

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6589099号
(P6589099)

(45) 発行日 令和1年10月16日(2019.10.16)

(24) 登録日 令和1年9月27日(2019.9.27)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/7052	(2006.01)	A 61 K 31/7052
A 61 K 31/573	(2006.01)	A 61 K 31/573
A 61 K 9/08	(2006.01)	A 61 K 9/08
A 61 K 47/02	(2006.01)	A 61 K 47/02
A 61 K 47/12	(2006.01)	A 61 K 47/12

請求項の数 18 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-500903 (P2016-500903)
(86) (22) 出願日	平成26年3月7日(2014.3.7)
(65) 公表番号	特表2016-512819 (P2016-512819A)
(43) 公表日	平成28年5月9日(2016.5.9)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/022084
(87) 國際公開番号	W02014/150067
(87) 國際公開日	平成26年9月25日(2014.9.25)
審査請求日	平成29年3月3日(2017.3.3)
(31) 優先権主張番号	13/843, 267
(32) 優先日	平成25年3月15日(2013.3.15)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	517174968 サン ファーマ グローバル エフゼット イー アラブ首長国連邦、シャールジャ、ビー. オー. ボックス ナンバー 122304 、エグゼクティブ スゥィート ワイ - 43
(74) 代理人	110000855 特許業務法人浅村特許事務所
(72) 発明者	バウマン、ライル、エム. アメリカ合衆国 94501 カリフォルニア、アラメダ、アトランティック アヴァニユー 965、インサイト ヴィジョン インコーポレイテッド 気付

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】濃縮水性アザライド製剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

約 2 % ~ 約 20 % のアジスロマイシンを含む局所用濃縮水性アジスロマイシン眼科製剤を製造する方法であって、

(a) 軽度架橋カルボキシ含有ポリマーであるポリマー懸濁剤を含む第1溶液を調製・滅菌し、強塩基で pH を調整して第1溶液を形成するステップ

(b) 本質的に強酸からなる酸を含む水性溶液中にアジスロマイシンを溶解して第2溶液を生成するステップ、

(c) 強酸を含む第2溶液を、強塩基で調整した第1溶液に添加して濃縮水性アジスロマイシン製剤を形成し、及び該製剤の浸透圧を 260 mOsm ~ 340 mOsm に調整するステップ、

を含み、強酸の pKa は約 -1.74 未満であり、該方法が EDTA 以外の弱酸の添加又は使用をせずに実施される、上記方法。

【請求項 2】

強酸が塩酸である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

強塩基が水酸化ナトリウムである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

水性アジスロマイシン製剤が、濃縮水性アジスロマイシン製剤の総重量に対して約 0.1 重量 % の濃度で抗炎症剤を更に含む、請求項 1 に記載の方法。

10

20

【請求項 5】

水性溶液が、約 500 kDa ~ 約 5,000 kDa の分子量を有するキトサンを約 0.01 % ~ 約 1.0 % の量で更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の方法によって得られる、局所用濃縮水性アジスロマイシン眼科製剤。

【請求項 7】

260 mOsM ~ 340 mOsM の浸透圧を有し、かつ約 2 % ~ 約 20 % のアジスロマイシン及びポリマー懸濁剤を含む局所用濃縮水性アザライド系抗生物質眼科製剤であって、

該製剤は、

10

(i) アジスロマイシンを強酸中に溶解してアジスロマイシン溶液を生成し、次いで
(ii) 該アジスロマイシン溶液を、pH を強塩基で調整したポリマー懸濁剤を含む滅菌溶液に添加すること

により製造され、

ここで強酸は約 -1.74 未満の pKa を有し、及び

該製剤は、EDTA 以外の弱酸の非存在下で調製される、

上記製剤。

【請求項 8】

強酸が塩酸である、請求項 6 又は 7 に記載の製剤。

【請求項 9】

強塩基が水酸化ナトリウムである、請求項 6 又は 7 に記載の製剤。

20

【請求項 10】

ポリマー懸濁剤が Noveon (登録商標) AA-1 である、請求項 6 又は 7 に記載の製剤。

【請求項 11】

さらに抗炎症剤を含む、請求項 6 又は 7 に記載の製剤。

【請求項 12】

抗炎症剤がデキサメタゾンである、請求項 11 に記載の製剤。

【請求項 13】

デキサメタゾンが、局所用濃縮水性アジスロマイシン眼科製剤の総重量又は局所用濃縮水性アザライド系抗生物質眼科製剤の総重量に対して約 0.1 重量 % の濃度を有する、請求項 12 に記載の製剤。

30

【請求項 14】

製剤が、約 500 kDa ~ 約 5,000 kDa の分子量を有するキトサンを約 0.01 % ~ 約 1.0 % の量でさらに含む、請求項 6 又は 7 に記載の製剤。

【請求項 15】

製剤が、約 50 kDa ~ 約 100 kDa の分子量を有するキトサンを約 0.01 % ~ 約 1.0 % の量でさらに含む、請求項 6 又は 7 に記載の製剤。

【請求項 16】

眼の状態を治療するための請求項 6 ~ 15 のいずれか一項に記載の製剤。

40

【請求項 17】

前記眼の状態が、眼瞼炎、眼瞼結膜炎 (blepharconjunctivitis) 、マイボーム腺炎、急性又は慢性の麦粒腫、霰粒腫、涙嚢炎、涙腺炎 (dacryoadenitis) 、酒さ性ざ瘡、細菌性結膜炎、新生児眼炎、トラコーマ、角膜潰瘍、表層角膜炎、間質性角膜炎、角結膜炎、異物、術後感染症、眼内炎、及び感染性ブドウ膜炎からなる群から選択される、請求項 16 に記載の製剤。

【請求項 18】

眼の外科手術前又は後に、眼及び / 又は眼の周囲組織に製剤を適用する、請求項 16 に記載の製剤。

50

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は濃縮アザライド系抗生物質の製剤並びにその製造方法及び使用方法に関する。

【背景技術】**【0002】**

全身投与と比較すると、抗生物質等の薬剤を眼へ局所適用する簡便で直接的なアプローチは、副作用を回避し、肝臓の初回通過を迂回し、細菌の耐性株の発現可能性を低減する等いくつかの利点がある。しかし、感染症を治療するための有効量の抗生物質を送達させるのが困難等の様々な理由により、多くの抗生物質は、眼又は眼瞼等の眼の周囲組織への局所適用に適していない。10

【0003】

米国特許第6277829号は、眼科的に許容される多塩基性リン酸塩、クエン酸一水和物、及びアジスロマイシンを含む水性眼科用製剤の調製方法を開示する。しかし、クエン酸等の外部安定剤と組み合わせて、リン酸を含むリン酸緩衝系を利用するこれらの溶液は、眼に刺激を与える可能性がある。さらに、リン酸緩衝系は、製剤中の真菌の成長を促進する可能性がある。

【0004】

このように、眼への局所適用のための、アザライド系抗生物質の安定に濃縮し、かつ良好な耐用性を示す水性製剤に対する需要が依然として存在する。20

【0005】

本明細書に引用される全ての科学文献及び特許文献は、その全体が参考として援用される。

【発明の概要】**【0006】**

本開示の一側面として、約2%～20%のアジスロマイシンを含む濃縮水性アジスロマイシン製剤を製造する方法であって、ポリマー懸濁剤を含む第1溶液を準備・滅菌し、強塩基でpHを調整して第1溶液を生成するステップ、アジスロマイシンを本質的に強酸からなる酸を含む水性溶液に溶解して第2溶液を生成するステップ、及び強酸を含む第2溶液を第1溶液に添加するステップを含み、強酸のpKaは約-1.74未満であり、弱酸の添加又は使用をせずに実施される上記方法が提供される。30

