

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5583146号
(P5583146)

(45) 発行日 平成26年9月3日(2014.9.3)

(24) 登録日 平成26年7月25日(2014.7.25)

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 47/34	(2006.01)	A 6 1 K 47/34
A 6 1 K 9/08	(2006.01)	A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/32	(2006.01)	A 6 1 K 47/32
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416

請求項の数 26 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2011-553071 (P2011-553071)
(86) (22) 出願日	平成22年3月3日(2010.3.3)
(65) 公表番号	特表2012-519694 (P2012-519694A)
(43) 公表日	平成24年8月30日(2012.8.30)
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/026033
(87) 国際公開番号	W02010/101992
(87) 国際公開日	平成22年9月10日(2010.9.10)
審査請求日	平成25年1月15日(2013.1.15)
(31) 優先権主張番号	61/156, 922
(32) 優先日	平成21年3月3日(2009.3.3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

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

最終頁に続く

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

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼の新生血管新生を処置するための硝子体内投与のための水溶液であって、該水溶液は、以下：

0.01% ~ 5% の量での水溶性に乏しい活性薬剤、水および 2.5% ~ 5.0% の量での少なくとも 4000 の分子量を有する 1つ以上のポリエチレングリコール を含む水溶液。

【請求項 2】

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

【請求項 3】

前記活性薬剤が抗脈管形成薬剤である、請求項 2 に記載の水溶液。

【請求項 4】

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

【請求項 5】

前記 R T K 阻害剤が N - [4 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) フェニル] - N ' - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) 尿素である、請求項 4 に記載の水溶液。

【請求項 6】

前記抗脈管形成薬剤の濃度が0.1%～3%である、請求項5に記載の水溶液。

【請求項7】

前記PEGがPEG6000、PEG20000、およびPEG6000とPEG20000との混合物からなる群より選択される、請求項1に記載の水溶液。

【請求項8】

前記水溶液は、実質的にイオン種が存在しない、請求項1に記載の水溶液。

【請求項9】

請求項1に記載の水溶液であって、

0.3% (w/v) 活性薬剤；

8% (w/v) PEG400；

21% (w/v) PEG6000；および

21% (w/v) PEG20000；

を含み、

ここで該水溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

【請求項10】

請求項1に記載の水溶液であって、

0.6% (w/v) 活性薬剤；

8% (w/v) PEG400；

21% (w/v) PEG6000；および

21% (w/v) PEG20000；

を含み、

ここで該水溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

【請求項11】

請求項1に記載の水溶液であって、

1.2% (w/v) 活性薬剤；

8% (w/v) PEG400；

21% (w/v) PEG6000；および

21% (w/v) PEG20000；

を含み、

ここで該水溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

【請求項12】

請求項1に記載の水溶液であって、

0.6% (w/v) 活性薬剤；および

41% (w/v) PEG14000；

を含み、

ここで該水溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

【請求項13】

1%の前記活性薬剤N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素および49%のPEG14000を含む、請求項1に記載の水溶液。

【請求項14】

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

【請求項15】

前記眼の障害が、糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性、黄斑浮腫、ブドウ膜炎、および地図状萎縮からなる群より選択される、請求項14に記載の組成物。

【請求項16】

前記組成物が請求項9に記載の水溶液を含む、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

10

20

30

40

50

前記組成物が請求項 1 0 に記載の水溶液を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物が請求項 1 1 に記載の水溶液を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記組成物が請求項 1 2 に記載の水溶液を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記組成物が請求項 1 3 に記載の水溶液を含む、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記水溶液の注射後の前記患者の眼の組織への前記活性薬剤の送達の持続が少なくとも 2 ヶ月である、請求項 1 4 に記載の組成物。

10

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上のポリエチレングリコールが、PEG 6 0 0 0、PEG 8 0 0 0、PEG 1 4 0 0 0 および PEG 2 0 0 0 0、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 1 に記載の水溶液。

