

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-503162

(P2011-503162A)

(43) 公表日 平成23年1月27日 (2011.1.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 C 0 7 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 5
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-533657 (P2010-533657)
 (86) (22) 出願日 平成20年11月17日 (2008.11.17)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年7月14日 (2010.7.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2008/003851
 (87) 国際公開番号 W02009/063222
 (87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
 (31) 優先権主張番号 0722484.3
 (32) 優先日 平成19年11月15日 (2007.11.15)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 510133975
 ユーシーエル ビジネス パブリック リ
 ミティド カンパニー
 イギリス国, ロンドン ダブリュ1ティー
 4ティーピー, トッテナム コート ロ
 ード 97, ザ ネットワーク ビルディ
 ング
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次

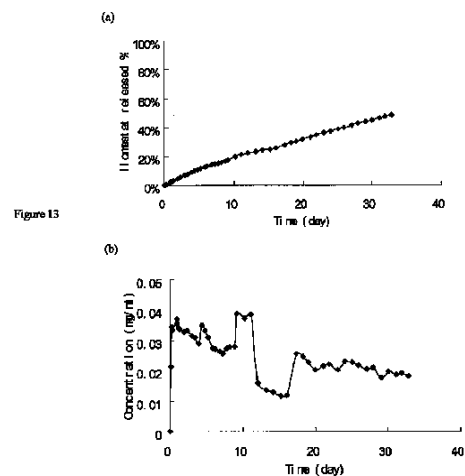
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固体組成物

(57) 【要約】

固体の埋め込み可能な剤形であって、固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなり、前記の1又は2以上の賦形剤が存在する場合は、インビトロで試験した時に、賦形剤を含有しない同等の剤形と比較して、活性物質放出の著明な遅延又は延長を導かない、剤形。

【選択図】 図 1 3



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

固体の埋め込み可能な剤形であって、固体形態の治療活性物質を、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなり、前記の 1 又は 2 以上の賦形剤が存在する場合は、インビトロで試験した時に、賦形剤を含有しない同等の剤形と比較して、活性物質放出の著明な遅延又は延長を導かない、剤形。

【請求項 2】

疾患の局所的予防又は治療に好適な、請求項 1 に記載の剤形。

【請求項 3】

眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みに好適な、請求項 1 又は請求項 2 に記載の剤形。

10

【請求項 4】

滅菌されている、請求項 1 ~ 3 の何れかに記載の剤形。

【請求項 5】

1 又は 2 以上の賦形剤が、それが存在する場合、インビボ埋め込み後に生分解性及び / 又は生体吸収性である、請求項 1 ~ 4 の何れかに記載の剤形。

【請求項 6】

圧縮により製造される、請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の剤形。

【請求項 7】

錠剤である、請求項 6 に記載の剤形。

20

【請求項 8】

$0.1\text{ mm}^3 \sim 1.5\text{ cm}^3$ の体積を持ち、及び / 又は 5 mm 以下の最大寸法を有し、及び / 又は 10 mg 以下の重量を有する、請求項 1 ~ 7 の何れかに記載の剤形。

【請求項 9】

実質上賦形剤を含まない、請求項 1 ~ 8 の何れかに記載の剤形。

【請求項 10】

活性物質が実質上水不溶性である、請求項 1 ~ 9 の何れかに記載の剤形。

【請求項 11】

活性物質がマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターである、請求項 1 ~ 10 の何れかに記載の剤形。

30

【請求項 12】

マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターが、マトリックスメタロプロテイナーゼの活性部位において亜鉛と可逆的に結合するヒドロキサム酸誘導体である、請求項 11 に記載の剤形。

【請求項 13】

マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターが右側結合体である、請求項 12 に記載のマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター。

【請求項 14】

活性物質が、イロマスタット、パチマスタット、マリマスタット、プリノマスタット、タノマスタット、トロケード（シペマスタット）、AG3340、CGS227023A、BAY12-9566、及びBMS-275291より成る群、又はそれらの任意の機能的誘導体から選ばれる、請求項 11 に記載の剤形。

40

【請求項 15】

活性物質が、抗癌剤、ステロイド、抗生物質、抗体分子、抗炎症物質及び抗瘢痕形成物質より成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 10 の何れかに記載の剤形。

【請求項 16】

抗癌剤が 5 - フルオロウラシルであり、ステロイドがトリアムシノロン及びデキサメタゾンから選られ、そして、抗炎症物質がナプロキセンである、請求項 15 に記載の剤形。

【請求項 17】

治療に使用するための、請求項 1 ~ 16 の何れかに記載の剤形。

50

【請求項 18】

組織瘢痕形成を防止又は低減させるための、請求項 11～14 の何れかに記載の剤形。

【請求項 19】

瘢痕形成が眼、眼周囲又は眼内である、請求項 18 に記載の剤形。

【請求項 20】

該剤形を緑内障過手術後に埋め込む、請求項 18 又は請求項 19 に記載の剤形。

【請求項 21】

該剤形を結膜下腔に埋め込む、請求項 19 又は請求項 20 に記載の剤形。

【請求項 22】

眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みによる治療に使用するための埋め込み可能な固体剤形であって、固体形態の治療活性物質を、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、剤形。

10

【請求項 23】

活性物質が実質上水不溶性である、請求項 22 に記載の剤形。

【請求項 24】

活性物質がマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターである、請求項 22 又は請求項 23 に記載の剤形。

【請求項 25】

疾患の局所的予防又は治療のための埋め込み用薬剤の製造における、請求項 1～10、又は 15 の何れかに記載の剤形の使用。

20

【請求項 26】

組織瘢痕形成の局所的予防又は治療のための埋め込み用薬剤の製造における、請求項 11～14 の何れかに記載の剤形の使用。

【請求項 27】

固体形態の治療活性物質を任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、埋め込み可能な固体剤形の使用であって、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みによる疾患の局所的予防又は治療のための埋め込み用薬剤の製造のための使用。

【請求項 28】

患者において疾患を局所的に予防又は治療する方法であって、請求項 1～10、又は 15 の何れかに記載の固体剤形を、該疾患を予防又は治療するに十分な量で、埋め込みにより患者に投与することを含んでなる方法。

30

【請求項 29】

患者において瘢痕形成を局所的に防止する方法であって、請求項 11～14 の何れかに記載の固体剤形を、該瘢痕形成の改善に十分な量で、埋め込みにより患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 30】

該剤形を眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みにより投与する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

該剤形を結膜下腔に埋め込む、請求項 30 に記載の方法。

40

【請求項 32】

瘢痕形成が緑内障過手術後のものである、請求項 29～31 の何れかに記載の方法。

【請求項 33】

請求項 1～15 の何れかに記載の固体剤形の製造におけるマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターの使用。

【請求項 34】

患者において疾患を局所的に予防又は治療する方法であって、固体形態の治療活性物質を任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる埋め込み可能な固体剤形を、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みにより投与することを含んでな

50

る方法。

【請求項 3 5】

活性物質が実質上水不溶性である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

活性物質がマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターである、請求項 3 4 又は請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

患者において組織瘢痕形成を局所的に予防又は治療する方法であって、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる埋め込み可能な固体剤形を、局所埋め込みにより投与することを含んでなる方法。

10

【請求項 3 8】

組織瘢痕形成の局所的防止又は低減に使用するための MMP インヒビターであって、MMP インヒビターが、局所埋め込みのための、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤を含有していてもよい埋め込み可能な固体薬剤として製剤化される、MMP インヒビター。

【請求項 3 9】

マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、滅菌されている埋め込み可能な固体剤形。

【請求項 4 0】

20

請求項 3 9 に記載の剤形を製造する方法であって、

i . マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター及び存在する場合には賦形剤を含有する圧縮剤形、例えば錠剤を製造し、そして、

i i . その圧縮剤形をガンマ線で照射することにより滅菌する、
ことを含んでなる方法。

【請求項 4 1】

請求項 1 1 ~ 1 4 の何れか 1 項に記載の剤形及び緑内障濾過手術の実施に必要な手術用機器を含んでなるキット。

【請求項 4 2】

固体形態の抗体を、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、固体単位剤形の医薬組成物。

30

【請求項 4 3】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

抗体が、腫瘍性疾患の予防又は治療を適応とする、例えば抗 V E G F 抗体である、請求項 4 2 又は 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

滅菌されている、請求項 4 2 ~ 4 4 の何れかに記載の組成物。

【請求項 4 6】

1 又は 2 以上の賦形剤が、それが存在する場合、インビボ埋め込み後に生分解性及び / 又は生体吸収性である、請求項 4 2 ~ 4 5 の何れかに記載の組成物。

40

【請求項 4 7】

実質上賦形剤を含まない、請求項 4 2 ~ 4 5 の何れかに記載の組成物。

【請求項 4 8】

圧縮により製造される、請求項 4 2 ~ 4 7 の何れかに記載の組成物。

【請求項 4 9】

錠剤である、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

各固体単位剤形が、 $0.1 \text{ mm}^3 \sim 1.5 \text{ cm}^3$ の体積を持ち、及び / 又は、 5 mm 以下の最大寸法を有し、及び / 又は、 10 mg 以下の重量を有する、請求項 4 2 ~ 4 9 の何

50

れかに記載の組成物。

【請求項 5 1】

抗体又は非抗体の、固体形態又は非固体形態の、1又は2以上のさらなる治療活性成分を含有する、請求項 4 2 ~ 5 0 の何れかに記載の組成物。

【請求項 5 2】

治療に使用するための、請求項 4 2 ~ 5 1 の何れかに記載の組成物。

【請求項 5 3】

腫瘍性疾患の予防又は治療に使用するための、請求項 4 4 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

患者において腫瘍性疾患を予防又は治療する方法であって、請求項 4 4 に記載の医薬組成物を該患者に投与することを含んでなる方法。

10

【請求項 5 5】

固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、埋め込み可能な固体剤形であって、前記1又は2以上の賦形剤が存在する場合、その1又は2以上の賦形剤の化学的又は生化学的分解により活性物質の放出が制御されない、剤形。

【請求項 5 6】

固体形態の治療活性物質を任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、埋め込み可能な固体剤形であって、圧縮により製造される剤形。

【請求項 5 7】

固体形態の治療用又は診断用蛋白物質、例えば抗体を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、固体単位剤形の医薬組成物であって、該剤形が圧縮により製造される医薬組成物。

20

【請求項 5 8】

インビボ部位を冒している状態を局所的に予防又は治療するために、治療活性物質を前記インビボ部位にデリバリーする方法であって、固体形態の治療活性物質を任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる固体剤形を該部位に埋め込むことを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、固体医薬組成物、及び、特に疾患を予防又は治療するための局所デリバリーのための、実質上水不溶性の治療活性物質の使用に関するものである。より詳細には、本発明は、固体マトリックスメタロプロテインナーゼ(MMP)インヒビター組成物及び瘢痕形成防止におけるそれらの使用に関するものである。本発明はさらに、特別なMMPインヒビター固体剤形に関するものである。

【背景技術】

【0002】

実質的に水不溶性の治療物質は一般に、適当な溶媒、例えばDMSO等に入れてヒト又は動物の身体にデリバリーされる。しかしながら、通常、治療物質を溶液としてデリバリーすることにより、この物質は全身的に投与される。このような溶液が局所に投与された場合、一般にそれは投与部位に短時間(即ち、数分間ないし数時間)しかとどまらない。治療物質を局所にデリバリーし、その結果身体に関連部分のみが該物質に暴露されることが望ましい。さらに、身体にデリバリーされるいかなる治療活性物質も、処置を可能にするに十分な長時間の活性物質の治療有効濃度を達成させる、適切な溶解プロファイルを持つことが重要である。これらの問題の解決を目指して数多くの多成分及び複雑な医薬製剤が開発されてきたが、そのような製剤は、高価で、物理的及び化学的に反応し易く不安定であり、そしてデリバリーされる治療活性物質に対して固有のものであり得る。

40

【0003】

本発明の1つの好ましい局面は、組織の瘢痕形成を予防又は治療することに関するもの

50

である。瘢痕形成に含まれるプロセスは、様々な状況での治療の失敗において役割を演じている。さらに、瘢痕形成は、今日、全世界の事実上全ての失明に至る病における治療失敗に関与している。眼の治療及び瘢痕形成の重要性を示す非常に良い例が、眼圧を下げるための瘻孔を作る緑内障手術の後に起こる事柄である。最終的な眼圧がこの手術の成功を決定するが、それは治療及び瘢痕形成プロセスに依存する。線維柱帯切除術後の眼に起こる創傷治療プロセスは、最初の結膜切開後に始まる。血漿蛋白及び血球が創傷領域に放出され、フィブリン塊が形成される。この創傷部分に好中球及びマクロファージが動員され、幾つかの酵素及びMMP、特にMMP - 8及び - 9を発現させることによってこの凝血塊を分解する。

【0004】

線維芽細胞の活性化及び創傷部位への遊走もまた起こる。正常な創傷のない組織の線維芽細胞は、線維細胞として知られる休止した未分化の間葉細胞である。それらは結膜下結合組織 - テノン嚢に少数存在している (Wong et al., 2002)。活性化後、これらの線維芽細胞は大量の細胞外マトリックス (ECM) 分子、例えばコラーゲン、グルコサミノグリカン及びエラスチンを産生する。これらはまた、ECMの開裂を促すMMPをも産生する。

【0005】

多くの研究グループが、緑内障濾過手術 (GFS) 後の創傷治療におけるMMPの役割を研究してきた (Kawashima et al., 1998)。彼等はモノクローナル抗体を使用して、ヒト結膜下結合組織から単離された線維芽細胞の細胞質中のMMP - 1、MMP - 2、TIMP - 1及びTIMP - 2の染色を観察した。さらに、正常結膜及び治療しつつある結膜の比較は、MMP - 1及びTIMP - 1が、治療しつつある結膜下組織にのみ局在することを示した。正常結膜下組織及び結膜上皮の何れにも両分子は見出されなかった。これらの結果に基づき、術後結膜下瘢痕形成におけるMMPの潜在的役割が提唱されている。

【0006】

これら初期の研究以来、他のMMP分子の発現が培養ヒトテノン線維芽細胞 (HTF) で検出されている (Mietz et al., 2003)。MMP - 1、- 2、- 3、- 9、- 14及びTIMP - 1及び - 2は、インビトロ培養されたHTFから発現される。フィブロネクチン界面を超えた線維芽細胞遊走中に、下層の基質に牽引力が発生し、創傷の収縮を引き起こす (Harris, Stopak, & Wild 1981)。線維血管性肉芽組織が徐々に形成され、創傷部位にある線維芽細胞集団の一部が、機械的ストレス及び成長因子の刺激 (主としてTGF - 及びPDGF) のため、筋線維芽細胞へと分化する。肉芽組織の連続的リモデリング及び筋線維芽細胞のアポトーシスの後、稠密なコラーゲン性結膜下瘢痕組織が形成される。広範な結膜下線維化及び組織の収縮が最終結果である。これは、プレブの機能喪失と、その後の眼内圧 (IOP) 上昇を惹起する。

【0007】

マイトマイシンC (MMC) 及び5 - フルオロウラシル (5 - FU) といった代謝拮抗物質の溶液が、線維柱帯切除術後の瘢痕形成の低減に有効であることが示されている (Dahlmann et al., 2005; Skuta et al., 1992)。プレブにおける流出路の機能期間延長を記載する多くの研究が、本発明者によって公表されている。その結果は、手術中、5 - FU又はマイトマイシンC溶液の単回5分間適用が治療反応を低減させ、瘢痕形成を減少させることを示している。これは主として、プレブの生存を延長させる、線維芽細胞増殖の抑制によるものであると考えられる (Doyle et al., 1993; Khaw et al., 1994; Khaw et al., 1992)。あいにく、これらの代謝産物による処置の後には重篤な合併症がしばしば起こる。プレブはしばしば漏洩し、そこで、低眼圧症、眼内炎、及び不可逆的視力喪失を引き起こし得る過剰の眼細胞アポトーシス等、他の副作用が起こる。このことにも拘わらず、MMC及び5 - FUは尚、使用されている。よって、GFS後の瘢痕形成を低減させ、治療を制御するために、より安全且つより有効な物質が必要とされる。

【0008】

MMPは幾つかの病態に関与しているため、治療的使用ができる選択的インヒビターを

10

20

30

40

50

特定し、明確な方法でMMP活性を制御することが重要である。天然TIMPインヒビターの使用は、高い分子量及び劣悪な経口バイオアベイラビリティといった重大な欠点があり、それが臨床使用を妨げている (Glasspool & Twelves 2001b)。

【0009】

これらの困難を克服するため、MMP活性をブロックする合成化合物 (MMPインヒビター) が設計された。最もよく知られているMMPインヒビターの幾つかは、バチマスタット (BB-94)、マリマスタット (BB-2516)、プリノマスタット (AG3340)、タノマスタット (BAY12-9566) (Glasspool & Twelves 2001a) 及びイロマスタット (GM6001) (Galardy et al. 1994d) である。これらは、MMPの活性部位において亜鉛と可逆的に結合するヒドロキサム酸誘導体である。今日までに設計された強力なインヒビターの殆どは右側結合体である。これは、恐らくは基質開裂のカルボキシラート生成物が該酵素の強力なインヒビターになることを防ぐその天然の能力の故に、左側結合が遙かに弱いためである (Skiles, Gonnella, & Jeng 2001)。

