

(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2006-525953  
(P2006-525953A)

(43) 公表日 平成18年11月16日(2006.11.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	4 C 0 8 1
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/00	5 5 0

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2005-507695 (P2005-507695)  
 (86) (22) 出願日 平成16年1月7日 (2004.1.7)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年3月11日 (2004.3.11)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/000351  
 (87) 国際公開番号 W02004/062649  
 (87) 国際公開日 平成16年7月29日 (2004.7.29)  
 (31) 優先権主張番号 10/340, 237  
 (32) 優先日 平成15年1月9日 (2003.1.9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

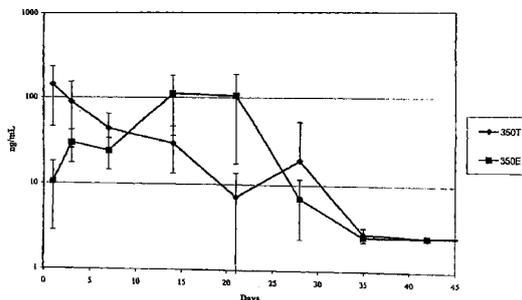
(71) 出願人 591018268  
 アラーガン、インコーポレイテッド  
 ALLERGAN, INCORPORATED  
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア  
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252  
 5番  
 (74) 代理人 100062144  
 弁理士 青山 稔  
 (74) 代理人 100083356  
 弁理士 柴田 康夫  
 (74) 代理人 100103230  
 弁理士 高山 裕貢

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生分解性眼用インプラント

(57) 【要約】

本発明は、眼球領域に移植されるサイズを有する生分解性インプラント、および眼の医学的状態を処置するための方法を提供する。本発明のインプラントは、親水性末端PLGAと疎水性末端PLGAとの混合物から形成され、大きい突発的放出を伴うことなく、活性薬剤を眼球領域に送達する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含む、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントであって、生物侵食性インプラントは、活性薬剤の約15パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出され、かつ活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有し、かつ生分解性ポリマーマトリックスは親水性末端基PLGAと疎水性末端基PLGAとの混合物を含む、生物侵食性インプラント。

## 【請求項 2】

活性薬剤が、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影響を及ぼす薬剤、アドレナリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、コリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗原虫剤、抗感染剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、および抗血管形成剤からなる群から選択される、請求項1に記載の生物侵食性インプラント。

10

## 【請求項 3】

活性薬剤が抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項1に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 4】

活性薬剤がステロイド系抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項1に記載の生物侵食性インプラント。

20

## 【請求項 5】

活性薬剤が、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項4に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 6】

活性薬剤がデキサメタゾンを含む、請求項4に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 7】

眼球領域に移植されるサイズを有する、請求項1に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 8】

眼球領域が、前房眼、後房眼、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外腔、角膜内腔、角膜外腔、強膜、毛様体輪、外科的に誘導された無血管領域、黄斑、および網膜からなる群から選択される、請求項7に記載の生物侵食性インプラント。

30

## 【請求項 9】

眼球領域が硝子体腔である、請求項7に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 10】

生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含む、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントであって、押出成形法により形成され、かつ、活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、生物侵食性インプラント。

40

## 【請求項 11】

活性薬剤が、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影響を及ぼす薬剤、アドレナリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、コリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗原虫剤、抗感染剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、および抗血管形成剤からなる群から選択される、請求項10に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 12】

活性薬剤が抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項10に記載の生物侵食性インプラント。

50

## 【請求項 13】

活性薬剤がステロイド系抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項10に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 14】

活性薬剤が、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項13に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 15】

活性薬剤がデキサメタゾンを含む、請求項13に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 16】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約10wt%～約90wt%を占める、請求項10に記載の生物侵食性インプラント。

10

## 【請求項 17】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約60wt%を占める、請求項16に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 18】

生分解性ポリマーマトリックスがポリエステルを含む、請求項10に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 19】

生分解性ポリマーマトリックスがポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)共重合体を含む、請求項18に記載の生物侵食性インプラント。

20

## 【請求項 20】

乳酸モノマー対グリコール酸モノマーの比率が約50/50wt%である、請求項19に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 21】

PLGA共重合体が生物侵食性インプラントの約20wt%～約90wt%を占める、請求項19に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 22】

PLGA共重合体が生物侵食性インプラントの約40wt%を占める、請求項21に記載の生物侵食性インプラント。

30

## 【請求項 23】

眼球領域に移植されるサイズを有する、請求項10に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 24】

眼球領域が、前房眼、後房眼、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外腔、角膜内腔、角膜外腔、強膜、毛様体輪、外科的に誘導された無血管領域、黄斑、および網膜からなる群から選択される、請求項23に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 25】

眼球領域が硝子体腔である、請求項23に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 26】

生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含む、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントであって、生物侵食性インプラントは、活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出される累積放出プロファイルを示し、かつ累積放出プロファイルは移植後の約28日間について形状がほぼS字形である、生物侵食性インプラント。

40

## 【請求項 27】

累積放出プロファイルがウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルである、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 28】

累積放出プロファイルがインビトロ累積放出プロファイルである、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

50

## 【請求項 29】

活性薬剤が、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影響を及ぼす薬剤、アドレナリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、コリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗原虫剤、抗感染剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、および抗血管形成剤からなる群から選択される、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 30】

活性薬剤が抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

10

## 【請求項 31】

活性薬剤がステロイド系抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 32】

活性薬剤が、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項31に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 33】

活性薬剤がデキサメタゾンを含む、請求項31に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 34】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約10wt%～約90wt%を占める、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

20

## 【請求項 35】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約60wt%を占める、請求項34に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 36】

生分解性ポリマーマトリックスがポリエステルを含む、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 37】

生分解性ポリマーマトリックスがポリ(乳酸-co-グリコール酸)(PLGA)共重合体を含む、請求項36に記載の生物侵食性インプラント。

30

## 【請求項 38】

乳酸モノマー対グリコール酸モノマーの比率が約50/50wt%である、請求項37に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 39】

PLGA共重合体が生物侵食性インプラントの約20wt%～約90wt%を占める、請求項37に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 40】

PLGA共重合体が生物侵食性インプラントの約40wt%を占める、請求項39に記載の生物侵食性インプラント。

40

## 【請求項 41】

眼球領域に移植されるサイズを有する、請求項26に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 42】

眼球領域が、前房眼、後房眼、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外腔、角膜内腔、角膜外腔、強膜、毛様体輪、外科的に誘導された無血管領域、黄斑、および網膜からなる群から選択される、請求項41に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 43】

眼球領域が硝子体腔である、請求項41に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 44】

親水性末端基を有するPLGAと、疎水性末端基を有するPLGAとの混合物を含む生分解性ポ

50

リマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含み、眼球領域に移植されるサイズを有する、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラント。

【請求項45】

活性薬剤が、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影響を及ぼす薬剤、アドレナリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、コリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗原虫剤、抗感染剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、および抗血管形成剤からなる群から選択される、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項46】

活性薬剤が抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

10

【請求項47】

活性薬剤がステロイド系抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項48】

活性薬剤が、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項47に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項49】

活性薬剤がデキサメタゾンを含む、請求項47に記載の生物侵食性インプラント。

20

【請求項50】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約10wt%~約90wt%を占める、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項51】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約60wt%を占める、請求項50に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項52】

前記親水性末端基が、カルボキシル、ヒドロキシル、ポリエチレングリコール、またはそれらの組合せである、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

30

【請求項53】

前記疎水性末端基がアルキルエステルまたは芳香族エステルである、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項54】

混合物は、約3:1の親水性末端基PLGA対疎水性末端基PLGA質量比を有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項55】

活性薬剤の約15パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

40

【請求項56】

活性薬剤の約20パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約3日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項57】

活性薬剤の約65パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約21日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項58】

活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出される

50

ウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項59】

活性薬剤の約95パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約35日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項60】

活性薬剤の約15パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出され、かつ活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

10

【請求項61】

活性薬剤の約5パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出されるインビトロ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項62】

活性薬剤の約7パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約4日で放出されるインビトロ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項63】

活性薬剤の約70パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約21日で放出されるインビトロ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

20

【請求項64】

活性薬剤の約85パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるインビトロ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項65】

活性薬剤の約95パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約35日で放出されるインビトロ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項66】

活性薬剤の約5パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出され、かつ活性薬剤の約85パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるインビトロ累積放出プロファイルを有する、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

30

【請求項67】

押出成形法によって形成される、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項68】

眼球領域が、前房眼、後房眼、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外腔、角膜内腔、角膜外腔、強膜、毛様体輪、外科的に誘導された無血管領域、黄斑、および網膜からなる群から選択される、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項69】

眼球領域が硝子体腔である、請求項44に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項70】

患者における眼の医学的状態を処置するための方法であって、請求項1～69のいずれか一項に記載される生物侵食性インプラントを患者の眼球領域に移植し、該眼球領域に治療量の活性薬剤を送達することを含む方法。

40

【請求項71】

患者がヒトである、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

眼の医学的状態が、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、黄斑変性、網膜剥離、眼腫瘍、真菌感染症、ウイルス感染症、多病巣性脈絡膜炎、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、交感性眼炎、フォクト - 小柳 - 原田（VKH）症候群、ヒストプラスマ症、ブドウ膜乱反射、および血管閉塞からなる群から選択される、請求項70に記載の方法。

【請求項73】

50

生物侵食性インプラントを移植する工程により、ウサギ眼房水におけるインビボでの活性薬剤の濃度がウサギ硝子体液における濃度の約1/10になる、請求項70に記載の方法。

【請求項74】

眼球領域における活性薬剤の治療量を変化させるために生物侵食性インプラントのサイズを変化させる工程をさらに含む、請求項70に記載の方法。

【請求項75】

生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含む、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントであって、活性薬剤の約15パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出され、かつ活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する、生物侵食性インプラント。

10

【請求項76】

活性薬剤が、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影響を及ぼす薬剤、アドレナリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、コリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗アレルギー剤、抗炎症剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗菌剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗原虫剤、抗感染剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、および抗血管形成剤からなる群から選択される、請求項75に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項77】