【請求項 2 3】

前記 1 つ以上のポリエチレングリコールが PEG 6 0 0 0 である、請求項 1 に記載の水溶液。

【請求項 2 4】

前記 1 つ以上のポリエチレングリコールが PEG 8 0 0 0 である、請求項 1 に記載の水溶液。

20

【請求項 2 5】

前記 1 つ以上のポリエチレングリコールが PEG 1 4 0 0 0 である、請求項 1 に記載の水溶液。

【請求項 2 6】

前記 1 つ以上のポリエチレングリコールが PEG 2 0 0 0 0 である、請求項 1 に記載の水溶液。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(本発明の背景)

本願は、2009年3月3日に出願された米国仮特許出願第61/156,922号に対する優先権を米国特許法§119の下で主張し、米国仮特許出願第61/156,922号の内容全体が本明細書中で参考により援用される。

30

【0 0 0 2】

(本発明の技術分野)

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

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

(関連する技術の記載)

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

50

。地図状萎縮は、一般的に円形または楕円形である、網膜、網膜色素上皮および脈絡膜における萎縮斑 (patch of atrophy) により特徴付けられる。非滲出型またはドライ型 AMD に関連するほとんどすべての例の重度の視野欠損の原因である。萎縮斑は、時間の経過とともに大きさおよび数において増大し得、重症の場合、癒着し、より大きな萎縮の領域を形成する。

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

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

【0007】

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

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【0008】

本発明は、新脈管形成、増強された内皮細胞の増殖、炎症、または増大した血管透過性に起因する眼の疾患を処置するための、水溶液の形態での組成物を提供することにより、先行技術の上記欠点および他の欠点を克服する。本発明の1つの局面において、薬学的組成物が提供され、ここで、水溶性に乏しい化合物が、硝子体網膜療法(vitreoretinal therapy)、新脈管形成に関連する眼の障害の処置、新生血管新生の阻害、血管透過性の制御、炎症の処置、および視野(vision)の改善における使用のための化合物の送達のための、2000より大きい分子量を有する高濃度のポリエチレングリコール(PEG)を含む水溶液に組み込まれる。本発明の水溶液は、新脈管形成に関連する眼の障害、新生血管新生、血管透過性、または炎症に苦しむ患者へ、その組成物の投与のために前もって詰められたシリンジで医師に提供され得る。

10

【0009】

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

【0010】

本発明の水溶液中において使用される抗脈管形成、抗炎症、または抗血管透過性の薬剤の濃度は、眼疾患および使用される投与経路によって変動し、その効果が示される限り、あらゆる濃度が用いられ得る。従って、その濃度は制限されないが、0.001重量%~10重量%の濃度が好ましい。PEGの濃度は、調合物中で使用される活性薬剤(active)の濃度により変動する。その濃度は制限されないが、通常、硝子体内用組成物(intravitreal composition)中でのPEGの好ましい濃度は、10%~55%、より好ましい濃度は15%~50%、そして最も好ましい濃度は、20%~50%である。

20

【0011】

別の実施形態において、(a)活性薬剤(例えば、抗脈管形成化合物、抗炎症化合物、または抗血管透過性薬剤)；(b)適切な量の高分子量PEG；(c)適切なバッファー；(d)必要に応じて等張化剤；および(e)界面活性剤を含む後強膜近傍(PJ)および眼周囲(PO)用の調合物が提供される。本明細書中に記載される溶液は、好ましくは実質的にイオン種が存在しない。

30

【0012】

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

【0013】

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

40

【0014】

本発明の組成物は、好ましくは、後強膜近傍投与、硝子体内注射、または硝子体網膜療

50

法を介して、新脈管形成もしくは増強された血管透過性に関連する眼の、または新生血管新生もしくは血管透過性によって特徴付けられる疾患に苦しむ患者の眼へ投与される。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

(項目 1)

