

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2011-88911

(P2011-88911A)

(43) 公開日 平成23年5月6日(2011.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/17 (2006.01)	A 6 1 K 31/17	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/192 (2006.01)	A 6 1 K 31/192	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/196 (2006.01)	A 6 1 K 31/196	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	

審査請求 有 請求項の数 13 O L (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2010-270694 (P2010-270694)	(71) 出願人	510320553
(22) 出願日	平成22年12月3日 (2010.12.3)		ヌモダ バイオテクノロジーズ インコーポレイテッド
(62) 分割の表示	特願2000-602088 (P2000-602088) の分割		NUMODA BIOTECHNOLOGIES, INC.
原出願日	平成12年3月2日 (2000.3.2)		アメリカ合衆国 19106-3323
(31) 優先権主張番号	60/122, 503		ペンシルバニア州 フィラデルフィア ウォルナット ストリート 601 ザ カーティス センター 900 イースト
(32) 優先日	平成11年3月2日 (1999.3.2)	(74) 代理人	100068755
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 恩田 博宣
		(74) 代理人	100105957
			弁理士 恩田 誠
		(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 眼の障害を治療又は予防するための硝子体内投与用薬剤

(57) 【要約】

【課題】 眼の障害を治療するか、及び/又は後部硝子体の断続又は脱離を生じさせるための方法及び製剤を提供する。

【解決手段】 (a) 尿素、(b) 尿素誘導体 (例えば、オキシ尿素、チオ尿素)、(c) 非ステロイド性抗炎症薬、(d) 抗代謝薬、(e) 尿素、尿素誘導体、非酵素タンパク質、ヌクレオシド、ヌクレオチドと誘導体 (例えば、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン)、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウム、硫酸アンモニウム又は硝子体膜の非酵素的溶解を引き起こすことが可能な他の化合物、又は e) それらの任意の可能な組み合わせ、を含む製剤が、治療上有効量で眼に投与される。

【選択図】 なし。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

硝子体膜の界面の非酵素的溶解および後部硝子体の剥離の少なくとも一方を起こさせるためにヒトの眼の硝子液または眼の後区に投与される医薬製剤であって、

(i) 治療上有効量の尿素、(i i) オキシ尿素およびチオ尿素からなる群から選択された尿素誘導体、または(i i i) 尿素と該尿素誘導体との混合物を含む医薬製剤。

【請求項 2】

注射により眼の後区に送達される注射可能な剤形である請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 3】

硝子体内に注射される剤形である請求項 1 に記載の医薬製剤。

10

【請求項 4】

50 μ l ~ 100 μ l の溶液当たり 30 μ g ~ 7500 μ g の尿素を含む請求項 3 に記載の医薬製剤。

【請求項 5】

溶液 50 μ l 当たり約 300 μ g の尿素を含む請求項 4 に記載の医薬製剤。

【請求項 6】

溶液 50 μ l 当たり約 2000 μ g の尿素を含む請求項 4 に記載の医薬製剤。

【請求項 7】

眼の硝子体に 0.01% ~ 15.0% の用量の尿素を送達する請求項 3 に記載の医薬製剤。

20

【請求項 8】

前記医薬製剤が、非ステロイド性抗炎症薬、代謝拮抗薬、ヌクレオシド、ヌクレオチド、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウム、硫酸アンモニウム、およびこれらの組み合わせから選択された少なくとも 1 つの追加の薬物を含む請求項 1 に記載の医薬製剤。

【請求項 9】

前記医薬製剤が、

(i) 尿素、前記尿素誘導体、または尿素と前記誘導体の組み合わせと、

(i i) フルルピプロフェン、ジクロフェナク、及びケトロラクから選択された非ステロイド性抗炎症薬と

を含む請求項 8 に記載の医薬製剤。

30

【請求項 10】

前記医薬製剤が、

(i) 尿素、前記尿素誘導体、または尿素と前記誘導体の組み合わせと、

(i i) マイトマイシン C、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、5-アザシチジン、オキシ尿素、チオ尿素、及び、それらの可能な組み合わせから成る群から選択された代謝拮抗薬と
を含む請求項 8 に記載の医薬製剤。

40

【請求項 11】

前記医薬製剤が、50 μ l の溶液当たり 2000 μ g の尿素と、2000 μ g の代謝拮抗薬であるオキシ尿素または 50 μ g のマイトマイシン C とを含む請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

前記医薬製剤が、50 μ l の溶液当たり約 300 μ g の尿素と、約 2000 μ g のオキシ尿素又は 10 μ g のマイトマイシン C とを含む請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

前記薬剤は、治療量の薬物が眼の後区へと分配されるのに十分な形式と量でまずは薬剤を眼の前区に投与することにより、眼の後区に送達される請求項 1 に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

(発明の属する技術分野)

本発明は、一般に医薬製剤及び治療方法に関し、詳細には眼の特定の障害を治療又は予防するために単独で又は互いに組み合わせて(若しくは他の薬剤と組み合わせて)使用される薬剤(即ち尿素及び尿素誘導体、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、並びに代謝拮抗薬)に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

A. 血管新生

血管新生(又は血管形成)は身体組織内で新しい血管を形成する過程である。正常な血管新生は、身体が循環系の細い血管を形成すると共に維持する生理的過程である。しかし、病源性又は医源性血管新生は、ある特定の疾患、外傷又は外科手術の結果として血管の異常な網状構造が身体組織又は腫瘍で形成される非生理的過程である。

【0003】

病源性血管新生は、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症、角膜血管新生、虹彩ルベオース、及び眼組織の虚血を起こす疾患(例えば網膜中心静脈の閉塞、網膜中心動脈の閉塞、特定の炎症症状等)等の特定の眼の障害の結果、眼組織内で起こる。また、医源性血管新生は、眼組織に対する正常な血液供給を中断させる特定の眼外科手術か「繊維芽細胞」として知られる細胞の局所的増殖を引き起こす特定の眼外科手術の後に起こり得る。厄介な手術後の血管新生に関連する眼外科手術の例としては、緑内障濾過手術及び角膜移植手術が挙げられる。

【0004】

眼の前区での血管新生の治療又は予防には、様々な種類の薬剤(例えば、ステロイド類、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、ヘパリン、プロタミン、カルシトロール、抗生物質、トロンボスポンジンフラグメント、及び繊維芽細胞成長因子に対するモノクローナル抗体)が使用可能であると伝えられている。非ステロイド性抗炎症薬は眼の後区における血管新生の治療には使用されていない。

