

(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2009-501797

(P2009-501797A)

(43) 公表日 平成21年1月22日(2009.1.22)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	4 C 084
A 61 P 27/02 (2006.01)	A 61 P 27/02	4 C 086
A 61 P 25/02 (2006.01)	A 61 P 25/02	1 O 1
A 61 K 38/22 (2006.01)	A 61 K 37/24	
A 61 P 27/06 (2006.01)	A 61 P 27/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 42 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-522862 (P2008-522862)	(71) 出願人	505143189 ミヌ・エル・エル・シー
(86) (22) 出願日	平成18年7月18日 (2006. 7. 18)		アメリカ合衆国・ノースカロライナ・27 312・ピツツボロー・マイルズ・プラン チ・ロード・321
(85) 翻訳文提出日	平成20年3月10日 (2008. 3. 10)	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(86) 國際出願番号	PCT/US2006/027713	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(87) 國際公開番号	W02007/011880	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(87) 國際公開日	平成19年1月25日 (2007. 1. 25)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	11/183, 355		
(32) 優先日	平成17年7月18日 (2005. 7. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	11/263, 737		
(32) 優先日	平成17年11月1日 (2005. 11. 1)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 増強された眼神経保護／神経刺激

## (57) 【要約】

生存度を高め、保護をもたらし、かつ/または網膜神経細胞の劣化を低減させ、角膜感覚を増強し、かつ/または寛解させ、かつ/または眼瘢痕化を予防するのに十分な持続時間での、少なくとも1種の神経刺激および/または神経保護マクロライドまたはその他の薬剤の、医薬品として許容される製剤の有効な濃度での、非全身性局所的眼投与を含む眼科的方法。この方法は、緑内障、網膜色素変性症、またはその他の眼神経関連疾患を有するか、そのような危険性がある患者に使用される。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、患者の眼に、非全身的手法で局所的に投与するステップを含む、患者の眼におけるまたは患者の眼に対する眼神経保護および/または神経刺激の少なくとも1つを増強する方法。

**【請求項 2】**

患者の眼におけるまたは患者の眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

**【請求項 3】**

少なくとも1つのニューロトロフィンまたは神経新生因子も、医薬品として有効な配合中に存在する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

患者の眼におけるまたは患者の眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子と、少なくとも1つのニューロトロフィンまたは神経新生因子との使用。

**【請求項 5】**

眼手術後の患者または外傷患者を寛解させるための眼科的方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な製剤中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を前記患者に投与するステップを含む方法。

**【請求項 6】**

眼手術後の患者または外傷患者を寛解させる薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

**【請求項 7】**

非全身性局所的眼投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を包含する少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子を含む組成物を、眼手術後に患者に投与するステップを含む、眼科的方法。

**【請求項 8】**

眼手術後の患者に投与する薬剤を調製するための、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を含む、少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子の使用。

**【請求項 9】**

非全身性局所的眼投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を包含する少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子を含む組成物を、眼手術前に患者に投与するステップを含む、眼科的方法。

**【請求項 10】**

眼手術前の患者に投与する薬剤を調製するための、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を含む、少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子の使用。

**【請求項 11】**

眼瘢痕を有する眼手術後の患者を寛解させるための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法。

**【請求項 12】**

眼瘢痕を寛解させる薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

**【請求項 13】**

眼瘢痕化の危険性がある眼手術患者を寛解させるための方法であって、局所的非全身性

10

20

30

40

50

眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 1 4】

眼瘢痕化を予防する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

【請求項 1 5】

患者の眼における眼神経再生および/または再無力化を増強するための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法。

10

【請求項 1 6】

患者の眼における眼神経再生および/または再無力化を増強する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

【請求項 1 7】

神経が切断される角膜処置の後に生ずる患者の眼の角膜感覚の損失を、部分的にまたは完全に寛解または回復させるための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 1 8】

神経が切断される角膜処置の後に生ずる患者の眼の角膜感覚の損失を、部分的にまたは完全に回復させる薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

20

【請求項 1 9】

神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロфин、および/または神経新生剤を、単独でまたはその他の療法と併せて、眼神経性または神経感覚性疾患を有するか、該疾患を発症する危険性がある患者に予防的に投与し、または眼神経性または神経感覚性疾患に罹患している患者に治療的に投与するための方法。

【請求項 2 0】

眼神経性または神経感覚性疾患を有するか、該疾患を発症する危険性がある患者に投与する薬剤を調製するための、神経刺激および/または神経保護活性を有する少なくとも1種のマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロфин、および/または神経新生剤の使用。

30

【請求項 2 1】

眼神経性または神経感覚性疾患に罹患している患者を寛解させるための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 2 2】

眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

40

【請求項 2 3】

眼神経性または神経感覚性疾患を発症する危険性がある患者を予防するための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 2 4】

眼神経性または神経感覚性疾患を発症する危険性がある患者に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

【請求項 2 5】

50

第2の眼ではなく第1の眼が眼神経性または神経感覚性疾患に罹患している個体を予防する方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記個体の第2の眼に投与するステップを含む方法。

【請求項 2 6】

患者が、第2の眼ではなく第1の眼に眼神経性または神経感覚性疾患を有している、該患者の第2の眼に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

【請求項 2 7】

配合物を、緑内障または網膜色素変性症の危険性がある患者に予防的に投与する、請求項1に記載の方法。 10

【請求項 2 8】

緑内障または網膜色素変性症の危険性がある患者に予防的に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

【請求項 2 9】

配合物を、高い眼内圧力、開放隅角緑内障、および/または網膜色素変性症に罹患している患者に投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3 0】

高い眼内圧力、開放隅角緑内障、および/または網膜色素変性症を対応させる薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。 20

【請求項 3 1】

配合物を、相乗効果が得られるように高い眼内圧力の現行の治療と併せて投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3 2】

配合物を、持続放出製剤として投与する、請求項1に記載の方法。

【請求項 3 3】

患者の眼におけるまたは患者の眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する持続放出薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子の使用。

【請求項 3 4】

配合物を、局所的に、眼内注射によって、レンズ内の注入によって、眼内レンズ表面に、または眼科装置を介して投与する、請求項1に記載の方法。 30

【請求項 3 5】

神経保護および/または神経刺激因子が、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6、毛様神経栄養因子(CNTF)、またはグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)から選択された、少なくとも1種のニューロトロフィン；または白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、またはカージオトロフィン1から選択された少なくとも1つの神経新生因子を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3 6】

神経保護および/または神経刺激因子が、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6、毛様神経栄養因子(CNTF)、またはグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)から選択された、少なくとも1種のニューロトロフィン；および白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、またはカージオトロフィン1から選択された少なくとも1つの神経新生因子を含む、請求項1に記載の方法。 40

【請求項 3 7】

患者の眼におけるまたは患者の眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6、毛様神経栄

養因子(CNTF)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、またはカージオトロフィン1の少なくとも1種の使用。

**【請求項 3 8】**

ニューロトロフィンが、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6、毛様神経栄養因子(CNTF)、またはグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)の少なくとも1種であり、神経新生因子が、白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、またはカージオトロフィン1の少なくとも1種である、請求項3に記載の方法。

**【請求項 3 9】**

非全身性局所的眼投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に、少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子を含む組成物を、眼手術後、眼手術前、眼瘢痕を有し、または眼瘢痕化を発症する危険性がある患者に投与するステップを含む方法であって、神経刺激または神経保護因子は、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体であり、網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性は、マクロライドおよび/またはマクロライド類似体が存在しない場合の細胞の生存度および/または活性に勝って上昇する方法。

**【請求項 4 0】**

眼手術後の患者を寛解させる薬剤を調製し、網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性を上昇させるための、神経刺激および/または神経保護活性を有する少なくとも1種のマクロライドおよび/またはマクロライド類似体の使用。

**【請求項 4 1】**

神経保護および/または神経刺激因子がシクロスボリンAである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 2】**

神経保護および/または神経刺激因子がタクロリムスである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 3】**

神経保護および/または神経刺激因子がシロリムスである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 4】**

神経保護および/または神経刺激因子がエベロリムスである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 5】**

神経保護および/または神経刺激因子がピメクロリムスである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 6】**

神経保護および/または神経刺激因子がゾタロリムスである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 7】**

神経保護および/または神経刺激因子が、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ゾタロリムス、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の少なくとも1つである、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4 8】**

患者の眼におけるまたは患者の眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ゾタロリムス、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の少なくとも1種の使用。

**【請求項 4 9】**

マクロライドおよび/またはマクロライド類似体を、アセタゾラミドと併せて投与する、請求項1に記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 5 0】**

マクロライドおよび/またはマクロライド類似体が存在しない場合の細胞の生存度および/または活性よりも高い、網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性をもたらす条件下で、少なくとも1種の神経刺激および/または神経保護マクロライドまたはマクロライド類似体、少なくとも1種のニューロトロフィンまたは神経新生因子を任意選択でさらに含む生体適合性配合物を、個体の眼に局所的に投与するステップを含む眼科的方法。

**【請求項 5 1】**

網膜感覚または神経節細胞の高い生存度および/または活性のために、患者を寛解させる薬剤を調製するための、少なくとも1種の神経刺激因子およびニューロトロフィンまたは神経新生因子の使用。

**【請求項 5 2】**

緑内障を有するか、緑内障を発症する危険性がある患者に施用された、請求項50に記載の方法。

**【請求項 5 3】**

網膜色素変性症を有するか、網膜色素変性症を発症する危険性がある患者に施用された、請求項50に記載の方法。

**【請求項 5 4】**

非全身性局所的眼投与のための、医薬品として有効な濃度および配合中に、少なくとも1つの神経刺激および/または神経保護因子を含む組成物であって、マクロライドおよび/またはマクロライド類似体を含有し、またはまだ存在していない場合には1種または複数のマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を含有するようにさらに改質することができる組成物。

**【請求項 5 5】**

局所的非全身性眼投与および効果のために、医薬品として有効な濃度および配合中に、少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物。

**【請求項 5 6】**

非全身性局所的眼投与のために、医薬品として有効な濃度および配合中に、ニューロトロフィン、神経新生因子、または神経刺激活性を有するマクロライド類似体の少なくとも1種を含む組成物。

**【請求項 5 7】**

マクロライドをさらに含む、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 5 8】**

局所眼投与、結膜下投与、または眼内注射の少なくとも1つのために賦形剤と配合された、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 5 9】**

眼内移植片、眼内レンズ、またはコンタクトレンズに含有された、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 0】**

マクロライドがシクロスボリンAである、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 1】**

マクロライドがタクロリムスである、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 2】**

マクロライドがシロリムスである、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 3】**

マクロライドがエベロリムスである、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 4】**

マクロライドがピメロリムスである、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 5】**

マクロライドがゾタロリムスである、請求項56に記載の組成物。

10

20

30

40

50

**【請求項 6 6】**

マクロライドが、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ゾタロリムス、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の少なくとも1種である、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 7】**

ニューロトロphinsが、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロphins3(NT-3)、ニューロトロphins4(NT-4)、ニューロトロphins6、毛様神経栄養因子(CNTF)、またはグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)の少なくとも1種であり、神経新生因子が、白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、またはカージオトロphins1の少なくとも1種である、請求項56に記載の組成物。

10

**【請求項 6 8】**

ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、抗生素質、抗増殖薬、抗細胞移動剤、抗プロスタグランジン、抗血管形成剤、ビタミン、ミネラル、成長因子、またはサイトカインの少なくとも1種をさらに含む、請求項56に記載の組成物。

**【請求項 6 9】**

患者の角膜感覚を増強するのに十分な時間、非全身性局所的眼投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に、ニューロトロphins、神経新生因子、または神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体の少なくとも1種を含む組成物を、患者に投与するステップを含む眼科的方法。

20

**【請求項 7 0】**

投与が、局所眼科投与、結膜下投与、または眼内注射による、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 1】**

投与が、眼内移植片、眼内レンズ、またはコンタクトレンズからのものである、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 2】**

組成物を角膜手術後に投与する、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 3】**

レーザ支援眼内角膜曲率形成術(LASIK)、屈折角膜切除術(RPK)、全角膜移植、部分角膜移植の少なくとも1つの後に組成物を投与する、請求項69に記載の方法。

30

**【請求項 7 4】**

組成物がシクロスボリンAを含む、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 5】**

組成物がタクロリムスを含む、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 6】**

組成物がシロリムスを含む、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 7】**

組成物がエベロリムスを含む、請求項69に記載の方法。

**【請求項 7 8】**

組成物がピメロリムスを含む、請求項69に記載の方法。

40

**【請求項 7 9】**

組成物がゾタロリムスを含む、請求項69に記載の方法。

**【請求項 8 0】**

マクロライドが、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ゾタロリムス、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の少なくとも1種である、請求項69に記載の方法。

**【請求項 8 1】**

50

組成物を糖尿病患者に投与する、請求項13に記載の方法。

【請求項 8 2】

眼手術後に患者の角膜感覚を増強するための方法であって、神経刺激および/または神経保護活性を有する薬剤を含む組成物の有効量を患者に投与するステップを含み、該薬剤は、マクロライド、マクロライド類似体、ニューロトロфин、または神経新生因子の少なくとも1種から選択され、該薬剤は、眼投与のための医薬品として許容される製剤中に、患者の眼手術後の角膜感覚を増強させるのに有効な濃度で含まれる方法。

【請求項 8 3】

患者の角膜感覚を増強させるのに十分な用量および持続時間で、局所投与、結膜下投与、眼内注射、眼内移植、またはコンタクトレンズ送達から選択された方法によって、非全身性局所的眼投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロфин、または神経新生因子の少なくとも1種を含む組成物を、LASIK手術後の患者に投与するステップを含む方法。

10

【請求項 8 4】

手術後の眼瘢痕化を低減させるのに十分な持続時間で、非全身性局所的眼投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激および/または神経保護活性を有する少なくとも1種のマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を含む組成物を、眼手術後の患者に投与するステップを含む眼科的方法。

20

【請求項 8 5】

投与が、局所、結膜下、または眼内の少なくとも1つから選択される、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 6】

眼手術が、緑内障手術、網膜剥離修復手術、または角膜手術の少なくとも1つである、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 7】