【0007】

強酸は塩酸であってよく、強塩基は水酸化ナトリウムであってよい。ポリマー懸濁剤は、ノベオン(Noeon)（登録商標）AA-1のような軽度架橋カルボキシ含有ポリマーであってよい。水性アジスロマイシン製剤はさらに、抗炎症剤を含んでもよく、当該抗炎症剤はデキサメタゾンであってよい。デキサメタゾンは、総濃縮水性アジスロマイシン製剤の総重量に対して約0.1重量%の濃度を有し得る。水性溶液は、約500kDa～約5,000kDaの分子量を有するキトサンを約0.01%～約1.0%の量で含むことができる。濃縮水性アジスロマイシン製剤は、約3.0よりも大きいpKaを有する酸の不存在下で調製する。40

【0008】

別の態様によれば、約2%～20%のアジスロマイシンを含む濃縮水性アジスロマイシン製剤を調製するステップを含む、眼の状態を治療する方法が提供される。当該方法は、ポリマー懸濁剤を含む第1溶液を滅菌し、強塩基でpHを調整して第1溶液を生成するステップ、アジスロマイシンを本質的に強酸からなる酸を含む水性溶液に溶解して第2溶液を生成するステップ、及び強酸を含む第2溶液を強塩基で調整した第1溶液に添加するステップを含み、当該強酸のpKaは約-1.74未満であり、弱酸の添加又は使用をせずに実施され、並びに眼を治療するのに有効な量で、当該製剤を眼及び眼の周囲組織に適用するステップを含む。

【0009】

10

20

30

40

50

目の状態は、眼瞼炎、眼瞼結膜炎(blepharconjunctivies)、マイボーム腺炎、急性又は慢性の麦粒腫、霰粒腫、涙嚢炎、涙腺炎(dacryoadenitis)、酒さ性ざ瘡、細菌性結膜炎、新生児眼炎、トラコーマ、角膜潰瘍、表層及び間質性角膜炎、角結膜炎、異物、術後感染症、眼内炎、又は感染性ブドウ膜炎から選択し得る。

【0010】

本発明製剤は、眼の外科手術の前に、眼及び/又は眼の周囲組織に適用することができる。

【0011】

別の側面において、2%~約20%のアジスロマイシンとポリマー懸濁剤とを含む局所用濃縮水性アザライド系抗生物質製剤が提供される。当該製剤は、アジスロマイシンを強酸に溶解し、次いで溶解したアジスロマイシンを、ポリマー懸濁剤を含む滅菌溶液に添加し、pHを塩基で調整することにより製造され、ここで当該強酸のpKaは約-1.74未満であり、当該製剤は弱酸不存在下、製造される。

10

【0012】

本開示のさらなる利点は、考えられるベストモードを単に例示することにより一実施態様のみを示すことで、以下の詳細な説明から当業者には容易に明らかとなるであろう。理解されるように、本発明の主題は、他の及び異なる実施態様が可能であり、そのいくつかの詳細は様々な明らかな点で変更が可能である。本発明の主題は、これらの特定の詳細の一部又は全てがなくとも実施することができる。他の例において、周知のプロセス操作は、不必要に本開示を不明瞭にすることを避けるために詳細には記載していない。従って、以下の説明は、本質的に例示であり、限定的ではないとして見なすべきである。

20

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】クエン酸及びクエン酸塩で調製した製剤に対する本発明製剤の経時安定性を示す。

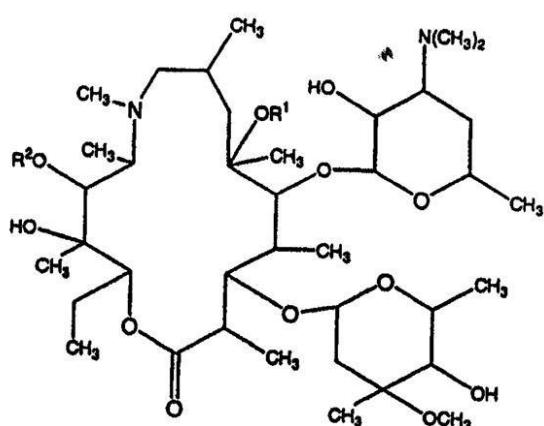
【発明を実施するための形態】

【0014】

アザライド類(azalides)はマクロライド系抗生物質の既知サブクラスである。本出願のアザライド系抗生物質は、次の式(I)で示される化合物及び薬学的に許容されるその塩である。

30

【化1】



40

(I)

【0015】

式中、R¹及びR²はそれぞれ独立して水素原子又はメチル基を表す。R¹及びR²の少なくとも一方が水素原子である。一般名称：N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンであるアジスロマイシン(Azithromycin)は、一般式(I)でR¹及びR²の両方が水素原子である化合物に相当する。アジスロ

50

マイシンは、米国特許4,474,768号及び4,517,359号に開示されている。特に、アジスロマイシンの一水和物形態が本発明での使用に特に考えられるが、他の形態も好適である。

【0016】

本開示の一態様によれば、例えば、アジスロマイシン分子の劣化を防止するための溶液を緩衝するクエン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、酢酸といった弱酸等の外部安定剤を使用せずに、安定した濃縮水性アザライド系抗生物質製剤を調製する方法が提供される。換言すれば、本発明の製剤は、強酸で作製され、アジスロマイシンを安定化させるために弱酸（又は他の外部安定剤）は組成物に添加されない。

【0017】

当該方法は、一般的に、弱酸等の安定剤を使用せずに強酸水性溶液中にアザライド系抗生物質を溶解させ、次いで溶解したアザライド系抗生物質溶液に懸濁剤を添加し、強塩基でpHを調整することを含む。製剤の最終pHは、約6.0～約7.0に、又は一部の態様では、約6.0～約6.6、約6.2～約6.4、6.25～6.35、又は他の態様では約6.3のpHに調整し得る。

10

【0018】

本明細書で用いられる「強酸」は、水溶液中で完全に解離する酸を意味し（二陽子である硫酸の場合ではない）、換言すれば、約-1.74未満のpKaを有する酸である。これは、一般に、水性溶液中において、標準的な温度及び圧力で、ヒドロニウムイオンの濃度が、溶液に導入された強酸の濃度に等しいことを意味する。一部の態様では、強酸としては、塩酸、硫酸、酢酸、硝酸、過塩素酸が挙げられるが、これらに限定されるものではない。実施例では、強酸として塩酸を使用している。

20

【0019】

本明細書で用いられる「強塩基」は、酸-塩基反応において非常に弱い酸を脱プロトン化することができる塩基性化合物を指す。このような化合物は、約13より大きいpKaを有し得る。強塩基の一般的な例は、NaOHのようなアルカリ金属及びアルカリ土類金属の水酸化物である。特定の強塩基は、水の不存在下で非常に弱酸性のC-H基を脱プロトン化することさえできる。強塩基としては、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化ストロンチウム、水酸化リチウム及び水酸化ルビジウムが挙げられるが、これらに限定されるものではない。実施例では、強塩基として水酸化ナトリウムを使用している。

30

【0020】

本明細書で用いられる用語「弱酸」は、約2.0より大きいKaを有する酸を意味する。又は一部の態様では、弱酸は、3.0より大きいpKaを有する。このような弱酸の例としては、クエン酸及びクエン酸ナトリウムが挙げられる。このような弱酸は、外部安定剤の例である。本明細書において用語「外部安定剤」は、強酸を用いたアジスロマイシンの溶解時に、強酸の存在下アジスロマイシンを安定化するためにアジスロマイシンに追加する任意の化合物を指して用いられる。

