

(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2008-509727  
(P2008-509727A)

(43) 公表日 平成20年4月3日(2008.4.3)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 F 9/007 (2006.01)	A 6 1 F 9/00 5 5 0	4 C 0 8 1
A 6 1 F 2/14 (2006.01)	A 6 1 F 2/14	4 C 0 9 7
A 6 1 M 37/00 (2006.01)	A 6 1 M 37/00	4 C 1 6 7
A 6 1 L 27/00 (2006.01)	A 6 1 L 27/00 D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁)

(21) 出願番号 特願2007-525641 (P2007-525641)  
 (86) (22) 出願日 平成17年7月25日 (2005. 7. 25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成19年4月12日 (2007. 4. 12)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/026500  
 (87) 国際公開番号 W02006/036280  
 (87) 国際公開日 平成18年4月6日 (2006. 4. 6)  
 (31) 優先権主張番号 10/918, 597  
 (32) 優先日 平成16年8月13日 (2004. 8. 13)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

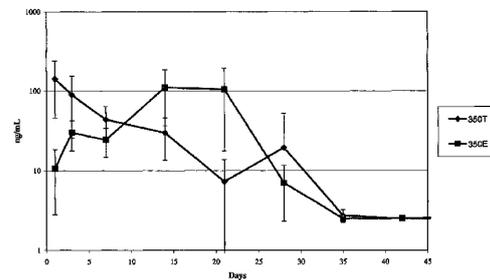
(71) 出願人 591018268  
 アラーガン、インコーポレイテッド  
 ALLERGAN, INCORPORATED  
 アメリカ合衆国92612カリフォルニア  
 州アーヴィン、デュボン・ドライブ252  
 5番  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100101454  
 弁理士 山田 卓二  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100083356  
 弁理士 柴田 康夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二段押出法によって製造される眼インプラント

(57) 【要約】

本発明は、眼領域に埋め込む大きさの生分解性インプラント、および眼疾患の治療法を提供する。インプラントは、親水性末端PLGAおよび疎水性末端PLGAの混合物から形成され、高バースト放出なしに、眼領域に活性剤を送達する。好ましくは、インプラントは二段押出法によって製造される。好ましくは、活性剤粒子の少なくとも75%が、10または20ミクロン未満の直径を有する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

眼疾患の治療用の生侵食性インプラントであって、生分解性ポリマーマトリックスに分散した活性剤を含んで成り、活性剤粒子の少なくとも約75%が約10 μm未満の直径を有するインプラント。

**【請求項 2】**

活性剤粒子の少なくとも約99%が、約20 μm未満の直径を有する請求項1に記載のインプラント。

**【請求項 3】**

活性剤が、ace-阻害薬、内因性サイトカイン、基底膜に影響を与える物質、内皮細胞の増殖に影響を与える物質、アドレナリン作用薬または遮断薬、コリン作用薬または遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬、ステロイド、抗高血圧薬、昇圧薬、抗細菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗感染薬、抗腫瘍薬、代謝拮抗薬および抗血管新生薬から成る群から選択される請求項1に記載の生侵食性インプラント。

10

**【請求項 4】**

活性剤が、抗炎症薬またはその誘導体を含んで成る請求項1に記載の生侵食性インプラント。

**【請求項 5】**

活性剤が、ステロイド性抗炎症薬またはその誘導体を含んで成る請求項1に記載の生侵食性インプラント。

20

**【請求項 6】**

活性剤が、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成る群から選択される請求項4に記載の生侵食性インプラント。

**【請求項 7】**

活性剤が、デキサメタゾンを含んで成る請求項1に記載の生侵食性インプラント。

**【請求項 8】**

眼領域に埋め込む大きさである請求項1に記載の生侵食性インプラント。

**【請求項 9】**

眼領域が、前眼房、後眼房、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜上腔、結膜、結膜下腔、強膜外隙、角膜内腔、角膜上腔、強膜、毛様体輪、外科的誘導無血管領域、網膜黄斑および網膜から成る群から選択される請求項8に記載の生侵食性インプラント。

30

**【請求項 10】**

眼領域が硝子体腔である請求項9に記載の生侵食性インプラント。

**【請求項 11】**

眼疾患の治療用の生侵食性インプラントであって、生分解性ポリマーマトリックスに分散したステロイド活性剤を含んで成り、ステロイド活性剤粒子の少なくとも約75%が約20 μm未満の直径を有するインプラント。

**【請求項 12】**

ステロイド活性剤が、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成る群から選択される請求項11に記載の生侵食性インプラント。

40

**【請求項 13】**

ステロイド活性剤が、デキサメタゾンを含んで成る請求項12に記載の生侵食性インプラント。

**【請求項 14】**

眼疾患の治療用の生侵食性インプラントの製造法であって、生分解性ポリマーの複数の押出工程を含んで成る方法。

**【請求項 15】**

50

押出工程の前に、生分解性ポリマーを微粉碎する工程をさらに含んで成る請求項14に記載の方法。

【請求項16】

生分解性ポリマーが、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)コポリマーを含んで成る請求項14に記載の方法。

【請求項17】

乳酸モノマー/グリコール酸モノマーの比が、約50/50wt%である請求項16に記載の方法。

【請求項18】

PLGAコポリマーが、生侵食性インプラントの約20～約90wt%である請求項16に記載の生侵食性インプラント。

10

【請求項19】

PLGAコポリマーが、生侵食性インプラントの約40wt%である請求項18に記載の方法。

【請求項20】

下記の工程を含んで成る眼疾患治療用生侵食性インプラントの製造法：

- (a) 生分解性ポリマーを微粉碎する工程；
- (b) 微粉碎生分解性ポリマーおよび活性剤粒子をブレンドし、それによって微粉碎生分解性ポリマーと活性剤粒子とのブレンド混合物を得る工程（活性剤粒子の少なくとも約75%は、約20 $\mu$ m未満の直径を有する）；
- (c) ブレンド混合物の第一押出を行い、それによって第一押出生成物を得る工程；
- (d) 第一押出生成物をペレット化する工程；
- (e) ペレット化した第一押出生成物の第二押出を行い、それによって、眼疾患用の生侵食性インプラントを得る工程。

20

【請求項21】

請求項14の方法によって製造した眼疾患治療用の生侵食性インプラント。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、眼症状の治療用のインプラントおよび方法に関する。本発明は、特に、活性剤および生侵食性ポリマーマトリックスを含んで成る生侵食性インプラントを、眼の領域または部位に埋め込むことによって眼症状を治療するインプラントおよび方法に関し、該インプラントは、二段押出法によって製造される。本発明の生侵食性インプラントは、1つまたはそれ以上の活性（治療）剤の放出の向上した動態を、ある期間にわたって与える可変かつ広範囲な放出速度を有する。

30

【背景技術】

【0002】

眼症状は、眼、または眼の部分または領域の1つを冒しているかまたは関係している疾患、不快または症状を包含しうる。概して、眼は、眼球、眼球を構成している組織および液体、眼周囲筋（例えば、斜筋および直筋）ならびに眼球の中かまたは眼球に近接した視神経の部分を含む。前眼症状は、水晶体包の後壁または毛様体筋の前方に位置する、前眼（即ち、眼の前方）領域または部位、例えば、眼周囲筋、眼瞼または眼球組織または液体を冒しているか、またはそれに関係している疾患、不快または症状である。従って、前眼症状は、結膜、角膜、結膜、前眼房、虹彩、後眼房（網膜の後ろであるが、水晶体包の後壁の前）、水晶体または水晶体包、および前眼領域または部位を血管新生化するかまたは神経支配する血管および神経を、主に冒しているかまたは関係している。後眼症状は、後眼領域または部位、例えば、脈絡膜または強膜（水晶体の後壁全体にわたる平面の後方位置）、硝子体、硝子体腔、網膜、視神経（即ち、視神経円板）、ならびに後眼領域または部位を血管新生化するかまたは神経支配する血管および神経を、主に冒しているかまたはそれに関係している疾患、不快または症状である。

40

【0003】

50

従って、後眼症状は、下記のような疾患、不快または症状を包含しうる：黄斑変性（例えば、非滲出性老化関連黄斑変性および滲出性老化関連黄斑変性）；脈絡膜血管新生；急性斑状視神経網膜疾患；黄斑浮腫（例えば、類嚢胞性黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫）；ベーチェット病；網膜障害；糖尿病性網膜症（増殖性糖尿病性網膜症を含む）；網膜動脈閉塞性疾患；網膜中心静脈閉塞；ブドウ膜炎網膜疾患；網膜剥離；後眼部位または領域を冒す眼の外傷；眼のレーザー治療によって生じたかまたは影響を受けた後眼症状；光線力学療法によって生じたかまたは影響を受けた後眼症状；光凝固；放射線網膜症；網膜上膜疾患；網膜分枝静脈閉塞；前部虚血性視神経症、非網膜症糖尿病性網膜機能不全、色素性網膜炎および緑内障。緑内障は、その治療目的が、網膜細胞または視神経細胞の損傷または欠損による視力低下を予防するか、または視力低下の発生を減少させること（即ち、神経保護）であるため、後眼症状と考えることができる。

10

## 【0004】

前眼症状は、下記のような疾患、不快または症状を包含しうる：無水晶体；偽水晶体；乱視；眼瞼痙攣；白内障；結膜疾患；結膜炎；角膜疾患；角膜潰瘍；眼乾燥症候群；眼瞼疾患；涙器疾患；涙管閉塞；近視；老眼；瞳孔障害；屈折障害および斜視。緑内障も前眼症状と考えられが、それは、緑内障治療の臨床目的が、前眼房における水性液体の高圧を減少させる（即ち、眼内圧を減少させる）ことでありうるからである。

## 【0005】

本発明は、前眼症状または後眼症状のような眼症状、または前眼症状および後眼症状の両方を特徴とする眼症状を治療するインプラントおよび方法に関する。

20

## 【0006】

眼症状の治療に有用な治療化合物は、例えば、抗腫瘍活性、抗血管新生活性、キナーゼ阻害活性、抗コリン作用活性、抗アドレナリン作用活性および/または抗炎症活性を有する活性剤を包含しうる。

## 【0007】

黄斑変性、例えば老化関連黄斑変性（「AMD」）は、世界中で失明の主要原因となっている。1300万人のアメリカ人が黄斑変性の徴候を有していると推定される。黄斑変性は、網膜黄斑（読んだり運転したりするのに必要とされる鮮明な直接視に關与している網膜の感光部分）を破壊する。中心視力が特に影響を受ける。黄斑変性は、乾性（萎縮性）または湿性（滲出性）として診断される。黄斑変性の乾性形は、黄斑変性の湿性形より一般的であり、AMD患者の約90%が、乾性AMDと診断されている。該疾患の湿性形は、一般に、より重篤な視力低下を生じる。黄斑変性は、緩慢なまたは突然の無痛性視力低下を生じうる。黄斑変性の原因は明らかでない。AMDの乾性形は、黄斑組織の老化および薄化(thinning)、黄斑における色素沈着、またはその2つの過程の組合せから生じうる。湿性AMDの場合、新しい血管が網膜の下に成長し、血液および液体を漏出させる。この漏出は、網膜細胞を死滅させ、中心視力に盲点を形成する。

30

## 【0008】

黄斑浮腫（「ME」）は、黄斑の腫脹を生じる。浮腫は、網膜血管からの液体漏出によって生じる。血液が、弱い血管壁から漏出して、網膜錐体（色を検知し、中間視覚が依存している神経終末）に豊む黄斑の極めて小さい領域に入る。次に、中心視野の中央またはすぐ横にかすみが生じる。視力低下が、何ヶ月かにわたって進みうる。網膜血管閉塞、眼の炎症および老化関連黄斑変性は全て、黄斑浮腫に関連付けられている。黄斑は、白内障除去後の腫脹によって冒される場合もある。MEの症状は、ぼやけた中心視野、歪んだ視野、ピンク色に着色した視野および光感受性(vision tinted pink and light sensitivity)を包含する。MEの原因は、網膜静脈閉塞、黄斑変性、糖尿病性黄斑漏出、眼の炎症、突発性中心性漿液性脈絡網膜症、前部または後部ブドウ膜炎、扁平部炎、色素性網膜炎、放射線性網膜症、後部硝子体剥離、網膜上膜形成、突発性傍中心窩網膜毛細血管拡張症、Nd:YAG囊切開または虹彩切開を包含しうる。ME患者の中には、緑内障用の局所エピネフリンまたはプロスタグランジン類似体の使用の既往歴を有する患者もある。ME治療の第一選択肢は、一般に、局所適用される抗炎症点眼薬である。

40

50

## 【 0 0 0 9 】

黄斑浮腫は、種々の傷害に対する網膜の非特異的反応である。それは下記を包含する多くの疾患に関連している：ブドウ膜炎、網膜血管異常（糖尿病性網膜症および網膜静脈閉塞性疾患）、白内障手術の続発症（白内障後類嚢胞性黄斑浮腫）、黄斑網膜上膜、および遺伝性または後天性網膜変性。黄斑浮腫は、毛細血管内皮レベルでの内側血液網膜関門(inner blood retinal barrier)の破壊を伴い、それによって、異常な網膜血管透過性および隣接する網膜組織への漏出を生じる。黄斑は、液体貯留によって厚くなり、それによって、重大な視力障害が生じる(Ahmed I, Ai E. Macular disorders: cystoid macular edema. Yanoff M, Duker, JS編, Ophthalmology. London: Mosby; 1999:34; Dick, J. Jampol LM, Haller JA. Macular edema. Ryan S, Schachar AP編, Retina, 第3版, St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, v2, Section 2, 第57章:967-979)。

10

## 【 0 0 1 0 】

黄斑浮腫は、何年にもわたって蓄積的損傷を生じる疾患、例えば糖尿病性網膜症において、またはより急性的な事象、例えば網膜中心静脈閉塞症または網膜分枝静脈閉塞症の結果として、生じうる。

## 【 0 0 1 1 】

ある場合には、黄斑浮腫は、自然にまたは短期治療によって消散する。黄斑浮腫の治療選択は、疾患の原因および重症度に依存する。現在、黄斑浮腫の認定された薬理的療法は存在しない。焦点/グリッド(focal/grid)レーザー光凝固は、糖尿病性網膜症による黄斑浮腫に関する中等度視力低下の防止に有効であることが示されている(Akduman L, Olk RS. The early treatment diabetic retinopathy study. Kertes PS, Conway MD編, Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:15-35; Frank RN. Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy. Ryan S, Schachar AP編, Retina. 第3版, St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, v2, Section 2, 第71章:1259-1294)。アルゴンレーザー光凝固は、網膜分枝静脈閉塞症(BRVO)による黄斑浮腫を有する患者における視力向上の可能性を増した(Orth D. The branch vein occlusion study. Kertes P, Conway M編, Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:113-127; Fekrat S, Finkelstein D. The Central Vein Occlusion Study. Kertes PS, Conway MD編, Clinical trials in ophthalmology: a summary and practice guide. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 1998:129-143)。しかし、網膜中心静脈閉塞症(CRVO)による黄斑浮腫の患者ではそうでなかった(FekratおよびFinkelstein 1998, 上掲書; Clarkson JG. Central retinal vein occlusion. Ryan S, Schachar AP編, Retina, 第3版, St. Louis, MO: CV Mosby; 2001, v2, 第75章:1368-1375)。CRVOについては、既知の有効な療法が存在しない。

20

30

## 【 0 0 1 2 】

抗炎症(即ち、免疫抑制)薬を、炎症に関係した眼症状、例えば後眼症状、例えばブドウ膜炎または黄斑浮腫の治療に使用することができる。従って、局所または経口グルココルチコイドがブドウ膜炎の治療に使用されている。局所または経口薬投与の重大な問題は、薬剤の適切な(即ち、治療的)眼内濃度が得られないことである。例えば、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.ら(1997). Intraocular inflammation and uveitis. Basic and Clinical Science Course. Section 9(1997-1998) San Francisco: American Academy of Ophthalmology, pp.57-80, 102-103, 152-156; Boeke, W.(1992). Clinical picture of intermediate uveitis, Intermediate Uveitis, Dev. Ophthalmol. W.R.F. Boekeら編, Basel: Karger, 23:20-7; および、Cheng C-Kら(1995). Intravitreal sustained-release dexamethasone device in the treatment of experimental uveitis, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36:442-53参照。

40

## 【 0 0 1 3 】

全身的グルココルチコイド投与は、単独で、または局所グルココルチコイドに加えて、

50

ブドウ膜炎の治療に使用できる。しかし、眼における薬物濃度を得るために、高血漿濃度のステロイドへの長期間暴露（2～3週間にわたって1mg/kg/日の投与）が必要とされることが多い。

【0014】

残念なことに、これらの高薬剤血漿レベルは、一般に、全身的副作用、例えば、高血圧、高血糖、感染への罹患率増加、消化性潰瘍、精神病および他の合併症を一般に生じる。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.(1996). 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; および、Renfro, L.ら(1992). Ocular effects of topical and systemic steroids, *Dermatologic Clinics* 10:505-12.