マクロライドがシクロスボリンAである、請求項84に記載の方法。

【請求項 8 8】

マクロライドがタクロリムスである、請求項84に記載の方法。

30

【請求項 8 9】

マクロライドがシロリムスである、請求項84に記載の方法。

【請求項 9 0】

マクロライドがエベロリムスである、請求項84に記載の方法。

【請求項 9 1】

マクロライドがピメクロリムスである、請求項84に記載の方法。

【請求項 9 2】

マクロライドがゾタロリムスである、請求項84に記載の方法。

【請求項 9 3】

マクロライドが、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ゾタロマイシン、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の少なくとも1種である、請求項84に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般に、眼疾患、例えば緑内障に付随すると思われる神経変性的変化を低減するために、眼神經保護および/または神經刺激を増強する方法にまで及ぶ。また本発明は、眼手術後の角膜感覚を増強しつゝ/または瘢痕化を低減させる方法および組成物にも及ぶ。

50

## 【背景技術】

## 【0002】

ウイルスおよび細菌感染、化学的熱傷、および眼手術を含めた、いくつかの眼および全身性の疾患および治療は、角膜感覚の損失、眼の瘢痕化、および/または神経損傷も含めた角膜または眼の損傷を引き起こす可能性がある。

【特許文献1】米国特許出願第11/103283号

【特許文献2】米国特許出願第11/105756号

【特許文献3】米国特許出願第10/667161号

【特許文献4】米国特許出願第10/752124号

【特許文献5】米国特許出願第10/289772号

【特許文献6】米国特許出願第10/631143号

【特許文献7】米国特許第6436906号

【特許文献8】米国特許第6440942号

【特許文献9】米国特許第6462026号

【特許文献10】米国特許第6667371号

【特許文献11】米国特許第6613355号

【特許文献12】米国特許第6596296号

【特許文献13】米国特許第6413536号

【特許文献14】米国特許第5968543号

【特許文献15】米国特許第4079038号

【特許文献16】米国特許第4093709号

【特許文献17】米国特許第4131648号

【特許文献18】米国特許第4138344号

【特許文献19】米国特許第4180646号

【特許文献20】米国特許第4304767号

【特許文献21】米国特許第4946931号

【非特許文献1】FreedmanおよびGrosskreutz(2000)、Investigative Ophthalmology & Visual Science、41: 1111

【非特許文献2】SchonfeldおよびKirst(編)、Macrolide Antibiotics、Birkhauser、Basalスイス(2002)

【非特許文献3】Revill他、J.Pharmacol.Exp.Therap.(2002) 302:1278

【非特許文献4】Liu他、A Chemically Modified Tetracycline(CMT-3) is a New Antifungal Agent in Antimicrobial Agents Chemother. 2002 5月; 46: 1447

【非特許文献5】Seftor他、Targeting the Tumor Microenvironment with Chemically Modified Tetracyclines: Inhibition of Laminin 5 2 Chain Promigratory Fragments and Vasculogenic Mimicry 2002 11月; 1: 1173

【非特許文献6】Vitreoretinal Surgical Techniques、Peyman他編(Martin Dunitz、London 2001、第45章)

【非特許文献7】Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology、Wise編(Marcel Dekker、New York 2000)

【非特許文献8】Schori他、(2001)PNAS 98: 3398

【非特許文献9】Bakalash他、Investigative Ophthalmology & Visual Science 44: 3374(2003)

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0003】

したがって、予防的にもしくは治療的に、または眼手術後の、患者の状態を向上させる方法および組成物が求められている。

## 【0004】

当業者なら、本明細書に記載される本発明に対し、具体的に記述されている内容以外の

10

20

30

40

50

変更および修正を行うことが可能であることを理解するであろう。本発明は、そのような変更および修正の全てを含む。また本発明は、明細書で言及され指示されているステップ、特徴、配合物、および化合物の全てを、個々にまたはまとめて含み、またステップまたは特徴のいずれかおよび全ての組合せまたはいずれか2つ以上も含む。

#### 【0005】

この文章で引用される各文書、参考文献、特許出願、または特許は、その全体が参照により本明細書に特に組み込まれ、これは即ち、この文章の一部として読者に読まれるべきでありかつ見なされるべきことを意味する。この文章に引用される文書、参考文献、特許出願、または特許をこの文章で繰り返さないのは、単なる簡略化が理由である。

#### 【0006】

本明細書に記述され、または本明細書に参照により組み込まれる任意の文書に記述される、任意の製品に関する任意の製造業者の取扱い説明書、明細書、製品仕様、および製品シートを、参照により本明細書に組み込み、本発明の実施の際に用いることができる。

#### 【0007】

本発明は、本明細書に記述される特定の実施形態のいずれかによって、範囲が限定されるものではない。これらの実施形態は、単なる例示を目的とするものである。

#### 【0008】

本明細書に記述される本発明は、1つまたは複数の範囲の値(例えば、サイズ、濃度など)を含むことができる。ある範囲の値は、その範囲を画定する値を含めたその範囲内の全ての値と、その範囲の境界を画定する値に直接隣接する値と同じまたは実質的に同じ結果をもたらすその範囲に隣接する値を含むことが理解されよう。

#### 【0009】

本明細書の全体を通して、文脈が他に特に指示しない限り、「含む(comprise)」という用語または「含む(comprises)」や「含む(comprising)」などの変形例は、記載される整数または整数の群を含むが任意のその他の整数または整数の群を含まないことを示唆することが理解されよう。また、この開示では、特に特許請求の範囲および/または請求項では、「含む(comprises)」や「含む(comprised)」、「含む(comprising)」などの用語は、米国特許法に基づく意味を有することができ; 例えば、「含む/includes)」、「含む(included)」、「含む(including)」などを指すことができ; 「本質的に～からなる(consisting essentially of)」や「本質的に～からなる(consists essentially of)」などの用語は、米国特許法に基づく意味を有し、例えば、はっきりと示されていない要素も考慮され、従来技術に見出されまたは本発明の基本的もしくは新規な特徴に影響を及ぼす要素は除外されることに留意されたい。

#### 【0010】

本明細書で使用される選択された用語に関するその他の定義は、本発明の詳細な記述の中に見出すことができ、全体を通して適用される。他に特に定義しない限り、本明細書で使用されるその他の科学的および技術的用語の全てには、本発明が属する分野の当業者に一般に理解されているものと同じ意味がある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0011】

本発明によれば、医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、患者の眼に非全身的な手法で局所投与するステップを含む、患者の眼におけるまたは眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する方法が提供される。

#### 【0012】

本発明はさらに、患者の眼におけるまたは眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

#### 【0013】

本発明の別の実施形態では、少なくとも1つのニューロトロフィンまたは神経新生因子

10

20

30

40

50

も、医薬品として有効な配合中に存在する。

【0014】

本発明はさらに、患者の眼におけるまたは眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子と、少なくとも1つのニューロトロфинまたは神経新生因子との使用を含む。

【0015】

一実施形態では、本発明は、眼手術後の患者または外傷患者を治療するための眼科的方法であって、局所的非全身性眼投与に適合された医薬品として有効な配合中に、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

10

【0016】

本発明はさらに、眼手術後の患者または外傷患者を治療する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0017】

別の実施形態は、非全身性局所的眼投与のための、医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体を包含する少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子を含む組成物を、眼手術後の患者に投与するステップを含む、眼科的方法である。

【0018】

本発明はさらに、眼手術後の患者を治療する薬剤を調製するための、神経刺激または神経保護活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体を含む、少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子の使用を含む。

20

【0019】

別の実施形態は、非全身性局所的眼投与のための、医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激または神経保護活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体を包含する少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子を含む組成物を、眼手術前に患者に投与するステップを含む、眼科的方法である。

【0020】

本発明はさらに、眼手術前の患者を治療する薬剤を調製するための、神経刺激または神経保護活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体を含む、少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子の使用を含む。

30

【0021】

別の実施形態は、非全身性局所的眼投与のための、医薬品として有効な濃度および配合中に、神経保護活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体を包含する少なくとも1つの神経保護因子を含む組成物を、眼手術後に患者に投与するステップを含む、眼科的方法である。

【0022】

本発明によれば、組成物は、結膜下または眼内からの局所的経路などを通して、器具またはレンズへの埋込みによって、またはコンタクトレンズから、経眼投与することができる。治療薬は、単独でまたはその他の療法と併せて投与することもできる。

40

【0023】

さらに組成物は、レーザ支援眼内角膜曲率形成術(LASIK)や光屈折角膜切除術(RPK)、レーザ支援上皮下角膜曲率形成術(LASEK)、全角膜移植、部分角膜移植など、角膜手術後の患者に投与することができる。

【0024】

別の実施形態では、本発明は、眼瘢痕を有する眼手術後の患者を治療するための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。この実施形態によれば、組成物は、限定するものではないが緑内障手術、網膜剥離修復手術、および角膜手術を含めた任意のタイプの眼手術後に、瘢痕化を低減しま

50

たは最小限に抑えるために投与される。

【0025】

本発明はさらに、眼瘢痕の治療用の薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0026】

別の実施形態では、本発明は、眼瘢痕化の危険性がある眼手術患者を治療するための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。本発明の一実施形態では、組成物は、眼瘢痕化が発症する危険性のある眼手術前の患者に、または眼瘢痕を示しもしくは眼瘢痕化を発症する危険性のある眼手術後の患者に投与される。一実施形態では、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中の少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を、眼瘢痕化の危険性がある眼手術患者に対し、前記患者が眼手術を受ける直前に予防的に投与する。一実施形態では、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中の少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を、眼瘢痕化の危険性がある眼手術前の患者に対し、前記患者が眼手術を受ける時点から1カ月末満、2週間、1週間、3日、1日、18時間、15時間、12時間、9時間、6時間、3時間、1時間、30分、15分、10分、または5分前に、予防的に投与する。一実施形態では、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中の少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を、眼瘢痕化を発症する危険性がありまたは眼瘢痕を示す眼手術後の患者に対し、前記患者が眼手術を受けた時点から2年超、1年、9カ月、6カ月、3カ月、2カ月、1カ月、2週間、1週間、3日、1日、18時間、15時間、12時間、9時間、6時間、3時間、1時間、30分、15分、10分、または5分後に投与する。

10

20

30

【0027】

本発明はさらに、眼瘢痕化の予防的治療用の薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0028】

本発明はさらに、神経が切断される角膜手術の後に生ずる患者の眼の角膜感覚の損失を、部分的にまたは完全に回復させる薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0029】

別の実施形態は、眼瘢痕化を低減したまま最小限に抑えるために、眼手術後の患者にマクロライドまたはマクロライド類似体を投与する、眼科的方法である。マクロライドは、神経保護および/または神経刺激作用をもたらすのに投与される組成物中の、一成分として存在させてもよい。あるいは、マクロライドは、限定するものではないが緑内障手術、網膜剥離修復手術、および角膜手術を含めた任意のタイプの眼手術の後に、瘢痕化を低減したまま最小限に抑えるために投与してもよい。

30

【0030】

さらに別の実施形態では、本発明は、患者の眼の眼神経再生および/または再無力化を向上させるための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0031】

本発明はさらに、患者の眼の眼神経再生および/または再無力化を高める薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0032】

また本発明は、神経が切断される角膜処置の後に生ずる患者の眼の角膜感覚の損失を、寛解または回復させる方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法も提供する。

【0033】

50

別の実施形態は、神経保護および/または神経刺激活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロフィン、および/または神経新生剤を、単独でまたはその他の療法と併せて、眼神経性または神経感覚性疾患を有するか、その疾患を発症する危険性がある患者に予防的に投与し、または眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者に治療的に投与するための方法である。網膜色素変性症は、神経感覚的要素を有する眼疾患の非限定的な例である。

【0034】

本発明はさらに、眼神経性または神経感覚性疾患を有するか、そのような疾患を発症する危険性がある患者に投与する薬剤を調製するための、神経保護および/または神経刺激活性を有する少なくとも1つのマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロフィン、および/または神経新生剤の使用を含む。10

【0035】

本発明はさらに、緑内障または網膜色素変性症の危険性がある患者に予防的に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0036】

また本発明は、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む、眼神経性または神経感覚性疾患を寛解させる方法も提供する。

【0037】

本発明はさらに、眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。20

【0038】

あるいは、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、眼神経性または神経感覚性疾患を発症する危険性がある患者に、予防的に投与するための方法が提供される。

【0039】

本発明はさらに、眼神経性または神経感覚性疾患を発症する危険性がある患者に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0040】

本発明はさらに、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、第2の眼ではなく第1の眼に眼神経性または神経感覚性疾患を有する個体に対し、予防的に投与する方法を提供する。30

【0041】

本発明はさらに、第2の眼ではなく第1の眼に眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者の、第2の眼に投与する薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0042】

本発明の別の実施形態は、非全身性局所的眼投与および作用のための、医薬品として有効な濃度および配合中に少なくとも1つの神経刺激因子を含む組成物である。この組成物は、神経保護および/または神経刺激活性を有するマクロライドを含有し、またはさらに、まだ存在していない場合には、神経保護および/または神経刺激活性を有する1種または複数のマクロライドを含有するように改質してもよい。40

【0043】

別の実施形態では、本発明は、局所的非全身性眼投与および作用のための医薬品として有効な濃度および配合中に、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を提供する。組成物は、上述の方法の1つで使用するのに適している。例えば、組成物で使用される神経保護または神経刺激因子の濃度は、眼手術後の患者、または外傷患者、または眼神経性もしくは神経感覚性疾患に罹患している患者の状態を回復させるのに有効になる。この組成物を、眼手術後の患者または外傷患者に使用する場合、組成物は、眼の角膜感覚の損失を寛解または回復させるように配合される。本発明の組成物は、非全身性投50

とのために配合することが望ましい。

【0044】

本発明の組成物は、好ましくは神経保護および/または神経刺激活性を有する少なくとも1種のマクロライドを含有するが、まだ存在していない場合には、複数のマクロライドを含有するように改質してもよい。組成物は、局所的眼投与、眼科装置または遅延放出マトリックスにおける投与、結膜下または眼内注射による投与などのための、賦形剤と配合してもよい。眼内移植片、眼内レンズ、またはコンタクトレンズに含有させててもよい。