活性薬剤が抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項75に記載の生物侵食性インプラント。

20

【請求項78】

活性薬剤がステロイド系抗炎症剤またはその誘導体を含む、請求項75に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項79】

活性薬剤が、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、およびそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項78に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項80】

活性薬剤がデキサメタゾンを含む、請求項78に記載の生物侵食性インプラント。

30

【請求項81】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約10wt%~約90wt%を占める、請求項75に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項82】

活性薬剤が生物侵食性インプラントの約60wt%を占める、請求項81に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項83】

生分解性ポリマーマトリックスが親水性末端基PLGAと疎水性末端基PLGAとの混合物を含む、請求項75に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項84】

前記親水性末端基が、カルボキシル、ヒドロキシル、ポリエチレングリコール、またはそれらの組合せである、請求項83に記載の生物侵食性インプラント。

40

【請求項85】

前記疎水性末端基がアルキルエステルまたは芳香族エステルである、請求項83に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項86】

混合物は、約3:1の親水性末端基PLGA対疎水性末端基PLGA質量比を有する、請求項83に記載の生物侵食性インプラント。

【請求項87】

眼球領域に移植されるサイズを有する、請求項75に記載の生物侵食性インプラント。

50

## 【請求項 88】

眼球領域が、前房眼、後房眼、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外腔、角膜内腔、角膜外腔、強膜、毛様体輪、外科的に誘導された無血管領域、黄斑、および網膜からなる群から選択される、請求項87に記載の生物侵食性インプラント。

## 【請求項 89】

眼球領域が硝子体腔である、請求項87に記載の生物侵食性インプラント。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は眼科学の分野に関する。詳細には、眼の医学的状態を処置するための生分解性インプラントおよび方法が提供される。

## 【背景技術】

## 【0002】

免疫抑制剤が、様々な病因のブドウ膜炎を処置するために日常的に使用されている。例えば、局所用または経口用のグルココルチコイド剤が治療法に含められることが多い。しかしながら、これらの投与経路に伴う1つの大きな問題は、グルココルチコイドの十分な眼内薬物濃度を達成することができないということである。実際、後方区域内への局所用医薬品の眼内浸透が悪いためにブドウ膜炎を処置することは困難であることが広く知られている (Bloch-Michel E. (1992)、"Opening address: intermediate uveitis", *Intermediate Uveitis*, Dev. Ophthalmol., W.R.F. Boekeら編、Basel: Karger, 23: 1~2; Pinar, V., *Intermediate uveitis*, Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service, <<http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.html>> (1998年にアクセス); Rao, N.A.ら (1997)、"Intraocular inflammation and uveitis", *Basic and Clinical Science Course*, 第9節 (1997~1998) San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 57~80頁、102~103頁、152~156頁; Boeke, W. (1992)、"Clinical picture of intermediate uveitis", *Intermediate Uveitis*, Dev. Ophthalmol., W.R.F. Boekeら編、Basel: Karger, 23: 20~7; Cheng C-Kら (1995)、"Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36: 442~53)。

20

30

## 【0003】

グルココルチコイドの全身投与が、ブドウ膜炎を処置するために、単独で、または局所用グルココルチコイド剤に加えて使用されることがある。治療的レベルが眼において達成され得るようになるには、多くの場合、ステロイドの高血漿濃度に長期間さらされること (2週間~3週間にわたる1mg/kg/日の投与) が必要である (Pinar, V., "Intermediate uveitis", *Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service*, <<http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.html>> (1998年にアクセス))。

40

## 【0004】

しかし、これらの高薬物血漿レベルは、一般には、高血圧症、高血糖症、感染に対する増大した感受性、消化性潰瘍、精神病および他の合併症などの全身的な副作用を生じさせる (Cheng C-Kら (1995)、"Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis", *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 36: 442~53; Schwartz, B. (1966)、"The response of ocular pressure to corticosteroids", *Ophthalmol. Clin. North Am.*, 6: 929~89; Skalka, H.W.ら (1980)、"Effect of corticosteroids on cataract formation", *Arch Ophthalmol*, 98: 1773~7; Renfro, L.ら (1992)、"Ocular effects of topical and systemic steroids", *Dermatologic Clinics*, 10: 505~12)。

50

## 【 0 0 0 5 】

また、眼に対する全体的な薬物送達は、眼内組織に対するその暴露が限定されるので、血漿半減期が短い薬物については不良であり得る。従って、薬物を後方区域に送達する最も効率的な方法は、薬物を硝子体内に直接入れることである (Maurice, D.M. (1983)、"Micropharmaceutics of the eye"、Ocular Inflammation Ther., 1: 97~102; Lee, V.H.L.他 (1989)、"Drug delivery to the posterior segment"、第25章、Retina、T.E. OgdenおよびA.P. Schachar編、St. Louis: CV Mosby、第1巻、483~98頁; Olsen, T.W.ら (1995)、"Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning"、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 36: 1891~1903)。

10

## 【 0 0 0 6 】

硝子体内への注射などの技術が、有望な結果を示しているが、グルココルチコイド剤の短い眼内半減期 (約3時間) のために、硝子体内注射を、薬物レベルを維持するためには繰り返さなければならない。同様に、この反復的処置は、網膜剥離、眼内炎および白内障などの副作用に対する潜在的可能性を増大させる (Maurice, D.M. (1983)、"Micropharmaceutics of the eye"、Ocular Inflammation Ther., 1: 97~102; Olsen, T.W.他 (1995)、"Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning"、Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 36: 1893~1903; Kwak, H.W.およびD'Amico, D.J. (1992)、"Evaluation of the retinal toxicity and pharmacokinetics of dexamethasone after intravitreal injection"、Arch. Ophthalmol., 110: 259~66)。

20

## 【 0 0 0 7 】

薬物を投与するために、硝子体内への注射に代わる方法の1つが、米国特許第4,863,457号 (Lee)、国際特許出願公開W095/13765 (Wongら)、同W000/37056 (Wongら)、欧州特許第430,539号 (Wong)、Gouldら、Can. J. Ophthalmol., 29(4): 168~171 (1994)、およびApelら、Curr. Eye Res., 14: 659~667 (1995) に記載されるように、生分解性インプラントを強膜下または結膜下腔内もしくは強膜外腔内に配置することである。

## 【 0 0 0 8 】

さらに、ポリラクチド/ポリグリコリド (PLGA) 共重合体から硝子体内への薬物の制御された放出が、例えば、米国特許第5,501,856号 (Ohtoriら) および欧州特許第654,256号 (Ogura) に開示されている。

30

## 【 0 0 0 9 】

近年の実験研究により、キャップされていないPLGAは、キャップ (末端キャップ) されたPLGAよりも速く分解することが明らかにされている (Park他、J. Control. Rel., 55: 181~191 (1998); Tracy他、Biomaterials, 20: 1057~1062 (1999); Jong他、Polymer, 42: 2795~2802 (2001))。それに従って、非キャップPLGAとキャップPLGAとの混合物を含有するインプラントが、薬物放出を調節するために形成されている。例えば、米国特許第6,217,911号 (Vaughn他; '911号特許) および米国特許第6,309,669号 (Setterstromら; '669号特許) には、薬物の初期の突発的放出を制限するために非キャップPLGA共重合体およびキャップPLGA共重合体の混合物からの薬物の送達が開示されている。'911号特許では、組成物により、非ステロイド系抗炎症薬物が、溶媒抽出プロセスによって作製されたPLGAマイクロスフェアから、または溶媒蒸発プロセスによって調製されたPLGAマイクロカプセルから24時間~2ヶ月の持続期間にわたって送達される。'669号特許では、組成物により、様々な医薬品がPLGAマイクロカプセルから1~100日の持続期間にわたって送達される。これらのPLGAマイクロスフェアまたはPLGAマイクロカプセルは経口投与されるか、または水性の注射可能な配合物として投与される。上記で述べられたように、経口投与を用いた薬物の眼内への分配は良くない。さらに、(眼内に注射するための) 水性の注射可能な薬物組成物の使用は、眼が閉鎖空間 (限られた体積) であり、眼内圧の範囲が厳密に維持されているので避けるべきである。注射可能物の投与は、眼内圧がその場合には病的になるところまで眼内体積を増大させ得る。

40

50

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0010】

従って、治療剤を眼球領域に送達するための生分解性インプラントは、眼の医学的状態に罹患している患者に対する著しい医学的利益を提供し得る。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0011】

本発明の生分解性インプラントおよび方法は、典型的には、眼の医学的状態を処置するために使用される。従って、インプラントは、意図された眼球領域における移植のために適するようなサイズにされる。

10

## 【0012】

1つの態様において、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントは、生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含み、生物侵食性インプラントは、活性薬剤の約15パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出され、かつ活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有し、生分解性ポリマーマトリックスは親水性末端基PLGAと疎水性末端基PLGAとの混合物を含む。

## 【0013】

別の態様において、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントは、生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含み、生物侵食性インプラントは押出成形法によって形成され、活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する。

20

## 【0014】

さらなる態様において、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントは、生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含み、生物侵食性インプラントは、活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出される累積放出プロファイルを示し、累積放出プロファイルは移植後約28日間について形状がほぼS字形である。

## 【0015】

さらに、さらなる態様において、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントは、生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含み、生分解性ポリマーマトリックスは、親水性末端基を有するPLGAと、疎水性末端基を有するPLGAとの混合物を含む。親水性末端基の例には、カルボキシル、ヒドロキシルおよびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。疎水性末端基の例には、アルキルエステルおよび芳香族エステルが含まれるが、これらに限定されない。

30

## 【0016】

さらに別の態様において、眼の医学的状態を処置するための生物侵食性インプラントは、生分解性ポリマーマトリックス内に分散された活性薬剤を含み、生物侵食性インプラントは、活性薬剤の約15パーセント未満が生物侵食性インプラントの移植後約1日で放出され、かつ活性薬剤の約80パーセント以上が生物侵食性インプラントの移植後約28日で放出されるウサギ眼でのインビボ累積放出プロファイルを有する。

