 % の前記活性薬剤 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 ) 尿素および 48 % の PEG 14000 を含む、請求項 9 に記載の懸濁物。

**【請求項 13】**

前記 P E G の分子量が 20000 である、請求項 7 に記載の懸濁物。

**【請求項 14】**

PEG 6000 をさらに含む、請求項 13 に記載の懸濁物。

**【請求項 15】**

前記懸濁物における前記 RTK 阻害剤の濃度が 0.6 % (w/w) であり、前記 PEG 6000 の濃度が 35 % (w/w) であり、および前記 PEG 20000 の濃度が 10 % (w/w) である、請求項 14 に記載の懸濁物。

**【請求項 16】**

前記懸濁物における前記 RTK 阻害剤の濃度が 1 % (w/w) であり、および前記 PEG 20000 の濃度が 23 % (w/w) である、請求項 13 に記載の懸濁物。

20

**【請求項 17】**

請求項 10 に記載の懸濁物であって、

1.4 % (w/v) 活性薬剤；および

15 % (w/v) PEG 3000

を含む、懸濁物。

**【請求項 18】**

0.14 % (w/v) ポリソルベート 80 をさらに含む、請求項 17 に記載の懸濁物。

**【請求項 19】**

0.14 % (w/v) チロキサポールをさらに含む、請求項 17 に記載の懸濁物。

**【請求項 20】**

30

請求項 11 に記載の懸濁物であって、

1 % (w/v) 活性薬剤；

15 % (w/v) PEG 3000；および

0.1 % (w/v) ポリソルベート 80

を含む、懸濁物。

**【請求項 21】**

請求項 11 に記載の懸濁物であって、

1 % (w/v) 活性薬剤；

25 % (w/v) PEG 20000；および

0.1 % (w/v) ポリソルベート 80

40

50

を含む、懸濁物。

【請求項 2 2】

前記活性薬剤の粒径が約 1 0 0 0 n m ~ 約 2 0 0 0 n m である、請求項 2 1 に記載の懸濁物。

【請求項 2 3】

前記活性薬剤の粒径が約 1 1 5 0 n m ~ 約 1 4 0 0 n m である、請求項 2 2 に記載の懸濁物。

【請求項 2 4】

前記活性薬剤の粒径が約 1 2 3 7 n m である、請求項 2 3 に記載の懸濁物。

【請求項 2 5】

前記活性薬剤の粒径が約 1 5 0 0 n m ~ 約 1 7 5 0 n m である、請求項 2 2 に記載の懸濁物。

【請求項 2 6】

前記活性薬剤の粒径が約 1 6 4 8 n m である、請求項 2 5 に記載の懸濁物。

【請求項 2 7】

新生血管新生に関連する眼の障害の処置のための硝子体内注射のための眼用の懸濁物であって、該懸濁物は、0 . 1 % ~ 2 0 % の複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤および少なくとも 4 0 0 0 の分子量を有するポリエチレングリコールを含む、懸濁物。

【請求項 2 8】

新生血管新生に関連する眼の障害の処置のための後強膜近傍または眼周囲の注射のための眼用の懸濁物であって、該懸濁物は、0 . 5 % ~ 2 0 % の複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤および少なくとも 4 0 0 0 の分子量を有するポリエチレングリコールを含む、懸濁物。

【請求項 2 9】

前記 R T K 阻害剤が N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - 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 ) 尿素および前記 P E G が P E G 2 0 0 0 0 である、請求項 2 7 に記載の懸濁物。

【請求項 3 0】

前記 R T K 阻害剤が N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - 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 ) 尿素および前記 P E G が P E G 2 0 0 0 0 である、請求項 2 8 に記載の懸濁物。

【請求項 3 1】

請求項 1 に記載的眼用の懸濁物を含む、微小血管病変、増大した血管透過性または眼内の新生血管新生に関連する眼の障害を処置するための組成物であって、該組成物は、該眼の障害に苦しむ患者の眼に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 2】

前記眼の障害が、糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性、黄斑浮腫、ブドウ膜炎、および地図状萎縮からなる群より選択される、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記組成物が請求項 1 5 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 4】

前記組成物が請求項 1 6 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物が請求項 1 7 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記組成物が請求項 1 8 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 7】

前記組成物が請求項 1 9 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記組成物が請求項 2 0 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 3 9】**

前記組成物が請求項 2 1 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

**【請求項 4 0】**

前記組成物が請求項 2 2 に記載の懸濁物を含む、請求項 3 2 に記載の組成物。

**【請求項 4 1】**

前記懸濁物の注射後の前記患者の眼の組織への前記活性薬剤の送達の持続が少なくとも 2 ケ月である、請求項 3 2 に記載の組成物。

**【請求項 4 2】**

前記 P E G が 1 5 - 3 0 % の濃度で存在する、請求項 7 に記載の懸濁物。

**【発明の詳細な説明】**

10

**【技術分野】****【0 0 0 1】****(本発明の背景)**

本願は、2009年3月3日に出願された米国仮特許出願第 6 1 / 1 5 6 , 9 8 4 号に対する優先権を米国特許法 § 1 1 9 の下で主張し、米国仮特許出願第 6 1 / 1 5 6 , 9 8 4 号の内容全体が本明細書中で参考により援用される。

**【0 0 0 2】****(本発明の技術分野)**

本発明は、眼の新脈管形成、炎症および血管の漏れ（例えば、A M D、D R、糖尿病性黄斑浮腫など）を生じるか、またはこれらにより悪化する病的状態を処置するために有用な、乏しい溶解度を有する化合物を含む独特の組成物および方法に関しており、より具体的には、眼の障害の処置における使用のための抗脈管形成の特性、抗炎症性の特性または抗血管透過性の特性を有する薬剤を含む組成物に関する。

20

**【背景技術】****【0 0 0 3】****(関連する技術の記載)**

異常な新生血管新生または新脈管形成および増強された血管透過性は、多くの眼の障害に対する主な原因である。その眼の障害としては、加齢性黄斑変性（A M D）、未熟網膜症（R O P）、虚血性網膜静脈閉塞および糖尿病網膜症（D R）が挙げられる。A M D および D R は、重度の不可逆性の視野欠損の最も一般的な原因の中の 1 つである。これらの疾患および関連する疾患（例えば、網膜静脈閉塞）において、中心視の欠損（c e n t r a l v i s i o n l o s s）は、先在する血管系からの新しい血管の発達である新脈管形成、および血管透過性の特性における変化に対して二次的なものである。