眼の新生血管新生を処置するための水溶液であって、該組成物は、以下：

0.01% ~ 5%の量での水溶性に乏しい活性薬剤、水および15% ~ 55%の量での少なくとも2000の分子量を有するポリエチレングリコールを含む水溶液。

(項目 2)

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

10

(項目 3)

前記活性薬剤が抗脈管形成薬剤である、項目 3 に記載の水溶液。

(項目 4)

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

(項目 5)

前記 RTK 阻害剤が N - [4 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) フェニル] - N ' - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) 尿素である、項目 4 に記載の水溶液。

(項目 6)

前記抗脈管形成薬剤の濃度が 0.1% ~ 3% である、項目 5 に記載の水溶液。

20

(項目 7)

前記 PEG が少なくとも 4000 の分子量を有する、項目 6 に記載の水溶液。

(項目 8)

調合物中における前記 PEG の濃度が 25% ~ 50% である、項目 7 に記載の水溶液。

(項目 9)

前記 PEG が PEG 6000、PEG 20000、および PEG 6000 と PEG 20000 の混合物からなる群より選択される、項目 7 に記載の水溶液。

(項目 10)

前記溶液が実質的にイオン種が存在しない、項目 1 に記載の水溶液。

30

(項目 11)

項目 1 に記載の水溶液であって、

0.3% (w/v) 活性薬剤；
8% (w/v) PEG 400；
21% (w/v) PEG 6000；および
21% (w/v) PEG 20000；

を含み、

ここで該溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

(項目 12)

項目 1 に記載の水溶液であって、

0.6% (w/v) 活性薬剤；
8% (w/v) PEG 400；
21% (w/v) PEG 6000；および
21% (w/v) PEG 20000；

を含み、

ここで該溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

40

(項目 13)

項目 1 に記載の水溶液であって、

1.2% (w/v) 活性薬剤；
8% (w/v) PEG 400；

50

21% (w/v) PEG6000 ; および

21% (w/v) PEG20000 ;

を含み、

ここで該溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

(項目14)

項目1に記載の水溶液であって、

0.6% (w/v) 活性薬剤 ; および

41% (w/v) PEG14000 ;

を含み、

ここで該溶液は、実質的にイオン種が存在しない、水溶液。

10

(項目15)

1%の前記活性薬剤 N - [4 - (3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル) フェニル] - N ' - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) 尿素および49%のPEG14000を含む、項目1に記載の水溶液。

(項目16)

微小血管病変、増大した血管透過性または眼内の新生血管新生に関連する眼の障害を処置するための方法であって、該方法は、該眼の障害に苦しむ患者の眼に項目1に記載の水溶液を投与することを含む、方法。

(項目17)

前記眼の障害が、糖尿病網膜症、加齢性黄斑変性、黄斑浮腫、ブドウ膜炎、および地図状萎縮からなる群より選択される、項目16に記載の方法。

20

(項目18)

前記組成物が項目11に記載の組成物である、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記組成物が項目12に記載の組成物である、項目17に記載の方法。

(項目20)

前記組成物が項目13に記載の組成物である、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記組成物が項目14に記載の組成物である、項目17に記載の方法。

(項目22)

前記組成物が項目15に記載の組成物である、項目17に記載の方法。

30

(項目23)

前記溶液の注射後の前記患者の眼の組織への前記活性薬剤の送達の持続が少なくとも2ヶ月である、項目16に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0015】

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

40

【0016】

手短に言えば、本発明の状況において、活性薬剤は、血管の成長を阻害するため、血管透過性を下げるため、および/または炎症を低下させるために働く、合成か、または天然に生じる、あらゆる分子であることが理解されるべきである。特に、本発明は、眼に使用するための、高濃度の高分子量PEG（すなわち、MW 2000）を含む水溶液において、治療上有効な量での不溶性または溶解性に乏しい活性薬剤を含む組成物を提供する。本明細書中で用いられる場合、特定の分子量のPEGを指すとき、用語「PEG」の後に数字が続き、それは、その特定のPEGについての分子量を示している。例えば、PEG 400は、約400の分子量を有するPEGを指す。もちろん、当業者は、PEG 400