【0005】

また、網膜又は網膜上膜に発達した血管新生の網状構造を焼灼又は破壊するために、レーザー外科手術も使用されている。しかし、眼の血管新生に対する以前の治療は完全に有効となるには至らないか及び/又は副作用が付随していた。例えば、前房(例えば角膜、血管新生、そのルベオース)及び/又は他の眼組織の血管新生の治療にはグルココルチコイドや他の血管形成停止ステロイドが使用されてきたが、そのようなステロイド治療は眼圧の上昇等の副作用を伴う。キタザワ(Kitazawa)、Increased Intraocular Pressure Induced by Corticosteroids, American Journal of Ophthalmology, 第82巻、492-493ページ(1976)を参照。

【0006】

B. 硝子体内出血と硝子体の液化及び/又は硝子体切除術前の硝子体後部の脱離又は剥離の必要性

ヒトを含む多くの哺乳動物では、「硝子体」が眼の後部に配置され、レンズ背後の眼球腔のうちの約5分の4を占める。硝子体は硝子液として知られるゼラチン状物質から形成されている。正常なヒトの眼の硝子液は、約99%の水と、コラーゲン、ヒアルロン酸、水溶性糖タンパク質、糖類及び他の低分子量代謝産物を含めた1%の高分子とから構成される。

【0007】

網膜は本質的に、硝子体の後面に並置された、後区の内壁の一部を覆う神経組織層である。網膜は脈絡膜として知られている細胞の層によって包囲されている。網膜は、a)視覚のメカニズムに関わる光学部分と、b)視覚のメカニズムに関わらない非光学部分とに

10

20

30

40

50

分けられる。網膜の光学部分は視覚の実効器官である桿体と錐体を含む。多くの動脈と静脈は網膜にその中心位置で進入し、血液循環を網膜に与えるべく外方に広がっている。

【0008】

硝子体の後部は網膜と直接接触している。原繊維鎖の網状構造が網膜から延びて硝子体に浸透するか挿入されるかし、硝子体を網膜に結びつける。

糖尿病性網膜症、外傷、及び他の眼の障害は、場合によっては網膜血管の破裂又は漏れを生じ、それと同時に眼の硝子液への出血（即ち「硝子体内出血」）を生じる。そのような硝子体内出血は通常硝子液の濁りや不透明化として明示される。

【0009】

硝子体内出血は、常にとは限らないが、網膜の裂傷又は剥離を伴う場合がある。硝子体内出血に網膜裂傷又は剥離が伴う場合には、そのような網膜裂傷又は剥離を速やかに診断し、手術で修復することが重要である。速やかに網膜裂傷又は剥離の診断と修復ができないと、網膜の光受容体細胞が裂傷又は剥離部位において壊死する。そのような網膜の光受容体細胞の壊死により、視力が喪失する可能性がある。さらに、網膜剥離を長期間修復しないままにしておくと、更なる硝子体内出血及び/又は出血部位における繊維組織の形成が起こり得る。そのような繊維組織の形成により、硝子体と網膜の間に望ましくない繊維状の結合が形成される可能性がある。

10

【0010】

網膜裂傷又は剥離の修復に使用される一般的な外科手術では、硝子液を通して網膜の損傷部位を可視化することが必要である（すなわち、網膜の経硝子体的観察）。硝子体内出血が起こった場合、硝子体での出血の存在により硝子液が非常に濁り、外科医は硝子体を通じて網膜を可視化することができなくなる。このような出血による硝子体の濁りを網膜の経硝子体的観察を許容するように十分に明澄にするには、6 - 12ヶ月かそれより長い期間がかかる。しかしながら、網膜裂傷又は剥離の診断又は治療の遅れによって起こり得る合併症の観点からすれば、そのような出血の自然なクリアランスが起こるのを待つのは一般に望ましいことではない。

20

【0011】

さらに、硝子体内出血に網膜裂傷又は剥離が伴わない場合であっても、出血による硝子体の濁りが医師の眼底検査鏡による通常の網膜検査の実施を妨げるため、網膜裂傷又は剥離が起こっていないことを確かめるのは困難であることが多い。その上、硝子体内に出血が存在すると、罹患した眼での患者の視覚が大いに損なわれる可能性があると共に、出血が実質的に又は完全に一掃される時間までそのような状況が継続するであろう。

30

【0012】

従って、硝子体内に出血が存在すると、a) 出血部位及び/又は任意の付随の網膜裂傷又は剥離の目での検査及び診断の不能、b) 罹患した眼の視力の完全又は部分的な欠陥、c) 出血部位の修復及び/又は任意の付随の網膜裂傷又は剥離の修復のために一般に使用される様式の経硝子体的外科手術の一実施の欠陥又は防止、を始めとする多くの臨床上的問題が起こる。硝子体内出血によって硝子体を実質的に濁るか不透明化した場合、治療を施す医師は硝子体切除術として知られる手術を行うという選択を有し得る。硝子体切除術では、硝子体の全体又は一部が眼の内部から除去され、明澄な液体又は気体に置き換えられる。そのような硝子体切除術の実施の目的は、必要な網膜検査及び/又は出血と任意の付随の網膜裂傷又は剥離の外科的修復とを進行させるのに十分な程度に外科医が網膜を観察できるようにすることである。しかしながら、そのような硝子体切除術では技能が非常に重視され、有意な欠点、危険性、合併症を伴う。そのような欠点、危険性、合併症の中でも、硝子体を除去する行為が網膜の更なる剥離又は裂傷を引き起こし、及び/又は、硝子体のそのような除去がすでに弱くなった網膜血管からの更なる出血を引き起こすという危険性及び合併症が起こる可能性がある。硝子体除去術の間に網膜上にかかる引っ張り応力を最小にし、硝子体の除去を促進するために、硝子体切除術に先んじて硝子液の液化及び/又は網膜及び網膜上膜の隣接組織からの脱離/剥離を起こす物質を硝子体内注射することはしばしば好ましい。硝子液の液化及び/又は硝子体後面の剥離/脱離を引き起こす