【0045】

別の実施形態は、眼内圧力亢進、開放隅角縁内障、および/または網膜色素変性症である、眼神経性または神経感覚性疾患有するか、そのような疾患を発症する危険性がある患者に、またはそのような眼神経性または神経感覚性疾患有する患者に、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を、単独でまたはその他の療法と併せて投与するための方法である。

10

【0046】

本発明はさらに、眼内圧力亢進、開放隅角縁内障、および/または網膜色素変性症を有する患者の状態を回復させる薬剤を調製するための、少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子の使用を含む。

【0047】

本発明の別の実施形態では、神経保護または神経刺激因子は、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6、毛様神経栄養因子(CNTF)、および/またはグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)から選択された少なくとも1種のニューロトロフィン; および/または、白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、またはカージオトロフィン1から選択された少なくとも1つの神経新生因子を含む。

20

【0048】

本発明はさらに、患者の眼の中または眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6、毛様神経栄養因子(CNTF)、グリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)、白血病阻害因子(LIF)、毛様神経栄養因子(CNTF)、オンコスタチンM、成長促進活性、および/またはカージオトロフィン1の少なくとも1種の使用を含む。

30

【0049】

別の実施形態では、本発明は、眼手術後であり、眼手術前であり、眼瘢痕を有し、または眼瘢痕化を発症する危険性がある患者に対し、非全身性局所的投与のための医薬品として有効な濃度および配合中に少なくとも1つの神経刺激または神経保護因子を含む組成物を、投与するステップを含み、但しこの神経刺激または神経保護因子は、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体であり、網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性は、マクロライドおよび/またはマクロライド類似体が存在しないときの生存度および/または活性よりも上回る。

40

【0050】

本発明はさらに、眼手術後の患者に投与する薬剤を調製するための、および網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性を上昇させるための、神経刺激または神経保護活性を有する少なくとも1種のマクロライドまたはマクロライド類似体の使用を含む。

【0051】

本発明の別の実施形態では、神経保護または神経刺激因子は、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の、少なくとも1種である。

【0052】

50

本発明はさらに、患者の眼の中または眼に対する眼神経保護および/または神経刺激を増強する薬剤を調製するための、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体の少なくとも1種の使用を含む。

【0053】

本発明の別の方法は、マクロライドまたはマクロライド類似体が存在しないときの細胞の生存度および/または活性よりも高い、網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性をもたらす条件下で、少なくとも1種の神経刺激および/または神経保護マクロライドまたはマクロライド類似体、および任意選択で少なくとも1種のニューロトロフィンまたは神経新生因子をさらに含む、生体適合性配合物を、個体の眼に局所的に投与するステップを含む。

10

【0054】

本発明はさらに、網膜感覚または神経節細胞の生存度および/または活性を上昇させるため、患者に投与する薬物を調製するための、少なくとも1種の神経刺激因子およびニューロトロフィンまたは神経新生因子の使用を含む。

【0055】

本発明のその他の態様および利点は、下記の記述を検討することによって、当業者に明らかにされよう。

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0056】

本明細書に開示されるように、本出願人は、眼手術またはその他の外傷後の患者の回復を、角膜感覚、眼神経再生、および/または再無力化を改善することによって増強できることを決定した。この開示によれば、本出願人は、神経が切断される角膜処置後に生ずる角膜感覚の損失を、回復することが可能な方法を提供する。この方法は、角膜混濁化、視力低下、および/またはその他の合併症をもたらす可能性がある術後の瘢痕化を低減し、または最小限に抑える手段も提供する。本発明の一実施形態では、そのような方法は、神経刺激および/または神経保護活性成分を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体の組成物の使用を含む。例えば、緑内障手術後に生ずる結膜の瘢痕化、または網膜剥離修復手術後に増殖性硝子体網膜症(PVR)をもたらす可能性がある瘢痕化、または角膜手術後に生ずる瘢痕化を低減しまたは最小限に抑えるのに使用してもよい。特定の理論に拘泥するものではないが、眼手術後の瘢痕化を低減しまたは最小限に抑える方法は、おそらくは神経成長、神経細胞結合などを損なう可能性がある瘢痕組織を最小限に抑えることによって、眼の感覚、神経再生、および/または再無力化を増強することができる。したがって、この方法は、眼手術後に改善された回復をもたらす。

30

【0057】

本発明によれば、医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護または神経刺激因子を含む組成物を、患者の眼に非全身的手法で局所的に投与するステップを含む、患者の眼の中または眼に対して眼神経保護および/または神経刺激を増強する方法が提供される。神経保護または神経刺激因子は、本明細書に記述される方法に従って、単独で、またはニューロトロフィンやニューロポイエチンなどのその他の神経刺激剤と組み合わせて投与してもよい。

40

【0058】

本明細書で使用される「神経保護または神経刺激因子」は、少なくとも、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロフィン、および/または神経新生剤を含む組成物である。一実施形態では、この因子は、医薬品として有効な濃度で存在し、局所的非全身性眼投与に向けて配合される。一実施形態では、神経保護および/または神経刺激因子は、シクロスボリンAやタクロリムス、シロリムス、エベロリムス、ピメクロリムス、ゾタクロリムスなどのマクロライド、また

50

はマクロライド類似体であり、またはこれらを含む。あるいは、両方の活性を有してもよい。いくつかの実施形態では、1種または複数のその他の薬剤を、組成物に含めてもよく、例えば組成物は、下記の物質:酸化防止剤;ステロイド;非ステロイド系抗炎症薬;抗生素;抗増殖薬;抗細胞移動剤;抗プロスタグランジン;抗血管形成剤;ビタミン;ミネラル;成長因子、またはサイトカイン;または任意のその他の治療的眼活性剤の1種または複数を含んでもよい。

#### 【0059】

さらに、高い眼神経保護および/または神経刺激をもたらす条件下で、少なくとも1種の神経刺激および/または神経保護マクロライドまたはマクロライド類似体の医薬品として有効な配合を、個体の眼に局所的に投与するステップを含む、眼科的方法が提供される。

10

#### 【0060】

「医薬品として有効な配合」という文言が本明細書で使用され、当業者に知られるように、この文言は、疾患に罹る危険性がありまたは疾患に罹患している患者においてそれぞれ予防的なまたは寛解的な作用を誘発するのに十分な、個々の化合物またはその他の化合物と組み合わせたものとしての活性剤の量または濃度を指す。この文言は、その用量が疾患を完全に予防しまたは根絶しなければならないことを意味すると理解すべきではない。医薬品として有効な配合を何が構成しているかは、とりわけ、この方法で使用される化合物の生物薬理学的性質、治療対象の状態、投与頻度、送達形態、治療がなされる個体の特徴、疾患の重症度、および患者の応答に左右されることになる。これらは、本明細書で記述されるように治療用の組成物を配合するときに、当業者が把握することになりかつ明らかにすることができる因子のタイプである。

20

#### 【0061】

一実施形態では、本発明は、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、眼手術後の患者または外傷患者に投与するための眼科的方法を提供する。

#### 【0062】

別の実施形態は、非全身性局所的眼投与の医薬品として有効な濃度および配合中に、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を包含する少なくとも1つの神経刺激および/または神経保護因子を含む組成物を、眼手術後の患者に投与するステップを含む眼科的方法である。

30

#### 【0063】

本発明によれば、組成物は、局所経路を通して、結膜下または眼内などから眼投与してもよく、装置またはレンズへの埋込みによって、例えばコンタクトレンズなどから眼投与してもよい。組成物は、単独でまたはその他の療法と併せて投与してもよい。

#### 【0064】

本発明の一態様では、患者が角膜知覚消失に罹ることになる。角膜知覚消失は、眼の外科手術を受けた一部の患者における、望ましくない結果である。そのような処置には、レーザ支援眼内角膜曲率形成術(LASIK)、光屈折角膜切除術(RPK)、レーザ支援上皮下角膜曲率形成術(LASEK)、および角膜移植(全体または部分)が含まれる。これらのタイプの処置では、外科医が極薄のフラップを角膜に生成し、支質が角膜に接触できるようにする。支質性角膜フラップは、フェムト秒コンピュータ誘導レーザ、または揺動金属刃を備えた手持ち式角膜切削機を使用して生成してもよい。次いでこのフラップを折り畳んで開くことにより、角膜への進入手段が提供されて処置が行われ、その後、フラップをその当初の位置に戻して、縫合することなく封止する。フラップは、術後治癒、患者の快適さ、および視力向上を促進させる。フラップが適正な厚さではない場合(例えば厚すぎ、薄すぎ、または不規則である)、患者の治癒および視覚の品質が損なわれる可能性がある。

40

#### 【0065】

フラップを生成する場合、角膜の表面を弱める神経を切断する必要がある。ある研究では、角膜フラップの基底下および支質神経線維束の数が、手術直後に90%減少することが報告されている。基底下神経線維束は徐々に元に戻るが、その数は、手術前の数の半分よ

50

りも少ないままであった。切断神経の数の減少によって引き起こされる角膜感覚の損失、および/またはその機能は、当初の処置の後、約6カ月まで続く可能性がある。糖尿病患者は、特に角膜神経機能が低下する傾向にあり、なお角膜移植をしばしば必要とするグループである。

【0066】

別の形態では、本発明は、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、眼瘢痕を有する眼手術後の患者に投与するための方法を提供する。

【0067】

この実施形態によれば、限定するものではないが縫内障手術、網膜剥離修復手術、および角膜手術を含めた任意のタイプの眼手術後の瘢痕化を、低減させまたは最小限に抑えるために、組成物を投与する。縫内障は、神経関連要素を有する眼疾患の、非限定的な例である。網膜色素変性症は、神経感覚要素を有する眼疾患の、非限定的な例である。

【0068】

別の実施形態は、眼瘢痕を低減または最小限に抑えるために、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体を眼手術後の患者に投与する、眼科的方法である。マクロライドおよび/または類似体は、神経保護および/または神経刺激作用をもたらすように投与される組成物中に、一成分として存在してもよい。あるいはマクロライドは、限定するものではないが縫内障手術、網膜剥離修復手術、および角膜手術を含めた任意のタイプの眼科手術後の、瘢痕を低減または最小限に抑えるために投与してもよい。

【0069】

角膜手術の後、患者は、眼の感受性または感覚の損失に関連した問題を経験することがある。例えば、低下した眼神経機能によって、角膜は外傷を受け易くなり、それが感染につながる可能性がある。これは、角膜表面を濡れた状態に保つのに必要な通常の瞬きのメカニズムを低下させ、角膜上皮の乾燥および腐肉形成をもたらす。これがフラップの曇りを引き起こし、フラップは、障壁の損失によって腸内病原体に感染し易くなり、視力を低下させる。

【0070】

さらに別の実施形態では、本発明は、神経を切断する角膜処置後に生ずる患者の眼の角膜感覚の損失を、寛解または回復させる方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0071】

あるいは、本発明は、患者の眼の眼神経再生および/または再無力化を増強するための方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0072】

本発明の一実施形態は、おそらくは神経再生および/または無力化によって角膜感覚を増強する、1種または複数の薬剤を局所的に投与する。一実施形態では、神経刺激および/または神経保護活性を有するような、マクロライド類似体を含めたマクロライドの1種または組合せを投与する。別の実施形態では、マクロライドの1種または組合せを、角膜神経刺激および/または神経保護を増強する1種または複数の薬剤と共に投与する。そのような神経刺激剤は、神経細胞の量、機能的品質、またはこれらの組合せを増大させることができる。当業者なら、この増強は、程度とは無関係に手術後の角膜感覚および/または眼神経機能の、任意の定性的および/または定量的な改善を指すことが理解されよう。

【0073】

(予防的または治療的に患者を治療するための方法)

別の形態では、本発明は、眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者を治療する状態

10

20

30

40

50

を寛解させ、または眼神経性もしくは神経感覚性疾患になる危険性を有する患者に予防的に投与するための方法を提供する。

【0074】

したがって、別の実施形態は、眼神経性または神経感覚性疾患を有するか、そのような疾患を発症する危険性がある患者に、または眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者に、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロフィン、および/または神経新生剤を、単独でまたはその他の療法と併せて予防的に投与するための方法である。緑内障は、神経関連要素を有する眼疾患の、非限定的な例である。網膜色素変性症は、神経感覚的要素を有する眼疾患の、非限定的な例である。

10

【0075】

緑内障は、治療しないまま放置され、部分的または完全な失明をもたらす可能性がある、いくつかのタイプの無痛性眼状態の一般的な用語である。これは、高い眼内圧力を特徴とし、当業者によって約21.5mmHgよりも高い圧力と見なされる。眼内圧力が高くなるほど、視神経損傷および視野損失の可能性が高くなる。緑内障のモニターまたは療法では、網膜神経節細胞(RGC)の保護などの神経変性要素は、高い眼内圧力の療法に加えて考慮すべきである。

20

【0076】

緑内障に関して知られている危険因子には、年齢(60才を超える個体では危険性が高い)、人種(40才を超えるアフリカ系米国人の場合に危険性が高い)、緑内障の家族歴、糖尿病を持つ個体、重篤な近視、長期にわたるコルチコステロイドの使用、眼損傷の既往、および/または高い眼内圧力が含まれる。1つの危険因子があれば、本明細書に記述されるように神経保護および/または神経刺激剤を予防的投与するのに十分であり、危険因子は、当業者に知られるように時間と共に変化する可能性がある。

30

【0077】

緑内障患者をモニターし、診断し、かつ/または治療する際、眼内圧力の低下を実現することは必要であるが、これは不十分な目標である。これは、緑内障の要素が、視神経に対する神経損傷および神経節細胞死であるからであり、したがって、その神経変性態様を考慮しなければならない。正常眼内圧力を有する患者でさえ、緑内障様の変化を発症することがある。さらに網膜神経節細胞は、高い眼内圧力により敏感であり、一方その他の眼細胞は、高い眼内圧力により良好に耐えることができる。

30

【0078】

網膜色素変性症は、杆状体および錐状体の障害の様々なグループを包含する一般的な用語である。網膜色素変性症は、これらの網膜感覚構造に影響を及ぼすので、神経保護または神経刺激剤の予防的または治療的投与によって、視野の低下およびその他の悪影響を低減させることができる。

40

【0079】

代替の形態では、本発明は、眼神経性または神経感覚性疾患を有する患者を寛解させる方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記患者に投与するステップを含む方法を提供する。