10

【0010】

MMPは創傷収縮に重要な役割を果たす (Daniels et al. 2003; Porter et al. 1998)。特にMMPの阻害は、創傷収縮モデルとしてコラーゲンI格子を用いるインビトロ実験において創傷の収縮を低下させた (Scott, Wood, & Karran 1998)。収縮モデルにおけるMMPインヒビターの効果を調べるため、インビトロ及びインビボ両方の研究が実施されている。Daniels et al., 2003は、HTF包埋コラーゲングルにおける3種類のMMPインヒビター (イロマスタット、BB-94及びBMS-275291 (Cell Tech)) の効果を試験した。観察により、この3種のMMPインヒビターの適用で、ゲルの収縮が用量依存的に阻害されることが明らかとなり、イロマスタットが最も有効であるとわかった。

20

【0011】

試験されたMMPインヒビターはさらに、非毒性及び可逆的効果を有することが判明し、ザイモグラフィーの結果は、MMPインヒビター適用後に検出されたMMPバンドの蛋白分解活性の著明な低下を示した。イロマスタットが線維芽細胞からのコラーゲン産生を用量依存的に阻害することも示された。これは重要な発見であった。何故なら、切開領域における過剰なコラーゲン産生及び沈着が、ブレブの不全の主たる原因であるからである (Cordeiro et al. 2000; Daniels et al. 1998)。

30

【0012】

線維柱帯切除術後のインビボ30日間ウサギ収縮モデルに、DMSOに溶解したイロマスタットを17回注入投与したところ、DMSOのみの対照群と比較してブレブの生存が著明に延長され、また、この実験の間ずっとIOP低下効果があることが判明した (Wong, Mead, & Khaw 2003)。組織学的所見は、イロマスタット処置群における瘢痕組織形成の低下は、対照群と比較して細胞の減少を伴って起こることを示した。さらに、細胞アポトーシスの減少 (別の研究からMMCに関連することがわかっている)、創傷領域における筋線維芽細胞の減少 (恐らくは線維芽細胞遊走におけるイロマスタットの阻害効果による) 及び対照群と比較して大きなブレブ領域が存在した。

40

【0013】

イロマスタットの抗瘢痕効果をMMCと比較する必要性は、新たなインビボ比較試験の設計を導いた (Wong, Mead, & Khaw 2005)。イロマスタット処置群は、MMC処置群と同様のブレブ生存延長及びIOP低下結果を有していた。重要なことに、この研究は、結膜下組織の形態が、イロマスタット群では正常であるがMMC群では低細胞性であることを示した。本発明者等によるいかなるインビボ実験でも、イロマスタットは、MMCの事例で起こり得るような結膜の損傷を起こさなかったということは言及する価値がある。

【0014】

術後創傷管理のためのイロマスタットの臨床使用は、現在使用されている細胞毒性代謝拮抗物質に優る利点を有し得る。イロマスタットは特異的MMP阻害を示し、線維芽細胞の活性化を遮断する。毒性の報告は公表されておらず、よってイロマスタットは、代謝拮

50

抗物質よりも術後 G F S 処置に対する忍容性がより優れているであろう。但し、瘢痕形成を低下させるための線維柱帯切除術後処置の利点を増大させる、言及すべきその他幾つかの試みがある (Wong, Mead, & Khaw 2005)。

【0015】

組織収縮防止における MMP インヒビターの使用が国際特許出願 WO 95 / 24921 に記載されている。

【0016】

現在、線維柱帯切除術中に、強膜弁の下への MMC 単回投与が採用されている。この薬物に付随する毒性、及び複数回注射によって起こる患者にとっての不快感及び感染リスクのため、代謝拮抗物質の複数回反復注射は実行不可能である。そのうえ、プレブ (その容量はおよそ $200 \mu\text{l}$ である) 内に一定の局所濃度の活性物質を維持することは、ポーラス注射では不可能である。前房からプレブへの房水流出は $2 \mu\text{l} / \text{分}$ であり、これは、注射された物質の濃度が速やかに低下するであろうことを意味するというのがその理由である。この物質を持続的に注入することもまたできない。

10

【0017】

線維柱帯切除術後の結膜下腔に入れることのできる連続的持続薬物放出系の開発が必要とされる。

【0018】

本発明者等の初期の研究は、イロマスタットのデリバリーシステム開発に取り組むことであった。イロマスタットは、 $10 \sim 100 \text{ nM}$ の範囲の濃度において用量依存的にコラーゲンゲルでの収縮をインビトロ阻害することが知られている (Daniels et al. 2003 及び国際特許出願 WO 95 / 24921 号)。濃度 100 nM のイロマスタットを複数回注射投与するインビボ研究で、有効性の増大が観察されている (Wong, Mead, & Khaw 2005; Wong, Mead, & Khaw 2003)。この予備研究はイロマスタットの好ましい薬理効果を確立したが、治療濃度は、水性 DMSO 溶液から調製された注射によってのみ達成された。DMSO はヒトの眼への使用が認可されていない。

20

【0019】

疾患を予防又は治療するための、実質上水不溶性の治療活性物質を局所デリバリーする方法に対する必要性がある。さらに、適切な抗瘢痕形成活性、ヒト又は動物の身体に埋め込まれた時に活性物質が局所的にも全身的にも低毒性であるような低い毒性、並びに長期の抗瘢痕形成活性を提供するための最適な溶解プロファイルを有する物質に対する特段の必要性が存在する。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

本発明は、先行技術の方法に伴う問題の少なくとも幾つかを打開する。

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明の第一の局面によれば、固体形態の治療活性物質を、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤 [ここで、この 1 又は 2 以上の賦形剤は、それが存在する場合、インビトロで試験した時に、賦形剤を含有しない同等の剤形と比較して、活性物質放出の著明な遅延又は延長を導かない] と共に含んでなる、固体の埋め込み可能な剤形が提供される。

40

【0022】

第一の局面の剤形は、比較的単純な固体剤形を選択された部位にインビボで埋め込むことができ、これらの剤形が、放出プロファイルが主として賦形剤により制御される、複雑な持続放出製剤を必要とせずに、活性物質の安定な放出を提供するという、驚くべき発見に基づいている。賦形剤含有剤形及び賦形剤非含有剤形の溶解速度の比較は、組織埋め込み後の媒質のインビボ流動を模倣した媒質の流動を提供する任意の適当な溶解装置、例えば本明細書に記載のフロースルーリグを用いて実施できる。この溶解は、37 付近及び

50

pH 7.4 付近の媒質中で実施されねばならない。

【0023】

この剤形は、好ましくは疾患の局所的な予防又は治療に好適なものである。第一局面の剤形は、活性物質の全身デリバリーのために埋め込むことが可能である。しかしながら、埋め込み部位の領域においてのみ放出及び/又は有効性が適切となるような量の、適当な治療物質を含む剤形を製造することが好ましい。

【0024】

好ましい態様では、この剤形は、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みに適した剤形である。例えば、この剤形は結膜下腔への埋め込みに好適であり得る。

【0025】

好ましい態様では、この剤形は滅菌されている。このような処理により、該剤形はインビボでより広範囲に安全に埋め込むことが可能となる。本明細書で使用する「滅菌された」という語は、無菌製造装置により製造された剤形、及び非無菌製造装置で製造され、それが製造後の滅菌プロセス、例えばガンマ線照射に付される剤形の両者を包含する。

【0026】

この剤形が1又は2以上の賦形剤を含有する時、これらはインビボ埋め込みの後に生分解性及び/又は生体吸収性であることが好ましい。このことは、該剤形が埋め込まれ、そして活性物質の完全又は部分的放出の後に該剤形の何らかの構成成分を除去するその後の工程を必要とすることなく、溶解及び/又は生分解に委ねられ得るという利点を有する。さらに、多くの活性物質について、賦形剤は、それが存在する場合、埋め込み部位において非常に可溶性又は分散性という訳ではなく、そのことにより、投与量の廃棄及び/又は活性物質の分散に起因する溶解の増大が回避される、という事は、重要な考察である。本発明は、その中に埋め込みが行われる組織の「非沈降」状態を利用するものである(多くの活性物質、特にマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターについて)。関係する活性物質の溶解度に応じて、そして埋め込みが行われる組織を通過する生物学的水性媒質の流動に応じて(何れも容易に測定できる)、一般に非沈降状態が達成できる。組織が非沈降性であるため、薬物放出に関する限り、剤形が賦形剤を有するか否かは問題ではない。賦形剤がないと、活性物質が溶解しさえすればいいことから、剤形はより単純となる。溶解する、及び/又はインビボで問題を起こす(例えば炎症)他の構成成分を考慮する必要はない。事実、多くの例では、賦形剤を使用する唯一の理由は、その剤形の製造規格への準拠を確実にすることである。一般に賦形剤の使用は、主としてその剤形の製造における加工要件のためである。本発明に従う有用な活性物質の大半は、溶解又は放出特性を支援するための賦形剤の使用は必要とされない。

【0027】

驚くべき事に、これまで、その大多数が様々な賦形剤を含んで固体剤形として製剤化されることが知られてきた幾つかの活性物質が、賦形剤を殆ど又は全く含まずに埋め込み可能な錠剤として製剤化できることが判明した。このことは、その剤形が既存の打錠装置を用いて効率的に製造されることを可能にし、そしてさらに、そのようにして製造された剤形の溶解プロファイルの点で好都合な結果を提供する。

【0028】

幾つかの態様では、この剤形は $0.1\text{ mm}^3 \sim 1.5\text{ cm}^3$ の体積を持ち、及び/又は5 mm以下の最大寸法を有し、及び/又は10 mg以下の重量を有する。このような制約は、該剤形が多岐にわたる部位にインビボで埋め込まれることを可能にする。

【0029】

特別な態様では、この剤形は実質上賦形剤を含まない。様々な活性物質を固体単位剤形、例えば圧縮剤形(例えば錠剤)に形作ることができ、なお且つ埋め込み後に活性成分の安定なインビボ放出を提供できるという事は驚くべき発見である。

【0030】

好ましい態様では、活性物質は実質上水不溶性である。このような不溶性は、本発明に係る剤形中の活性物質の持続放出を強化する。本明細書で使用する「実質上水不溶性」と

10

20

30

40

50

いう語は、水にやや溶けにくい（即ち、その治療物質 1 部を溶解するために少なくとも 30 部の水を必要とする。換言すると、35 mg / ml 前後又はそれ以下）、好ましくは僅かに溶ける（即ち、その治療物質 1 部を溶解するために少なくとも 100 部の水を必要とする。換言すると、10 mg / ml 前後又はそれ以下）、より好ましくは極めて僅かに水に溶ける（即ち、その治療物質 1 部を溶解するために少なくとも 1000 部の水を必要とする。換言すると、1 mg / ml 前後又はそれ以下）、そして最も好ましくは事実上水不溶性である（即ち、その治療物質 1 部を溶解するために少なくとも 10000 部の水を必要とする。換言すると、0.1 mg / ml 前後又はそれ以下）ことを意味することを意図している。溶解度は、生理的に許容し得る pH（即ち、約 5.0 ~ 8.0）の水を用いて室温（約 20）で測定する。

10

【0031】

特別な態様では、活性物質はマトリックスメタロプロテイナーゼ（MMP）インヒビターであり、これは、マトリックスメタロプロテイナーゼの活性部位にある亜鉛に可逆的に結合するヒドロキサム酸誘導体であってよく、及び／又はこれは右側結合体であってよい。

【0032】

一般に、治療活性物質は、周囲温度で固体であり、且つ固体の単位剤形に製剤化できる任意の適当な物質であってよい。このような制約は、通常の技術を有する製剤者により容易に評価できる。治療活性物質は天然物質であっても合成物質であってもよい。多くの例において、活性物質は少なくとも部分的に結晶性である。好ましくは治療活性物質は合成化学化合物である。MMP インヒビター（及びその他のレセプターアンタゴニスト又は酵素インヒビター）については、低い K_i 値、即ち高い pK_i 値を持つ物質が一般的に好ましい。例えば、イロマスタットはコラゲナーゼに対して 0.4 nM の K_i を有する。

20

【0033】

本発明の利点は、比較的溶解度の低い化合物を、記載の剤形によってうまくデリバリーできることである。伝統的には、そのような化合物（これらにはしばしば遭遇する）は、溶解度を改善し及び／又は持続放出を提供するために、高い薬物含有量及び／又は複雑な賦形剤混合物を使用して製剤化せねばならなかった。同様に、固体活性物質に対する伝統的な製剤化アプローチにおいては、活性物質の溶解度及び組織透過性が最重要事項である。本発明に係る埋め込み可能剤形、並びに関連方法及び使用においては、粘膜を通る（例えば腸管からの）透過は必要でない。このことにより本発明は極めて広範な適用可能性を有することになる。

30

【0034】

好ましい物質には、MMP インヒビター並びにその他の抗瘢痕形成物質、ステロイド、抗生物質、抗癌剤、抗体分子及び抗炎症物質がある。抗瘢痕形成物質には、MMP インヒビター（これは下記に定義する）、代謝拮抗物質、例えば MMC 及び 5-FU、並びに TGF がある。好適なステロイドには、コルチコステロイド、例えばデキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン及びメチルプレドニゾロンがある。好適な抗生物質には、 β -ラクタム抗生物質、例えばペニシリン類、マクロライド抗生物質、例えばエリスロマイシン、及びドキシサイクリンなどの、一般に使用される任意の抗生物質が包含される。好適な抗癌剤には、5-FU、パクリタキセル及びクロラムブシルがある。

40

【0035】

任意の抗体分子を使用できる。「抗体分子」という語は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体又はその抗原結合フラグメント、例えば F_v 、 Fab 、 $F(ab')_2$ フラグメント及び一本鎖 F_v フラグメントを包含する。好ましくは抗体分子は凍結乾燥抗体分子である。抗体の標的抗原は、その抗体の治療活性を決定する。当業者には多数の治療用抗体が知られている。

【0036】

好適な抗炎症物質には、ステロイド性及び非ステロイド性抗炎症物質がある。好ましく

50

はこの抗炎症物質は、ナプロキセン、イブプロフェン、ジクロフェナク及びケトロラクといった非ステロイド物質である。

【 0 0 3 7 】

治療活性物質は、好ましくは疾患部位に局所投与するための物質である。例えば、その物質が抗癌剤である場合、その物質を腫瘍部位にデリバリーすることが望ましい。或いは、治療活性物質が抗瘢痕形成物質又は抗炎症物質である場合、それは、炎症又は組織瘢痕形成を予防又は治療するために、手術、外傷又は炎症の部位に埋め込むためのものである。

【 0 0 3 8 】

治療活性物質は疾患を予防又は治療するためのものである。予防されるべき疾患は、その治療活性物質によって変わる。例えば、その物質が抗炎症物質である場合、該物質は炎症を予防又は治療するために使用される。炎症は、喘息、関節炎、局所感染、手術又は外傷により惹起された組織損傷を包含する種々の疾患に随伴し得る。その物質が抗癌剤である場合、該物質は癌を予防又は治療するために使用される。抗癌剤は好ましくは腫瘍を治療するために使用される。その物質が抗生物質である場合、該物質は好ましくは感染症を治療するために使用される。その物質が抗瘢痕形成物質である場合、それは、感染症、手術、外傷等により惹起される組織瘢痕形成を防止又は低減させるために使用される。当業者には明らかであるように、活性物質は 1 以上の治療用途を有することがある。例えば、5 - F U は、抗瘢痕形成物質であると共に抗癌剤でもある。

【 0 0 3 9 】

第一の局面の好ましい態様では、活性物質は、イロマスタット、バチマスタット、マリマスタット、プリノマスタット、タノマスタット、トロケード（シペマスタット）、A G 3 3 4 0、C G s 2 2 7 0 2 3 A、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、及び B M S - 2 7 5 2 9 1 より成る群から選ばれる M M P インヒビター又はそれらの任意の機能的誘導体である。

【 0 0 4 0 】

上の選好にもかかわらず、マトリックスメタロプロテイナーゼ（M M P）インヒビターは、固体単位剤形に製剤化できる任意の M M P インヒビターであってよい。M M P インヒビターは天然又は合成 M M P インヒビターであってよい。天然に存在する M M P インヒビターには、ヒトの血液に見出される主たるコラゲナーゼインヒビターである、2 - マクログロブリンが包含される。多数の合成 M M P インヒビターが開発されており、文献に記載されている。例えば、米国特許明細書第 5 1 8 3 9 0 0、5 1 8 9 1 7 8 及び 5 1 1 4 9 5 3 号は、G M 6 0 0 1 又はガラルジンとしても知られるイロマスタット（N [2（R） - 2 -（ヒドロキサミドカルボニルメチル） - 4 - メチルペンタノイル - L - トリプトファンメチルアミド）及びその他の M M P インヒビターの合成を記載している。ヒドロキサム酸に基づくその他の M M P インヒビターが、国際特許出願 W O 9 0 / 0 5 7 1 6、W O 9 0 / 0 5 7 1 9 及び W O 9 2 / 1 3 8 3 1 号に開示されている。さらなる合成 M M P インヒビターには、欧州特許出願 E P - A - 1 2 6 9 7 4 及び E P - A - 1 5 9 3 9 6 号並びに米国特許 4 5 9 9 3 6 1 及び 4 7 4 3 5 8 7 号に記載されているものが包含される。さらに別のインヒビターは、バチマスタット（British Bio-technology Ltd.）としても知られる B B - 9 4 であり、例えば欧州特許出願 E P - A - 2 7 6 4 3 6 号を参照されたい。国際特許出願 W O 9 0 / 0 5 7 1 9 号は、M M P インヒビター 4 -（N - ヒドロキシアミノ） - 2 R - イソブチル - 3 S -（チオ - フェニルチオメチル）スクシニル - L - フェニルアラニン - N - メチルアミド及び 4 -（N - ヒドロキシアミノ） - 2 R - イソブチル - 3 S（チオメチル）スクシニル - L - フェニルアラニン - N - メチル - アミドをも開示している。国際特許出願 W O 9 0 / 0 5 7 1 6 号は、M M P インヒビター 4 -（N - ヒドロキシアミノ） - 2 R - イソブチルスクシニル - L - フェニルアラニン - N -（3 - アミノメチルピリジン）アミド及び [4 - N - ヒドロキシアミノ） - 2 R - イソブチル - 3 S - メチルスクシニル - L - フェニルアラニン - N - 4 -（2 - アミノエチル） - モルホリノアミドを開示している。