30

**【0 0 0 4】**

脈管形成プロセスは、先在する血管における静止性の内皮細胞の活性化により知られている。正常な網膜の循環は、血管新生の刺激に抵抗性を示し、網膜血管における内皮細胞の増殖はほとんど起こらない。組織の低酸素、炎症細胞の浸潤および浸透バリア（p e n e t r a t i o n b a r r i e r）の破損を含む、網膜の新生血管新生に対する多くの刺激が存在するようであるが、全ての刺激は、サイトカイン（V E G F、P D G F、F G F、T N F、I G F など）、インテグリンおよびプロティナーゼの局所的濃度を増大し、新しい血管の形成をもたらし、その血管は次に神経網膜の組織構造物（o r g a n i z a t i o n a l s t r u c t u r e）を崩壊させるか、または内側の境界膜を硝子体へと突き破る。高められたサイトカインレベルはまた、内皮細胞の密着結合を崩壊させ得、血管の漏れおよび網膜浮腫の増加、ならびに神経網膜の組織構造物の崩壊につながる。V E G F は、炎症細胞の浸潤、内皮細胞の増殖および血管の漏れの主な伝達物質であるとみなされるが、他の増殖因子（例えば、P D G F、F G F、T N F、および I G F など）が、これらのプロセスに関与する。従って、増殖因子阻害剤は、眼における局所的な送達の際にか、または経口投与を介して、網膜損傷および関連する視野欠損を阻害することにおいて、重要な役割を担い得る。

40

**【0 0 0 5】**

50

眼の新生血管新生および増強された血管透過性により引き起こされる疾患に対する治療法は存在しない。AMDについての現時の処置手順としては、レーザー光凝固および光ダイナミック療法(PDT)が挙げられる。眼の新生血管新生および増大した血管透過性への光凝固の効果は、網膜細胞の熱による破壊を介してのみ達成される。PDTは、通常、色素のゆるやかな注入の後、非熱性レーザー光の適用を必要とする。処置は通常、異常な血管を一時的に止めるか、またはその漏れを減らす。PDT処置は、最初の1年の間に最大3~4回まで、3ヶ月ごとに繰り返されなければならないことがあり得る。PDT処置に関連した、潜在的な問題としては、頭痛、かすみ、および視野についての鮮明さの減少もしくは裂孔、ならびに1~4%の患者において、その多くの患者における部分的な回復にもかかわらず、視野についての実質的な減少が挙げられる。さらに、PDT処置の直後、患者は5日間直射日光を避け、日焼けを避けなければならない。最近、組換えヒト化IgG単クローニング抗体フラグメント(ranibizumab)が加齢性黄斑変性を有する患者の処置のために米国で認可された。この薬剤は代表的に、1ヶ月に1回の硝子体内注射を介して投与される。

#### 【0006】

眼の新生血管新生および増強された血管透過性に関する疾患および他の疾患の処置において潜在的に有用であるとみなされ得る多くの化合物は、水における溶解性が乏しい(poortly soluble)。水溶性に乏しい化合物は、水性の生理学的に受容可能なビクル中での治療上有効な濃度において溶解できない物質である。水への溶解度は、水溶性が乏しい化合物の調合物開発において重要なパラメーターである。必要とされているものは、化合物の増大した溶解度を提供する調合物であり、また他方、その化合物の十分なバイオアベイラビリティを提供し、その治療上の能力を維持することである。

#### 【0007】

何年もの間、医薬品業界は、薬学的懸濁物の調製において有用な懸濁化剤の開発および発見をしてきた。そのような懸濁物は、治療剤の送達および他の使用のために有効である。これらの懸濁物は、広く多様な適用(例えば、非経口(parentral)用、局所用、経口用、直腸用など)において、および本発明への特に重要な適用(眼、耳および鼻)において使用され得る。そのような懸濁物の例は、特許文献1;特許文献2;特許文献3;特許文献4;特許文献5;特許文献6および特許文献7;特許文献8;特許文献9;特許文献10;特許文献11に記載され、これら全ては、全ての目的のために本明細書中で参考により援用される。

#### 【0008】

一般的に言うと、懸濁化剤が、懸濁物(例えば、水性の懸濁物)内で懸濁される治療剤を比較的長い時間の間、その治療剤を懸濁物から沈殿させることなく、維持することにおける助けとなることが望ましい。しかしながら、多くの民間に普及している従来の懸濁化剤は、治療剤を懸濁物からかなり速く沈殿させる。さらに、多くの民間に普及している懸濁化剤はまた、治療剤を懸濁物内に比較的しっかりとパックし、治療剤を容易に再懸濁させないようにし得る。例としては、非イオン性ポリマー(例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース)は、しばしば治療剤を望ましくない高い割合で溶液から沈殿させ、その治療剤を一度沈殿したらしっかりとパックしてしまう。

#### 【0009】

上記の他に、多くの慣例的に用いられる懸濁化剤は、最近、薬学的組成物内に望まれるようになつた成分と不適合であることが見出されている。1つの例としては、眼の産業において、抗菌剤(例えば、比較的低い毒性を示す重合体の第四アンモニウム化合物)に対する動きが存在するが、特定の陰イオン性懸濁化剤(例えば、カーボポール、キサンタンガムおよびカルボキシメチルセルロース)は、特定の状況下において、そのような抗菌剤と不適合であり得る。

#### 【0010】

上記を考慮して、水性または他の環境において治療剤が懸濁されたままにするのを助ける懸濁物および懸濁化剤の必要性、および/または懸濁物から沈殿する際に治療剤がしつ

10

20

30

40

50

かりとパックされることに抵抗するのを助ける懸濁物および懸濁化剤の必要性が存在する。さらに、またはその代わりに、懸濁物中の大いに望ましい低毒性の成分との高度な適合性を示す懸濁化剤の必要性が存在する。

#### 【0011】

本発明は、内皮細胞増殖、血管の漏れ、炎症および新脈管形成によって引き起こされる眼の疾患の処置のための、溶解性に乏しい化合物の眼の投与のための安全かつ効果的な懸濁物を提供する。