【0021】

以前、アジスロマイシンの抗生物質は、約6.0～約7.0のpH間隔で最大の安定性、pH約6.3で最大の安定性を有することが発見された（米国特許第7,056,893号参照）。この教示を考慮すれば、当業者は、アザライド系抗生物質の水性製剤を製剤化するにあたり、6未満及び7を超えるpH範囲を回避するであろう。しかし驚くべきことに、弱酸等の外部安定剤を使用せずに、強酸（約-1.74未満のpKa）中にアザライド系抗生物質を溶解し、その後pHを約6.0から約7.0の範囲に塩基で調整することで、濃縮水性アザライド系抗生物質製剤を製造できることが本願出願人により発見された。強酸性条件はアザライド系抗生物質の劣化を引き起こすという懸念にもかかわらず、強酸中にアザライド系抗生物質を溶解し、及びその後pHを調整することにより、アザライド系抗生物質に対する劣化性の影響は無いことが判明した。

40

【0022】

50

また、さらに驚くべきことに、弱酸性安定剤の不存在下で作られた濃縮水性アザライド系抗生物質製剤は、弱酸性安定剤を使用して作られた製剤と比較して、安定性が向上していることが発見された。従って、本開示は、濃縮アジスロマイシンのより安定な製剤を提供する。

【0023】

用語「濃縮」水性アザライド系抗生物質製剤は、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約26%、約27%、約28%、約29%又は約30%の濃度を有するアザライド系抗生物質の水性溶液を指す。特定の態様では、濃縮製剤は、約1%～約30%、約2%～約25%、又は約2%～約20%である。一部の態様では、アザライド系抗生物質の濃度は、約2%～約8%である。10

【0024】

経口投与により多くの組織にアジスロマイシンを到達させることができると、一般に、アザライド系抗生物質、及び特にアジスロマイシンは、局所投与に適していることが発見された。米国特許第6,239,113号、6,569,443号、7,056,893号の全体が参考として援用される。

【0025】

「局所投与」は、アザライド系抗生物質と体との接触をもたらす通路である投与経路を指す。局所投与ではアザライド系抗生物質の効果は局所的であり、通常、組成物は、治療効果が望まれる部位に直接適用される。局所適用は、眼、眼瞼、又は眼の周囲の他の組織への直接適用である。態様20

【0026】

特定の態様では、製剤は、滴剤、スプレー、軟膏、クリーム、ローション、ゲル、エマルジョン又は他の水性溶液又は分散液として製剤化し得る。主要なビヒクルは、水、又は実質的に中性であるか若しくは実質的に中性の状態にした生体適合性溶媒であってよい。液体ビヒクルは、所望のpH、濃度及び粘度を得るために、アルコール、グリセリン、ポリエチレングリコール、及び鉱油等の他の材料と当該技術分野で知られた様々な乳化剤又は分散剤とを含むことができる。さらなる態様において、組成物は、眼の手術部位の洗浄方法において使用する灌流液である。30

【0027】

局所的に供給されるアザライド系抗生物質の量は、眼の感染症を治療又は予防するのに有效である。これは、適用条件が感染の遅延又は抑制をもたらすことを意味する。典型的には、標的細菌又は寄生虫に対する少なくとも約MIC₉₀が、有効量の局所適用により標的組織に送達される。より具体的には、組織内濃度が、少なくとも約1μg/g、特定の態様において、少なくとも約10μg/g、例えば少なくとも約20μg/gであることが望ましい。デポー剤としての製剤の送達は、有利には、少なくとも約2時間、一部の態様において少なくとも約4時間、他の態様において少なくとも約8時間、他の態様において少なくとも約12時間、一部の態様において少なくとも約18時間、MIC₉₀又はMIC₉₉を超えて、罹患した眼におけるアザライド系抗生物質の濃度を維持する。40

【0028】

一連の適用が、典型的には、局所投与の投薬レジメンで使用される場合、以前の適用の一つ又は複数で眼内有効濃度を達成しなくても、後の適用レジメンで有効濃度を達成するということはあり得る。これは、局所的に有効な量でアザライド系抗生物質を適用する範囲内であると考えられる。

【0029】

アザライド系抗生物質の濃度は、剤形、放出速度、投与レジメン、及び感染のタイプに依存する。15%、20%、25%又は約30%でさえの高濃度のアザライド系抗生物質の濃度を有する製剤を調製して利用することも可能であるが、概して濃度は、約2%～約12.0%である。一つの態様において、濃度は約2%～約20%である。他の態様にお50

いて、濃度は約2%～約10%である。他の態様において、濃度は約2%～約5%である。他の態様において、濃度は約2%～約3%である。別の態様において、濃度は約2%～約2.5%である。

【0030】

眼への局所投与に適したアザライド系抗生物質は、眼科的に許容される担体等の一つ又は複数の「薬学的に許容される担体」を含むことができる。典型的には、薬学的に許容される担体は、水性溶液又は懸濁液である。一般に、アザライド系抗生物質は水に難溶性である。しかしながら、本明細書に開示された方法は、この問題を克服し、濃縮アザライド系抗生物質製剤の調製を可能とする。

【0031】

一部の態様では、水性製剤（溶液又は懸濁液）は全く生理的に有害な成分が含まれていない水を使用する。典型的には、精製水又は脱イオン水を使用する。

【0032】

本発明製剤は、軟膏剤及び懸濁液の両方を含む局所眼科投与に適しており、選択された投与経路に適する粘度を有するように製剤化される。本発明製剤において使用され得る増粘剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、ポリエチレングリコール、カルボマー940/934P、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースが挙げられる。

【0033】

水性ポリマー懸濁液を含むアザライド系抗生物質は、組織への投与前に有していた粘度と同一又は実質的に同一な粘度を保持するように製剤化することができる。或いは、特定の態様において、眼又は涙液との接触時にゲル化が増加するように製剤化することができる。

【0034】

本開示の水性組成物の浸透圧（）は、一般的には約10ミリオスモル（mOsm）～約400mOsmである。特定の態様において、約260～約340mOsmであり、一部の態様では、約280～約320、又は約300mOsmである。必要に応じて、浸透圧を生理学的に許容される塩又は賦形剤を適切な量使用することによって調整することができる。塩化ナトリウムは、生理液を近似するために使用することができ、組成物の総重量に対して使用する塩化ナトリウムの量は、約0.01重量%～約0.9重量%、特定の態様において約0.1重量%～約0.9重量%、他の態様において約0.2重量%～0.5重量%である。

【0035】

本発明製剤の成分の溶解性は、組成物中の界面活性剤又は他の適切な共溶媒、或いは、-シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシル及び、マルトトリオシル誘導体等のシクロデキストリンのような溶解促進剤により増強することができる。特定の態様において使用する当該溶解促進剤は、ヒドロキシプロピル- -シクロデキストリン（H P B C）である。一つの態様において、組成物は、0.1%～20%のヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを、他の態様において、1%～15%のヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを、特定の態様において、2.5%～10%のヒドロキシプロピル- -シクロデキストリンを含む。共溶媒としては、ポリソルベート（例えば、ポリソルベート20、60、及び80）、ポリオキシエチレン／ポリオキシプロピレン界面活性剤（例えば、ブルロニック（Pluronic）（登録商標）F-68、F-84及びP-103）、シクロデキストリン、脂肪酸グリセロールポリエチレングリコールエステル、オクトキシノール40、チロキサポール、及びブルロニック（Pluronic）（登録商標）等の他の溶解促進剤、又は当該技術分野の当業者に知られた他の薬剤、及びそれらの混合物が挙げられる。使用する溶解促進剤の量は、組成物中のアザライド系抗生物質の量に依存し、より多くの量のアザライド類にはより多くの溶解促進剤を使用する。典型的には、溶解促進剤は、成分に応じて0.01