【 0 0 4 1 】

天然及び合成コラーゲンインヒビターの性質は異なっていることがある。個々のインヒビターはしばしば異なる特異性及び力価を有する。可逆性であるインヒビターもあれば非可逆性のものもある。一般に、インヒビターの阻害効果が強いほど良い。一般的には、広域スペクトルMMPインヒビター、例えばイロマスタットが好ましい。

【0042】

MMPインヒビターは、抗MMPポリクローナル又はモノクローナル抗体分子であってよい。特定のMMPに特異的な抗体を作製でき、或る状況ではそのような特異的インヒビターの使用が好ましいであろう。例えば、MMP 1、MMP 2又はMMP 3（それぞれコラゲナーゼ、72 kDゼラチナーゼ又はストロメリシン）に対する抗体又はこれらの2若しくはそれ以上の混合物を使用できる。そのような抗MMP抗体の作製方法は当業者に周知である。

10

【0043】

好ましくはMMPインヒビターは上に述べた合成インヒビターの何れか1つである。好ましいインヒビターには、ペプチドヒドロキサム酸又はその医薬的に許容し得る誘導体が包含される。特に好ましいのは、米国特許5189178；5183900及び5114953号に記載及び特許請求されている化合物である。低い K_i 値、即ち高い pK_i 値を持つ化合物もまた一般的に好ましい。好ましくは、MMPインヒビターは、MMPの活性部位にある亜鉛に可逆的に結合するヒドロキサム酸誘導体、より好ましくは右側結合体である。

【0044】

20

上に述べたように、特に好ましい態様では、MMPインヒビターは、バチマスタット、マリマスタット、プリノマスタット、タノマスタット、トロケード、AG3340、CGs227023A、BAY12-9566、BMS-275291、及びイロマスタットより成る群、又はこれらの任意の機能的誘導体から選ばれる。より好ましくは、MMPインヒビターはイロマスタット、又はその任意の機能的誘導体である。種々のMMPインヒビターの機能的誘導体は当業者に周知である。例えば、イロマスタットの機能的誘導体が米国特許5183900号に開示されている。イロマスタットは現在知られている最も強力なコラゲナーゼインヒビターの1つであるため、特に好ましい。しかしながら或る適用では、より強力でない（より弱い）インヒビターの使用が好ましいこともある。

【0045】

30

本発明者等による研究は、イロマスタットが、結膜下創傷治癒の際に毒性作用なしにMMPを阻害できることを証明した。これらの理由で本発明者等は、瘢痕形成阻害に使用するため、始めにイロマスタットに焦点を合わせた。

【0046】

上に指摘したように、イロマスタット（分子式 $C_{20}H_{28}N_4O_4$ 、388.47 g/mol）は、正式化学名がN-[(2R)-2-(ヒドロキサミドカルボニルメチル)-4-メチルペンタノイル]-Lトリプトファンメチルアミドであるペプチド類似体である。これは広域スペクトルヒドロキサマートMMPインヒビターである（Galardy et al. 1994a）。報告されている K_i 値は以下のとおりである：ヒトMMP-1（線維芽細胞コラゲナーゼ）：0.4 nM、ヒトMMP-3（ストロメリシン）：27 nM、ヒトMMP-2（72 kDaゼラチナーゼ）：0.5 nM、ヒトMMP-8（好中球コラゲナーゼ）：0.1 nM、ヒトMMP-9（92 kDaゼラチナーゼ）：0.2 nM（Galardy et al. 1994c）。

40

【0047】

本発明に係る固体剤形は、1以上の治療活性物質、例えば1以上のMMPインヒビター又は2若しくはそれ以上の異なるクラスの治療活性物質を含んでなる。しかしながら、この固体剤形は、ただ1つの治療活性物質、例えばMMPインヒビターを含んでなることが好ましい。

【0048】

本発明の第二の局面によれば、治療に使用するための、第一局面による剤形が提供され

50

る。

【0049】

特にこの剤形がMMPインヒビターを含有する場合、組織瘢痕形成を防止又は低減させる際の使用が好ましい。或る態様では、瘢痕形成は、眼の、眼周囲の、又は眼内である。特別な態様では、この剤形を緑内障手術後に埋め込む。記載したような例においてこの剤形は結膜下腔に埋め込むことができる。

【0050】

MMPインヒビターを固体剤形で提供することにより、緩徐な溶解速度が達成され、それにより、必要な原位置 (in situ) MMPインヒビター濃度を少なくとも30日間達成することが可能となる。こうした緩徐な溶解速度は、瘢痕形成の防止又は実質的な低減をもたらす、処置される患者にとってより良い転帰を導く。MMPインヒビター溶液を注射する従来の方法では、MMPインヒビターのクリアランスは数分以内に起こる。MMPインヒビターの投与に徐放性ゲルを使用したとしても、約3～6時間以内にクリアランスが起こる。固体剤形のMMPインヒビターを投与することにより、クリアランスは30日間にわたって起こらない。本発明に係る適切な剤形のさらなる利点は、この固体剤形が原位置 (in situ) で完全に溶解及び/又は生分解するため、取り除く必要がないことである。

10

【0051】

本発明は、抗瘢痕形成剤を眼に何度も注射する不都合で危険な手技を回避できる。さらに、抗瘢痕形成剤への個体の暴露を減少させることにより、全身合併症 (例えば関節炎) のリスクが回避される。

20

【0052】

本発明はさらに、疾患の局所的予防又は治療のための埋め込み用薬剤の製造における第一局面の剤形の使用を提供する。特別な態様では、特に活性物質がMMPインヒビターである場合、その薬剤は組織における瘢痕形成の局所的予防又は治療のための埋め込みのためのものであってよい。

【0053】

関連して、本発明はさらに、それを必要とする患者において疾患を局所的に予防又は治療する方法を提供するものであり、その方法は、第一局面の固体剤形を、該疾患を予防又は治療するに十分な量で、埋め込みにより該患者に投与することを含んでなる。好ましい態様では、活性物質はMMPインヒビターであり、該患者の瘢痕形成を局所的に予防又は治療するために該剤形を投与する。そのような例においては、この剤形を、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みにより (例えば結膜下腔に埋め込むことにより) 投与できる。予防又は治療すべき瘢痕形成は、緑内障手術後のものであってよい。

30

【0054】

第三の局面では、本発明はさらに、局所埋め込みにより組織瘢痕形成を防止又は低減させるための埋め込み可能な固体薬剤の製造におけるMMPインヒビターの使用を提供する。同様に本発明は、組織瘢痕形成の防止又は低減に使用するためのMMPインヒビターを提供し、ここで、該MMPインヒビターは、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤を含有していてもよい、局所埋め込みのための埋め込み可能な固体薬剤として製剤化される。それを必要とする患者における組織瘢痕形成の局所的予防又は治療方法であって、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、局所埋め込みのための埋め込み可能な固体剤形を投与することを含んでなる方法。

40

【0055】

本発明の第四の局面によれば、固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みによる治療に使用するための、埋め込み可能な固体剤形が提供される。同様に本発明は、固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みによる、疾患の局所的予防又

50

は治療用薬剤の製造のための、埋め込み可能な固体剤形の使用を提供する。それを必要とする患者において疾患を局所的に予防又は治療する方法であって、固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、埋め込み可能な固体剤形を、眼への、眼周囲への、又は眼内への埋め込みにより投与することを含んでなる方法もまた提供される。

【0056】

この第四局面は、固体形態の活性物質を含有する固体単位剤形を、その場所での活性物質の放出にとって適切な、眼の、眼内の、又は眼周囲の部位に埋め込むことができるという驚くべき発見に基づいている。この活性物質は、好ましくは実質上水不溶性（上に定義のとおり）である。このような特徴は、該剤形からの活性物質のより長期且つより安定な放出を実現する。第三局面の好ましい態様では、活性物質はマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターである。MMPインヒビターは第一局面に関連して上に定義したとおりであってよい。

10

【0057】

第五の局面では、本発明は、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、滅菌された、埋め込み可能な固体剤形を提供する。このような剤形の滅菌は、それがインビボで無菌部位に埋め込まれることを可能にする。

【0058】

さらに本発明は、上記のような固体剤形の製造におけるマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターの使用を提供する。

20

【0059】

第五局面による剤形の製造方法もまた提供され、その方法は、

i . マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビター及び存在する場合は賦形剤を含有する圧縮剤形、例えば錠剤を製造し、そして、

ii . その圧縮剤形をガンマ線照射することにより滅菌する、ことを含んでなる。

【0060】

さらに本発明は、上記の、そしてMMPインヒビターを含有する剤形を、緑内障濾過手術の実施に必要な手術用機器と共に含んでなるキットを提供する。

30

【0061】

本発明はさらに、それを必要とする患者における組織瘢痕形成を防止又は低減させる方法であって、固体剤形のマトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを、組織瘢痕形成を防止又は低減させるに十分な量で当該患者に投与することを含んでなる方法を提供する。

【0062】

特に記載の無い限り、本発明に係る固体剤形は、所望の溶解速度を持つ任意の固体剤形、例えば錠剤であってよい。所望の溶解速度とは、周囲の媒質中に治療有効濃度の該治療物質を実質的な時間放出させ得るような速度である。例えば、少なくとも1時間、より好ましくは少なくとも1日、さらに好ましくは少なくとも5日間、より好ましくは少なくとも20日間、より好ましくは少なくとも30日間、そして幾つかの例では60日間に至るまでである。様々な投薬レジメンもまた使用できる。例えば、各々5日間の放出を提供する一連の、例えば5個の錠剤を、術後に1部位へ埋め込むことが可能であろう。これらの錠剤は様々な用量を含有し得る。このことにより、ことによると種々の濃度を用いた活性物質（例えばMMPインヒビター）を使用する25日間程の継続処置が可能となるであろう。

40

【0063】

治療活性物質がイロマスタットである場合、重量約2～5mgの固体剤形を使用すると、10μMのMMP阻害濃度が少なくとも30日間維持されることが判明した。原位置（in situ）で維持される活性物質の濃度は、その物質の溶解度及び該固体剤形が埋め込ま

50

れる組織内の流体の固有の流速によって変化する。

【0064】

好ましくはこの固体剤形は、組織内への埋め込みに好適であり、埋め込まれると徐々に溶解する。好ましくはこの固体剤形は、少なくとも1日、好ましくは少なくとも5日間、より好ましくは少なくとも10日間、より好ましくは少なくとも20日間、そして最も好ましくは少なくとも30日間、そして幾つかの例では最長60日間にわたって溶解する。

【0065】

この固体剤形の形状は、その表面積を変えることにより溶解速度に影響を及ぼし得る。この固体剤形は、溶解速度に影響を及ぼすポリマーで被覆することができる。そのようなポリマーは当業者に周知である。しかしながら、好ましくは該固体剤形はポリマーで被覆されていない。特に、分解生成物が毒性を示し得る分解性ポリマーの場合、組織から排泄される際に局所炎症反応が誘発され得るため、係るポリマーの使用は一般的に好ましくない。賦形剤及び/又は被覆のない錠剤を使用するもう一つの利点は、該剤形の周囲にインヒビターで蛋白性カプセルが形成されないことである。殆どの埋め込み剤はカプセル形成を導く異物反応を惹起し、また、殆どの被覆剤は、組織に残された場合にカプセル形成を引き起こすと予想されるが、これは炎症反応の一形態である。

10

【0066】

疾患を予防又は治療するためにデリバリーされる治療活性物質の濃度は、標準技術を用いて決定できるが、活性物質がMMPインヒビターである場合、組織瘢痕形成を防止又は低減させるのに必要な濃度は、約 $1\mu\text{M}$ ～約 $1000\mu\text{M}$ 、より好ましくは約 $10\mu\text{M}$ ～約 $500\mu\text{M}$ である。

20

【0067】

該固体剤形の形状は、意図する用途によって変わるであろう。例えば、この固体剤形をGFS後の組織瘢痕形成を防止するために使用しようとする場合は、それが結膜下腔にデリバリーされ得る形状及びサイズであるのが好ましい。例えば該固体剤形は、直径5mm又はそれ以下で厚さ2mm又はそれ以下の錠剤であるのが好ましい。好ましくはこの錠剤は、0.1～4mmの直径及び0.1～1mmの厚さを持つ。固体剤形の形状は、予防又は治療しようとする疾患によって変わるであろう。該固体剤形は、処置されるべき組織、例えば腫瘍組織、硝子体液等の中に注射できるようなサイズとすることができる。

30

【0068】

本発明は、疾患の局所的予防又は治療のための、固体剤形中に入れた実質上水不溶性の治療活性物質を提供する。

【0069】

緩徐な溶解速度が達成される固体剤形中の実質上水不溶性治療活性物質を提供することにより、該物質の必要なin situ濃度が治療有効時間の間達成されることが可能であるということが見出された。この緩徐な溶解速度は、身体に限局された領域が該物質に長時間暴露される結果をもたらし、より有効な局所処置を導く。さらなる利点は、該固体剤形は、in situで溶解するので取り除く必要がないことである。本発明は、患者個人に治療活性物質を何度も注射する不都合な手技を回避できる。さらに、該物質への個体の暴露を減らすことにより、全身合併症のリスクを回避できる。

40

【0070】

本発明はさらに、疾患の予防又は治療のための局所デリバリー用固体薬剤の製造における実質上水不溶性治療活性物質の使用を提供する。

【0071】

さらに本発明は、固体剤形に入れた、疾患を予防又は治療するに十分な量の、実質上水不溶性の治療活性物質を該患者に局所投与することを含んでなる、それを必要とする患者における該疾患の予防又は治療方法を提供する。「実質上水不溶性」という語は上に定義した。

【0072】

本発明に係る固体剤形は、好ましくは、総体積が $0.1\text{mm}^3 \sim 1.5\text{cm}^3$ 、より好

50

ましくは $0.5 \text{ mm}^3 \sim 1 \text{ cm}^3$ である。該固体剤形は 1 又は 2 以上の賦形剤を含んでいてもよいが、好ましくは実質的に賦形剤を含まない。「実質的に賦形剤を含まない」という語は、該固体剤形が 50% (w/w) 未満の賦形剤、好ましくは 40% (w/w) 未満の賦形剤、より好ましくは 10% (w/w) 未満の賦形剤を含んでなることを意味し、最も好ましくは該固体剤形が最大限でも微量 (1 ~ 2% (w/w)) の賦形剤を含んでなることを意味する。上記のように、本発明の剤形は、賦形剤が好ましくはインビボで生体吸収性及び / 又は生分解性である限り、必要とあらばこれらの限界を超えたレベルで賦形剤を含有することができる。驚くべき事に、全て MMP インヒビターで構成される固体剤形は、組織瘢痕形成を防止又は低減させるための適切な溶解速度を有することが判明した。

【0073】

好適な賦形剤は当業者に周知であり、任意の常套的な非毒性の医薬的に許容し得る担体、アジュバント又は媒質を包含する。例えば、使用できる医薬的に許容し得る担体、アジュバント及び媒質には、イオン交換樹脂、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、緩衝物質、例えば磷酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三珪酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースに基づく物質、エチルセルロース、中又は高分子量 (例えば、数平均分子量 600 又はそれ以上)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ロウ、固体ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー、羊毛脂、乳糖及びコーンスターチがある。好ましい賦形剤は、インビボで生分解性及び / 又は埋め込み部位から生体吸収性である。

【0074】

該固体剤形は 1 又は 2 以上のさらなる活性物質を含んでいてもよい。好適なさらなる活性物質は、代謝拮抗物質、細胞毒性物質、抗成長因子 (例えば、TGF、VEGF 等)、又は該治療処置を支援できるその他任意の物質を包含する。例えば、治療物質が MMP インヒビターである場合、さらなる活性物質もまた組織瘢痕形成を防止することが好ましい。しかしながら、該固体剤形中に含まれる唯一の活性物質が実質上水不溶性治療物質、例えば MMP インヒビターであることが好ましい。

【0075】

該固体剤形の重量は、その意図する用途及び存在するかも知れない賦形剤又はさらなる活性物質の量によって変わるであろう。例えば、該固体剤形が GFS の間の組織瘢痕形成の防止に使用されるべきものであり、全体が、実質上水不溶性治療物質、例えば MMP インヒビターで構成される場合、固体剤形の重量は、10 mg 未満、より好ましくは 6 mg 未満、最も好ましくは 1 ~ 5 mg であるのが好ましい。固体剤形の重量は、その意図する用途によって変わるであろう。好ましくは該固体剤形は、1 ~ 5 mg の実質上水不溶性治療物質、例えば MMP インヒビターを含んでなる。この固体剤形は、使用に際して、疾患が起こった、又は起こりそうな身体内の部位に位置させるのであるから、滅菌するのが好ましい。該固体剤形は任意の標準技術を用いて滅菌できる。好ましくは該固体剤形はガンマ線照射を用いて滅菌する。