40

50

と伝えられている物質の例が、米国特許第 4, 820, 516 号 (Sawyer)、第 5, 292, 509 号 (Hageman)、第 5, 866, 120 号 (Karageozianら) に見出される。

【0013】

C. 尿素及び尿素誘導体の以前の眼への適用

米国特許第 5, 629, 344 号 (Charltonら) は、乾燥、非感染性角膜炎、角膜又は結膜上皮の凹凸、眼の瘢痕及び「自覚的刺激」等の眼の症状を治療したり、望ましくない繊維芽細胞の形成を阻害したり及び/又は緑内障、白内障及び角膜手術後の治癒を高めたりするための、角膜又は眼の「表面」への尿素及び/又は尿素誘導体の局所適用について記載している。

【0014】

D. 非ステロイド性抗炎症薬の以前の眼への適用

眼の炎症症状及び/又は眼の前区の術後の痛みと炎症を治療する目的で経口投与及び/又は眼に対して局所適用されるものとして、いくつかの非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) が現在までに知られている。眼への局所適用に有効な NSAID の例としては、ジクロフェナク (Cataflam)、フルルビプロフェン (Ansaid)、ケトロラク (Toradol, Acular) が挙げられる。これまでに、眼用の NSAID の製剤は、角膜と眼の前区の炎症性障害を治療するために主に使用されてきた。眼の後区の障害の治療用に眼用の NSAID が投与される例では、治療上有効量の NSAID が眼の前区から治療効果が望まれる後区へと分配されるように、NSAID はまずは眼の前区に適用される。例えば、Acular™ (ケトロラク) の滴が、眼の後区の障害である類囊胞黄斑水腫を治療するために、眼の前区に (即ち角膜に) 局所適用されている。

【0015】

E. 代謝拮抗薬の以前の眼への適用

5-フルオロウラシルとマイトマイシン C は、翼状片 (Pterygia) として知られている結膜の良性の血管結合組織病変等の望ましくない組織増殖によって特徴付けられる前区の特定の症状を抑制又は治療するために眼の前区に投与した場合に、有用であると以前に伝えられている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明は上記課題を解決することにある。

【課題を解決するための手段】

【0017】

(発明の概要)

本発明の方法は一般に、以下から選択される治療上有効量の薬剤を眼へ (例えば硝子体内注射又は眼の後区への点眼により) 送達する工程を含む。

- a) 尿素
- b) 尿素誘導体 (例えば、オキシ尿素、チオ尿素)
- c) 非ステロイド性抗炎症薬
- d) 代謝拮抗薬
- e) 尿素、尿素誘導体、非酵素的タンパク質尿素、尿素誘導体、非酵素的タンパク質、ヌクレオシド、ヌクレオチドとそれらの誘導体 (例えば、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン)、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウム、硫酸アンモニウム又は硝子体膜の非酵素的溶解を引き起こすことができる他の化合物
- f) それらの任意の可能な組み合わせ

本発明の方法は、1 または複数の以下の効果をもたらす目的で実施される。

・哺乳動物の眼の硝子体と網膜との間の結合を維持するか硝子体の網膜及び網膜上膜からの硝子体後部の剥離及び/又は脱離 (以後「PVD」と称する) を引き起こす硝子体膜界面 (即ち硝子体膜) 又は他のタンパク質若しくはアミノ酸の非酵素的溶解

10

20

30

40

50

- ・硝子液の液化
- ・網膜にとって有害な又は病原性の物質（例えば血管新生因子）の拡散、又は該物質の局所濃縮物の網膜付近への蓄積の防止
- ・（硝子体内出血の後で起こるような）硝子液内における凝塊の溶解
- ・繊維芽細胞に対する溶媒作用
- ・繊維芽細胞の抑制
- ・硝子体ヘムの存在に関する繊維症の抑制又は予防
- ・眼組織における繊維芽細胞の増殖の抑制
- ・不活性な神経又は神経組織（例えば視神経）の再活性化（例えば、再生、再成長、刺激、アップレギュレーション又は神経伝達の改良）

10

上記に列挙した1または複数の効果によるか、他のメカニズムによって、本発明の方法を、以下を含むがそれらに限定されるわけではない種々の治療及び/又は予防の応用例に、使用することができる。

- ・糖尿病性網膜症の治療(¥~本明細書に使用する場合「治療」とは予防、阻止、停止、治療又は進行の遅延化を意味する)¥~
- ・硝子体内出血の治療と、硝子液からの出血した血液のクリアランスの促進
- ・網膜剥離、網膜裂傷、刺激網膜出血又は硝子体切除術に関する他の合併症の可能性を制限するための、硝子体切除術の実施前のPVD及び/又は硝子体の液化・黄斑の孔に関する硝子体の牽引の治療
- ・黄斑変性の治療
- ・色素性網膜炎の治療
- ・網膜剥離の危険性が高い患者（例えば程度の進んだ近視の人）における網膜剥離の予防
- ・網膜前膜と網膜下膜の治療・類嚢胞黄斑水腫の治療
- ・眼の外傷の外科治療における眼の術前の準備
- ・特定の種類の緑内障手術を行う前の術前の治療（例えば血管新生緑内障の治療のために行われるもの）
- ・網膜中心静脈又は網膜中心動脈の閉塞の治療
- ・血管新生虹彩と血管新生緑内障等の血管新生に関する症状の治療
- ・眼の虚血徴候の治療
- ・VKH、毛様体輪炎（pars planitis）、トキソプラズマ症等の眼の後部に関する症状の治療
- ・硝子体内に投与された薬剤の網膜及び他の組織への送達とバイオアベイラビリティの改良

20

- ・翼状片（例えば、ロクソ（斜め）翼状片、ピメロ（脂肪）翼状片、眼球癒着翼状片）の治療
- ・支質 - 角膜血管新生の治療
- ・緑内障水疱の治療
- ・視神経の萎縮又は任意の原因による視神経活動の欠陥の治療
- ・緑内障により生じた視神経の杯形成の治療