【0015】

さらに、短い血漿半減期を有する薬剤については、眼内組織への薬剤の暴露が限定されるため、治療量の活性剤の眼への送達は、不可能でないにしても、困難である。従って、後眼症状を治療するための、より有効な薬剤送達方法は、薬剤を眼に直接的に配置する、例えば硝子体に直接的に入れることである。Maurice, D.M.(1983). *Micropharmaceutics of the eye, Ocular Inflammation Ther.* 1:97-102; Lee, V.H.L.ら(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, p.483-98; および、Olsen, T.W.ら(1995). Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:1893-1903.

【0016】

薬剤の硝子体内注射のような方法は、有望な結果を示しているが、グルココルチコイドのような活性剤の短い眼内半減期（約3時間）により、治療薬物濃度を維持するために、硝子体内注射を頻りに繰り返さなければならない。その結果、この繰り返し法は、網膜剥離、眼内炎および白内障のような副作用の可能性を増加させる。Maurice, D.M.(1983). *Micropharmaceutics of the eye, Ocular Inflammation Ther.* 1:97-102; Olsen, T.W.ら(1995). Human scleral permeability: effects of age, cryotherapy, transscleral diode laser, and surgical thinning, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 36:1893-1903; および、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.

【0017】

さらに、局所的、全身のおよび眼周囲グルココルチコイド治療は、毒性、および慢性全身性薬剤暴露続発症に関連した長期副作用により、厳密に監視する必要がある。Rao, N.A.ら(1997). Intraocular inflammation and uveitis, *Basic and Clinical Science Course. Section 9(1997-1998) San Francisco: American Academy of Ophthalmology*, p.57-80, 102-103, 152-156; Schwartz, B.(1996). The response of ocular pressure to corticosteroids, *Ophthalmol Clin North Am* 6:929-89; Skalka, H.W.およびPichal, J.T.(1980). Effect of corticosteroids on cataract formation, *Arch Ophthalmol* 98:1773-7; Renfro, L.およびSnow, J.S.(1992). Ocular effects of topical and systemic steroids, *Dermatologic Clinics* 10:505-12; Bodor, N.ら(1992). A comparison of intraocular pressure elevating activity of loteprednol etabonate and dexamethasone in rabbits, *Current Eye Research* 11:525-30.

【0018】

米国特許第6217895号は、眼の後区にコルチコステロイドを投与する方法を記載しているが、生侵食性インプラントは開示していない。

【0019】

米国特許第5501856号は、網膜/硝子体における疾患または緑内障の手術後に眼の内部に

適用される眼内インプラント用の、制御放出医薬調製物を開示している。

【0020】

米国特許第5869079号は、生分解性持続放出インプラントにおける親水性および疎水性材料の組合せを開示し、デキサメタゾンを含んで成るポリ乳酸ポリグリコール酸 (PLGA) コポリマーインプラントを記載している。薬剤放出動態の生体外試験によって示されているように、開示された100~120 µg 50/50 PLGA/デキサメタゾンインプラントは、HPMCのような放出エンハンサーを配合物に添加しなければ、第4週の初めまで、認めうる薬剤放出を示さなかった。

【0021】

米国特許第5824072号は、眼の脈絡膜上腔または無血管領域への導入用のインプラントを開示し、デキサメタゾンを含んで成るメチルセルロース (即ち、非生分解性) インプラントを記載している。WO9513765は、治療を目的として、眼の脈絡膜上または無血管領域に導入するための、活性剤を含んで成るインプラントを開示している。

10

【0022】

米国特許第4997652号および第5164188号は、マイクロカプセル化された薬剤を含んで成る生分解性眼インプラントを開示し、コハク酸ヒドロコルチゾンを含んで成るマイクロカプセルを眼の後区に埋め込むことを記載している。

【0023】

米国特許第5164188号は、眼の脈絡膜上への導入用のカプセル封入剤を開示し、ヒドロコルチゾンを含んで成るマイクロカプセルおよびブラックを毛様体輪に入れることを開示している。米国特許第5443505号および第5766242号は、眼の脈絡膜上腔または無血管領域への導入用の、活性剤を含んで成るインプラントを開示し、ヒドロコルチゾンを含んで成るマイクロカプセルおよびブラックを毛様体輪に入れることを開示している。

20

【0024】

Zhouらは、増殖性硝子体網膜症 (PVR) の眼内管理用の、5-フルオロウリジン、トリアムシノロン、およびヒト組換え組織プラスミノゲン活性因子を含んで成る多剤インプラントを開示している。Zhou T.ら(1998). Development of a multiple-drug delivery implant for intraocular management of proliferative vitreoretinopathy, Journal of Controlled Release 55: 281-295.

【0025】

米国特許第6046187号は、患者のある部位における局所麻酔剤の投与の前に、同時にまたは後に、1つまたはそれ以上のグルココルチコステロイド剤を投与することによって、局所麻酔を調節する方法および組成物を開示している。

30

【0026】

米国特許第3986510号は、「眼の嚢 (sac of the eye)」（これは、眼球の強膜の眼球結膜および眼瞼の眼瞼結膜の面によって境界づけられていることを意味する）への挿入および保持のために、または眼の角膜部分への配置のために適合させた形の、生侵食性薬剤放出速度制御物質内に閉じこめられた薬剤配合物の1つまたはそれ以上の内部レザバーを有する眼用インサートを開示している。

【0027】

米国特許第6369116号は、強膜弁 (flap) に挿入される放出モディファイヤー (modifier) を有するインプラントを開示している。

40

【0028】

EP 0654256号は、切開部を閉じるために、硝子体の手術後に強膜栓 (scleral plug) を使用することを開示している。

【0029】

米国特許第4863457号は、インプラントを、その上の結膜とその下の強膜の間の結膜下領域か、または部分厚強膜弁 (partial thickness sclera flap) 内の強膜自体の中に、配置することによって、緑内障濾過手術 (glaucoma filtration surgery) の失敗を防ぐ生侵食性インプラントの使用を記載している。

50

## 【 0 0 3 0 】

EP 488401は、網膜/硝子体の疾患または緑内障の手術後に眼の中に適用される、特定のポリ乳酸から製造された眼内インプラントを開示している。

## 【 0 0 3 1 】

EP430539は、脈絡膜上に挿入される生侵食性インプラントの使用を記載している。

## 【 0 0 3 2 】

米国特許第6726918号は、眼の炎症媒介症状の治療用のインプラントを開示している。

## 【 0 0 3 3 】

重要なことに、活性剤を含んで成る生侵食性ポリマーのPLGAコポリマー配合物は、一般に、特徴的なS字状放出プロフィールにおいて活性剤を放出することが既知であり（時間に対する放出された全活性剤のパーセントとして観測した場合）、即ち、活性剤がほとんど放出されない比較的長い初期遅滞期（第一放出段階）後に、活性剤の大部分が放出される高い正の勾配期（第二放出段階）があり、次に、薬剤放出が安定状態に達する別のほぼ水平な（第三）放出段階がある。

## 【 0 0 3 4 】

薬剤を投与するための硝子体内注射に代わる手法の1つは、強膜の下、または結膜下または脈絡膜上腔への、生分解性インプラントの配置であり、これは下記に記載されている：Leeの米国特許第4863457号；WongらのWO 95/13765；WongらのWO 00/37056；WongらのEP 430539；Gouldら、Can. J. Ophthalmol. 29(4):168-171(1994)；およびApelら、Curr. Eye Res. 14:659-667(1995)。

## 【 0 0 3 5 】

さらに、ポリラクチド/ポリグリコリド（PLGA）コポリマーから硝子体への薬剤の制御放出が、Ohtoriらの米国特許第5501856号、およびOguraのEP 654256に開示されている。

## 【 0 0 3 6 】

最近の実験研究は、非キャップPLGAが、キャップ（末端キャップ）PLGAより速く分解することを示している（Parkら、J. Control. Rel. 55:181-191(1998)；Tracyら、Biomaterials 20:1057-1062(1999)；およびJongら、Polymer 42:2795-2802(2001)）。従って、非キャップおよびキャップPLGAの混合物を含有するインプラントを形成して、薬剤放出を調節している。例えば、Vaughnらの米国特許第6217911号（'911）およびSetterstromらの米国特許第6309669号（'669）は、薬剤の初期パースト放出を減少させるための、非キャップおよびキャップPLGAコポリマーのブレンドからの薬剤送達を開示している。'911特許において、組成物は、溶剤抽出法によって製造されたPLGAマイクロスフェア、または溶剤蒸発法によって製造されたPLGAマイクロカプセルから、非ステロイド性抗炎症薬を24時間~2ヶ月間にわたって送達している。'669特許においては、組成物は、PLGAマイクロカプセルから種々の薬剤を1~100日間にわたって送達している。PLGAマイクロスフェアまたはマイクロカプセルは、経口的に、または水性注射配合物として、投与されている。前記のように、経口投与の場合、眼への薬剤の分配が少ない。さらに、眼は、厳密に維持される眼内圧範囲を有する閉鎖的空間（限定容量）であるため、（眼への注射用）水性注射薬剤組成物の使用は避けるべきである。注射剤の投与は、眼内容量(intraocular volume)を、眼内圧が病的になる点まで増加しうる。

## 【 0 0 3 7 】

デキサメタゾンのような有効なコルチコステロイドは、浮腫、フィブリン沈着、毛細血管漏出および食細胞移動、炎症反応の全ての主要特徴を阻害することによって、炎症を抑制する。コルチコステロイドは、プロスタグランジンの放出を防止し、そのいくつかは類囊胞黄斑浮腫の媒介物質として同定されている（Leopold IH. Nonsteroidal and steroidal anti-inflammatory agents. Sears M. Tarkkanen A編, Surgical pharmacology of the eye. New York, NY:Raven Press; 1985:83-133; Tennant JL. Cystoid maculopathy:125 prostaglandins in ophthalmology. Emery JM編, Current concepts in cataract surgery: selected proceedings of the fifth biennial cataract surgical congress, Section 3, St. Louis, MO:CV Mosby; 1978; 360-362)。さらに、デキサメタゾンを包含する

10

20

30

40

50

コルチコステロイドは、血管内皮増殖因子（VEGF）、血管透過性の強力なプロモータであるサイトカインの発現を阻害することが示されている（Nauck M, Karakiulakis, G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1998; 341:309-315）。

【 0 0 3 8 】

現在まで、一般的な投与経路によるデキサメタゾンの使用は、主に、結果として生じる毒性を伴わずに後区に充分量の薬剤を送達し保持することができないことにより、黄斑浮腫を含む網膜疾患の治療において十分に成功していない。デキサメタゾンの局所投与後に、約1%しか前区に到達せず、その量のごく一部しか後区に移動しない（Lee VHL, Pince K J, Frambach DA, Martini B. Drug delivery to the posterior segment. Ogden TE, Schachat AP編, Retina. St. Louis, MO: CV Mosby, 1989, 第25章:483-498）。デキサメタゾンの硝子体内注射が使用されているが、眼内でのその薬剤の半減期が約3時間であるため、その薬剤への暴露は極めて短い（Peyman GA, Herbst R. Bacterial endophthalmitis. Arch Ophthalmol 1974; 91:416-418）。デキサメタゾンの眼周囲および後部テノン下注射(sub-Tenon's injections)も、短期治療効果を有する（Riordan-Eva P, Lightman S. Orbital floor steroid injections in the treatment of uveitis. Eye 1994; 8(Pt 1):66-69; Jennings T, Rusin M, Tessler H, Cunha-Vaz J. Posterior sub-Tenon's injections of corticosteroids in uveitis patients with cystoid macular edema. Jpn J Ophthalmol 1988; 32:385-391）。

【 0 0 3 9 】

一般的な眼用デキサメタゾン調製物に関して挙げられる副作用は、下記を包含する：高眼圧、緑内障、水晶体後嚢下混濁部形成、および単純ヘルペスを含む病原体からの続発性眼感染（Leeら、1989上掲書；Skalka HW, Prchal JT. Effect of corticosteroids on cataract formation. Arch Ophthalmol 1980; 98:1773-1777; Renfro L, Snow JS. Ocular effects of topical and systemic steroids. Dermatol Clin 1992; 10(3):505-512; Physician's Desk Reference, 2003）。全身的用量は、高血圧、高血糖、感染症への罹患性の増加および消化性潰瘍を包含する付加的有害副作用を伴う（Physician's Desk Reference, 2003）。

【 0 0 4 0 】

薬剤を硝子体腔に直接的に送達することによって、血液眼関門(blood eye barriers)を回避することができ、最少の全身毒性リスクで眼内薬物濃度を達成することができる（Leeら、1989上掲書）。持続放出を与えることができる配合物を使用して薬剤を送達できないければ、この投与経路は短い半減期を一般に生じる。

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 4 1 】

従って、眼領域に治療薬を送達する生分解性インプラントは、眼の医学的症状に苦しむ患者に有意な医療利益を与えうる。

【 0 0 4 2 】

定義

本明細書に使用される下記の用語は、下記の意味を有する。

【 0 0 4 3 】

「約」は、「およそ」または「ほぼ」を意味し、本明細書に示されている数値または範囲に関して、記載されているかまたは請求されている数値または範囲の±10%を意味する。

【 0 0 4 4 】

「活性剤」および「薬剤」は、互換的に使用され、眼症状の治療に使用されるあらゆる物質を意味する。

【 0 0 4 5 】

10

20

30

40

50

「生侵食性ポリマー」は、生体内で分解するポリマーを意味し、時間の経過に伴うポリマーの侵食が、本発明の活性剤放出動態を得るために必要とされる。従って、ポリマー膨潤によって薬剤を放出する作用をするメチルセルロースのようなヒドロゲルは、「生侵食性（または生分解性）ポリマー」という用語から特に除外される。「生侵食性」および「生分解性」という用語は、同義語であり、本明細書において互換的に使用される。

【0046】

「デキサメタゾンに相当する濃度」または「デキサメタゾン等価量」は、デキサメタゾンの特定用量とほぼ同じ生体内有効性を有するのに必要な、ステロイド性抗炎症薬のような活性剤の濃度を意味する。例えば、ヒドロコルチゾン25mg用量が、デキサメタゾン1mg用量に相当する。当業者は、当分野で既知のいくつかの標準試験の1つによって、特定のステロイド性抗炎症薬に関して、デキサメタゾンに相当する濃度を定めることができる。選択されたコルチコステロイドの相対有効性は、例えば、Gilman, A.G., 編(1990). Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第8版, Pergamon Press: New York, p.1447に見出しうる。

10

【0047】

「累積放出プロフィール」は、インプラントから、生体内の眼領域または部位に経時的に放出されるかまた生体外の特定放出媒体に経時的に放出される活性剤の累積合計パーセントを意味する。

20

【0048】

「緑内障」は、原発性、続発性および/または先天性緑内障を意味する。原発性緑内障は、開放隅角および閉塞隅角緑内障を包含する。続発性緑内障は、種々の他の症状、例えば、外傷、炎症、血管性疾患および糖尿病の合併症として起こりうる。

【0049】

眼症状に関連した「炎症媒介」は、抗炎症薬での治療が有効な任意の眼症状を意味し、下記を包含する症状を意味するが、それらに限定されない：ブドウ膜炎、黄斑浮腫、急性黄斑変性、網膜剥離、眼腫瘍、真菌またはウイルス感染、多病巣性脈絡膜炎、糖尿病性ブドウ膜炎、増殖性硝子体網膜症(PVR)、交感性眼炎、フォークト-コヤナギ-ハラダ(VKH)症候群、ヒストプラズマ症、およびブドウ膜拡散(uveveal diffusion)。

30

【0050】

「外傷」または「損傷」は、互換的であり、例えば炎症のような炎症媒介症状から生じる細胞性および形態的症状発現および徴候を意味する。

【0051】

「生体外において無限沈下条件下に測定」は、生体外での薬剤放出を測定するアッセイを意味し、該試験は、受容体媒質における薬剤濃度が飽和の5%を超えないように設計される。好適なアッセイの例は、例えば、USP 23; NF 18(1995), p.1790-1798に見出しうる。

【0052】

「眼症状」は、眼、または眼の部分もしくは領域の1つを冒しているかまたはそれに関係している疾患、不快または症状、例えば網膜疾患を意味する。眼は、眼球、および眼球を構成している組織および液体、眼周囲筋(例えば、斜筋および直筋)、ならびに眼球の中かまたは眼球に近接した視神経の部分を含む：「眼症状」は、「眼の医学的症状」と同義語である。

40

【0053】

「複数」は、2またはそれ以上を意味する。

【0054】

「後眼症状」は、後眼領域または部位、例えば、脈絡膜または強膜(水晶体包の後壁全体にわたる平面の後方位置)、硝子体、硝子体腔、網膜、視神経(即ち、視神経円板)、ならびに後眼領域または部位を血管新生化するかまたは神経支配する血管および神経を、冒しているかまたはそれに関係している疾患、不快または症状である。

【0055】

50

「ステロイド性抗炎症薬」および「グルココルチコイド」は、本明細書において互換的に使用され、治療有効レベルで投与した場合に炎症を減少させるステロイド性の物質、化合物または薬剤を包含することを意味する。