【0076】

本発明の好ましい態様によれば、実質上水不溶性治療物質は、組織瘢痕形成を防止又は低減させるための MMP インヒビターである。本明細書に記載の MMP インヒビターの固体剤形を使用して、いかなる種類の組織瘢痕形成も防止又は低減させ得る。

【0077】

瘢痕形成はしばしば火傷の治療の際に起こる。この火傷は、化学的、熱的又は放射線火傷であってよく、眼、皮膚表面又は皮膚及び下層組織のものであってよい。例えば放射線治療により惹起された、内部組織の火傷がある場合もある。瘢痕形成は物理的及び / 又は美容上の問題、例えば運動の喪失及び / 又は外観の変形を導くことがある。

【0078】

瘢痕形成は、皮膚移植片を作製する場合にも起こる。様々な理由で皮膚移植片が適用され、瘢痕形成が物理的及び美容的問題をもたらすことがある。例えば重度の火傷の場合の

10

20

30

40

50

ように多くの皮膚移植片を要する場合、これは特に重大な問題である。

【0079】

防止又は低減させることのできる特別な種類の組織瘢痕形成には、眼科手術後の眼の組織の瘢痕形成がある。殆どの種類の眼科手術は幾らかの組織瘢痕形成を引き起こす。例えば、新たな流出経路を創設する緑内障濾過手術（GFS）は、組織の瘢痕形成のためにしばしば失敗する。故に、瘢痕組織形成を防止する方法は極めて貴重である。瘢痕組織は角膜外傷又は角膜手術、例えば近視又は屈折異常のレーザー又は外科的処置の後にも形成され得る。角膜混濁及び水晶体摘出もまた瘢痕形成を惹起し得る。瘢痕組織はさらに、硝子体液又は網膜の上／中にも形成されることがあり、例えばこれは若干の糖尿病患者において最終的に失明を引き起こし、また、網膜剥離手術後に形成される。防止又は低減させることのできる他のタイプの瘢痕形成には、斜視、眼窩若しくは眼瞼手術後の眼窩内若しくは眼及び眼瞼筋上に形成される瘢痕、又は、緑内障手術後に起こり得る甲状腺眼症の際に起こる結膜の瘢痕形成、又は瘢痕性疾患、炎症性疾患（例えば類天疱瘡）若しくは感染性疾患（例えばトラコーマ）において起こる結膜の瘢痕形成が包含される。さらに、組織再生を可能にさせるような局所眼環境の調製は、本発明に係る剤形の恩恵を受けるであろう。

10

【0080】

瘢痕形成は、未熟児網膜症、黄斑変性、及び近視にも関連する。眼神経の瘢痕形成もまた緑内障で起こり得る。

【0081】

別の形態の瘢痕形成は、瘢痕収縮、即ち瘢痕の線維組織が縮むことによる収縮である。幾つかの場合には、瘢痕は、その収縮が重大な変形を惹起する瘢痕である、悪性瘢痕となることがある。胃潰瘍が治癒する時に形成される瘢痕組織の収縮により、患者の胃は、砂時計拘縮で事実上二つの別々のチェンバーに分かれることがある。瘢痕組織の収縮により、通路及び管路の閉塞、瘢痕狭窄が起こり得る。血管の収縮は、例えば手術又は血管形成術後に、原発性閉塞又は外科的外傷が原因で起こり得る。他の管腔臓器、例えば尿管の狭窄もまた起こり得る。偶発的創傷に由来するものであろうと手術に由来するものであろうと、いかなる形態の瘢痕形成が起こっても問題が発生し得る。

20

【0082】

瘢痕組織が形成されそうな場合であらうと、形成されつつある場合であらうと、又は形成されてしまった場合であらうと、MMPインヒビターの固体剤形が使用できる。

30

【0083】

さらに瘢痕形成は、コラーゲン含有組織の収縮に関わり、手術又は事故に起因する外傷後状態、例えば手又は足の腱の損傷、移植後状態及び病的状態、例えば強皮症、デュピュイトラン拘縮及び表皮水疱症を含む、皮膚及び腱の状態にも関わっている。

【0084】

MMPインヒビターの固体剤形は、好ましくは化学的火傷、熱的火傷若しくは放射線火傷、皮膚移植、手術若しくは事故に起因する外傷後状態、緑内障手術、糖尿病関連眼疾患、強皮症、デュピュイトラン拘縮、表皮水疱症又は手若しくは足の腱の損傷に関連する組織瘢痕形成の予防若しくは治療に使用される。好ましくは、処置はできるだけ早く、有利にするには直ちに、そして最も有利なのは最初の瘢痕形成の徴候の前に行うべきである。上に指摘したように、該固体剤形は、好ましくは組織瘢痕形成を防止又は低減させるために手術部位に埋め込むためのものである。

40

【0085】

MMPインヒビターを含んでなる固体剤形は、眼へのデリバリー及び眼組織の瘢痕形成を防止するためのものであることが特に好ましい。したがって、MMPインヒビターを含んでなる固体剤形は、好ましくは眼科手術、とりわけGFSの後の眼組織の瘢痕形成を防止又は低減させるために使用される。特に、GFSの後に結膜下腔内に該固体剤形を入れることにより、MMPインヒビターが房水中に徐々に放出されることが見出された。MMPインヒビターの存在は、ブレブ（切開創を覆う組織）が瘢痕形成するのを防止し、それ

50

により、流体が、房水から切開創を通して流出することを防ぐ。

【0086】

本発明の好ましい態様では、実質上水不溶性の治療物質、例えばMMPインヒビターの固体剤形は、本質的に、実質上水不溶性の治療物質、例えばMMPインヒビターで構成される。本明細書で使用する「本質的に～で構成される」という語は、該固体剤形が、実質上水不溶性の治療物質、例えばMMPインヒビターで構成されており、他の構成成分を微量（最大約1～2%（w/w））含むに過ぎないことを意味する。

【0087】

本発明はさらに、埋め込み可能な錠剤の形態である、実質上水不溶性の治療物質を含んでなる固体医薬組成物を提供する。好ましくはこの錠剤は、直径5mm又はそれ以下で、且つ好ましくは2mm又はそれ以下の厚さを有する。この錠剤は好ましくは、 $0.1\text{ mm}^3 \sim 1.5\text{ cm}^3$ の総体積を有する。治療物質は上に定義のとおりである。上に述べたようにこの錠剤は賦形剤及びその他の活性物質を含んでなることがあるが、好ましくは実質的に賦形剤を含まず、本質的に該治療活性物質で構成される。

10

【0088】

好ましい態様では、本発明はさらに、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを含んでなる、錠剤の形態の、埋め込み可能な固体医薬組成物を提供する。好ましくは、該錠剤は直径5mm又はそれ以下で、且つ好ましくは2mm又はそれ以下の厚さを有する。この錠剤は好ましくは、 $0.1\text{ mm}^3 \sim 1.5\text{ cm}^3$ の総体積を有する。

【0089】

20

MMPインヒビターは上に定義のとおりである。この錠剤は、好ましくは、眼科手術、特にGFS後の組織瘢痕形成を防止するために結膜下腔内に挿入できるようなサイズとする。上に指摘したように、この錠剤は賦形剤及びその他の活性物質を含んでなることがあるが、好ましくは実質的に賦形剤を含まず、本質的にMMPインヒビターで構成される。

【0090】

さらに本発明は、実質上水不溶性の治療物質を含んでなる、重量10mg未満、好ましくは6mg未満の錠剤の形態の、固体医薬組成物を提供する。

【0091】

治療物質は上に定義のとおりである。上に指摘したように、この錠剤は賦形剤及びその他の活性物質を含んでなることがあるが、好ましくは実質的に賦形剤を含まず、本質的に該治療物質で構成される。

30

【0092】

好ましい態様では、さらに本発明は、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターを含んでなる、重量10mg未満、好ましくは6mg未満の錠剤の形態の、固体医薬組成物を提供する。

【0093】

MMPインヒビターは上に定義のとおりである。上に指摘したように、この錠剤は賦形剤及びその他の活性物質を含んでなることがあるが、好ましくは実質的に賦形剤を含まず、本質的にMMPインヒビターで構成される。

【0094】

40

さらに本発明は、実質上水不溶性の治療物質を含んでなる、滅菌された固体医薬組成物を提供する。好ましくはこの実質上水不溶性の治療物質は、マトリックスメタロプロテイナーゼインヒビターである。このMMPインヒビターは上に定義のとおりである。好ましくはこの医薬組成物は錠剤の形態である。上に指摘したように、この医薬組成物は賦形剤及びその他の活性物質を含んでなることがあるが、好ましくは実質的に賦形剤を含まず、本質的には、唯一の活性物質としての実質上水不溶性の治療物質で構成される。この固体医薬組成物は、ガンマ線への暴露によって滅菌される。

【0095】

本発明はさらに、

- i. 実質上水不溶性の治療物質の固体錠剤を形作り；そして、

50

i i . この錠剤をガンマ線で照射して滅菌する、
ことを含んでなる、実質上水不溶性の治療物質を含んでなる滅菌された固体医薬組成物を
製造する方法を提供する。

【0096】

本発明方法は、組織瘢痕形成を防止又は低減させるための滅菌固体医薬組成物の製造を
可能にする。実質上水不溶性の治療物質の固体錠剤を形作る工程は、任意の適当な技術を
用いて実施できる。好ましくは、この固体錠剤は、打ち抜き型又はその他の適当な技術を
用いて、実質上水不溶性治療物質を固体錠剤に圧縮することにより形作る。この錠剤をガ
ンマ線照射する工程は、好ましくは、滅菌を確実にするために錠剤を25 K G y 線量に付
すことを含んでなるが、より低い線量で充分であることもある。治療物質は上に定義のと
おりであり、好ましくはMMPインヒビターである。上に指摘したように、この錠剤は賦
形剤及びその他の活性物質を含んでなることがあるが、好ましくは実質的に賦形剤を含ま
ず、本質的に、実質上水不溶性の治療物質で構成される。

10

【0097】

本発明はさらに、MMPインヒビターを含んでなる固体剤形及び緑内障濾過手術の実施
に必要な手術用機器を含んでなるキットを提供する。

【0098】

MMPインヒビターは上に定義のとおりである。固体剤形もまた上に定義のとおりであ
るのが好ましい。このキットは複数の該固体剤形を含んでなるかも知れず、その場合、必
要な用量に応じて幾つかの固体剤形を患者に埋め込むことができる。このキットはまた、
この固体剤形の使用方法を指示する説明書をも含んでなることがある。

20

【0099】

多くの身体組織、例えば結膜下は、容量が小さく水流動性が低いため、非沈降状態が存
在する。固体形態の殆どの活性物質の溶解の律速段階は、これらの非沈降状態により引き
起こされる。流動性が一定範囲内であると考えられる状態における溶解は、主として直線
的であろう。このことは投与量の廃棄及びバースト放出動態を防ぎ、一定の持続的な活性
物質濃度を可能にする。驚くべき事に、賦形剤のない錠剤剤形を使用する場合、局所接触
組織の毒性は観察されない。これもまた驚くべき事に、砕けたり粉々になったりしない小
錠剤を製造することができる。これについての特定の理論に拘束される訳ではないが、こ
れは、微量の残留水及び生物活性物質の難溶性に起因すると思われる。賦形剤の不在は、
活性物質がその賦形剤と混和及び共存することを確保する必要性を排除する。これは、典
型的には、最終剤形において活性物質の相分離が起こらないことを確実にするために必要
とされる。

30

【0100】

実質上水不溶性の治療物質、例えばMMPインヒビターを、賦形剤無しで使用するこ
とは、それがこの形態において安定であり且つその活性を維持するということから、驚くべ
き事である。一般に、賦形剤は活性物質の安定な分散を維持し凝集現象を防止するために
必要であると予想されるため、これは驚くべき事である。よって、埋め込み用に設計され
た、賦形剤を殆ど含まない固体剤形において、活性物質を反復投与する必要無しにその有
効性が観察されることは、驚くべき事である。

40

【0101】

この剤形は、結膜下に固有の、そして一般には組織に固有の、非沈降状態での使用に合
わせて設計されるため、大部分が活性物質から作られている固体錠剤形態の使用は、生物
活性物質の長期且つ一定の局所濃度の維持に最適となるであろう。

【0102】

本発明の第六の局面によれば、固体形態の抗体を、任意により1又は2以上の医薬的に
許容し得る賦形剤と共に含んでなる固体単位剤形の医薬組成物が提供される。

【0103】

「抗体分子」と同義である「抗体」という語は、本発明の第一局面に関連して使用され
る意義と同じ意義を有する。

50

【0104】

これまで、治療用又は診断用抗体は一般に水溶液として製剤化及び投与されてきた。或る場合には、抗体は凍結乾燥固体として供されてきたが、この固体は使用前に再構成されねばならず、そこから得られる溶液から適切な用量を得なければならない。驚くべき事に本発明者等は、抗原結合を保持し、且つインビボ使用のための適当な放出特性を伴った、固体単位剤形として抗体を製剤化することが可能であることを見出した。さらに、抗体を固体単位剤形として製剤化することによりインビボ埋め込み後の抗体の持続放出の達成が可能であるが、そのような放出は水性注射用製剤では達成できない。このような結果は他の蛋白型治療用又は診断用物質でも達成できる。

【0105】

或る態様では、抗体はモノクローナル抗体である。特にこの抗体は腫瘍性疾患の予防又は治療を適応とすることができ、例えば抗VEGF抗体であってよい。抗VEGF抗体の例はベバシズマブ（アバスチン）である。

【0106】

本発明のこの局面の組成物は、好ましくは滅菌される。

【0107】

1又は2以上の賦形剤が存在する場合、これらは好ましくは、インビボ埋め込み後に生分解性及び/又は生体吸収性である。或る態様では、該組成物は実質上賦形剤を含まない（上に定義のとおりである）。幾つかの態様では、或る種の賦形剤、例えば安定化用糖類（例えばトレハロース）、緩衝塩、界面活性剤及び/又は、水性注射用抗体製剤に典型的に含有される類似の比較的可溶性の賦形剤を存在させることができ、幾つかの例では、本発明に係る組成物の有利な性質に著明な影響を及ぼさない、かなりの量で存在させることができる。事実、幾つかの例では、賦形剤の配合を利用して、該組成物からの抗体の放出を改善及び/又は制御できる。したがって、親水性ポリマー、例えばヒアルロン酸を本発明に係る抗体錠剤組成物に含有させ得ること、そしてそれらが適当量存在する場合には抗体放出の増強を導き得ることが判明した。より大量では、ヒアルロン酸のような親水性ポリマーは、より持続的な抗体放出を導くことができるかも知れない。

【0108】

この局面の組成物は圧縮によって製造できる。この種の好ましい組成物は錠剤である。何れにせよ各々の固体単位剤形は、好ましくは $0.1\text{ mm}^3 \sim 1.5\text{ cm}^3$ の体積を持ち、及び/又は最大寸法5 mm以下であり、及び/又は重量10 mg以下である。

【0109】

この局面の組成物は、1又は2以上のさらなる治療活性成分を含有でき、それは抗体であってもそうでなくてもよく、そして固体形態であってもそうでなくてもよい。

【0110】

本発明はさらに、治療に使用するための第六局面による組成物を提供する。加えて本発明は、腫瘍性疾患の予防又は治療に使用するための、第六局面による組成物を提供する。同様に本発明は、それを必要とする患者における腫瘍性疾患の予防又は治療方法を提供し、この方法は、該患者に第六局面による医薬組成物を投与することを含んでなる。

【0111】

本発明の第七の局面によれば、固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、埋め込み可能な固体剤形[ここで、この1又は2以上の賦形剤は、それが存在する場合、その1又は2以上の賦形剤の化学的又は生化学的分解により活性物質の放出を制御することはない]が提供される。この剤形は好ましくは滅菌される。

【0112】

本発明の第八の局面によれば、固体形態の治療活性物質を、任意により1又は2以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる、埋め込み可能な固体剤形[ここで、この剤形は圧縮により製造される]が提供される。この剤形は好ましくは滅菌される。

【0113】

本発明の第九の局面によれば、固体形態の治療用又は診断用蛋白質、例えば抗体を、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる固体単位剤形の医薬組成物 [ここで、この剤形は圧縮により製造される] が提供される。この局面の剤形は、好ましくは錠剤の形態である。この局面の剤形は、好ましくは実質上賦形剤を含まない。該剤形はさらに、好ましくは滅菌されている。該剤形は好ましくは埋め込み可能であり、そして好ましくは、埋め込みへの適合性に関して上に記載した 1 又は 2 以上のさらなる特徴を有する。

【 0 1 1 4 】

第十の局面によれば、本発明はさらに、その部位を冒している状態の局所的予防又は治療のために、インビボ部位に治療活性物質をデリバリーする方法であって、固体形態の治療活性物質を、任意により 1 又は 2 以上の医薬的に許容し得る賦形剤と共に含んでなる固体剤形を、当該部位に埋め込むことを含んでなる方法を提供する。或る態様では、この剤形は実質上賦形剤を含まない。或る態様では、この賦形剤は非ポリマー性である。

【 0 1 1 5 】

ここに本発明を、単なる例として以下の図面に準拠して説明する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 1 1 6 】