50

の名称が約400の分子量を有するPEGの範囲を指すこと、および400より1%~50%大きい、または400より1%~50%小さい分子量を有するPEGを網羅することを理解する。

【0017】

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

【0018】

本発明は、より大きい分子量(すなわち、MW 2000)を有する高濃度のPEGを組み込んだ水溶液が、針を介して(例えば、前もって詰められたシリンジを介して)眼の障害に苦しむ患者の眼に直接送達され得る組成物を提供するという発見に、一部基づく。

10

【0019】

より大きい分子量のPEG(MW 2000)は、非常に高い濃度においてさえも眼に受容可能な範囲内に調合物の張度を保つので、低分子量PEG(例えば、PEG400)よりも好ましい。このことは、患者の硝子体への、より大きな容量の組成物(例えば、100 μ l)の注射を可能にする。より大きい分子量のPEGはまた、より長い期間、硝子体にとどまり、より高い濃度の活性薬剤をより長い期間にわたって提供し得る。

【0020】

より高濃度のPEGは、活性薬剤の溶解度を高め、調合物の密度を高めるので好ましい。PEGの密度は、約1.08である。従って、高濃度の高分子量PEGを含む組成物は、眼に注射される場合に硝子体の底まで沈み得、他方、より低い密度の物質を基にした組成物は、注射部位にとどまるか、または硝子体内に漂い得る。

20

【0021】

水溶液は、組成物を滅菌するために濾過され得るので好ましい。水溶液はまた、室温(25)で針(例えば、27ゲージ)を介して送達され得る。水溶液はさらに、本発明の組成物がそれを必要としている患者へ送達しやすいように、前もって詰められたシリンジで眼科医に提供されることを可能にする。

【0022】

水溶性に乏しいあらゆる活性薬剤、または他の理由(すなわち、毒性、バイオアベイラビリティなど)のために、PEG内で可溶化されることから利益が得られるあらゆる活性薬剤は、本発明の組成物中に含まれ得ることが意図される。例えば、抗脈管形成薬剤、抗炎症薬剤、または抗血管透過性薬剤は、本発明の組成物において有用である。

30

【0023】

好ましい抗脈管形成薬剤としては、レセプターチロシンキナーゼ阻害剤(RTKi)、特に複数標的のレセプタープロフィールを有するもの(例えば、本明細書中において、さらに詳細に記載されたもの);血管新生抑制のコルチセン(cortisene); MMP阻害剤;インテグリン阻害剤;PDGF拮抗薬;抗増殖剤;HIF-I阻害剤;線維芽細胞増殖因子阻害剤;上皮増殖因子阻害剤;TIMP阻害剤;インスリン様増殖因子阻害剤;TNF阻害剤;アンチセンスオリゴヌクレオチド;など、および前述のあらゆる薬剤のプロドラッグが挙げられるが、これらに限定されない。本発明における使用のための好ましい抗脈管形成薬剤は、複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤(RTKi)である。最も好ましいのは、複数標的結合プロフィールを有するRTKi(例えば、N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素)であって、表1に列挙されるものと実質的に同様の結合プロフィールを有する。本発明の組成物における使用を意図される、さらなる複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤は、米国特許出願公開第2004/0235892号に記載され、本明細書中で参考により援用される。本明細書中で用いられる場合、用語「複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤」は、新脈管形成において重要であることが示される複数のレセプターについての選択性を示すレセプター結合プロフィール(例えば、表1に示されるプロフィール)を有する化合物を指し、同時係属中の米国特許出願公開