10

20

30

40

50

重量%～20重量%のレベルで使用する。特定の態様において、範囲は1%～5%、又は0.1%～2%である。湿潤剤としては、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、及びポリエチレングリコールが挙げられる。可溶化剤は、溶液中のアザライド系抗生物質を含む、溶液中の局所組成物の他の成分を保つのを助けることができる。湿潤剤は、製剤が組織に広がるのを助ける。

【0036】

必要に応じて、遊離二価金属イオンを、適切な量のキレート剤を用いて溶液から除去することができる。EDTA二ナトリウムは、特定の態様において、過剰の遊離金属イオンを除去するために使用される。EDTAに加えて、デイクエスト(Dequest)（登録商標）2060等の他のキレート剤も使用することができる。

10

【0037】

本発明の眼科用組成物は下記の1又は2以上の成分を含有しうる：界面活性剤、追加の薬剤を含む補助薬、酸化防止剤、張性（浸透圧）調整剤、保存剤、増粘剤又は粘度調整剤等。製剤における添加剤は、塩化ナトリウム、EDTA（エデト酸二ナトリウム）、及び／又はB A K（塩化ベンザルコニウム）、メチルパラベン、プロピルパラベン、クロルヘキシジン及び過ホウ酸ナトリウムを含有しうる。適切な保存剤は、ポリクオタニウム-1、チメロサール、クロロブタノール、メチルパラベン、プロピルパラベン、フェニルエチルアルコール、ソルビン酸、又は当業者に公知の他の剤も含有する。典型的には、このような保存剤は、0.001重量%から1.0重量%のレベルで使用する。

【0038】

製剤は、また1又は2以上の酸化防止剤を有利に含有しうる。有用な酸化防止剤は、これらに限定されるものではないが、亜硫酸水素ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、チオ尿素、及びホルムアルdehyドスルホキシル酸ナトリウムを含む。

20

【0039】

製剤はまた、単純な投与計画を、細菌又は寄生虫感染症を治療又は予防するために使用することができるよう、最小投与回数でもって十分に高い組織濃度を達成することができる。この目的のために、特定の態様によれば、眼又は眼の周囲組織と接触するアザライド系抗生物質のデポー剤を形成、供給することを含む技術を使用する。デポー剤は、涙によって急速に除去されないアザライド系抗生物質の供給源を指す。これにより、単回適用でもって、継続、持続した高濃度のアザライド系抗生物質が眼組織の表面上の液体中に存在することが可能となる。一般に、吸収は、溶解した薬物濃度及び薬物含有流体と外部組織との接触持続時間の両方に依存すると考えられる。薬物が、液体のクリアランス及び／又は組織への吸収によって除去されると、より多くの薬剤が供給され、例えばデポー剤からの補充液に溶解される。

30

【0040】

従って、デポー剤の使用は、一般に又は難溶性であるアザライド系抗生物質の典型的には遅く低い浸透速度のため、組織の充填（浸透）をより容易にする。濃縮薬剤のボーラスを保持するデポー剤は、アザライド系抗生物質を組織内に効果的にゆっくり「注入」することができる。アザライド系抗生物質が眼組織に浸透すると、これはその長い半減期のためそこに蓄積され、容易には除去されない。より多くのアザライド系抗生物質が「注入」されるにつれ、組織濃度は増大し、遂には最小阻害濃度の閾値に達するか、又はそれを超え、それによって組織にアザライド系抗生物質が充填される。MIC50を著しく超えることにより、又は他の態様においては、MIC90レベルを超えることにより、毒性限界を超えない限り、アザライド系抗生物質の組織からのクリアランス速度が低いことから、治療有効濃度が長時間にわたって組織内で活性に保持されよう。こうして、デポー剤によつては、1又は2回の適用で完全な投与計画を与えることもある。実際、このような単純な投与計画で眼組織内に6～14日の治療濃度を与えることもある。特定の態様による投与計画は、1日に1又は2回の用量を1～3日間を含む。他の態様においては、1日だけ1又は2回の用量を投与して、少なくとも6日の治療、より典型的には6～14日の治療をin vivoで提供する。

40

50

【0041】

デポー剤は、アザライド系抗生物質がその中に十分な濃度レベルで供給されることができ、そしてそれから放出可能で、デポー剤が組織から容易には除去されない限り、多様な形態を取りうる。デポー剤は一般に投与後、少なくとも約30分間、一部の態様では、少なくとも2時間、又は少なくとも4時間滞留する。「滞留」なる用語は、デポー剤組成物とアザライド系抗生物質のいずれも、表示時間より前に組織から排出もクリアランスもされないことを意味する。一部の態様では、デポー剤は8時間又はそれ以上滞留することができる。典型的な眼科用デポー剤の形態としては、水性ポリマー懸濁液、軟膏、及び固体インサート剤が挙げられる。特定の態様では、ポリマー懸濁液を使用する。

【0042】

特定の態様によれば、眼組織へのアザライド系抗生物質の投与のためのアザライド製剤の形態は、水性ポリマー懸濁液である。本明細書において、アザライド系抗生物質又はポリマー懸濁剤の少なくとも一つは、上記特性を有する水性媒体中に懸濁されている。pHは特定の態様により変動するが、アザライド系抗生物質は、懸濁液中にあってもよい。アザライド系抗生物質は、溶液中(水溶性)、又は溶液中及び懸濁液中に両方にあってもよい。アザライド系抗生物質のかなりの量が、懸濁液中に存在することは可能である。水溶性懸濁剤はまた、アザライド系抗生物質の懸濁液との使用に適しているが、ポリマー懸濁剤は、懸濁液中(すなわち、水不溶性及び/又は水膨潤性)であってもよい。懸濁剤は、懸濁液に安定性を提供し、組織上の剤形の滞留時間を増加させる。それはまた、より長い放出時間及びより均一な放出プロフィールの両方の点で、薬物の持続放出を高めることができる。

【0043】

ポリマー懸濁剤の例としては、デキストラン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、多糖類ゲル、ゲルライト(Gelrite)(登録商標)、ヒドロキシプロピル・メチルセルロースのようなセルロース系ポリマー、及びアクリル酸のポリマーもしくはコポリマーのようなカルボキシ含有ポリマー、並びに高分子粘滑剤が挙げられる。一つの態様によると、ポリマー懸濁剤は、水膨潤性で水不溶性のポリマー、特に軽度架橋カルボキシ含有ポリマーである。

【0044】

本発明の実施に使用する架橋カルボキシ含有ポリマーは、一般に本技術分野では周知である。一つの態様にあっては、かかるポリマーは、存在するモノマーの合計重量に基づく重量%で、少なくとも約90%、特定の態様においては、約95%~約99.9%の1種もしくは2種以上のカルボキシル基含有モノエチレン性不飽和モノマーから製造したもの(本明細書ではカルボキシ-ビニルポリマーと称する場合もある)でよい。特定の態様によると、アクリル酸がカルボキシル基含有モノエチレン性不飽和モノマーであるが、他の不飽和で重合性のカルボキシル基含有モノマー、例えば、メタクリル酸、エタクリル酸、-メチルアクリル酸(クロトン酸)、cis- -メチルクロトン酸(アンゲリカ酸)、trans- -メチルクロトン酸(チグリン酸)、-ブチルクロトン酸、-フェニルアクリル酸、-ベンジルアクリル酸、-シクロヘキシリアクリル酸、-フェニルアクリル酸(ケイ皮酸)、クマリン酸(o-ヒドロキシケイ皮酸)、ウンベル酸(p-ヒドロキシクマリン酸)等を、アクリル酸に加えて、又はアクリル酸に代えて使用することができる。