#### 【先行技術文献】

##### 【特許文献】

##### 【0012】

10

【特許文献1】米国特許第7001615号明細書

【特許文献2】米国特許第6359016号明細書

【特許文献3】米国特許第6284804号明細書

【特許文献4】米国特許第6139794号明細書

【特許文献5】米国特許第5932572号明細書

【特許文献6】米国特許第5461081号明細書

【特許文献7】米国特許出願公開第20060257487号明細書

【特許文献8】米国特許出願公開第20060257486号明細書

【特許文献9】米国特許出願公開第20060122277号明細書

【特許文献10】米国特許出願公開第20030139382号明細書

20

【特許文献11】米国特許出願公開第20020037877号明細書

#### 【発明の概要】

#### 【課題を解決するための手段】

##### 【0013】

本発明は、新脈管形成、増強された内皮細胞の増殖、炎症、または増大した血管透過性に起因する眼の疾患を処置するための、眼内用懸濁物(*introcular suspension*)の形態での組成物を提供することにより、先行技術の上記欠点および他の欠点を克服する。本発明の1つの局面において、薬学的組成物が提供され、ここで、水溶性に乏しい化合物が、硝子体網膜療法(*vitreoretinal therapy*)、新脈管形成に関連する眼の障害の処置、新生血管新生の阻害、血管透過性の制御、炎症の処置、および視野(*vision*)の改善における使用のための化合物の送達のための懸濁化剤として、2000より大きい分子量を有するポリエチレンゴリコール(PEG)を含む眼内用懸濁物に組み込まれる。本発明の懸濁物は、新脈管形成に関連する眼の障害、新生血管新生、血管透過性、または炎症(糖尿病網膜症(DR)、加齢性黄斑変性(AMD)、地図状萎縮および網膜浮腫が挙げられる)に苦しむ患者の眼に投与される。

30

##### 【0014】

本発明の組成物中での使用のための、その化合物のバイオアベイラビリティは、その組成物中における、より大きい分子量のPEG(例えば、MW 2000)の使用を介して実質的に増強される。本発明の組成物は、好ましくは針(例えば、27ゲージ)を介する送達のための懸濁物であり、それにより新脈管形成に関連する眼の障害の処置、新生血管新生の阻害、血管透過性の制御、炎症の処置、および/または視野の改善をする。

40

##### 【0015】

本発明の水性の組成物中において使用される抗脈管形成、抗炎症、または抗血管透過性の薬剤の濃度は、眼疾患および使用される投与経路によって変動し、その効果が示される限り、あらゆる濃度が用いられ得る。従って、その濃度は制限されないが、0.001重量%~10重量%の濃度が好ましい。PEGの濃度は、調合物中で使用される活性薬剤の濃度により変動する。その濃度は制限されないが、通常、硝子体内用組成物(*intravitreal composition*)中のPEGの好ましい濃度は、10%~55%、より好ましい濃度は15%~45%、そして最も好ましい濃度は、15%~30%である。

50

## 【0016】

別の実施形態において、(a)活性薬剤(例えば、抗脈管形成化合物、抗炎症化合物、または抗血管透過性薬剤)；(b)適切な量の高分子量PEG；(c)適切なバッファー；(d)必要に応じて等張化剤；(e)懸濁化剤；および(f)界面活性剤を含む後強膜近傍(PJ)および眼周囲(PO)用の調合物が提供される。

## 【0017】

さらに別の実施形態において、本発明は、眼への局所投与のための調合物を提供する。その調合物は、(a)治療上有効な量の活性薬剤(例えば、抗脈管形成薬剤、抗炎症化合物、または、抗血管透過性薬剤；(b)懸濁化剤；(c)界面活性剤；(d)等張化剤；(d)高分子量PEG；および(e)バッファーを含む。

10

## 【0018】

広く多様な分子、特に非常に低い溶解度を有する分子が本発明の範囲内で利用され得る。本明細書中で用いられる場合、用語「乏しい溶解度」は、水またはその治療ウィンドウ(therapeutic window)よりずっと低いビヒクルへの溶解度を有する化合物を指すために用いられ、代表的に、 $1000\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ より低く、好ましくは $500\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ より低く、そしてより好ましくは $200\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ より低い。硝子体において溶解できる薬物の濃度が上昇するように、調合物中において溶解できる薬物の濃度を有することが望ましい。本明細書中に記載される懸濁物は、好ましくは、望ましい生物学的活性を導き出すための眼への局所送達のために少なくとも $200\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 、より好ましくは少なくとも $500\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 、そして、最も好ましくは少なくとも $1000\text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ を含む。

20

## 【0019】

本発明の組成物は、好ましくは、後強膜近傍投与、硝子体内注射、または硝子体網膜療法を介して、新脈管形成もしくは増強された血管透過性に関連する眼の、または新生血管新生もしくは血管透過性によって特徴付けられる疾患に苦しむ患者の眼へ投与される。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

眼の新生血管新生を処置するための眼用の懸濁物であって、該組成物は、以下：

0.01%～20%の量での水溶性に乏しい活性薬剤、および5%～50%の量での少な

くとも2000の分子量を有するポリエチレングリコール

30

を含む懸濁物。

(項目2)

前記活性薬剤が抗脈管形成薬剤、抗炎症薬剤、および抗血管透過性薬剤からなる群より選択される、項目1に記載の懸濁物。

(項目3)

前記活性薬剤が抗脈管形成薬剤である、項目2に記載の懸濁物。

(項目4)

前記抗脈管形成薬剤が複数標的のレセプターチロシンキナーゼ(RTK)阻害剤である、項目3に記載の懸濁物。

40

(項目5)

前記RTK阻害剤が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)尿素である、項目4に記載の懸濁物。

(項目6)

前記抗脈管形成薬剤の濃度が0.001%～10%である、項目2に記載の懸濁物。

(項目7)

前記PEGが少なくとも3000の分子量を有する、項目6に記載の懸濁物。

(項目8)

調合物中における前記PEGの濃度が10%～50%である、項目7に記載の懸濁物。

(項目9)

ポリソルベート80、ポリソルベート20、チロキサポール、Cremophor、およ

50

び H C O 4 0 からなる群より選択される非イオン性界面活性剤をさらに含む、項目 8 に記載の懸濁物。

(項目 10)