40

## 【0017】

様々な活性薬剤を生物侵食性インプラントに配合することができる。1つの態様において、抗炎症剤を使用することができ、これには、非ステロイド系抗炎症剤およびステロイド系抗炎症剤が含まれるが、これらに限定されない。別の態様では、生物侵食性インプラントにおいて使用され得る活性薬剤には、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影響を及ぼす薬剤、アドレナリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、コリン作動性のアゴニストまたは遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害剤、鎮痛剤、麻酔剤、抗アレルギー剤、抗菌剤、抗高血圧剤、昇圧剤、抗原虫剤、抗ウイルス剤、抗真菌剤、抗感染剤、抗腫瘍剤、代謝拮抗剤、および抗血管形成剤がある。

50

## 【0018】

本発明のインプラントは、哺乳動物患者（例えば、ヒト患者）における眼の医学的状態を処置するために使用することができる。そのような医学的状態の例には、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、黄斑変性、網膜剥離、眼腫瘍、真菌またはウイルスの感染症、多病巣性脈絡膜炎、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症（PVR）、交感性眼炎、フォークト - 小柳 - 原田（VKH）症候群、ヒストプラスマ症、ブドウ膜乱反射、および血管閉塞などが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0019】

さらに、患者の眼球領域に移植されたとき、生物侵食性インプラントは、ウサギ眼房水におけるインビボでの活性薬剤の得られる濃度がウサギ硝子体液における濃度の約1/10になるように活性薬剤を放出する。活性薬剤は、治療量の活性薬剤が目的とする眼球領域において提供されるように送達される。一般に、眼球領域における活性薬剤の治療量は、生物侵食性インプラントのサイズを変化させることによって変更することができる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0020】

本発明は、眼の医学的状態を処置するための生分解性眼用インプラントおよび方法を提供する。通常、本発明のインプラントは、一体型（monolithic）であるように形成される。すなわち、活性薬剤の粒子が生分解性ポリママトリックスの全体に分布している。さらに、本発明のインプラントは、様々な期間にわたって眼の眼球領域内に活性薬剤を放出するように形成される。活性薬剤は、約6ヶ月、約3ヶ月、約1ヶ月または1ヶ月未満（これらに限定されない）を含む期間にわたって放出され得る。

## 【0021】

定義

本説明のために、本発明者らは、語句の状況が異なる意味を示す場合を除き、本節において定義されるような下記の用語を使用する。

## 【0022】

本明細書中で使用される用語「眼球領域」は、一般には、眼の前方区域および後方区域を含む眼球の任意の領域を示し、これには、一般に、眼球において見出される任意の機能的（例えば、視覚用）組織または構造的組織、眼球の内側または外側に一部または全体が存在する組織または細胞層が含まれるが、これらに限定されない。眼球領域における眼球の領域の具体的な例には、前房眼、後房眼、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外腔、角膜内腔、角膜外腔、強膜、毛様体輪、外科的に誘導された無血管領域、黄斑、および網膜が含まれる。

## 【0023】

「患者」により、哺乳動物患者が意味され、好ましくはヒト患者が意味される。哺乳動物患者には、霊長類、農場動物、競技動物、例えば、ウマ（競馬馬を含む）、ネコ、イヌ、ウサギ、マウスおよびラットが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0024】

本明細書中で使用される用語「処置する」または用語「処置」（“treat”または“treating”または“treatment”）は、眼の医学的状態または眼の医学的状態の後遺症の消散または軽減または防止を示す。

## 【0025】

本明細書中で使用される用語「活性薬剤」および用語「薬物」は、互換的に使用され、眼の医学的状態を処置するために使用される任意の物質を示す。

## 【0026】

本明細書中で使用される用語「医学的状態」は、例えば、薬物を用いて一般には非侵襲的に処置される状態、ならびに外科的手法を使用して一般には処置される状態を示す。

## 【0027】

「治療量」によって、眼の医学的状態を安全に処置するために適する眼球領域に局所的に送達される活性薬剤の濃度が意味される。

10

20

30

40

50

## 【0028】

本明細書中で使用される用語「累積放出プロフィル」は、ウサギ眼におけるインビボでの後方区域内に時間とともに、またはインビトロでの特定の放出媒体内に時間とともに、そのいずれかでインプラントから放出される薬剤の総累積率を示す。

## 【0029】

眼の医学的状態を処置するための生分解性インプラント

本発明のインプラントは、生分解性ポリマー内に分散された活性薬剤を含む。インプラントの組成は、典型的には、好ましい薬物放出プロフィル、使用される特定の活性薬剤、処置されている状態、および患者の医学的履歴に従って変化する。使用され得る活性薬剤には、ace阻害剤、内因性サイトカイン、基底膜に影響を及ぼす薬剤、内皮細胞の増殖に影

10

## 【0030】

1つの態様において、活性薬剤はデキサメタゾンである。別の態様において、活性薬剤はレチノイン酸である。好ましい態様において、抗炎症剤は非ステロイド系抗炎症剤である。使用され得る非ステロイド系抗炎症剤には、アスピリン、ジクロフェナク、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトロラク、ナプロキセンおよびスプロフェンが含まれるが、これらに限定されない。より好ましい態様において、抗炎症剤はステロイド系抗炎症

20

## 【0031】

## ステロイド系抗炎症剤

眼用インプラントにおいて使用され得るステロイド系抗炎症剤には、21-アセトキシプレグネノロン、アルクロメタゾン、アルゲストン、アムシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデノシド、クロロブレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロブレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコルト、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルブレドナート、エノキソロン、フルアザコルト、フルクロロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオコルチンブチル

30

40

## 【0032】

1つの態様において、コルチゾン、デキサメタゾン、フルオシノロン、ヒドロコルチゾン、メチルブレドニゾン、ブレドニゾン、ブレドニゾン、およびトリアムシノロン、ならびにそれらの誘導体が、好ましいステロイド系抗炎症剤である。別の好ましい態様において、ステロイド系抗炎症剤はデキサメタゾンである。別の態様において、生分解性インプラントは2つ以上のステロイド系抗炎症剤の組み合わせを含む。

## 【0033】

ステロイド系抗炎症剤はインプラントの約10wt%~約90wt%を構成し得る。1つの態様において、薬剤はインプラントの約40wt%~約80wt%を占める。好ましい態様において、薬剤はインプラントの約60wt%を構成する。

50

## 【0034】

## 生分解性ポリマーマトリックス

1つの態様において、活性薬剤はインプラントの生分解性ポリマーマトリックスに均一に分散され得る。用いられる生分解性ポリマーマトリックスの選択は、所望する放出速度論、患者の許容性、処置される疾患の性質などによって変化する。考慮されるポリマー特性には、移植部位における生体適合性および生分解性、目的とする活性薬剤との適合性、加工温度が含まれるが、これらに限定されない。生分解性ポリマーマトリックスは、一般的には、インプラントの少なくとも約10wt%、少なくとも約20wt%、少なくとも約30wt%、少なくとも約40wt%、少なくとも約50wt%、少なくとも約60wt%、少なくとも約70wt%、少なくとも約80wt%または少なくとも約90wt%を構成する。1つの態様において、生分解性ポリマーマトリックスはインプラントの約40wt%を構成する。

10

## 【0035】

用いられ得る生分解性ポリマーマトリックスには、分解したとき、生理学的に受容可能な分解産物をもたらす、有機エステルまたは有機エーテルなどのモノマーから作製されるポリマーが含まれるが、これに限定されない。無水物、アミドまたはオルトエステルなどもまた、単独でまたは他のモノマーと組み合わせて、使用することができる。これらのポリマーは一般には縮合ポリマーである。ポリマーは架橋されてもよく、または非架橋であってもよい。架橋される場合、ポリマーは、通常、高度には架橋されず、5%未満の架橋であり、一般的には1%未満の架橋である。

## 【0036】

ほとんどの場合、炭素および水素のほかに、ポリマーは酸素および窒素、特に酸素を含む。酸素は、オキシ（例えば、ヒドロキシ）またはエーテル、カルボニル（例えば、カルボン酸エステルなどの非オキシ-カルボニル）などとして存在することができる。窒素は、アミド、シアノおよびアミノとして存在することができる。使用され得る生分解性ポリマーの例示的なリストが、Heller, *Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery*, "CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems", 第1巻, CRC Press, Boca Raton, FL (1987) に記載されている。

20

## 【0037】

特に注目されるものは、ヒドロキシ脂肪族カルボン酸のポリマー（ホモポリマーまたは共重合体のいずれでも）、および多糖類である。注目されるポリエステルには、D-乳酸、L-乳酸、ラセミ型乳酸、グリコール酸、カプロラク톤のホモポリマーおよび共重合体、ならびにこれらの組み合わせが含まれる。グリコール酸および乳酸の共重合体は特に注目され、この場合、生分解速度がグリコール酸対乳酸の比率によって制御される。ポリ（乳酸-co-グリコール酸）（PLGA）共重合体における各モノマーの割合は、0~100%、約15~86%、約25~75%または約35~65%であり得る。好ましい態様において、50/50のPLGA共重合体を使用される。より好ましくは、50/50のPLGAのランダム共重合体を使用される。

30

## 【0038】

親水性末端PLGAおよび疎水性末端PLGAの混合物を含む生分解性ポリマーマトリックスもまた用いることができ、ポリマーマトリックスの分解速度を調節することにおいて有用である。疎水性末端PLGA（キャップPLGAまたは末端キャップPLGAとも称される）は、ポリマー末端が事実上疎水性であるエステル連結を有する。典型的な疎水性末端基には、アルキルエステルおよび芳香族エステルが含まれるが、これらに限定されない。親水性末端PLGA（非キャップPLGAとも称される）は、ポリマー末端が事実上親水性である末端基を有する。親水性末端基をポリマー末端に有するPLGAは、水を吸収し、より高い速度で加水分解を受けるので、疎水性末端PLGAよりも速く分解する（Tracyら、*Biomaterials*, 20: 1057~1062 (1999)）。加水分解を高めるために取り込むことができる好適な親水性末端基の例には、カルボキシル、ヒドロキシルおよびポリエチレングリコールが含まれるが、これらに限定されない。特定の末端基が、典型的には、重合プロセスの際に用いられる開始剤から生じる。例えば、開始剤が水またはカルボン酸である場合、生じる末端基はカルボキシルおよびヒドロキシルである。同様に、開始剤がモノ官能性アルコールである場合、生じ