【0045】

かかるポリマーは多官能性架橋剤、例えば二官能性架橋剤により架橋させたものでよい。架橋剤の量は、不溶性ポリマー粒子を形成するのに十分であるが、アザライド系抗生物質の徐放性を不当に妨げるほどには多くない量とすべきである。典型的にはポリマーは軽度にしか架橋させない。特定の態様において、架橋剤は存在するモノマーの合計重量に基づいて、約0.01%~約5%、一部の態様において、約0.1%~約5.0%、特定の態様において、約0.2%~約1%の量で含有させる。このような架橋剤として挙げられるのは、ジビニルグリコール、2,3-ジヒドロキシヘキサ-1,5-ジエン、2,5-ジメチル-1,5-ヘキサジエン、ジビニルベンゼン、N,N-ジアリルアクリルアミド

10

20

30

40

50

、N,N-ジアリルメタクリルアミド等の非ポリアルケニルポリエーテル型の二官能性架橋用モノマーである。また、1分子あたり2以上のアルケニルエーテル基、例えば末端にH₂C=C<基を持つアルケニルエーテル基を含有するポリアルケニルポリエーテル型架橋剤も挙げられる。この種のポリアルケニルポリエーテル型架橋剤は、少なくとも4個の炭素及び少なくとも3個のヒドロキシル基を持つ多価アルコールを臭化アリル等のハロゲン化アルケニルによりエーテル化することによって製造され、例えばポリアリルスクロース、ポリアリルペントエリスリトール等がある。例えば、Brownの米国特許第2,798,053号(その全内容を本明細書において参考として援用する)を参照。分子量約400~約8,000のジオレフィン性非親水性多量体(macromeric)架橋剤、例えば、ジオール及びポリオール類の不溶性ジアクリラート及びポリアクリラート及びメタクリラート、ポリエステルジオール、ポリエーテルジオール又はポリシロキサンジオールから誘導されたイソシアナート末端プレポリマーとヒドロキシアルキルメタクリラートとのジイソシアナート-ヒドロキシアルキルアクリラート若しくはメタクリラート反応生成物等も、架橋剤として使用することができる。例えば、Muellerらの米国特許第4,192,827号及び第4,136,250号(その全内容を本明細書において参考として援用する)を参照。

【0046】

この架橋カルボキシ-ビニルポリマーは、存在するモノエチレン性不飽和モノマーが1種又は2種以上のカルボキシ-ビニルモノマーだけからなり、これと1種又は2種以上の架橋剤とから製造したものでよい。一部の態様においては、このポリマーは、1種又は2種以上のカルボキシ含有モノエチレン性不飽和モノマーの重量で、約40重量%までを、又は約0重量%~約20重量%を、生理学的及び眼科学的に無害な置換基のみを含有し、カルボキシ基を含有しない1種又は2種以上のモノエチレン性不飽和モノマーで置換したポリマーである。かかるカルボキシ基を含有しないモノマーとしては、メチルメタクリラート、エチルアクリラート、ブチルアクリラート、2-エチルヘキシルアクリラート、オクチルメタクリラート、2-ヒドロキシエチルメタクリラート、3-ヒドロキシプロピルアクリラート等のアクリル酸及びメタクリル酸エステル類、酢酸ビニル、N-ビニルピロリドン等が挙げられる。かかる追加のモノエチレン性不飽和モノマーのより広範なリストについては、Muellerら米国特許第4,548,990号を参照。

【0047】

一部の態様では、架橋用モノマーが2,3-ジヒドロキシヘキサ-1,5-ジエン又は2,3-ジメチルヘキサ-1,5-ジエンである、軽度に架橋したアクリル酸ポリマーである。特定の態様において、市販のポリマーとしては、ポリカーボフィル(ノベオン(Noveon)(登録商標)AA-1)及びカルボポール(Carbopol)(登録商標)が挙げられる。特定の態様において、持効性局所薬剤供給系である、ポリカルボフィルを含有する登録商標デュラサイト(Durafsite)として知られるカルボキシ含有ポリマー系を、本開示の水性ポリマー懸濁液組成物に使用する。

【0048】

本発明の実施に使用する架橋カルボキシ-ビニルポリマーは、慣用のフリーラジカル重合触媒を用いて、等積球径(equivalent spherical diameter)で約25μm以下の乾燥粒度になるまで、例えば等積球径で約1~約25μm、又は約3~約20μm、一部の態様において、等積球径で1~10μmの粒度範囲の乾燥ポリマー粒子を形成するように、モノマーを懸濁又は乳化重合させることにより製造してもよい。一般に、かかるポリマーの分子量については、約250,000~約4,000,000、及び3,000,000,000~4,000,000,000と様々な報告がある。より大きなポリマー粒子を機械的に粉碎してこの粒度とすることにより得たポリマー粒子を使用するのは避ける。

【0049】

ある態様では、架橋カルボキシ-ビニルポリマーの粒子は単分散性である。これは、粒子の少なくとも80%が幅10μmの主要粒度分布幅の範囲に入るような乾燥粒度分布を

10

20

30

40

50

有することを意味する。特定の態様では、粒子の少なくとも 90%、一部の態様では、少なくとも 95% が幅 10 μm の主要粒度分布幅に範囲に入る。また、単分散粒度は、粒度が 1 μm 未満の粒子の割合が 20% 以下、一部の態様では 10% 以下、他の態様では 5% 以下であることも意味する。単分散の粒子を使用すると、ある一定の粒度について、眼科用薬剤供給系の粘度が最高になり、その眼内滞留時間が長くなるであろう。乾燥粒度が 10 μm 以下の単分散粒子を特定の態様において使用する。粒度分布が狭いと良好な粒子充填が助長される。

【0050】

水性ポリマー懸濁液は、一般に約 0.05% ~ 約 25%、特定の態様において約 0.1% ~ 約 20%、一部の態様において約 0.5% ~ 約 15%、一部の態様において約 1% ~ 約 12%、特定の態様において約 2% ~ 約 10.0% のアザライド系抗生物質と、約 0.05% ~ 約 10%、特定の態様において約 0.1% ~ 約 5%、一部の態様において約 0.1% ~ 約 1.0% のポリマー懸濁剤とを含有する。上述した水不溶性で水膨潤性の架橋カルボキシ - ビニルポリマーの場合には、ポリマー懸濁剤の他の態様では、約 0.5% ~ 約 2.0%、特定の態様では約 0.5% ~ 約 1.2%、ある態様では約 0.5% ~ 約 1.0% の範囲の量を製剤重量に対し使用する。単数形で言及したが、架橋カルボキシ含有ポリマーのようなポリマー懸濁剤は、合計量が上記範囲内となるようにして 1 種もしくは 2 種以上を使用できることは理解されよう。1 つの態様において、組成物はノベオン (Noveon) (登録商標) AA-1 (ポリカーボフィル) のようなポリマー懸濁剤を約 0.5% ~ 約 1.0% 含有する。