30

さらに本発明によれば、該方法に使用可能な尿素及び尿素誘導体薬は、尿素、オキシ尿素、及びチオ尿素である。

40

【0018】

さらに本発明によれば、本発明の薬は眼の注射（例えば、硝子体内、支質内又は結膜下注射）によって投与される。

さらに本発明によれば、本発明の方法に使用するのに最も適した非ステロイド性抗炎症薬には、ヘテロアリル酢酸（例えば、トルメチン、ジクロフェナク、ケトロラク）とアリルプロピオン酸（例えば、イブプロフェン、ナプロクサン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、オキサプロジン）が含まれる。尿素又は含尿素化合物とNSAIDとを組み合わせたものは、VKH、毛様体輪炎、トキソプラズマ症等の後部炎症症状の治療に特に有用である。

50

【0019】

さらに本発明によれば、該方法に使用可能な代謝拮抗化合物には、マイトマイシンC、メトトレキサート、チオ尿素、オキシ尿素、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド及び5-アザシチジンが含まれる。(チオ尿素とオキシ尿素は尿素誘導体であるだけでなく、代謝拮抗薬でもある)。アクチノマイシンD、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、プレオマイシン、又はプリカマイシン等の他の抗腫瘍性化合物も上記代謝拮抗薬と共に使用することが可能である。上記代謝拮抗薬(又は他の抗腫瘍薬)を尿素又は含尿素化合物と組み合わせたものは、眼内腫瘍、後ブドウ膜炎、湿性黄斑変性、年齢関連性黄斑変性(乾式)、色素性網膜炎、早熟網膜(ROP)、網膜血管炎(例えばイールズ病(Eales disease)、狼瘡網膜炎、サルコイドーシス等)、血管新生緑内障、水晶体形反応及び交感性眼炎の治療に特に有用である。

10

【0020】

さらに本発明によれば、PVDは硝子体膜又は硝子体界面の非酵素的溶解を起こす治療上有効量の1または複数の薬剤の投与(例えば硝子体内注射による)により引き起こされ得る。そのような硝子体膜溶解の結果として、硝子体は網膜から剥離又は脱離し、それによって網膜裂傷又は網膜出血を引き起こす可能性を減小させつつ硝子体切除術、網膜裂傷の修復、又は他の手術を行うことが許容される。例えば、伝統的な硝子体切除術では、硝子体膜界面がそのままにされるため、硝子体の牽引又は切除によって網膜に裂傷又は損傷が生じうる。また、硝子体を硝子体切除術カッターを用いて実質的に除去した後、医師は(多くの場合)残りの硝子体膜を網膜から剥がさなければならない。そのような網膜からの硝子体膜の剥離により、さらなる網膜の裂傷又は損傷が生じ得る。従って、硝子体膜を非酵素的に溶解できる1または複数の化合物の投与により、PVDは引き起こされ、網膜に対する医原性損傷の可能性は最小にされる。硝子体内注射によって投与可能な硝子体膜の非酵素的溶解を引き起こす薬剤の例には、尿素、尿素誘導体、尿素、尿素誘導体、非酵素的タンパク質、ヌクレオシド、ヌクレオチドとその誘導体(例えば、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン)、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウム及び硫酸アンモニウムが含まれる。

20

【0021】

本発明の以下の詳細な説明と其中で述べる特定の実施例を読んで理解した当業者には、本発明の更なる態様、目的及び効果が、明らかとなるであろう。

30

【発明を実施するための形態】

【0022】

(本発明の詳細な説明)

以上に要約したように、本発明は、眼に単独で注射可能な含尿素溶液(即ち、尿素、尿素誘導体(例えばオキシ尿素)及び/又はそれらの混合物を含む溶液)、眼に単独で注射される非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、及び眼に単独で注射される代謝拮抗薬を提供する。また、本発明の含尿素溶液又は注射可能な溶液のうちのいくつかは、1又は複数の非ステロイド性抗炎症薬(例えば、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク)及び/又は1又は複数の代謝拮抗薬(例えば、マイトマイシンC、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドと5-アザシチジン)を含有し得る。

40

【0023】

pHを約4.0乃至7.0に調整した尿素又はオキシ尿素的溶液は、実質的に非毒性であり、硝子体内、結膜下、又は支質内に、1, 2, 又は3回以上、1回の注射当たり50~100ミリリットルの注人体積で1回の注射当たり33~5000µgの尿素用量となるように投与した場合には耐性が良好である。

【0024】

A. 尿素製剤

以下は本発明に使用可能な含尿素溶液の例である。

50

以下、USPは米国薬局方、NFは国定処方集を指す。

例 1

尿素 USP / NF	4.0 %	
塩化ナトリウム USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水 USP	適量 100 %	
溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

例 2

尿素 USP / NF	4.0 %	
クエン酸 USP / NF	0.00007 ~ 0.02 %	10
注射用滅菌水 USP	適量 100 %	
溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

例 3

尿素 USP / NF	0.01 % ~ 15.0 %	
塩化ナトリウム USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水 USP	適量 100 %	
溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

例 4

尿素 USP / NF	4.0 %	
第二リン酸カリウム USP / NF	5.0 ミリモル	20
注射用滅菌水 USP	適量 100 %	
溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

例 5

尿素 USP / NF	4.0 %	
第二リン酸カリウム USP / NF	50.0 ミリモル	30
注射用滅菌水 USP	適量 100 %	
溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

例 6 (凍結乾燥粉末)

尿素 USP / NF	0.01 % ~ 15.0 %	
ソルビトール USP / NF	0.10 % ~ 0.50 %	
クエン酸 USP / NF	0.00007 ~ 0.02 %	
最終溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

例 7

尿素 USP / NF	4.0 %	
ソルビトール USP / NF	0.10 %	40
クエン酸 USP / NF	0.00007 ~ 0.02 %	
最終溶液 pH	5.0 ~ 7.0	
(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)		

上記に列挙した例 1 ~ 7 の製剤には、クエン酸緩衝液又はリン酸緩衝液を代わりに使用してもよい。また、塩化ナトリウムとデキストロースは例 6 の凍結乾燥製剤に使用し得る代替増量剤である。

【0025】

B. 尿素 - 酵素溶液

以下は、尿素を、酵素等の別の薬剤と組み合わせた製剤の例である。

以下、USPは米国薬局方、NFは国定処方集を指す。

例 8

尿素	USP / NF	4.0 %	
ヒアルロニダーゼ		1.0 IU ~ 100 IU	
塩化ナトリウム	USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 9

尿素	USP / NF	0.01 % ~ 15.0 %	
ヒアルロニダーゼ		1.0 IU ~ 100 IU	10
塩化ナトリウム	USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 10