40

50

第2006/0189608号に記載され、本明細書中で参考として援用される。より具体的には、本発明の組成物における使用のための複数標的のレセプターチロシンキナーゼ阻害剤の化合物についての好ましい結合プロフィールは、KDR (VEGFR2)、Tie-2およびPDGFRである。

【0024】

【表1】

表 1

RTK阻害剤のキナーゼ選択性プロフィール

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

細胞が存在しない酵素アッセイにおけるキナーゼ阻害についてのIC₅₀値として報告される全てのデータ；NDはデータがないことを意味する。1mM ATPにおいて決定される値。

【0025】

本発明の組成物中および方法において有用である他の薬剤としては、抗VEGF抗体（すなわち、ベバシズマブ (bevacizumab) またはラニビズマブ (ranibizumab)）；VEGFトラップ；表1において200nMよりも低いIC₅₀値を有する少なくとも2つのチロシンキナーゼレセプターを標的とする、siRNA分子またはその混合物；グルココルチコイド（すなわち、デキサメタゾン、フルオロメトロン、メドリゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、プレドニゾン、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、リメキシロン (rimexolone)、およびこれらの薬学的に受容可能な塩、プレドニカルベート (prednicarbate)、デフラザコート (deflazacort)、ハロメタゾン (halomethasone)、チキソコルトール (tixocortol)、プレドニリデン (prednylidene) (21-ジエチルアミノアセテート)、プレドニバル (prednival)、パラメタゾン、メチルプレドニゾロン、メプレドニゾン (meprednisone)、マジプレドン (mazipredone)、イソフルプレドン (isoflupredone)、ハロプレドンアセテート (halopredone acetate)、ハルシノニド、ホルモコータル (formocortal)、フルランドレノリド、フルプレドニゾロン (fluprednisolone)、フルプレドニジンアセテート (fluprednidine acetate)、酢酸フルペロロン、フルオコルトロン (fluocortolone)、フルオコルチンブチル (fluocortin butyl)、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、フルニソリド、フルメタゾン、フルドロコルチゾン (fludrocortisone)、フルクロリニド (fluclorenide)、エノキシロン (enoxolone)、ジフルプレドナート (difluprednate)、ジフルコルトロン、ジフロラゾンジアセテート、デソキシメタゾン (desoxymethasone)、デソニド、デスシノロン (descinolone)、コルチバゾール、コルチコステロン、コルチゾン、クロプレドノール (cloprednol)、クロコルトロン、クロベタゾン (clobetasone)、クロベタゾール (clobetasol)、クロロプレドニゾン、カフェストール (cafestol)、ブデソニド、ベクロメタゾン、アムシノニド、アロプレグナンアセトニド (allopregnan acetone)、アルクロメタゾン、21-アセトキシプレグネノロン (acetoxypregnenolone)、トラロニド (tralonide)、ジフロラゾンアセテート (diflorasone acetate)、デアシルコルチバゾール (deacylcortivazol)、RU-26988、ブデソニドおよびデアシルコルチバゾールオキセタノン (deacylcortivazol oxetanone)）；ナフトヒドロキノン (Naphthohydroquinone) 抗生物質（すなわち、リファマイシン）；およびNSAID（す

10

20

30

40

50

なわち、ネパフェナク (nepafenac)、アンフェナク (amfenac) が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

2 0 0 0 より大きい分子量を有する実質的にあらゆる P E G が本発明の組成物および方法において使用され得ることが意図される。本発明の組成物および方法における使用のための好ましい P E G としては、P E G 4 0 0 0、P E G 6 0 0 0、P E G 8 0 0 0、P E G 1 4 0 0 0 および P E G 2 0 0 0 0 が挙げられる。より大きい分子の P E G の混合物が本発明の組成物および方法において利用され得ることがさらに意図される。