10

20

【0051】

1 つの態様において、不溶性の軽度架橋カルボキシ - ビニルポリマー粒子の量、pH 及び浸透圧を、相互に、及び架橋の程度と相關させて、粘度が約 50 ~ 約 100,000 cps、特定の態様において約 1,000 ~ 約 30,000 cps 又は約 1,000 ~ 約 10,000 cps の範囲内の組成物を与えることができる。この粘度は、25 番スピンドル及び 13R 少量サンプルアダプターを取り付けたブルックフィールドディジタル LVT 粘度計 (Brookfield Engineering Laboratories 社、ミドルボロ、マサチューセッツ州) を用いて室温 (約 25°) で 12 rpm で測定した値である。或いは、粘度が 500 ~ 5,000 cps の範囲内である場合には、ブルックフィールド DV-11+ 型粘度計により、c p - 52 番スピンドルを選んで 6 rpm で粘度を測定してもよい。

30

【0052】

ヒドロキシプロピル・メチルセルロースのような水溶性ポリマーを懸濁剤として使用する場合には、粘度は典型的には約 10 ~ 約 400 cps、より典型的には約 10 ~ 約 200 cps 又は約 10 ~ 約 250 cps となろう。

【0053】

約 50 kDa ~ 約 100 kDa の範囲の分子量を有するカチオン性ポリマーを使用する場合に、水溶液中にキトサンは約 0.01% ~ 約 1.0% 範囲の量で存在し得る。カチオン性ポリマー又はキトサンの量は、約 0.01%、0.025%、0.05%、0.075%、0.10%、0.15%、0.20%、0.25%、0.30%、0.35%、0.40%、0.45%、0.5%、0.75% 及び 1.0%、並びにこれらの値の間の任意の量を含む、任意の量である。例えば、約 500 ~ 約 3,000 kDa の範囲のような、より高い分子量のカチオン性ポリマーを使用する場合は、良好な粘度を達成するために必要なカチオン性ポリマーの量を大幅に低減することができる。例えば、500 kDa ~ 約 5,000 kDa のキトサンの量は、約 0.01% から 0.5% の範囲、又は例えば、0.01%、0.015%、0.020%、0.025%、0.030%、0.035%、0.040%、0.045%、0.05%、0.1%、0.15%、0.20%、0.25%、0.30%、0.35%、0.40%、0.45%、0.50%、0.75% 及び 1.0% を含むその間の任意の量であることができる。

40

【0054】

50

別の側面は、アザライド系抗生物質と組合させた追加の薬剤の使用に関連する。濃縮アザライド系抗生物質、追加の薬剤、及び医薬的に許容される担体を含む組成物は、投与を単純化することができ、複数の症状又は徴候を同時に治療又は予防することを可能にする点で有利である。本明細書に記載した流体及び固体剤形を含む組成物の任意の形態に存在させることができる「追加の薬剤」とは、眼に適用したときに効力を有し、アザライド系抗生物質及び眼と適合性のある薬学的に活性のある化合物である。典型的には、追加の薬剤としては、別の抗生物質（アザライド系抗生物質とは異なる抗生物質）、抗ウイルス薬、抗真菌薬、麻酔薬、ステロイド系及び非ステロイド系抗炎症薬を含む抗炎症薬、並びに抗アレルギー薬が挙げられる。

【0055】

10

適当な薬剤の例としては、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、及びカナマイシン等のアミノグリコシド類；ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、及びテリスロマイシン、エノキサシン等のフルオロキノロン類；ナフチリジン；スルホンアミド類；ポリミキシン；クロラムフェニコール；ネオマイシン；パラモモマイシン；コリスチメート；バシトラシン；バンコマイシン；テトラサイクリン類；リファンピンとその誘導体（リファンピン類）；シクロセリン；-ラクタム類；セファロスポリン類；アンフォテリシン類；フルコナゾール；フルシトシン；ナタマイシン；ミコナゾール；ケトコナゾール；コルチコステロイド類；ジクロフェナック；フルルビプロフェン；ケトロラク；スプロフェン；コモリン；ロドキサミド；レボカバスチン；ナファゾリング；アンタゾリン；ならびにフェニラミマンが挙げられる。これらの他の薬剤は一般に当業者には理解されるように薬剤として有効な量で存在させる。そのような量は一般に、流体製剤の場合で約0.01～5%、より典型的には0.1～2%の範囲であり、固体剤形の場合には0.5～50%の範囲内である。

【0056】

20

本開示の非ステロイド性抗炎症剤は、デキサメタゾン、ロテプレドノール、リメキソロン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ジフルプレドナート、プロピオン酸フルチカゾン、ブセソニド（*buseconide*）、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フロン酸モメタゾン、フルオロメトロン、及びヒドロコルチゾン等のグルココルチコイドが挙げられる。本明細書において参考として援用される米国特許番号5,223,493号等に記載のデキサメタゾン誘導体もまた使用してよい。特定の化合物に、デキサメタゾンの21-ベンジルエーテル誘導体等の「デキサメタゾンの21-エーテル誘導体」が含まれる。

【0057】

30

特定の態様によると、非ステロイド性抗炎症剤は以下が挙げられる：ジクロフェナク、フルルビプロフェン、ケトロラク、及びスプロフェン。本開示で使用可能な他の非ステロイド系抗炎症剤には、以下が挙げられる：シクロオキシゲナーゼI型及びII型阻害剤とも呼称されるプロスタグラランジンH合成阻害剤（Cox-I又はCox-II）；例えば、ネパフェナク、アンフェナク、インドメタシン、ナプロキセン、イブプロフェン、プロムフェナク、ケトプロフェン、メクロフェナメート（*meclofenamate*）、ピロキシカム、スリンダク、メフェナム酸（*mefanamic acid*）、ジフルニサル（*diflunisal*）、オキサプロジン、トルメチン、フェノプロフェン、ベノキサプロフェン、ナブメトム、エトドラク、フェニルブタゾン、アスピリン、オキシフェンブタゾン、NCX-4016、HCT-1026、NCX-284、NCX-456、テノキシカム及びカルプロフェン。シクロオキシゲナーゼII型選択的阻害剤；例えばNS-398、バイオックス、セレコキシブ、P54、エトドラク、L-804600及びS-33516。PAF拮抗剤；例えばSR-27417、A-137491、ABT-299、アパファント、ベパファント（*beprafant*）、ミノパファント（*minopafant*）、E-6123、BN-50727、ムパファント（*nupafant*）及

40

50

びモディパファント(m o d i p a f a n t)。P D E I V 阻害剤；例えばアリフロ、トルバフィリン(t o r b a f y l l i n e)、ロリプラム、フィラミナスト(f i l a m i n a s t)、ピクラミラスト、シパムフィリン(c i p a m f y l l i n e)、C G - 1 0 8 8、V - 1 1 2 9 4 A、C T - 2 8 2 0、P D - 1 6 8 7 8 7、C P - 2 9 3 1 2 1、D W P - 2 0 5 2 9 7、C P - 2 2 0 6 2 9、S H - 6 3 6、B A Y - 1 9 - 8 0 0 4、及びロフルミラスト。サイトカイン産生の阻害剤；例えば、N F k B 転写因子阻害剤。又は当業者に知られた他の抗炎症剤。

【0058】

製剤に含まれる抗炎症剤の濃度は、薬剤又は選択した薬剤及び処置すべき炎症のタイプによって異なる。濃度は、製剤の局所適用後の眼の炎症を減少させるのに十分な濃度であろう。このような量は、「抗炎症に有効な量」と本明細書では呼ぶ。本開示の製剤は、上記追加の薬剤のように、約0.01～約5%の量又は約0.1～約2%の範囲内で、或いは約0.01～約1.0重量%の範囲内で、1種以上の抗炎症剤を含む。10