前記 P E G が P E G 3 0 0 0 、 P E G 2 0 0 0 0 、および P E G 3 0 0 0 と P E G 2 0 0 0 0 との混合物からなる群より選択される、項目 7 に記載の懸濁物。

(項目 11)

ポリソルベート 8 0 、ポリソルベート 2 0 、チロキサポール、C r e m o p h o r 、および H C O 4 0 からなる群より選択される非イオン性界面活性剤をさらに含む、項目 10 に記載の懸濁物。

(項目 12)

1 % の前記活性薬剤 N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - 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 ) 尿素および 4 8 % の P E G 1 4 0 0 0 を含む、項目 9 に記載の懸濁物。

10

(項目 13)

前記 P E G の分子量が 2 0 0 0 0 である、項目 7 に記載の懸濁物。

(項目 14)

P E G 6 0 0 0 をさらに含む、項目 1 3 に記載の懸濁物。

(項目 15)

前記懸濁物における前記 R T K 阻害剤の濃度が 0 . 6 % ( w / w ) 、前記 P E G 6 0 0 0 の濃度が 3 5 % ( w / w ) および前記 P E G 2 0 0 0 0 の濃度が 1 0 % ( w / w ) である、項目 1 4 に記載の懸濁物。

20

(項目 16)

前記懸濁物における前記 R T K 阻害剤の濃度が 1 % ( w / w ) および前記 P E G 2 0 0 0 0 の濃度が 2 3 % ( w / w ) である、項目 1 3 に記載の懸濁物。

(項目 17)

項目 1 0 に記載の懸濁物であって、

1 . 4 % ( w / v ) 活性薬剤；および

1 5 % ( w / v ) P E G 3 0 0 0

を含む、懸濁物。

(項目 18)

30

0 . 1 4 % ( w / v ) ポリソルベート 8 0 をさらに含む、項目 1 7 に記載の懸濁物。

(項目 19)

0 . 1 4 % ( w / v ) チロキサポールをさらに含む、項目 1 7 に記載の懸濁物。

(項目 20)

項目 1 1 に記載の懸濁物であって、

1 % ( w / v ) 活性薬剤；

1 5 % ( w / v ) P E G 3 0 0 0 ；および

0 . 1 % ( w / v ) ポリソルベート 8 0

を含む、懸濁物。

(項目 21)

40

項目 1 1 に記載の懸濁物であって、

1 % ( w / v ) 活性薬剤；

2 5 % ( w / v ) P E G 2 0 0 0 0 ；および

0 . 1 % ( w / v ) ポリソルベート 8 0

を含む、懸濁物。

(項目 22)

前記活性薬剤の粒径が約 1 0 0 0 n m ~ 約 2 0 0 0 n m である、項目 2 1 に記載の懸濁物。

。

(項目 23)

前記活性薬剤の粒径が約 1 1 5 0 n m ~ 約 1 4 0 0 n m である、項目 2 2 に記載の懸濁物

50

。  
(項目24)前記活性薬剤の粒径が約1237nmである、項目23に記載の懸濁物。(項目25)前記活性薬剤の粒径が約1500nm～約1750nmである、項目22に記載の懸濁物。  
(項目26)前記活性薬剤の粒径が約1648nmである、項目25に記載の懸濁物。(項目27)新生血管新生に関連する眼の障害の処置のための硝子体内注射のための眼用の懸濁物であ  
って、該懸濁物は、0.1%～20%の複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤お  
よび少なくとも4000の分子量を有するポリエチレングリコールを含む、懸濁物。

10

(項目28)新生血管新生に関連する眼の障害の処置のための後強膜近傍または眼周囲の注射のための  
眼用の懸濁物であって、該組成物は、0.5%～20%の複数標的のレセプターチロシン  
キナーゼ阻害剤および少なくとも4000の分子量を有するポリエチレングリコールを含  
む、懸濁物。(項目29)前記RTK阻害剤が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)尿素および前記PEGがPEG200  
00である、項目27に記載の懸濁物。

20

(項目30)前記RTK阻害剤が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)尿素および前記PEGがPEG200  
00である、項目28に記載の懸濁物。(項目31)微小血管病変、増大した血管透過性または眼内の新生血管新生に関連する眼の障害を処置  
するための方法であって、該方法は、該眼の障害に苦しむ患者の眼に項目1に記載的眼用  
の懸濁物を投与することを含む、方法。

30

(項目32)前記眼の障害が、糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性、黄斑浮腫、ブドウ膜炎、および地図状  
萎縮からなる群より選択される、項目31に記載の方法。(項目33)前記組成物が項目15に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目34)前記組成物が項目16に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目35)前記組成物が項目17に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目36)前記組成物が項目18に記載の組成物である、項目32に記載の方法。

40

(項目37)前記組成物が項目19に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目38)前記組成物が項目20に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目39)前記組成物が項目21に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目40)前記組成物が項目22に記載の組成物である、項目32に記載の方法。(項目41)前記懸濁物の注射後の前記患者の眼の組織への前記活性薬剤の送達の持続が少なくとも2

50

ヶ月である、項目32に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0020】

上記に示すように、本発明は、内皮細胞の増殖、増強された血管透過性、炎症または新脈管形成によって引き起こされる眼の障害の処置における使用のための乏しい溶解度を有する活性薬剤を含む組成物を提供する。本発明の組成物は、微小血管病変、増大した血管透過性および眼内の新生血管新生（糖尿病網膜症（D R）、加齢性黄斑変性（A M D）、地図状萎縮および網膜浮腫が挙げられる）に関連する疾患の処置において有用である。

【0021】

手短に言えば、本発明の状況において、活性薬剤は、血管の成長を阻害するため、血管透過性を下げるため、および／または炎症を低下させるために働く、合成か、または天然に生じる、あらゆる分子であることが理解されるべきである。特に、本発明は、眼に使用するための、高分子量P E G（すなわち、M W 2 0 0 0）を含む眼内用懸濁物において、治療上有効な量での不溶性または溶解性に乏しい活性薬剤を含む組成物を提供する。本明細書中で用いられる場合、特定の分子量のP E Gを指すとき、用語「P E G」の後に数字が続き、それは、その特定のP E Gについての分子量を示している。例えば、P E G 4 0 0 は、約4 0 0 の分子量を有するP E Gを指す。もちろん、当業者は、P E G 4 0 0 の名称が約4 0 0 の分子量を有するP E Gの範囲を指すこと、および4 0 0より1 %～5 0 %大きい、または4 0 0より1 %～5 0 %小さい分子量を有するP E Gを網羅することを理解する。