【0080】

一実施形態では、神経刺激または神経保護マクロライド、マクロライド類似体、ニューロトロフィン、および/または神経新生因子を含有する組成物を、単独でまたはその他の療法と併せて、緑内障、網膜色素変性症、または別の神経感覚性もしくは神経変性疾患を有する患者に投与する。

40

【0081】

さらに本発明は、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、眼神経性または神経感覚性疾患を発症する危険性がある患者に、予防的に投与するための方法を提供する。

50

**【 0 0 8 2 】**

また本発明は、第2の眼ではなく第1の眼に眼神経性または神経感覚性疾患有する個体を予防的に治療する方法であって、局所的非全身性眼投与に適合させた医薬品として有効な配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む組成物を、前記個体の第2の眼に投与するステップを含む方法も提供する。

**【 0 0 8 3 】**

一実施形態では、神経刺激および/または神経保護マクロライド、マクロライド類似体、ニューロトロфин、および/または神経新生因子を含有する組成物を、単独でまたはその他の療法と併せて、緑内障、網膜色素変性症、またはその他の神経感覚性もしくは神経変性疾患有する危険性のある患者に予防的に投与し、または緑内障もしくは網膜色素変性症の患者に投与することができる。10

**【 0 0 8 4 】**

本発明の方法は、眼内圧力の上昇を予防したまま遅延させるのに使用してもよく、関連する神経損失を低減させることができ、網膜感覚細胞を保護することができ、かつ/またはアポトーシスを低減することができる。

**【 0 0 8 5 】**

損傷を受けた(例えば高い眼内圧力によって)網膜の神経節細胞(RGC)は、アポトーシスを起こし、プログラム細胞死とも呼ばれる。全身投与されたマクロライドタクロリムスは、参照によりその全体が本明細書に明らかに組み込まれるFreedmanおよびGrosskreutz(2000)、Investigative Ophthalmology & Visual Science、41: 1111に開示されるように、アポトーシスマカニズムを妨げることによってRGCに神経保護をもたらした。プログラム細胞死の結果、その存在および/または濃度が毒性をもたらすRGC放出化合物は、望ましい薬剤を除去し、かつ/または細胞シグナル伝達を変化させ;これらの化合物は、サイトカイン、興奮性神経伝達物質グルタメート、 $\text{Ca}^{2+}$ 結合タンパク質、FK 506(タクロリムス)結合タンパク質、およびその他を含む。したがって、神経刺激および/または神経保護マクロライド、マクロライド類似体、ニューロトロфин、および/または神経新生因子の眼投与によって、その後に引き起こされる、緑内障および/または網膜色素変性症に関連した神経変性プロセスの一部である放出サイトカイン、グルタメートなどの作用を、低下させまたは阻害することができる。例えば、マクロライドタクロリムス(FK 506)およびシクロスボリンAは、シグナル伝達を妨げることによってT細胞活性化を阻害する、強力な免疫抑制薬である。生体外で、タクロリムスは、イムノフィリンFK 506結合タンパク質(FKBP)、シグナル伝達および細胞連絡で機能するイソメラーゼに結合し、その活性を阻害する。アポトーシスマカニズムの低下によって、そのようなプロセスが低下し、したがって神経感覚障害および/または神経変性損傷を保護または遅延させる可能性がある。2030

**【 0 0 8 6 】**

(投与経路)

投与は、任意の経眼経路によるものでよい。一実施形態では、組成物は、局所施用のために配合する。別の実施形態では、組成物は、眼内施用のために配合する。別の実施形態では、組成物は、結膜下または硝子体内施用のために配合する。別の実施形態では、組成物は、遅延または持続放出配合物中にある。別の実施形態では、組成物は、眼内レンズ、埋込みレンズ、埋込み可能なレンズ、またはコンタクトレンズを含めたレンズ上またはレンズ内に配合する。別の実施形態では、組成物は、埋め込まれまたは埋込み可能な眼科用装置上またはその内部に配合する。これらの配合物は、著しい全身吸収をもたらさず、したがって、全身投与されたマクロライドおよび/または神経刺激因子によってもたらされる可能性のある有害な影響はない。40

**【 0 0 8 7 】**

1つの例は、点眼薬、クリーム、軟膏、ゲル、塗擦剤などである配合物中に投与された、神経刺激および/または神経保護剤による局所施用である。

**【 0 0 8 8 】**

本発明の配合物の局所施用は、その場でゲル化可能な水性配合物として存在してもよい

10

20

30

40

50

。そのような配合物は、眼または眼の外側の涙液に接触したときにゲル化を促進させるのに有効な濃度のゲル化剤を含む。適切なゲル化剤には、エチレンオキシドとプロピレンオキシドとの4置換エチレンジアミンプロックコポリマーなどの熱硬化性ポリマー(例えばポロキサミン); ポリカルボフィル; およびゲランやカラゲナン(例えば カラゲナン、 カラゲナン)、キトサン、アルギメントゴムなどの多糖が含まれるが、これらに限定するものではない。

#### 【0089】

本明細書で使用される、「その場でゲル化可能な」という文言は、眼または眼の外側の涙液と接触したときにゲルを形成する低粘度の液体だけでなく、眼に投与したときにかなり高い粘度またはゲル硬度を示す、半流体やチキソトロープゲルなどのより粘度の高い液体も包含する。確かに、例えば反射性瞬きによって引き起こされる流涙の結果、投与直後の配合物の損失が最小限に抑えられるように、本発明の配合物をゲルとして配合することが有利になる。そのような配合物は、投与後にさらに高い粘度またはゲル硬度を示すことが好ましいが、これは、初期のゲルが、本明細書で指定される有効残留時間が得られるように、涙液排出による消耗に十分耐えられる場合は必ずしも必要ではない。

10

#### 【0090】

眼科的障害に対して投与する局所配合物を調製するには、治療的に有効な量の本発明の組成物を、当技術分野で知られている眼科用ビヒクル内に含ませる。投与される組成物の量、および局所配合物中の組成物の濃度は、選択される希釈剤、送達系、または装置、患者の臨床状態、組成物中の化合物の副作用および安定性に応じて異なる。

20

#### 【0091】

局所投与の場合、投与される組成物の濃度は、当業者に知られるように、特定の患者、根本的な疾患、およびその重症度; 投薬頻度、および使用される活性剤などに応じて異なってもよい。サンプルの濃度には、約0.5mg/mlから約2.5mg/ml、約1mg/mlから約5mg/ml、約5mg/mlから約10mg/ml、約10mg/mlから約15mg/ml、約15mg/mlから30mg/mlまでが含まれるが、これらに限定するものではない。

#### 【0092】

別の例は、参考により本明細書に明らかに組み込まれる同時係属の米国特許出願第11/103283号に記載されるように、結膜下、硝子体内、眼球後で、水晶体囊胞に穿刺することによって水晶体内に投与される、神経刺激および/または神経保護剤の眼内注射である。

30

#### 【0093】

この例によれば、組成物を、例えば硝子体内に眼内から注射することができる。組成物を硝子体内注射によって投与する場合、活性剤は、注射の体積が最小限に抑えられるよう濃縮することができる。注射の場合、約20mg/ml未満の濃度を注射することができ、前述の因子に応じて任意の量が有効になり得る。この例の実施形態では、7mg/ml未満の用量を投与し、その他の実施形態では、6mg/ml、5mg/ml、4mg/ml、3mg/ml、2mg/ml、および1mg/ml未満の用量が投与される。サンプル濃度には、約5μg/mlから約50μg/ml; 約25μg/mlから約100μg/ml; 約100μg/mlから約200μm/ml; 約200μg/mlから約500μg/ml; 約500μg/mlから約750μg/ml; 約500μg/mlから1mg/mlまでなどが含まれるが、これらに限定するものではない。

40

#### 【0094】

例えば、注射用の調製では、局所アルカインを目の表面に施用した後、5%のポビドンヨウ素を施用することができる。そのような例では、4%のイルドカインに浸漬した綿棒を、有水晶体眼の角膜縁の後方4.0mmおよび偽水晶体眼の角膜縁の後方3.5mmの注射部位に塗布する。上毛様体扁平部への注射には、27ゲージ針を使用してもよい。懸濁剤が硝子体内に適正に配置されたか確認するために、間接的検眼鏡検査法を使用することができる。

#### 【0095】

本発明の一実施形態において、本発明を実施するのに使用される注射器は、21から30ゲージ針(例えば23、24、25、26、または27ゲージ針)を収容することができるものが適しており、注射外筒は、少ない体積、例えば1.5mLまたは0.5mLに適応させることができる。針

50

および注射器は、この針を注射器から取外し可能なタイプにすることが可能であるが、その配置構成は、一体型の注射器/針構成であることが好ましい。これにより、注射器から針が外れる可能性を、明らかに制限することができる。配置構成は、不正開封防止が施されているものも好ましい。したがって本発明の配合物は、投与可能な状態の、事前に準備された注射器に入れられた、1回の単位用量の形で提供することができる。

#### 【0096】

注射器の適切なスタイルは、例えばBecton Dickinson and Company製の、Uniject(商標)という名称で販売されている。この注射器のスタイルでは、プランジャーによるのではなく、針に供給する柔軟なリザーバの側面に加えられた圧力によって、材料が針を通して眼に排出される。リザーバおよび針の構成は、單一ユニットを形成する。

10

#### 【0097】

別の実施例は、リポソームや小球体、マイクロカプセル、生体適合性マトリックス、ゲル、ポリマー、ナノ粒子、ナノカプセルなどの配合物上、またはその内部で、神経刺激および/または神経保護剤を眼に提供する。

#### 【0098】

別の実施例は、同時係属の米国特許出願第11/105756号記載されている経強膜送達用の装置や、例えば当業者に知られているイオン導入法または別のタイプの放出メカニズム(制御または非制御)を使用する別の眼内装置などの、装置上またはその内部に、神経刺激および/または神経保護剤を提供する。

20

#### 【0099】

別の実施例は、神経刺激および/または神経保護剤を、当業者に知られている遺伝子療法と併せて提供する。

#### 【0100】

##### (組成物)

本明細書に記述される組成物は、前述の方法において一般的な適用分野を有することになるが、その方法に特に限定されることではなく、また本明細書に記載される組成物に限定されるものでもない。

#### 【0101】

本発明の一実施形態は、局所的非全身性眼投与および作用のために、医薬品として有効な濃度および配合中に、少なくとも1つの神経刺激および/または神経保護因子を含む組成物である。

30

#### 【0102】

代替の形態では、本発明は、局所的非全身性眼投与および作用のために、医薬品として有効な濃度および配合中に少なくとも1つの神経保護および/または神経刺激因子を含む、組成物も含む。一実施形態では、組成物は、上記方法の1つで使用するのに適している。例えば、組成物中に使用される神経保護および/または神経刺激因子の濃度は、眼手術後の患者、または外傷患者、または眼神経性または神経感覚性疾患に罹患している患者を寛解させるのに有効になる。組成物を、眼手術後の患者または外傷患者に使用する場合、この組成物は、眼の角膜感覚の損失を寛解または回復させるように配合する。本発明の組成物は、非全身性投与に合わせて配合することが望ましい。

40

#### 【0103】

本発明の組成物は、少なくとも1種のマクロライドを含有することが好ましいが、まだ存在していない場合には、複数のマクロライドを含有するように改質してもよい。この組成物は、局所眼投与、眼科装置または遅延放出マトリックスでの投与、結膜下または眼内注射による投与などに向けて、賦形剤と配合することができる。眼内移植片、眼内レンズ、またはコンタクトレンズに含有させてもよい。

#### 【0104】

神経刺激および/または神経保護因子は、マクロライドでもよく、これはシクロスボリンA、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、ピメクロリムス、ゾタクロリムス、またはその他のものでもよく；マクロライド類似体；ニューロトロフィン；および/または

50

神経新生因子でもよい。マクロライドまたはマクロライド類似体の例には、エリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジヨサマイシン、スピラマイシン、ジアセチルミデカマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、ロキシスロマイシン、ABT-773、テリスロマイシン、ロイコマイシン由来のマクロライド、リンコサミド、またはこれらの誘導体が含まれる。

#### 【0105】

そのようなマクロライドの投与は、単独でもよく、または高眼圧症もしくは開放遇角緑内障に起因して眼内圧力が高い患者の眼内圧力を低下させるのに使用される、他の薬剤と組み合わせてもよい。例えば投与は、現行の薬物投与計画に、現行の投与計画とは異なる間隔で、または設定された持続時間にわたって組み込んでよく、これら全ては、他の薬剤と併せた投与の例である。知られている薬物の例には、Diamox(登録商標)(アセタゾールアミド(N-(5-スルファモイル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)アセトアミド)、カルボニックアンヒドラーーゼの開始剤、Wyeth、Madison NJ); Timoptic(登録商標)(マレイン酸チモロール点眼薬、Merck、Whitehouse Station NJ)、Xalatan(登録商標)(ラタナブロスト点眼薬、Pfizer、Groton CA); Copaxone(登録商標)(Teva Pharmaceuticals、Petah Tiqva、Israel); メマンチン(Allergan、Irvine CA); Alphagan(登録商標)P(酒石酸ブリモニジン点眼薬; Allergan); および当業者に知られているその他のものが含まれるが、これらに限定するものではない。この実施形態では、本発明の方法は、現行の治療の作用を増強するために、そのようなマクロライドを使用することができる。例えば、アセトアゾラミドは、細胞膜の通常の分極を支援することができ、したがってアセトアゾラミドおよび神経保護マクロライドまたは薬剤による局所眼治療の作用は、アポトーシス作用を低下させ、感覚網膜神経節細胞の分極を正規化する。この2重の動作は、相加的または相乗的でよい。

10

20

30

#### 【0106】

本発明により包含されるマクロライドは、当業者に知られているもの、ならびに類似体および誘導体である。これらは、例えば同時係属の米国特許出願第10/667161号および第10/752124号に開示されている。投与することができるマクロライドおよびその類似体は、下記のものを含む。