【0059】

濃縮アザライド系抗生物質製剤は、局所投与を介した投与用に製剤化し得る。製剤は、ヒト及び様々な非ヒト動物に投与することができる。後者には、ウシ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ヤギ、ウサギ、イヌ、ネコ、及び他の哺乳動物を含むがこれらに限定されるものではない。

【0060】

眼の外部表面にアザライド系抗生物質を適用する任意の送達技術及び眼科投与形態は、「局所適用」の定義内に含まれる。眼の外部表面は、典型的には結膜の外側の層であるが、強膜、角膜、又は他の眼組織が、例えば、眼の回転又は外科手術によって露出される可能性があり、従って、これらも外部表面となり得る。本出願の目的のために、眼の周囲組織は、目蓋の内部表面、目の周囲の軌道組織、及び涙腺の組織や涙管を含む、涙分泌物に接触しているこれらの組織として定義される。20

【0061】

一般的に、1又は2滴のような単一の投与により、治療的に有効な濃度の組織内アザライド系抗生物質（感染を遅らせ、又は抑制する）が提供される。実際には、眼科用組成物の量及び形態に依存するが、単一の投与は、典型的には少なくとも約2～18時間、組織内に治療有効量のアザライド系抗生物質を提供する。30

【0062】

本開示のアザライド系抗生物質製剤は、眼感染症に関連する様々な状態を治療又は予防するために使用できる。例えば、眼瞼炎、眼瞼結膜炎、マイボーム腺炎、急性又は慢性の麦粒腫、霰粒腫、涙囊炎、涙腺炎(d a c r y o a d e n i t i e s)、及び酒さ性ざ瘡を含む眼瞼の状態；結膜炎、新生児眼炎、及びトラコーマを含む結膜の状態；角膜潰瘍、表層及び間質性角膜炎、角結膜炎、異物、及び術後の感染症を含む角膜の状態；並びに眼内炎、感染性ブドウ膜炎、及び術後感染症を含む前眼房及びブドウ膜の状態は、アザライド系抗生物質の局所適用によって治療可能な組織及び状態のいくつかである。感染の予防は、手術に先立っての手術前処置、及び他の感染が疑われる状態又は接触を含む。予防の例には、眼瞼形成術、霰粒腫の除去、瞼板縫合術(t a r s o r r h a p y)、細管(c a n u a l i c u l i)と導涙システムの手術、及び眼瞼と涙装置を含む他の手術手順等の外科手術の前の処理；翼状片(p t y r e g i a)、瞼裂斑(p i n g u e c u l a e)及び腫瘍の除去、結膜移植、切り傷、火傷及び擦り傷等の外傷性病変、及び結膜フラップを含む結膜手術；異物の除去、角膜切開、及び角膜移植を含む角膜手術；フォトリフレクティブ手順を含む屈折矯正手術；濾過胞を含む緑内障手術；前房の穿刺；虹彩切除；白内障手術；網膜手術；並びに外眼筋が関与する治療が挙げられる。新生児眼炎の予防も想定される。製剤は、点眼剤として投与され得るか、又は眼瞼炎においては点眼が瞼に擦り込まれてもよい。40

【0063】

約30,000～約100,000c p sは、リボン形態(r i b b o n f o r m)

50

での眼投与のための有利な粘度範囲である。また、約 1,000 ~ 30,000 cps の範囲の粘度は点眼に有用である。ある態様では、1,200 ~ 約 20,000 cps、他の態様では約 1,500 ~ 約 10,000、他の態様では、約 3,000 cps である。

【0064】

アザライド系抗生物質のデポー剤は、眼内のいくつかの手段によって形成できる。一つの態様では、局所投与のためのデポー剤は、製剤中の、軽度架橋カルボキシル基含有ポリマーを含むように形成でき、その結果、眼の組織及び周囲組織への投与に関連した pH 上昇時の粘度の急速な増加を溶液にもたらす。別の態様では、アザライド系抗生物質のデポー剤は、眼への抗生物質組成物のボーラス注入によって形成することができる。一つの態様では、眼科用の投与方法における注射は、周囲組織へ物質が持続放出するように、強膜内にデポー剤の物質を形成する。強膜内 (intraocular) 投与の方法は、1998年8月3日に出願された米国特許出願第 09/127,920 (現在の米国特許第 6,378,526 号) 及び同時係属の 1999 年 8 月 2 日に出願された米国特許出願第 09/366,072 (現在の米国特許第 6,397,849 号) に記載されている。デポー剤を形成する他の手段には、送達される薬物のボーラスで装填したインサートの使用が含まれる。例えば、眼瞼の下に配置したインサートが、眼及び眼の周囲領域に治療薬を送達するために使用してきた。

10

【0065】

ある一態様では、濃縮アザライド系抗生物質製剤は pH 約 6 ~ 約 6.8 でデュラサイト (DuraSite) (登録商標) 又は他の類似のポリアクリル酸系ポリマーを含み、他の態様では約 6.0 ~ 約 6.5、又は pH 約 6.2 ~ 約 6.4 で含み、別の態様では約 6.25 ~ 約 6.35、又は約 6.3 で含む。当該製剤が眼に投与されると、ポリマーはより高い pH を有する涙液との接触時に膨潤する。ゲル化又はゲル化の増加により、ゲル内にアザライド系抗生物質が取り込まれ、その結果、抗生物質が溶液中にある場合、組成物の眼内滞留時間が延長する。アザライド系抗生物質がゲルポリマーマトリックス中に保持されると、抗生物質は時間の経過とともに患部組織にゆっくりと放出される。これらの全ての事象により、最終的に患者に増加した快適さがもたらされ、眼の組織とアザライド系抗生物質との接触時間が増加し、その結果、薬物の吸収や眼球内製剤の作用持続時間の程度が増加する。これらの抗生物質は、ゲル化組成物の利点である、投与前の pH において水性製剤中の最小限の劣化と比較的高い溶解性を示す。

20

【0066】

流動性の点眼剤から生じる粘性ゲルは、一般的に約 2 ~ 約 4 時間、例えば、約 2 ~ 約 3 時間の範囲の眼内滞留時間を有する。これらの薬物送達システムに含まれる薬剤は、薬物の分子量、そのイオン化状態、薬物充填の程度及びシステムの pH 等の因子、並びに存在可能な、眼表面に適合性のイオン交換樹脂等の薬物送達アジュバント等に依存する速度でゲルから放出されよう。

30

【0067】

眼科用アザライド製剤の態様は、送達ビヒクルとしてのデュラサイト (DuraSite) (登録商標) とともに、約 2%、約 3%、約 4% ~ 約 5% のアジスロマイシンを含有する。そのような製剤は、細菌性結膜炎の治療に使用される。製剤は、クエン酸緩衝液を使用せず、送達ビヒクルとしてデュラサイト (DuraSite) (登録商標) を含み得る。また、本実施の態様では、眼科用製剤は、デキサメタゾン等の抗炎症剤を含有する。アジスロマイシン含量に加えて、製剤は、pH 約 6 ~ 約 7、及び浸透圧約 300 mOsm / kg である。一部の態様では、浸透圧は約 250 ~ 約 330 mOsm / kg、他の態様では 330 mOsm / kg である。製剤は、約 1,000 ~ 約 5,000 cps の粘度を有し得る。一部の態様では、約 1,000 cps の粘度を有することができます。一部の態様では、粘度は約 1,000 ~ 約 2,000 cps、一部の態様では、粘度は、約 1,500 cps である。

40

【実施例】

【0068】

50

(例 1)