## 【0056】

インプラントからの活性剤放出速度の「実質的に連続的な速度」という語句におけるような、生侵食性インプラントからの活性剤に特徴的な放出プロフィールまたは放出に関する「実質的に」は、放出速度（即ち、放出される活性剤量/時間単位）が、選択された期間（即ち、日数）にわたって、100%以上変化しないこと、好ましくは50%以上変化しないことを意味する。「実質的に均一に分散した」という語句におけるような、ポリマーにおける活性剤のブレンド、混合または分散に関する「実質的に」は、そのような均一分散において、活性剤の粒子（即ち、集合体）が存在しないかまたは実質的に存在しないことを意味する。

10

## 【0057】

インプラントに関する「眼領域または部位への挿入（または埋込）に好適な」は、過度の組織損傷を生じずに、かつ、インプラントが埋め込まれるかまたは挿入される患者の現存視力を不当に実質的に損なわずに、挿入または埋込できるような大きさ（寸法）を有するインプラントを意味する。

## 【0058】

「薬物濃度」または「治療量」は、眼疾患を安全に治療して眼疾患の症状を減少させるかまたは予防するのに適切な、眼領域に局所的に送達される活性剤の量または濃度を意味する。

20

## 【0059】

本明細書において使用される略語の意味を以下に説明する：

用語	意味	
$1^H$ -NMR	陽子核磁気共鳴	
ABS	ポリアクリロニトリルブタジエンスチレン	
ACC	前房細胞	
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	
API	活性薬剤成分	
AVC	前部硝子体細胞	30
BCVA	最適矯正(best-corrected)視力	
BI	ベーリンガー・インゲルハイム	
BRVO	網膜分枝静脈閉塞症	
BSE	ウシ海綿状脳症	
BVOS	分枝静脈閉塞試験	
B/N	バッチ番号	
	摂氏温度	
CA	カリフォルニア	
CAS	ケミカルアブストラクトサービス	
CF	指数弁別(count fingers)	40
CFU	コロニー形成単位	
cGMP	現行適正製造基準	
CI	信頼区間	
CIB	治験薬概要書	
CO <sub>2</sub>	二酸化炭素	
COEX	共押出	
CRVO	中心網膜静脈閉塞症	
CVOS	中心静脈閉塞試験	
DDS	薬剤送達システム	
DEX	デキサメタゾン	50

DEX PS DDS	デキサメタゾン後区薬剤送達システム(インプラント)	
DEX PS DDS Applicator system	デキサメタゾン後区薬剤送達システム(医薬品)	
DME	糖尿病性黄斑浮腫	
EMA	ヨーロッパ医薬品評価機関	
ETDRS	糖尿病性網膜症早期治療試験	
EU	内毒素単位	
°F	華氏温度	
G	グラム	
GLP	適正ラボラトリー基準	10
GRB	地理的BSE(ウシ海綿状脳症)リスク	
H <sub>2</sub> O	水	
HDPE	高密度ポリエチレン	
HPLC	高性能液体クロマトグラフィー	
IEC	独立倫理委員会	
IMPD	治験薬資料	
INN	国際一般の名称	
IOP	眼内圧	
IPC	工程間管理	
IR	赤外線	20
IRB	治験審査委員会	
ISO	国際標準化機構	
Kg	キログラム	
kGy	キログレー(Kilo Grey)	
LAF	層状気流	
LAL	リムラスアメーバ細胞溶解物	
LC	ラベルクレーム(Label Claim)	
LOCF	繰越最終観測(Last observation carried forward)	
LS	ラベル強度(Label strength)	
ME	黄斑浮腫	30
μg	マイクログラム	
Mg	ミリグラム	
μJ	マイクロジュール	
mL	ミリリットル	
Mm	ミリメートル	
mmHg	ミリメートル水銀柱	
mol	モル	
nまたはN	数	
n/a	適用されない	
ND	検出せず	40
Ng	ナノグラム	
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	
NT	未検	
OCT	光コヒーレンス断層撮影法	
PDE	許容1日暴露(Permitted daily exposure)	
PET	ポリエチレンテレフタレート	
pH	水素電位(Hydrogen potential)	
Ph.Eur.	ヨーロッパ薬局方	
PK	薬物動態	
pKa	酸の解離定数	50

PLGA、PLG	ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)
PME	持続性黄斑浮腫
ppm	百万分の一
PS	後区
PVR	増殖性硝子体網膜症
RH	相対湿度
SAE	重篤有害事象
SD	標準偏差
SEM	走査電子顕微鏡
TSE	伝播性海綿状脳症
USA	アメリカ合衆国
USP	米国薬局方
UV	紫外線
VEGF	血管内皮成長因子
WPE	超高分子量ポリエチレン

10

【課題を解決するための手段】

【0060】

本発明は、生分解性ポリマーマトリックスに分散させた活性剤を含んで成る眼の医学的  
 症状の治療用の生侵食性インプラントを包含し、該活性剤の粒子の少なくとも約75%が約1  
 0 μm未満の直径を有する。好ましくは、粒子の少なくとも約99%が約20 μm未満の直径を有  
 する。

20

【0061】

活性剤は下記から成る群から選択しうる：ACE阻害薬、内因性サイトカイン、基底膜に  
 影響を与える物質、内皮細胞の増殖に影響を与える物質、アドレナリン作用薬または遮断  
 薬、コリン作用薬または遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗ア  
 レルギー薬、抗炎症薬、ステロイド（例えば、ステロイド性抗炎症薬）、抗高血圧薬、昇  
 圧薬、抗細菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗感染薬、抗腫瘍薬、代謝拮抗薬  
 および抗血管新生薬。従って、活性剤は、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任意の誘導体であってよい。

30

【0062】

生侵食性インプラントは、眼領域に埋め込むための大きさにされる。眼領域は、下記の  
 いずれか1つまたはそれ以上であってよい：前眼房、後眼房、硝子体腔、脈絡膜、脈絡膜  
 上腔、結膜、結膜下腔、強膜外隙、角膜内腔、角膜上腔、強膜、毛様体輪、外科的誘導無  
 血管領域、網膜黄斑および網膜。

【0063】

生侵食性インプラントの他の実施形態は、生分解性ポリマーマトリックスに分散させた  
 ステロイド活性剤を含んで成り、該活性剤の粒子の少なくとも約75%は約20 μm未満の直径  
 を有する。

【0064】

本発明は、眼の医学的症狀を治療するための生侵食性インプラントの製造方法も包含し  
 、該方法は、生分解性ポリマーの複数の押出工程を含んで成る。この方法は、押出工程の  
 前に、生分解性ポリマーを微粉碎する工程を含んで成ってもよい。生分解性ポリマーは、  
 ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)コポリマーであってよい。ポリマーにおける乳酸  
 /グリコール酸モノマーの比率は、約50/50wt%であってよい。さらに、PLGAコポリマーは  
 、生侵食性インプラントの約20~約90wt%であってよい。または、PLGAコポリマーは生侵  
 食性インプラントの約40wt%であってよい

40

【0065】

眼の医学的症狀を治療するための生侵食性インプラントの詳しい製造方法は、下記の工  
 程を有しうる：(a)生分解性ポリマーを微粉碎する工程；(b)微粉碎生分解性ポリマーおよ

50

び活性剤粒子をブレンドし、それによって微粉碎生分解性ポリマーと活性剤粒子とのブレンド混合物を得る工程（活性剤粒子の少なくとも約75%は、約20 $\mu$ m未満の直径を有する）；(c)ブレンド混合物の第一押出を行い、それによって第一押出生成物を得る工程；(d)第一押出生成物をペレット化する工程；(e)ペレット化した第一押出生成物の第二押出を行い、それによって、眼の医学的症状の治療用の生侵食性インプラントを得る工程。本発明は、この詳細方法によって製造された眼の医学的症状治療用の生侵食性インプラントも包含する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0066】

本発明は、眼の医学的症状を治療するための生分解性眼インプラントおよび方法を提供する。一般に、インプラントはモノリシックに形成され、即ち、活性剤の粒子が生分解性ポリマーマトリックス全体に分散している。さらに、インプラントは、種々の期間にわたって、活性剤を眼の領域に放出するように形成される。約6ヶ月、約3ヶ月、約1ヶ月、1ヶ月未満を包含するがそれらに限定されない期間にわたって、活性剤を放出しうる。

10

【0067】

眼の医学的症状の治療用の生分解性インプラント

本発明のインプラントは、生分解性ポリマーに分散された活性剤を含有する。インプラント組成は、選択された薬剤放出プロフィール、使用される特定の活性剤、治療される症状、および患者の病歴によって一般に変化する。使用しうる活性剤は下記物質を包含するがそれらに限定されない：ACE阻害薬、内因性サイトカイン、基底膜に影響を与える物質、内皮細胞の増殖に影響を与える物質、アドレナリン作用薬または遮断薬、コリン作用薬または遮断薬、アルドースレダクターゼ阻害薬、鎮痛薬、麻酔薬、抗アレルギー薬、抗炎症薬、抗高血圧薬、昇圧薬、抗細菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗原虫薬、抗感染薬、抗腫瘍薬、代謝拮抗薬および抗血管新生薬。

20

【0068】

1つの態様において、活性剤はメトトレキサートである。他の態様において、活性剤はレチン酸（レチノイン酸）である。好ましい態様において、抗炎症薬は、非ステロイド性抗炎症薬である。使用しうる非ステロイド性抗炎症薬は、アスピリン、ジクロフェナク、フルピプロフェン、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を包含するが、それらに限定されない。より好ましい態様において、抗炎症薬はステロイド性抗炎症薬である。

30

【0069】

ステロイド性抗炎症薬

眼インプラントに使用しうるステロイド性抗炎症薬は、下記の物質を包含するが、それらに限定されない：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、アマシノニド、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、クロロプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチコステロン、コルチゾン、コルチバゾール、デフラザコート、デソニド、デスオキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、エノキサロン、フルアザコート、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、フルオコルトロン、フルオロメトロン、フルペロロンアセテート、フルプレドニデンアセテート、フルプレドニソロン、フルランドレノリド、フルチカソンプロピオネート、ホルモコルタール、ハルシノリド、ハロベタソールプロピオネート、ハロメタゾン、ハロプレドニアセテート、ヒドロコルタメート、ヒドロコルチゾン、ロテプレドノールエタボネート、マジプレドン、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン25-ジエチルアミノ-アセテート、燐酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニゾン、プレドニバル、プレドニリデン、リメキサロン、チキソコルトール、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンベネトニド、トリアムシノロンヘキサアセトニド、およびそれらの誘導体。

40

50

## 【0070】

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、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プ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性抗炎症薬である。他の好ましい態様において、ステロイド性抗炎症薬はデキサメタゾンである。他の態様において、生分解性インプラントは、2つまたはそれ以上のステロイド性抗炎症薬の組合せを含有する。

## 【0071】

ステロイド性抗炎症薬は、インプラントの約10wt%～約90wt%を占めうる。1つの態様において、該薬剤は、インプラントの約40wt%～約80wt%である。好ましい態様において、該薬剤は、インプラントの約60wt%を占める。

10

## 【0072】

## 生分解性ポリマーマトリックス

1つの態様において、活性剤を、インプラントの生分解性ポリマーに均一に分散しうる。使用される生分解性ポリマーマトリックスの選択は、所望の放出動態、患者の耐容能(tolerance)、治療される疾患の種類等によって変化しうる。考慮されるポリマー特性は、埋め込み部位における生物適合性および生分解性、関心対象の活性剤との適合性、および加工温度を包含するが、それらに限定されない。生分解性ポリマーマトリックスは、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%を一般に占める。1つの態様において、生分解性ポリマーマトリックスが、インプラントの約40wt%を占める。

20

## 【0073】

使用しうる生分解性ポリマーマトリックスは、分解した際に生理的に許容される分解生成物を生じる有機エステルまたはエーテルのようなモノマーから製造されたポリマーを包含するが、それに限定されない。無水物、アミド、オルトエステル等を、それ自体で、または他のモノマーと組み合わせて使用してもよい。ポリマーは、一般に縮合重合体である。ポリマーは、架橋または非架橋であってよい。架橋している場合、ポリマーは、一般に低架橋以下であり、5%未満の架橋、一般に1%未満の架橋である。

## 【0074】

概して、ポリマーは、炭素および水素の他に、酸素および窒素、特に酸素を含有する。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、例えば非オキシ-カルボニル、例えばカルボン酸エステル等として存在しうる。窒素は、アミド、シアノおよびアミノとして存在しうる。使用しうる生分解性ポリマーの例は、Heller、Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery, 「CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems」, 第1巻, CRC Press, Boca Raton, FL (1987)に示されている。

30

## 【0075】

特に関心もたれるものは、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コポリマー)、および多糖類である。関心もたれるポリマーは、D-乳酸、L-乳酸、ラセミ乳酸、グリコール酸、カプロラク톤のホモポリマーまたはコポリマーおよびそれらの組合せを包含する。特に関心が持たれるのはグリコール酸と乳酸とのコポリマーであり、生分解の速度はグリコール酸対乳酸の比によって調節される。ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)(PLGA)コポリマーにおける各モノマーの割合(%)は、0～100%、約15～85%、約25～75%、または約35～65%であってよい。好ましい態様において、50/50PLGAコポリマーが使用される。より好ましくは、50/50 PLGAランダムコポリマーが使用される。

40

## 【0076】

親水性および疎水性末端PLGAの混合物を含有する生分解性ポリマーマトリックスも使用してよく、ポリマーマトリックス分解速度を調節するのに有用である。疎水性末端(キャップまたは末端キャップとも称される)PLGAは、ポリマー末端に、疎水性のエステル結合を有する。一般的な疎水性末端基は、アルキルエステルおよび芳香族エステルを包含するが、それらに限定されない。親水性末端(非キャップとも称される)PLGAは、ポリマー末

50

端に、性質的に親水性の末端基を有する。ポリマー末端に親水性末端基を有するPLGAは、水を吸収してより速い速度で加水分解を受けるため、疎水性末端PLGAより速く分解する（Tracyら、Biomaterials 20:1057-1062(1999)）。加水分解を促進するために組み込みうる好適な親水性末端基の例は、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であるが、それらに限定されない。特定末端基は、一般に、重合工程に使用された開始剤から生じる。例えば、開始剤がカルボン酸または水である場合、得られ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、開始剤が一官能価アルコールである場合、得られる末端基はエステルまたはヒドロキシルである。

#### 【0077】

インプラントは、全て親水性末端のPLGA、または全て疎水性末端のPLGAを使用して形成しうる。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/疎水性末端PLGAの重量比は、約10:1~約1:10である。例えば、重量比は3:1、2:1または1:1であってよい。好ましい態様において、親水性末端PLGA/疎水性末端PLGAの比率3:1 w/wを有するインプラントが使用される。

#### 【0078】

##### 付加的物質

種々の目的のために、他の物質を配合物に使用しうる。例えば、緩衝剤および防腐剤を使用してよい。使用しうる防腐剤は、亜硫酸水素ナトリウム、硫酸水素ナトリウム、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を包含するが、それらに限定されない。使用しうる緩衝剤の例は、所望の投与経路に関してFDAで認可されている炭酸ナトリウム、硼酸ナトリウム、燐酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を包含するが、そ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のような電解質も配合物に含有させてよい。

#### 【0079】

生分解性眼インプラントは、活性剤の放出を速くするかまたは遅くする付加的な親水性または疎水性化合物も含有しうる。さらに、親水性末端PLGAは、水をよりたやすく吸収する能力により疎水性末端PLGAより速い分解速度を有するため、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の量を増加させることは、より速い溶解速度を生じると考えられる。図9は、埋め込みから、活性剤の放出までの時間（遅延時間）が、眼インプラントにおける親水性末端PLGAの量の減少と共に増加することを示す。図9において、0%親水性末端PLGA（40% w/w疎水性末端）を有するインプラントの遅延時間が約21日であることが示されている。これと比較して、10% w/wおよび20% w/w親水性末端PLGAを有するインプラントの場合は、遅延時間の有意な減少が見られた。

#### 【0080】

##### 放出動態

本発明のインプラントは、生分解性ポリマーマトリックスに分散した活性剤の粒子を用いて配合されると考えられる。理論に縛られるものではないが、活性剤の放出は、生分解性ポリマーマトリックスの侵食、かつ、眼液、例えば硝子体液への粒状剤の拡散、次に、ポリマーマトリックスの溶解および活性剤の放出によって達成できると考えられる。放出動態に影響を与える要因は、活性剤粒子の大きさ、活性剤の溶解性、活性剤/ポリマーの比率、製造方法、露出される表面積、およびポリマーの侵食速度のような特性を包含すると考えられる。この活性剤放出形態によって得られる放出動態は、架橋ヒドロゲルの場合のような、ポリマー膨潤によって活性剤を放出する配合物によって得られる放出動態とは異なる。その場合、活性剤は、ポリマー侵食によってではなくポリマー膨潤によって放出され、該膨潤は、露出された経路を通して液体が拡散すると共に活性剤を放出する。