#### 【0107】

シクロスボリンA(シクロスボリン、局所製剤Arrestase(登録商標)、Allergan Inc.)は、トリコデルマポリスボラム(*Trichoderma polysporum*)によって生成された環式ペプチドである。これは、例えばSigma-Aldrich(St.Louis MO)から市販されている。これは免疫抑制剤であり、Tリンパ球の特定のサブセット、ヘルパーT細胞で作用する。シクロスボリンAは、サイトカインインターロイキン2の生成を阻害することによって、免疫抑制効果を発揮する。シクロスボリンAおよびタクロリムス、別の免疫抑制剤のそれぞれは、全身投与された場合に著しい腎および肝毒性をもたらし; この毒性のために、これらは一緒に投与されない。毒性が少ない、眼疾患治療のための特定の薬剤としてのシクロスボリンAの使用は、同時係属の米国特許出願第10/289772号に記載されている。

#### 【0108】

タクロリムス(Prograf(登録商標)、FK506として以前から知られている)、ストレプトマイセスツクバエンシス(*Streptomyces tsukubaensis*)により生成されたマクロライド免疫抑制剤は、実際に水に溶けないがエタノールには自由に溶解し、かつメタノールおよびクロロホルムには非常によく溶ける3環式疎水性化合物である。経口投与用のカプセルとして、または静脈内投与用の滅菌溶液として、処方の下で利用可能である。溶液は、5mgの無水タクロリムスをポリオキシル60水素化ヒマシ油(HCO-60)1mlに溶かしたもの、200mgの脱水アルコール(USP、80.0%v/v)を含有し、使用前に0.9%NaClまたは5%デキストロースの溶液で希釈しなければならない。

40

#### 【0109】

ラパマイシン、RAPAとも呼ばれるシロリムス、およびRapamune(登録商標)は、ストレプトマイセスヒドロスコピカス(*Streptomyces hydroscopicus*)由来の、また当初は抗真菌薬

50

として開発された、トリエンマクロライド抗生物質である。その後、この物質は抗炎症性、抗腫瘍性、および免疫抑制性を示した。アスコマイシンとも呼ばれるピメクロリムス、イムノマイシンおよびFR-900520は、タクロリムスのエチル類似体であり、強力な免疫抑制性を有する。これはTh1およびTh2サイトカインを阻害し、肥満細胞の活性化を優先的に阻害し、接触性皮膚炎およびその他の皮膚科学的状態を治療するのに使用される。シロリムスおよびピメクロリムスは、例えばA.G.Scientific, Inc. (San Diego, CA)から市販されている。

#### 【0110】

その免疫抑制能力に関し、シロリムスは、シクロスボリンAとの相乗効果をいかに發揮する。シロリムスは、シクロスボリンAおよびタクロリムスと比較して異なる作用形態を有することが報告されている。3種の薬剤全ては、免疫細胞調節物質(サイトカイン)の動作に影響を及ぼすが免疫細胞そのものには影響を及ぼさない、免疫抑制剤である。しかし、3種の薬剤全ては免疫細胞調節物質に影響を及ぼすが、これらは非常に異なっており；シクロスボリンAおよびタクロリムスは、サイトカインメッセンジャー、特にインターロイキン2の合成を防止し、一方シロリムスは、既に合成されたサイトカインに作用して、免疫細胞に到達するのを防止する。

#### 【0111】

シロリムスは、Tリンパ球および樹枝状細胞の両方に作用することによって炎症を阻害する。後者は、抗原を認識する最初の細胞である。シロリムスは、血管内皮成長因子(VEGF)を放出する腫瘍細胞によって活性化される、腫瘍や内皮細胞などの、樹枝状細胞およびいくつかのその他の細胞の成長を遮断する。VEGFは、血管新生(既存の血管からの新しい血管の形成)および脈管形成(内皮細胞の分化および組織に対する影響を経た胚性脈管構造の発生)の中心的調節剤である。いくつかの癌やいくつかの眼疾患などの、異常な血管新生および脈管形成を特徴とする疾患は、異常なVEGF生成を示すことがある。したがって、VEGF機能の制御は、これら疾患を制御または治療するための一手段でもある。シロリムスは、冠動脈ステント手術後の平滑筋過形成を防止するのにも、使用されている。眼疾患を治療する特定の薬剤としてのシロリムスおよびアスコマイシンの使用は、同時係属の米国特許出願第10/631143号に開示されている。

#### 【0112】

RAD-001、SCZ RAD、Certican(Novartis、Basel スイス)としても知られるエベロリムスは、シロリムスの類似体であるが、新しくかつ全く異なった化学部分である。これは、成長因子で誘導された増殖を阻害し、したがって急性器官拒絶反応、脈管障害、および/または血管供給を制限する移植片の最内壁面での平滑筋細胞の増殖を低減させる、経口免疫抑制剤である。

#### 【0113】

本発明は、これら前述の内容に加えたマクロライドの使用を包含することが理解されよう。これらには、例えば、知られている抗生物質アスコマイシン、エリスロマイシン、およびアジスロマイシンやクラリスロマイシンなどのその誘導体、クリンダマイシン、リンコマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ジアセチル-ミデカルマイシン、トロレアンドマイシン、チロシン、およびロキシスロマイシン、およびビオリムス、ABT-578(メチルラバマイシン)などのその他のマクロライド；テムシロリムス(CCI-779、Wyeth)やAP23573(Ariad)(共にラバマイシン誘導体)などのマクロライド誘導体が含まれる。また本発明は、限定するものではないがSchonfeldおよびKirst(編)のMacrolide Antibiotics、Birkhauser、Basel スイス(2002)に記載されているケトライドABT-773およびテリスロマイシン；Enanta Pharmaceuticals(Watertown MA)に譲渡された米国特許第6436906号、第6440942号、および第6462026号に記載されているロイコマイシン由来のマクロライド；およびリンコサミドを含めた、開発中の新しいマクロライド抗生物質の足場および誘導体も含む。

#### 【0114】

上述のマクロライドのいずれかを、本発明で使用することができる。一実施形態では、

10

20

30

40

50

全マクロライド濃度が1ng/ml未満から約10mg/mlに及ぶ。別の実施形態では、全マクロライド濃度が約1ng/mlから約1mg/mlに及ぶ。別の実施形態では、全マクロライド濃度が5mg/mlよりも低い。

#### 【0115】

本発明は、神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドまたはマクロライド類似体の投与を含むことが考えられる。好ましい実施形態では、マクロライドまたはマクロライド類似体は、神経刺激および/または神経保護活性を有する。一実施形態では、マクロライドまたはマクロライド類似体を、神経刺激または神経保護活性を有する化合物と共に同時投与する。本発明の別の実施形態では、マクロライドを、約20μg/mlから約200μg/mlに及ぶ濃度で投与することができる。マクロライドの配合および用量は、参照によりその全体が本明細書に明らかに組み込まれる米国特許出願第10/667161号および第10/752124号に記載されている。ある実施形態では、マクロライド抗生物質の濃度は、網膜色素変性症患者に投与するための局所眼製剤において、約0.1%から約10%に及んでもよい。別の実施形態では、化合物が、この化合物を経時にゆっくりと放出するマトリックスまたはポリマーに結合する場合、抗生物質を2%まで、約5%まで、約10%まで、または10%超の濃度で、しかし眼内濃度40μg/mlを超えない濃度で、局所投与用に配合する。

10

#### 【0116】

特定のマクロライド類似体は、参照によりその全体が本明細書に明らかに組み込まれるRevill他、J.Pharmacol.Exp.Therap.(2002) 302;1278に開示されるように、神経再生および機能回復を加速させる。例えば、マクロライド類似体の例である、13位、15位、または13位および15位の両方でメトキシの代わりに水素、メチル、またはエチルを含有する遺伝子組換えしたアスコマイシンの13-および15-デスマトキシ類似体は、濃度10ng/mlの神経成長因子(NGF)を有する、1mg/kg/日および5mg/kg/日の濃度で培養されたSH-SY5Y神経芽細胞種細胞での神経突起の成長を強化する。アスコマイシン類似体13-デスマトキシ-13-メチル-18ヒドロキシ(13-Me-18-OH)は、濃度1mg/kg/日および5mg/kg/日で、ラット坐骨神経破碎モデルの神経再生を加速させ、かつ完全な機能回復(歩行)をもたらすことが実証された。

20

#### 【0117】

一実施形態では、マクロライドと、ニューロトロフィンおよび/またはニューロポイエチンなどの別の神経刺激または神経保護因子との組合せが使用される。

30

#### 【0118】

ニューロトロフィンは、維持、成長、分化などによって神経組織の生存度を高めるポリペプチドのファミリーである。これらは中枢および末梢神経系の両方において交感および感覚神経細胞の成長を刺激する。全てのニューロトロフィンは、6個の保存システィン残基を有し、55%のアミノ酸配列同一性を共有する。一部はプロニューロトロフィンの形をとり、成熟した形が生成されるように切断される。ニューロトロフィンの例には、神経成長因子 (NGF )、脳由来の神経栄養因子(BDNF)、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロトロフィン6(NT-6)が含まれる。これらは、例えばSigma-Aldrich(St.Louis MO)から市販されており； Axxora(San Diego CA)マウス2.5Sおよび7SコンポーネントNGF 、ヒト組換え -NGFおよびプロ- -NGFである。ニューロトロフィンの別の例は、神経再生タンパク質(NRP)遺伝子である。

40

#### 【0119】

異なるニューロンのタイプでは、それらの受容体発現に応じて異なるニューロトロフィンが必要である。全てのニューロトロフィンは、低親和性受容体であるp75ニューロトロフィン成長因子受容体に、結合することが可能である。特定のニューロトロフィンおよび成熟ニューロトロフィンは、p75受容体よりも高い親和性受容体である異なるチロシンキナーゼ(trk)受容体に結合する。チロシンキナーゼ受容体には、タイプA(trkA)、B(trkB)、およびC(trkC)が含まれる。

#### 【0120】

NGF は、trkA受容体に対する特異的リガンドであり、trkAを通して信号伝達する。こ

50

れは、低親和性p75受容体を通しても信号伝達する。NGF は、交感神経系を発生させ維持するのを助ける分泌タンパク質であり、感覚、痛み、および交感標的に影響を及ぼす。これは、trkA受容体を発現しつつ後角の表在層に投入される、小さいペプチド発現ニューロンの生存に必要である(即ち、推定上の侵害受容ニューロン)。

#### 【0121】

BDNFは、低親和性p75受容体の他にtrkBを通してシグナル伝達する。これは、Ca<sup>2+</sup>依存性であり、シナプス伝達および長期シナプス可塑性を制御することができ、感覚および運動標的に影響を及ぼす。これは、神経冠およびプラコード由来の感覚ニューロン、黒質でのドーパミン作動性ニューロン、前脳基底核コリン作動性ニューロン、海馬ニューロン、および網膜神経節を含めた、いくつかの種類のニューロンの生体外での生存度および分化を高める。BDNFは、末梢神経節内で発現し、ニューロン標的領域に制限されず、したがって、ニューロンならびに非ニューロン細胞に対してパラクリンまたはオートクリンの影響が及ぶこともある。

10

#### 【0122】

ニューロトロphins-3(NT-3)は、哺乳類のニューロンの生存度および分化を制御する、神経栄養因子ファミリーの一部である。NT-3は、NHF およびBDNFに未密接に関連している。成熟NT-3ペプチドは、ヒト、ブタ、ラット、およびマウスを含めた試験がなされた哺乳類全てで同一である。NT-3は、trkAおよびtrkB受容体よりもtrkC受容体によって優先的にシグナル伝達し、低親和性p75受容体も利用する。これは神経筋接合部で機能し、大きな感覚および運動標的に影響を与え、神経筋シナプスでの神経伝達物質放出を調節する。これは成体神経系の維持に関わっていてもよく、ヒト胎盤で発現する場合には、胚におけるニューロンの発生に影響を及ぼす。

20

#### 【0123】

ニューロトロphins-4(NT-4、NT-5と同義)は、NGF- ファミリーに属し、抹消感覚交感ニューロンに対する生存因子である。NT-4のレベルは、前立腺におけるよりも高く、胸腺、胎盤、および骨格筋ではより低いレベルである。NT-4は、胚および成体組織でも発現する。これは、低親和性p75受容体の他にもtrkBを通してシグナル伝達し、交感、感覚、および運動標的に影響を及ぼす。ニューロトロphins-6についても報告されている。

30

#### 【0124】

毛様神経栄養因子(CNTF)は、中枢および末梢神経系のグリア細胞内で発現する。これは、感覚、交感、毛様、および運動ニューロンなどの様々な神経細胞タイプでの遺伝子発現、細胞生存度、または分化を刺激する。CNTFそのものは、分泌タンパク質の古典的なシグナルペプチド配列に欠けているが、損傷により誘発されたいくつかのメカニズムによって成体グリア細胞から放出された後に、その細胞保護的作用を考えられる。そのニューロン動作の他に、CNTFは、グリアや肝細胞、骨格筋、胚性幹細胞、骨髄間質細胞などの非ニューロン細胞にも作用する。

#### 【0125】

グリア細胞由来の神経栄養因子(GDNF)は、ホモダイマーとして存在する20kDのグリコシリ化ポリペプチドである。これは、ドーパミン作動ニューロンおよび自律運動ニューロンの成長を刺激する。

40

#### 【0126】

神経新生因子を、神経栄養因子の他に、または神経栄養因子に代えて使用してもよい。神経新生因子は、末梢および中枢神経系の両方で、かつ発生中および成熟神経系内の両方で、細胞の性質を調節する。これらは、末梢および脊髄ニューロンにおけるニューロン前駆細胞のニューロン表現型(神経伝達物質)および分化を調節する。これらは、細胞生存度と、星状膠細胞および乏突起膠細胞の発生も調節する。神経新生因子は、軸索切断により誘導される細胞死から感覚および運動ニューロンを救出する際の外傷因子でもある。これらは、時間的および空間的な特異的発現パターンを示し、神経の発生および修復に特定の役割を果たす。

#### 【0127】

50

神経新生因子は、アポトーシス誘導による神経変性プロセスに関連したサイトカインとは異なるいくつかのサイトカインと、ニューロンの分化および生存での役割を実証するための基準を満たす造血因子を含む。これらは、白血病阻害因子(LIF)、オンコスタチンM、成長促進活性、およびカージオトロフィン1を含む。これらの因子の全ては、クラスIのサイトカイン受容体のサブファミリー、インターロイキン-6受容体ファミリーを活性化する。