【 図 1 】 図 1 は、pH 7.6 の水溶液中でのイロマスタットの溶解度の検量線を示す。

【 図 2 】 図 2 は、イロマスタット錠 1 からの放出プロファイルを示す。

【 図 3 】 図 3 は、錠剤 1 を入れたリグから採集された試料中のイロマスタット濃度を示す

。 【 図 4 】 図 4 は、イロマスタット錠 2 からの放出プロファイルを示す。

【 図 5 】 図 5 は、錠剤 2 を入れたリグから採集された試料中のイロマスタット濃度を示す

。 【 図 6 】 図 6 は、5 - F U の溶解度の検量線を示す。

【 図 7 】 図 7 は、5 - F U 錠からの放出プロファイルを示す。

【 図 8 】 図 8 は、リグから採集された試料中の 5 - F U 濃度を示す。

【 図 9 】 図 9 は、種々の条件下での、賦形剤を含まない錠剤から放出された 5 - F U の累積放出 (a) 及び濃度 (b) を示す。この放出プロファイルは、

【 化 1 】

- ◆ 50 μ l チェンバー内の錠剤、
- 200 μ l チェンバー中央の錠剤、
- ▲ 流入管に対して閉鎖された 200 μ l チェンバー内に置かれた錠剤、
- 流出管に対して閉鎖された 200 μ l チェンバー内に置かれた錠剤、及び、
- * 200 μ l チェンバーのそばにある錠剤

、を示す。

【 図 1 0 】 図 1 0 は、賦形剤を含まない錠剤から放出されたトリアムシノロンの累積放出 (a) 及び濃度 (b) を示す。

【 図 1 1 】 図 1 1 は、賦形剤を含まない錠剤から放出されたデキサメタゾンの累積放出 (a) 及び濃度 (b) を示す。

【 0 1 1 7 】

【 図 1 2 】 図 1 2 は、賦形剤を含まない錠剤から放出されたナプロキセンの累積放出 (a) 及び濃度 (b) を示す。

【 図 1 3 】 図 1 3 は、200 μ l 流動溶解リグに入れた賦形剤を含まない錠剤から放出されたイロマスタットの累積放出 (a) 及び濃度 (b) を示す。

【 図 1 4 】 図 1 4 は、実質上賦形剤を含まない錠剤からのペバシズマブの放出プロファイ

ル及び活性保持を示す。

【図 1 5】図 1 5 は、実際のデータ点をプロットした、図 1 4 の「活性蛋白」データを示す。

【図 1 6】図 1 6 は、市販の注射用製品アバスチンから得られたものと比較した、賦形剤を含まない錠剤からのベパシズマブのサイズ排除クロマトグラフィー軌跡を示す。

【図 1 7】図 1 7 は、本発明に係る錠剤及び賦形剤としてヒアルロン酸を含有する錠剤からのベパシズマブの放出プロファイルを示す。

【実施例】

【0118】

実施例

溶解性実験は、イロマスタット及びその他の MMP インヒビターの治療用量が、固体錠剤形態のイロマスタット又はその他の MMP インヒビターの遅速溶解によって達成できる可能性を示唆した。クリアランスがインビトロフローセルにおいて 5 分未満で起こる単純な注射と比較して、この錠剤形態のイロマスタットでは長期放出が達成されることが証明された。次に、臨床的に検証されたインビボ G F S モデルを用いて、最長 30 日間の様々な時点での、手術部位における長期放出の効果を調べた。G F S に関してイロマスタットは毒性でないことが見出されているが、この教示は、種々の MMP インヒビター及びその他の実質上水不溶性治療物質にも適用できる。

【0119】

材料及び方法

流動システム

放出動態について幾らかの指標を得るために、50 ~ 200 μ l 容量の流動リグを用いてプレブのモデルとした。イロマスタット錠剤（1 リグあたり 1 個の錠剤）をフローチェンバー内に置いた。2 本の管を各リグに接続する。一方は水溶液を導入する蠕動ポンプに接続し、他方はリグからこの溶液を排出させる。流速を利用して、結膜下腔への、及び結膜下腔から強膜静脈に至るこの水溶液の流動をモデル化する。溶液がリグから流出する際に試料を採取し、この徐放系におけるイロマスタットの濃度を決定する。

【0120】

一定範囲の流速をこのリグ実験に使用したが、殆どの実験では、流速 2 μ l / 分を使用して、プレブにおける水の流速をシミュレートした。眼内の実際の状態をさらにシミュレートするため、使用した水溶液を pH 7.4 ~ 7.6（これが正常なヒト房水の pH であるため）に維持し、温度を 37 °C に維持した。この水溶液は Oxoid（登録商標）リン酸緩衝化生理食塩水錠剤を用いて調製した（脱イオン水 100 ml あたり 1 錠）。この PBS 錠を脱イオン水に溶解し、pH を 7.6 に調節した。この水溶液を 37 °C に保持した。

【0121】

錠剤の製造

錠剤用パンチ及びダイを使用し、固体イロマスタットをダイに置き、パンチを取り付ける。この固体イロマスタットは、ダイに置く前に精確に秤量した。次に、取り付けたパンチ - ダイを錠剤圧縮機中に入れ、約 10 秒間 5 bar の圧力で圧縮した。

【0122】

HPLC 方法

幾つかの逆相カラム及び移動相を評価し、イロマスタットの HPLC 分離に必要な最適条件を決定した。C-18 カラム（SIGMA）及び 25% アセトニトリル水性移動相が良好な基線分離を与えることが判明した。移動相は以下のように調製した。緩衝液 1000 ml を作製するために、酢酸アンモニウム（Fluka）1.54 gm、99.5% トリエチルアミン 6 ml（Sigma Aldrich）、脱イオン水 ~ 950 ml を混合し、次いで 100% 酢酸（Analar BDH）およそ 10 ml を加え、この緩衝液の pH を 5.0 \pm 0.1 に調節した。pH を調節する際、脱イオン水を加えて緩衝液の容量を 1000 ml とした。各試料のアリコート（0.1 ml）を HPLC バイアルに移し、次にこれを HPLC オートサ

10

20

30

40

50

ンプラーに入れた。移動相を 1 ml / 分で溶出し、UV 検出機を 280 nm に設定し、イロマスタット溶液の濃度を決定した (Galardy et al. 1994b)。各時点で 3 回の注入 (各 10 μ l) を評価した。UV 検出機にコンピューターを接続し、プログラム Chrom + を使用してピーク面積を解析し、イロマスタットの量を決定した。ピーク表面は、被験溶液中のイロマスタットの濃度を表す。3 個の測定値の平均を用いてイロマスタットの量を決定した。

【0123】

ガンマ線照射による錠剤の滅菌

欧州及び米国薬局方の規定に従い、投与される薬物の最終剤形は無菌である必要がある。錠剤製造は無菌条件で実施される訳ではなく、滅菌イロマスタットは市販されていないため、イロマスタット錠をガンマ線照射によって滅菌する必要があった。ガンマ線照射は、無菌処理及び濾過よりも優れた製品滅菌の確実性といった著明な利点を持つこと、製造された最終製品の内部を貫通すること、低温プロセスであること、そして単純な検証プロセスを有することから、幅広く利用されている。さらに、例えばエチレンオキシド滅菌の場合のような除去すべき残留物がない。潜在的な 1 つの不都合は、ガンマ線照射は試料内部の化学構造の改変を導き得る化学反応を開始させ得ることである。一般に、最低限の無菌性保証レベル SAL = 10^{-6} (処理後にその物体が非無菌である確率が百万分の一) の達成には 25 kGy の線量が必要である。より低い線量は、適当な無菌試験を使用して検証できる。欧州及び米国薬局方の規定の下では、25 kGy 線量の照射が無菌性を保証する (2000a; 2000b)。英国のクランフィールド大学と協力して、コバルト 60 ガンマ線源を利用した。これは、薬物及び生体材料を照射により滅菌するのに好適であると考えられる。よってイロマスタットを未加工粉末及び製造済み錠剤として照射した。コバルト 60 ガンマ線源は 1 時間あたり約 4500 kGy の照射にあたることから、25 kGy の暴露を達成するために試料をコバルト 60 パノラマ式チェンバーに約 5 時間 35 分間放置した。

【0124】

インビトロ実験

1. ヒトテノン線維芽細胞 (HTF)

インビトロ培養用にヒトテノン線維芽細胞 (HTF) を使用した。これらの細胞は結膜下癒痕形成に関与している。ヘルシンキ宣言の信条 (1989) の下にモアフィールド病院アイバンクから取得したドナー眼由来の 0.5 cm³ の組織外植片を使用して、HTF 単離及び増殖の処理を実施した。0.5 cm³ の外植片を、25 cm³ のフラスコの底に、カバースリップを載せて 2 時間保持した。各フラスコには、10% 牛胎児血清、2 mM L-グルタミン、100 U/ml ペニシリン、50 mg/ml ゲンタマイシン、100 μ g/ml ストレプトマイシン及び 0.25 μ g/ml アムホテリシンを加えたダルベッコ改良イーグル培地 (DMEM) で構成される通常培地 5 ml を入れた。フラスコを、37 °C 及び空气中 5% 加湿 CO₂ のインキュベーターに入れた。培地を 3 日毎に交換し、コンフルエントになった時に (通常 1 ヶ月以内)、新たなフラスコに継代し、直接実験に使用するか、液体窒素中に保存した。

【0125】

2. 細胞培養の継代及び維持

HTF がコンフルエントに達した後、培地を吸引し、単層をトリプシン 1x (Gibco) 1 ml で洗浄し、このトリプシンを約 15 秒間速やかに吸引した。次に、トリプシン 1x (Gibco) 2 ml を各フラスコに加え、37 °C 及び空气中 5% 加湿 CO₂ で 2 分間インキュベートすることにより、HTF をフラスコから剥離させた。x10 倍率の Leica 顕微鏡を用いる位相差顕微鏡検査によって、細胞がフラスコの底から剥離し、それらが球形を獲得したことを確認した後、細胞培地 2 ml を加えてトリプシン処理を中和した。細胞懸濁液を 15 ml 遠心管 (STARLAB GMBH) に移し、1600 rpm で 5 分間遠心分離した。次いでこの細胞ペレットを細胞培地 10 ml に再懸濁し、4 個の異なる 75 cm³ フラスコに分けた (1:4 の拡大)。各フラスコに細胞培地 7.5 ml を加えた。フ

ラスコを37℃及び空气中5%加湿CO₂のインキュベーターに入れ、3日毎に培地を交換した。コンフルエントに到達させるために継代から継代までに必要な時間は平均1週間であった。

【0126】

3. コラーゲンゲルの調製 (インビトロ収縮モデル)

ノイバウエルプレートを用いて 6.2×10^4 HTFを計数し、次いで50mlユニバーサル管に入れたFBS 170 μ lに再懸濁した。濃縮培地 (160 μ l) を加えた (3.5 ml DMEM (x10原液)、0.35 ml グルタミン (2 mM原液) 及び0.9 ml 重炭酸ナトリウム (7.5%原液) より成る保存溶液)。次に、First LinkI型コラーゲン溶液のコラーゲン (0.6%酢酸中原液 2.2 mg/ml) 830 μ lを加え、気泡ができないよう、この溶液を回転させて混合した。滅菌1M NaOH (75~80 μ l) を速やかに添加して溶液の酸性pHを変化させた。これにより溶液はピンク色となり、元の黄色には戻らなかった。直ちにコラーゲンゲル溶液 150 μ lをMattek皿のウェルに流し入れ、ピペットチップを用いてこのゲルが確実に中央溝の隅に入っているようにした。ゲルをチップから排出する際、気泡の生成を回避せねばならない。気泡ができた場合はそれらを吸入除去した。通常、ゲル懸濁液 1.2 ml から6個のゲルが容易にできる。この処理の後、ゲルの入ったMattek皿のウェルをインキュベーターに入れ、少なくとも10~15分間 (最長30分間) で固まらせた。黄色のチップを用いて中央溝の隅からゲルを剥離し、ポリマー化しなかった過剰の溶液を吸引除去した。細胞培地 2 mlを加え、皿を37℃及び空气中5%加湿CO₂のインキュベーターに入れた。培地は3日毎に交換した。

10

20

【0127】

4. イロマスタットを含有する培地の調製

一般に固体イロマスタットは培地に添加する前にDMSOで希釈するが、この実験では、イロマスタットをDMSOを含まない通常培地に直接溶解できた。培地及び滅菌しておいた固体イロマスタット、並びに培地及び非照射固体イロマスタットを、異なる50mlユニバーサル管に入れ、約5~6時間攪拌した。次いで両試料の濃度をHPLCで確認した。

【0128】

5. イロマスタット活性のインビトロ評価

コラーゲンIゲルのHTF収縮に及ぼす非照射イロマスタットの阻害効果が知られている。照射したイロマスタットと比較するため、3つの異なるコラーゲンゲルの処置群による実験を行った。各処置群はHTFを伴う3つのコラーゲンIゲルを有していた。第一群のゲルはイロマスタット無しの培地で処理し (負の対照)、第二群のゲルは非照射イロマスタットを加えた培地で処理し (正の対照)、そして第三群のゲルは照射したイロマスタットを加えた培地で処理した。

30

【0129】

第二のインビトロ実験では、通常培地に直接溶解した照射イロマスタット錠の阻害効果を、最初にDMSOに、次いで通常培地に溶解した非照射イロマスタット粉末と比較した。この実験は、錠剤の製造プロセスが固体状態の変化、例えばイロマスタットの有効性低下を導き得る結晶化をもたらすかどうかを決定するために実施した。

40

【0130】

イロマスタットの阻害効果を、コラーゲンゲルの収縮を測定することにより決定した。ゲルの写真を毎日撮影した。収縮%は、Image Jと呼ばれるソフトウェアを用いて決定した。次いで処理したゲルの培地を、活性MMPのレベルを調べるための将来のザイモグラフィ解析のために-70℃で保存した。

【0131】

インビボ実験

1. 実験設計

左目に緑内障ドレナージ手術を受ける4匹のウサギによってランダムな1ブロック研究

50

の設計を実施した。動物を30日間観察した。この実験は、マスキングされた観察者を用いるランダム化盲検対照研究として実施した。一人の観察者を臨床データの評価に利用した。

【0132】

2. 動物

4匹の雌性ニュージーランドホワイトウサギ(Harlan UK Ltd; c. 2 ~ 2.2 kg、12 ~ 14週齢)を使用した。動物を眼科用BRUユニットに収容し、通常必要とされる順応期間7日間を与えた。

【0133】

3. 処置レジメン

表1に示すように動物を2群の何れかにランダムに割り付けた。A群の動物には賦形剤不含イロマスタット錠(ペレットとも称する)を投与し、B群には対照としてエチルセルロース錠を投与した。エチルセルロースは水溶液に溶解しない賦形剤であり、MMPに対して既知の阻害活性を持たない。エチルセルロース錠のサイズは30日間のインビボ実験の間不変であった。単に不活性エチルセルロース錠を入れたためではなく、イロマスタット自体がプレブ及びその機能性を維持したのかどうかを判定するために、対照ペレットはイロマスタットペレットと同サイズとした。

【0134】

【表1】

群#	処置	錠剤の特徴	スケジュール	対照眼(右)	研究終点
A (3匹のウサギ)	イロマスタット錠	重量: 2.1 ~ 2.3 mg 直径: 3 mm 厚さ: 0.4 mm	GFS中に左目に1ペレットを配置	処置無し	第30日目 - 全てのウサギの眼を組織学的に調査
B (1匹のウサギ)	エチルセルロース錠	重量: 1.5 mg 直径: 3 mm 厚さ: 0.4 mm	GFS中に左目に1ペレットを配置	処置無し	第30日目 - 全てのウサギの眼を組織学的に調査

表1: 処置群

【0135】

GFS終了時、結膜閉鎖の直前に、イロマスタット又はエチルセルロース錠の何れかを左眼の結膜下に配置した。

【0136】

4. 緑内障濾過操作 - 緑内障濾過手術のモデル

手術は、文献に詳細に記載されている標準法を用いて実施する。外科的手技及びウサギにおけるその使用を一致させることにより、過去の研究とのおおよその比較が可能となる。このモデルは臨床的に検証されており、且つこの外科的手技は広く臨床使用されていることから、このことは特に重要である。

【0137】

試料の採取

HPLCでイロマスタットの検出を行うため、第30日目の実験終了時に、房水、硝子体及び血液を採取した。

【0138】

結果

検量線

DMSOを含まないpH7.6の水溶液中でのイロマスタットの検量線を図1に示す。この曲線は、Chrom+と称するソフトウェアと共に上記の移動相及びUV検出機(280nm)を使用するHPLCカラム(C18)から溶出するイロマスタットを測定することにより作製した。

【0139】

この曲線は以下のように作製した。イロマスタット(0.3885mg)(Caldicochem、純度>95%)をpH7.6の水溶液(10ml)に溶解し、100μM濃度の保存溶液を得た。次にこの保存溶液を個々の容器中に希釈して、以下の濃度を持つ6種類の溶液を得た：80μM、60μM、40μM、20μM、10μM及び5μM。次いで各溶液をHPLCで3回評価し、吸光度を決定した。イロマスタットのピークは注入のおよそ6～8分後に検出された。得られた平均の検量線を図1に示す。