#### 【0081】

活性剤の放出速度は、生分解性ポリマーマトリックスを構成する1つまたはそれ以上のポリマー主鎖成分の分解速度に少なくとも部分的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特に）加水分解によって分解でき、従って、インプラ

10

20

30

40

50

ントによる水吸収を促進するインプラント組成の任意の変化が、加水分解速度を増加させると考えられ、それによって、ポリマーの分解および侵食の速度が増加し、従って活性剤放出速度が増加する。

#### 【0082】

本発明のインプラントの放出動態は、インプラントの表面積に部分的に依存する。表面積が大きいほど、より多くのポリマーおよび活性剤を眼液に暴露させて、より速いポリマーマトリックスの侵食および液体中の活性剤粒子の溶解を生じる。インプラントの大きさおよび形も、放出速度、治療期間、および埋め込み部位における活性剤濃度を調節するのに使用しうる。等しい活性剤装填量において、より大きいインプラントは、比例的により多い投与量を送達するが、表面積対質量比に依存して、より遅い放出速度を有する場合もある。眼領域への埋め込みのために、インプラントの総重量は、好ましくは、例えば約100~5000 $\mu\text{g}$ 、一般に、約500~1500 $\mu\text{g}$ である。1つの態様において、インプラントの総重量は約600 $\mu\text{g}$ である。他の態様において、インプラントの総重量は約1200 $\mu\text{g}$ である。

10

#### 【0083】

生侵食性インプラントは、一般に固体であり、粒子、シート、パッチ、ブラック、フィルム、ディスク、ファイバー、ロッド等として形成してよく、または、インプラントが所望の放出動態を有し、目的とする眼の医学的症状に治療的な活性剤量を送達する限り、選択された埋め込み部位に適合性の任意の大きさまたは形にすることができる。インプラントの大きさの上限は、所望される放出動態、埋め込み部位におけるインプラントに関する許容(toleration for the implant)、挿入時の大きさ制限、および取扱い容易性のような要因によって決定される。例えば、硝子体腔は、直径約0.05mm~3mmおよび長さ約0.5mm~約10mmを一般に有する比較的大きいロッド形インプラントを収容できる。1つの態様において、ロッドは直径約0.1mm~約1mmを有する。他の態様において、ロッドは直径約0.3mm~約0.75mmを有する。さらに他の態様において、可変形状を有するがほぼ同じ容量を有する他のインプラントも使用しうる。

20

#### 【0084】

前記のように、生分解性ポリマーマトリックスからの活性剤の放出は、マトリックス中の親水性末端PLGA/疎水末端PLGAの比率を変化させることによって調節しうる。放出速度は、インプラントを製造するのに使用される方法によっても調節しうる。例えば、実施例4~7に示すように、親水性末端PLGA/疎水性末端PLGAの比3:1を有する押出60/40 w/wデキサメタゾン/PLGAインプラントは、圧縮タブレットインプラントと比較して、約1ヶ月間にわたって、異なる薬剤放出プロフィールおよび硝子体中の薬剤濃度を示す。概して、押出インプラントを使用した場合に、薬剤放出のより低いバースト、およびより一定した薬物濃度を示す。

30

#### 【0085】

図2および実施例4および5に示すように、350 $\mu\text{g}$ デキサメタゾン押出インプラント(350E)と比較して、350 $\mu\text{g}$ デキサメタゾン圧縮タブレットインプラント(350T)を使用した場合に、より高い活性剤放出初期バーストが埋め込みから1日後に生じる。図2ならびに実施例6および7に示すように、700 $\mu\text{g}$ デキサメタゾン押出インプラント(700E)と比較して、700 $\mu\text{g}$ デキサメタゾン圧縮インプラント(700T)を使用した場合にも、より高い活性剤放出初期バーストが1日目に生じる。

40

#### 【0086】

活性剤、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、種々の割合を有するいくつかのインプラントを処方し、生体外または生体内での放出プロフィールを測定することによって、実験的に決定しうる。溶解または放出試験についてUSPが認可した方法を使用して、生体外での放出速度を測定することができる(USP 24; NF 19(2000) p.1941-1951)。例えば、水中0.9%のNaClを含有する溶液の測定容量に、秤量したインプラント試料を添加する(該溶液容量は、放出後の活性剤濃度が飽和の20%未満になるような容量である)。混合物を37 に維持し、ゆっくり攪拌または振とうして、インプラントを懸濁状態に維持する。次に、時間の関数としての溶解活性剤の放出を、当業者に既知

50

の種々の方法、例えば、分光測光法、HPLC、質量分析等によって、溶液濃度が一定になるまで、または活性剤の90%以上が放出されるまで、追跡しうる。

【0087】

1つの態様において、本明細書に記載する押出インプラント（親水性末端PLGA/疎水性末端PLGAの比率3:1）は、図2に示すように、下記の特徴を有する生体内累積パーセント放出プロフィールを有し、該放出プロフィールは、インプラントをウサギの眼の硝子体に埋め込んだ後の、生体内での活性剤放出に関する。ウサギの眼の容積は、ヒトの眼の約60~70%である。

【0088】

埋め込み後1日目に、パーセント生体内累積放出は、約0%~約15%、より一般的には約0%~約10%であってよい。埋め込み後1日目に、パーセント生体内累積放出は、約15%未満、より一般的には約10%未満であってよい。

【0089】

埋め込み後3日目に、パーセント生体内累積放出は、約0%~約20%、より一般的には約5%~約15%であってよい。埋め込み後3日目に、パーセント生体内累積放出は、約20%未満、より一般的には約15%未満であってよい。

【0090】

埋め込み後7日目に、パーセント生体内累積放出は、約0%~約35%、より一般的には約5%~約30%、さらに一般的には約10%~約25%であってよい。埋め込み後7日目に、パーセント生体内累積放出は、約2%より大、より一般的には約5%より大、さらに一般的には約10%より大であってよい。

【0091】

埋め込み後14日目に、パーセント生体内累積放出は、約20%~約60%、より一般的には約25%~約55%、さらに一般的には約30%~約50%であってよい。埋め込み後14日目に、パーセント生体内累積放出は、約20%より大、より一般的には約25%より大、さらに一般的には約30%より大であってよい。

【0092】

埋め込み後21日目に、パーセント生体内累積放出は、約55%~約95%、より一般的には約60%~約90%、さらに一般的には約65%~約85%であってよい。埋め込み後21日目に、パーセント生体内累積放出は、約55%より大、より一般的には約60%より大、さらに一般的には約65%より大であってよい。

【0093】

埋め込み後28日目に、パーセント生体内累積放出は、約80%~約100%、より一般的には約85%~約100%、さらに一般的には約90%~約100%であってよい。埋め込み後28日目に、パーセント生体内累積放出は、約80%より大、より一般的には約85%より大、さらに一般的には約90%より大であってよい。

【0094】

埋め込み後35日目に、パーセント生体内累積放出は、約95%~約100%、より一般的には約97%~約100%であってよい。埋め込み後35日目に、パーセント生体内累積放出は、約95%より大、より一般的には約97%より大であってよい。

【0095】

1つの態様において、パーセント生体内累積放出は下記の特徴を有する：埋め込み後1日目に約15%未満；埋め込み後3日目に約20%未満；埋め込み後7日目に約5%より大；埋め込み後14日目に約25%より大；埋め込み後21日目に約60%より大；埋め込み後28日目に約80%より大。他の態様において、パーセント生体内累積放出は下記の特徴を有する：埋め込み後1日目に、約10%未満；埋め込み後3日目に約15%未満；埋め込み後7日目に約10%より大；埋め込み後14日目に約30%より大；埋め込み後21日目に約65%より大；埋め込み後28日目に約85%より大。

【0096】

さらに他の態様において、本発明の押出インプラントは、以下に詳しく記載し、図10に

10

20

30

40

50

示すように、下記の特徴を有する37 における食塩水中での生体外累積パーセント放出プロフィールを有しうる。

【0097】

1日目におけるパーセント生体外累積放出は、約0%～約5%、より一般的には約0%～約3%であってよい。1日目におけるパーセント生体外累積放出は、約5%未満、より一般的には約3%未満であってよい。

【0098】

4日目におけるパーセント生体外累積放出は、約0%～約7%、より一般的には約0%～約5%であってよい。4日目におけるパーセント生体外累積放出は、約7%未満、より一般的には約5%未満であってよい。

10

【0099】

7日目におけるパーセント生体外累積放出は、約1%～約10%、より一般的には約2%～約8%であってよい。7日目におけるパーセント生体外累積放出は、約1%より大、より一般的には約2%より大であってよい。

【0100】

14日目におけるパーセント生体外累積放出は、約25%～約65%、より一般的には約30%～約60%、さらに一般的には約35%～約55%であってよい。14日目におけるパーセント生体外累積放出は、約25%より大、より一般的には約30%より大、さらに一般的には約35%より大であってよい。

【0101】

21日目におけるパーセント生体外累積放出は、約60%～約100%、より一般的には約65%～約95%、さらに一般的には約70%～約90%であってよい。21日目におけるパーセント生体外累積放出は、約60%より大、より一般的には約65%より大、さらに一般的には約70%より大であってよい。

20

【0102】

28日目におけるパーセント生体外累積放出は、約75%～約100%、より一般的には約80%～約100%、さらに一般的には約85%～約95%であってよい。28日目におけるパーセント生体外累積放出は、約75%より大、より一般的には約80%より大、さらに一般的には約85%より大であってよい。

【0103】

35日目におけるパーセント生体外累積放出は、約85%～約100%、より一般的には約90%～約100%、さらに一般的には約95%～約100%であってよい。35日目におけるパーセント生体外累積放出は、約85%より大、より一般的には約90%より大、さらに一般的には約95%より大であってよい。

30

【0104】

1つの態様において、パーセント生体外累積放出は下記の特徴を有する：1日後に、約1%未満；4日後に、約7%未満；7日後に、約2%より大；14日後に、約30%より大；21日後に、約65%より大；28日後に、約80%より大；35日後に、約90%より大。他の態様において、パーセント生体外累積放出は下記の特徴を有する：1日後に、約3%未満；4日後に、約5%未満；7日後に、約2%より大；14日後、約35%より大；21日後に、約70%より大；28日後に、約85%より大；35日後に、約90%より大。

40

【0105】

図2および図10は、押出インプラントについてより低いバースト作用を示すことに加えて、28日後に、ウサギの眼における生体内で、または37 の食塩水における生体外で、それぞれ、活性剤のほぼ全てがインプラントから放出されたことを示す。さらに、図2および図10は、生体内（埋め込み時から）および生体外（37 の食塩水中への配置時から）の押出インプラントの活性剤放出プロフィールが、実質的に同じであり、ほぼS字状曲線を示し、28日間にわたって実質的に全ての活性剤を放出することも示す。1日目～ほぼ17日目に、曲線はほぼ上向きの曲率を示し（即ち、曲線の微分係数が、時間の経過と共に増加する）、ほぼ17日目以降、曲線はほぼ下向きの曲率を示す（即ち、曲線の微分係数が、時

50

間の経過と共に減少する)。

【0106】

これに対して、350  $\mu\text{g}$ および700  $\mu\text{g}$ デキサメタゾン圧縮タブレットインプラントについて図2に示されているプロットは、より高い活性剤初期バースト、一般にそれに続く放出の漸増を示している。さらに、図1および図5に示されているように、圧縮インプラントの埋め込みは、種々の時点における、押出インプラントからの活性剤の種々の硝子体中濃度を生じる。例えば、図1および図5に示されているように、押出インプラントを使用した場合、硝子体内薬剤濃度の漸増、プラトー、漸減が存在する。対照的に、圧縮タブレットインプラントの場合は、より高い初期活性剤放出、次に、時間の経過に伴うほぼ一定した減少が存在する。その結果、押出インプラントの硝子体内濃度曲線は、眼領域において、より持続的な活性剤レベルを生じる。

10

【0107】

35日以内に実質的に全ての治療薬を放出する前記インプラントに加えて、生分解性ポリマーマトリックスの組成を包含するがそれらに限定されないインプラント成分を変化させることによって、例えば下記のような任意の所望期間にわたって、治療薬を放出するようにインプラントを配合してもよい：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。

【0108】

押出インプラントの他の重要な特徴は、活性剤の種々の用量を使用して、活性剤の種々の濃度レベルが硝子体において得られることである。図8に示すように、硝子体における薬剤濃度は、700  $\mu\text{g}$ デキサメタゾン押出インプラントを使用した場合、350  $\mu\text{g}$ デキサメタゾン押出インプラントを使用した場合より有意に高い。圧縮タブレットインプラントの場合、種々の活性剤濃度が示されない。従って、押出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剤濃度をよりたやすく調節することができる。特に、インプラントを所定量の活性剤を送達する大きさにすることができるため、特定の用量-反応相関が得られる。

20

【0109】

適用

本発明のインプラントおよび方法によって治療しうる眼の医学的症状の例は、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感染症、多病巣性脈絡膜炎、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症(PVR)、交感性眼炎、フォークト-コヤナギ-ハラダ(VKH)症候群、ヒストプラスマ症、ブドウ膜拡散および血管閉塞であるが、そ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、血管閉塞性疾患、増殖性硝子体網膜症(PVR)および種々の他の網膜症のような医学的症状を治療するのに特に有効である。

30

【0110】

埋め込み(移植)方法

生分解性インプラントは、強膜における切開後に、ピンセット、トロカール、または他の種類のアプリケータによる配置を包含する種々の方法によって、眼に挿入しうる。ある場合には、切開せずにトロカールまたはアプリケータを使用しうる。好ましい態様において、手持形アプリケータを使用して、1つまたはそれ以上の生分解性インプラントを眼に挿入する。手持形アプリケータは一般に、18~30GAステンレス鋼針、レバー、アクチュエーターおよびプランジャーを有して成る。

40

【0111】

埋め込み方法は、針を使用して、眼領域内の標的領域に先ず接近することを一般に含む。標的領域、例えば、硝子体腔に一旦入ると、手持形装置のレバーを下に押して、アクチュエーターによりプランジャーを前方に動かす。プランジャーが前方へ移動すると共に、それによりインプラントが標的領域に押し入れられる。

【0112】

50

### 押出法

押出法の使用は、インプラントの大量製造を可能にし、ポリマーマトリックスに薬剤が均一に分散したインプラントが得られる。押出法を使用する場合、選択されるポリマーおよび活性剤は、製造に必要とされる温度、一般に少なくとも約50において安定である。押出法は、約25～約150、より好ましくは約60～約130の温度を使用する。

#### 【0113】

種々の押出法を使用して、ポリマーマトリックスへの活性剤分散の均一性を含む（これに限定されない）種々の特性を有するインプラントが得られる。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って、活性剤が漸進的により均一に分散したインプラントが一般に得られる。1つの押出法を使用した場合、温度、押出速度、ダイ形状およびダイ表面仕上げのような押出パラメータは、製造されたインプラントの放出プロフィールに影響を与える。

10

#### 【0114】

押出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、薬剤およびポリマーを室温で先ず混合し、次に、約0～約1時間、より一般的には約0～約30分間、さらに一般的には約5分～約15分間、最も一般的には約10分間にわたって、約60～約150、より一般的には約130の温度に加熱する。次に、インプラントを、約60～約130、好ましくは約75～110、より好ましくは約90の温度で押し出す。

#### 【0115】

好ましい押出法において、活性剤およびPLGAの粉末ブレンドを、約80～約130の温度に事前設定した一軸または二軸押出機に装填し、押出機における最小滞留時間で、フィラメントまたはロッドとして直接的に押し出す。次に、押し出されたフィラメントまたはロッドを、目的とする医学的症状の治療に適した活性剤の負荷投与量を有する小さいインプラントに切る。

20

#### 【0116】

##### DEX PS DDS

本発明は、後区炎症のような眼症状の治療のための一般的療法に関連した多くの問題（変動する薬物濃度、短い眼内半減期、および高レベルのコルチコステロイドへの長時間の全身的暴露を包含する）に対処することができる眼内薬剤送達システムを見出したことに基づいている。本発明の眼内薬剤送達システムは、活性医薬としてのデキサメタゾンの使用を含み、その場合、本発明の眼内薬剤放出システムは、デキサメタゾン後区薬剤送達システム（DEX PS DDS）と称することができる。DEX PS DDSは、毛様体輪注射（眼科医に周知の投与法）による後区への配置を意図している。DEX PS DDSは、微粉化デキサメタゾンを含む生分解性コポリマー、ポリ（乳酸グリコール酸）（PLGA）から構成することができる。DEX PS DDSは、デキサメタゾンを放出することができ、ほぼ35日間にわたって、約350～700 μgの総投与量を与える。これと比較して、他の投与経路（局所、眼周囲、全身および標準硝子体内注射）は、等レベルのデキサメタゾンを後区に送達するのにより高い1日用量を必要とし、しかも非標的器官がコルチコステロイドに暴露される。2滴のデキサメタゾン眼科用懸濁剤0.1%を1日に4回、両眼に局所投与することは、500 μg/日にほぼ相当する。全身的用量は、1,000 μg/kg/日もの量になりうる（Pinar V. Intermediate uveitis. Massachusetts Eye & Ear Infirmary Immunology Service. <http://www.immunology.meei.harvard.edu/imed.htm>.1998; Weisbecker CA, Fraunfelder FT, Naidoff M, Tippermann R, 編, 1999 Physician's Desk Reference for Ophthalmology, 第27版, Montvale, NJ:Medical Economics Company, 1998:7-8, 278-279)。DEX PS DDSを使用することによって、従来局所的、全身的または硝子体内療法に必要とされる用量と比較して、実質的により低い1日用量のデキサメタゾンを、後区に直接的に投与することができ、それによって、潜在的副作用を最小限にしうる。デキサメタゾンを放出する間に、ポリマーが時間の経過と共に徐々に完全に分解し、従って、患者の眼の後区に配置した後にDEX PS DDSを除去する必要がない。