40

50

る末端基はエステルまたはヒドロキシルである。

【0039】

インプラントは、すべて親水性末端PLGAから、またはすべて疎水性末端PLGAから形成され得る。しかし、一般に、本発明の生分解性ポリマーマトリックスにおける親水性末端PLGA対疎水性末端PLGAの比率は質量比で約10:1~約1:10の範囲である。例えば、この比率は質量比で3:1または2:1または1:1であり得る。好ましい態様において、親水性末端PLGA対疎水性末端PLGAの比率が3:1(w/w)であるインプラントが使用される

【0040】

付加的な剤

他の剤を様々な目的のために配合において用いることができる。例えば、緩衝剤および保存剤を用いることができる。使用され得る保存剤には、重亜硫酸ナトリウム、重硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、メチルパラベン、ポリビニ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、これらに限定されない。用いられ得る緩衝剤の例には、所望する投与経路についてFDAによって承認されているように、炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび重炭酸ナトリウムなどが含まれるが、これらに限定されない。塩化ナトリウムおよび塩化カリウムなどの電解質もまた配合に含めることができる。

10

【0041】

生分解性眼用インプラントはまた、活性薬剤の放出を促進または遅延させるさらなる親水性化合物または疎水性化合物を含むことができる。さらに、本発明者らは、親水性末端PLGAは、水をより容易に吸収するその能力の故に、疎水性末端PLGAよりも大きい分解速度を有するので、インプラントポリマーマトリックスにおける親水性末端PLGAの量を増大することにより、より高い溶解速度がもたらされると考えられる。図9には、活性薬剤の有意な放出に至るまでの移植からの時間（遅延時間）が、眼用インプラントにおける親水性末端PLGAの量の減少とともに増大することが示される。図9では、0%の親水性末端PLGA（40%（w/w）の疎水性末端）を有するインプラントに対する遅延時間が約21日であることが示された。比較において、遅延時間の著しい減少が、10%（w/w）および20%（w/w）の親水性末端PLGAを有するインプラントで認められた。

20

【0042】

放出速度論

本発明のインプラントは、活性薬剤の粒子が生分解性ポリマーマトリックス内に分散されて配合されると考えられる。いかなる理論にも拘束されるものではないが、活性薬剤の放出が、生分解性ポリマーマトリックスの侵食によって、眼の流体（例えば、硝子体）内への粒子状薬剤の拡散、続く、ポリマーマトリックスの溶解および活性薬剤の放出によって達成されると考えられる。放出速度論に影響する要因には、活性薬剤の粒子サイズ、活性薬剤の溶解性、活性薬剤対ポリマーの比率、製造方法、露出した表面積、およびポリマーの侵食速度のような特性が含まれると考えられる。活性薬剤のこの形態の放出によって達成される放出速度論は、架橋されたヒドロゲルなどに関するポリマーの膨潤によって活性薬剤を放出する配合物により達成される放出速度論とは異なる。その場合、活性薬剤は、ポリマーの侵食によって放出されないが、ポリマーが膨潤することによって放出され、これにより、液体が露出経路を通して拡散するに従い、薬剤が放出される。

30

40

【0043】

活性薬剤の放出速度が、少なくとも部分的には、生分解性ポリマーマトリックスを構成するポリマー骨格成分（1つまたは複数）の分解速度に依存すると考えられる。例えば、縮合ポリマーは（メカニズムの中でもとりわけ）加水分解によって分解し得るので、従って、インプラントによる水吸収を高める、インプラントの組成における何らかの変化は、加水分解速度を増大させる可能性があり、それにより、ポリマーの分解速度および侵食速度を増大させ、従って、活性薬剤の放出を増大させる。

【0044】

50

本発明のインプラントの放出速度は、部分的にはインプラントの表面積に依存する。表面積が大きくなると、より多くのポリマーおよび活性薬剤が眼の流体にさらされ、これにより、流体におけるポリマーマトリックスのより早い侵食および活性薬剤の粒子のより速い溶解がもたらされる。インプラントのサイズおよび形状もまた、移植部位における放出速度および処置期間および活性薬剤の濃度を制御するために使用することができる。活性薬剤の負荷量が等しい場合、大きいインプラントの方が、それに比例してより大きい量を送達するが、表面对質量の比に依存して、放出速度がより遅くなることがある。眼球領域における移植の場合、インプラントの総重量は、好ましくは、例えば、約100 $\mu$ g~5000 $\mu$ gの範囲であり、一般的には約500 $\mu$ g~1500 $\mu$ gの範囲にある。1つの態様において、インプラントの総重量は約600 $\mu$ gである。別の態様において、インプラントの総重量は約1200 $\mu$ gである。 10

#### 【0045】

生物侵食性インプラントは、典型的には固体であり、インプラントが所望の放出速度論を有し、かつ眼の意図された医学的状態に対して治療的である量の活性薬剤を送達する限り、粒子、シート、パッチ、プラーク（小板）、フィルム、ディスク、ファイバーおよびロッドとして形成され得るか、または選択された移植部位と適合し得る任意のサイズもしくは形状であり得る。インプラントサイズの上限は、所望の放出速度、移植部位におけるインプラントに対する許容性、挿入時のサイズ制限、および取扱いの容易さなどの因子によって決定される。例えば、硝子体腔は、一般には直径が0.05mm~3mmであり、長さが約0.5mm~約10mmである比較的大きいロッド形状のインプラントを受け入れることができる。 20  
1つの態様において、ロッドは直径が約0.1mm~約1mmである。別の態様において、ロッドは直径が約0.3mm~約0.75mmである。さらに、さらなる態様において、様々な幾何形状を有するが、ほぼ類似する体積を有する他のインプラントもまた使用することができる。

#### 【0046】

既に説明したように、生分解性ポリマーマトリックスからの活性薬剤の放出はまた、マトリックスにおける親水性末端PLGA対疎水性末端PLGAの比率を変化させることによって調節することができる。放出速度は、インプラントを製造するために使用される方法によってさらに操作することができる。例えば、実施例4~7に例示されるように、親水性末端PLGAと疎水性末端PLGAとの比率が3:1である押出成形された60/40(w/w)デキサメタゾン/PLGAインプラントは、圧縮成形された錠剤インプラントと比較して、約1ヶ月の期間にわたって硝子体における異なる薬物放出プロファイルおよび薬剤濃度を示している。全体的には、硝子体におけるより低い突発的な薬剤放出およびより安定した薬物レベルが、押出成形されたインプラントで明らかにされている。 30

#### 【0047】

図2ならびに実施例4および実施例5に示されるように、活性薬剤のより大きい初期の突発的放出が、350 $\mu$ gデキサメタゾンの押出成形されたインプラント（350T）と対比して、350 $\mu$ gデキサメタゾンの圧縮成形された錠剤インプラント（350T）では移植後1日目に生じている。活性薬剤のより大きい初期の突発的放出がまた、図2ならびに実施例6および実施例7に示されるように、700 $\mu$ gデキサメタゾンの押出成形されたインプラント（700E）と対比して、700 $\mu$ gデキサメタゾンの圧縮成形された錠剤インプラント（700T）でも、1 40  
日目に生じている。

#### 【0048】

活性薬剤、生分解性ポリマーマトリックスおよび任意の他の添加剤の割合は、割合を変化させ、インビトロまたはインビボでの放出プロファイルを測定しながら、いくつかのインプラントを処方することによって経験的に決定することができる。溶解試験または放出試験に対する米国薬局方により承認された方法を、インビトロでの放出速度を測定するために使用することができる（米国薬局方24；米国国民医薬品集19（2000）、1941頁~1951頁）。例えば、インプラントの重量測定されたサンプルが、0.9% NaCl / 水を含む溶液の一定量の体積に加えらる。この場合、溶液の体積は、放出後の活性薬剤の濃度が飽和の20%未満であるようにされる。混合物は37 で維持され、インプラントを懸濁状態で維 50

持するためにゆっくり攪拌または振とうされる。その後、時間の関数として溶解された活性薬剤の放出が、溶液濃度が一定になるまで、または活性薬剤の90%以上が放出されるまで、分光光度法、HPLC、質量測定などのこの分野で知られている様々な方法によって追跡され得る。

【0049】

1つの態様において、本明細書により記載される押出成形されたインプラント（親水性末端PLGA対疎水性末端PLGAの比率が3:1）は、図2に示されるように、下記の記載される特性を有するインビボ累積放出率プロフィールを有し得る。図2では、放出プロフィールは、ウサギ眼の硝子体内にインプラントを移植した後におけるインビボでの活性薬剤の放出に対するものである。ウサギ眼の体積はヒト眼の約60%~70%である。

10

【0050】

移植後1日目において、インビボ累積放出率は、約0%~約15%の間であり、より一般的には約0%~約10%の間であり得る。移植後1日目において、インビボ累積放出率は、約15%未満であり、より一般的には約10%未満であり得る。

【0051】

移植後3日目において、インビボ累積放出率は、約0%~約20%の間であり、より一般的には約5%~約15%の間であり得る。移植後3日目において、インビボ累積放出率は、約20%未満であり、より一般的には約15%未満であり得る。

【0052】

移植後7日目において、インビボ累積放出率は、約0%~約35%の間であり、より一般的には約5%~約30%の間であり、さらにより一般的には約10%~約25%の間であり得る。移植後7日目において、インビボ累積放出率は、約2%以上であり、より一般的には約5%以上であり、さらにより一般的には約10%以上であり得る。

20

【0053】

移植後14日目において、インビボ累積放出率は、約20%~約60%の間であり、より一般的には約25%~約55%の間であり、さらにより一般的には約30%~約50%の間であり得る。移植後14日目において、インビボ累積放出率は、約20%以上であり、より一般的には約25%以上であり、さらにより一般的には約30%以上であり得る。