10

【0140】

イロマスタット錠の放出

全般的な狙いは、緑内障濾過手術後に結膜下腔に純粋な圧縮イロマスタットで作られた小錠剤を配置したならば、イロマスタットが房水に持続放出する結果となるかどうかを確定することであった。イロマスタットは極めて高価な化合物であるため、イロマスタット錠の製造に先立ち、5-FUのような他の化合物を用いる小錠剤製造において経験を得た。6.5mg、5.6mg及び3.2mgの固体イロマスタットを用いて3種の賦形剤不含イロマスタット錠を製造した。標準的な錠剤用パンチ及びダイ並びに適用圧力5barのプレス機を使用した。第一の錠剤は直径3mm、厚さ0.87mm及び重量4.8mgであった。第二の錠剤は同じ直径、厚さ0.62mm及び重量4.1mgであった。第三の錠剤は直径3mm、厚さ0.4mm及び重量2.3mgであった。少量のイロマスタットがパンチ及びダイの表面に残留した。第一の錠剤の製造に用いられたイロマスタットの量は、30日間のあらゆる時点でイロマスタットが水溶液(約100μM)中で理論上最大の溶解性を維持するという仮説に基づいた。

20

【0141】

各錠剤をリグ内に配置した後、pH7.6の水溶液をリグ内にポンプ注入した。流速は、小柱網を通る房水の流速と同様の2μl/分に設定した。リグを出た後の液体試料を集めた。次に、濾過後の試料をHPLCで分析し、検量線を用いてイロマスタットの濃度を決定した。

30

【0142】

表A及びBのデータを利用して各錠剤についての放出プロファイルをグラフで表した(図2、3、4及び5)。

【0143】

インビボ実験に使用するイロマスタット錠の製造

試験された2個の錠剤が流動リグ内で30日後に完全に溶解していないことが判明したため、本発明者等は、2.3mgのイロマスタットを使用して、より柔らかい錠剤を作ろうと試みた。本発明者等はこの錠剤を200μl容量の流動リグに配置し、この系を流速2μl/分に設定した。この錠剤の放出プロファイルを表4に示す。

【0144】

40

【表 2 - 1】

表 2 : イロマスタット錠 1

2006年12月14日に開始された賦形剤を含まないガラルデイン錠A (W=4.8mg) のHPLC結果										
採取点	No.	時点	ピーク面積			AVRPA	容量 (ml)	濃度 (μ M)	放出量 (mg)	放出%
19.00 14-12-06	0	0						0	0	0.00%
23.40 14-12-06	1	280	157.488	155.957	156.809	156.7513333	1.2001	114.7491472	0.05350051	1.11%
9.30 15-12-06	N1	870	137.229	135.642	136.502	136.4576667	2.592	99.91459552	0.100613198	3.21%
11.40 15-12-06	2	1000	134.968	132.079	133.747	133.598	0.629	97.82419591	0.023904956	3.71%
13.30 15-12-06	3	1110	129.648	130.721	130.331	130.2333333	0.5332	95.36464425	0.019754614	4.12%
15.30 15-12-06	4	1230	129.561	128.325	129.147	129.011	0.5724	94.47112573	0.021008243	4.56%
19.30 15-12-06	5	1470	131.138	132.783	129.365	131.0953333	0.9864	95.99476121	0.036786767	5.32%
9.35 16-12-06	6	2315	112.444	113.384	113.338	113.0553333	4.1481	82.80762671	0.133447542	8.10%
19.30 16-12-06	7	2910	97.03	97.095	98.225	97.45	2.9284	71.4002193	0.081230844	9.80%
9.45 17-12-06	8	3765	73.847	73.202	72.517	73.18866667	4.7233	53.66532651	0.098475984	11.85%
19.30 17-12-06	9	4350	69.816	67.342	69.007	68.72166667	2.6526	50.39997563	0.051938944	12.93%
9.30 18-12-06	10	5190	59.512	59.458	58.878	59.28266667	3.89	43.50012183	0.065740212	14.30%
17.45 18-12-06	11	5685	58.327	60.744	59.668	59.57966667	2.4366	43.7172271	0.041383562	15.16%
17.45 19-12-06	13	6180	55.1	54.563	54.488	54.717	2.0125	40.1626462	0.031401416	15.82%
9.40 20-12-06	14	7135	58.549	57.778	58.256	58.19433333	4.264	42.70455653	0.070742831	17.29%
19.10 20-12-06	15	7705	54.922	55.193	54.477	54.864	2.7983	40.27010234	0.043779221	18.20%
9.40 21-12-06	16	8575	55.348	55.694	55.868	55.63666667	4.151	40.83491715	0.06585298	19.57%
18.15 21-12-06	17	9090	83.965	83.557	83.618	83.71333333	2.1473	61.3587963	0.051187106	20.64%
10.15 22-12-06	18	10050	103.506	104.524	103.178	103.736	4.1123	75.99524854	0.121412179	23.17%
18.15 23-12-06	19	11970	94.154	93.2	91.605	92.98633333	8.7515	68.13730507	0.231663958	28.00%
12.15 26-12-06	20	15930	72.826	73.267	72.786	72.95966667	18.8311	53.49792885	0.391384553	36.15%
11.45 27-12-06	21	17340	69.403	70.947	69.854	70.068	6.7603	51.38413743	0.134954094	38.96%
13.30 29-12-06	22	20325	62.785	62.415	63.097	62.76566667	14.4484	46.04617446	0.258466543	44.35%
14.55 31-12-06	23	23290	71.743	71.822	71.599	71.72133333	14.0847	52.59271442	0.287782387	50.34%
14.00 02-01-07	24	26115	68.958	69.033	69.623	69.20466667	13.4965	50.75304581	0.266118026	55.89%
9.55 04-01-07	25	28750	54.295	54.414	53.735	54.15466667	12.9323	39.75158382	0.19971985	60.05%
13.00 06-01-07	26	31815	44.125	44.864	45.289	44.75933333	15.0127	32.8836501	0.191791717	64.04%

10

20

30

40

【表 2 - 2】

18.00	08-01-07	27	34995	43.208	43.358	43.558	43.37466667	15.2311	31.87146686	0.188592468	67.97%
12.15	10-01-07	28	37530	14.723	14	14.022	14.24833333	11.4824	10.58028752	0.047197736	68.95%
10.25	12-01-07	29	40300	10.038	10.702	10.739	10.493	12.6964	7.835160819	0.038647333	69.76%
10.00	15-01-07	30	44595	12.813	13.096	13.132	13.01366667	20.0826	9.677753411	0.075506704	71.33%
14.40	16-01-07	31	46315	12.744	12.918	13.31	12.99066667	8.0509	9.660940546	0.030217245	71.96%

10

20

30

40

【表 3 - 1】

2006年1月17日に開始された罌形剤を含まないガラルディン錠B (W=4.1mg) のHPLC結果									
採取点	No.	時点	ピーク面積		AVRPA	容量 (ml)	濃度 (μM)	放出量 (mg)	放出%
17/01/2007 12:10	0	0					0	0	0.00%
17/01/2007 14:15	1	125	76.724	76.738	77.774	77.07866667	55.16239618	0.005042618	0.12%
17/01/2007 16:20	2	250	124.471	124.647	124.983	124.7003333	88.77699937	0.008460354	0.33%
17/01/2007 18:40	3	390	121.179	121.461	121.376	121.3386667	86.40401402	0.009006284	0.55%
18/01/2007 10:15	4	1325	134.017	134.277	134.948	134.414	95.63344392	0.069109398	2.23%
18/01/2007 12:20	5	1450	128.249	128.879	129.151	128.7596667	91.64224371	0.008580326	2.44%
18/01/2007 14:55	6	1605	122.177	123.375	123.525	123.0256667	87.59480953	0.010821726	2.71%
18/01/2007 18:10	7	1800	121.623	122.639	122.078	122.1133333	86.95082469	0.012725075	3.02%
19/01/2007 10:00	8	2750	118.387	117.594	118.36	118.1136667	84.127597	0.062000735	4.53%
19/01/2007 19:10	9	3300	118.88	120.321	120.56	119.9203333	85.40286111	0.036181712	5.41%
20/01/2007 11:40	10	4286	113.81	114.048	114.532	114.13	81.31566316	0.06207974	6.93%
20/01/2007 21:20	11	4866	111.149	111.503	111.717	111.4563333	79.42841345	0.035785951	7.80%
21/01/2007 11:45	12	5726	104.638	104.145	103.55	104.111	74.24359427	0.049521639	9.01%
21/01/2007 23:05	13	6286	126.784	126.61	127.319	126.9043333	90.33262747	0.041312923	10.02%
22/01/2007 09:40	14	6921	119.29	120.395	120.544	120.0763333	85.51297617	0.036411083	10.90%
22/01/2007 20:05	15	7526	111.619	111.656	111.987	111.754	79.63852615	0.032631962	11.70%
23/01/2007 10:30	16	8387	99.59	98.474	99.683	99.249	70.81167502	0.041768943	12.72%
23/01/2007 17:30	17	8807	97.844	97.385	98.147	97.792	69.78322863	0.020018603	13.21%
24/01/2007 10:25	18	9822	95.043	95.341	95.806	95.39666667	68.09244488	0.036929665	14.11%
24/01/2007 21:00	19	10454	92.692	92.532	92.841	92.68333333	66.18072516	0.021422582	14.63%
25/01/2007 09:29	20	11203	99.118	99.057	99.257	99.144	70.73755912	0.030040073	15.36%
25/01/2007 19:05	21	11779	100.226	100.796	100.72	100.5806667	71.7516529	0.024287938	15.95%
26/01/2007 10:20	22	12694	101.087	101.081	100.8	100.9893333	72.0401167	0.04274264	17.00%
26/01/2007 18:50	23	13204	140.128	140.666	141.232	140.6753333	100.0531046	0.031333616	17.76%
27/01/2007 19:10	24	14664	133.228	133.705	136.782	134.5716667	95.74473542	0.077492155	19.65%

10

20

30

40

【表 3 - 2】

28/01/2007 15:20	25	15874	139.667	139.716	140.24	139.8743333	1.9183	99.48770617	0.074144163	21.46%
29/01/2007 15:00	26	17294	57.499	57.445	57.715	57.553	2.6583	41.37989694	0.04273507	22.50%
30/01/2007 18:00	27	18914	49.137	49.309	49.563	49.33633333	3.0499	35.58003341	0.042158289	23.53%
31/01/2007 17:30	28	20324	46.969	46.287	45.8	46.352	2.4316	33.47349474	0.031621627	24.30%
01/02/2007 18:45	29	21841	41.858	42.031	41.797	41.89533333	2.7759	30.32768641	0.032706504	25.10%
02/02/2007 14:15	30	23011	42.755	42.323	42.551	42.543	2.2261	30.7845212	0.026623967	25.75%
03/02/2007 21:45	31	24901	93.056	92.924	92.431	92.80366667	3.3564	66.16213501	0.086403266	27.86%
04/02/2007 21:50	32	26346	88.894	88.676	88.447	88.67233333	2.776	63.34596833	0.068317107	29.52%
05/02/2007 15:25	33	27401	82.583	82.637	82.669	82.62966667	1.9655	59.08056693	0.045113798	30.62%
06/02/2007 14:02	34	28758	72.349	72.755	72.87	72.658	2.5736	52.04199901	0.05203386	31.89%
07/02/2007 17:45	35	30421	77.961	77.421	78.448	77.94333333	3.1176	55.77273476	0.067551245	33.54%
08/02/2007 16:25	36	31661	79.964	79.743	79.56	79.75566667	2.4373	57.05199878	0.054022027	34.86%
09/02/2007 20:12	37	33328	73.109	73.59	72.785	73.16133333	2.9739	52.39728477	0.060537735	36.33%
10/02/2007 20:02	38	34758	83.51	82.953	82.943	83.13533333	2.5168	59.4375897	0.058116696	37.75%
11/02/2007 19:39	39	36175	82.228	82.482	82.312	82.34066667	2.4738	58.87666173	0.05658467	39.13%
12/02/2007 15:24	40	37460	78.173	78.153	78.111	78.14566667	2.1196	55.91555493	0.04604448	40.25%
13/02/2007 19:00	41	39110	73.434	73.821	73.954	73.73633333	2.9937	52.80315757	0.061412842	41.75%
14/02/2007 16:18	42	40388	75.344	75.714	75.904	75.654	2.4126	54.15677278	0.050760878	42.99%
15/02/2007 18:15	43	41945	63.16	63.386	63.451	63.33233333	2.9028	45.45933037	0.051266205	44.24%
16/02/2007 17:40	44	43342	71.482	71.508	71.743	71.57766667	2.2821	51.27942872	0.045464129	45.35%
17/02/2007 19:20	45	44882	67.218	67.43	67.623	67.42366667	2.664	48.34726242	0.050037676	46.57%
18/02/2007 14:30	46	46032	68.866	68.951	69.157	68.99133333	2.0982	49.45382462	0.04031232	47.55%
19/02/2007 11:25	47	47347	65.282	65.489	65.722	65.49766667	2.106	46.98776499	0.038444497	48.49%

【 0 1 4 6 】

10

20

30

40

【表 4 - 1】

表 4 : 2. 3 mg イロマスット錠の放出パラメータ

採取点	No.	時点	ピーク面積						AVRPA	容量 (ml)	濃度 (μ M)	放出量 (mg)	放出%
27/05/2007 11:25	0	0									0	0	0.00%
28/05/2007 13:35	1	1570	118.017	117.66	117.746	117.466	117.72225	117.72225	3.1243	83.85130938	0.101777927	0.101777927	4.43%
29/05/2007 16:50	2	3205	114.342	114.49	114.053	114.761	114.4115	114.4115	3.2863	81.51436437	0.104071635	0.104071635	8.95%
30/05/2007 13:15	3	5655	113.414	113.822	113.69	113.546	113.618	113.618	2.4501	80.9542599	0.077057434	0.077057434	12.30%
31/05/2007 14:30	4	7170	62.568	62.567	62.588	62.633	62.589	62.589	3.302	44.93463683	0.057643365	0.057643365	14.81%
01/06/2007 09:20	5	8300	77.02	77.173	76.899	76.791	76.97075	76.97075	2.2374	55.0862215	0.047882591	0.047882591	16.89%
02/06/2007 16:55	6	10195	75.027	75.15	75.409	75.137	75.18075	75.18075	3.6196	53.82272182	0.075686297	0.075686297	20.18%
04/06/2007 08:10	7	12430	79.74	78.995	79.474	78.903	79.278	79.278	4.4702	56.71483024	0.098495097	0.098495097	24.46%
05/06/2007 11:25	8	14065	71.271	71.165	71.17	71.141	71.18675	71.18675	3.3518	51.00349404	0.066415439	0.066415439	27.35%
06/06/2007 17:10	9	15850	71.049	71.059	71.301	71.187	71.149	71.149	3.5702	50.9768476	0.070706045	0.070706045	30.42%
07/06/2007 16:15	10	17235	57.555	58.416	58.827	58.799	58.39925	58.39925	2.7007	41.97723583	0.044043437	0.044043437	32.34%
08/06/2007 19:20	11	18980	72.262	72.248	72.361	72.499	72.3425	72.3425	3.839	51.81929837	0.07728597	0.07728597	35.70%
09/06/2007 12:45	12	20025	73.139	72.187	72.203	72.141	72.4175	72.4175	2.0691	51.8722383	0.041697258	0.041697258	37.51%
10/06/2007 13:05	13	21485	55.137	56.024	55.776	55.777	55.6785	55.6785	2.92	40.05675161	0.04544118	0.04544118	39.49%
11/06/2007 21:40	14	23440	58.535	53.968	54.773	54.357	55.40825	55.40825	3.9206	39.86599139	0.060722008	0.060722008	42.13%
13/06/2007 07:05	15	25445	54.524	54.362	54.123	54.705	54.4285	54.4285	4.1503	39.17441943	0.063164503	0.063164503	44.87%
14/06/2007 12:30	16	27210	63.931	64.116	64.717	64.678	64.3605	64.3605	3.5123	46.185078	0.063020858	0.063020858	47.61%

10

20

30

40

【表 4 - 2】

15/06/2007 11:35	17	28605	62.099	61.387	62.312	61.232	61.7575	2.79	44.34770947	0.048069148	49.70%
17/06/2007 16:05	18	30315	57.275	57.316	57.37	57.441	57.3505	3.4029	41.23695913	0.054516359	52.07%
18/06/2007 12:00	19	31510	49.415	49.415	49.325	48.939	49.2735	2.4139	35.53568151	0.033325367	53.52%
19/06/2007 15:15	20	33145	62.381	62.381	62.764	62.493	62.50475	3.3062	44.87516764	0.057640299	56.03%
20/06/2007 15:05	21	34575	57.489	57.127	58.444	58.467	57.88175	2.86	41.61195031	0.046235454	58.04%
21/06/2007 17:05	22	36135	53.12	53.567	53.99	54.233	53.7275	3.088	38.67960754	0.046403461	60.06%
22/06/2007 16:15	23	37525	54.112	54.232	54.767	55.001	54.528	2.731	39.24465307	0.041638322	61.87%
23/06/2007 19:30	24	39160	50.67	50.997	51.237	51.324	51.057	3.204	36.79459307	0.045800217	63.86%
24/06/2007 14:30	25	40300	43.597	44.01	44.633	44.769	44.25225	2.273	31.99135314	0.0282503	65.09%
25/06/2007 17:05	26	41895	47.121	47.311	47.453	47.899	47.446	3.136	34.24571187	0.041722784	66.90%
26/06/2007 09:35	27	42765	49.299	48.931	49.444	49.56	49.3085	1.731	35.56038681	0.023914129	67.94%
27/06/2007 22:30	28	44980	44.503	47.641	47.989	47.276	46.85225	4.43	33.82660408	0.058217446	70.47%