尿素	USP / NF	0.01 % ~ 15.0 %	
ウロキナーゼ		1.0 IU ~ 50 IU	
塩化ナトリウム	USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	20

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 11

尿素	USP / NF	0.01 % ~ 15.0 %	
コンドロイチナーゼ ABC		1.0 IU ~ 30 IU	
塩化ナトリウム	USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 12

オキシ尿素		0.01 % ~ 15.0 %	30
ヒアルロニダーゼ		1.0 IU ~ 100 IU	
塩化ナトリウム	USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

C. オキシ尿素溶液

以下は本発明に従って使用可能な含オキシ尿素製剤の例である。

以下、USP は米国薬局方、NF は国定処方集を指す。

例 13

オキシ尿素		4.0 %	40
塩化ナトリウム	USP / NF	0.9 % まで	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 14

オキシ尿素		4.0 %	
クエン酸	USP / NF	0.00007 ~ 0.02 %	
注射用滅菌水	USP	適量	100 %
溶液 pH		5.0 ~ 7.0	

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 1 5

オキシ尿素	0.01% ~ 15.0%
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 1 6

オキシ尿素	4.0%
第二リン酸カリウム USP / NF	5.0ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 1 7

オキシ尿素	4.0%
第二リン酸カリウム USP / NF	50.0ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 1 8 (凍結乾燥粉末)

オキシ尿素	0.01% ~ 15.0%
ソルビトール USP / NF	0.10% ~ 0.50%
クエン酸 USP / NF	0.00007 ~ 0.02%
最終溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 1 9

オキシ尿素	4.0%
ソルビトール USP / NF	0.10%
クエン酸 USP / NF	0.00007 ~ 0.02%
最終溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

D. 尿素 - NSAID及びオキシ尿素 - NSAID溶液

以下は、本発明に従って使用可能な尿素 - NSAID溶液とオキシ尿素 - NSAID溶液に対する製剤の例である。

以下、USPは米国薬局方、NFは国定処方集を指す。

例 2 0

フルルビプロフェンナトリウム	0.03%
塩化ナトリウム USP / NF	0.70%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 2 1

フルルビプロフェンナトリウム	0.03%
尿素 USP / NF	4.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 2 2

フルルビプロフェンナトリウム	0.03%
----------------	-------

10

20

30

40

50

オキシ尿素	4.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 3

フルルビプロフェンナトリウム	0.01% ~ 0.03%
尿素 USP / NF	0.01% ~ 15.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

10

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 4

フルルビプロフェンナトリウム	0.01% ~ 0.03%
オキシ尿素	0.01% ~ 15.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

上述の溶液のうち任意のものを、本発明の治療効果を得るために、硝子体内又は眼の他の部分に注射し得ることは理解されるであろう。

20

【0026】

E. 代謝拮抗薬製剤

以下は本発明に従って使用可能な代謝拮抗薬溶液に対する処方例である。

以下、USP は米国薬局方、NF は国定処方集を指す。

例 2 5 オキシ尿素 0.01% ~ 15.0%

NaCl USP / NF	0.9% まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
pH	5.0 ~ 7.0

30

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 6

マイトマイシン C	200 μg ~ 200 mg
NaCl USP / NF	0.9% まで
注射用滅菌水	適量 100%
pH	5.5 ~ 7.5

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

(混合後冷蔵保存、3日目まで安定)

例 2 7

マイトマイシン C	200 μg ~ 200 mg
ソルビタール USP / NF	0.1 ~ 0.5%
NaCl	0.2%

40

(凍結乾燥粉末)

例 2 8

チオ尿素	0.01% ~ 10.0%
NaCl USP / NF	0.9% まで
注射用滅菌水	適量 100%
pH	4.0 ~ 6.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

F. NSAID 製剤

以下は本発明に従って使用可能な NSAID 溶液に対する製剤例である。

50

例 2 9

フルルビプロフェンナトリウム	0.03%
NaCl USP/NF	0.9%まで
クエン酸緩衝液	5ミリモル～50ミリモル
注射用滅菌水USP	適量 100%
pH	4.0～6.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 3 0

フルビプロフェン	0.01%～0.5%	10
NaCl USP/NF	0.9%まで	
クエン酸緩衝液	5ミリモル～50ミリモル	
注射用滅菌水USP	適量 100%	
pH	4.0～6.0	

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 3 1

イブプロフェン	0.01%～0.5%	
NaCl	0.7%	
クエン酸緩衝液	5ミリモル～50ミリモル	
注射用滅菌水USP	適量 100%	
pH	4.0～6.0	20

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 3 2

ケトロラク	0.01%～0.5%	
NaCl	0.7%	
クエン酸緩衝液	5ミリモル～50ミリモル	
注射用滅菌水USP	適量 100%	
pH	4.0～6.0	

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

G. 硝子体膜界面の非酵素的溶解用の他の薬剤

上述に要約したように尿素又は尿素誘導体を含む上記の製剤のうちの任意のものを、硝子体内注射により、又は治療濃度で硝子体又は眼の後区に分配する他の方法により投与し、PVDを誘導する硝子体膜の非酵素的溶解を起こすことが可能である。尿素又は尿素誘導体の代わりとして、若しくは尿素又は尿素誘導体と組み合わせて、上記製剤は、非酵素的タンパク質、ヌクレオシド、ヌクレオチドとその誘導体（例えば、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン）、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウムと硫酸アンモニウム等の、硝子体膜の非酵素的溶解を起こし得る他の化合物を含有し得る。例えば、以下の処方処方グアニジニウム製剤を、約30 μ g乃至5mg用量、好ましくは約2用量送達するために、硝子体内注射で投与することが可能である。そのような硝子体内用量が送達される注射体積は、好ましくは1回の注射当たり50 μ lである。グアニジニウム調合剤を1または複数回、硝子体内注射した結果、硝子体膜はほぼ溶解され、実質上PVDになるであろう。

例 3 3

グアニジニウムHCL	0.01%～15.0%
塩化ナトリウム USP/NF	0.9%まで
注射用滅菌水USP	適量 100%
溶液pH	5.0～7.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