【0054】

移植後21日目において、インビボ累積放出率は、約55%~約95%の間であり、より一般的には約60%~約90%の間であり、さらにより一般的には約65%~約85%の間であり得る。移植後21日目において、インビボ累積放出率は、約55%以上であり、より一般的には約60%以上であり、さらにより一般的には約65%以上であり得る。

30

【0055】

移植後28日目において、インビボ累積放出率は、約80%~約100%の間であり、より一般的には約85%~約100%の間であり、さらにより一般的には約90%~約100%の間であり得る。移植後28日目において、インビボ累積放出率は、約80%以上であり、より一般的には約85%以上であり、さらにより一般的には約90%以上であり得る。

【0056】

移植後35日目において、インビボ累積放出率は、約95%~約100%の間であり、より一般的には約97%~約100%の間であり得る。移植後35日目において、インビボ累積放出率は、約95%以上であり、より一般的には約97%以上であり得る。

40

【0057】

1つの態様において、インビボ累積放出率は下記の特性を有する：移植後1日でインビボ累積放出率は約15%未満であり、移植後3日で約20%未満であり、移植後7日で約5%以上であり、移植後14日で約25%以上であり、移植後21日で約60%以上であり、かつ、移植後28日で約80%以上である。別の態様において、インビボ累積放出率は下記の特性を有する：移植後1日でインビボ累積放出率は約10%未満であり、移植後3日で約15%未満であり、移植後7日で約10%以上であり、移植後14日で約30%以上であり、移植後21日で約65%以上であり、かつ、移植後28日で約85%以上である。

50

## 【0058】

さらに別の態様において、本特許において記載される押出成形されたインプラントは、下記にさらに記載され、図10に示されるような下記の特性を伴う、37 での生理的食塩水溶液におけるインビトロ累積放出率プロファイルを有し得る。

## 【0059】

1日目におけるインビトロ累積放出率は、約0%～約5%の間であり、より一般的には約0%～約3%であり得る。1日目におけるインビトロ累積放出率は、約5%未満であり、より一般的には約3%未満であり得る。

## 【0060】

4日目におけるインビトロ累積放出率は、約0%～約7%の間であり、より一般的には約0%～約5%であり得る。4日目におけるインビトロ累積放出率は、約7%未満であり、より一般的には約5%未満であり得る。

## 【0061】

7日目におけるインビトロ累積放出率は、約1%～約10%の間であり、より一般的には約2%～約8%であり得る。7日目におけるインビトロ累積放出率は、約1%以上であり、より一般的には約2%以上であり得る。

## 【0062】

14日目におけるインビトロ累積放出率は、約25%～約65%の間であり、より一般的には約30%～約60%であり、さらにより一般的には約35%～約55%であり得る。14日目におけるインビトロ累積放出率は、約25%以上であり、より一般的には約30%以上であり、さらにより一般的には約35%以上であり得る。

## 【0063】

21日目におけるインビトロ累積放出率は、約60%～約100%の間であり、より一般的には約65%～約95%であり、さらにより一般的には約70%～約90%であり得る。21日目におけるインビトロ累積放出率は、約60%以上であり、より一般的には約65%以上であり、さらにより一般的には約70%以上であり得る。

## 【0064】

28日目におけるインビトロ累積放出率は、約75%～約100%の間であり、より一般的には約80%～約100%であり、さらにより一般的には約85%～約95%であり得る。28日目におけるインビトロ累積放出率は、約75%以上であり、より一般的には約80%以上であり、さらにより一般的には約85%以上であり得る。

## 【0065】

35日目におけるインビトロ累積放出率は、約85%～約100%の間であり、より一般的には約90%～約100%であり、さらにより一般的には約95%～約100%であり得る。35日目におけるインビトロ累積放出率は、約85%以上であり、より一般的には約90%以上であり、さらにより一般的には約95%以上であり得る。

## 【0066】

1つの態様において、インビトロ累積放出率は下記の特性を有する：移植後1日でインビトロ累積放出率は約1%未満であり、4日後で約7%未満であり、7日後で約2%以上であり、14日後で約30%以上であり、21日後で約65%以上であり、28日後で約80%以上であり、かつ35日後で約90%以上である。別の態様において、インビボ累積放出率は下記の特性を有する：1日後でインビボ累積放出率は約3%未満であり、4日後で約5%未満であり、7日後で約2%以上であり、14日後で約35%以上であり、21日後で約70%以上であり、28日後で約85%以上であり、かつ35日後で約90%以上である。

## 【0067】

押出成形インプラントについてはより低い突発的放出作用を示すことのほかに、図2および図10はまた、ウサギの眼におけるインビボで、または37 での生理的食塩水溶液におけるインビトロでそれぞれ28日後に、活性薬剤のほぼすべてがインプラントから放出されていることを明らかにしている。さらに、図2および図10は、押出成形されたインプラントに対するインビボ（移植時から）およびインビトロ（37 での生理的食塩水溶液に入れ

た時から)における活性薬剤の放出プロファイルが実質的に類似し、ほぼS字形曲線に従い、活性薬剤の実質的にすべてが28日間で放出されていることを示している。1日目からほぼ17日目まで、曲線は、ほぼ上向きの曲率を示し(すなわち、曲線の微分係数が時間の増大とともに増大する)、ほぼ17日目以降は、曲線はほぼ下向きの曲率を示している(すなわち、曲線の微分係数が時間の増大とともに減少する)。

#### 【0068】

これに対して、350 $\mu$ gデキサメタゾンおよび700 $\mu$ gデキサメタゾンの圧縮成形された錠剤インプラントについて図2に示されるプロットは、初期における薬剤のより大きい突発的放出を示し、その後、一般的には放出が徐々に増大している。さらに、図1および図5に示されるように、圧縮成形されたインプラントの移植は、押出成形されたインプラントとは異なる、硝子体における活性薬剤の濃度を様々な時点でもたらしめている。例えば、図1および図5に示されるように、押出成形されたインプラントの場合、硝子体内の薬剤濃度は徐々に増大し、プラトーになり、徐々に減少している。これに対して、圧縮成形された錠剤インプラントの場合、初期における活性薬剤のより大きい突発的な放出があり、その後、時間とともにほぼ一定して減少している。その結果、押出成形されたインプラントに対する硝子体内での濃度曲線は、眼球領域における活性薬剤のより持続したレベルをもたらしめている。

10

#### 【0069】

前記に記載されたインプラントは治療剤の実質的にすべてを35日以内に放出することに加えて、生分解性ポリマーマトリックスの組成(これに限定されない)を含む、インプラントの成分を変化させることによって、インプラントはまた、任意の所望する持続期間にわたって、例えば、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約7週間、約8週間、約9週間、約10週間、約11週間、約12週間または12週間以上にわたって、治療剤を放出するように配合することができる。

20

#### 【0070】

押出成形されたインプラントの別の重要な特徴は、活性薬剤の異なる濃度レベルが、異なる用量の活性薬剤を使用して硝子体において確立され得るということである。図8に例示されるように、硝子体における薬剤濃度は、700 $\mu$ gデキサメタゾンの押出成形されたインプラントの方が、350 $\mu$ gデキサメタゾンの押出成形されたインプラントよりも著しく大きい。活性薬剤の異なる濃度は、圧縮成形された錠剤インプラントでは示されていない。従って、押出成形されたインプラントを使用することによって、硝子体における活性薬剤の濃度をより容易に制御することが可能である。特に、特異的な用量-応答関係を確立することができる。これは、インプラントは、所定量の活性薬剤を送達するようなサイズにすることができるからである。

30

#### 【0071】

##### 応用

本発明のインプラントおよび方法によって処置され得る眼の医学的状態の例には、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、黄斑変性、網膜剥離、眼腫瘍、真菌またはウイルスの感染症、多病巣性脈絡膜炎、糖尿病網膜症、増殖性硝子体網膜症(PVR)、交感性眼炎、フォークト-小柳-原田(VKH)症候群、ヒストプラスマ症、ブドウ膜乱反射、および血管閉塞が含まれるが、これらに限定されない。1つの態様において、インプラントは、ブドウ膜炎、黄斑浮腫、血管閉塞状態、増殖性硝子体網膜症(PVR)、および様々な他の網膜障害のような医学的状態を処置することにおいて特に有用である。

40

#### 【0072】

##### 移植方法

生物侵食性インプラントは、強膜(sclera)での切開を行った後、ピンセットまたはトロカールまたは他のタイプのアプリケーションャーによる設置を含む様々な方法によって眼の中に挿入することができる。場合により、トロカールまたはアプリケーションャーを、切開部をすることなく使用することができる。好ましい態様において、手持ち型アプリケーションャーが、1つ以上の生物侵食性インプラントを眼の中に挿入するために使用される。そのような手

50

持ち型アプリケーションは、典型的には、18-30GAステンレススチール製ニードル、レバー、アクチュエーターおよびプランジャーを含む。

#### 【0073】

移植方法は、一般には、眼球領域内の標的部分をニードルで処置することを最初に伴う。標的部分内、例えば、硝子体腔内において、手持ち型デバイスのレバーが押し下げられ、アクチュエーターにより、プランジャーが前方向に動かされる。プランジャーが前方向に移動するに従い、プランジャーにより、インプラントが標的部分の中に押し出される。

#### 【0074】

##### 押出成形方法

押出成形方法の使用は、インプラントの大規模な製造を可能にし、薬物がポリマーマトリックス内に均一に分散されたインプラントを提供する。押出成形方法を使用した場合、選ばれるポリマーおよび活性薬剤は、一般的には少なくとも約50 である、製造のために必要とされる温度において安定である。押出成形方法では、約25 ~ 約150 の温度、より好ましくは約60 ~ 約130 の温度が使用される。

10

#### 【0075】

種々の押出成形方法により、ポリマーマトリックス内における活性な薬物の分散の均一性（これに限定されない）を始めとする種々の特性を有するインプラントを得ることができる。例えば、ピストン押出機、一軸押出機および二軸押出機を使用することにより、この順に、活性薬剤のより均一な分散を有するインプラントが一般には製造される。1つの押出成形方法を使用する場合、温度、押し出し速度、ダイの幾何形状、およびダイの表面加工などの押出成形パラメーターは、製造されるインプラントの放出プロフィールに影響を及ぼすであろう。