10

20

30

40

【 0 1 4 7 】

H P L C による、照射イロマスタット及び非照射イロマスタットの比較

緑内障濾過手術中にイロマスタット錠を埋め込むためには、この錠剤が無菌である必要があった。医薬品規制調和国際会議（ICH）は、照射された製品と照射されていない製

50

品の特性解明及び比較に、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、質量分析又はガスクロマトグラフィーの使用を推奨している。これらの指針に従い、ガンマ線照射イロマスタットをpH7.6の水溶液に溶解し、それをHPLCで評価した。照射されたイロマスタットのクロマトグラムを非照射イロマスタットのクロマトグラムと比較した。照射イロマスタットのクロマトグラムは、イロマスタット全体と比較して、照射後に形成される0.25%の微量生成物を表す追加のピークを示した。これは、米国及び欧州薬局方何れの基準にも適合する。

【0148】

イロマスタット錠の安定性

イロマスタットを0.1mMの濃度でDMSO又は水に溶解した溶液は、4で1ヶ月あたり1%が分解し、37ではこれが一日あたり1%に増大する（Caldiochemのデータ）。37の湿潤環境で数日間放置した場合のイロマスタット固体錠剤の安定性を記載したデータは公表されていない。イロマスタット錠を、37の水性環境で30日間潜在的分解について評価した。第二の錠剤から試料を採取した後、本発明者等は、リグから残存固体を除去し、それを水溶液（pH7.6）に溶解した。残存イロマスタット化合物を含むこの水溶液の第30日目におけるクロマトグラム及び第一の時点においてリグから採取された水溶液のクロマトグラムを比較した。両クロマトグラムは極めて似通っており、この30日間で分解が起こらなかったことを示唆した（データは記載されていない）。

【実施例1】

【0149】

実施例1

DMSO無しで直接媒質に溶解した照射イロマスタット粉末及び照射イロマスタット錠がインビトロで収縮を阻害する能力

3種類の処置カテゴリー（通常媒質、非照射及び照射イロマスタット）のゲルはすぐには収縮を開始させなかった。この理由により、3つの処置群において第1日目までは著明な変化が見られなかった。第2日目からゲルが収縮し始め、照射及び非照射イロマスタットの阻害効果が明らかとなった。実験が終了した7日目までに、負の対照群及びイロマスタット群の収縮に統計的有意差があった。

【0150】

【表5】

表5：HTFコラーゲンIゲルの経時的な収縮（%）

	第0日	第1日	第2日	第3日	第4日	第5日	第6日	第7日
通常媒質	0	12.23	52.16	66.52	69.47	69.1	69.93	72.03
非照射	0	11.96	27.19	32.97	39.9	41.66	42.03	43.19
照射イロマスタット	0	12.51	23.65	28.44	30.8	32.23	33.76	36.12

【0151】

第2のインビトロ実験

10

20

30

40

【表 6 - 1】

表 6 : H T F コラーゲン I ゲルの経時的な収縮 (%)

	第 1 日					
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	39.06	42.25	47.43	28.54	39.32	3.565058122
DMSOを伴う非照射 イロマスタット	13.03	19.45	20.69	24.23	19.35	2.09071577
照射イロマスタット錠	23.24	24.98	21.44	25.46	23.78	0.817728962
	第 2 日					
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	55.56	58.93	61.1	54.12	57.4275	1.418302026
DMSOを伴う非照射 イロマスタット	19.75	22.77	21.37	26.63	22.63	1.314107426
照射イロマスタット錠	28.57	26.24	23.93	26.99	26.4325	0.863325151
	第 3 日					
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	69.95	74.05	72.06	59.3	68.84	2.941247917
DMSOを伴う非照射 イロマスタット	20.44	24.14	21.55	27.17	23.325	1.339744676
照射イロマスタット錠	30.97	27.16	24.66	27.39	27.545	1.161244442
	第 4 日					
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	82.26	81.72	82.54	69.95	79.1175	2.73753794
DMSOを伴う非照射 イロマスタット	21.15	25.19	22.11	28.11	24.14	1.412473469
照射イロマスタット錠	31.39	30.49	25.87	28.32	29.0175	1.101253257
	第 5 日					
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	84.8	84.45	85.82	72.12	81.7975	2.897043657

10

20

30

【表 6 - 2】

DMSOを伴う非照射 イロマスタット	23.36	25.33	22.96	29.85	25.375	1.412371982
照射イロマスタット錠	32.02	31.86	25.99	32.47	30.585	1.374865422
第 6 日						
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	85.21	85.89	88.65	78.45	84.05	1.690242695
DMSOを伴う非照射 イロマスタット	24.42	27.9	24.9	33.35	27.6425	1.835769566
照射イロマスタット錠	34	32.03	27.76	34.39	32.045	1.358533111
第 7 日						
	第 1 群	第 2 群	第 3 群	第 4 群	平均	標準誤差
通常媒質	85.91	86.9	86.93	80.47	85.0525	1.382621144
DMSOを伴う非照射 イロマスタット	25.07	29	24.9	34.04	28.2525	1.922235588
照射イロマスタット錠	35.36	32.99	27.92	36.63	33.225	1.719558018

【 0 1 5 2 】

実施例 2

インビボ実験におけるイロマスタット錠の有効性

1. 臨床的観察

エチルセルロース錠（対照）を投与されたウサギのブレブは、緑内障手術の 10 日後に不全となった。対照的に、イロマスタット錠を投与された 3 匹のウサギのブレブは不全とならなかった。30 日後、計画された実験は終了した。1 匹のウサギにおいて、7 日目に強膜の縫合が裂け、管が前房に落下した。これが起こった場合、通常の予想ではブレブが不全になる。しかしながら驚くべき事に、良好な構造のブレブが 30 日目までこのウサギに存続した。処置群及び対照群のウサギに角膜上皮症は観察されなかった。さらに、ブレブ領域上部の結膜は正常で無血管性ではなかった。緑内障手術において MMC を使用した後には無血管性ブレブが観察されてきた。そのうえ、柔らかい眼は観察されなかった。

【 0 1 5 3 】

2. 30 日目にウサギから採取した液体試料におけるイロマスタットの検出

上記の HPLC 法を使用したところ、30 日目にウサギの左（手術された）眼から採取した前房由来の房水、硝子体又は血液試料にはイロマスタットが検出されなかった。先に述べたようにイロマスタットの保持時間は 6.5 ~ 8 分間であり、その時点付近でピークは検出されなかった。これらの観察は、GFS 処置について、いかなる潜在的局所毒性も回避できるという結果を伴ってイロマスタットの流出が起こることを示している。

【 0 1 5 4 】

結論

本発明者等は、試験された錠剤からのイロマスタットの持続放出を観察した。これらの錠剤は、賦形剤を使用せずに製造された。放出期間（30 日間）の間、イロマスタットの治療用量（10 μ M）が達成された。固体形態のイロマスタットの使用は、複数回の注射を必要としない組織瘢痕形成の防止方法を提供する。過去のインビトロ及びインビボ実験とは対照的に、本発明者等は実験全体を通じて DMSO の使用を回避したが、それは、眼科での臨床使用が認可されていないためである。

【 0 1 5 5 】

極めて重要な論点は、錠剤を滅菌する必要性である。他のメタロプロテイナーゼインヒビター、例えばカプトプリルにおける照射の効果が評価されている (Engalytcheff et al. 2004; Engalytcheff, Vanhelleputte, & Tilquin 2004)。照射が引き起こすカプトプリルの分解は著明でなかった。本発明者等は、25 K G y のガンマ線照射により惹起されるイロマスタットの分解は著明でなく、欧州及び米国薬局方により規定された許容限度内であるということを見出した。ガンマ線照射は、イロマスタット錠の滅菌を包装したまま実施するのに著しく有利であり、何故ならその包装は、ガンマ線照射及び結膜下腔への該錠剤の配置の間にいかなる追加処理をも行う必要なしに手術室で開封できるためである。

【0156】

さらに本発明者等は、コラーゲンゲルの収縮を阻害する照射イロマスタットの有効性を試験し、負の対照と比較して著明な阻害、及び、正の対照とほぼ同レベルの阻害を観察した。照射イロマスタットは非照射イロマスタットよりゲル収縮の阻害において僅かに強力であるように思われるが、この相違は統計的に有意ではない。本発明者等は、この相違の主な理由は、非照射イロマスタットゲルにおいて僅かに多い数の細胞を使用したことによるのではないかと考える。あいにく各ゲルに使用した細胞数は、非常に正確という訳ではないパラメータであり、このことが、観察される収縮に僅かな相違を産むことがある。

【0157】

最後に、このインビボ G F S モデルにおいて本発明者等は、実験を終了する必要があった30日目まで、イロマスタットが全部のウサギにおいて G F S 後の瘢痕形成を阻害することを観察した。もう一つの心強い結果は、房水、硝子体及び血液中にイロマスタットが検出されなかったことであった。したがってイロマスタットは、他の眼構造及び他の身体部分害することがないと予想される。

【0158】

手術部位への埋め込み用固体錠剤形態のイロマスタット及び他の M M P インヒビターの使用は、組織瘢痕形成を防止及び低減させる極めて有益な利点を有することが示された。

【0159】

実施例 3

5 - F U を用いたインビトロ実験

上に指摘したように、固体 5 - F U の錠剤を上記と同じ技術を用いて製造した。次にこの錠剤の溶解速度を上記と同じリグを用いて測定した。

【0160】

結果

検量線

D M S O を含まない p H 7 . 6 の水溶液における 5 - F U 溶解の検量線を図 6 に示す。この曲線は、ソフトウェア P C C h r o m + を使用して H P L C 読み取り機で 5 - F U のピークを測定することにより作製した。

【0161】

5 - F U の検量線をイロマスタットと同じ方法で作成した。

【0162】

放出プロファイル

第一の錠剤 (錠剤 A) は、直径 3 m m 、厚さ 0 . 7 1 m m 及び重量 7 . 1 m g であった。第二の錠剤 (錠剤 B) は、同じ直径、厚さ 0 . 8 8 m m 及び重量 8 . 7 m g であった。第三の錠剤 (錠剤 C) は、直径 3 m m 、厚さ 0 . 7 6 m m 及び重量 7 m g であった。

【0163】

各錠剤を上記のようなリグ内に入れ、液体試料を H P L C で分析し、5 - F U の濃度を検量線を用いて決定した。

【0164】

錠剤 A、B 及び C から得たデータを平均し、放出プロファイルを図 7 及び 8 にグラフ表示した。

【0165】

データは 5 - F U の持続放出を示す。これらの錠剤は賦形剤を使用せずに製造した。放出時間（25 時間）の間、実質上一定の 5 - F U 治療用量が達成された。5 - F U の固体剤形の使用は、組織瘢痕形成の防止に有効な持続放出を提供する。

【0166】

実施例 4

賦形剤を含まない錠剤からの活性物質の持続放出

図 9 ~ 13 は、フロースルー溶解リグを使用し、賦形剤不含錠剤（上に記載のとおり）として製剤化された様々な化学的に無関係の活性物質を用いて得られた結果を示す。各々の場合において、（a）は錠剤中の総薬物含有量のパーセントとして薬物の累積放出を示し、（b）は、各時点でのフロースルーセル中の濃度を示す。

10

【0167】

試験された各錠剤は本質的に薬物のゼロ次（即ち定速）放出をもたらすことが観察されるであろう。これは、（a）における直線状の軌跡によって、そして（b）における本質的に平坦な軌跡（大部分）によって説明される。このことは、このような錠剤が、インビボで埋め込み部位において何日もの間、本質的に一定の、治療関連レベルの薬物をもたらすことができることを裏付けるものである。遙かに可溶性の高い薬物 5 - F U（図 9）を含有する剤形であっても、何日もの間本質的に直線状の薬物放出をもたらすことが示される。これらの結果は、眼への局所薬物投与のための常套的剤形（例えば、点眼剤又は眼科用注射剤）と比較して、本発明に係る剤形の滞留時間は遙かに長くなることを示している。活性物質は組織に遙かに長く存在するため、これは著しい臨床上の利益を提供することになる。

20

【0168】

実施例 5

固体抗体を含有する錠剤組成物

ベバシズマブの水性注射剤（アバスチンとして市販されている）を出発材料として使用した。賦形剤（例えばトレハロース）を除去するため、医薬品アバスチン（25 mg / ml を 50 μ l）をカットオフ 10000 ダルトンの膜を付けたスピンカラム（Vivascience 社製 Vivaspinn 10000）に入れた。蒸留水（4 ml）を加え、カラムを 4000 rpm で 4 分間遠心分離した。この工程を 2 回反復した。薄層クロマトグラフィー（TLC；水性メタノール 90%）でトレハロースの除去を確認した。種々の濃度のトレハロース及び未処理アバスチンを対照に使用した。TLC フィルムを硫酸（10%）及びエタノール（90%）の混合物に浸し、次いで加熱した。

30

【0169】

次に、得られたベバシズマブの溶液を凍結乾燥してこの抗体を粉末として単離し、次いでこれを用いて 1.25 mg ベバシズマブ錠（上に記載のとおりであり、本質的に凍結乾燥抗体のみを含有する）を製造した。放出プロファイルを図 14 に示すが、ここでは、総蛋白（BCA アッセイ。図 14 の上側の線）及び VEGF チップに結合する蛋白（Biacore バイオセンサーを用いて測定）を比較している。これらのデータは、この抗体が錠剤から恐らくは数日間放出されることを裏付けており、そしてまた抗体のかなりの部分がその VEGF 結合活性を保持していることを裏付けている。「活性蛋白」放出のデータは、実際のデータ点を示した図 15 で再プロットしてある。

40

【0170】

図 16 は、未処理アバスチン溶液（a と表示）と比較した、そして、賦形剤を除去していない本発明に係る錠剤から再構成されたベバシズマブと比較した（表示のない軌跡）、本発明に係る賦形剤不含錠剤から再構成されたベバシズマブ（b と表示）についてのサイズ排除クロマトグラフィー（SEC）結果を示す。簡潔に述べると、SEC 条件は以下のとおりであった：

試料の注入容量：150 μ l

移動相：リン酸緩衝液（ NaH_2PO_4 、25 mM、pH 6.8 及び NaCl 150 mM）

50

流速：1 mL / 分

カラム：(Hiload TM、Superdex TM 200)

UV検出機：280 nm

図16のデータは、製剤化されたペバシズマブの分子量は、アバスチン対照溶液と比較して変化がない、即ち、精製及び錠剤化工程はこの抗体の凝集を導いていないことを裏付けている。実施例4に示した結果でも同様であるが、本実施例に従って製造された剤形の埋め込み部位への滞留は、例えば点眼剤や眼科用注射剤よりはるかに長いであろう。これは著しい臨床上の利益を提供することになるであろう。

【0171】

本発明に係る抗体含有組成物、例えば錠剤の放出プロファイルのコントロールが、或る種の賦形剤を添加することによって達成できる。このアプローチはさらに、抗体活性の保持における改善をもたらし得る。図17は、1錠あたりヒアルロン酸（ヒーロン）1.75 mgを添加した効果を示している。放出の初期48時間ほどで得られた濃度は、同等の賦形剤不含錠剤から得られた濃度よりずっと高い（図14及び15を参照されたい）。この効果は、抗体の放出自体が増大したことによるものであるかも知れず、且つ/又はヒアルロン酸含有錠剤における抗体結合の保持の改善に関連するものであるかも知れない。図17に示した二相性放出プロファイルは、使用された溶解リグのアーチファクトと考えられることに留意されたい。

10

【0172】

ヒアルロン酸の量を1錠あたり3.5 mgに増加させた場合、抗体の放出は劇的に低下する。ここでも溶解器具のアーチファクトがこのデータに反映されている可能性があるが（この製剤の小さな玉がフローセルの側面に付着しているのが観察された）、ヒアルロン酸含有量が高くなる程、抗体のより持続的且つ安定な放出が導かれると考えられる。したがってこの抗体錠剤の溶解プロファイルは、賦形剤の適切な選択によって調整することができる。