本発明は、特定の現時点で好ましい実施形態と実施例のみを参照しながら以上のように説明したものであり、含尿素溶液（例えば尿素又はオキシ尿素溶液）及び/又は硝子体膜

の非酵素的溶解を誘導し得る化合物を含む溶液が本発明に従って使用される場合の、すべての考え得る実施形態と実施例を網羅的に説明する努力はしていないことを理解すべきである。そのような溶液と該溶液の上述の使用方法とに関するすべての考え得る実施形態と実施例は、特許請求の範囲に包含されるものとする。

【手続補正書】

【提出日】平成22年12月22日(2010.12.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

硝子体膜の界面の非酵素的溶解および後部硝子体の剥離の少なくとも一方を起こさせるためにヒトの眼の硝子液または後眼部に投与される医薬製剤であって、

(i) 治療上有効量の尿素、(ii) ヒドロキシ尿素およびチオ尿素からなる群から選択された尿素誘導体、または(iii) 尿素と該尿素誘導体との混合物を含む医薬製剤。

【請求項2】

注射により後眼部に送達される注射可能な剤形である請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項3】

硝子体内に注射される剤形である請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項4】

50 μ l ~ 100 μ l の溶液当たり30 μ g ~ 7500 μ g の尿素を含む請求項3に記載の医薬製剤。

【請求項5】

溶液50 μ l 当たり約300 μ g の尿素を含む請求項4に記載の医薬製剤。

【請求項6】

溶液50 μ l 当たり約2000 μ g の尿素を含む請求項4に記載の医薬製剤。

【請求項7】

眼の硝子体に0.01% ~ 15.0%の用量の尿素を送達する請求項3に記載の医薬製剤。

【請求項8】

前記医薬製剤が、非ステロイド性抗炎症薬、代謝拮抗薬、ヌクレオシド、ヌクレオチド、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウム、硫酸アンモニウム、およびこれらの組み合わせから選択された少なくとも1つの追加の薬物を含む請求項1に記載の医薬製剤。

【請求項9】

前記医薬製剤が、

(i) 尿素、前記尿素誘導体、または尿素と前記誘導体の組み合わせと、

(ii) フルルビプロフェン、ジクロフェナク、及びケトロラクから選択された非ステロイド性抗炎症薬とを含む請求項8に記載の医薬製剤。

【請求項10】

前記医薬製剤が、

(i) 尿素、前記尿素誘導体、または尿素と前記誘導体の組み合わせと、

(ii) マイトマイシンC、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド、5-アザシチジン、ヒドロキシ尿素、チオ尿素、及び、それらの可能な組み合わせから成る群から選択された代謝拮抗薬とを含む請求項8に記載の医薬製剤。

【請求項 1 1】

前記医薬製剤が、50 µl の溶液当たり 2000 µg の尿素と、2000 µg の代謝拮抗薬である ヒドロキシ尿素 または 50 µg のマイトマイシン C とを含む請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 2】

前記医薬製剤が、50 µl の溶液当たり約 300 µg の尿素と、約 2000 µg の ヒドロキシ尿素 又は 10 µg のマイトマイシン C とを含む請求項 10 に記載の医薬製剤。

【請求項 1 3】

前記薬剤は、治療量の薬物が 後眼部 へと分配されるのに十分な形式と量でまずは薬剤を 前眼部 に投与することにより、後眼部 に送達される請求項 1 に記載の医薬製剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

前眼部 での血管新生の治療又は予防には、様々な種類の薬剤（例えば、ステロイド類、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、ヘパリン、プロタミン、カルシトロール、抗生物質、トロンボスポンジンフラグメント、及び繊維芽細胞成長因子に対するモノクローナル抗体）が使用可能であると伝えられている。非ステロイド性抗炎症薬は 後眼部 における血管新生の治療には使用されていない。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

D. 非ステロイド性抗炎症薬の以前の眼への適用

眼の炎症症状及び / 又は 前眼部 の術後の痛みと炎症を治療する目的で経口投与及び / 又は眼に対して局所適用されるものとして、いくつかの非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が現在までに知られている。眼への局所適用に有効な NSAIDs の例としては、ジクロフェナク（Cataflam）、フルルビプロフェン（Ansaid）、ケトロラク（Toradol, ¥~Acular¥~）が挙げられる。これまでに、眼用の NSAID の製剤は、角膜と 前眼部 の炎症性障害を治療するために主に使用されてきた。後眼部 の障害の治療用に眼用の NSAID が投与される例では、治療上有効量の NSAID が 前眼部 から治療効果が望まれる後区へと分配されるように、NSAID はまずは 前眼部 に適用される。例えば、Acular™（ケトロラク）の滴が、後眼部 の障害である類囊胞黄斑水腫を治療するために、前眼部 に（即ち角膜に）局所適用されている。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0015

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0015】

E. 代謝拮抗薬の以前の眼への適用

5 - フルオロウラシルとマイトマイシン C は、翼状片（Pterygia）として知られている結膜の良性の血管結合組織病変等の望ましくない組織増殖によって特徴付けられる前区の特定の症状を抑制又は治療するために 前眼部 に投与した場合に、有用であると以前に伝えられている。

【手続補正 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

(発明の概要)

本発明の方法は一般に、以下から選択される治療上有効量の薬剤を眼へ（例えば硝子体内注射又は後眼部への点眼により）送達する工程を含む。

a) 尿素

b) 尿素誘導体（例えば、ヒドロキシ尿素、チオ尿素）

c) 非ステロイド性抗炎症薬

d) 代謝拮抗薬

e) 尿素、尿素誘導体、非酵素的タンパク質尿素、尿素誘導体、非酵素的タンパク質、ヌクレオシド、ヌクレオチドとそれらの誘導体（例えば、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン）、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウム、硫酸アンモニウム又は硝子体膜の非酵素的溶解を引き起こすことができる他の化合物

f) それらの任意の可能な組み合わせ

上記に列挙した1または複数の効果によるか、他のメカニズムによって、本発明の方法を、以下を含むがそれらに限定されるわけではない種々の治療及び/又は予防の応用例に、使用することができる。

・糖尿病性網膜症の治療本明細書に使用する場合「治療」とは予防、阻止、停止、治癒又は進行の遅延化を意味する

・硝子体内出血の治療と、硝子液からの出血した血液のクリアランスの促進

・網膜剥離、網膜裂傷、刺激網膜出血又は硝子体切除術に関する他の合併症の可能性を制限するための、硝子体切除術の実施前のPVD及び/又は硝子体の液化・黄斑の孔に関する硝子体の牽引の治療