【0022】

ポリエチレングリコール（P E G）は多様な薬学的調合物（非経口用調製物、局所用調製物、眼用調製物、経口用調製物、および直腸用調製物が挙げられる）において広く使用される。P E Gは安定した親水性の物質であり、皮膚に対して非刺激性である。

【0023】

本発明は、懸濁化剤としての、より大きい分子量（すなわち、M W 2 0 0 0）を有するP E Gを組み込んだ眼内用懸濁物が、針を介して眼の障害に苦しむ患者の眼に直接送達され得る組成物を提供するという発見に、一部基づく。

【0024】

より大きい分子量のP E G（M W 2 0 0 0）は、非常に高い濃度においてさえも眼に受容可能な範囲内に調合物の張度を保つので、低分子量P E G（例えば、P E G 4 0 0）よりも好ましい。このことは、患者の硝子体への、より大きな容量の組成物（例えば、1 0 0 μ l）の注射を可能にする。より大きい分子量のP E Gはまた、より長い期間、硝子体にとどまり、より高い濃度の活性薬剤をより長い期間にわたって提供し得る。

【0025】

眼内用懸濁物中における懸濁化剤としてのP E Gの使用は、溶解性に乏しい活性薬剤を含む他のタイプの組成物に対する特定の利益を提供する。1 0 %より大きい濃度を有する高分子量P E Gは、懸濁物の密度および粘度を高め得る。P E Gの密度は約1 . 0 8である。従って、懸濁化剤として高分子量P E Gを含む組成物は、眼に注射される場合に硝子体の底まで沈み得、他方、より低い密度の物質を基にした組成物は、注射部位にとどまるか、または硝子体内に漂い得る。

【0026】

懸濁化剤としてのP E Gの使用は、遅く沈殿すること、およびゆるく沈殿または凝集した沈殿物をもたらす。これは、一般的に粘度のみを高める他の非イオン性ポリマー（例えば、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロース）と対照的である。結果として、それらは沈殿を遅らせるが、沈殿した沈殿物は、しっかりとパックされ、再懸濁することが難しい。P E Gベースの懸濁物中の沈殿物は、凝集されるか、またはゆるくパックされる。従って、再懸濁することが容易である。

【0027】

高分子量P E Gの使用に関するさらなる利益としては、従来のポリマーと比較すると、

10

20

30

40

50

溶解性に乏しい活性薬剤の溶解度における上昇およびより高い密度が挙げられる。溶解性に乏しい活性薬剤についての上昇した溶解度は、標的組織に対する活性薬剤の増大したバイオアベイラビリティを可能にし得る。さらに高分子量 P E G は、より長い期間硝子体にとどまり得、そのことにより、活性薬剤の持続した送達を可能にする。懸濁物のより高い密度により、懸濁物が硝子体の底まで沈むことが可能になり、そのことにより視野をさえぎることから回避される。

#### 【 0 0 2 8 】

水溶性に乏しいあらゆる活性薬剤は、本発明の組成物中に含まれ得ることが意図される。例えば、抗脈管形成薬剤、抗炎症薬剤、または抗血管透過性薬剤は、本発明の組成物において有用である。10

#### 【 0 0 2 9 】

好ましい抗脈管形成薬剤としては、レセプターチロシンキナーゼ阻害剤 ( R T K i ) 、特に複数標的のレセプタープロフィールを有するもの（例えば、本明細書中において、さらに詳細に記載されたもの）；血管新生抑制のコルチセン ( c o r t i s e n e ) ； M M P 阻害剤；インテグリン阻害剤； P D G F 捩抗薬；抗増殖剤； H I F - I 阻害剤；線維芽細胞増殖因子阻害剤；上皮増殖因子阻害剤； T I M P 阻害剤；インスリン様増殖因子阻害剤； T N F 阻害剤；アンチセンスオリゴヌクレオチド；など、および前述のあらゆる薬剤のプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。本発明における使用のための好ましい抗脈管形成薬剤は、複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤 ( R T K i ) である。最も好ましいのは、複数標的結合プロフィールを有する R T K i （例えば、 N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - 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）であって、表 1 に列挙されるものと実質的に同様の結合プロフィールを有する。本発明の組成物における使用を意図される、さらなる複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤は、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 2 3 5 8 9 2 号に記載され、本明細書中で参考により援用される。本明細書中で用いられる場合、用語「複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤」は、新脈管形成において重要であることが示される複数のレセプターについての選択性を示すレセプター結合プロフィール（例えば、表 1 に示されるプロフィール）を有する化合物を指し、同時係属中の米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 1 8 9 6 0 8 号に記載され、本明細書中で参考として援用される。より具体的には、本発明の組成物における使用のための複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤の化合物についての好ましい結合プロフィールは、 K D R ( V E G F R 2 ) 、 T i e - 2 および P D G F R である。20

#### 【 0 0 3 0 】

##### 【表 1】

表 1

##### RTK阻害剤のキナーゼ選択性プロフィール

KDR	FLT1	FLT4	PDGFR	CSF1R	KIT	FLT3	TIE2	FGFR	EGFR	SRC
4	3	190	66	3	14	4	170	>12,500	>50,000	>50,000

細胞が存在しない酵素アッセイにおけるキナーゼ阻害についての I C 5 0 値として報告される全てのデータ； N D はデータがないことを意味する。 1 m M A T P において決定される値。40

#### 【 0 0 3 1 】

本発明の組成物中および方法において有用である他の薬剤としては、抗 V E G F 抗体（すなわち、ベバシズマブ ( b e v a c i z u m a b ) またはラニビズマブ ( r a n i b i z u m a b ) ）； V E G F トラップ；表 1 において 2 0 0 n M よりも低い I C 5 0 値を有する少なくとも 2 つのチロシンキナーゼレセプターを標的とする、 s i R N A 分子またはその混合物；グルココルチコイド（すなわち、デキサメタゾン、フルオロメトロン、メドリゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾン

10

20

30

40

50

、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、リメキソロン( r i m e x o l o n e )、およびこれらの薬学的に受容可能な塩、プレドニカルバート( p r e d n i c a r b a t e )、デフラザコート( d e f l a z a c o r t )、ハロメタゾン( h a l o m e t h a s o n e )、チキソコルトール( t i x o c o r t o l )、プレドニリデン( p r e d n y l i d e n e ) ( 2 1 - ジエチルアミノアセテート)、プレドニバル( p r e d n i v a l )、パラメタゾン、メチルプレドニゾロン、メプレドニゾン( m e p r e d n i s o n e )、マジプレドン( m a z i p r e d o n e )、イソフルプレドン( i s o f l u p r e d o n e )、ハロプレドンアセテート( h a l o p r e d o n e a c e t a t e )、ハルシノニド、ホルモコータル( f o r m o c o r t a l )、フルランドレノリド、フルプレドニゾロン( f l u p r e d n i s o l o n e )、フルプレドニジンアセテート( f l u p r e d n i d i n e a c e t a t e )、酢酸フルペロロン、フルオコルトロン( f l u o c o r t o l o n e )、フルオコルチンブチル( f l u o c o r t i n b u t y l )、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルニソリド、フルメタゾン、フルドロコルチゾン( f l u d r o c o r t i s o n e )、フルクロリニド( f l u c l o r i n i d e )、エノキソロン( e n o x o l o n e )、ジフルプレドナート( d i f l u p r e d n a t e )、ジフルコルトロン、ジフロラゾンジアセテート、デスオキシメタゾン( デゾキシメタゾン( d e s o x y m e t h a s o n e ) )、デソニド、デスシノロン( d e s c i n o l o n e )、コルチバゾール、コルチコステロン、コルチゾン、クロプレドノール( c l o p r e d n o l )、クロコルトロン、クロベタゾン( c l o b e t a s o n e )、クロベタゾール( c l o b e t a s o l )、クロロプレドニゾン、カフェストール( c a f e s t o l )、ブデソニド、ベクロメタゾン、アムシノニド、アロプレグナシアセトニド( a l l o p r e g n a n e a c e t o n i d e )、アルクロメタゾン、2 1 - アセトキシプレグネノロン( a c e t o x y p r e g n e n o l o n e )、トラロンニド( t r a l o n i d e )、ジフロラゾンアセテート( d i f l o r a s o n e a c e t a t e )、デアシルコルチバゾール( d e a c y l c o r t i v a z o l )、R U - 2 6 9 8 8、ブデソニドおよびデアシルコルチバゾールオキセタノン( d e a c y l c o r t i v a z o l o x e t a n o n e ) ; ナフトヒドロキノン( N a p h t h o h y d r o q u i n o n e ) 抗生物質( すなわち、リファマイシン ) ; およびN S A I D ( すなわち、ネパフェナク( n e p a f e n a c )、アンフェナク( a m f e n a c ) ) が挙げられる。R T K i 化合物N - [ 4 - ( 3 - アミノ - 1 H - 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 ) 尿素は、p H 7 . 2 のリン酸バッファー( 0 . 0 0 0 5 9 m g / m L ) において極度に溶解性に乏しく、本発明の懸濁物において有用であることが意図される。

### 【 0 0 3 2 】

懸濁物における、全ての、懸濁された治療剤または懸濁可能な治療剤の体積平均粒径( 直径 ) は、代表的に少なくとも 0 . 1  $\mu\text{m}$  であり、より代表的には、少なくとも 1 . 0  $\mu\text{m}$  であり、そしてさらに代表的には、少なくとも 2 . 0  $\mu\text{m}$  である。懸濁物における、全ての、懸濁された治療剤または懸濁可能な治療剤の体積平均直径の粒径は、代表的に 2 0  $\mu\text{m}$  以下であり、より代表的には、1 0  $\mu\text{m}$  以下であり、そしてさらに代表的には 5  $\mu\text{m}$  以下である。特定の実施形態において、懸濁物における、全ての、懸濁された治療剤または懸濁可能な治療剤の平均直径の粒径は、約 1 0 0 0 n m と 2 0 0 0 n mとの間である。本発明の好ましい局面において、活性薬剤の平均直径の粒径は約 1 1 5 0 n m ~ 約 1 4 0 0 n m 、より好ましくは、約 1 2 2 5 n m ~ 約 1 2 5 0 n m である。1 つの好ましい実施形態において、懸濁物における活性薬剤の平均直径の粒径は約 1 2 3 7 n m である。本発明の他の好ましい局面において、活性薬剤の平均直径の粒径は、約 1 5 0 0 n m ~ 約 1 7 5 0 n m 、より好ましくは約 1 6 3 5 n m ~ 約 1 6 6 0 n m である。別の好ましい実施形態において、懸濁物における活性薬剤の平均直径の粒径は、約 1 6 4 8 n m である。

### 【 0 0 3 3 】

2 0 0 0 より大きい分子量を有する実質的にあらゆるP E Gが本発明の組成物および方法において使用され得ることが意図される。本発明の組成物および方法における使用のた

10

20

30

40

50

めの好ましいPEGとしては、PEG3000、PEG4000、PEG6000、PEG8000、PEG14000およびPEG20000が挙げられる。より大きい分子のPEGの混合物（例えば、PEG3000とPEG2000との混合物またはPEG6000とPEG2000との混合物）が本発明の組成物および方法において利用され得ることがさらに意図される。

#### 【0034】

本発明の調合物は、従来の調合物にまさるいくらかの利益を提供する。本発明の1つの利益は、PEGが溶解性に乏しい化合物を首尾よく溶解させることができ得、眼への局所送達のための、有効な、眼科学的に受容可能な硝子体内調合物、PJ調合物、および／または眼周囲用の調合物（*periocular formulation*）についての調製を可能にする。さらに、薬剤のバイオアベイラビリティは、調合物中で使用されるPEGの分子量を制御することにより調節され得る。さらに、調製物は、27ゲージまたは30ゲージの針を用いて注射され得る。本発明の組成物の別の利益は、活性化合物の毒性が弱められるか、または適切に調節されることである。