#### 【0128】

上述のニュートロフィンおよび/または神経新生因子のいずれかを、本発明で使用することができる。一実施形態では、ニュートロフィンおよび/または神経新生因子の全濃度は、約1pMから約100pMに及ぶ。別の実施形態では、ニュートロフィンおよび/または神経新生因子の全濃度が、約0.01nMから約1Mに及ぶ。別の実施形態では、ニュートロフィンおよび/または神経新生因子の全濃度が1nMよりも低い。ニュートロフィンおよび/または神経新生因子は、単独でまたは組み合わせて使用することができる。

10

#### 【0129】

神経刺激および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニュートロフィンおよび/または神経新生因子を、単独でまたは組み合わせて、眼製剤として添加することにより、角膜感覚、神経再生、神経保護も含めた保護、および/または再無力化の増強に、有益な結果が得られる。マクロライドが存在する実施形態では、組成物は、眼手術後の瘢痕化を低減し、抗炎症性および抗感染性を提供する。様々な具体例が考えられることが理解されよう。一例として、マクロライドまたはマクロライド類似体を、ニュートロフィンまたは神経新生因子なしで使用することができる。別の例として、ニュートロフィンまたは神経新生因子、または任意のその他の神経刺激因子を単独で使用してもよい。別の例として、その他の薬剤を組成物に含めてもよい。これらの薬剤の例には、ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDS)、抗生物質、抗酸化薬、抗増殖薬、抗細胞移動薬、抗血管形成薬、ビタミン、ミネラル、成長因子、および/またはサイトカインが含まれるが、これらに限定するものではない。

20

#### 【0130】

眼投与用のステロイドには、トリアムシノロン(Aristocort(登録商標); Kenalog(登録商標))、ベタメタゾン(Celestone(登録商標))、ブデソニド、コルチゾン、デキサメタゾン(Decadron-LA(登録商標); Decadron(登録商標)ホスフェート; Maxidex(登録商標)およびTobradex(登録商標)(Alcon))、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン(Depo-Medrol(登録商標)、Solu-Medrol(登録商標))、プレドニゾロン(酢酸プレドニゾロン、例えばPred Forte(登録商標)(Allergan)); EconopredおよびEconopred Plus(登録商標)(Alcon); AK-Tate(登録商標)(Akorn); Pred Mild(登録商標)(Allergan); リン酸プレドニゾンナトリウム(Inflamase MildおよびInflamase Forte(登録商標)(Ciba); Metreton(登録商標)(Schering); AK-Pred(登録商標)(Akorn))、フルオロメトロン(酢酸フルオロメトロン(Flarex(登録商標)(Alcon); Eflone(登録商標))、フルオロメトロンアルコール(FML(登録商標)およびFML-Mild(登録商標)(Allergan); FluorOP(登録商標)))、リメキソロン(Vexol(登録商標)(Alcon))、メドリゾンアルコール(HMS(登録商標)(Allergan)); エタボン酸ロトブレドノール(Lotemax(登録商標)およびAlrex(登録商標)(Bausch & Lomb)、11-デソキスコルチゾール、および酢酸アネコルタブ(Alcon))が含まれるが、これらに限定するものではない。

30

#### 【0131】

特定の製剤と共に使用されるステロイド濃度は、使用される特定のステロイドに応じて異なることになる。例えばトリアムシノロンアセトニド(アセトンを有する9<sup>1</sup>-フルオロ1<sup>1</sup>-13, 16a, 17, 21テトラヒドロキシ-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン環式16,17-アセタール(C24H31F06))Kenacort(登録商標)、Kenalog(登録商標)(Bristol-Meyers Squibb、Princeton NJ)を、約4mgから約8mgの範囲内の治療的用量で、例えば硝子体内注射によって投与してもよい。これに比べ、酢酸アネコルタブ、即ちトリアムシノロンよりも眼内圧力の上昇を引き起こす可能性が少ないが眼の内部では使用されないステロイドを、約0.1mg/

40

50

mlから約30mg/mlの用量で投与することができる。

【0132】

抗生素質には、ドキシサイクリン(4-(ジメチルアミノ)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-オクタヒドロ-3,5,10,12,12a-ペンタヒドロキシ-6-メチル-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボキサミドー水和物、C22H24N2O8・H2O)、アミノグリコシド(例えばストレプトマイシン、アシカシン、ゲンタマイシン、トプラマイシン)、セファロスポリン(例えば、ペニシリンを含む ラクタム)、テトラサイクリン、アシクロビル、アマンタジン、ポリミキシンB、アムホテリシンB、アモキシリン、アムピシリン、アトバクオン、アジスロマイシン、バシトラシン、セファゾリン、セフェピム、セフォタキシム、セフォテタン、セフポドキシム、セフタジジム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフロキシム、セファレキシン、クロラムフェニコール、クロチマゾール、シプロフロキサシン、クラリスロマイシン、クリンダマイシン、ダブゾン、ジクロキサシリン、エリスロマイシン、フルコナゾール、オスカーネット、ガンシクロビル、ガチフロキサシン、グリセオフルビン、イソニアジド、イトラコナゾール、ケトコナゾール、メトロニダゾール、ナフシリン、ネオマイシン、ニトロフラントイン、ナイスタチン、ペントミジン、リファムピン、リファマイシン、バラシクロビル、バンコマイシンなどが含まれるが、これらに限定するものではない。

10

【0133】

抗増殖剤には、カルボプラチニン、5-フルオロウラシル(5-FU)、チオテパ、エトポシド(VP-16)、ドキソルビシン、イフオスホファミド、シクロホスファミドなどが含まれるが、これらに限定するものではない。

20

【0134】

抗プロスタグラジンには、インドメタシン、ケトラクトロメタミン0.5%((±)-5-ベンゾイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロリジン-1-カルボン酸、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオールと配合(1:1)(ACULAR(登録商標)Allegan, Irvine CA)、OCUFEN(登録商標)(フルルビプロフェンナトリウム0.03%)、メクロフェナメート、フルルビプロフェン、および非ステロイド系抗炎症薬のピロロ-ピロール群の化合物が含まれるが、これらに限定するものではない。一例として、フルルビプロフェンなどの抗プロスタグラジンは、約0.001%w/vから約0.5%w/vの範囲の濃度で投与することができる。一例として、OCUFEN(登録商標)(フルルビプロフェンナトリウム0.03%(Allergan)、(±)-2-(2-フルオロ-4-ビフェニリル)-プロピオン酸ナトリウム二水和物)0.03%を、約0.003%w/vから約0.3%w/vに及ぶ濃度で投与することができる。フルルビプロフェン以外の抗プロスタグラジンを含めてよい。例えばACUALR(登録商標)は、約0.003%w/vから約0.3%w/vに及ぶ濃度で投与することができる。一実施形態では、ACULAR(登録商標)の濃度が約0.03%w/vである。

30

【0135】

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤を添加してもよい。これらには、ドキシサイクリン、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリン、リメサイクリン、化学修飾テトラサイクリン、TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4、MMP1、MMP2、MMP3、バチマstattt、マリマstattt、BAY 12-9566、またはKB-R7785が含まれるが、これらに限定するものではない。化学修飾テトラサイクリン(CMT)には、デメクロサイクリン、ミノサイクリン、オキシテトラサイクリンと、MMP-8およびMMP-9の合成を阻害する同様の化合物が含まれる。これらには、CMT-315やCMT-3、CMT-8、CMT-308などのCMT; 6-デメチル-6-デオキシ-4-デジメチルアミノテトラサイクリン(COL-3)、およびその他同様のもの、例えば、参照により本明細書に明らかに組み込まれるLiu他、A Chemically Modified Tetracycline(CMT-3) is a New Antifungal Agent in Antimicrobial Agents Chemother. 2002 5月; 46: 1447; Seftor他、Targeting the Tumor Microenvironment with Chemically Modified Tetracyclines: Inhibition of Laminin 5 2 Chain Promigratory Fragments and Vasculogenic Mimicry 2002 11月; 1: 1173によって記述されるものが含まれる。

40

【0136】

マトリックスメタロプロテイナーゼの阻害剤には、マトリックスメタロプロテイナーゼを特異的に阻害するTIMP-1などの天然に生ずるタンパク質と、メタロプロテイナーゼ生成

50

を強力にかつ特異的に阻害するバチマスタッフ(BB-94)やマリマスタッフ(BB-2516)などの合成メタロプロテイナーゼ阻害剤が含まれる。これらの阻害剤は、細胞外基質を分解し、腫瘍侵襲および転移を促進させるが、宿主防御メカニズムおよび正常な細胞機能も調節する。選択的阻害は、本発明の製剤および方法で血管形成をもたらす反応を阻害することが予測される。そのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤も、本発明に含まれる。記述される24種のMMPの中で、8種が角膜で特定されており、即ち、コラゲナーゼIおよびIII(MMP-1およびMMP-13)、ゲラチナーゼAおよびB(MMP-2および-9)、ストロメライシン(MMP-3)、マトリライシン(MMP-7)、および膜型MMP(MMP-14)である。

#### 【0137】

抗血管新生剤には、当業者に知られている、ベバヒスマブ(AVASTIN(登録商標))やrhuFA b V2(ラニビスマブ)(Genentech)などの血管内皮成長因子(VEGF)に対する抗体、およびその他の抗VEGF化合物；色素上皮由来因子(PEDF)；CELEBREX(登録商標)；VIOXX(登録商標)；インターフェロン；インターロイキン-12(IL-12)；サリドマイドおよびREVIMID(商標)(CC-5013)(Celgene Corporation)などの誘導体；スクアラミン；エンドスタチン；アンギオスタチン；リボザイム阻害剤ANGIOZYME(登録商標)(Sima Therapeutics)；NEOVASTA(登録商標)(AE-941)(Aetena Laboratories、Quebec City、カナダ)などの多官能性抗血管原性剤が含まれるが、これらに限定するものではない。例えば本発明の製剤は、内皮細胞に対するVEGFの作用を遮断するように設計された抗血管原性剤と共に注射することができ、本発明の方法で用いることができる薬剤は、(a)GenentechによるLucentis(登録商標)；および(b)Eyetech Pharmaceuticalsにより開発されたMacugen(登録商標)である。Lucentis(登録商標)およびMacugen(登録商標)は、硝子体に注射される化合物であり、強力な抗血管原性化合物である。代替の実施形態では、本発明の医薬品製剤は、記述された本発明の配合物と、Lucentis(登録商標)やMacugen(登録商標)などの抗血管原性剤を含むことになる。

#### 【0138】

以前はrhuFab V2またはAMD-Fabとして知られているLucentis(登録商標)(ラニビスマブ)は、血管新生(新しい血管の形成)で極めて重要な役割を果たすタンパク質である、VEGFに結合し阻害するようにGenentechで開発された、ヒト化治療用抗VEGF(血管内皮成長因子)抗体断片である。Lucentis(登録商標)は、新しい血管成長を阻止し、湿性AMD疾患の進行をもたらすと考えられる漏出を低減するように設計される。本発明により調製された医薬品製剤と併せて投与する場合、Lucentis(登録商標)は、4回の服用に関して約300または約500マイクログラムの用量で投与されるべきである。

#### 【0139】

Eyetech Pharmaceuticalsにより開発されたMacugen(登録商標)(ペガブタニブナトリウム、抗VEGFアプタマーまたはEYE001)は、VEGF分子に特異的に結合しあつそれが内皮細胞表面の受容体を刺激しないようにする遺伝子材料の、合成断片からなる。本発明により調製された医薬品製剤と併せて投与する場合、Macugen(登録商標)は、4または6週間毎に、約0.3mgから約3.0mgに及ぶ用量で投与すべきである。

#### 【0140】

本発明の別の態様では、本発明により調製された医薬品製剤は、本明細書に記述される眼障害を治療するために、グルココルチコイド(例えばプレドニゾロン、プレドニゾン)、エストロゲン(例えばエストロジオール)、アンドロゲン(例えばテストステロン)レチノイン酸誘導体(例えば9-シス-レチノイン酸、13-トランス-レチノイン酸、オール-トランスレチノイン酸)、ビタミンD誘導体(例えばカルシポトリオール、カルシポトリエン)、非ステロイド系抗炎症薬、ビタミンD誘導体、抗感染薬、タンパク質キナーゼC阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤、抗アポトーシス薬、成長因子、栄養ビタミン、不飽和脂肪酸、および/または眼科用抗感染薬と組み合わせて調製することができる。本発明のさらに別の実施形態では、これらの薬剤の混合物を使用することができる。

#### 【0141】

本明細書に記述される眼科用抗感染薬には、ペニシリン(アムピシリン、アジオシリン

10

20

30

40

50

、カルベニシリン、ジクロキサシリン、メチシリン、ナフシリン、オキサシリン、ペニシリンG、ピペラシリン、およびチカルシリン)、セファロスボリン(セファマンドール、セファゾリン、セフォタキシム、セフスロジン、セフタジジム、セフトリアキソン、セファロシン、およびマキサラクタム)、アミノグリコシド(アミカシン、ゲンタマイシン、ネチルミシン、トブラマイシン、およびネオマイシン)、その他多様な薬剤、例えはアズトレオナム、バシトラシン、シプロフロキサシン、クリンダマイシン、クロラムフェニコール、コトリモキサゾール、フシジン酸、イミペネム、メトロニダゾール、ティコプラニン、およびバンコマイシン)、抗真菌薬(アムホテリシンB、クロトリマゾール、エコナゾール、フルコナゾール、フルサイトシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナタマイシン、オキシコナゾール、およびテルコナゾール)、抗ウイルス薬(アシクロビル、エチルデオキシリジン、フォスカーネット、ガンシクロビル、イドキスウリジン、トリフルリジン、ビダラビン、および(S)-1-(3-ジドロキシ-2-ホスホ-ニルウレエトキシプロピル)サイトシン(HPMPC))、抗腫瘍薬(アルキル化剤などの細胞周期(相)非特異的薬剤(クロラムブシル、シクロホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、およびブスルファン)、アントラサイクリン抗生物質(ドキソルビシン、ダウノマイシン、およびダクチノマイシン)、シスプラチン、およびニトロソウレア)、抗ピリミジンなどの抗代謝薬(シタラビン、フルオロウラシル、およびアザシチジン)、抗葉酸薬(メトトレキセート)、抗プリン(メルカプトプリンおよびチオグアニン)、ブレオマイシン、ビンカアルカロイド(ビンクリジンおよびビンプラスチン)、ポドフィロトキシン(エトポシド(VP-16))、およびニトロソウレア(カルムスチン、(BCNU))、シクロスボリンAやFK506などの免疫抑制剤、および抗炎症性または抑制因子(阻害剤)、およびプラスミノーゲン活性化因子阻害剤などのタンパク質分解酵素の阻害剤が含まれるが、これらに限定するものではない。  
10