20

#### 【0076】

押出成形方法によってインプラントを製造する1つの態様において、薬物およびポリマーが室温で最初に混合され、その後、約60 から約150 まで、より一般的には約130 までの温度範囲に、約0時間~約1時間の期間にわたって、より一般的には約0時間~約30分間の期間にわたって、さらにより一般的には約5分間~約15分間の期間にわたって、最も一般的には約10分間の期間にわたって加熱される。その後、インプラントは、約60 ~ 約130 の温度で、好ましくは約75 の温度で押し出される。

#### 【0077】

好ましい押出成形方法において、活性薬剤とPLGAとの粉末混合物が、約80 ~ 約130 の温度で事前に設定された一軸押出機または二軸押出機に加えられ、押出機における最少滞留時間でフィラメントまたはロッドとして直接押し出される。押出成形されたフィラメントまたはロッドは、その後、その意図された使用の医学的状態を処置するために適切な、活性薬剤の負荷量を有する小さいインプラントに切断される。

30

#### 【0078】

##### [ 実施例 ]

以下の実施例は、先に記載された本発明を使用する様式をより詳細に記載するものである。これら実施例は、いかなる点においても、本発明の範囲を限定するために使用されず、むしろ、例示目的のために示されることが理解される。

40

#### 【実施例1】

#### 【0079】

##### 圧縮成形された錠剤インプラントの製造

微粉化されたデキサメタゾン（Pharmacia、Peapack、NJ）および微粉化された疎水性末端の50/50 PLGA（Birmingham Polymers, Inc., Birmingham, AL）を正確に秤量し、ステンレススチールの混合容器に入れた。容器を密閉し、Turbulaミキサーに置き、所定の強度（例えば、96rpm）および時間（例えば、15分間）で混合した。得られた粉末混合物を1回に1単位量で単孔打錠機に充填した。打錠機は、事前に設定された圧力（例えば、25psi）および持続期間（例えば、6秒間）で作動させ、錠剤をが室温で形成して、打錠機から排出した。デキサメタゾン対PLGAの比率は、すべての圧縮成形された錠剤インプラントに

50

ついて70/30(w/w)であった。

【実施例2】

【0080】

押出成形されたインプラントの製造

微粉化されたデキサメタゾン (Pharmacia, Peapack, NJ) および微粉化されていないPLGAを正確に秤量し、ステンレススチールの混合容器に入れた。容器を密閉し、Turbulaミキサーに置き、所定の強度 (例えば、96rpm) および時間 (例えば、10分間～15分間) で混合した。微粉化されていないPLGA組成物は、親水性末端PLGA (Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT) および疎水性末端PLGA (Boehringer Ingelheim, Wallingford, CT) の30/10(w/w)の混合物を含んでいた。得られた粉末混合物をDACA微量配合機 - 押出機 (DACA、Goleta, CA) に供給し、事前に設定された温度 (例えば、115 ) およびスクリュ速度 (例えば、12rpm) に付した。フィラメントをガイド機構内に押し出し、これを、指定されたインプラント重量に対応する正確な長さに切断した。デキサメタゾン対総PLGA (親水性末端および疎水性末端) の比率は、すべての押出成形されたインプラントについて60/40(w/w)であった。

【実施例3】

【0081】

インプラントを硝子体内に設置するための方法

インプラントを、20ゲージのマイクロ硝子体網膜 (MVR) 刃を用いて結膜および強膜を10時位置および12時位置の間で切開することによってニュージーランド白ウサギの右眼の後方区域に入れた。50 $\mu$ L～100 $\mu$ Lの硝子体液を、27ゲージのニードルを取り付けた1ccのシリンジを用いて取り出した。適切なインプラントを事前に載せた滅菌トロカール (薬物送達システム、DDS) を、強膜切開部を介して5mm挿入し、その後、プッシュワイヤで所定位置で元に戻し、インプラントを後方区域に残した。その後、強膜および結膜を、7-0Vicryl縫合糸を使用して閉じた。

【実施例4】

【0082】

350 $\mu$ gデキサメタゾンの圧縮成形された錠剤インプラントからのデキサメタゾンのインビボ放出

実施例4は、押出成形されたインプラントと比較して、圧縮成形された錠剤インプラントからのデキサメタゾンの初期放出が大きく、しかし、その硝子体内濃度が一般にはより低いことを明らかにする。350 $\mu$ gの圧縮成形された錠剤インプラント (350T) を、実施例3に記載されるように、ニュージーランド白ウサギの右眼に入れた。硝子体サンプルを定期的に採取し、LC/MS/MSによってアッセイして、インビボでのデキサメタゾン送達性能を測定した。図1に示されるように、デキサメタゾンは検出可能な平均硝子体内濃度に1日目 (142.20ng/ml) から35日目 (2.72ng/ml) まで達していたが、硝子体内のデキサメタゾン濃度は時間とともに徐々に減少した。

【0083】

硝子体サンプルに加えて、眼房水サンプルおよび血漿サンプルをも採取した。350Tは、図3に明らかにされるように、眼房水のデキサメタゾン濃度が時間とともに徐々に減少することを示し、検出可能な平均デキサメタゾン眼房水濃度を1日目 (14.88ng/ml) から21日目 (3.07ng/ml) まで示していた。眼房水におけるデキサメタゾンのレベルは、はるかにより低いレベル (約1/10) においてであったが、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強く相関していた。図4は、ほんの微量のデキサメタゾンが血漿中に見出されたことを示している。

【実施例5】

【0084】

350 $\mu$ gデキサメタゾンの押出成形されたインプラントからのデキサメタゾンのインビボ放出

実施例5は、押出成形されたインプラントからのデキサメタゾンの初期放出がより低く

、その硝子体内濃度が一般にはより持続していることを明らかにする。350 $\mu$ gの押出成形されたインプラント(350E)を、実施例3に記載されるように、ニュージーランド白ウサギの右眼に入れた。硝子体サンプルを定期的に採取し、LC/MS/MSによってアッセイして、インビボでのデキサメタゾン送達性能を測定した。図1を参照することにより、350Eは検出可能な平均硝子体内濃度を1日目(10.66ng/ml)から28日目(6.99ng/ml)まで示していた、350Tインプラントは、統計学的に有意により大きいデキサメタゾン濃度を1日目に有し( $p=0.037$ )、一方、350Eは、統計学的に有意により大きいデキサメタゾン濃度を21日目に有した( $p=0.041$ )。

【0085】

硝子体サンプルに加えて、眼房水サンプルおよび血漿サンプルをも採取した。図3において、350Eは、値が定量限界に達しなかった35日目を除き、検出可能な平均デキサメタゾン眼房水濃度を1日目(6.67ng/ml)から42日目(2.58ng/ml)まで示していた。全体的には、眼房水におけるデキサメタゾンのレベルは、はるかにより低いレベル(約1/10)においてであったが、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強く相関していた。図4には、ほんの微量のデキサメタゾンが血漿中に見出されたことが明らかにされる。

10

【実施例6】

【0086】

700 $\mu$ gデキサメタゾンの圧縮成形された錠剤インプラントからのデキサメタゾンのインビボ放出

実施例6もまた、圧縮成形された錠剤インプラントからのデキサメタゾンの初期放出が大きく、その硝子体内濃度が一般にはより低いことを明らかにする。700 $\mu$ g圧縮成形錠剤の投薬形態(700T)を、実施例3に記載されるように、ニュージーランド白ウサギの右眼に入れた。硝子体サンプルを定期的に採取し、LC/MS/MSによってアッセイして、インビボでのデキサメタゾン送達性能を測定した。図5に示されるように、700Tは検出可能な平均硝子体内濃度に1日目(198.56ng/ml)から42日目(2.89ng/ml)まで達していたが、硝子体内のデキサメタゾン濃度は時間とともに徐々に減少した。

20

【0087】

硝子体サンプルに加えて、眼房水サンプルおよび血漿サンプルをも採取した。図6に示されるように、700Tは、眼房水のデキサメタゾン濃度が時間とともに徐々に減少することを示し、値が定量限界に達しなかった35日目を除いて、検出可能な平均デキサメタゾン眼房水濃度に1日目(25.90ng/ml)から42日目(2.64ng/ml)まで達していた。眼房水におけるデキサメタゾンのレベルは、はるかにより低いレベル(約1/10)においてであったが、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強く相関していた。図7には、ほんの微量のデキサメタゾンが血漿中に見出されたことが明らかにされる。

30

【実施例7】

【0088】

700 $\mu$ gデキサメタゾンの押出成形されたインプラントからのデキサメタゾンのインビボ放出

実施例7もまた、押出成形されたインプラントからのデキサメタゾンの初期放出がより低く、その硝子体内濃度が一般にはより大きいことを例示する。700 $\mu$ g押出成形インプラント(700E)を、実施例3に記載されるように、ニュージーランド白ウサギの右眼に入れた。硝子体サンプルを定期的に採取し、LC/MS/MSによってアッセイして、インビボでのデキサメタゾン送達性能を測定した。図5に示されるように、700Eはデキサメタゾンの平均検出可能な硝子体液濃度を1日目(52.63ng/ml)から28日目(119.70ng/ml)まで有していた。

40

【0089】

硝子体サンプルに加えて、眼房水サンプルおよび血漿サンプルをも採取した。図6に示されるように、700Eは、検出可能な平均眼房水濃度に1日目(5.04ng/ml)から28日目(5.93ng/ml)まで達していた。眼房水におけるデキサメタゾンのレベルは、はるかにより低いレベル(約1/10)においてであったが、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強

50

く相関していた。図7には、ほんの微量のデキサメタゾンが血漿中に見出されたことが明らかにされる。

【0090】

本明細書中に引用されるすべての刊行物および特許および特許出願は、それぞれの個々の刊行物または特許または特許出願が具体的かつ個々に示され、その結果、参照して組み込まれているかのようにそれと同じ程度に、すべての目的のためにその全体が本明細書により参照して組み込まれる。前記の発明は、理解を明瞭にするための例示および例として幾分詳細に記載されているが、いくつかの変化および改変が、記載された請求項の精神および範囲から逸脱することなく本発明に対して行い得ることが、本発明の教示に照らして当業者には容易に明らかである。