30

40

#### 【0117】

50

眼の後区へのDEX PS DDSの送達を促進するために、DEX PS DDSを硝子体に直接的に送達するようにアプリケーションを設計した。DDSアプリケーションは、小中空ゲージ針small hollow gauge needleによる後区へのDEX PS DDSの配置を可能にし、それによって、手術および硝子体切開術における毛様体輪注射に関連した罹患率(morbidity)を減少させる。押出DEX PS DDSは、滅菌仕上げ製剤の製造の間にアプリケーションに配置される。DEX PS DDSアプリケーションシステムは、使い捨て装置であり得る。

## 【0118】

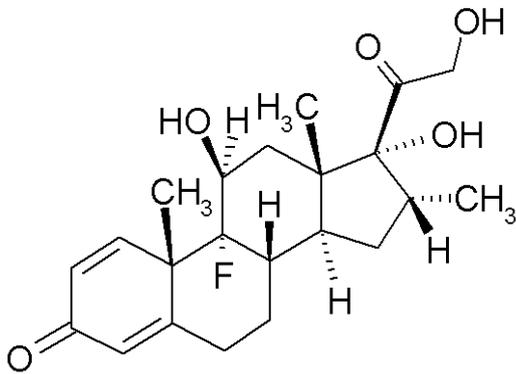
700 µgおよび350 µgデキサメタゾン後区薬剤送達システム(DEX PS DDSアプリケーションシステム)は、例えば、網膜中心静脈閉塞または網膜分枝静脈閉塞後の黄斑浮腫を有する患者の治療に使用することができる。

10

## 【0119】

デキサメタゾンは、Aventis Pharma, Montvale, New Jersey, U.S.A.から得られる。デキサメタゾンの化学名は、プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン-9-フルオロ-11,17,21-トリヒドロキシ-16-メチル-, (11, 16)であり、その化学構造は、下記のような概略図で表すことができる：

## 【化1】



20

デキサメタゾンの他の特徴は以下の通りである：

分子式： $C_{22}H_{29}FO_5$

分子量：392.47

キラリティー/立体化学：デキサメタゾンは8個のキラル中心を有し、光学活性である。

30

性状：白色またはほぼ白色、結晶性粉末

pHおよびpKa：デキサメタゾンはイオン化基を有していない。

融点：253 ~ 255

溶解性：水：実質的に不溶

エタノール：やや不溶

塩化メチレン：僅かに可溶

## 【0120】

デキサメタゾンの物理的および化学的特性に関する付加的情報は、最新のEuropean Pharmacopoeia (Ph. Eur.) に概説されている。

## 【0121】

40

本発明の実施形態は、DEX PS DDSと称することができる。DEX PS DDSは、硝子体内(即ち、後区、またはPS)使用のためのインプラント(薬剤送達システム、またはDDS)であり、デキサメタゾン(即ち、DEX)(原薬)および50:50ポリ(D,L-ラクチド-コ-グリコリド)PLGAのポリマーマトリックス(2種類のPLGA(50:50PLGAエステルおよび50:50PLGA酸)から構成)から成る。詳細については表1を参照されたい。この生分解性薬剤送達システムは、原薬を眼の後区に35日間にわたって放出するように設計される。DEX PS DDSは、アプリケーションシステムを使用して、眼の硝子体液に埋め込むことができる。

## 【0122】

デキサメタゾン350 µgおよび700 µgを含有する2つの用量レベルを、臨床試験で評価した。両方の用量レベルは、表2に示すように同じ配合を有する。それらは、同じバルクお

50

よび二段押出法を使用して製造されるが、適切な投与強度を得るために異なる長さにカットされる。

【表 1】

試料DEX PS DDSの質的組成

成分	品質標準	機能
デキサメタゾン	Ph. Eur.	活性成分
50:50PLGAエステル	Allergan, Inc.	生分解性長時間放出ポリマーマトリックス
50:50PLGA酸	Allergan, Inc.	生分解性長時間放出ポリマーマトリックス

10

【表 2】

試料DEX PS DDSの量的組成（バッチ配合物の製造）

成分	配合物番号	350 $\mu$ g	700 $\mu$ g	典型的80gバッチ量
		9635X	9632X	
デキサメタゾン		350 $\mu$ g (60%)	700 $\mu$ g (60%)	48g
50:50PLGAエステル（疎水性）		58 $\mu$ g (10%)	116 $\mu$ g (10%)	8g
50:50PLGA酸（親水性）		175 $\mu$ g (30%)	350 $\mu$ g (30%)	24g

20

## 【 0 1 2 3 】

DEX PS DDSに使用される原薬は、微粉化デキサメタゾンである。

## 【 0 1 2 4 】

DEX PS DDSは、2つの賦形剤（即ち、非活性成分）を含有することができ、該賦形剤は、Boehringer Ingelheimから得られる、同じ生分解性ポリマー50:50ポリ(D,Lラクチド-コ-グリコリド)（PLGA）の異なる2つのグレードとして存在することができる：50:50PLGAエステルおよび50:50PLGA酸。

## 【 0 1 2 5 】

した

ポリD,Lラクチド-コ-グリコリドは、15年以上にわたって非経口製品に使用され、吸収性縫合糸の主成分である。市販されている医用製品のいくつかの例を表3に示す。

30

【表3】

PLGAを含有する市販医薬品のリスト				
名称	製造会社	原薬	投与形態	投与方法
Vicryl (登録商標)	Ethicon	眼手術に使用される縫合糸		
Enantone (登録商標)	Tadeca	ロイプロレリン	ミクロスフェア 懸濁剤	注射 (SCまたはIM)
Prostap (登録商標)	Wyeth	酢酸ロイプロレリン	ミクロスフェア 懸濁剤	注射 (SCまたはIM)
Bigonist (登録商標)	Aventis	ブセレリン	インプラント	注射 (SC)
Somatuline (登録商標)	Beaufour Ipsen Pharma	酢酸ランレオチド	微粒子懸濁剤	注射 (IM)
Sandostatin (登録商標)	Novartis	酢酸オクトレオチド	ミクロスフェア 懸濁剤	注射 (IM)
Zoladex (登録商標)	Astra Zeneca	酢酸ゴセリリン	インプラント	注射 (SC)
Risperdal con sta (登録商標)	Janssen-Cilag	リスペリドン	微粒子懸濁剤	注射 (IM)
Decapeptyl (登録商標)	Ipsen	トリプトレリン		注射 (IM)
Gonapeptyl De pot (登録商標)	Ferring Pharmaceutical	酢酸トリプトレリン	微粒子懸濁剤	注射 (SCまたはIM)

10

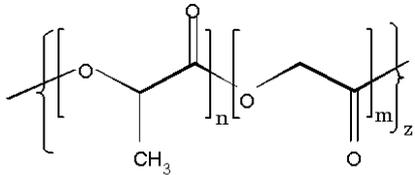
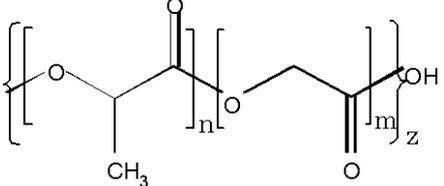
20

## 【0126】

PLGAは、ラクチド/グリコリドの比およびポリマー鎖末端に依存して、種々の銘柄で存在する。全てのPLGAは、主鎖加水分解（バルク侵食(bulk erosion)）によって分解し、分解生成物、乳酸およびグリコール酸は、最終的に、体によってCO<sub>2</sub>およびH<sub>2</sub>Oに代謝される。表2に示した2つのPLGAの組合せは、35日間にわたる原薬放出を得るために選択された。選択されたPLGAの一般的特性を表4に示す。

30

【表4】  
PLGAの一般特性

	50:50PLGAエステル	50:50PLGA酸
一般名	レゾマーRG502、PLG、PLGA、ポリ(乳酸-グリコール酸)、50:50ポリ(D, L-ラクチド-コグリコリド)、ポリ乳酸/ポリグリコール酸、ポリグラクチン 910	レゾマーRG502H、PLG酸末端、PLGA酸末端、50:50ポリ(D, L-ラクチド-コグリコリド)酸末端
構造	 <p>式中： n=m n=ラクチド反復単位の数 m=グリコリド反復単位の数 z=ラクチド-コグリコリド反復単位の合計数</p>	 <p>式中： n=m n=ラクチド反復単位の数 m=グリコリド反復単位の数 z=ラクチド-コグリコリド反復単位の合計数</p>
CAS番号	34346-01-5	26780-50-7
実験式	$[(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_2H_2O_2)_y]CH_3$ , x:y=50:50	$[(C_3H_4O_2)_x \cdot (C_2H_2O_2)_y]OH$ , x:y=50:50
性状	白色～灰色がかった白色の粉末	白色～ほぼ白色の粉末

10

20

## 【0127】

DEX PS DDSは、35日の長期間にわたって眼の後区にデキサメタゾンを放出するように設計された。この長期放出は、生分解性ポリマーマトリックスにデキサメタゾンを含有させることによって得られる。選択されたポリマーは50:50PLGAである。放出速度は、分子量および重量分布、ラクチド/グリコリド比、ポリマー鎖末端等のようないくつかの要因に依存するPLGAの分解速度に主に関連づけられる。PLGAの分解メカニズムは、体液（即ち、DEX PS DDSの場合の硝子体液）の存在によって誘発される加水分解である。

30

## 【0128】

初期の配合物は、注文合成されるPLGA（50/50比、エステル末端）の1つのグレードしか含有していなかった。その後、50:50PLGAエステル（初期PLGAに相当）と組み合わせた50:50PLGA酸と称されるPLGAの「酸末端」形が、所望の薬剤放出プロフィールを生じることが見出された。「酸末端」PLGAは、僅かにより高い親水性であり、従って、水中でより速く分解する。両方のポリマー主鎖は同じであるが、酸末端PLGAの生成に使用される重合法は、異なる連鎖停止剤を使用してポリマー鎖の末端にカルボン酸成分を生じることを含む。インプラントの生分解の際に、分解生成物は、両方のポリマーについて同じであり、即ち、乳酸およびグリコール酸である。提案される配合物の詳細は、前記に見出すことができる。さらに、DEX PS DDSの安定性も評価した。

40

## 【実施例】

## 【0129】

下記実施例は、本発明の使用法をより詳しく説明するものである。これらの実施例は、本発明の範囲を全く限定するものではなく、説明の目的で示すものであると理解すべきである。

## 【0130】

50

## 実施例1

## 圧縮タブレットインプラントの作製

微粉化デキサメタゾン (Pharmacia, Peapack, NJ) および微粉化疎水性末端50/50PLGA (Birmingham Polymers, Inc., Birmingham AL) を、正確に秤量し、ステンレス鋼混合容器に入れた。容器を密閉し、Turbulaミキサーに載せ、所定の強度、例えば96rpm、および所定の時間、例えば15分間で混合した。得られた粉末ブレンドを、一時に1単位の用量で (one unit dose at a time)、1個取り (single-cavity) タブレットプレスに装填した。プレスを事前設定した圧力、例えば25psi、および時間、例えば6秒間で作動させ、タブレットを形成し、室温でプレスから取り出した。デキサメタゾン/PLGA比は、全ての圧縮タブレットインプラントについて70/30 w/wであった。

10

【0131】

## 実施例2

## 押出インプラントの作製

微粉化デキサメタゾン (Pharmacia, Peapack, NJ) および非微粉化PLGAを、正確に秤量し、ステンレス鋼混合容器に入れた。容器を密閉し、Turbulaミキサーに載せ、所定の強度、例えば96rpm、および所定の時間、例えば10~15分間で混合した。非微粉化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混合物を含んでいた。得られた粉末ブレンドを、DACA Microcompounder-Extruder (DACA, Goleta, CA) に装填し、事前設定した温度、例えば115℃、およびスクリュウ速度、例えば12rpmに付した。フィラメントを誘導装置に押し出し、所定インプラント重量に対応する正確な長さにカットした。デキサメタゾン/全PLGA (親水性末端および疎水性末端) の比は、全ての押出インプラントについて60/40 w/wであった。

20

【0132】

## 実施例3

## インプラントを硝子体に配置する方法

20ゲージ微小硝子体網膜 (MVR) ナイフを使用して10~12時の間の位置で結膜および強膜を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区にインプラントを配置した。27ゲージ針を取り付けた1cc注射器を使用して、硝子体液50~100µLを除去した。適切なインプラント (薬剤送達システム、DDS) を事前装填した滅菌トロカールを、強膜切開部から5mm挿入し、次に、プッシュワイヤ (push wire) で所定位置に引き込み、後区にインプラントを配置した。次に、強膜および結膜を、7-0 Vicryl縫合糸で閉じた。

30

【0133】

## 実施例4

350µgデキサメタゾン圧縮タブレットインプラントからのデキサメタゾンの生体内放出  
実施例4は、押出インプラントと比較して、圧縮タブレットインプラントからの、デキサメタゾンの高い初期放出、および一般により低い硝子体内濃度を示す。350µg圧縮タブレットインプラント (350T) を、実施例3に記載したようにニュージーランド白ウサギの右眼に配置した。硝子体試料を定期的に採取し、LC/MS/MSによって分析して、生体内デキサメタゾン送達性能を測定した。図1に示すように、デキサメタゾンは、第1日 (142.20ng/mL) ~ 第35日 (2.72ng/mL) において、検出可能な平均硝子体内濃度に達し、デキサメタゾンの硝子体内濃度は、時間の経過に伴って徐々に減少した。

40

【0134】

硝子体試料に加えて、房水および血漿試料も採取した。350Tは、時間の経過と共に、房水デキサメタゾン濃度の漸減を示し、図3に示すように、第1日 (14.88ng/mL) ~ 第21日 (3.07ng/mL) において、検出可能な平均デキサメタゾン房水濃度を示した。房水におけるデキサメタゾンのレベルは、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強い相関関係にあったが、かなり低いレベルであった (約10倍低い)。図4は、血漿において、極微量のデキサメタゾンしか検出されなかったことを示す。

【0135】

50

## 実施例5

350 µgデキサメタゾン押出インプラントからのデキサメタゾンの生体内放出

実施例5は、押出インプラントからのデキサメタゾンの、より低い初期放出、および一般により持続性の硝子体内濃度を示す。350 µg押出インプラント（350E）を、実施例3に記載したようにニュージーランド白ウサギの右眼に配置した。硝子体試料を定期的に採取し、LC/MS/MSによって分析して、生体内デキサメタゾン送達性能を測定した。図1に関して、350Eは、第1日（10.66ng/mL）～第28日（6.99ng/mL）において、検出可能な平均硝子体液濃度を示した。350Tインプラントは、第1日（ $p=0.037$ ）において統計的に有意なより高いデキサメタゾン濃度を示し、一方、350Eは、第21日（ $p=0.041$ ）において統計的に有意なより高いデキサメタゾンレベルを示した。

10

## 【0136】

硝子体試料に加えて、房水および血漿試料も採取した。図3において、350Eは、数値が定量化限界(quantification limit)より低かった第35日を除いて、第1日（6.67ng/mL）～第42日（2.58ng/mL）において、検出可能な平均デキサメタゾン房水濃度を示した。概して、房水におけるデキサメタゾンのレベルは、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強い相関関係にあったが、かなり低いレベルであった（約10倍低い）。図4は、血漿において、極微量のデキサメタゾンしか検出されなかったことを示す。

## 【0137】

## 実施例6

700 µgデキサメタゾン圧縮タブレットインプラントからのデキサメタゾンの生体内放出

実施例6も、圧縮タブレットインプラントからの、デキサメタゾンの高い初期放出、および一般により低い硝子体内濃度を示す。700 µg圧縮タブレット投与形態（700T）を、実施例3に記載したようにニュージーランド白ウサギの右眼に配置した。硝子体試料を定期的に採取し、LC/MS/MSによって分析して、生体内デキサメタゾン送達性能を測定した。図5に示すように、700Tは、第1日（198.56ng/mL）～第42日（2.89ng/mL）において、検出可能な平均デキサメタゾン硝子体液濃度に達し、時間の経過に伴って硝子体内デキサメタゾン濃度の漸減を示した。