10

#### 【0035】

本発明者らは高度に不溶性の抗脈管形成活性化合物を可溶化し、かつ送達する懸濁化剤としての、より大きい分子量のPEGの使用が、有効な眼用の調合物（*ophthalmic formulation*）を提供することを発見した。さらに、その活性薬剤は、本明細書中に記載される眼用の懸濁物で処置される患者の眼の組織へ、そのような疾患の処置のために現在のところ使用されている活性薬剤より長い期間、送達され得る。例えば、本発明の眼用の懸濁物は、活性薬剤を患者の眼の組織へと、少なくとも2ヶ月間、送達することが意図される。本発明の他の実施形態において、その活性薬剤は、少なくとも3ヶ月間または少なくとも4ヶ月間、患者の眼の組織へと送達される。本発明の懸濁物の別の利益は、その活性の粒子がゆるいフロキュール（*flocule*）を形成する傾向にあり、そのことにより、高度の凝集をもたらすことである。本発明の懸濁物の高度の凝集は、その懸濁物が穏やかな振とうの際に容易に再分散または再懸濁することを確実にする。

20

#### 【0036】

特定の好ましい実施形態において、本発明の調合物は、必要であれば分散剤として、適切な増粘剤（*viscosity agent*）（例えば、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、ポリビニルピロリドン（*polyvinyl pyrrolidone*）、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなど）をさらに含む。非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート80、ポリソルベート20、チロキサポール、Cremophor、HCO40など）が使用され得る。本発明に従う眼用の調製物は、適切なバッファー系（例えば、リン酸、シトарат、ボレート、トリスなど）を含み得、pH調節物（例えば、水酸化ナトリウムおよび塩酸）もまた、本発明の調合物中で使用され得る。必要であれば、塩化ナトリウムまたは他の等張化剤が使用され得、張度が調整される。

30

#### 【0037】

本発明の懸濁物は、代表的に4～9の範囲のpHを有し、好ましくは、5.5～8.5の範囲のpH、そして最も好ましくは、5.5～8.0の範囲のpHを有する。特に所望されるpH範囲は、6.0～7.8であり、より具体的には、6.4～7.6である。組成物は、1キログラム当たり200～400または450ミリオスモル（*mOsm/kg*）の重量オスモル濃度、より好ましくは、240～360（*mOsm/kg*）の重量オスモル濃度を有する。

40

#### 【0038】

あらゆる特定のヒトまたは動物のための活性薬剤の特定の用量レベルは、多様な因子（使用される活性化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、投与時間、投与経路、および治療を受けている病理学的状態の重症度が挙げられる）に依存する。

50

## 【0039】

本明細書中において記載された調合物は、硝子体内注射を介して、後強膜近傍を介して、および眼周囲の経路を介して送達され得る。本発明の好ましい実施形態において、懸濁物中における、活性薬剤の量または水溶性に乏しい薬剤の量は、硝子体内投与のために約0.001%~20%である。より好ましくは、0.05%~18%、そして最も好ましくは、0.1%~10%である。

## 【0040】

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証することを含む。あとに続く実施例において開示される技術は、本発明の実施においてうまく機能するために本発明者らによって発見された技術を表し、従って、その実施のための好ましい様式を構成するとみなされ得ることが当業者により正しく認識されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、本発明の趣旨および範囲から外れることなく、開示された特定の実施形態において多くの変更が行われ得ること、および依然として類似の、または同様の結果を得ることを正しく認識すべきである。10

## 【実施例】

## 【0041】

## (実施例1)

## PEG14000を含む懸濁物

塩化ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム十二水和物およびPEG14000を含む溶液を加熱した。化合物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)尿素をそれに添加し、溶解した。冷却の際に、その溶液は乳状の懸濁物を形成した。5週間の観察後に、その懸濁物は沈殿していなかった。20

## 【0042】

## 【化1】

成分	W/W%
活性薬剤	1
塩化ナトリウム	0.7
リン酸水素二ナトリウム、 十二水和物	0.1
ポリエチレングリコール14000	48
注射用水	適量 100%

## (実施例2)

## PEG20000を含む懸濁物

以下の調合物を標準の手順を用いて調製した。活性薬剤を、ポリソルベート80存在下で粉碎した。結果として生じるスラリーを、他の成分を含む溶液に添加した。その調合物は10日後に沈殿物を形成しておらず、容易に再懸濁され得る。30

## 【0043】

## 【化2】

成分	W/W%
活性薬剤	1
ポリソルベート80	0.05
塩化ナトリウム	0.7
リン酸水素二ナトリウム、十二水和物	0.05
リン酸二水素ナトリウム、脱水	0.005
ポリエチレングリコール 20000	23
水酸化ナトリウム	pH7.4に調整する
塩酸	pH7.4に調整する
注射用水	適量 100%

(実施例3)

PEG6000およびPEG2000の混合物を含む懸濁物

以下の調合物を標準の手順を用いて調製した。活性薬剤を、ポリソルベート80存在下で粉碎した。結果として生じるスラリーを、他の成分を含む溶液に添加した。その調合物は10日後に沈殿物を形成しておらず、容易に再懸濁され得る。

## 【0044】

## 【化3】

成分	W/W%
活性薬剤	0.6
ポリソルベート80	0.03
塩化ナトリウム	0.4
リン酸水素二ナトリウム、十二水和物	0.05
リン酸二水素ナトリウム、脱水	0.005
ポリエチレングリコール 6000	35
ポリエチレングリコール 20000	10
水酸化ナトリウム	pH7.4に調整する
塩酸	pH7.4に調整する
注射用水	適量 100%

(実施例4および5)

RTKiの2つの非水性溶液の、低分子量PEG中組成物(複数)を下に提供する。

## 【0045】

## 【化4】

実施例	4	5
成分	W/V%	W/V%
RTKi	3	7.5
PEG 400	97	92.5

薬物動態学の研究を、F I X ラビットにおいて硝子体の下側頭の四分円に注射1回当たり20μlの非水性PEGベースの溶液を与えることにより、行った。網膜中心において観察されるRTKiのレベルをLC/MS/MS分析により決定した。これらのレベルを下に提供する。

【0046】

## 【化5】

実施例	4	5
注射容量(μl)	20	20
用量(μg)	600	1500
2日目の網膜におけるRTKi濃度(μM)	4.6	5.0
14日目の網膜におけるRTKi濃度(μM)	1.7	1.5
56日目の網膜におけるRTKi濃度(μM)	0.34	0.86

10

20

## (実施例6および7)

わずかにより大きい分子量ベースのPEG懸濁物の組成物を下に提供する。RTKiの粒径を界面活性剤の存在下でジルコニウムビーズを用いて、RTKiの湿式粉碎によって縮小させた。RTKiスラリーを高分子量PEGの水溶液および塩化ナトリウムならびにリン酸バッファーと組み合わせた。