10

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1】350 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたるウサギ眼の硝子体におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

【図2】350 $\mu$ gのデキサメタゾンおよび700 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたるウサギ眼の硝子体におけるデキサメタゾンのインビボ累積放出率を示す。

【図3】350 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたるウサギ眼の眼房水におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

20

【図4】350 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたる（ウサギ血液サンプル由来の）血漿におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

【図5】700 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたるウサギ眼の硝子体におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

【図6】700 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたるウサギ眼の眼房水におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

30

【図7】700 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたる（ウサギ血液サンプル由来の）血漿におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

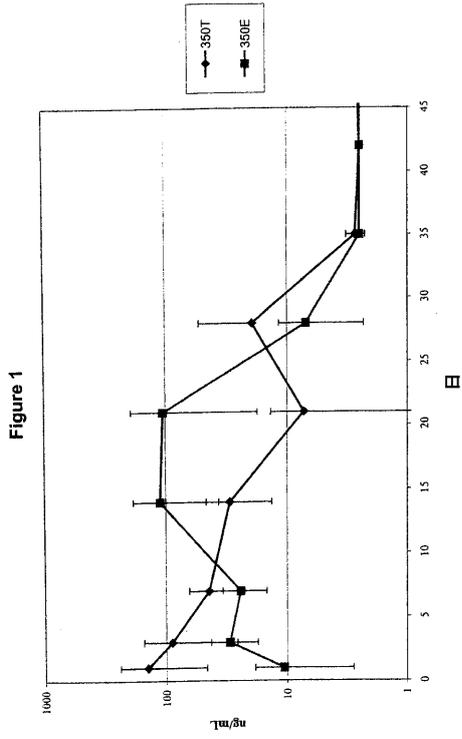
【図8】350 $\mu$ gのデキサメタゾンおよび700 $\mu$ gのデキサメタゾンを含む圧縮成形された生分解性インプラントおよび押し出し成形された生分解性インプラントをウサギ眼の後方区域に移植した後の42日間の期間にわたるウサギ眼の硝子体におけるデキサメタゾンのインビボ濃度を示す。

40

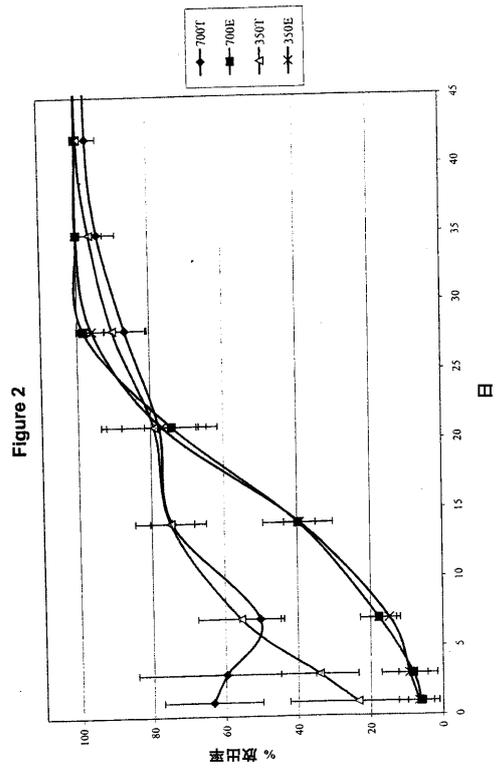
【図9】60/40(w/w)デキサメタゾン/PLGAインプラントで、疎水性末端PLGA対親水性末端PLGAの質量比が40:0であるインプラント(312-140-2)、疎水性末端PLGA対親水性末端PLGAの質量比が30:10であるインプラント(312-140-4)、疎水性末端PLGA対親水性末端PLGAの質量比が20:20であるインプラント(312-140-3)、および疎水性末端PLGA対親水性末端PLGAの質量比が0:40であるインプラント(312-140-1)からの37での生理的食塩水溶液へのデキサメタゾンのインビトロでの総累積放出率を示す。

【図10】60wt%のデキサメタゾン、30wt%の親水性末端PLGA、および10wt%の疎水性末端PLGAを有する押し出し成形されたインプラントの6個のロットに対する37での生理的食塩水溶液へのデキサメタゾンのインビトロでの累積放出率の比較を示す。