・黄斑変性の治療

・色素性網膜炎の治療

・網膜剥離の危険性が高い患者（例えば程度の進んだ近視の人）における網膜剥離の予防

・網膜前膜と網膜下膜の治療

・類嚢胞黄斑水腫の治療

・眼の外傷の外科治療における眼の術前の準備

・特定の種類の緑内障手術を行う前の術前の治療（例えば血管新生緑内障の治療のために行われるもの）

・網膜中心静脈又は網膜中心動脈の閉塞の治療

・血管新生虹彩と血管新生緑内障等の血管新生に関する症状の治療

・眼の虚血徴候の治療

・VKH、毛様体輪炎（pars planitis）、トキシプラズマ症等の眼の後部に関する症状の治療

・硝子体内に投与された薬剤の網膜及び他の組織への送達とバイオアベイラビリティの改良

・翼状片（例えば、ロクソ（斜め）翼状片、ピメロ（脂肪）翼状片、眼球癒着翼状片）の治療

・支質 - 角膜血管新生の治療

・緑内障水疱の治療

・視神経の萎縮又は任意の原因による視神経活動の欠陥の治療

・緑内障により生じた視神経の杯形成の治療

さらに本発明によれば、該方法に使用可能な尿素及び尿素誘導体薬は、尿素、ヒドロキシ尿素、及びチオ尿素である。

【手続補正 6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

さらに本発明によれば、該方法に使用可能な代謝拮抗化合物には、マイトマイシンC、メトトレキサート、チオ尿素、ヒドロキシ尿素、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシド及び5-アザシチジンが含まれる。(チオ尿素とヒドロキシ尿素は尿素誘導体であるだけでなく、代謝拮抗薬でもある)。アクチノマイシンD、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、プレオマイシン、又はプリカマイシン等の他の抗腫瘍性化合物も上記代謝拮抗薬と共に使用することが可能である。上記代謝拮抗薬(又は他の抗腫瘍薬)を尿素又は含尿素化合物と組み合わせたものは、眼内腫瘍、後ブドウ膜炎、湿性黄斑変性、年齢関連性黄斑変性(乾式)、色素性網膜炎、早熟網膜(ROP)、網膜血管炎(例えばイールズ病(Eales disease)、狼瘡網膜炎、サルコイドーシス等)、血管新生緑内障、水晶体形反応及び交感性眼炎の治療に特に有用である。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

(本発明の詳細な説明)

以上に要約したように、本発明は、眼に単独で注射可能な含尿素溶液(即ち、尿素、尿素誘導体(例えばヒドロキシ尿素)及び/又はそれらの混合物を含む溶液)、眼に単独で注射される非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、及び眼に単独で注射される代謝拮抗薬を提供する。また、本発明の含尿素溶液又は注射可能な溶液のうちのいくつかは、1又は複数の非ステロイド性抗炎症薬(例えば、フルルビプロフェン、ジクロフェナク、ケトロラク)及び/又は1又は複数の代謝拮抗薬(例えば、マイトマイシンC、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、チオグアニン、5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドと5-アザシチジン)を含有し得る。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0023

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0023】

pHを約4.0乃至7.0に調整した尿素又はヒドロキシ尿素の溶液は、実質的に非毒性であり、硝子体内、結膜下、又は支質内に、1, 2, 又は3回以上、1回の注射当たり50~100ミリリットルの注人体積で1回の注射当たり33~5000µgの尿素用量となるように投与した場合には耐性が良好である。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

B. 尿素 - 酵素溶液

以下は、尿素を、酵素等の別の薬剤と組み合わせた製剤の例である。

以下、USPは米国薬局方、NFは国定処方集を指す。

例 8

尿素 USP / NF	4.0%
ヒアルロニダーゼ	1.0 IU ~ 100 IU
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 9

尿素 USP / NF	0.01% ~ 15.0%
ヒアルロニダーゼ	1.0 IU ~ 100 IU
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 10

尿素 USP / NF	0.01% ~ 15.0%
ウロキナーゼ	1.0 IU ~ 50 IU
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 11

尿素 USP / NF	0.01% ~ 15.0%
コンドロイチナーゼ ABC	1.0 IU ~ 30 IU
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 12

<u>ヒドロキシ尿素</u>	0.01% ~ 15.0%
ヒアルロニダーゼ	1.0 IU ~ 100 IU
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

C. ヒドロキシ尿素溶液

以下は本発明に従って使用可能な含ヒドロキシ尿素製剤の例である。

以下、USPは米国薬局方、NFは国定処方集を指す。

例 13

<u>ヒドロキシ尿素</u>	4.0%
塩化ナトリウム USP / NF	0.9%まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0.1N塩酸 / 0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 14

<u>ヒドロキシ尿素</u>	4.0%
クエン酸 USP / NF	0.00007 ~ 0.02%
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	5.0 ~ 7.0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 1 5

<u>ヒドロキシ尿素</u>	0 . 0 1 % ~ 1 5 . 0 %
塩化ナトリウム USP / NF	0 . 9 % まで
注射用滅菌水 USP	適量 1 0 0 %
溶液 pH	5 . 0 ~ 7 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 1 6

<u>ヒドロキシ尿素</u>	4 . 0 %
第二リン酸カリウム USP / NF	5 . 0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 1 0 0 %
溶液 pH	5 . 0 ~ 7 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 1 7

<u>ヒドロキシ尿素</u>	4 . 0 %
第二リン酸カリウム USP / NF	5 0 . 0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 1 0 0 %
溶液 pH	5 . 0 ~ 7 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 1 8 (凍結乾燥粉末)

<u>ヒドロキシ尿素</u>	0 . 0 1 % ~ 1 5 . 0 %
ソルビトール USP / NF	0 . 1 0 % ~ 0 . 5 0 %
クエン酸 USP / NF	0 . 0 0 0 0 7 ~ 0 . 0 2 %
最終溶液 pH	5 . 0 ~ 7 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 1 9

<u>ヒドロキシ尿素</u>	4 . 0 %
ソルビトール USP / NF	0 . 1 0 %
クエン酸 USP / NF	0 . 0 0 0 0 7 ~ 0 . 0 2 %
最終溶液 pH	5 . 0 ~ 7 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