20

## 【0138】

硝子体試料に加えて、房水および血漿試料も採取した。図6に示すように、700Tは、時間の経過と共に房水デキサメタゾン濃度の漸減を示し、数値が定量化限界より低かった第35日を除いて、第1日（25.90ng/mL）～第42日（2.64ng/mL）において、検出可能な平均デキサメタゾン房水濃度に達した。房水におけるデキサメタゾンのレベルは、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強い相関関係にあったが、かなり低いレベルであった（約10倍低い）。図7は、血漿において、極微量のデキサメタゾンしか検出されなかったことを示す。

30

## 【0139】

## 実施例7

700 µgデキサメタゾン押出インプラントからのデキサメタゾンの生体内放出

実施例7は、押出インプラントからのデキサメタゾンの、より低い初期放出、および一般により高い硝子体内濃度を示す。700 µg押出インプラント（700E）を、実施例3に記載したようにニュージーランド白ウサギの右眼に配置した。硝子体試料を定期的に採取し、LC/MS/MSによって分析して、生体内デキサメタゾン送達性能を測定した。図5に示すように、700Eは、第1日（52.63ng/mL）～第28日（119.70ng/mL）において、検出可能な平均デキサメタゾン硝子体液濃度を示した。

40

## 【0140】

硝子体試料に加えて、房水および血漿試料も採取した。図6に示すように、700Eは、第1日（5.04ng/mL）～第28日（5.93ng/mL）において、検出可能な平均房水濃度に達した。房水におけるデキサメタゾンのレベルは、硝子体液におけるデキサメタゾンのレベルと強い相関関係にあったが、かなり低いレベルであった（約10倍低い）。図7は、血漿において、極微量のデキサメタゾンしか検出されなかったことを示す。

50

## 【 0 1 4 1 】

## 実施例8

インプラントを作製するための押出法

1. DEX PS DDSインプラントを、タブレット成形法、一段押出法および二段押出法によって作製した。

## 【 0 1 4 2 】

作製されたDEX PS DDSインプラントに使用した賦形剤（ポリマー）は、2銘柄の50:50ポリ(D,Lラクチド-コ-グリコリド)エステル末端および酸末端であった。両賦形剤は、医薬銘柄の非大要(non-compendial)物質であった。

## 【 0 1 4 3 】

インプラントを作製するのに使用した両50:50ポリPLGAエステルの3バッチの好ましい基準を、表Aに示す。インプラントを作製するのに使用した両50:50ポリPLGA酸の3バッチの好ましい基準を、表Bに示す。

## 【表 A】

50:50PLGAエステルの好ましい基準				
試験	基準	1001933	1004907	1004925
外見：色および形	白色～灰色がかった 白色	灰色がかった 白色	灰色がかった 白色	灰色がかった 白色
匂い	無臭～ほぼ無臭	ほぼ無臭	ほぼ無臭	ほぼ無臭
同定	$^1\text{H-NMR}$ スペクトル 基準への適合	適合	適合	適合
ポリマー組成				
DL-ラクチド単位	48～52%	51	51	51
グリコリド単位	52～48%	49	49	49
内部粘度	0.16～0.24 dl/g	0.24	0.19	0.19
水	□0.5%	適合	適合	適合
残留モノマー				
DL-ラクチド	□0.5%	適合	適合	適合
グリコリド	□0.5%	適合	適合	適合
残留溶媒				
アセトン	□0.1%	適合	適合	適合
トルエン	□0.089%	適合	適合	適合
合計	□0.1%	適合	適合	適合
スズ	□100ppm	30	31	35
重金属	□10ppm	適合	適合	適合
硫酸灰分	□0.1%	適合	適合	適合

10

20

30

40

## 【表 B】

## 50:50PLGA酸の好ましい基準

試験	基準	1006825	1008386	1009848
外見：色および形	白色～ほぼ白色	白色	白色	灰色がかった白色
匂い	無臭～ほぼ無臭	無臭	無臭	ほぼ無臭
同定	$^1\text{H}$ -NMRスペクトル 基準への適合	適合	適合	適合
ポリマー組成				
DL-ラクチド単位	48～52%	51	51	51
グリコリド単位	52～48%	49	49	49
内部粘度	0.16～0.24 dl/g	0.19	0.19	0.19
水	□0.5%	適合	適合	適合
残留モノマー				
DL-ラクチド	□0.5%	適合	適合	適合
グリコリド	□0.5%	適合	適合	適合
残留溶媒				
アセトン	□0.1%	適合	適合	適合
トルエン	□0.089%	適合	適合	適合
スズ	□200ppm	149	83	141
重金属	□10ppm	適合	適合	適合
硫酸灰分	□0.1%	適合	適合	適合
酸価	□6.5 mg <sub>KOH</sub> /g	11	9	12

10

20

## 【0144】

インプラントの製造に使用されるポリマーの好ましい基準

ポリマー組成：ラクチド/グリコリドの比率は、ポリマーの分解動態、従って、インプラントのデキサメタゾン放出プロフィールに、極めて重要であることが確認された。活性剤放出の一貫性を確実にするために、該比率を48～52% (wt%) の範囲に調節した。

30

## 【0145】

内部粘度：内部粘度は、ポリマーの分解動態、従って、インプラントのデキサメタゾン放出プロフィールに、極めて重要である。それは、ポリマー主鎖の大きさおよび大きさ分布（即ち、分子量および重量分布）の測度である。放出の一貫性を確実にするために、それを0.16～0.24dl/gの範囲に調節した。

## 【0146】

水：ポリマーの含水率は、貯蔵期間中のポリマーの安定性に影響を与え、ポリマーマトリックスの生分解の促進要因である。賦形剤および原薬（デキサメタゾン）の安定性を保証し、かつ（デキサメタゾン）放出プロフィールの一貫性を確実にするために、該含水率を0.5%未満に調節した。

40

## 【0147】

残留モノマー：残留モノマーは、ポリマー合成の終了を示し、0.5wt%未満に調節された。

## 【0148】

残留溶媒：

- アセトンは0.1wt%未満に調節した。
- トルエンは0.0890wt%未満を維持するように調節した。

## 【0149】

酸価：酸価は、PLGA酸ポリマーにおける鎖末端の数の測度である。酸ポリマー末端の

50

数は、インプラントの注入時の水分侵入を促進し、インプラントの放出プロフィールに影響を与える。放出プロフィールの一貫性を確実にするために、酸化を6.5mg KOH/gより高くなるように調節した。

【0150】

好ましいデキサメタゾン特性

デキサメタゾンの粒度および粒度分布は、DEX PS DDSの均質性の重要なパラメータであると考えられる。好ましいデキサメタゾン粒度分布は、少なくとも75%の、10 $\mu$ mより小さい（即ち、10 $\mu$ m未満の直径の）デキサメタゾン粒子を有する。より好ましいデキサメタゾン粒度分布は、少なくとも99%の、20 $\mu$ mより小さい（即ち、20 $\mu$ m未満の直径の）デキサメタゾン粒子を有する。インプラントにおける、そのような小さいデキサメタゾン粒子の使用は、インプラントにおける活性剤のより均一な分布（即ち、無集塊）を与え、それによって、インプラントを埋め込んだ際に、活性剤のより均一な放出が得られることを我々は見出した。

10

【0151】

デキサメタゾンに関する全てのPh. Eur. 試験に加えて、DEX PS DDSに使用したデキサメタゾンが好ましいかまたはより好ましい粒度および粒度分布を有することを確実にするために、粒度分析器および付加的分析法を使用して、デキサメタゾンに関する付加的試験を行った。

【0152】

本発明において、デキサメタゾンの均一性が放出特性に影響を及ぼすため、デキサメタゾン粒度および粒度分布は重要な要因である。

20

【0153】

本発明に使用されるデキサメタゾンが、0.50%の酢酸デキサメタゾン、0.25%のベタメタゾン、0.25%の3ケトデルタ4誘導体、および0.10%の任意の他の不純物を包含する1%の全不純物を含んで成ることも好ましい。

【0154】

一般的な80g製造バッチの典型的配合（タブレット成形法、一段押出法または二段押出法によって製造されるインプラントの製造に使用される）が、表2に示されている。350 $\mu$ gおよび700 $\mu$ g投与量に関して、バルク製造工程および最終滅菌工程は同じである。

【0155】

3種類の製造法のフローチャートを、図11に示す。

30

【0156】

2. 一段押出法を使用して、インプラントを作製した。連続押出、一段押出製造法において、微粉化デキサメタゾンおよび非微粉化ポリマーをブレンドし、二軸スクリュコンパウンド押出機に装填し、次に、設定した温度およびスクリュ速度に付した。フィラメントを誘導装置に押し出し、正確なDEX PS DDS重量に対応する正確な長さにカットした。この連続押出法は、タブレット成形法より高い制御可能性、かつ、より高い予測可能性である。これは、図12に示されているDEX PS DDSの生体外放出プロフィールに示されている。

【0157】

2ロットはタブレット成形法によって作製し、2ロットは一段押出法によって作製した4ロットの700 $\mu$ g DEX PS DDSを試験した。一段押出法を使用した場合、2つの用量の唯一の違いは、350 $\mu$ g用量フィラメントを700 $\mu$ g用量フィラメントと同じ押出物（同じ配合）からカットしたが長さは半分であることである。28日間における5つの時点で、各ロットからの12のDEX PS DDS単位を試験した。平均デキサメタゾン放出速度の標準偏差は、2つの押出ロットより2つのタブレット成形ロットに関してより大きいことが分かった。タブレット成形物に対する押出物に関して、放出プロフィールにおける標準偏差の3倍減少が観測された。さらに、初期バースト放出も、タブレット成形法によって作製したインプラントと比較して、一段押出法によって作製したインプラントに関して、減少する。

40

【0158】

50

これらの結果は、タブレット成形および押出DEX PS DDSからのデキサメタゾン放出を比較するウサギにおけるGLP生体内薬物動態試験において確認された。タブレット成形および一段押出DEX PS DDSが、同じ期間にわたって同じ量のデキサメタゾンを放出し、約35日間の送達を与えることが示された。

【0159】

タブレット成形法および一段押出法によって製造したDEX PS DDSをさらに特徴付けし比較するために、走査電子顕微鏡 (SEM) 写真を撮って、外見を評価した。図13は、一段押出DEX PS DDSが、タブレット成形インプラントより均質であることを示している。これによって、一段押出インプラントからのより一貫した生体外放出プロフィールが得られるだけでなく、増加した破砕抵抗性も得られることが分かった。テキストチャー分析器を使用して、タブレット形成インプラントと比較して一段押出インプラントを破砕するために、力の3倍増加 (1200g対400g) が必要であることを示された。これは、押出物が、取扱いに対して、より高い耐性であることを示す。

10

【0160】

さらに、一段押出法および二段押出法によって作製したDEX PS DDSは、25 /60%RHで保存した場合に最低12ヶ月 (および18~24ヶ月間もの長期間)、および40 /75%RHで最低6ヶ月間、安定であることが確認された。安定性は、下記に基づいて確認された：デキサメタゾン有効性、デキサメタゾン不純物 (酸、ケトン、アルデヒドおよび全不純物)、水分、アプリケーション作動力、インプラント破壊力/破壊エネルギー、および生体外溶解デキサメタゾン放出プロフィールおよび無菌性。

20

【0161】

3. 本発明者らは、下記のようにすることによって一段押出法を向上させた：(1)ブレンドする前に、ポリマーを微粉化し、(2)第一押出フィラメントをペレット化した後に、第二押出を付加する。50:50PLGA酸および50:50PLGAエステルの両方を微粉化した場合、許容されるDEX PS DDS均質性が得られた。均質性は、より均一かつ規則的な、ポリマーの溶解およびデキサメタゾン活性剤の放出を促進する。エアジェット法を使用して、PLGAを微粉砕した。図14は、微粉砕 (即ち、微粉化) PLGAおよび非微粉砕 (即ち、非微粉化) PLGAから作製したバッチの、バッチ間変動対バッチ内変動を示す。図14は、二段押出法がより優れた調節を可能にすることを明らかに示し、特に、バッチ内変動は、94.7%LC~107.0%LC範囲 (非微粉砕PLGA) から、98.9%LC~101.5%LC範囲 (微粉砕PLGA) に減少した。「LC」

30

【0162】

一段および二段押出法を比較した。図15に示すように、二段押出法によって作製したインプラントは、14日目までに約60%のデキサメタゾンを放出し、一段押出インプラントは、14日目までにデキサメタゾン装填量の約40%を放出したが、放出された全デキサメタゾンは21日目までに同等であった。従って、デキサメタゾンのより多い放出をより早く所望する場合は、二段押出法が、DEX PS DDSの好ましい製造法である。二段押出法は、所望フィラメントインプラントのより高い収量も与え、即ち、インプラントポリマーへのデキサメタゾンの均一分布を与える。

40

【0163】

二段押出インプラントの詳細な製造モードフローチャートを、図16に示す。DEX PS DDSの製造に使用される主要装置を表Cに示す。

## 【表C】

DEX PS DDSの製造に使用される主要装置

工程	目的	装置説明
1	両PLGAの微粉砕	ジェットミル
2	粉末ブレンド	振とう機
3	第一押出	押出機およびフォースフィーダ、プーラー アセンブリおよびフィラメントカッター
4	ペレット化	ステンレス鋼球およびボトルシェーカ
5	第二押出	押出機およびフォースフィーダ、プーラー アセンブリおよびフィラメントカッター
6	自動DDSカッティング および検査手順	ギロチンカッターおよび画像処理検査システム
7-8	アプリケーション組み立て	アプリケーション装填固定具およびヒートシーラー

10

4. 使用した二段押出法の詳細は以下の通りである。

(a) PLGA (レゾマ-RG502およびRG502H) の微粉砕

ジェットミル (振動供給装置) を使用して、プッシャーノズル、粉砕ノズルおよび粉砕ノズルに関してそれぞれ粉砕圧力60psi、80psiおよび80psiにおいて、30gのRG502 (50:50 PLGAエステル) を微粉砕した。次に、ジェットミルを使用して、プッシャーノズル、粉砕ノズルおよび粉砕ノズルに関してそれぞれ粉砕圧力20psi、40psiおよび40psiにおいて、60gのRG502Hを微粉砕した。RG502およびRG502Hの両方の平均粒度を、TSI 3225 Aerosizer DSP粒度分析器によって測定した。好ましくは、両方の粉砕ポリマーは20 μm以下の平均粒度を有すべきである。

20

【0164】

(b) PLGAおよびデキサメタゾンのブレンド

48gのデキサメタゾン、24gの微粉砕RG502Hおよび8gの微粉砕RG502を、96RPMに設定したTurbula振とう機で60分間ブレンドした。

30

【0165】

(c) 第一押出

(1) 合計80gのブレンドしたデキサメタゾン/RG502H/RG502混合物を、Haake二軸押出機のホッパーに添加した。Haake押出機を作動させ、下記のパラメータに設定した：

バレル温度： 105

ノズル温度： 102

スクリー速度： 120RPM

供給速度設定： 250

案内板温度： 50~55

循環水浴： 10

40

(2) フィラメントを収集した。第一フィラメントは、粉末ブレンドの添加から約15~25分後に得られた。最初の5分間の押出フィラメントを廃棄した。押出物がなくなるまで、残りのフィラメントを収集した；これは一般に3~5時間を要する。

【0166】

(d) ペレット化

96RPMに設定したTurbula振とう機および1つの19mmステンレス鋼球を使用して、前記工程3からのフィラメントを5分間ペレット化した。

【0167】

(e) 第二押出

(1) 全てのペレットを、同じホッパーに添加し、Haake押出機を作動させた。Haake押

50

出機を下記のパラメータに設定した：

バレル温度： 107  
ノズル温度： 90  
スクリー速度： 100RPM  
案内板温度： 60～65  
循環水浴： 10

(2) 押出物がなくなるまで、全ての押出フィラメントを収集した。これは一般に約3時間を要する。

【0168】

(f) 投与強度（350 μgまたは700 μg）へのバルクフィラメントの処理

フィラメントを適切な長さにカットすることによって、DEX PS DDSを350 μgまたは700 μg投与形態として調製した。

【0169】

(g) アプリケータへのDEX PS DDSの挿入

アプリケータ組立て工程の際に、DEX PS DDSを、アプリケータシステムに挿入した。全ての操作をクラス10000クリーンルームで行った。

【0170】

(h) DEX PS DDSアプリケータシステムの包装

組立てたDEX PS DDSアプリケータシステムを、乾燥剤の小さい袋を含有するフォイルパウチに入れ、ヒートシールした。滅菌前生物汚染試験のために、工程9の前に、試料を採取した。

【0171】

(i) DEX PS DDSアプリケータシステムの 線放射滅菌

完成DEX PS DDSアプリケータシステムおよび乾燥剤の小さい袋を含有するヒートシールしたフォイルパウチを、ボール箱に入れ、その箱を密閉した。これらの製品含有ボール箱の最終滅菌を、25～40kGyの範囲内の 線の線量に暴露することによって行った。各バッチからの試料を、Ph. Eur.およびUSP基準に従って、無菌性について試験した。