【0047】

## 【表3】

表3

成分	6	7
RTKi	W/V%	W/V%
RTKi	1.4	1.4
ポリソルベート80	---	0.14
チロキサポール	0.14	---
PEG 3000	15	15
リン酸二水素ナトリウム、二水和物	0.025	0.025
リン酸水素二ナトリウム、十二水和物	0.25	0.25
塩化ナトリウム	0.4	0.4
水酸化ナトリウムまたは塩酸	pH7.4に調整する	pH7.4に調整する
WFI	適量	適量

30

40

Brookfield粘度計を用いて測定された粘度。体積平均の平均粒径(the mean volume average particle size)をMicrotracを用いて測定した。これらの結果を下に提供する。これらの懸濁物は高度に凝集した。組成物4および5の密度は、約1.02であることが見出された。

【0048】

## 【化6】

実施例	6	7
体積平均粒径 (Microtrac), nm	400	670
粘度, cps	5	5

薬物動態学の研究を、F I X ラピットにおいて硝子体の下側頭の四分円に注射1回当たり  $100 \mu\text{l}$  の懸濁物を与えることにより、行った。網膜中心および硝子体において観察されるRTKiのレベルをLC/MS/MS分析により決定した。これらのレベルを下に提供する。実施例6および7からの網膜中心レベルは、実施例4および実施例5からの低分子PEGベースの非水性溶液のレベルよりずっと高い。しかし、実施例6および実施例7からの網膜中心レベルは、2日目および14日目に非常に高く、56日目に顕著に下がる傾向にある。

## 【0049】

## 【化7】

組成物	6	7
注射容量 ( $\mu\text{l}$ )	100	100
用量 ( $\mu\text{g}$ )	1400	1400
2日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu\text{M}$ )	74	86
14日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu\text{M}$ )	69	151
56日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu\text{M}$ )	8	38
14日目の硝子体における 総RTKi量 ( $\mu\text{g}$ )	1010	932
56日目の硝子体における 総RTKi量 ( $\mu\text{g}$ )	814	392

## (実施例8、9および10)

これらより大きい分子量ベースのPEG懸濁物の組成物を下に提供する。RTKiの粒径を界面活性剤の存在下でジルコニウムビーズを用いて、RTKiの湿式粉碎によって縮小させた。RTKiスラリーを高分子量PEGの水溶液および塩化ナトリウムならびにリン酸バッファーと組み合わせた。

## 【0050】

## 【化8】

実施例	8	9	10
RTKi	1	1	1
ポリソルベート80	0.1	0.1	0.1
PEG 3000	15		
PEG 20000	---	25	25
リン酸二水素ナトリウム、 二水和物	0.025	0.025	0.025
リン酸水素二ナトリウム、 十二水和物	0.25	0.25	0.25
塩化ナトリウム	0.4	0.4	0.4
水酸化ナトリウムまたは 塩酸	pH7.4に 調整する	pH7.4に 調整する	pH7.4に 調整する
WFI	適量	適量	適量

Brookfield粘度計を用いて測定された粘度。体積平均の平均粒径をMicr

10

20

30

40

50

o t r a c を用いて測定した。これらの結果を下に提供する。これらの懸濁物は高度に凝集した。

【0051】

【化9】

実施例	8	9	10
体積平均粒径 (Microtrac), nm	1201	1237	1648
粘度, cps	5	150	150

薬物動態学の研究を、F I X ラビットにおいて硝子体の下側頭の四分円に注射 1 回当たり  $100 \mu l$  の懸濁物を与えることにより、行った。網膜中心および硝子体において観察されるRTKiのレベルをLC / MS / MS分析により決定した。これらのレベルを下に提供する。実施例8について、その結果は、網膜中心レベルが2日目および14日目と比較して56日目に顕著に下がる傾向にあることを示す。しかしながら、顕著により大きい分子量であるPEG20000を用いる実施例9および10の56日目における網膜中心レベルは、2日目および14日目に観察されるレベルと同様である。このことは、3000の分子量のPEGと比較して、20000の分子量のPEGにより、56日目においてさえ網膜中心において薬物が容易により高いレベルになることを示唆している。

【0052】

【化10】

実施例	8	9	10
注射容量 ( $\mu l$ )	100	100	100
用量 ( $\mu g$ )	1000	1000	1000
2日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu M$ )	19	24	11
14日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu M$ )	11	15	10
35日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu M$ )	9	17	9
56日目の網膜における RTKi濃度 ( $\mu M$ )	3	16	7
2日目の硝子体における 総RTKi量 ( $\mu g$ )	893	711	955
14日日の硝子体における 総RTKi量 ( $\mu g$ )	776	656	814
35日日の硝子体における 総RTKi量 ( $\mu g$ )	668	418	574
56日日の硝子体における 総RTKi量 ( $\mu g$ )	540	312	377

本明細書中において開示および特許請求される全ての組成物および/または方法は、過度の実験を伴わずに本開示に照らして作製および実施され得る。本発明の組成物および方法は好ましい実施形態に関して記載されているが、バリエーションが、本発明の概念、趣旨および範囲から外れることなく、本明細書中に記載される組成物および/または方法ならびにその方法の工程もしくはその方法の一連の工程に適用され得ることは当業者に明らかである。より具体的には、化学的にも構造的にも関連する特定の薬剤を、本明細書中に記載される薬剤の代わりに用いることができ、同様の結果を達成し得ることは明らかである。当業者に明らかな全てのそのような代用物および変更物は、添付の特許請求の範囲により定義されるように本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内にあるとみなされる。

【0053】

(参考文献)

本明細書中に引用される全ての参考文献は、それらが、本明細書中に示される詳細を補

10

20

30

40

50

う例示的な手順の詳細または例示的な他の詳細を提供するという程度まで、本明細書中で参考として具体的に援用される。

---

フロントページの続き

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

審査官 澤田 浩平

(56)参考文献 国際公開第2007/076358 (WO, A1)  
特表2007-500226 (JP, A)  
特表2008-531593 (JP, A)  
日本医薬品添加剤協会, 医薬品添加物事典, 1994年, p.128-129

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,  
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4 ,  
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0