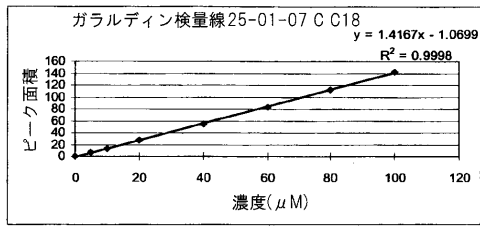
20

【0173】

本明細書に引用した全ての文書は引用により本明細書の一部とする。

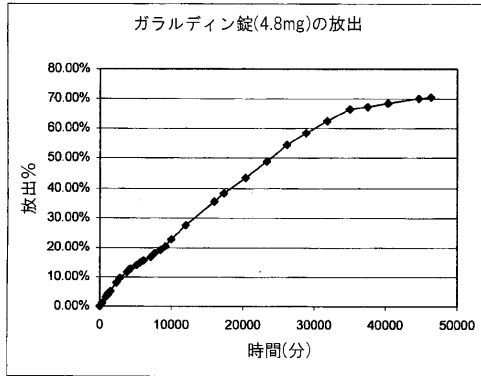
【 図 1 】

Figure 1



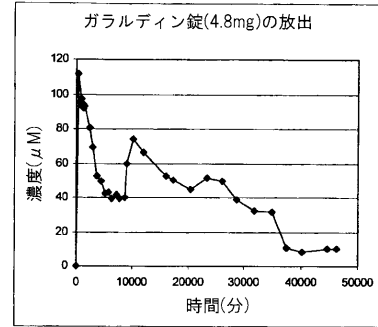
【 図 2 】

Figure 2



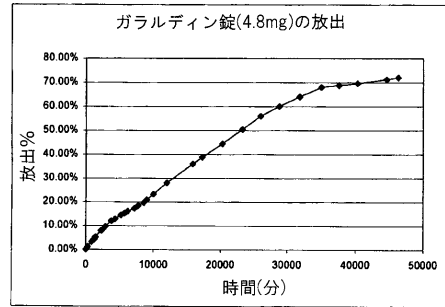
【 図 3 】

Figure 3



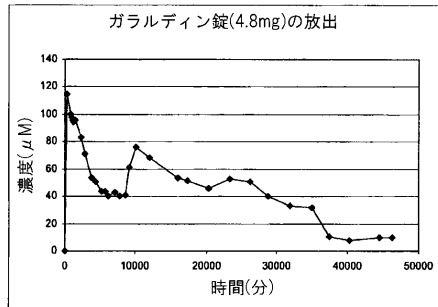
【 図 4 】

Figure 4



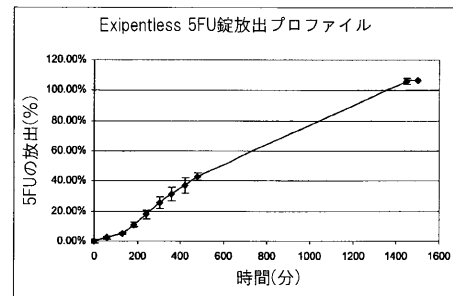
【 図 5 】

Figure 5



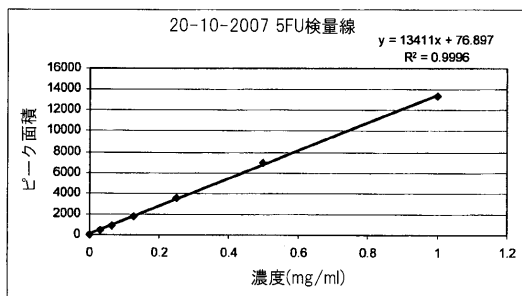
【 図 7 】

Figure 7



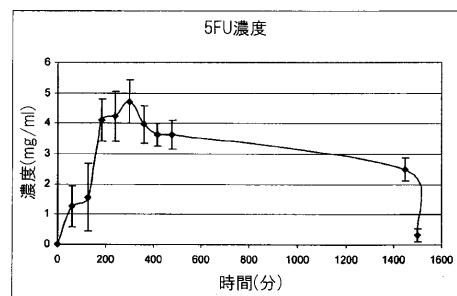
【 図 6 】

Figure 6



【 図 8 】

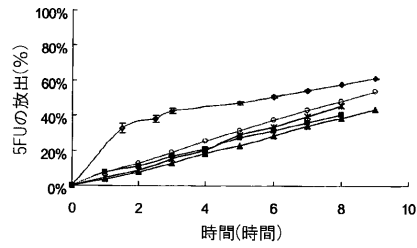
Figure 8



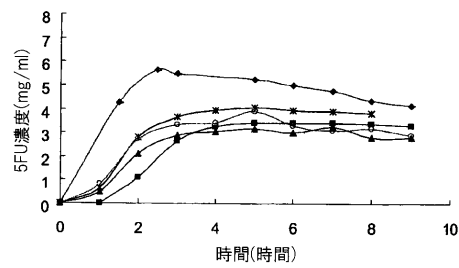
【図 9】

Figure 9

(a)



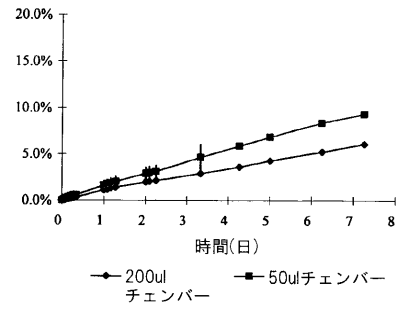
(b)



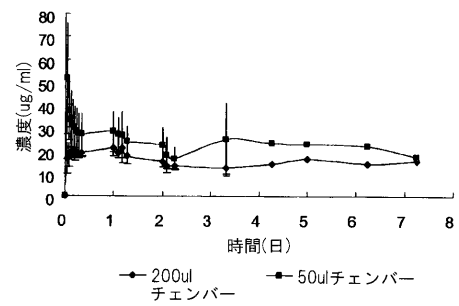
【図 10】

Figure 10

(a)



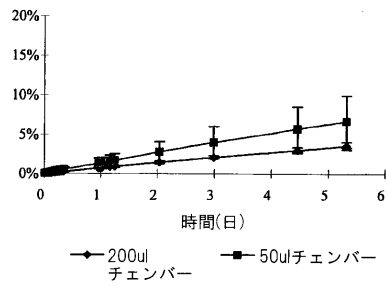
(b)



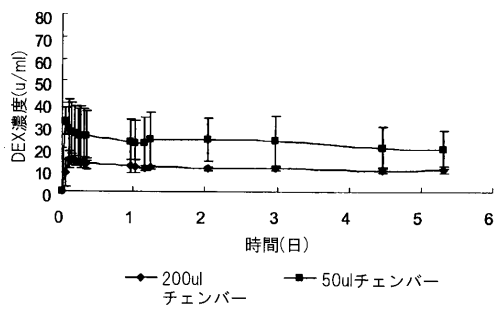
【図 11】

Figure 11

(a)



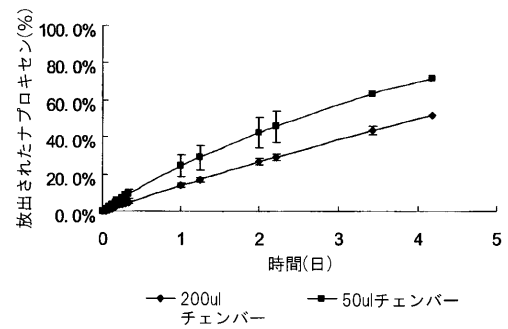
(b)



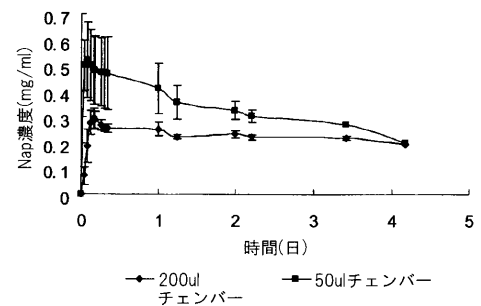
【図 12】

Figure 12

(a)



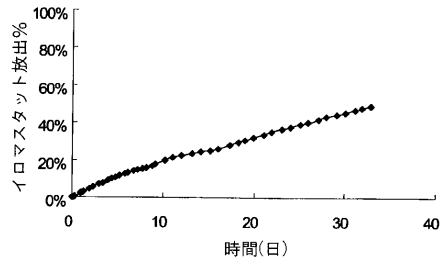
(b)



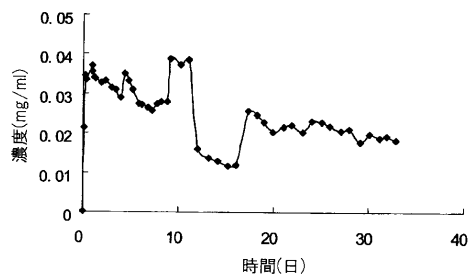
【図 13】

Figure 13

(a)

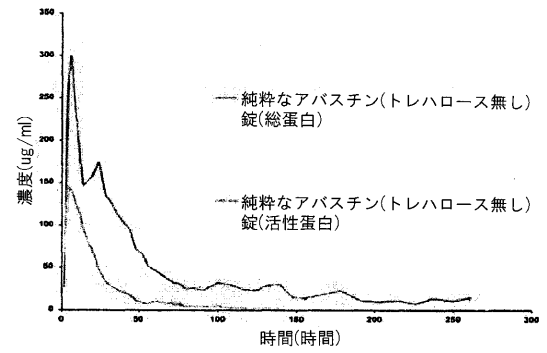


(b)



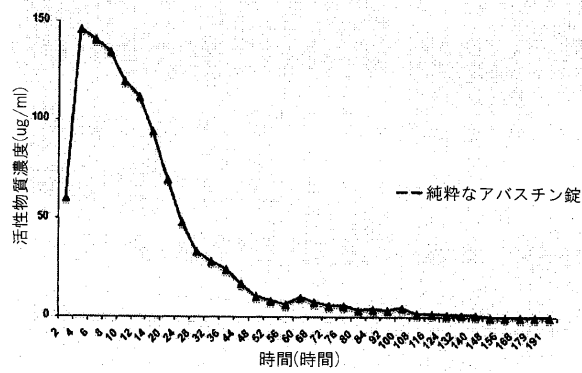
【図 14】

Figure 14



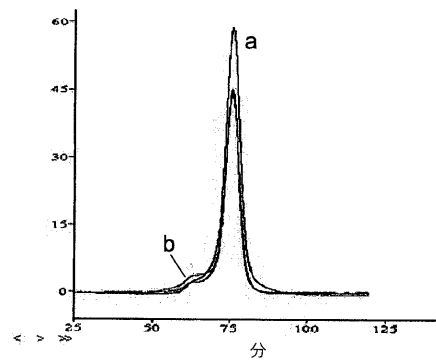
【図 15】

Figure 15



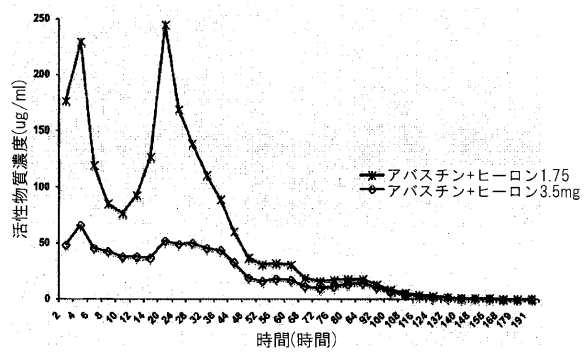
【図 16】

Figure 16



【 図 1 7 】

Figure 17



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/G82008/003851															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K31/404 A61K31/513 A61K39/395																	
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) A61K																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2004/208924 A1 (SPROCKEL OMAR LEOPOLD [US] ET AL) 21 October 2004 (2004-10-21) paragraphs [0055] - [0104]</td> <td>1-58</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2004/253293 A1 (SHAFIEE AFSHIN [US] ET AL) 16 December 2004 (2004-12-16) paragraphs [0026] - [0030], [0040], [0041]</td> <td>1-58</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2005/082376 A (REGENERA LTD [AU]; PEYMAN GHOLAM A [US]) 9 September 2005 (2005-09-09) page 3, line 25 - page 5, line 11 page 22, line 29 - page 23, line 9 page 27, line 20 - line 21</td> <td>1-58</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">-/-</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2004/208924 A1 (SPROCKEL OMAR LEOPOLD [US] ET AL) 21 October 2004 (2004-10-21) paragraphs [0055] - [0104]	1-58	X	US 2004/253293 A1 (SHAFIEE AFSHIN [US] ET AL) 16 December 2004 (2004-12-16) paragraphs [0026] - [0030], [0040], [0041]	1-58	X	WO 2005/082376 A (REGENERA LTD [AU]; PEYMAN GHOLAM A [US]) 9 September 2005 (2005-09-09) page 3, line 25 - page 5, line 11 page 22, line 29 - page 23, line 9 page 27, line 20 - line 21	1-58	-/-		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2004/208924 A1 (SPROCKEL OMAR LEOPOLD [US] ET AL) 21 October 2004 (2004-10-21) paragraphs [0055] - [0104]	1-58															
X	US 2004/253293 A1 (SHAFIEE AFSHIN [US] ET AL) 16 December 2004 (2004-12-16) paragraphs [0026] - [0030], [0040], [0041]	1-58															
X	WO 2005/082376 A (REGENERA LTD [AU]; PEYMAN GHOLAM A [US]) 9 September 2005 (2005-09-09) page 3, line 25 - page 5, line 11 page 22, line 29 - page 23, line 9 page 27, line 20 - line 21	1-58															
-/-																	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.																	
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family																	
Date of the actual completion of the international search 26 May 2009		Date of mailing of the international search report 15/06/2009															
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sproll, Susanne															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/G82008/003851

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004/180075 A1 (ROBINSON MICHAEL R [US] ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) paragraphs [0017], [0126], [0127], [0199], [0213]	1-58
X	US 2005/048099 A1 (SHIAH JANE-GUO [US] ET AL) 3 March 2005 (2005-03-03) paragraphs [0171] - [0173] example 1	1-32, 34, 35, 41-58
X	US 6 194 384 B1 (BRAZEAU PAUL [CA] ET AL) 27 February 2001 (2001-02-27) column 3, line 43 - line 53 example 1	1-32, 34, 35, 41-58
X	WO 02/02084 A (LENAERTS VINCENT [CA]; BECK ROLAND HERWIG FRIEDRICH [US]; BOGAERT ELSI) 10 January 2002 (2002-01-10) example 13	1-32, 34, 35, 41-58
X	US 2007/196466 A1 (BOSCHE PATRICK [DE] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) paragraph [0091]	1-58
X	WO 90/05716 A (BRITISH BIO TECHNOLOGY [GB]) 31 May 1990 (1990-05-31) page 1, line 7 - line 29 example 42	1-58
A	WONG TINA T L ET AL: "Matrix metalloproteinase inhibition modulates postoperative scarring after experimental glaucoma filtration surgery." IOVS, vol. 44, no. 3, March 2003 (2003-03), pages 1097-1103, XP002529273 the whole document	1-58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/003851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004208924	A1	21-10-2004	NONE
US 2004253293	A1	16-12-2004	CA 2529501 A1 29-12-2004 EP 1641435 A2 05-04-2006 JP 2007526226 T 13-09-2007 US 2005031669 A1 10-02-2005 WO 2004112748 A2 29-12-2004
WO 2005082376	A	09-09-2005	WO 2005082380 A1 09-09-2005 CA 2557215 A1 09-09-2005 CA 2557216 A1 09-09-2005 EP 1720555 A1 15-11-2006 EP 1718314 A1 08-11-2006 JP 2007523911 T 23-08-2007 JP 2007523912 T 23-08-2007 US 2005256081 A1 17-11-2005
US 2004180075	A1	16-09-2004	US 2007190111 A1 16-08-2007
US 2005048099	A1	03-03-2005	US 2008286336 A1 20-11-2008 US 2008286334 A1 20-11-2008
US 6194384	B1	27-02-2001	AU 2882097 A 07-01-1998 CA 2257837 A1 24-12-1997 WO 9748412 A1 24-12-1997 US 5817627 A 06-10-1998
WO 0202084	A	10-01-2002	AR 029549 A1 02-07-2003 AT 328585 T 15-06-2006 AU 7148101 A 14-01-2002 AU 2001271481 B2 26-05-2005 BR 0112140 A 07-10-2003 CA 2414349 A1 10-01-2002 CN 1449279 A 15-10-2003 CZ 20024269 A3 18-06-2003 DE 60120413 T2 14-06-2007 DK 1305009 T3 27-12-2006 EP 1305009 A1 02-05-2003 ES 2272499 T3 01-05-2007 HK 1059574 A1 27-06-2008 HU 0301302 A2 28-08-2003 IL 153654 A 29-12-2008 JP 2004501957 T 22-01-2004 MX PA03000035 A 21-09-2005 NO 20026254 A 27-02-2003 NZ 523644 A 28-10-2005 PL 365634 A1 10-01-2005 PT 1305009 E 31-10-2006 RU 2274443 C2 20-04-2006 TW 289460 B 11-11-2007 US 6607748 B1 19-08-2003 US 2004013726 A1 22-01-2004
US 2007196466	A1	23-08-2007	AU 2004286785 A1 19-05-2005 BR PI0416188 A 23-01-2007 CA 2544344 A1 19-05-2005 CN 1972687 A 30-05-2007 DE 10351448 A1 09-06-2005

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2008/003851

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007196466 A1		EP 1682144 A1	26-07-2006
		WO 2005044271 A1	19-05-2005
		JP 2007510001 T	19-04-2007
		KR 20060109910 A	23-10-2006
		ZA 200603451 A	25-07-2007
WO 9005716 A	31-05-1990	AU 641629 B2	30-09-1993
		AU 4746890 A	12-06-1990
		CA 2003719 A1	23-05-1990
		DE 68913988 D1	21-04-1994
		DE 68913988 T2	28-07-1994
		DK 96791 A	22-05-1991
		EP 0445206 A1	11-09-1991
		ES 2063334 T3	01-01-1995
		JP 2846737 B2	13-01-1999
		JP 4503057 T	04-06-1992
		NO 911963 A	08-07-1991
		NZ 231508 A	25-09-1992
		US 5304604 A	19-04-1994

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)		A 6 1 P 17/02	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 カウ, ペン ティー .

イギリス国, ロンドン イーシー 1 ブイ 2 ピーディー, シティー ロード, インスティテュート
オブ オフタルモロジー, モールフィールズ アイ ホスピタル アンド ユーシーエル, ナシ
ョナル インスティテュート フォー ヘルス リサーチ センター

(72)発明者 ブロッチニ, スティーブン

イギリス国, ロンドン ダブリュシー 1 エヌ 1 エーエックス, バーンズウィック スクエア 2
9 - 3 9, ユニバーシティ オブ ロンドン, ザ スクール オブ ファーマシー

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA38 BB32 CC10 CC27 FF32 GG11 GG14

4C084 AA17 MA35 NA10 ZA331 ZB262

4C085 AA14 BB31 EE01 GG04