【0172】

(j) DEX PS DDSアプリケータのラベリング

一段および二段押出インプラントは、それぞれ表DおよびEに示される好ましい特性を有していた。

【表D】

第一押出に関する工程内管理結果

バッチ番号		03J001	03H004	03M001
バッチサイズ		80g	80g	80g
パラメータ	基準			
フィラメント密度	0.85～1.14g/cm <sup>3</sup>	1.03	1.01	1.04
均質性	85.0～115.0% <sup>(1)</sup>	99.3	100.5	98.7
有効性	97.0～103.0%ラベル強度	100.1	100.0	99.8
分解生成物	□1.5%合計	0.2	0.2	0.2
	□0.75%酸	検出せず	検出せず	検出せず
	□0.75%ケトン	□0.08	□0.10	□0.13
	□0.75%アルデヒド	□0.15	□0.10	□0.12

<sup>(1)</sup> 目的重量のパーセント

10

20

30

40

## 【表 E】

## 第二押出に関する工程内管理結果

バッチ番号		03J001	03H004	03M001
バッチサイズ		80g	80g	80g
パラメータ	基準	合格	合格	合格
外見	白色～灰色がかった白色	合格	合格	合格
フィラメント 密度	1.10～1.30 g/cm <sup>3</sup>	1.18	1.13	1.19
直径	□80% 0.0175～0.0185インチ	100	100	100
破壊力	□2g	9.88	9.38	9.52
破壊エネルギー	□0.9μJ	5.88	4.54	4.64
湿分	□1.0%	0.4	0.4	0.4
異物粒子	可視異物なし	合格	合格	合格
不溶物（単なる 参考として）	粒子数 直径□10μm 直径□25μm	17 0.5	26 1	26 0
デキサメタゾン 同一性	デキサメタゾンに関して肯定	肯定	肯定	肯定
有効性	95.0～105.0%ラベル強度	98.5	101.2	99.9
分解生成物	2%合計 □0.5%酸 □1.0%ケトン □1.0%アルデヒド	1.1 検出せず 0.4 0.7	0.6 検出せず 0.2 0.4	1.0 検出せず 0.4 0.5
デキサメタゾン 放出	表2.1.P.5.1-1参照	合格	合格	合格
バッチ番号		03J001	03H004	03M001
バッチサイズ		80g	80g	80g
パラメータ	基準			
均質性	85.0～115.0%ラベル強度（LS） 段階1 (n=10)： 1単位が範囲外であり、75%～125%LSまたはRSD□6.0%であれば、さらに20単位を試験する。 段階2 (n=20)： 1を超えない単位が範囲外であり、75%～125%LS、RSD□7.8%であれば合格。	97.0% 全ての数値 が範囲内	97.1% 全ての数値 が範囲内	98.0% 全ての数値 が範囲内

10

20

30

表Fは、DEX PS DDSインプラントおよびアプリケータの両方に関する付加的な好ましい基準を示す。

40

【表 F】  
好ましい基準

属性		基準
		白色～灰色がかった白色、細長状薬剤送達システム (DDS)、実質的に異物不含
破壊	力	最低2.0g
	エネルギー	最低0.85 $\mu$ ジュール
湿分		1%以下
異物粒子		可視異物なし
不溶物		単なる参考として粒子数を記録 (直径 $\square$ 10 $\mu$ mおよび $\square$ 25 $\mu$ m)
デキサメタゾン同一性		デキサメタゾンに関して肯定
デキサメタゾン有効性		90.0～110.0%LC
不純物		デキサメタゾン酸 0.5%HPLC領域以下 デキサメタゾンケトン 1.0%HPLC領域以下 デキサメタゾンアルデヒド 1.0%HPLC領域以下 全分解 2%HPLC領域以下
重量範囲		700 $\mu$ g用量 : 1.050mg～1.284mg (1.167mg+/-10%) 350 $\mu$ g用量 : 0.525mg～0.642mg (0.583mg+/-10%)
含量均一性		85%～115%ラベルクレーム
属性		基準
生体外溶解試験 (放出されたデキサメタゾン合計量の%)		範囲 : 24時間 : 10.0%以下 7日間 : 30.0%以下 14日間 : 25.0%～85.0%  21日間 : 50%以上
必要とされるアプリケータ作動力		5.0lbs以下

10

20

30

前記のように作製したインプラントおよびアプリケータが、好ましい基準のパラメータ内にあることが分かった。

【0173】

好ましいアプリケータ : DEX PS DDSを埋め込むのに使用される好ましいアプリケータが、2004年4月1日に公開された国際特許公開WO 2004/026106に示されている。アプリケータは、眼の後区にインプラントを挿入しやすくするように設計された。インプラントは、アプリケータの針に入れられる。アプリケータは、医師の手に快適に適合し、片手操作を可能にするように設計されている。アプリケータは、網膜ピンセット (retinal forceps) と同様の大きさであり、長さ165mm、幅13mmである。図17は、アプリケータの切取内部側面図であり、全ての部品の一般的な機能および位置を示している。

40

【0174】

レバーが下に押された際に、リンケージに力が加わり、それが崩壊し (collapse)、プランジャーを前方へ移動させて針に入れ、DEX PS DDSを押して後眼房に入れる。一旦DEX PS DDSが送達されたら、レバーがアプリケータハウジング内に留まって、使用を知らせ、どのような再使用も防止する。使用される針は22ゲージ薄壁皮下針である。シリコンオーリングが、針の中のスロットに配置されて、DEX PS DDSを針の中に保持し、結膜と接して眼の外側に留まる。空気が眼に入らないようにするために、アプリケータを排気するよう

50

に設計した。DEX PS DDSと針内壁との小さい隙間は、DEX PS DDSを送達する際に、空気が針を通過して後ろに動いたり、針から出たりすることを可能にする。この小さい隙間は、液体が針を通過して、眼から流れ出るのを防止する。使用中に患者に接触しうるアプリケーションの部品は、プランジャー、針およびオーリングである。プランジャーおよび針は、生物適合性であることが既知の、ヒト使用履歴を有する材料から製造される。オーリングの生物適合性は、細胞毒性試験によって評価した。

【0175】

アプリケーションは、インプラントを湿気から保護するように設計したパウチに、乾燥剤と共に包装される。次に、アプリケーションに充填されたインプラントを、線照射によって滅菌する。パウチは、保存期間中に製品を滅菌状態に維持することも確実にする。

10

【0176】

25~40kGy線量を使用して、フィルムパウチに包装したアプリケーション中で、DEX PS DDSを線照射によって最終滅菌する。制御放出に使用されるポリマーが湿分および熱に極めて感受性であり、非大要低温滅菌サイクル(non-compendial low temperature sterilisation cycles)でさえ分解するため、最終滅菌工程蒸気滅菌(オートクレービング)は使用しない。

【0177】

DEX PS DDSアプリケーションシステムは、1つのDEX PS DDSを送達することを意図した滅菌使い捨てアプリケーションである。DEX PS DDSは、組み立て工程の間に、アプリケーションの針に装填される。次に、アプリケーションを、乾燥剤と共にフィルムパウチに包装し、線照射によって最終滅菌する。

20

【0178】

本明細書に引用した全ての刊行物、特許および特許出願は、それぞれの刊行物、特許または特許出願が参照により本明細書に組み入れられることが明確にかつ個々に示されているのと同じ程度に、あらゆる目的のために全体として参照により本明細書に組み入れられるものとする。前記の発明を、理解しやすくするために説明および例によってある程度詳しく記載したが、本発明の開示に照らして、請求の範囲に記載した意図および範囲を逸脱せず、それらにいくつかの変更および修飾を加えることは当業者に明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0179】

30

【図1】デキサメタゾン350 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、ウサギの眼の硝子体におけるデキサメタゾン生体内濃度を示す。

【図2】デキサメタゾン350 $\mu$ gおよびデキサメタゾン700 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、ウサギの眼の硝子体におけるデキサメタゾン生体内累積パーセント放出を示す。

【図3】デキサメタゾン350 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、ウサギの眼の房水におけるデキサメタゾン生体内濃度を示す。

【図4】デキサメタゾン350 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、(ウサギの血液試料からの)血漿中のデキサメタゾン生体内濃度を示す。

40

【図5】デキサメタゾン700 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、ウサギの眼の硝子体におけるデキサメタゾン生体内濃度を示す。

【図6】デキサメタゾン700 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、ウサギの眼の房水におけるデキサメタゾン生体内濃度を示す。

【図7】デキサメタゾン700 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、(ウサギの血液試料からの)血漿中のデキサメタ

50

ゾン生体内濃度を示す。

【図8】デキサメタゾン350 $\mu$ gおよびデキサメタゾン700 $\mu$ gを含有する圧縮押出生分解性インプラントをウサギの眼の後区に埋め込んだ後の42日間にわたる、ウサギの眼の硝子体におけるデキサメタゾン生体内濃度を示す。

【図9】重量比40:0 疎水性末端/親水性末端PLGA(312-140-2)、重量比30:10 疎水性末端/親水性末端PLGA(312-140-4)、重量比20:20 疎水性末端/親水性末端PLGA(312-140-3)、および重量比0:40 疎水性末端/親水性末端PLGA(312-140-1)を有する60/40 w/w デキサメタゾン/PLGAインプラントからの、37 における食塩水へのデキサメタゾン生体外合計累積パーセント放出を示す。

【図10】60wt%デキサメタゾン、30wt%親水性末端PLGAおよび10wt%疎水性末端PLGAを有する6ロットの押出インプラントについて、37 における食塩水への、デキサメタゾン生体外累積パーセント放出を比較している。

【図11】本発明の範囲内の眼インプラントを製造するための、タブレットの製造工程、一段および二段押出法を示すフローチャートである。

【図12】タブレット成形法または一段押出法によって製造された眼インプラントについて、時間の経過に伴って生体外放出されたデキサメタゾンの累積量を示すグラフである。

【図13】タブレット成形法および一段押出法によって製造されたDEX PS DDSインプラントの走査電子顕微鏡写真(SEM)図である。

【図14】非微粉砕PLGAまたは微粉砕PLGAから製造したインプラントについて、%LC(全デキサメタゾンの%)のバッチ間変動対バッチ内変動の2つのグラフを示す。

【図15】一段押出法または二段押出法によって製造したDEX PS DDSインプラントからのデキサメタゾンの生体外放出を示すグラフである。

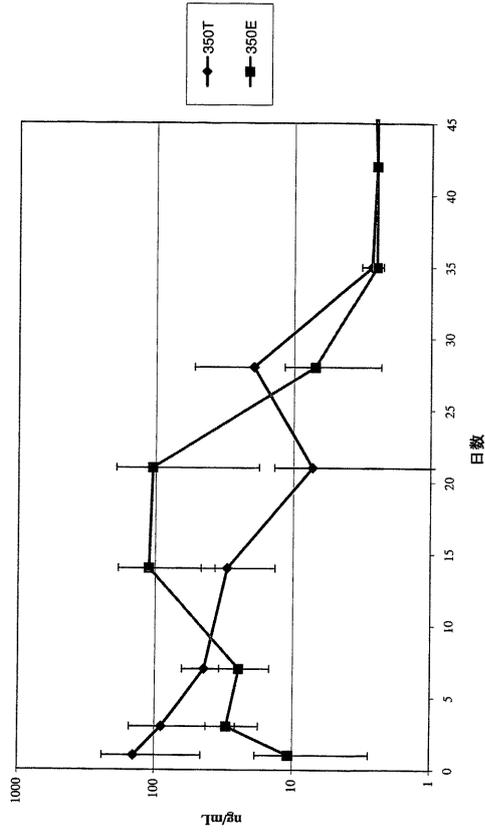
【図16】本発明の範囲内の眼インプラントを製造するための、二段押出製造工程を示すフローチャートである。