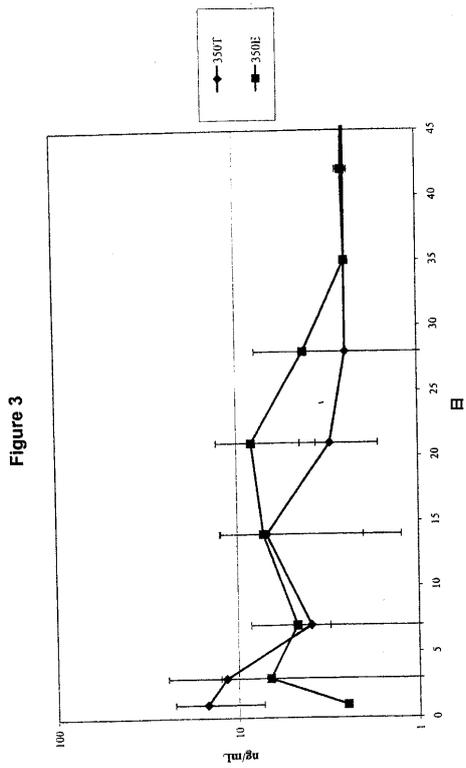
【 図 1 】



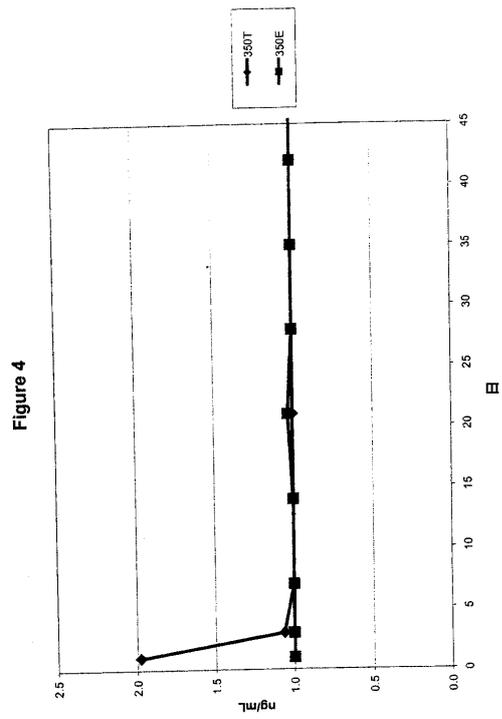
【 図 2 】



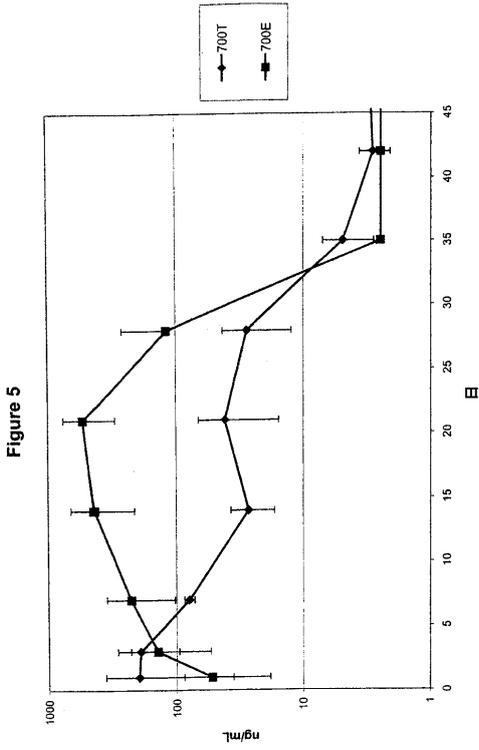
【 図 3 】



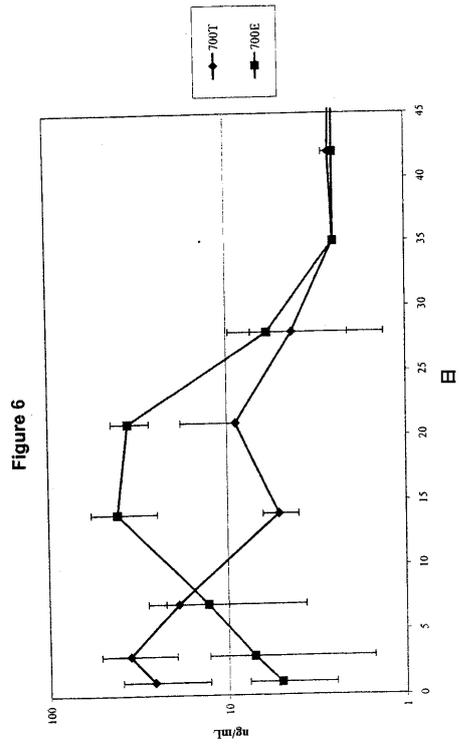
【 図 4 】



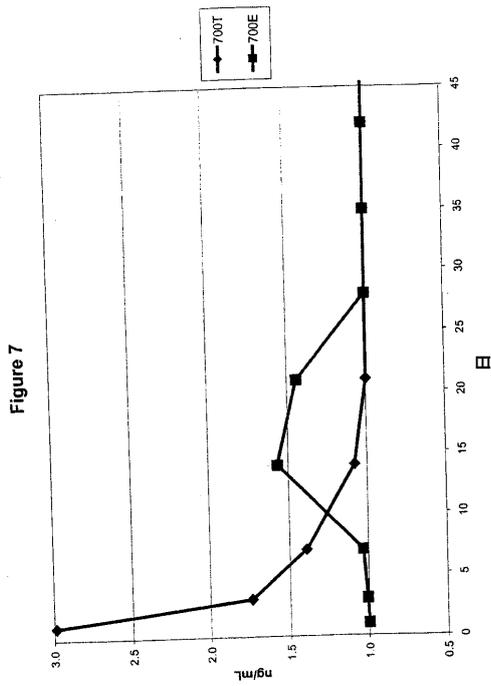
【 図 5 】



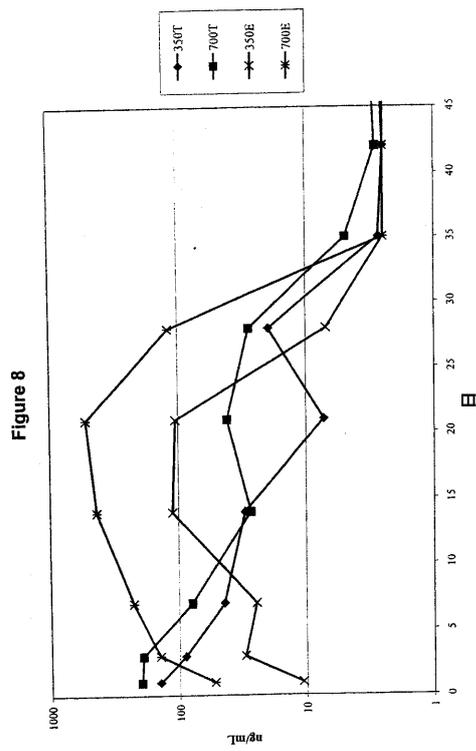
【 図 6 】



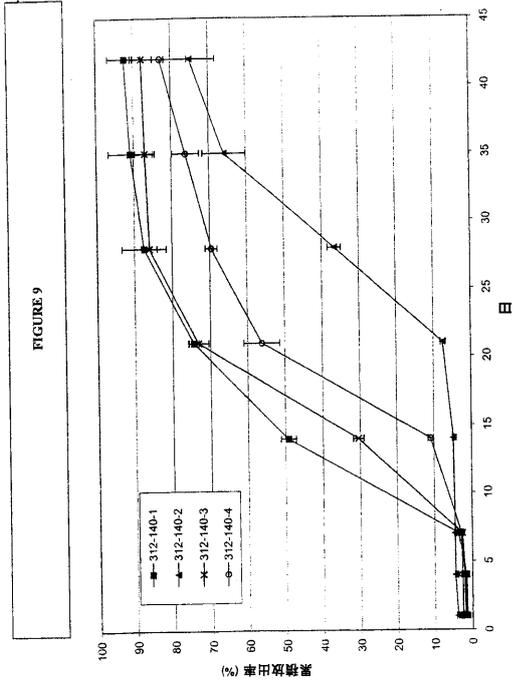
【 図 7 】



【 図 8 】

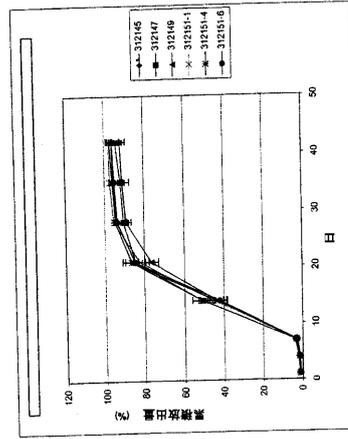


【 図 9 】



【 図 10 】

FIGURE 10



【 国際調査報告 】

60600130010



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Int. Application No. PCT/US2004/000351
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/22		
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) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 052 916 A (ALZA CORP) 2 June 1982 (1982-06-02)  examples	1-4, 7-12, 16-18, 23-30, 34-36, 41-43, 70-77
X	EP 0 992 244 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 12 April 2000 (2000-04-12)  examples	1-3, 7-13,16, 18, 23-31, 34,36, 41-43, 70-78, 81,87-89
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 June 2004		Date of mailing of the international search report 20.07.04
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 Boulois, D

Form PCT/ISA210 (second sheet) (January 2004)

13. 1. 2006

2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte	Application No
	PCT/US2004/060351

C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 997 652 A (WONG VERNON G) 5 March 1991 (1991-03-05)  column 4, line 34 - column 5, line 32 column 8, line 15 - column 10, line 68	1-18, 23-36, 41-43, 70-82, 87-89
X	EP 0 654 256 A (SANTEN PHARMA CO LTD) 24 May 1995 (1995-05-24)  examples	1-5, 7-13,16, 18-21, 23-31, 34, 36-39, 41-43, 70-78, 81,83, 87-89
X	EP 0 488 401 A (SENJU PHARMA CO) 3 June 1992 (1992-06-03)  page 3; example 1	1-18, 23-36, 70-82, 87-89
X	WO 96/38174 A (WONG VERNON ; KOCHINKE FRANK (US); OCULEX PHARM INC (US)) 5 December 1996 (1996-12-05) examples	1-43, 70-82, 87-89
X	WO 97/26869 A (HAMONT JOHN F VAN ; MCQUEEN CHARLES E (US); FRIDEN PHIL (US); REID ROB) 31 July 1997 (1997-07-31)  examples	1-3, 7-13, 16-30, 34-46, 50-69, 75-77, 81-89
X	US 6 217 911 B1 (VAN HAMONT JOHN E ET AL) 17 April 2001 (2001-04-17) cited in the application  examples	1-3, 7-12, 16-30, 34-46, 50-69, 75-77, 81-89

3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2004/000351**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 70-74 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:
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.

4

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
International Application No PCT/US2004/006351				
EP 0052916	A	02-06-1982	US 4346709 A US 4322323 A DE 3168032 D1 EP 0052916 A2	31-08-1982 30-03-1982 14-02-1985 02-06-1982
EP 0992244	A	12-04-2000	CA 2294714 A1 EP 0992244 A1 NO 996569 A US 6488938 B1 NO 9901156 A1 JP 11070138 A	14-01-1999 12-04-2000 28-02-2000 03-12-2002 14-01-1999 15-03-1999
US 4997652	A	05-03-1991	US 4853224 A AT 79252 T CA 1330421 C DE 3873712 D1 DE 3873712 T2 EP 0322319 A2 ES 2051882 T3 JP 2975332 B2 JP 10067650 A JP 11189527 A JP 2000702 A JP 8022814 B	01-08-1989 15-08-1992 28-06-1994 17-09-1992 11-02-1993 28-06-1989 01-07-1994 10-11-1999 10-03-1998 13-07-1999 05-01-1990 06-03-1996
EP 0654256	A	24-05-1995	AT 195065 T CA 2118515 A1 DE 69425411 D1 DE 69425411 T2 DK 654256 T3 EP 0654256 A1 FI 945014 A GR 3034526 T3 NO 944060 A ES 2150487 T3 JP 3000187 B2 JP 6312943 A WO 9418921 A1 PT 654256 T US 5707643 A	15-08-2000 23-02-1994 07-09-2000 08-02-2001 18-12-2000 24-05-1995 25-10-1994 29-12-2000 25-10-1994 01-12-2000 17-01-2000 08-11-1994 01-09-1994 29-12-2000 13-01-1998
EP 0488401	A	03-06-1992	CA 2056513 A1 EP 0488401 A1 JP 3116489 B2 JP 5017370 A KR 185215 B1 US 5501856 A	31-05-1992 03-06-1992 11-12-2000 26-01-1993 01-05-1999 26-03-1996
WO 9638174	A	05-12-1996	US 5869079 A AU 721421 B2 AU 5962496 A BR 9608642 A CA 2222889 A1 CN 1191492 A EP 0831912 A1 JP 11506450 T PL 323747 A1 RU 2175561 C2	09-02-1999 06-07-2000 18-12-1996 24-08-1999 05-12-1996 26-08-1998 01-04-1998 08-06-1999 14-04-1998 10-11-2001

51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International No  
PCT/US2004/000351

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9638174	A	TW 487580 B	21-05-2002
		WO 9638174 A1	05-12-1996
		US 6369116 B1	09-04-2002
		US 2003095995 A1	22-05-2003
-----			
WO 9726869	A	CN 1188408 A	22-07-1998
	31-07-1997	AP 665 A	19-08-1998
		AU 722884 B2	10-08-2000
		AU 1410497 A	20-08-1997
		BR 9607752 A	30-11-1999
		CA 2216371 A1	31-07-1997
		EP 0817619 A1	14-01-1998
		JP 11509862 T	31-08-1999
		NZ 325561 A	29-06-1999
		NZ 335409 A	22-12-2000
		WO 9726869 A1	31-07-1997
		US 6309669 B1	30-10-2001
		US 6447796 B1	10-09-2002
		US 2003082193 A1	01-05-2003
		US 2003129233 A1	10-07-2003
-----			
US 6217911	B1	US 2003129233 A1	10-07-2003
	17-04-2001	US 6528097 B1	04-03-2003
		US 6447796 B1	10-09-2002
		US 5762965 A	09-06-1998
		US 6309669 B1	30-10-2001
-----			

## フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, 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, IT, LU, MC, NL, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ティエリー・ニバツジョーリ

アメリカ合衆国 9 4 0 2 2 カリフォルニア州ロス・アルトス・ヒルズ、グリーン・ヒルズ・コート  
1 2 0 2 0 番

(72) 発明者 リン・ペン

アメリカ合衆国 9 4 3 0 3 カリフォルニア州パロ・アルト、アマリロ・アベニュー 1 1 7 7 番、  
ナンバー 1

(72) 発明者 デイビッド・チョウ

アメリカ合衆国 9 4 3 0 6 カリフォルニア州パロ・アルト、キップリング・ストリート 2 9 1 8 番

(72) 発明者 デイビッド・ウェーバー

アメリカ合衆国 9 4 5 2 6 カリフォルニア州ダンビル、エストレラ・プレイス 2 1 番

F ターム(参考) 4C076 AA51 AA95 BB24 BB32 CC04 CC10 CC26 CC29 CC31 CC41  
EE12A EE48A FF03 FF32 FF68 GG11  
4C081 AB21 AC03 BA13 BA14 BA16 BB06 CA171 CC01 CE02 DA01  
DC12 DC13 EA02 EA03  
4C086 AA01 AA02 DA10 MA02 MA03 MA05 MA34 MA58 MA67 NA10  
NA12 ZA33 ZB11 ZB21 ZB31