1 2 L スケールで製造した眼科用製剤

最初のステップにおいて、E D T A、塩化ナトリウム及びポリカルボフィルを、オーバーヘッドミキサーを用いて30分間混合する（溶液1）。次いで、当該溶液をステンレススチール圧力缶に移しかえる。当該溶液を、100メッシュスクリーンに通して圧力を使用して12Lの容器に移しかえる。当該溶液を30分間121.1の槽内で滅菌する。第2のステップでは、水酸化ナトリウムを、溶液1を含む容器に0.2μmのフィルターに通して無菌的に添加する。必要な水酸化ナトリウムの量を、pH 6.3の最終バッチを目標に調整する。その後、ステンレススチール圧力缶及び移送ラインを、家庭用脱イオン水（house DI water）ですすぐ。第3のステップでは、マンニトール、塩酸、アジスロマイシン、塩化ベンザルコニウム（B A C）、及びポロキサマー407と一緒に混合する（溶液2）。塩酸は、アジスロマイシンの溶解を促進するために添加する。溶液2中の固形成分の全てを完全に溶解させた後、これを0.2μmのフィルターに通して12Lの容器に無菌的に移しかえる。代替的に、pH 6.3が達成されるように、最後のステップとして、水酸化ナトリウムを添加してもよい。次いでステンレススチール圧力缶及びフィルターを脱イオン水ですすぎ、そしてすすぎ液を12L容器中の溶液に無菌的に添加する。すすぎ容量は12リットルの最終バッチ容量を目標に決定する。表1を参照。

【0069】

図1に示すように、クエン酸等の弱酸を添加していない本開示による製剤は、クエン酸を使用した製剤と比較して、高い経時的安定性を達成する。

【0070】

(例 2)

キトサンを用いて1 2 L スケールで製造した眼科用製剤

最初のステップにおいて、E D T A、塩化ナトリウム及びポリカルボフィルを、オーバーヘッドミキサーを用いて30分間混合する（溶液1）。次いで、当該溶液をステンレススチール圧力缶に移しかえる。当該溶液を、100メッシュスクリーンに通して圧力を使用して12Lの容器に移しかえる。当該溶液を30分間121.1の槽内で滅菌する。第2のステップでは、水酸化ナトリウムを、溶液1を含む容器に0.2μmのフィルターに通して無菌的に添加する。必要な水酸化ナトリウムの量を、pH 6.3の最終バッチを目標に調整する。その後、ステンレススチール圧力缶及び移送ラインを、家庭用脱イオン水（house DI water）ですすぎ、0.2μmのフィルターに通して容器に無菌的に添加する。第3のステップでは、マンニトール、及び塩化ベンザルコニウムを水に溶解し、容器に無菌的に添加する。キトサンを水に分散させ、塩酸をキトサンの分散液に加える。次いで、これを容器に無菌的に添加する。塩酸、アジスロマイシン、及びポロキサマー407と一緒に混合する（溶液2）。塩酸は、アジスロマイシンの溶解を促進するために添加する。溶液2中の固形成分の全てを完全に溶解させた後、これを0.2μmのフィルターに通して12Lの容器に無菌的に移しかえる。代替的に、pH 6.3が達成されるように、最後のステップとして、水酸化ナトリウムを添加してもよい。次いでステンレススチール圧力缶及びフィルターを脱イオン水ですすぎ、そしてすすぎ液を12L容器中の溶液に無菌的に添加する。すすぎ容量は12リットルの最終バッチ容量を目標に決定する。

【表1】

表1 塩酸及びクエン酸の製剤の組成

クエン酸塩の添加なし 商品番号 1053-56-2		クエン酸の添加あり(対照) 商品番号 1053-56-1	
成分	濃度 (%w/w)	成分	濃度 (%w/w)
EDTA	0.1	EDTA	0.1
NaCl	0.25	NaCl	0.25
ポリカルボフィル	0.95	ポリカルボフィル	0.95
マンニトール	1.5	マンニトール	1
BAC	0.01	BAC	0.01
クエン酸 Na	0	クエン酸 Na	0.14
クエン酸	0	クエン酸	0.2
ポロキサマー 407	0.2	ポロキサマー 407	0.2
アジスロマイシン	2	アジスロマイシン	2
HCl 2N	2.8	HCl 2N	2.083
NaOH 2N	5.45	NaOH 2N	5.5
水 (100%となるように適量)	100	水 (100%となるように適量)	100

分析結果 (~まで)	分析結果 (~まで)
pH	6.32
粘度(cp)	1341
浸透圧 (mmOsm)	297

分析結果 (~まで)	分析結果 (~まで)
pH	6.29
粘度(cp)	1,266
浸透圧 (mmOsm)	266

【表2】

表2 塩酸及びキトサンを含む製剤の組成

成分	濃度 (%w/w)
エデト酸ナトリウム	0.1
塩化ナトリウム	0.25
ポリカルボフィル	0.95
キトサン	0.025
塩酸, 2 N	3.6
マンニトール	1
塩化ベンザルコニウム	0.01
ポロキサマー 407	0.2
アジスロマイシン	2
水酸化ナトリウム, 2 N	pH 6.3 となるように適量
水	100% となるように適量

【0071】

なお、本発明主題は、上記例の他に、種々の組み合わせ及び環境において使用可能であり、本明細書で表される本発明の概念の範囲内で変更や修正が可能であると理解すべきである。従って、例えば、当業者は、日常的な実験のみを用いて、本明細書中に記載された特定の物質及び手順の多数の等価物を認識し又は確認することができるであろう。このよ

10

20

30

40

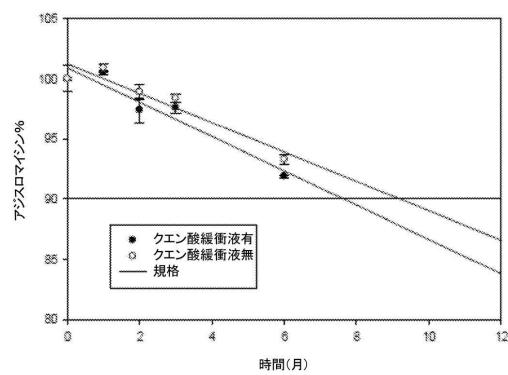
50

うな等価物は、本開示の範囲内であると考えられる。本明細書に引用される全ての参考文献が、あらゆる目的のためにその全体が参考として援用される。

【図1】

図1

2%アジスロマインの安定性
25°C 加速



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 47/32 (2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 121

(72)発明者 ホウ、スイ、ユエン エディー
 アメリカ合衆国 94501 カリフォルニア、アラメダ、アトランティック アヴェニュー 9
 65、インサイト ヴィジョン インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 グエン、タン
 アメリカ合衆国 94501 カリフォルニア、アラメダ、アトランティック アヴェニュー 9
 65、インサイト ヴィジョン インコーポレイテッド 気付

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 米国特許出願公開第2009/0093449(US, A1)
 米国特許出願公開第2010/0226997(US, A1)
 特表2008-511626(JP, A)
 特表2002-540147(JP, A)
 国際公開第2008/025560(WO, A1)
 特開2001-089378(JP, A)
 特表2004-500384(JP, A)
 特表2007-505906(JP, A)
 特表2004-526763(JP, A)
 化学大辞典編集委員会 編, 化学大辞典1 縮刷版, 共立出版株式会社, 1963年, p.911-912
 「エチレンジアミン四酢酸」

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/33 - 31/80
 A 6 1 K 9/00 - 9/72
 A 6 1 K 47/00 - 47/69
 J ST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDreamIII)
 Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)