【図17】本発明の範囲内の眼インプラントを埋め込むためのアプリケーションの切取内部側面図である。

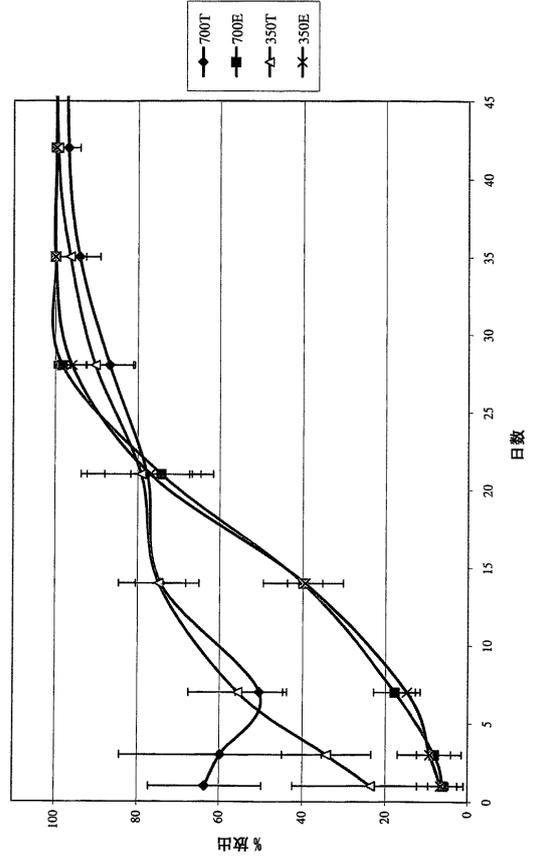
10

20

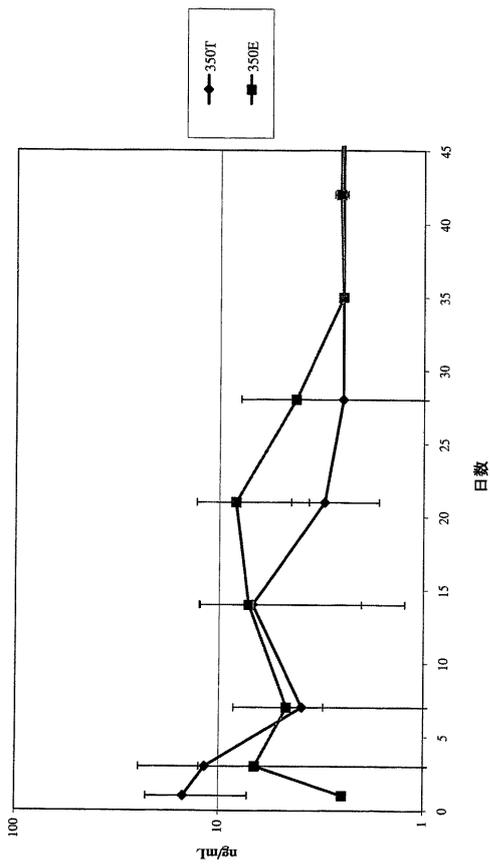
【 図 1 】



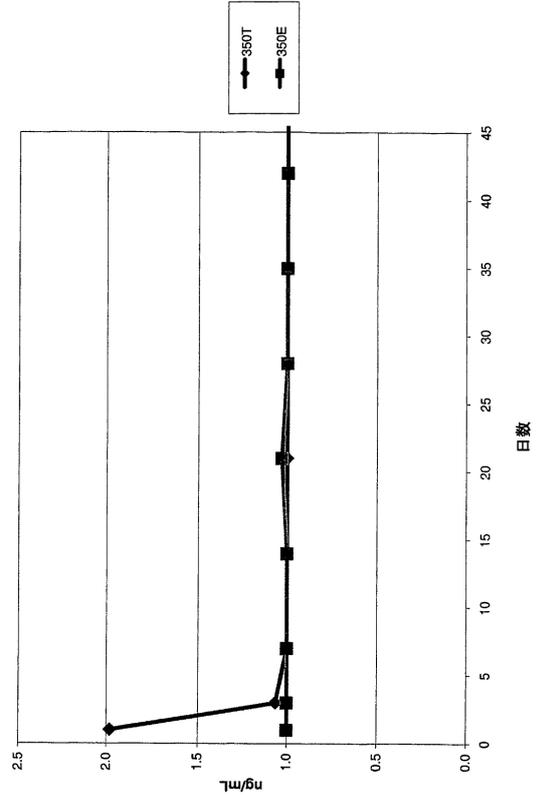
【 図 2 】



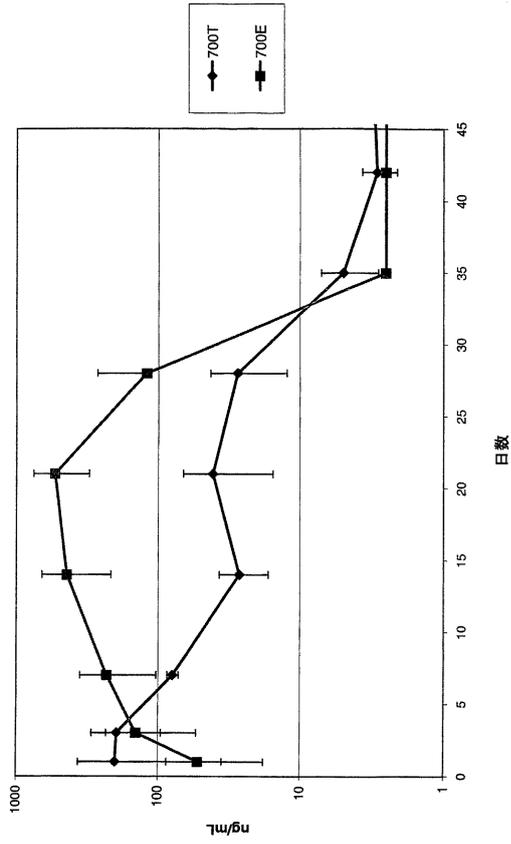
【 図 3 】



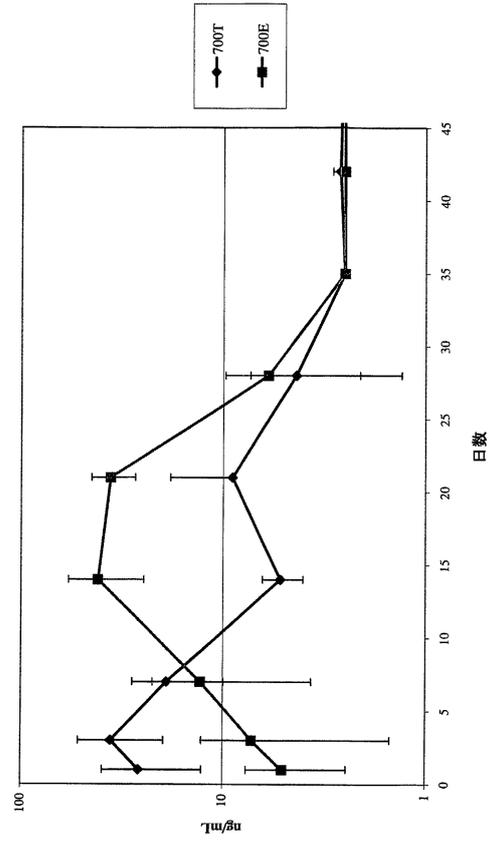
【 図 4 】



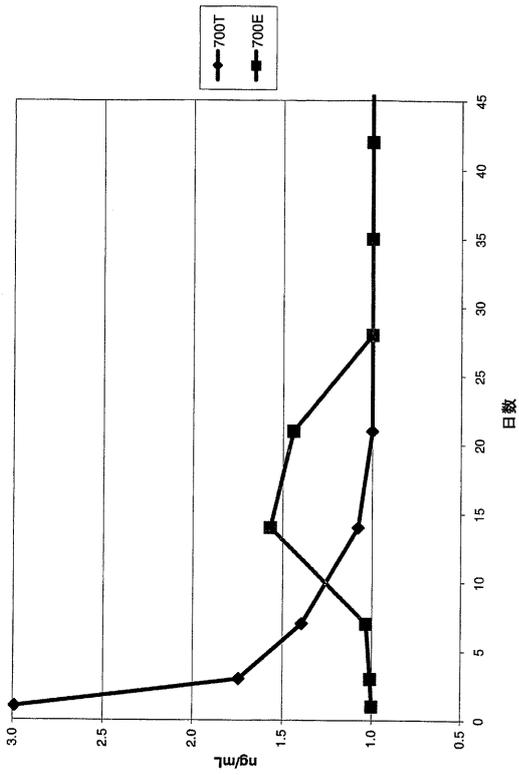
【 図 5 】



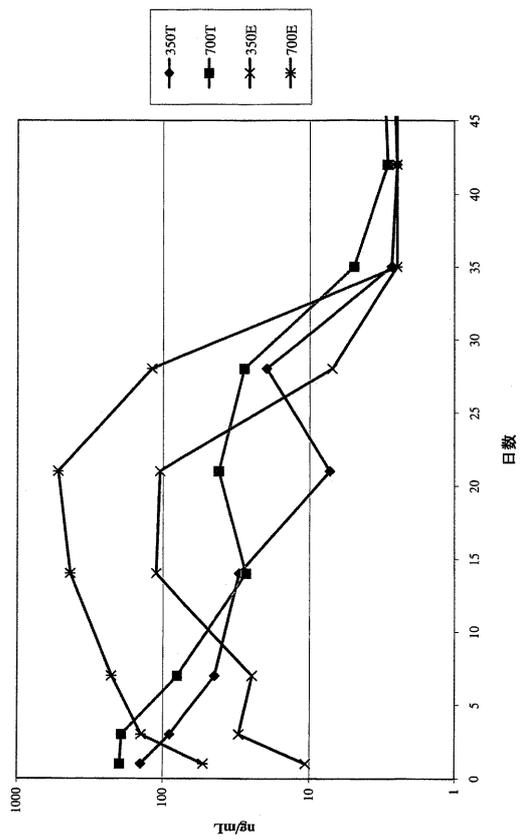
【 図 6 】



【 図 7 】

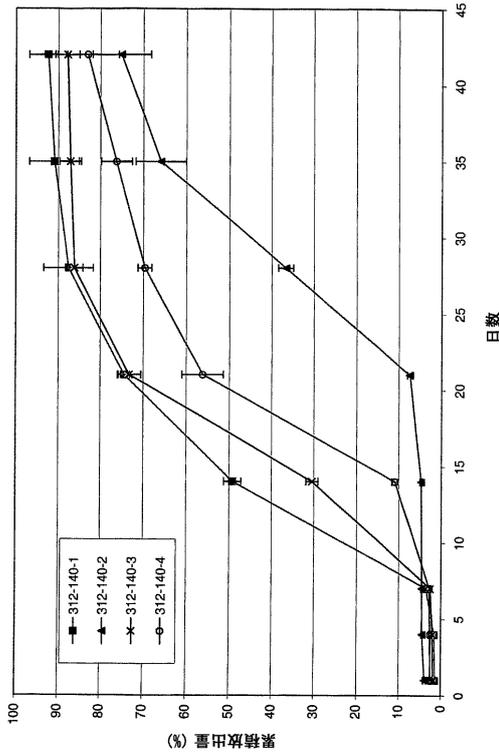


【 図 8 】

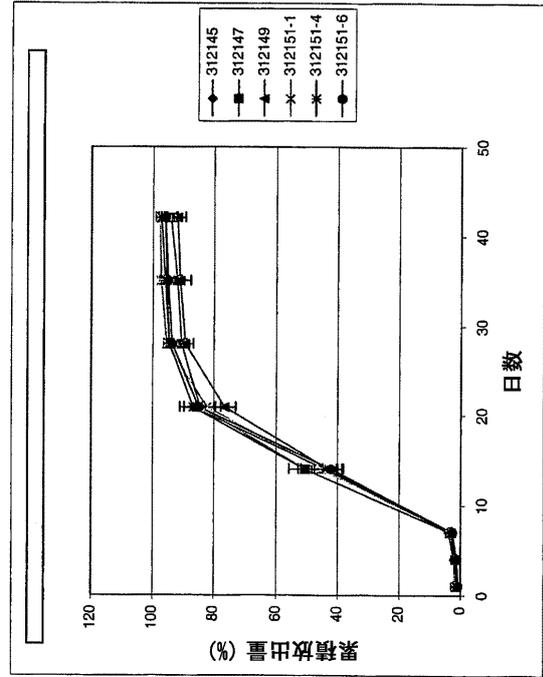


【 図 9 】

ロット 312140-1 (40%RG502H), 312140-2 (40%RG502), 312140-3 (20%RG502H, 20%RG502), および 312140-4 (10%RG502H, 30%RG502) の放出プロフィールの比較。全ての配合物は 60% デキサメタゾンである。

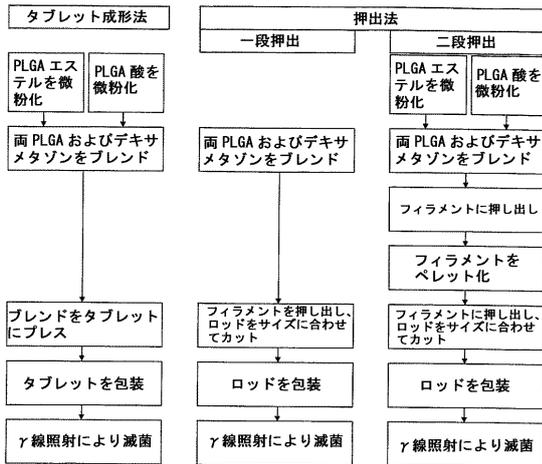


【 図 10 】



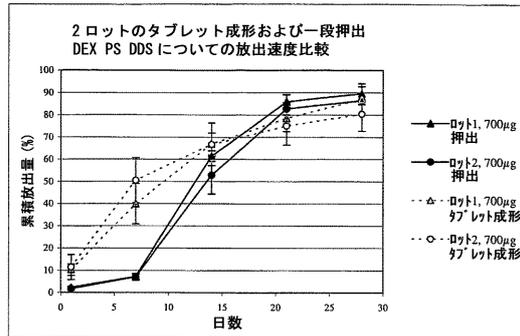
【 図 11 】

DEX PS DDS の製造に使用される方法



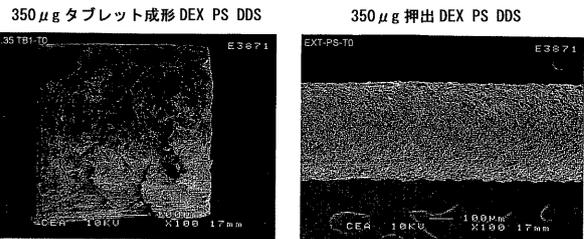
【 図 12 】

2 ロットのタブレット成形および一段押出 DEX PS DDS についての生体外デキサメタゾン放出速度比較



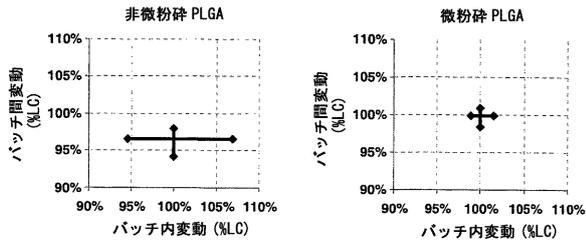
【 図 13 】

タブレット成形および押出 DEX PS DDS の SEM 写真



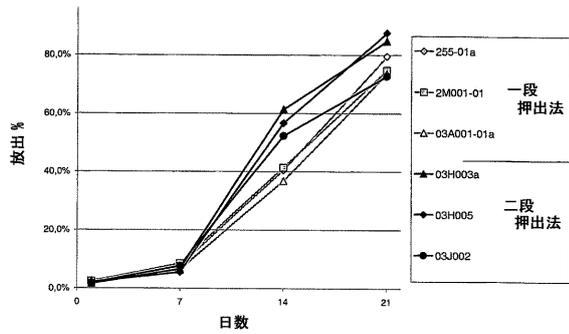
【 図 1 4 】

微粉砕および非微粉砕 PLGA から作製したバッチからの  
押出後の DEX PS DDS における含量均一性



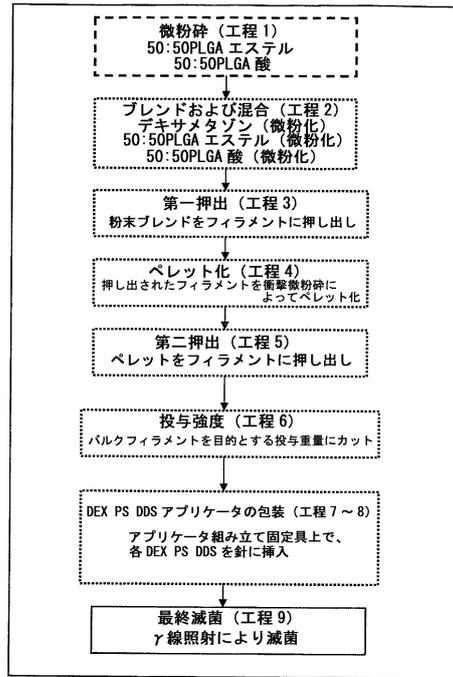
【 図 1 5 】

一段および二段押出によって作製した DEX PS DDS の生体外放出プロフィール



【 図 1 6 】

DEX PS DDS を製造する二段押出法のフローチャート

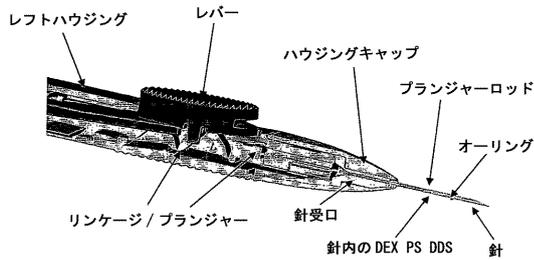


凡例

クリーンルームでの工程: □(波線) クラス 10000 クリーンルームの小室中; □(点線) クラス 10000 クリーンルーム中、□(実線) クリーンルーム中でない

【 図 1 7 】

DEX PS DDS アプリケーターシステムの切取内部図



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2005/026500

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> A61K9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/43785 A (OCULEX PHARMACEUTICALS, INC; WONG, VERNON, G) 6 June 2002 (2002-06-06)	1-19,21
Y	the whole document paragraphs '0055!', '0075!' - '0077!', '0081!' - '0084!'; examples 2,4 claims 1,8,10,11,14	20
X	US 2004/137059 A1 (NIVAGGIOLI THIERRY ET AL) 15 July 2004 (2004-07-15)	1-19,21
Y	the whole document paragraphs '0019!', '0030!', '0062!', '0063!', '0083!', '0084!', '0086!', '0092!' - '0096!', '0099!'; examples 2,5,7 claims 1,6,19	20
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>27 February 2006</b>		Date of mailing of the international search report <b>09/03/2006</b>
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 <b>Luangkhot, N</b>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2005/026500

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 5 773 021 A (GURLER ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30)	14-19
Y	the whole document column 1, lines 5-8 column 4, lines 13-15; claim 9; example 1	20
E	WO 2005/110362 A (ALLERGAN, INC; NIVAGGIOLI, THIERRY; SHIAH, JANE, GUO; LIN, QING) 24 November 2005 (2005-11-24) the whole document page 17, line 10 - page 18, line 5 page 24, lines 25-30 page 31, line 31 - page 32, line 1 page 33, line 25 - page 34, line 5 page 41, lines 1-31 claims 1,3,21,22,28,35	1-21
X	US 6 726 918 B1 (WONG VERNON G ET AL) 27 April 2004 (2004-04-27) cited in the application	1-19,21
Y	the whole document column 1, lines 15-23 column 12, lines 52-55; example 1 column 18, lines 20-24,26,27; example 6	20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2005/026500

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0243785	A	06-06-2002	AT 306951 T	15-11-2005
			AU 3649502 A	11-06-2002
			BR 0115772 A	13-01-2004
			CA 2429998 A1	06-06-2002
			DK 1339438 T3	13-02-2006
			EP 1339438 A2	03-09-2003
			JP 2004514702 T	20-05-2004
			JP 2004210798 A	29-07-2004
			US 2004137059	A1
BR 0406692 A	20-12-2005			
CA 2512315 A1	29-07-2004			
EP 1581193 A2	05-10-2005			
US 2005048099 A1	03-03-2005			
WO 2004062649 A2	29-07-2004			
US 5773021	A	30-06-1998	NONE	
WO 2005110362	A	24-11-2005	US 2005244467 A1	03-11-2005
US 6726918	B1	27-04-2004	AU 7316601 A	14-01-2002
			BR 0112361 A	20-05-2003
			CA 2414680 A1	10-01-2002
			EP 1296645 A2	02-04-2003
			JP 3628679 B2	16-03-2005
			JP 2004501954 T	22-01-2004
			WO 0202076 A2	10-01-2002
			US 2004057979 A1	25-03-2004

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 シアー・ジェーン・グオ

アメリカ合衆国 9 2 6 1 2 カリフォルニア州アーヴィン、ロックビュー・ドライブ 1 0 7 番

(72)発明者 ラウル・バガット

アメリカ合衆国 9 2 6 2 0 カリフォルニア州アーヴィン、フィルモア 4 7 番

(72)発明者 ティエリー・ニバジョリ

アメリカ合衆国 9 4 0 2 7 カリフォルニア州アサートン、ルピン・レイン 9 9 番

(72)発明者 リン・ペン

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、スウィート 5 0 5、オイスター・ポイント・ブールバード 4 0 0 番

(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、キプリング・ストリート 2 9 1 8 番

(72)発明者 デイビッド・エイ・ウェーバー

アメリカ合衆国 9 4 5 0 6 カリフォルニア州ダンビル、ブラックホーク・ドライブ 5 4 2 7 番

(72)発明者 ウェンディ・エム・ブランダ

アメリカ合衆国 9 2 7 8 0 カリフォルニア州タスティン、ノース・“ビー”・ストリート 1 5 8 番

Fターム(参考) 4C081 AB21 AC03 AC06 BA16 CA171 CC02 CE02 DA01 DC13

4C097 AA24 BB01 CC01 DD02 DD05 EE08

4C167 AA74 BB11 CC13 EE07 GG08 GG16 GG37 GG43 HH08 HH30