【 0 0 2 7 】

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

【 0 0 2 8 】

本発明者らは高度に不溶性の抗脈管形成活性化合物を可溶化し、かつ送達する、高濃度のより大きい分子量の P E G の使用が、有効な眼用の調合物 (ophthalmic formulation) を提供することを発見した。より大きい分子量の P E G の使用により、溶液中の活性薬剤の濃度が改善され、一旦患者に送達されるとその活性薬剤のバイオアベイラビリティが改善される。さらに、その活性薬剤は、本明細書中に記載される水溶液で処置される患者の眼の組織へ、そのような疾患の処置のために現在のところ使用されている活性薬剤より長い期間、送達され得る。例えば、本発明の水溶液は、活性薬剤を患者の眼の組織へと、少なくとも2ヶ月間、送達することが意図される。本発明の他の実施形態において、その活性薬剤は、少なくとも3ヶ月間または少なくとも4ヶ月間、患者の眼の組織へと送達される。

【 0 0 2 9 】

化合物 N - [4 - (3 - アミノ - 1 H - イングゾール - 4 - イル) フェニル] - N ' - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) 尿素は、p H 7 . 2 のリン酸バッファー (0 . 0 0 0 5 9 m g / m L) において極度に溶解性に乏しく、本発明の溶液において特に有用である。

【 0 0 3 0 】

特定の好ましい実施形態において、本発明の調合物は、必要であれば分散剤として、適切な増粘剤 (viscosity agent) (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン (polyvinyl pyrrolidone)、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウムなど) をさらに含む。非イオン性界面活性剤 (例えば、ポリソルベート 8 0、ポリソルベート 2 0、チロキサポール、C remophor、H C O 4 0 など) が使用され得る。

【 0 0 3 1 】

本発明に従う眼用の調製物は、適切なバッファー系 (例えば、リン酸、シトレート、ボレート、トリスなど) を含み得、p H 調節物 (例えば、水酸化ナトリウムおよび塩酸) もまた、本発明の調合物中で使用され得る。必要であれば、塩化ナトリウムまたは他の等張化剤が使用され得、張度が調整される。眼用の調合物は、代表的に、特定の範囲において p H を維持するための緩衝剤および重量オスモル濃度を与える等張化剤を含む。緩衝剤は、一般的にイオン性であり、高分子量 P E G を伴う活性薬剤の可溶化を制限し得るか、または保存の際に可溶化される活性薬剤の沈殿を促進する。同様に眼用の調合物において使用される最も一般的な等張化剤は、塩化ナトリウムであって、高分子量 P E G を伴う活性

10

20

30

40

50

薬剤の可溶化をまた、制限し得る。従って、好ましい実施形態において、本発明の水溶液は、実質的にイオン種（例えば、緩衝剤または等張化剤）が存在しない。しかしながら、必要に応じて、これらは、少量の酸（例えば、塩酸（hydrochloride acid））または塩基（例えば、水酸化ナトリウム）を含み得、活性薬剤（the active）のpHを所望される範囲まで調節する。

【0032】

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

【0033】

本明細書中において記載された調合物は、硝子体内注射を介して、または後強膜近傍を介して、または眼周囲の経路を介して送達され得る。本発明の好ましい実施形態において、活性薬剤の量または水溶性に乏しい薬剤の量は、硝子体内投与のために約0.001%~20%である。より好ましくは、0.05%~5%、そして最も好ましくは、0.1%~3%である。

【0034】

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

【実施例】

【0035】

（実施例1）

高濃度のPEG14000を含む水溶液

24.5gのPEG14000を融点まで加熱した。0.5gの化合物N-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素をそれに添加した。薬剤をPEG14000に完全に溶解した。温水を添加し、攪拌した。澄んだ粘性の溶液を得た。温かい溶液を0.2ミクロンのアクロステック(acrostick)シリンジフィルターに通して滅菌濾過した。