## 【0142】

NSAIDSやミタミン、ミネラル、サイトカイン、成長因子など、その他の薬剤も添加することができる。上記の例には、コルヒチン、ナプロキセンナトリウム(ANAPROX(登録商標)およびANAPROX DS(登録商標)、Roche); フルルブプロフェン(ANSAID(登録商標)、Pharmacia Pfizer); ジクロフェナクナトリウムおよびミソプロスチル(ARTHROTEC(登録商標)、Searie Monsanto); バルデコキシブ(BEXTRA(登録商標)、Pfizer); ジクロフェナクカリウム(CATAFLAM(登録商標)、Novartis); セレコキシブ(CELEBREX(登録商標)、Searie Monsanto); スリンダク(CLONORIL(登録商標)、Merck); オキサプロジン(DAYPRO(登録商標)、Pharmacia Pfizer); サルサレート(DISALCID(登録商標)、3M); サリチレート(DOLOBID(登録商標)、Merck); ナプロキセンナトリウム(EC NAPROSYN(登録商標)、Roche); ピロキシカム(FELDENE(登録商標)、Pfizer); インドメタシン(INDOCIN(登録商標)、Merck); エトドラク(LODINE(登録商標)、Wyeth); メロキシカム(MOBIC(登録商標)、Boehringer Ingelheim); イブプロフェン(MOTRIN(登録商標)、Pharmacia Pfizer); ナプロキセン(NAPRELAN(登録商標)、Elan); ナプロキセン(NAPROSYN(登録商標)、Roche); ケトプロフェン(ORUDIS(登録商標)、ORUVAIL(登録商標)、Wyeth); ナブメトン(RELAFEN(登録商標)、SmithKline); トルメチンナトリウム(TOLECTIN(登録商標)、McNeil); トリサリチル酸コリンマグネシウム(TRILISATA(登録商標)、Purdue Fredrick); ロフェコキシブ(VIOXX(登録商標)、Merck); ビタミンA、B(チアミン)、B6(ピロドキシン)、B12(コバラミン)、C(アスコルビン酸)、D1、D2(エルゴカルシフェロール)、D3(コルカルシフェロール)、E、K(フィトナジオン)、K1(フィチルメナキノン)、K2(マルチプレニルメナキノン); ルteinやゼアキサンチンなどのカロテノイド; 限定するものではないがカルシウム、マグネシウム、鉄、ヨウ素、亜鉛、銅、クロム、セレン、マンガン、モリブデン、フッ素、ホウ素などを含めたマクロミネラルおよび微量ミネラルが含まれるが、これらに限定するものではない。高効力の亜鉛(O CUVITE(登録商標) PRESERVISION(登録商標)として、Bausch & Lomb、Rochester NYから市販されている)や高効力の抗酸化薬(亜鉛、ルtein、ゼアキサンチン)(ICAPS(登録商標)Dietary Supplementとして、Alcon、Fort Worth TXから市販されている)など、市販のサプリメントも含まれる。  
20

【0143】50

上記薬剤は、医薬品として許容される塩およびその誘導体(例えばナトリウム、カリウム、重炭酸塩、硫酸塩など)を含むことが理解されよう。上記列挙したものは、単なる代表例であり、排他的なものではないことも理解されよう。上記内容のそれぞれに関する効能、有効用量、配合物(緩衝液、塩、およびその他の賦形剤を含む)、禁忌、ベンダーなどは、当業者に知られている。

#### 【0144】

本発明の製剤のいずれかが眼環境内に滞留する持続時間は、とりわけ、製剤に用いられる化合物の薬理学的性質や、用いられる化合物の濃度、化合物の生物学的利用能、治療がなされる疾患、投与形態、および治療の好ましい長さなどの要因に依存することになる。どこでバランスが崩れるかは、眼に必要とされる効果の長さ、および組成物が投与される疾患に依存することになる。本発明により調製された製剤は、数時間から何カ月、おそらくは数年にもわたる滞留時間を有してもよいが、後者の期間では、そのような持続時間を実現するための特別な送達システムが必要である。そのような送達システムのいくつかの例示的な形を、以下に開示する。一実施形態では、本明細書に記述される製剤は、何時間(即ち1から24時間)、何日(即ち1、2、3、4、5、6、または7日)、または何週間(即ち1、2、3、4週間)という滞留時間を有することになる。あるいは製剤は、少なくとも数カ月、例えば1カ月、2カ月、3カ月の滞留時間(即ち眼内滞留時間)を有することになり、4、5、6、7カ月から12カ月の滞留時間が実現可能である。

10

#### 【0145】

本発明の医薬品製剤に使用される正確な配合は、広範な商業的および科学的基準に応じて異なることになる。上述の本発明の上記製剤は、その他の薬剤を含有してもよい。例えば本発明の製剤は、ビヒクルとして生理食塩液を使用して調製してもよい。製剤のpHは、当業者に知られている適切な緩衝系(例えば酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液)を用い、実質的に中性のpH(例えば約7.4、約6.5から約7.4の範囲内など)で維持することができる。

20

#### 【0146】

製剤は、追加として、少なくとも医薬品として許容される添加剤(希釈液、担体、補助剤、賦形剤、または無毒性、非治療的、非免疫原性安定剤など)を含んでもよい。医薬品として許容される添加剤は、眼科学的に許容可能であるべきであり、眼の中に、視界が欠けたいかなる部分も残すべきではない。製剤に使用される、任意の医薬品として許容される添加剤は、硝子体内蓄積注射として、前記医薬品製剤を送達するのに適したものにすることができる。

30

#### 【0147】

医薬品として許容される製剤を、調製するのに使用される任意の希釈液は、この製剤の生物活性に過度に影響を及ぼさないように、選択することができる。注射可能な製剤として有用な希釈液の例は、水、生理食塩液、有機または無機塩溶液、リンガー液、デキストロース溶液、およびハンクス液である。

#### 【0148】

さらに、医薬品製剤は、その他の緩衝液、希釈液、担体、アジュバント、または賦形剤などの添加剤を含んでもよい。眼に施用するのに適した、任意の薬理学的に許容される緩衝液、例えばトリスまたはリン酸緩衝液を、使用することができる。その他の薬剤は、様々な目的に合わせて製剤に用いることができる。例えば緩衝剤、保存剤、共溶媒、界面活性剤、油、湿潤剤、柔軟剤、キレート剤、安定剤、または抗酸化剤を使用してもよい。用いることができる水溶性保存剤には、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、重硫酸ナトリウム、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、エチルアルコール、メチルパラベン、ポリビニルアルコール、ベンジルアルコール、およびフェニルエチルアルコールが含まれるが、これらに限定するものではない。界面活性剤は、Tween 80でよい。使用することができるその他のビヒクルには、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、精製水などが含まれるが、これらに限定するものではない。張度

40

50

調節剤、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、グリセリンなどを含めてもよい。抗酸化薬には、メタ重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシスティン、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエンなどが含まれるが、これらに限定するものではない。製剤中の化合物の効能、有効用量、配合、禁忌、ベンダーなどは、入手可能であり、当業者に知られている。

#### 【0149】

これらの薬剤は、約0.001重量%から約5重量%の個々の量で存在することができ、一実施形態では、約0.01%から約2%である。用いることができる適切な水溶性緩衝剤は、望ましい投与経路が当業者に知られている、炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウムである。これらの薬剤は、約2から約9の間で系のpHを維持するのに十分な量で、存在してもよく、一実施形態では約4から約8である。したがって緩衝剤は、全製剤に対し、重量対重量ベースで約5%ほどの量にすることができる。限定するものではないが、塩化ナトリウムや塩化カリウムなどの電解質も、製剤中に含めることができる。

10

#### 【0150】

組成物は、当業者に知られている、低速、持続、または時限放出製剤として、微小球やマイクロカプセル、リポソームなどの担体配合物として配合することができる。上述の遅延放出送達システムのいずれかは、ある期間にわたって薬剤の持続的な放出が得られるように、局所的に、眼内から、結膜下から、または移植片によって投与することができる。製剤は、ポリカプロラクトンやポリグリコール酸、ポリ乳酸、ポリ無水物、ポリラクチド-コ-グリコリド、ポリアミノ酸、ポリエチレンオキシド、アクリル末端ポリエチレンオキシド、ポリアミド、ポリエチレン、ポリアクリロニトリル、ポリホスファゼン、ポリ(オルトエステル)、ショ糖酢酸イソ酪酸エステル(SAIB)と、参照によりその全体が明らかに本明細書に組み込まれる米国特許第6667371号、第6613355号、第6596296号、第6413536号、第5968543号、第4079038号、第4093709号、第4131648号、第4138344号、第4180646号、第4304767号、第4946931号に開示されているようなその他のポリマーなどの生体適合性ポリマーの、マイクロもしくはマクロカプセルまたはマトリックスのようなビヒクル、または微小球もしくはリポソームとして配合することができる脂質の形をとることができる。

20

#### 【0151】

微視的または巨視的製剤は、局所的にまたは針を通して投与することができ、または移植することができる。

30

#### 【0152】

遅延または持続放出特性は、ビヒクルの様々な配合物(コーティングされまたはコーティングされていない微小球、コーティングされまたはコーティングされていないカプセル、脂質またはポリマー成分、単層または多層構造、および上記の組合せなど)を通して得ることができる。微小球、マイクロカプセル、リポソームなど、およびこれら眼科移植片の配合および投入は、当業者に知られている標準的な技法であり、例えば、関連あるセクションの全体が参照により本明細書に組み込まれたVitreoretinal Surgical Techniques、Peyman他編(Martin Dunitz、London 2001、第45章); Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology、Wise編(Marcel Dekker、New York 2000)に開示されている、サイトメガロウイルス網膜炎を治療するためのガンシクロビル持続放出移植片の使用である。例えば、持続放出眼内移植片は、硝子体腔内に移植するために毛様体扁平部を通して挿入することができる。眼内注射は、硝子体の内部(硝子体内)、または結膜の下(結膜下)、または眼の後ろ側(眼球後)、またはテノン嚢の下(テノン嚢下)でもよく、蓄積形態をとることもできる。組成物は、眼の外面に装着されたコンタクトレンズ、即ちレンズの材料に組成物が組み込まれている(例えば、製造時、またはレンズ溶液に含有される)コンタクトレンズを介して投与することができる。組成物は、眼に移植される眼内レンズ(IOL)を介して投与することができる。移植可能なレンズには、白内障手術後に、患者の罹患した水晶体に代えて使用される任意のIOLが含まれ、このレンズには、限定するものではないが、Bausch and Lomb(Rochester NY)、Alcon(Fort Worth TX)、Allergan(Irvine CA)

40

50

、およびAdvanced Medical Optics(Santa Ana CA)により製造されたものが含まれる。レンズを水晶体包内に移植する場合、この組成物は、所望の効果を眼にもたらす。移植片(レンズおよびその他のタイプ)に適切でありコンタクトレンズ投与により適切な濃度は、当業者により理解されるように様々に変わる。例えば移植片には、多量ではあるが上述の範囲内で必要とされる濃度が持続的に放出されるように(例えば、低速放出製剤)、配合されまたは調節される薬剤を、導入することができる。

#### 【0153】

様々な実施形態では、組成物は、1日に4回まで投与される。組成物を手術後に投与する実施形態では、投与は、手術後にその同じ日に開始し、または手術の翌日、または手術から数日後、または手術後の任意の時間に開始してよい。組成物は、自己投与することができ、または視力が不十分である場合もしくは患者が自己投与に不快感を覚える場合は、他者によって投与することができる。患者を、当業者に知られている評価方法を使用して、定期的に(例えば毎日、隔日など)評価する。組成物を、角膜感覚の評価に使用する実施形態では、角膜透明度、角膜感覚(例えば、Cochet-Bonnetフィラメント型触覚計を使用)、角膜無力化などの評価が含まれる。眼神経保護および/または神経刺激を増強させるために組成物を使用する実施形態では、下記の評価の1つまたは複数、即ち網膜神経節細胞の生存度、眼ゲルタミンレベルの定量、視野および視力の測定、ビデオモニター上の移動パターンを見ながらの脳電気活性の電極測定を介した視神経経路を評価するための視覚誘発電位(VEP)の評価、眼の表面(例えば角膜)に配置した電極を使用してフラッシュ光に対する眼電気応答を評価するための網膜電図(ERG)、電気眼位図(EOG)、視覚路の時間的応答性に関する情報を得るために、感受性の閾値を測定するフリッカーマージン(CFF)試験を含んでもよい。これらの評価は、当業者に知られている。

10

20

30

#### 【0154】

本発明のその他の変形例または実施形態も、上記説明から当業者に明らかにされよう。一例として本発明は、眼または脳に移植された、成熟または未成熟の神経細胞および/または幹細胞の成長を、促進させるのに使用することができる。別の例では、他の眼の投与経路および注射部位および形態も、考えられる。別の例として、本発明は、眼の外傷、虚血、炎症などを経験した患者に使用することができる。したがって前述の実施形態は、本発明の範囲を限定すると解釈すべきではない。

#### 【0155】

(本発明の非限定的な例示)

本発明の別の特徴を、下記の非限定的な実施例でより十分に記述する。この記述は、本発明の単なる具体化を目的として含める。上述の本発明の大まかな説明を、限定するものではないと理解すべきである。

#### 【0156】

網膜感覚または神経節細胞に対する損傷を発生させるには、麻酔下のウサギを(a)視神経の重症圧挫損傷に罹患させ、または(b)高い眼内圧力を引き起こすように処理してもよく、または(c)網膜虚血/再灌流損傷が生ずるように処理してもよく、または(d)当業者に知られているその他の方法にかけてもよい。