D . 尿素 - NSAID 及びヒドロキシ尿素 - NSAID 溶液

以下は、本発明に従って使用可能な尿素 - NSAID 溶液と ヒドロキシ尿素 - NSAID 溶液 に対する製剤の例である。

以下、USP は米国薬局方、NF は国定処方集を指す。

例 2 0

フルルビプロフェンナトリウム	0 . 0 3 %
塩化ナトリウム USP / NF	0 . 7 0 %
クエン酸緩衝液	5 . 0 ~ 5 0 . 0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 1 0 0 %
溶液 pH	4 . 0 ~ 6 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 1

フルルビプロフェンナトリウム	0 . 0 3 %
尿素 USP / NF	4 . 0 %
クエン酸緩衝液	5 . 0 ~ 5 0 . 0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 1 0 0 %
溶液 pH	4 . 0 ~ 6 . 0

(0 . 1 N 塩酸 / 0 . 1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 2

フルルビプロフェンナトリウム	0.03%
ヒドロキシ尿素	4.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 3

フルルビプロフェンナトリウム	0.01% ~ 0.03%
尿素 USP / NF	0.01% ~ 15.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 4

フルルビプロフェンナトリウム	0.01% ~ 0.03%
ヒドロキシ尿素	0.01% ~ 15.0%
クエン酸緩衝液	5.0 ~ 50.0 ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
溶液 pH	4.0 ~ 6.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

上述の溶液のうち任意のものを、本発明の治療効果を得るために、硝子体内又は眼の他の部分に注射し得ることは理解されるであろう。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

E. 代謝拮抗薬製剤

以下は本発明に従って使用可能な代謝拮抗薬溶液に対する処方例である。

以下、USP は米国薬局方、NF は国定処方集を指す。

例 2 5

ヒドロキシ尿素	0.01% ~ 15.0%
NaCl USP / NF	0.9% まで
注射用滅菌水 USP	適量 100%
pH	5.0 ~ 7.0

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

例 2 6

マイトマイシン C	200 μg ~ 200 mg
NaCl USP / NF	0.9% まで
注射用滅菌水	適量 100%
pH	5.5 ~ 7.5

(0.1 N 塩酸 / 0.1 N 水酸化ナトリウムを使用して pH 調整)

(混合後冷蔵保存、3日目まで安定)

例 2 7

マイトマイシン C	200 μg ~ 200 mg
ソルビタール USP / NF	0.1 ~ 0.5%
NaCl	0.2%

(凍結乾燥粉末)

例 2 8

チオ尿素	0.01% ~ 10.0%
NaCl USP/NF	0.9%まで
注射用滅菌水	適量 100%
pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

F. NSAID製剤

以下は本発明に従って使用可能なNSAID溶液に対する製剤の例である。

例 29

フルルピプロフェンナトリウム	0.03%
NaCl USP/NF	0.9%まで
クエン酸緩衝液	5ミリモル ~ 50ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 30

フルピプロフェン	0.01% ~ 0.5%
NaCl USP/NF	0.9%まで
クエン酸緩衝液	5ミリモル ~ 50ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 31

イブプロフェン	0.01% ~ 0.5%
NaCl	0.7%
クエン酸緩衝液	5ミリモル ~ 50ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

例 32

ケトロラク	0.01% ~ 0.5%
NaCl	0.7%
クエン酸緩衝液	5ミリモル ~ 50ミリモル
注射用滅菌水 USP	適量 100%
pH	4.0 ~ 6.0

(0.1N塩酸/0.1N水酸化ナトリウムを使用してpH調整)

G. 硝子体膜界面の非酵素的溶解用の他の薬剤

上述に要約したように尿素又は尿素誘導体を含む上記の製剤のうちの任意のものを、硝子体内注射により、又は治療濃度で硝子体又は後眼部に分配する他の方法により投与し、PVDを誘導する硝子体膜の非酵素的溶解を起こすことが可能である。尿素又は尿素誘導体の代わりとして、若しくは尿素又は尿素誘導体と組み合わせて、上記製剤は、非酵素的タンパク質、ヌクレオシド、ヌクレオチドとその誘導体（例えば、アデニン、アデノシン、シトシン、シタジン、グアニン、グアニタジン、グアニジニウム、グアニジニウム、チミジン、チミタジン、ウラジン、ウラシル、シスチン）、尿酸、アセタールサリチル酸カルシウムと硫酸アンモニウム等の、硝子体膜の非酵素的溶解を起こし得る他の化合物を含有し得る。例えば、以下の処方グアニジニウム製剤を、約30µg乃至5mg用量、好ましくは約2用量送達するために、硝子体内注射で投与することが可能である。そのような硝子体内用量が送達される注射体積は、好ましくは1回の注射当たり50µlである。グアニジニウム調合剤を1または複数回、硝子体内注射した結果、硝子体膜はほぼ溶解され、実質上PVDになるであろう。

本発明は、特定の現時点で好ましい実施形態と実施例のみを参照しながら以上のように

説明したものであり、含尿素溶液（例えば尿素又はヒドロキシ尿素溶液）及び／又は硝子体膜の非酵素的溶解を誘導し得る化合物を含む溶液が本発明に従って使用される場合の、すべての考え得る実施形態と実施例を網羅的に説明する努力はしていないことを理解すべきである。そのような溶液と該溶液の上述の使用方法とに関するすべての考え得る実施形態と実施例は、特許請求の範囲に包含されるものとする。

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	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K	31/52
A 6 1 K	31/522 (2006.01)	A 6 1 K	31/522
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 K	31/513
A 6 1 K	31/7068 (2006.01)	A 6 1 K	31/7068
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06

(74)代理人 100149641

弁理士 池上 美穂

(72)発明者 カスティレジョス、デイビッド

アメリカ合衆国 9 1 9 1 0 カリフォルニア州 チュラ ビスタ フォース アベニュー 4 8
0 スイート 3 0 7

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA16 MA58 MA66 NA14 ZA331
4C086 AA01 BC42 BC43 CB03 CB07 CB09 GA16 MA02 MA03 MA05
MA07 MA16 MA58 MA66 NA14 ZA33
4C206 AA01 DA22 FA31 HA26 HA27 JA74 MA02 MA03 MA05 MA36
MA78 MA86 NA14 ZA33