【0036】

約100μlのこの溶液を4mlのシンチレーションバイアルの中の水または緩衝化食塩水に添加するとき、それは底まで沈み、半透明/白色のかたまりを形成する。

【0037】

（実施例2および3）

レセプターチロシンキナーゼ(RTK)阻害剤の2つの非水性溶液の、低分子量PEG中組成物(複数)を次の表において提供する。

【0038】

【化1】

実施例	2	3
成分	W/V%	W/V%
RTKi	3	7.5
PEG 400	97	92.5

薬物動態学の研究を、FIXラビットにおいて硝子体の下側頭の下四分円に注射1回当たり20μlの非水性PEGベースの溶液を与えることにより、行った。網膜中心において観察されるRTKiのレベルをLC/MS/MS分析により決定した。これらのレベルを次の表において提供する。

【 0 0 3 9 】

【 化 2 】

実施例	2	3
注射容量 (μl)	20	20
用量 (μg)	600	1500
2日目の網膜におけるRTKi濃度 (μM)	4.6	5.0
14日目の網膜におけるRTKi濃度 (μM)	1.7	1.5
56日目の網膜におけるRTKi濃度 (μM)	0.34	0.86

10

(実施例 4、5、6 および 7)

わずかにより大きい分子量ベースの P E G 溶液の組成物を次の表において提供する。

【 0 0 4 0 】

【 化 3 】

実施例	4	5	6	7
成分	W/V%	W/V%	W/V%	W/V%
RTKi	0.6	0.3	0.6	1.2
PEG 400	8	8	8	8
ポリエチレングリコール 6000	-	21	21	21
ポリエチレングリコール 20000	-	21	21	21
ポリエチレングリコール 14000	41	-	-	-
注射用水	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量	100%まで 適量

20

薬物動態学の研究を、F I X ラビットにおいて硝子体の下側頭部の四分円に注射 1 回当たり 1 0 0 μ l の高分子量 P E G ベースの溶液を与えることにより、行った。網膜中心において観察される R T K i のレベルを L C / M S / M S 分析により決定した。これらのレベルを次の表において提供する。実施例 4 ~ 7 からの網膜中心レベルは、実施例 2 および実施例 3 からの低分子 P E G ベースの非水性溶液のレベルよりずっと高い。

30

【 0 0 4 1 】

【 化 4 】

注射容量 (μl)	100	100	100	100
用量 (μg)	600	300	600	1200
2日目の網膜における RTKi濃度 (μM)	46.4	7.9	13.5	25.5
14日目の網膜における RTKi濃度 (μM)	19.6	3.0	4.7	9.9
28日目の網膜における RTKi濃度 (μM)	16.4	NT	NT	NT
56日目の網膜における RTKi濃度 (μM)	NT	NT	15.7	NT

40

本明細書中において開示および特許請求される全ての組成物および/または方法は、過度の実験を伴わずに本開示に照らして作製および実施され得る。本発明の組成物および方法は好ましい実施形態に関して記載されているが、バリエーションが、本発明の概念、趣旨および範囲から外れることなく、本明細書中に記載される組成物および/または方法ならびにその方法の工程もしくはその方法の一連の工程に適用され得ることは当業者に明らかである。より具体的には、化学的にも構造的にも関連する特定の薬剤を、本明細書中に

50

記載される薬剤の代わりに用いることができ、同様の結果を達成し得ることは明らかである。当業者に明らかな全てのそのような代用物および改変物は、添付の特許請求の範囲により定義されるように本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内にあるとみなされる。

【 0 0 4 2 】

(参考文献)

全ての引用される参考文献は、それらが、本明細書中に示される詳細を補う例示的な手順の詳細または例示的な他の詳細を提供するという程度まで、本明細書中で参考として具体的に援用される。

フロントページの続き

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

(72)発明者 ゴーシュ, マレー
アメリカ合衆国 テキサス 7 6 1 0 9 , フォート ワース, カークランド コート 4 2 2
1

審査官 澤田 浩平

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

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 9 / 0 0 - 9 / 7 2 ,
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4 ,
A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 4 8 ,
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0