#### 【0157】

視神経の重症圧挫損傷は、1つの試験の例として、下記の手法で引き起こすことができる、即ち、参照によりその全体が明らかに本明細書に組み込まれるSchori他、(2001)PNAS 98: 3398に記載されるように、血液供給を妨げないように注意しながら両眼手術顕微鏡の助けを借りて、結膜を切除して視神経を露出させた後に、この神経を、鉗子またはその他の器具を使用して定められた期間にわたって機械的に破碎することができる。

40

#### 【0158】

眼内圧力の変化は、ウサギの眼内圧力が17mmHgよりも高くなるように処理した場合に引き起こすことができる。これは、当業者に知られるように、強膜に固定されかつ真空源に接続された強角膜環に、陰圧をかけることによって行ってもよい。これは、内部チャンバーに接続されたカニューレを通して陽圧をかけることにより行ってもよい。これは、参照に

50

より本明細書に明らかに組み込まれるBakalash他、Investigative Ophthalmology & Visual Science 44: 3374(2003)に記載されるように、青緑色アルゴンレーザを80～120回照射して、房水流出を阻止することによって行ってもよい。

#### 【0159】

網膜虚血/再灌流損傷は、中心および脈絡膜動脈を閉鎖することによって引き起こされることがある。網膜への血流が不足すると、酸素および栄養素が不足するために虚血が生じるが、再灌流はフリーラジカル損傷をもたらし；このタイプの虚血/再灌流損傷は、当業者に知られている。

#### 【0160】

次いで薬剤、用量、投与経路、間隔などの異なる組合せにされた、本明細書に記述された神経刺激剤および/または神経保護活性を有するマクロライドおよび/またはマクロライド類似体、ニューロトロфин、および神経新生因子の組合せを、前述のように投与する。  
10

#### 【0161】

対照および治療済み動物の網膜損傷の評価は、視神経の眼窩内部分にデキストランテトラメチルローダミン、親水性ニューロトレーサ(Molecular Probes、Eugene OR)を加えることにより、このとき官能性アクソンのみが色素取込み可能である。ウサギを色素投与後24時間で犠牲にし、網膜を切除し、ホールマウントし、4%パラホルムアルデヒド中で保存する。網膜神経節細胞を、蛍光顕微鏡を使用して800×倍率下で計数する。各網膜からの4つの領域を、同じ直径で計数し、視神経円板から同じ距離だけ空けて位置決めする。治療していないウサギからの眼を、対照として使用する。  
20

#### 【0162】

生存可能な神経節細胞用のその他の色素またはマーカーを導入することができ、細胞の数は、治療した群対対照群で計数することができる。さらに、色素取込み以外の因子を、神経保護および/または神経刺激の指標として使用することができる。これらの因子には、治療済み対対照群からの網膜神経節および/または感覚細胞の形態、細胞機能のアッセイ、伝導率などが含まれる。逆に、アポトーシスは、治療済み対対照群からの網膜神経節および/または感覚細胞でアッセイをすることができる。例えばアネクシンV結合は、アポトーシスの間接的指標として当業者に知られており、結合は、治療済み対対照細胞でアッセイすることができる。クローン原性アッセイは、アポトーシスの直接指標として当業者に知られており、治療済みおよび対照細胞の両方から比較された結果を伴って行うことができる。  
30

#### 【0163】

本発明の様々な実施形態を実施する、上述の形態の修正例は、開示された本発明に関連する上記教示に基づいて、当業者に明らかにされよう。本発明の上記実施形態は、単なる例示であり、いかなる方法によっても限定を意味すると解釈すべきではない。

#### 【0164】

別の実施例では、少なくとも21才であり、乱視を伴いまたは伴わない近視の治療のために両眼LASIKを受ける、20名のヒト患者を、本発明の方法および組成物の実施形態を用いて治療することができる。一実施形態では、各患者は、両眼間での屈折矯正が、球面度数2Dおよび円柱度数1D以下で異なっていなければならない。  
40

#### 【0165】

そのような実施例では、眼を、対照眼および研究用の眼として割り当てる。どちらの眼のタイプでも、LASIKフラップのヒンジ部分は、同じ位置にある。各組の眼に、LASIK処置を施す。

#### 【0166】

LASILの完了時、資格を有する医師、好ましくは執刀医が、Ciloxanを1滴、およびシクロスボリン1滴を、研究用の眼の角膜表面に投与する。この投与は、手術から3カ月の評価まで、Ciloxanに関しては毎日4回繰り返し、シクロスボリンに関しては毎日2回繰り返す。最も好ましい実施例では、シクロスボリンの液滴を、実質的に12時間あけて投与する。  
50

シクロスボリンは、対照眼には投与しない。Ciloxanは、資格を有する医師、好ましくは執刀医が、LASIK完了時に投与する。この投与は、手術から3ヶ月後、対照眼を評価するまで、毎日4回繰り返す。

【0167】

一実施形態では、患者を、治療前、手術直後、手術から1日後、手術から1週間後、手術から1ヶ月後、および手術から3ヶ月後に評価することになる。

【0168】

一実施形態において、評価するためのパラメータには、Snellenチャートおよび一定の照明の使用を含む、矯正していない視程；距離を含み最良の矯正をされた、さらにSnellenチャートおよび一定の照明を含む、視力；眼瞼の縁、結膜、角膜、および前方セグメントの試験を含む、細隙灯；明らかな反応；Cochet-Bonnet触覚計で測定されたものを含み、例えば治療していない角膜の4つの象限、フラップの周辺領域、およびフラップの中心など、各角膜の9つの異なる領域で得られた測定値を使用した、角膜感度；眼の水分、異物感覚、灼熱痛/刺痛、粘着性、かすみ目、疼痛/ヒリヒリする痛み、発赤、痂皮または分泌、光感受性、風/空調での快適感に関する質問を含む、対象患者のアンケート；副作用および/または合併症に関する口頭または手書きによる質問が含まれるが、これらに限定するものではない。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/027713
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K31/365	A61K31/436	A61K31/192	A61K31/56
	A61K31/7048	A61K38/13	A61K38/18	A61K38/19
	A61P27/06	A61K45/06		A61P27/02

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 A61P

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, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/030205 A (MINU L L C [US]; PEYMAN GHOLAM A [US]) 7 April 2005 (2005-04-07)	1,2,9, 15-18, 21,22, 29,30, 32-34, 40-45, 47,48, 50, 52-58, 64,66,68 57,69,82
Y	the whole document claims 1,6,8,32,35,36,40,43,46-49,51,59 page 15, lines 21-23 page 14	—/—

Further documents are listed in the continuation of Box C.

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

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

Date of mailing of the International search report

25 April 2007

09/05/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemarchand, Aude

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/027713

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/047525 A (UNIV CALIFORNIA [US]; UNIV FLORIDA [US]) 12 June 2003 (2003-06-12)	1-6, 12-16, 21-30, 34-38, 51,55, 56,67 69,82
Y	page 13, lines 21-25 page 20, line 30 - page 21, line 4 page 22, lines 23-25 claims 1-3,7,8,13-15 -----	
X	WO 2005/011813 A (PEYMAN GHOLAM A [US]) 10 February 2005 (2005-02-10)  page 3, line 7 - page 4, line 3 page 10, lines 15,20-22 page 12, lines 28,29; claims 6-10,25-28,31,37,39,40 -----	5-8,11, 12, 19-21, 26-30, 32-34, 39-41, 43,45, 47,50, 51, 53-58, 60-62, 64,66, 69,70, 72-76, 78-89, 91,93
X	US 2001/023245 A1 (OKAMOTO SHINSEIRO [JP]) 20 September 2001 (2001-09-20)  paragraphs [0005] - [0007], [0016], [0017], [0021] claims 5,22-24,30 -----	1-5, 21-24, 29,30, 33-38
X	PEPOSE J S ET AL: "Is There A Role for Neurotrophin Treatment of the Ocular Surface Following Laser In Situ Keratomileusis (LASIK)?" AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, OPHTHALMIC PUBL., CHICAGO, IL., US, vol. 139, no. 6, June 2005 (2005-06), pages 1090-1094, XP004971679 ISSN: 0002-9394 the whole document -----	69-73, 82,83
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2006/027713

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUEHNE J J ET AL: "Corneal pharmacokinetics of topically applied azithromycin and clarithromycin" AMERICAN JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, OPHTHALMIC PUBL., CHICAGO, IL, US, vol. 138, no. 4, October 2004 (2004-10), pages 547-553, XP004646322 ISSN: 0002-9394  the whole document	1,2,5-8, 11-14, 17-25, 39,40, 50, 54-56, 58,66, 68-70, 72,73, 80, 82-86,93
X	HOFFMANN F ET AL: "LOKALE BEHANDLUNG DES HORNHAUTTRANSPLANTATES BEIM MENSCHEN MIT CYCLOSPORIN A LOCAL TREATMENT OF CORNEAL TRANSPLANT IN HUMANS WITH CYCLOSPORIN A" KLINISCHE MONATSBLAETTER FUER AUGENHEILKUNDE, FERDINAND ENKE VERLAG, STUTTGART, DE, vol. 187, no. 2, 1985, pages 92-96, XP009053975 ISSN: 0023-2165 the whole document	74,87
X	REIS ALEXANDER ET AL: "Synergism of RAD and cyclosporin A in prevention of acute rat corneal allograft rejection." CORNEA JAN 2002, vol. 21, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 81-84, XP002427055 ISSN: 0277-3740  the whole document	74,87
Y		57
X	MILLS R A ET AL: "TOPICAL FK-506 PREVENTS EXPERIMENTAL CORNEAL ALLOGRAFT REJECTION" CORNEA, MASSON PUBL., NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 2, March 1995 (1995-03), pages 157-160, XP009042309 ISSN: 0277-3740 the whole document	69,70, 73,75, 82,83, 85,86,88
X	US 6 015 815 A (MOLLISON KARL W [US]) 18 January 2000 (2000-01-18) sentences 64-67, paragraph 9 column 10, line 65 - column 11, line 4 sentences 54,55, paragraph 11 sentences 46,47, paragraph 13 sentences 40,41,48-52, paragraph 14; claims 1-3  the whole document	46,65, 79,92
A	US 2004/162315 A1 (HELLBERG MARK R [US] ET AL) 19 August 2004 (2004-08-19)  the whole document	69,72, 73,82, 83,86

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/US2006/027713

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 34-36, 38-39, 41-47, 49-20, 52-53, 69-93 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210****Continuation of Box II.1**

Although claims 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 31, 34-36, 38-39, 41-47, 49-20, 52-53, 69-93 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

**Continuation of Box II.2**

The present application contains 93 claims, of which 41 are independent. There is no clear distinction between the independent claims because of overlapping scope. There are so many claims, and they are drafted in such a way that the claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject matter for which protection is sought.

In addition, the present claims 1-2, 4-18, 21-26 relate to an extremely large number of possible compounds/factors, which have a given desired property, namely as "neuroprotective/ neurostimulatory factors" and their uses in therapy. Such a definition does not enable the skilled person to clearly identify the compounds/factors intended to be used and sufficient support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the compounds/factors claimed (see paragraphs 0047, 0048, 0051, 00104).

Additional inconsistencies are to be found when considering the expressions "enhancing ... ocular neuroprotection and/or neurostimulation" (claims 1-2, 4, 33, 37, 48), "enhancing ocular nerve regeneration /re-enervation" (claims 15-16), "ameliorating/restoring the loss of corneal sensation" (claims 17-18), "for the increase of viability/ activity of retinal sensory or ganglion cells" (claim 40, 50-51), "to enhance the patient' s.... corneal sensation" (claims 69, 82-83). As determining a list of disorders implied by these feature might be difficult, a skilled person would not be able to ascertain the scope of the claims in term of defined, real treatment of any pathological condition. Support and sufficient disclosure in the sense of Art. 6/5 PCT is to be found for a limited number of ophthalmic disorders, namely those disclosed in claims 27-30, and corneal anaesthesia as consequence of ocular surgery (see paragraphs 0023, 0029, 0033, 0064 and claims 73, 84, 86).

The non compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non compliance in determining the extent of the search (PCT Guidelines 9.19 and 9.25).

The search of claims 1-93 was based on the subject matter that, as far as can be understood, could reasonably be expected to be claimed later in the procedure. It was therefore restricted to those claimed compositions which appear to be supported, namely those of compounds disclosed in claims 35-38, 41-48 and the use thereof in the

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

treatment/prevention of ophthalmic diseases such as glaucoma, retinitis pigmentosa, impaired corneal sensation after glaucoma surgery, retinal detachment repair surgery, corneal surgery, laser assisted in situ keratomileusis (LASIK), photorefractive keratectomy (PRK), total corneal transplant, or partial corneal transplant.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/US2006/027713
---

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 2005030205	A	07-04-2005	AU CA EP JP US US	2004275703 A1 2539472 A1 1670465 A1 2007505906 T 2005181018 A1 2006228394 A1	07-04-2005 07-04-2005 21-06-2006 15-03-2007 18-08-2005 12-10-2006
WO 03047525	A	12-06-2003	AU	2002346611 A1	17-06-2003
WO 2005011813	A	10-02-2005	AU CA EP US US	2004261187 A1 2534214 A1 1675652 A2 2006263409 A1 2005025810 A1	10-02-2005 10-02-2005 05-07-2006 23-11-2006 03-02-2005
US 2001023245	A1	20-09-2001		NONE	
US 6015815	A	18-01-2000	US	6329386 B1	11-12-2001
US 2004162315	A1	19-08-2004		NONE	

## 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 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	

(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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,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,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO, CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,L C,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK ,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ゴーラム・エー・ペイマン

アメリカ合衆国・アリゾナ・8 5 3 5 1・サン・シティ・ウエスト・トロピカーナ・サークル・1  
0 6 5 0

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA17 AA22 BA44 DB59 MA02 MA58 MA66 NA12 NA14  
ZA21 ZA33 ZC03 ZC75  
4C086 AA01 AA02 CB22 EA04 EA12 EA13 EA14 MA01 MA02 MA04  
MA58 MA66 NA12 NA14 ZA21 ZA33 ZC03 ZC75